

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТЕРАПИИ И
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ – ФИЛИАЛ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ»
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Белковец Анна Владимировна

**ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ОЦЕНКА РИСКОВ РАЗВИТИЯ РАКА
ЖЕЛУДКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ И
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Курилович Светлана Арсентьевна

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН

Воевода Михаил Иванович

Новосибирск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	18
1.1 Рак желудка – терапевтическая проблема.	18
1.2 Хронический атрофический гастрит, ассоциированный с <i>H.pylori</i> инфекцией как фактор риска рака желудка.	21
1.3 Другие факторы риска рака желудка.	36
1.4 Генетическая предрасположенность к раку желудка.	39
1.4.1 Генетический полиморфизм провоспалительных цитокинов.	40
1.4.2. Генетический полиморфизм генов, контролирующих апоптоз.	43
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	48
2.1 Дизайн, материалы и методы исследования.	48
2.1.1 Случайная выборка населения 45–69 лет.	48
2.1.2 Серия исследований неинвазивной диагностики фенотипа гастрита в текущей клинической практике.	49
2.1.3 Серия случаев: пациенты с хроническим атрофическим гастритом.	49
2.1.4 Проспективное исследование «случай-контроль»	52
2.1.5 Серия случаев рака желудка против контроля.	54
2.2 Методы исследования.	56
2.2.1. Клинико-лабораторные методы исследования.	56
2.2.2 Методы молекулярно-генетического анализа.	57
2.2.3 Статистический анализ результатов исследования.	59
ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ЖИТЕЛЕЙ НОВОСИБИРСКА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.	62
3.1 Частота атрофического гастрита среди жителей Новосибирска в случайной выборке 45–69 лет.	62
3.1.1 Показатели «ГастроПанели» в анализируемой группе с позиций <i>H.pylori</i> инфекции, пола и возраста.	63

3.1.2 Диспептические симптомы в зависимости от <i>H.pylori</i> инфекции и биомаркеров «ГастроПанели»	70
3.2 Частота выявления атрофического гастрита в текущей клинической практике.	72
3.3 Особенности атрофического гастрита, выявленного с помощью серологического исследования.	96
3.3.1 Характеристика группы пациентов с атрофическим гастритом (<i>H.pylori</i> инфекция, биомаркеры атрофии, наследственность, употребление алкоголя, клинические проявления)	96
3.3.2 Сопоставление клинико-лабораторных данных с результатами морфологического исследования.	104
3.3.3 Гетерогенность выраженного фундального атрофического гастрита	106
3.3.4 Клинический случай.	109
ГЛАВА 4 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В РАЗВИТИИ РАКА ЖЕЛУДКА У ЖИТЕЛЕЙ НОВОСИБИРСКА В ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»	116
4.1 Прогностическая значимость биомаркеров атрофии в развитии рака желудка у жителей Новосибирска.	116
4.1.1 Уровень биомаркеров атрофии в группах «случай» и «контроль»	117
4.1.2 Пороговые значения (Cut-off) показателей «ГастроПанели» для риска рака желудка в группе «случай»	119
4.1.3 Стратификация риска рака желудка на основе анализа биомаркеров атрофии (индекс атрофии и классификация ABCD)	122
4.1.4 Некоторые факторы риска неинфекционных заболеваний в группах «случай» и «контроль»	125
4.2 Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов (IL1B и IL6) и генов, контролирующих апоптоз (CASP88 и TP53)	129
4.2.1 Полиморфизм – 511C/T (rs16944) гена IL1B.	129
4.2.2 Полиморфизм – 174G/C (rs1800795) гена IL6.	135
4.2.3 Полиморфизм – 652 6N ins/del гена CASP8.	140

4.2.4	Полиморфизм ARG72PRO 4 экзона антионкогена TP53.	144
4.2.5	Оценка риска рака желудка в многофакторном регрессионном анализе	148
ГЛАВА 5 ОЦЕНКА БИОМАРКЕРОВ АТРОФИИ И ДРУГИХ ФАКТОРОВ		
РИСКА, ПОЛИМОРФИЗМА КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ ПРИ РАКЕ		
ЖЕЛУДКА. ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ		
ФОРМИРОВАНИЯ ГРУПП РИСКА РАКА ЖЕЛУДКА.		
5.1	Биомаркеры атрофии и другие факторы риска у пациентов с раком	
	желудка (серия случаев)	154
5.1.1	Клиническая характеристика группы пациентов с раком желудка.	154
5.1.2	Морфологическая характеристика выявленных опухолей.	162
5.1.3	Биомаркеры атрофии и <i>H.pylori</i> инфекция у пациентов с раком	
	желудка.	164
5.2	Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов (IL1B и IL6) и генов,	
	контролирующих апоптоз (CASP8 и TP53) у пациентов с раком желудка	
	(исследование «случай-контроль»)	172
5.2.1	Полиморфизм – 511C/T (rs16944) гена IL1B.	173
5.2.2	Полиморфизм – 174G/C - rs1800795 гена IL6.	179
5.2.3	Полиморфизм – 652 6N ins/del гена CASP8.	185
5.2.4	Полиморфизм ARG72PRO 4 экзона антионкогена TP53.	189
5.3	Персоналифицированный алгоритм формирования групп риска рака	
	желудка.	197
ОБСУЖДЕНИЕ.		202
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.		233
ВЫВОДЫ.		242
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.		244
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.		245
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.		247
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.		275
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Опросник на выявление		
гастроинтестинальных жалоб.		287

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Несмотря на существенное снижение заболеваемости и смертности от рака желудка (РЖ) в течение последних 70 лет, эта патология по-прежнему занимает лидирующие позиции в мире среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) [70]. Около одного миллиона новых случаев РЖ, происшедших в 2012 г., поставили его на 4 место у мужчин и на 5 место у женщин среди наиболее часто встречаемых малигнизаций во всем мире. Как заболевание с плохим прогнозом, РЖ занимает третье место среди причин смерти у обоих полов во всем мире [70; 228].

В России, по данным московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена, в 2016 г. было впервые зарегистрировано 37 135 новых случаев РЖ, из которых 29 549 больных умерли в этом же году. Эти данные свидетельствуют о низкой выживаемости больных РЖ и объясняются, в значительной степени, поздней диагностикой заболевания в связи с отсутствием скрининга предраковых состояний (Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость, смертность), под ред. А. Д. Каприна, 2018). Так, РЖ в России диагностируется на III и IV стадиях заболевания в 66 % случаев и лишь 6,8 % пациентов с впервые диагностированным раком желудка выявляется на профилактических осмотрах. Выявлена неоднородность заболеваемости раком желудка в России, о чём свидетельствует соотношение её минимальных и максимальных показателей в разных регионах нашей страны, которые широко варьируются, достигая 6-ти кратных значений у мужчин и 3-х кратных значений у женщин [13].

Доказана длительность процесса канцерогенеза в желудке, начиная от поверхностного гастрита до развития атрофии желез слизистой, метаплазии, дисплазии и, в конечном итоге, развития аденокарциномы [81; 89]. Этот процесс занимает десятилетия и в основном связан с инфекцией, вызываемой *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) [21; 61; 81; 246]. Такая длительная история болезни потенциально открывает возможности для раннего выявления предраковых изменений и

своевременного медицинского вмешательства. Общеизвестен и тот факт, что уровень пепсиногенов сыворотки крови отражает функциональный и морфологический статус слизистой желудка [246]. Так, концентрация пепсиногена I (ПГ I) в сыворотке крови пропорционально уменьшается при развитии атрофии тела желудка. Исследование уровня ПГ I даёт информацию о состоянии желез фундального отдела желудка, пепсиногена II (ПГ II) всех отделов желудка, а их соотношение (ПГ I/ПГ II) отражает функциональный статус желудка и тесно коррелирует с прогрессированием атрофических изменений в слизистой [43; 269]. Метод с определением пепсиногенов позволяет идентифицировать хронический атрофический гастрит (ХАГ), являющийся основным предраковым состоянием, и может использоваться в массовом скрининге с выявлением групп с высоким риском рака желудка, требующих дальнейшего наблюдения с использованием базовых эндоскопических и морфологических методов [32; 40; 203].

Одним из наборов диагностических тестов, с помощью которых выполняется оценка содержания в сыворотке крови ПГ I, ПГ II и их соотношения (ПГ I/ПГ II), а также определение концентрации гастрина-17 и наличия IgG антител к *H. pylori* является «ГастроПанель» (Biohit, Финляндия). Высокая чувствительность и специфичность этого коммерческого набора показана в целом ряде исследований [206; 264; 279].

Исследования последних лет показывают, что серологический скрининг с использованием набора биомаркеров может служить надежным индикатором предопухолевой патологии и раннего рака желудка [32; 81; 87; 92; 263; 307]. Благодаря принятым в Японии национальным программам по борьбе с раком и проведению массового скрининга, включающего и серологические методы, отмечается самая высокая выживаемость при РЖ в мире, составляющая 53 %. В других же странах этот показатель не превышает 20 %. При этом возрастает доля выявленного раннего рака в общей структуре больных РЖ [309].

Количественный анализ пепсиногенов в крови для диагностики атрофического гастрита и оценки риска развития рака желудка используется, наряду с Японией, во многих развитых странах [81; 87; 92]. 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* [203]. Наиболее тяжелые случаи атрофии, оцениваемые по уровню 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 [128; 203; 285].

В последние годы все большее внимание уделяется генетическим факторам, которые не только определяют индивидуальный риск развития рака желудка, но и необходимы для понимания процессов канцерогенеза в целом. Доказательством генетической предрасположенности к РЖ служат результаты, полученные в исследованиях «случай-контроль» и в когортных исследованиях лиц с РЖ, показавшие увеличение риска РЖ у родственников первой степени родства в 2–3 раза [113; 114]. По данным ряда исследователей генетический полиморфизм таких воспалительных цитокинов, как интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин 1 β (IL-1 β) ассоциирован с риском развития специфических, ассоциированных с *H.pylori* инфекцией заболеваний, включая рак желудка [56; 163; 172; 308].

Некоторые исследователи продемонстрировали, что генетический полиморфизм генов, контролирующих клеточный цикл или апоптоз, повышает риск развития ЗНО [138; 139; 305]. Было показано, что мутация гена CASP8 сказывается на активности клеточной гибели и играет роль в патогенезе РЖ, особенно на поздних стадиях опухолевого роста [74; 78]. В то же время частота мутаций гена TP53 при ЗНО, включая РЖ, отличается в разных исследованиях, и данные по ассоциации связи Arg72Pro полиморфизма с риском развития рака остаются достаточно противоречивыми [37; 60; 291].

Таким образом, персонифицированная оценка рисков развития рака желудка с включением серологических и генетических параметров и учётом наследственной отягощённости явилась основанием для проведения настоящего исследования в г. Новосибирске с высокой *H.pylori* инфицированностью населения.

Степень разработанности темы диссертации

Неинвазивная диагностика атрофического гастрита, как основного предракового состояния, широко используется для выявления групп риска рака желудка [186; 263; 279; 307]. В качестве инструмента используются так называемые биомаркеры желудочной атрофии, включающие уровни ПГІ, ПГІІ, гастрин-17 и антител к *H.pylori* в сыворотке крови. Основные исследования по оценке биомаркеров атрофии для риска рака желудка выполнены в Японии и других азиатских странах, а также в некоторых странах Европы [92; 128; 263; 279; 307]. Однако серологические критерии выраженного фундального атрофического гастрита отличаются в разных исследованиях, что может быть связано, как с характеристиками *H.pylori*-инфекции и населения, так и с особенностями используемого метода определения пепсиногенов. Данные о влиянии полиморфизма кандидатных генов на риск развития рака желудка весьма противоречивы [37; 56; 60; 74; 139; 291; 308]. Необходимо отметить, что наибольшую прогностическую ценность для доказательства влияния любого фактора риска имеют проспективные исследования. Роль биомаркеров атрофии для риска рака желудка в проспективных исследованиях в России не изучалась.

Цель исследования

Разработать и научно обосновать персонифицированную оценку рисков развития рака желудка с использованием серологических и генетических параметров при высокой *H.pylori* инфицированности населения г. Новосибирска.

Задачи исследования

1. Изучить особенности атрофических гастритов у жителей г. Новосибирска с высокой *H.pylori* инфицированностью по результатам серологического исследования.
2. Оценить прогностическую значимость неинвазивной диагностики атрофического гастрита в проспективном исследовании «случай-контроль».
3. Установить отрезные точки биомаркеров атрофии и оценить систему стратификации риска рака желудка «ABCD» в проспективном исследовании.

4. Оценить значения биомаркеров атрофического гастрита при раке желудка.
5. Изучить ассоциации полиморфизма кандидатных генов (IL1B, IL6, CASP8, TP53) при атрофическом гастрите и раке желудка.
6. Разработать персонифицированный алгоритм формирования групп риска рака желудка.

Научная новизна

Результаты проведенного комплексного исследования выявили высокую частоту фундального атрофического гастрита при частом его асимптомном течении и высоком уровне *H.pylori* инфицированности, как в случайной выборке жителей г. Новосибирска 45–69 лет (10,2 % для выраженной атрофии и 7,7 % для умеренной атрофии), так и в текущей клинической практике у пациентов 18–83 лет (9,5 % для выраженной атрофии и 9,3 % для умеренной атрофии).

Впервые в России в проспективном исследовании «случай-контроль» показана важная прогностическая роль пепсиногена I и соотношения пепсиноген I / пепсиноген II для риска рака желудка. Так, определены отрезные точки биомаркеров атрофии (пепсиноген I – 55 мкг/л и соотношение пепсиноген I / пепсиноген II – 5) с помощью ROC анализа, определяющие риск рака желудка. Результаты исследования продемонстрировали пригодность системы «ABCD» для индивидуальной стратификации риска рака желудка.

Продemonстрирована гетерогенность хронического фундального атрофического гастрита с выявлением высокой доли (более 50 %) его аутоиммунного варианта, в том числе при *H.pylori* инфекции (44,4 %). Установлены пороговые значения уровней пепсиногена I (8,3 мкг/л) и гастрина-17 (52,4 пмол/л), позволяющие заподозрить наличие аутоиммунного варианта атрофического гастрита.

Выявлена высокая значимость полиморфизма 511C/T (rs16944) гена IL1B (носительство T/T генотипа и его ассоциации с низкими значениями пепсиногена I и соотношения пепсиноген I / пепсиноген II) для риска рака желудка.

Результаты проведенного исследования выявили совпадение возраста

прироста случаев рака желудка (по данным регистра рака г. Новосибирска) и низких показателей пепсиногена I и соотношения пепсиноген I / пепсиноген II (по результатам серологического скрининга атрофического гастрита в возрастных группах 45–50 лет), что позволило научно обосновать возраст начала активного выявления предраковых заболеваний желудка (35–40 лет), т. е. на 10 лет раньше до известного возможного развития предраковых изменений желудка.

У пациентов со случившимся раком желудка показана низкая диагностическая значимость маркеров атрофии (пепсиноген I, соотношение пепсиноген I / пепсиноген II).

На основании результатов проведенного комплексного исследования разработана и научно обоснована персонифицированная оценка и алгоритм формирования групп риска рака желудка с использованием неинвазивных биомаркеров (пепсиногена I, соотношение пепсиноген I / пепсиноген II, гастрин-17 и антител к *H.pylori*), генетических полиморфизмов, а также отягощённой наследственности и курения при высокой *H.pylori* инфицированности населения г. Новосибирска.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты проведенного исследования свидетельствуют о новых подходах к разработке и научному обоснованию персонифицированной оценки риска рака желудка при высокой *H.pylori* инфицированности населения.

Показана прогностическая ценность неинвазивной диагностики атрофического гастрита для риска рака желудка. Установлены отрезные точки биомаркеров атрофии и оценена система стратификации риска рака желудка «ABCD».

Включение серологических и генетических параметров позволит персонифицировать риск рака желудка.

Установление отрезных точек пепсиногена I и гастрин-17 выделяет пациентов с возможным аутоиммунным гастритом, что позволяет своевременно верифицировать это заболевание.

Научно обоснован возраст 35–40 лет для скрининга предраковых

заболеваний желудка.

При случившемся раке желудка выявлена низкая диагностическая значимость серологических биомаркеров атрофии.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационное исследование состоит из нескольких фрагментов: для изучения частоты и особенностей атрофического гастрита проведено исследование случайной выборки жителей Новосибирска 45–69 лет (246 человек) в рамках кросс-секционного одномоментного исследования международного проекта NARIEE, проводимого в 2003–2005 гг. (9 360 человек: Кировский, Октябрьский районы) и в текущей клинической практике у лиц 18–83 лет (1 171 человек). В исследовании «серия случаев» из 1 171 человек пациенты с серологическими признаками атрофического гастрита (92 человека) были обследованы более детально. При обследовании использовались современные клиничко-функциональные, инструментальные, лабораторные и статистические методы анализа полученных данных. Протоколы исследований одобрены этическим комитетом ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН (протокол № 41 от 30 октября 2012 года).

Оценку прогностической значимости биомаркеров атрофии для риска рака желудка проводили в проспективном исследовании «случай-контроль», когда в 2012 г. были сопоставлены две базы данных: база регистра рака (случившиеся случаи рака желудка с 2003–2011 гг. в Кировском и Октябрьском районах) и база данных на когорту лиц, обследованных на проекте NARIEE. Для выявления серологических маркеров РЖ был использован дизайн «гнездовой случай-контроль». Методом случайных чисел из базы данных когорты NARIEE 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»: всего 156 случаев (52 – основная группа, 104 – контрольная группа).

Анализ биомаркеров атрофии и других факторов риска при раке желудка проводили в исследовании «серия случаев» пациентов с РЖ (85 человек). Для

этой группы было проведено исследование «случай-контроль», где образцы ДНК пациентов с раком желудка и образцы ДНК из контрольной группы, подобранные по полу и возрасту из базы HAPIEE, MONICA были прогенотипированы (IL-6, IL1B, CASP8 и TP53).

Применение современных методов обследования больных и использование информативных методик статистического анализа позволили получить достоверные данные и сформулировать обоснованные выводы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработана персонифицированная оценка риска развития рака желудка у лиц с высокой *H.pylori* инфицированностью.
2. Выявлена прогностическая значимость биомаркеров атрофии и полиморфизма гена IL1B, а также полиморфизма гена TP53, отягощённой наследственности и курения для определения риска рака желудка.
3. Отмечена клиническая значимость гетерогенности фундального атрофического гастрита с высокой долей аутоиммунного варианта.
4. Разработанный персонифицированный алгоритм способствует формированию групп риска рака желудка.

Степень достоверности

Для изучения частоты и особенностей атрофического гастрита в «НИИТПМ» была обследована случайная выборка жителей Новосибирска 246 человек в рамках международного проекта HAPIEE (из 9 360 человек в возрасте 45–69 лет). Объём необходимой для решения поставленных задач выборки был рассчитан по формуле [65]:

$$n = (15,4 \times p \times (1 - p) + W^2),$$

где: n – требуемый размер выборки,

p – ожидаемая частота результата,

W – ширина 95 % доверительного интервала.

Предполагаемая частота атрофического гастрита в мире во взрослой популяции (старше 45 лет) варьируется от 5 до 14 % [283]. Требуемая ширина 95 % доверительного интервала = $(8 \pm 4) \%$. Таким образом, размер выборки составил 246 человек. Согласно современным нормативам статистического анализа, объём выборки был достаточным для выполнения задач исследования и определялся с учетом требований к надёжности и достоверности получаемых результатов.

Степень достоверности полученных результатов проведённого исследования определяется соответствием дизайна исследования критериям доказательной медицины, большим по численности исследуемым группам, высоким методическим уровнем выполненных исследований и высококачественным проведением лабораторных исследований по протоколам международных проектов. Статистические методы адекватны поставленным задачам, статистическая обработка фактического материала включала создание баз данных, автоматизированную проверку качества подготовки информации и статистический анализ с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 11.0, STATA.

Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными. Результаты исследования опубликованы в реферируемых изданиях и не получили критических замечаний.

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены и представлены на: Европейской гастронеделе (Барселона, Испания, 2010.); Европейской конференции «Бриджинг митинг в гастроэнтерологии» (Берлин, Германия, первая премия за лучший стендовый доклад – 2010; 2013; 2014); Международном совещании по проекту «ГИСТАР» (Рига, Латвия, 2012); 10-м международном конгрессе по раку желудка (Верона, Италия, 2013); Европейской рабочей группе по изучению *H.pylori* (EHPSG) (Мадрид, Испания, 2013); американской гастроэнтерологической неделе (DDW-2014) (Чикаго, США, 2014); совещании рабочей группы CANCON (Gastric Cancer Scrining Group) (Рига, Латвия, 2015);

международной конференции EMBO Workshop “Cellular and molecular mechanism of tumor – microenvironment crosstalk” (Томск, 2015); 20-й, 22-й и 23-й Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2014, 2016, 2017); Научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (Москва, 2014, 2015, 2017); совете экспертов Российской Гастроэнтерологической ассоциации «Алгоритм ведения пациентов с хроническим гастритом» (Москва, 2014); 15-м Юбилейном, 19-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2013» (Санкт-Петербург, 2013, 2017); 13-м съезде НОГР (Санкт-Петербург, 2013); 2-м, 3-м и 4-м Сибирском съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2010, 2012; 2014); 3-м съезде геронтологов и гериатров России (Новосибирск, 2012); Международной конференции «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» (Севастополь, 2011); Сибирском научном гастроэнтерологическом форуме «Новые рубежи гастроэнтерологии» (Новосибирск, 2010, 2013; 2016); Региональной конференции «Предопухолевые заболевания органов пищеварения» (Томск, 2011); Сибирской Ярмарке – «Сибмед 2011» (Новосибирск, 2011); Научной юбилейной сессии НИИ терапии СО РАМН (Новосибирск, 2011); 7-й научно-практической конференции «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения болезней внутренних органов» (Новосибирск, 2013); выездной сессии Национальной школы гастроэнтерологов» (Новосибирск, 2017); школе РНМОТ: «Диагностика и лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта в практике врача-терапевта» (Новосибирск, 2017); краевой научно-практической конференции «Современные проблемы гастроэнтерологии» (Барнаул, 2018); 12-ой научно-практической конференция «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения болезней внутренних органов. Междисциплинарные проблемы» (Новосибирск, 2018).

Диссертационная работа апробирована на расширенном семинаре с участием лабораторий гастроэнтерологии, молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, профилактической медицины, неотложной терапии, клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний,

клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических заболеваний, психологических и социальных проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (Новосибирск, 2018).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», номер государственной регистрации АААА-А17-117112850280-2.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практику работы клиники НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, гастроэнтерологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» для выявления групп риска рака желудка. Основные положения работы используются в учебном процессе учебного отдела НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН и на кафедре терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. По результатам диссертации написаны и апробированы две новые медицинские технологии: «Способ неинвазивной оценки функционального состояния желудка с помощью диагностической системы «ГастроСкрин-3», 2015 г. и «Способ неинвазивной диагностики предракового состояния (фундальной атрофии) с помощью диагностической системы «ГастроСкрин-3», 2016 г. По результатам диссертации написаны методические рекомендации для врачей и зарегистрирована база

данных пациентов с атрофическим гастритом («Клинические, серологические и инструментально-диагностические характеристики пациентов с атрофическим гастритом в Новосибирской области» – свидетельство № 2014621031 от 23.07.2014).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 13 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 8 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 289 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Список литературы представлен 314 источниками, из которых 278 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 122 таблиц и 26 рисунков.

Личный вклад автора

Лично автором выполнены: обработка данных литературы по теме диссертации, обработка и анализ материалов исследования, набор и ведение пациентов с хроническим атрофическим гастритом, частичный набор пациентов с раком желудка, создание баз данных пациентов с атрофическим гастритом и раком желудка. Статистическая обработка данных произведена совместно с математиком НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ст. н. с. Лилией Валерьевной Щербаковой.

Автор выражает глубокую благодарность научным консультантам и наставникам д-ру мед. наук, профессору Светлане Арсентьевне Курилович и д-ру мед. наук, профессору, академику РАН Михаилу Ивановичу Воеводе в

разработке данной проблемы, за профессиональную и человеческую поддержку на всех этапах работы.

Автор высказывает слова искренней признательности д-ру мед. наук, профессору, академику РАН Юрию Петровичу Никитину, д-ру мед. наук, профессору, член-корреспонденту РАН Юлии Игоревне Рагино, д-ру мед. наук, профессору Владимиру Николаевичу Максимову, д-ру мед. наук, профессору Софье Константиновне Малютиной, д-ру мед. наук Олегу Вадимовичу Решетникову, канд. мед. наук Яне Владимировне Полонской, д-ру мед. наук Елене Владимировне Каштановой за активное содействие в подготовке настоящей работы. Автор благодарит НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (зам. директора по науке, д-ра биол. наук, профессора Чердынцеву Надежду Викторовну, д-ра мед. наук Черемисину Ольгу Владимировну) и НУЗ «ДКБ на станции Новосибирск-главный» (зам. директора по терапии, канд. мед. наук Андрюшину Наталью Анатольевну) за помощь в наборе пациентов с раком желудка.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Рак желудка – терапевтическая проблема

В 1930-е годы рак желудка (РЖ) был основной причиной смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) в Европе и США. В течение последних 70 лет отмечается существенное снижение этих показателей во всех развитых странах, но, несмотря на это, РЖ занимает в мире лидирующие позиции среди всех ЗНО, как по заболеваемости, так и по смертности [1; 70].

По данным глобальной статистики рака – GLOBOCAN (Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide в 2012) около одного миллиона новых случаев РЖ, случившихся в 2012 г. (952 000 случаев, 6,8 % всех раков) во всем мире, поставили это ЗНО на 5 место среди наиболее часто встречаемых малигнизаций во всем мире [70]. Заболеваемость РЖ отличается в разных регионах мира от низкого уровня в странах Южной Азии, Северной и Восточной Африки, Северной Америки, Западной Европы, Австралии и Новой Зеландии до высокого уровня в странах Восточной Азии, Восточной Европы и Южной Америки [70]. Например, в Японии мировой стандартизованный показатель заболеваемости РЖ составляет 44,1 случая на 100 000 населения в год (69,2 у мужчин и 28,6 у женщин) в сравнении с Нидерландами, где заболеваемость РЖ существенно ниже – 6,9 случаев на 100 000 человек в год [70; 89]. Ещё в 80-х годах было показано, что миграция из районов с высоким риском РЖ в регионы с низким риском, например из Японии в США, демонстрирует значимое снижение риска РЖ, что может быть связано с изменением образа жизни и диетических особенностей [223].

Рак желудка является заболеванием с плохим прогнозом, поэтому является третьей причиной смерти от рака у обоих полов во всем мире (736 000 смертей, 9,7 % от всех ЗНО). Наиболее высокий уровень смертности приходится на Восточную Азию (28,1 на 100 000 у мужчин и 13,0 на 100 000 у женщин) и наиболее низкий уровень смертности на Северную Америку (2,8 и 1,5, соответственно) [70; 71].

Выделяют две основные локализации карцином желудка: проксимальная (кардиальная) и дистальная (некардиальная) [89]. С 1970 года наблюдается снижение заболеваемости дистальным РЖ и увеличение заболеваемости проксимальным РЖ особенно у мужчин, проживающих в западных странах [68]. Так, в Великобритании и США кардиальный РЖ выявляется у половины больных РЖ. Эта тенденция касается и рака пищевода, при котором главными этиологическими факторами являются ожирение, гастроэзофагеальный рефлюкс и пищевод Барретта [40; 68].

В 2015 г. в России зарегистрирован 37 851 новый больной РЖ. Среди всех ЗНО на долю рака желудка приходилось 7,9 % у мужчин и 5,1 % у женщин. В 2015 г. в России у мужчин в возрасте 40–54 года РЖ занял 2 ранговое место (8,0 %) среди всех ЗНО и 3 место в возрасте 55 лет и старше. У женщин 5 место в возрасте 55–69 лет (4,5 %) и 3 место в группе 70–84 года (7,3 %) и 85 лет и старше (8 %) [1]. Несмотря на снижение абсолютного числа вновь выявленных больных РЖ у лиц обоего пола, Россия по-прежнему занимает ведущие позиции по заболеваемости этой патологией, особенно в возрастных группах старше 45 лет [1; 13]. Соотношение минимальных и максимальных показателей заболеваемости РЖ в разных регионах нашей страны широко варьирует и достигает 6-ти кратных значений у мужчин и 3-х кратных у женщин [13]. В Новосибирской области заболеваемость РЖ у мужчин составила 25,6 (38 место в стране) и у женщин 11,5 (25 место в стране) на 100 000 населения [13]. В структуре умерших от ЗНО доля РЖ составила 10,6 % (3 место после рака легкого и КРР). Стандартизованные показатели смертности от РЖ в России в 2015 году (18,0 и 7,3 на 100 000 населения, соответственно у мужчин и женщин) [1]. По данным московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена в 2016 г. в России из 37 135 человек, зарегистрированных с РЖ, умерли 29 549 больных РЖ, что свидетельствует о плохой выживаемости в связи с поздней диагностикой РЖ и отсутствием скрининга предраковых состояний [14]. Так, рак желудка в России диагностируется на III и IV стадиях заболевания в 66 % случаев и лишь 6,8 % пациентов с впервые диагностированным РЖ выявляется на профилактических осмотрах [13]. В исследовании, проведённом в Новосибирске,

была также выявлена поздняя диагностика РЖ: на III и IV стадиях заболевания в 70 % случаев [29]. Это может быть отчасти связано с отсутствием или неспецифичностью симптомов на начальных стадиях заболевания и сопровождается ограничением лечебных мероприятий. Показано, что в случае диагностики раннего РЖ (с поражением до подслизистого слоя, рак *in situ*) 5-ти летняя выживаемость пациентов в Японии достигает 95 %. Так, при высоких показателях уровня заболеваемости РЖ в Японии (45,8 у мужчин и 16,5 у женщин на 100 000 населения), уровень смертности составляет 18,8 у мужчин и 7,3 у женщин на 100 000 населения [70]. В противоположность Японии, при диагностике РЖ на ранних стадиях в США, 5-ти летняя выживаемость отмечается только в 10 % – 20 % случаев [260]. Таким образом, иммуногенетические факторы хозяина могут также влиять на прогноз заболевания. Это подтверждает и американское исследование, продемонстрировавшее лучший прогноз у пациентов с РЖ азиатского происхождения, в сравнении с неазиатами [49].

Таким образом, заболеваемость и смертность от РЖ, а также типы опухолей отличаются в разных популяциях, в зависимости от разных географических регионов, расовых и социально-экономических групп. Такие различия, возможно, связаны с различными этиологическими причинами. Поэтому для разработки программ по борьбе с этим заболеванием особое внимание уделяется детальному анализу эпидемиологической ситуации, демографическим трендам, а также факторам риска [70]. Важной стратегической задачей, лежащей на плечи терапевтов и гастроэнтерологов, является выявление предраковых состояний желудка, индивидуальная стратификация риска развития рака желудка, своевременное медицинское вмешательство (проведение эрадикационной терапии, заместительная терапия витамином В₁₂) с эндоскопическим и морфологическим контролем у пациентов, требующих динамического наблюдения.

1.2 Хронический атрофический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) инфекцией как фактор риска рака желудка

Хронический атрофический гастрит (ХАГ), ассоциированный с *H.pylori* инфекцией, является основным предраковым состоянием и играет важную роль в развитии интестинальной формы РЖ [5; 16; 35; 44; 89; 246].

H.pylori инфекция и её исходы

Эпидемиология *H.pylori* изменилась за последнее десятилетие со снижением распространённости инфекции в большинстве стран. Эти изменения связаны также с параллельным снижением заболеваемости язвенной болезнью и раком желудка, а также с изменениями в эпидемиологии других заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), аллергия и астма [276]. В странах северной Европы и Северной Америки около одной трети взрослого населения остаётся инфицированным, тогда как на юге и востоке Европы, юге Африки и в Азии частота *H.pylori* инфекции зачастую выше 50 % [106]. Так, в США, *H.pylori* инфекция выявляется: у лиц в возрасте 20 лет в 20 % и в 50 % в возрасте 50 лет [200]. В Японии, при том же уровне распространённости, у 20-ти летних субъектов отмечается рост до 80 % у лиц старше 40 лет, а в Корее, 90 % асимптомных взрослых старше 20 лет инфицированы *H.pylori* [200; 220; 234]. Считается, что рост *H.pylori* инфекции с возрастом связан с эффектом различий когорт рождения, а не с поздним инфицированием [234; 237; 239].

При проведении эпидемиологических исследований в некоторых регионах Сибири (Якутия, Чукотка, Ханты-Мансийск, Тыва) обнаружена высокая частота выявления *H.pylori* инфекции (от 69,6 % в Якутии до 88,3 % в Новосибирске) с преимущественным инфицированием CagA-позитивным штаммом, являющимся одним из наиболее патогенных факторов агрессии бактерии [20; 34; 146].

В зависимости от характеристик самого возбудителя и иммуногенетики инфицированного человека исходы хеликобактерной инфекции могут быть разными. Как интестинальный, так и диффузный типы аденокарцином желудка связаны с *H.pylori* инфекцией. Было показано, что колонизация этих бактерий в слизистой увеличивает риск развития РЖ от 2-х до 6-ти раз [17; 18; 25; 47 142;

148]. Поэтому, в 1994 г. международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer-IARC) классифицировало *H.pylori* как канцероген 1 класса, отводя, таким образом, этой инфекции роль важного пускового триггера в процессе канцерогенеза дистального РЖ [259].

Страны с высоким уровнем заболеваемости РЖ, как правило, являются регионами с высоким распространением *H.pylori* инфекции [142]. В то же время, остаётся не до конца объяснимой и так называемая Индиано-Африканская загадка, когда, несмотря на высокий уровень распространенности *H.pylori* инфекции в некоторых частях Азии и Африки, заболеваемость РЖ остаётся низкой [140].

Риск развития РЖ повышается при инфицировании цитотоксическим CagA-позитивным штаммом *H.pylori* [5; 69; 169]. В западных странах около 60 % *H.pylori* является CagA позитивным, а в Японии около 100 % штаммов *H.pylori* обладают функциональным CagA белком [69; 91].

Атрофический гастрит и риск рака желудка

При длительном контакте *H.pylori* со слизистой желудка развиваются атрофические изменения, характеризующиеся уменьшением объёма желёз слизистой, сопровождающиеся фиброзом собственной пластинки и появлением новых метапластических желез интестинального и/или псевдопилорического типов в поврежденной слизистой [22; 168]. Формирование интестинального РЖ закономерно протекает через ряд последовательных морфологических стадий, так называемый каскад Коррея: поверхностный гастрит – атрофический гастрит – кишечная метаплазия – прогрессирующая дисплазия – аденокарцинома [89]. Указанный процесс длится обычно десятилетиями, при прогрессивном укорочении временных промежутков между последующими стадиями. Скорость прогрессии непредсказуема. Самое тяжёлое из клинических проявлений – это РЖ, зачастую неизлечимый к моменту диагностирования [89]. В среднем, половина случаев *H.pylori* инфекции приводит к развитию ХАГ различных степеней в течение жизни примерно у 10 % инфицированных субъектов с конечным развитием средней или тяжелой атрофии [89].

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) прогрессирует медленно с

развитием тяжелой атрофии, то есть полной потерей нормальных желез слизистой. В воспалительном и дистрофическом процессах участвуют как обкладочные клетки, так и главные клетки, которые со временем замещаются на мукоциты с последующим уменьшением выделения соляной кислоты (гипоацидное состояние) и пепсиногенов (ПГ) [4; 12; 22; 97]. У лиц с тотальной атрофией (атрофия в антральном отделе и в теле, или выраженный мультифокальный атрофический гастрит), независимо от присутствия или отсутствия *H.pylori* инфекции, риск развития рака повышается в 90 раз в сравнении с риском для субъектов с нормальной слизистой [126].

Риск развития РЖ зависит от выраженности ХАГ и наличия кишечной метаплазии и дисплазии [81; 132]. По результатам национального исследования, проведённого в Голландии, с включением около 98 000 пациентов с предраковыми изменениями слизистой желудка, был показан 2–3-х кратный риск развития РЖ за 10 лет [87; 92; 127]. Этот риск, при наличии различных предраковых состояний, составил от 0,8 %, 1,8 %, 3,9 % и до 32,7 % для пациентов с ХАГ, кишечной метаплазией, дисплазией от лёгкой до средней и тяжёлой степени, соответственно [127].

Раннее лечение *H.pylori* инфекции является одним из средств, замедляющих или прерывающих каскад Коррея [150; 154]. Эрадикационная терапия против *H.pylori* может уменьшить риск развития РЖ, но этот эффект сильно ограничен у пациентов с атрофическими и метапластическими изменениями слизистой оболочки желудка [23; 63; 151].

У пациентов с предраковыми изменениями эрадикация *H.pylori* может уменьшить выраженность ХАГ, однако прогрессию в РЖ может и не предотвратить. Заболевание может проявиться более чем через 10 лет после проведения лечения [95]. Поэтому эксперты киотского консенсуса уделяют особое внимание времени поиска *H.pylori* ассоциированного гастрита, который должен проводиться в возрасте, когда новое инфицирование менее вероятно (старше 12 лет), а также до развития предраковых изменений [181].

Распространённость хронического атрофического гастрита

Исследования по эпидемиологии ХАГ проводятся с использованием двух

основных методов диагностики: гастроскопии с гистологической оценкой биоптатов слизистой оболочки желудка и серологическим методом с определением в сыворотке крови уровня ПГ (ПГ I, ПГ II и соотношения ПГ I/ПГ II) [61; 235; 283; 301]. Исследования с использованием эндоскопических методов проводились на всех континентах за исключением Африки и, главным образом, в регионах с высоким риском РЖ [301]. В большинстве этих исследований показана низкая распространённость ХАГ за исключением Японии и Китая [301]. Было также продемонстрировано увеличение распространённости ХАГ с возрастом, отсутствие половых различий и более частая локализация атрофических изменений в антральном отделе, а не в теле желудка [301].

Исследования с использованием ПГ стартовали примерно на 20 лет позднее эндоскопических. Первые же их результаты были опубликованы в 1986 году Krasinski и соавт. [120]. Такие исследования являются неинвазивными и менее затратными с экономической точки зрения, поэтому включают большее количество участников в сравнении с эндоскопическими исследованиями [92; 279; 301]. Однако на показатели распространённости, определённой с помощью измерения уровня ПГ могут оказать влияния факторы, модифицирующие уровень ПГ, а сравнение возможно, если использовались одинаковые отрезные точки для измеряемых показателей.

В 1994 г. были опубликованы результаты международного сравнительного исследования EUROGAST, включавшего 17 популяций из 13 стран с использованием отрезной точки для ПГ I показатель менее 25 мкг/л, являющийся диагностическим критерием выраженного ХАГ [283]. Кроме Алжира, распространённость ХАГ во всех странах, участвующих в исследовании, оказалась ниже 5 % в возрастной группе 25–34 лет, с увеличением уровня до 11 % в возрасте от 55 до 64 лет. В Алжире была отмечена самая высокая распространённость атрофического гастрита: 10,4 % и 16 % в возрастных группах 25–34 и 55–64 лет, соответственно. Япония также показала уровень выше, чем в Европе и США [283]. Мета-анализ с включением 107 исследований показал, что распространённость ХАГ в мире была выше в странах с высоким уровнем заболеваемости РЖ (42 % против 23 %) у мужчин, чем у женщин (32 % против

28 %), инфицированных *H.pylori* (46 % против 17 %) и в возрасте 40 лет и старше (48 % против 23 %) [235].

В западных европейских популяциях распространённость *H.pylori* инфекции составляет примерно 30–40 %. АГ присутствует у 25–30 % *H.pylori* инфицированных лиц и кишечная метаплазия примерно у 45 % *H.pylori* инфицированных, в то время, как только у 5–10 % неинфицированных развиваются вышеуказанные предраковые изменения [236; 226]. В Азии, в целом, распространённость *H.pylori* инфекции составляет примерно 60 % и выявлена более частая ассоциация с ХАГ [302]. Хронический атрофический гастрит и кишечная метаплазия в азиатских странах более распространены и выявляются у значительной части *H.pylori* инфицированных субъектов в сравнении с 10 % неинфицированных [61; 128]. Рак желудка чаще встречается у мужчин, чем у женщин, однако половые различия в распространённости предраковых заболеваний желудка наблюдаются редко [105; 301].

Количество популяционных исследований уровня пепсиногенов в России ограничено. В основном, анализировались изолированные клинические группы пациентов с конкретной гастроэнтерологической патологией без интерполяции данных на общую популяцию [25; 33]. В 2016 г. были опубликованы данные популяционного исследования по распространённости *H.pylori* инфекции и ХАГ в Санкт-Петербурге с выявлением антител к *H.pylori* в 76,7 % случаев и ХАГ в 10,8 % случаев [310]. В более ранних, проведенных в Якутии исследованиях, было установлено, что у городского европеоидного населения Западной и Восточной Сибири частота ХАГ выше, чем в странах Западной Европы и США [30]. У монголоидного населения Якутии этот показатель оказался выше, чем в восточноазиатских популяциях. Кроме этнических особенностей в развитие ХАГ у якутов свой вклад вносят также сложные климатические условия, а также особенности питания и образа жизни [30].

Таким образом, уровень распространённости ХАГ широко варьирует как между популяциями, так и внутри популяционных групп, зависит от социально-экономических показателей и несёт разный риск РЖ. Такую вариабельность можно объяснить гетерогенностью исследуемых популяций,

размером выборки, методами в определении предраковых изменений слизистой желудка и разными отрезными точками фиксируемых показателей [301].

Диагностика хронического атрофического гастрита

До недавнего времени и по сей день в России основным методом диагностики ХАГ является визуальная оценка слизистой оболочки желудка во время эндоскопического исследования. Определяются такие характерные для атрофии признаки, как сглаженность складок, истончение слизистой и просвечивание (инъекция) сосудов [24]. Однако обычное эндоскопическое исследование в большинстве случаев не подходит для диагностики ХАГ и кишечной метаплазии [181]. Поэтому, биопсия остаётся обязательной процедурой, дающей информацию о гистоморфологической структуре слизистой оболочки желудка. Более того, предраковые изменения в слизистой оболочке желудка распространяются неравномерно. Поэтому точная гистологическая оценка гастрита требует проведения биопсии как из антрального отдела, так и из тела желудка [90]. Именно множественная биопсия продемонстрировала высокую диагностическую эффективность выявления предраковых изменений слизистой оболочки желудка [64]. В 1990 г. была принята Сиднейская система хронического гастрита, в которой было прописано руководство по методам забора материала с гистопатологической оценкой индивидуальных отклонений, в частности, воспаления, атрофии, метаплазии и контаминация *H.pylori* [243]. Чуть позже была предложена Хьюстонская модификация Сиднейской системы с выделением атрофического и неатрофического гастрита, так это имеет принципиальное значение в плане прогноза болезни [85]. Так, в случае неатрофического гастрита, ассоциированного с *H.pylori* инфекцией и высоким уровнем секреции, существует риск развития эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, в то время как ХАГ является предраковым состоянием и несёт в себе риск рака желудка. Согласно Сиднейской системе, рекомендуется рутинное взятие биопсии из пяти точек: в антральном отделе по большой и малой кривизне, в углу желудка, и в теле желудка по большой и малой кривизне с размещением образцов в разные ёмкости. Эта система широко используется, но самой частой ошибкой является невзятие биоптата из угла

желудка, в котором могут быть локализованы более выраженные атрофические и метапластические изменения, в сравнении с телом и антральным отделом [193; 282]. Считается также важным взятие отдельных образцов из участков с эндоскопически видимыми изменениями. Экспертами киотского консенсуса отмечено, что эндоскопия с улучшенным изображением повышает точность и воспроизводимость эндоскопической диагностики предраковых поражений желудка и открывает лучшие возможности для проведения прицельной биопсии. Сюда относят хромоэндоскопию, а также эндоскопические методики с высоким разрешением и увеличением [181; 193]. В Японии эти методы являются рутинными и всё шире используются и в других странах. Важно отметить, что для адекватной оценки состояния слизистой желудка каждым из этих методов требуется опытный специалист с соответствующим обучением.

Несмотря на выявленную во многих исследованиях связь между предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка и риском РЖ, у отдельных лиц с предраковыми поражениями этот риск, всё-таки, мал (2–6 на 1 000 человек в год) [127]. Поэтому встал вопрос о необходимости разработки методов индивидуальной стратификации риска с использованием биопсии как важного источника информации [181]. В 2004 г. профессор М. Rugge предложил новую этапную систему морфологической оценки хронического гастрита – OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), распределяющую пациентов с гастритом по разным уровням с соответствующим риском РЖ [208; 256]. В основе системы лежит интегральная оценка антрального отдела и тела желудка с установлением степени и стадии хронического гастрита [134; 208; 312]. Чем тяжелее степень гастрита, тем больше вероятность его перехода в атрофический при отсутствии лечения. Стадия хронического гастрита характеризует интегральную выраженность атрофии в антральном отделе и теле желудка. Оценивается утрата главных и/или пилорических желёз (с замещением соединительной тканью или железами кишечного типа) [208]. Итоговый балл указывает на стадию хронического гастрита, т.е. на интегральную выраженность атрофии [208]. Учитывая широкую распространённость ХАГ в популяциях высокого риска по РЖ, а также высокую вариабельность в гистологической оценке ХАГ, дальнейшее

развитие получила система оценки OLGIM, основанная на диагностике наличия и распространённости кишечной метаплазии [288]. Таким образом, более высокий риск РЖ отмечается у лиц на стадиях III или IV по системам OLGA или OLGIM, что требует динамического наблюдения с эндоскопическим и морфологическим контролями у этой группы пациентов [117; 132; 210; 312].

Серологические тесты для диагностики разных фенотипов хронического гастрита, включая ХАГ, используются более 25 лет и включают в себя выявление антител IgG к *H.pylori* инфекции (с или без дополнительного определения антител к CagA белку), а также сывороточные пепсиногены (ПГ I, ПГ II) и гастрин-17 [40; 180; 224; 230; 262; 279].

Пепсиногены являются проферментами желудочных протеаз и активизируются в присутствии соляной кислоты [197].

ПГ I продуцируется главными клетками желез дна и тела желудка, а ПГ II – клетками шеечного эпителия фундальной, кардиальной, антральной частей желудка, а также бrunnerовыми железами проксимальной части двенадцатиперстной кишки. Подавляющее количество ПГ выделяется в просвет желудка и около 1 % поступает в кровь. У здоровых людей количество секретируемого ПГ I в 3 и более раз выше, чем ПГ II [197]. Таким образом, уровни пепсиногенов в сыворотке крови отражают морфологию и функцию слизистой оболочки желудка и, как правило, увеличиваются при неатрофическом *H.pylori* ассоциированном гастрите [40; 269]. Уровень ПГ II зависит от *H.pylori* инфекции: при её отсутствии показатель ПГ II является относительно постоянной величиной и коррелирует с кислотной продукцией [178]. В случае *H.pylori* ассоциированного гастрита, плазменный уровень ПГ II имеет тенденцию повышаться, что является дополнительным индикатором продолжающейся инфекции и указывает на её «активность» [269; 293]. Однако плазменный уровень ПГ II может повышаться и при воздействии других раздражителей желудка, таких, как прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [293].

Таким образом, исследование уровня ПГ I дает информацию о состоянии желез тела и фундального отделов желудка, ПГ II всех отделов желудка, а их соотношение (ПГ I/ПГ II) отражает функциональный статус желудка и тесно

коррелирует с прогрессированием атрофических изменений в слизистой [269].

Гастрин – гастроинтестинальный пептид, секретируемый в кровь G-клетками в трёх формах: гастрин-14, гастрин-17 и гастрин-34 [280]. Гастрин-17 синтезируется в антральном отделе слизистой оболочки желудка и является основным гормоном, регулирующим продукцию соляной кислоты обкладочными клетками [246; 280]. Так, при снижении pH, т. е. закислении антрального отдела, синтез и секреция гастрин-17 блокируется, а при увеличении pH, т. е. защелачивании происходит стимуляция гастринпродуцирующих клеток [280]. Плазменный уровень амидированного или базального гастрин-17 чувствителен ко всем физиологическим стимулам, лекарствам и диетам [246]. Длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) сопровождается подъёмом плазменного уровня гастрин-17 в среднем от 2-х до 5-ти раз [246]. Длительное использование ИПП с повышением уровня гастрин-17 приводит и к повышению уровня ПГ в плазме в два раза за счет гипертрофии кислотопродуцирующих желез из-за трофического действия гастрин на слизистую оболочку тела желудка [246]. Если базальный или тощаковый уровень гастрин-17 зависит от секреции соляной кислоты, то постпрандиальный (после приёма пищи или белковой стимуляции), в большей степени, отражает морфологическое состояние слизистой антрального отдела желудка [295].

При атрофическом гастрите в теле желудка (фундальный АГ) кислотопродуцирующие париетальные клетки, пепсинсекретирующие главные клетки со временем исчезают и, соответственно, секреция соляной кислоты, пепсинов и внутреннего фактора снижается [97]. Желудок становится гипохлоргидричным и, в конечном итоге, ахлоргидричным. Низкие уровни ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II в сыворотке крови являются наиболее надежными биомаркерами в определении фундального АГ, что подтверждается гистологически или пентагастриновым тестом [97; 279]. По данным азиатских исследований было показано, что соотношение ПГ I/ПГ II является наиболее надежным биомаркером для фундального АГ, чем один ПГ I [186; 193].

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) антрального отдела слизистой оболочки желудка (антральный АГ), сопровождающийся снижением и

исчезновением гастрин-синтезирующих и секретирующих G клеток, проявляется в снижении не только уровня гастрин-17 натощак (амидированный гастрин-17), но и после его стимуляции (стимулированный гастрин-17), то есть приема белка, бомбезина (гастрин-рилизинг пептида) или ИПП [97]. У лиц с нормальным количеством G клеток, плазменный уровень гастрин-17, наоборот, повышается после стимуляции. Базальный уровень амидированного гастрин-17 имеет тенденцию к снижению у лиц с риском эрозивного эзофагита и пищевода Барретта в случаях гастроэзофагеального рефлюкса [187]. У лиц, принимающих ИПП, низкий или нормальный плазменный уровень амидированного гастрин-17 предполагает антральный АГ. С другой стороны, высокий уровень амидированного гастрин-17 в сыворотке крови на фоне приема ИПП может быть индикатором нормальной слизистой оболочки антрального отдела и говорить о том, что секреция кислоты подавляется должным образом [246].

При фундальном АГ, плазменный уровень амидированного гастрин-17 всегда заметно повышен на несколько десятков пмоль/л (в норме 2–3 пмоль/л) [230]. В связи с низким уровнем ПГІ и/или соотношения ПГІ/ПГІІ, высокий уровень гастрин-17 в сыворотке подтверждает, что ХАГ ограничен телом и дном желудка и у пациента нет мультифокального АГ (фундальный и антральный АГ, III-IV стадии АГ по системе OLGA) [97; 246]. Уменьшение уровня всех биомаркеров является свидетельством мультифокального АГ [246].

Таким образом, параллельная оценка пепсиногенов I, II, их соотношения и гастрин-17 является точным и проверенным набором биомаркеров, которые отражают уровень воспаления слизистой, степень атрофии в желудке, способность слизистой секретировать кислоту и гастрин-17. Оценка биомаркеров, обычно применяемых в наборах или панелях, показала свою эффективность в качестве инструментов неинвазивной диагностики, как у отдельных пациентов, так и в популяционных скринингах [15; 40; 92; 203; 232]. Для неинвазивной диагностики фенотипа гастрита (язвенного, ракового, аутоиммунного) был разработан комплекс диагностических тестов, т. н. «ГастроПанель» (Biohit, Finland) с чувствительностью 71–83 % и специфичностью 95–98 % теста для определения ХАГ. Эти данные получены при использовании эндоскопии и

гистологического исследования 404 пациентов с диспепсией и в популяционном исследовании с участием около 1 000 субъектов из Северной Европы [206; 264; 279]. Соответственно, чувствительность и специфичность данной панели биомаркеров для диагностики нормальной «здоровой» слизистой желудка (нет *H.pylori* гастрита, нет ХАГ), основанная на популяционном исследовании образцов 1 000 субъектов, составили 89 % (95 % CI: 86–92 %) и 92 % (95 % CI: 90–95 %), соответственно [264].

Таким образом, изменения в плазменном уровне биомаркеров отражает изменения в структуре и функции слизистой оболочки желудка. И наоборот, нормальный плазменный уровень этих биомаркеров говорит о здоровой слизистой желудка с нормальной структурой и функцией.

Аутоиммунный гастрит

Аутоиммунитет является одним из этиопатогенетических механизмов фундального АГ, поэтому пациенты с аутоиммунными заболеваниями представляют собой группу риска по развитию РЖ [62; 123; 246]. Для аутоиммунного гастрита (АИГ) характерно развитие хронического АГ, развившегося вследствие аутоиммунной реакции на собственные железистые клетки и ограниченного слизистой тела и дна желудка [62]. Серологическими признаками аутоиммунного фенотипа гастрита являются низкое содержание ППГ в сыворотке крови в сочетании с высоким уровнем гастрин-17 [97]. В сыворотке крови, при этом, определяются антитела к париетальным клеткам и/или к внутреннему фактору Касла. В результате гипохлоргидрии и ахлоргидрии ухудшается секреция белка, связывающего витамин В₁₂, а отсутствие внутреннего фактора нарушает адекватную абсорбцию витамина В₁₂ в тонкой кишке, что со временем приводит к его дефициту [62; 97; 246].

К сожалению, большое количество пациентов с мальабсорбцией витамина В₁₂ остаются без надлежащей заместительной терапии. В то же время, вовремя назначенное лечение позволяет достаточно быстро нормализовать уровень гемоглобина и предупредить неврологические и метаболические последствия, связанные с его дефицитом [246].

Некоторыми исследователями продемонстрированы клинические,

морфологические и серологические различия разных фенотипов гастрита: атрофического, ассоциированного с *H.pylori* инфекцией и аутоиммунного *H.pylori* негативного [213]. В популяциях же с высокой распространённостью *H.pylori* инфекции, к которым относится Западная Сибирь (и г. Новосибирск), роль *H.pylori* инфекции в развитии АИГ остаётся пока неясной. Исследования из Италии и Финляндии указывают на то, что *H.pylori* инфекция является самой важной причиной ХАГ в Европе также в тех случаях, когда атрофия ограничена фундальной частью желудка и когда фенотип ХАГ указывает на аутоиммунное происхождение заболевания [213; 290]. В этих исследованиях активная или прошлая *H.pylori* инфекция определялась в 70–80 % случаев с фундальной атрофией.

Патологи выделяют несколько, не обязательно взаимоисключающих, моделей. В одной, видимо, более характерной для областей с высокой распространённостью *H.pylori* инфекции, иммунный ответ против антигенов *H.pylori* перекрёстно реагирует с антигенами – белками протонной помпы или белками, секретируемыми слизистой (внутренний фактор) [62]. Это приводит к каскаду клеточных реакций с повреждением желёз слизистой с последующим нарушением секреции соляной кислоты и развитием функциональной и морфологической атрофии. Вторая модель развивается независимо от наличия инфекции, так называемая «чистая» аутоиммунная реакция [62]. С клинической точки зрения дополнительно к нарушению абсорбции витамина В₁₂ и развитию пернициозной анемии, АИГ связан с повышенным риском развития двух различных неопластических заболеваний: нейроэндокринной опухоли желудка (карциноид) и аденокарциномы [213; 296]. С нарушением желудочной секреции также нарушается абсорбция и целого ряда таких микронутриентов, как железо, кальций, магний и цинк [66; 103; 246; 274]. Поэтому такие состояния в пожилом возрасте как когнитивные, нейродегенеративные и сосудистые нарушения, энцефалопатии, анемии и остеопороз могут частично объясняться недостаточной диагностикой мальабсорбции важных микронутриентов и витамина В₁₂ на фоне ХАГ [103; 246].

Стратификация риска РЖ с помощью неинвазивного скрининга хронического атрофического гастрита

В связи с тем, что процесс канцерогенеза в желудке длительный, связан с *H.pylori* инфекцией и занимает десятилетия, то такая долгая история болезни потенциально открывает возможности для раннего выявления предраковых изменений и своевременного вмешательства. Сложность ранней диагностики ХАГ заключается в том, что на начальных этапах и в течение длительного времени он может протекать бессимптомно или иметь неярко выраженные клинические проявления. Поэтому, в настоящее время чрезвычайно важным считается своевременная диагностика предраковых изменений слизистой желудка и раннего РЖ, а разработка скрининговых программ является важным шагом на пути решения этой проблемы [186]. Благодаря принятым в Японии национальным программам по борьбе с раком и проведению массового скрининга, включающего гастродуоденоскопию и серологические методы, отмечается самая высокая выживаемость при РЖ в мире, составляющая 53 %. В других же странах этот показатель не превышает 20 %. При этом возрастает доля выявленного раннего рака в общей структуре больных РЖ [309].

Количественный анализ пепсиногенов в крови для диагностики ХАГ и оценки риска РЖ используется во многих развитых странах [186; 279]. Было показано, что относительный риск развития РЖ достигает уровня 3,5 (95 % CI: 2,0–6,4) при низком уровне ПGI (30 мкг/л и ниже) и уровня 3 (95 % CI: 2,5–7,3) при низком соотношении ПGI/ПGII (3 или ниже) [304]. Слабым местом массового скрининга с использованием одного пепсиногенового метода является наличие пепсиноген-негативных РЖ, особенно РЖ диффузного типа [186; 246].

Необходимо отметить, что существующие иммуноферментные диагностические тесты для определения концентрации ПГ, используемые в Японии, отличаются от европейских. Они демонстрируют результаты с различием в 1,5-2 раза. При сравнении японских тестов с финской «ГастроПанелью» показатели последней для ПGI, ПGII и соотношения ПGI/ПGII оказались соответственно на 40 % выше, на 20 % ниже и в 2 раза выше, чем японские [202].

Критерии атрофии также существенно отличаются: например, разные исследователи используют тестовые системы разных производителей, с верхним пороговым уровнем для ПГІ, равным 17, 20, 25, 30 и даже 50 и 70 мкг/л. Согласно инструкции «ГастроПанели», уровень ПГІ менее 30 мкг/л служит критерием выраженного фундального АГ, а для диагностики умеренной атрофии используют показатели ПГІ в пределах от 30 до 50 мкг/л [32; 246].

По результатам нескольких многолетних проспективных исследований с использованием 3-х из 4-х маркеров «ГастроПанели» было выявлено, что риск РЖ для лиц с низким уровнем пепсиногенов составил примерно от 3 до 8 [87; 232]. Так, в японской когорте, состоящей из 9 293 человек, в рамках профилактического осмотра, была проведена серологическая диагностика уровней ПГІ, ПГІІ и антител к *H.pylori* [232]. Годовая прогрессия РЖ была очень низкой у субъектов с нормальным уровнем пепсиногенов, вне зависимости от статуса *H.pylori* инфекции. Годовая прогрессия РЖ была существенно выше (3,5–6 на 1 000 в год) у пациентов с низкими уровнями пепсиногенов [232]. В последней группе частота развития РЖ была выше среди пациентов с серологически негативной инфекцией *H.pylori*, по сравнению с серологически позитивными пациентами. Похожие данные были получены и в других исследованиях [186; 224; 246].

Для стратификации риска 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* [203]. Согласно данному методу, субъекты распределяются в одну из четырёх групп риска на основании показателей ПГІ, ПГІІ и наличия антител класса IgG к *H.pylori* (перед проведением эрадикационной терапии). Группа А: уровень ПГ в норме (ПГ–), *H.pylori* инфекция серологически не выявлена (Нр–). Результаты теста говорят о том, что слизистая имеет нормальную структуру и риск РЖ или язвенной болезни очень мал, при условии, что пациент не принимает НПВП, не курит и не имеет отягощённой наследственности по РЖ. Эндоскопическое обследование маловероятно выявит какую-либо патологию в желудке, за исключением некоторых специфических состояний, таких как длительный прием

НПВП [203; 246]. Группа В: уровень ПГ в норме (ПГ–), *H.pylori* инфекция серологически выявлена (Hr+). Имеет место хронический неатрофический гастрит, ассоциированный с *H.pylori*. В этом случае, о необходимости назначения гастроскопии решает врач, учитывая также пожелания пациента. Риск РЖ мал, но не нулевой. В частности, диффузный тип рака может развиваться на фоне и неатрофического гастрита. Проведение эрадикационной терапии от *H.pylori* инфекции снизит риск как эрозивно-язвенных повреждений слизистой, так и риск развития РЖ [128; 203; 246]. Группа С: уровень ПГ понижен (ПГ+), *H.pylori* инфекция серологически выявлена (Hr+). Выявлен АГ, ассоциированный с *H.pylori* инфекцией. Имеет место гипохлоргидрия или ахлоргидрия при наличии умеренной или тяжелой атрофии в теле желудка. Риск РЖ заметный при отсутствии риска язвенной болезни. Необходима консультация гастроэнтеролога, а также проведение гастроскопии с мультифокальной биопсией. Эрадикационная терапия в таких случаях должна проводиться обязательно. В случаях тяжелой атрофии тела желудка, использование блокаторов секреции не имеет смысла, а у лиц с гастроэзофагеальным рефлюксом, рефлюктат не содержит кислоту [203; 246]. Группа D: низкие показатели ПГ (ПГ+), *H.pylori* инфекция серологически не выявлена (Hr-). Имеет место тяжёлый АГ с наличием кишечной метаплазии. Отсутствие инфекции в этом случае служит дополнительным ориентиром прогрессии и распространения атрофии и метаплазии, ухудшающей дальнейшую колонизацию *H.pylori*. Риск РЖ в этой группе высокий. [128; 203; 285]. Группы С и D в расчётах могут быть объединены и анализироваться вместе. В Японии «АВС-метод» стали использовать с 2007 г. Было предложено для группы А проводить эндоскопические исследования раз в пять лет, для группы В каждые три года, для группы С каждые два года и ежегодно для группы D [203].

Необходимо отметить, что пациенты с тревожными симптомами (кровотечение, черный стул, потеря веса, внезапные боли в животе, обструкции и т. д.) направляются на гастроскопию и консультацию гастроэнтеролога без предварительных тестов, включая и тесты на *H.pylori* инфекцию. В других случаях, оценка состояния желудка и решение вопроса о назначении эндоскопического исследования может проводиться с использованием

биомаркеров [246].

В развитых странах около 2/3 взрослых пациентов, посещающих врача с диспептическими жалобами, принадлежат к группе А и 2,5–5 % принадлежат к группе С. Что касается стран Азии и развивающихся стран, то в среднем 20–30 % пациентов могут принадлежать к группе А и 20 % к группе С [275].

Определение уровня гастрина-17 исключено из «АВС-метода», так как последние исследования не выявили его значимый вклад в серологическую диагностику РЖ [295].

Таким образом, риск РЖ у лиц с нормальной, здоровой слизистой (нет *H.pylori* инфекции или АГ) незначительный. Исключения составляют случаи, ассоциированные с наследственными генетическими поломками или специфическими раковыми синдромами [160; 251].

1.3 Другие факторы риска рака желудка

Рак желудка это мультифакториальное заболевание. Существенные географические вариации, временные тренды и эффект миграционных процессов на заболеваемость РЖ говорит о том, что факторы внешней среды, стиля жизни и питания играют роль в этиологии этого заболевания [9; 17; 18; 25; 129; 145; 248].

Проспективные исследования продемонстрировали значительное дозозависимое влияние курения на риск РЖ, особенно на развитие дистального РЖ с отношением шансов 2,0 (95 % CI 1,1–3,7) для тех, кто курил в прошлом и 2,1 (95 % CI 1,2–3,6) для настоящих курильщиков [82; 83].

Гораздо меньше данных о связи между потреблением алкоголя и риском РЖ [46]. В 20 исследованиях из Европы, Азии и Северной Америки с включением 9 669 случаев и 25 336 человек из контрольной группы было показано, что в сравнении с абстинерами потребление алкоголя до 4-х дринок в день (1 дринок равен 14 граммам чистого этанола) не увеличивает риск развития РЖ. Однако при потреблении алкоголя от 4-х до 6-ти дринок и более 6-ти риск РЖ увеличивается (OR 1,26; 95 % CI 1,08–1,48 и OR 1,48; 95 % CI 1,29–1,70, соответственно). Более сильная ассоциация выявлена у алкоголиков с кардиальным РЖ (OR 1,61; 95 %

CI 1,11–2,34), чем с некардиальным (OR 1,28; 95 % CI 1,13–1,45), а также с интестинальным (OR 1,54; 95 % CI 1,20–1,97), чем с диффузным типом РЖ (OR 1,29; 95 % CI 1,05–1,58) [46]. Полиморфизм гена, приводящий к нарушению детоксикации канцерогенного ацетальдегида у специфической группы людей, является также фактором риска для развития РЖ. Так, относительный риск 3,5 для РЖ был выявлен у японских алкоголиков с дефицитной альдегиддегидрогеназой 2 (АльдГ2) [306].

Особенности питания также оказывают влияние на развитие РЖ. Так, повышенное употребление в пищу консервированных и копчёных продуктов, солёной пищи и нитратов со снижением в пищевом рационе свежих фруктов и овощей повышает риск РЖ [252; 257]. Ситуация усугубляется присутствием инфекции, так как *H.pylori* ингибирует секрецию в желудке аскорбиновой кислоты, являющейся важным нейтрализатором нитратов и свободных радикалов [298]. К факторам риска, связанным с развитием аденокарциномы пищевода и кардиального РЖ, относятся ожирение, гастроэзофагеальный рефлюкс и пищевод Барретта [88; 212; 252].

Известно, что заболеваемость РЖ повышается с возрастом. Однако в проведенном мультивариантном анализе, возраст оказался не независимым фактором риска для РЖ, а только суррогатным маркером [246]. Оказалось, что риск рака является результатом распространенности гастритов, ассоциированных с *H.pylori* инфекцией и ХАГ в когорте обследованных людей, но не возраста. На практике, у лиц старше 70 лет со здоровой слизистой желудка (нет *H.pylori* инфекции и ХАГ) риск РЖ такой же низкий, как и у 30-ти летних людей со здоровым желудком [246; 252].

Заболеваемость РЖ интестинального типа приблизительно в два раза выше у мужчин, чем у женщин. Есть предположение, что это различие является следствием протективного действия эстрогенов у женщин [273].

К другим факторам риска развития РЖ относятся радиация [245; 252], группа крови А [42], вирус Эпштейн – Барра [118; 170].

Хронический атрофический гастрит и морфологические варианты рака желудка

Около 90 % всех опухолей желудка составляют аденокарциномы, которые согласно классификации по Lauren, подразделяются на два основных гистологических типа: хорошо дифференцированный или интестинальный (кишечный) тип и недифференцированный или диффузный тип [182]. Большинство карцином желудка представлено интестинальным типом. В западных странах гистологическая классификация по Lauren популярна и широко используется, несмотря на терминологическое несовершенство, так как первый тип рака выделен с учётом гистогенеза, а второй характера роста. Интестинальные опухоли характеризуются экзофитным ростом с предшествующим ХАГ с кишечной метаплазией, а рак диффузного типа обычно развивается при пангастрите без атрофии. Кишечный тип рака состоит из клеток, формирующих железы. От степени дифференцировки опухолевых клеток аденокарцинома может быть высокодифференцированной, умереннодифференцированной и низкодифференцированной, а в зависимости от формы железистых структур папиллярной, тубулярной и муцинозной.

Интестинальный тип РЖ (как правило, это высокодифференцированная аденокарцинома) в два раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин, а также у представителей чёрной расы и в старших возрастных группах (с пиком заболеваемости между 50 и 70 годами). В то время как диффузный тип одинаково встречается как у мужчин, так и у женщин и чаще в молодом возрасте [182]. Диффузный тип рака представлен клетками, которые, как правило, не связаны межклеточными контактами, обнаруживаются в толще стенки желудка часто на большом протяжении, окружены соединительно-тканной стромой и не образуют железистых структур. Диффузный тип РЖ чаще представлен недифференцированным перстневидноклеточным раком, реже низкодифференцированной аденокарциномой. Кишечная метаплазия вне опухоли крайне редка, а в самой опухоли клетки, похожие на кишечный эпителий, также отсутствуют. Макроскопически такая опухоль часто представлена инфильтративно-утолщенной и ригидной стенкой желудка и лучше выявляется рентгенологическим методом, чем эндоскопическим [182].

1.4 Генетическая предрасположенность к раку желудка

В последнее время все большее внимание уделяется генетическим факторам, определяющим не только индивидуальный риск РЖ, но и необходимым для понимания процессов канцерогенеза в целом. РЖ, как правило, возникает спорадически с участием вышеуказанных факторов риска, однако около 5–10 % пациентов, страдающих РЖ, имеют отягощенный онкологический семейный анамнез [80].

Доказательством генетической предрасположенности к РЖ служат результаты, полученные в исследованиях «случай-контроль» и в когортных исследованиях лиц с РЖ, показавшие увеличение риска у родственников первой степени родства в 2–3 раза [80; 114; 123]. Показана и зависимость риска РЖ от морфологического типа опухоли. Так, у родственников пациентов с интестинальной формой рака риск развития РЖ повышался в 1,4 раза, а с диффузной формой – в 7 раз. Это свидетельствует о большем значении наследственной предрасположенности для развития диффузной формы РЖ [114].

В связи с выделением наследственного диффузного РЖ (НДРЖ), ассоциированного с CDH1, в 1999 г. была сформирована группа ученых разных специальностей, объединившихся в Международный консорциум (International Gastric Cancer Linkage Consortium – IGCLC). В задачи консорциума входили не только определение критериев наследственного РЖ, но и разработка рекомендаций по диагностике и медико-генетическому консультированию пациентов с этой патологией [174].

Генетический полиморфизм

Множественные генетические и эпигенетические поломки в онкогенах, генах супрессорах опухолей, регуляторах клеточного цикла, адгезивных молекулах, генах репарации ДНК, а также генетическая нестабильность и активация теломераз вовлечены в многоступенчатый процесс канцерогенеза [189; 227].

Генетический полиморфизм представляет собой совокупность

нуклеотидных вариаций в определённом участке геномной последовательности, включая однонуклеотидные замены (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), которые составляют до 90 % всех вариаций генома и приводят к нарушениям на транскрипционном или трансляционном уровнях. Такие функциональные варианты гена влияют на соответствующие функции, такие как супрессия опухолей или онкогенез, активацию канцерогенов, баланс продукции воспалительных цитокинов и факторов защиты слизистой. Совместно с факторами окружающей среды разные варианты генов могут влиять на восприимчивость к раку [141].

1.4.1 Генетический полиморфизм провоспалительных цитокинов

Воспаление – это неотъемлемая часть канцерогенеза, а локальная продукция таких воспалительных цитокинов как интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-1 β (IL-1 β) вовлечена в процесс клеточного иммунного ответа в слизистой желудка в ответ на *H.pylori* инфекцию [93; 184]. Генетический полиморфизм некоторых воспалительных цитокинов ассоциирован с риском развития специфических, ассоциированных с *H.pylori* инфекцией заболеваний, включая РЖ [93; 149]. Воспалительный процесс в антральном отделе желудка приводит к снижению кислотной продукции как через воздействие провоспалительных цитокинов, так и из-за прямого действия *H.pylori* на париетальные клетки [93; 184; 195].

Интерлейкин 1 β (IL-1 β) – это провоспалительный цитокин, относящийся к семейству IL-1, с молекулярной массой, равной 17,5 кДа. IL-1 β активирует Т-лимфоциты и макрофаги, усиливая синтез острофазовых белков и других цитокинов [21]. Моноциты, эпителиальные клетки слизистых и кожи, В-лимфоциты и клетки мезенхимального происхождения являются основными клетками продуцентами этого цитокина [21]. Ещё в 90-е годы в моделях на животных было показано, что ингибирующее влияние IL-1 β на кислотообразование в желудке реализуется через непосредственное воздействие на париетальные клетки, имеющие на поверхности своих мембран рецепторы к IL-1 β , стимуляцию синтеза простагландина E2 – сильного ингибитора соляной

кислоты, а также через активацию рецепторов в центральной нервной системе [19; 79; 162]. Таким образом, IL-1 β обладает одним из самых сильных ингибирующих эффектов на кислотную продукцию среди известных ингибиторов, превышая антисекреторный эффект простагландина E2 и представителя ИПП омепразола – в 100 раз [104; 303]. Стимулирующий эффект *H.pylori* инфекции на выработку IL-1 β был показан как в экспериментальных моделях, так и *in vivo* [102]. Так, нокаутные мыши по гену IL1B оказались неспособны к клеточному иммунитету против *H.pylori* и развитию воспалительных и метапластических изменений в слизистой оболочке желудка [77]. Тяжелое многолетнее хроническое воспаление слизистой оболочки желудка может также сопровождаться активацией миелоидных клеток-предшественников супрессорных клеток (MDSCs-myeloid-derived suppressor cell) опосредованно через NF-kB, что в свою очередь способствует онкотрансформации и развитию рефрактерности опухоли к терапии [211]. Цитотоксический CagA позитивный штамм *H.pylori* обладает большей способностью активировать NF-kB с последующим синтезом цитокинов и стимуляцией провоспалительных сигналов [77].

Было также установлено, что практически все опухолевые клетки и клетки микроокружения опухоли способны продуцировать секретируемую форму IL-1 β -потенциального стимулятора пролиферации клеток [8]. В связи с этим, некоторые исследователи рекомендуют определять концентрацию IL-1 β в сыворотке крови в качестве диагностического маркера РЖ, учитывая значимое превышение концентрации последнего у таких пациентов [266].

Ген, кодирующий IL-1 β , локализован на хромосоме 2q13-21. Одним из наиболее изученных является однонуклеотидный полиморфизм гена IL1B в позиции -511, когда цитозин заменяется на тимин (C-T) [21; 172]. Показано, что гетерозиготные и особенно гомозиготные варианты гена IL1B с редким аллелем, являются высокопродуцирующими, т. е. у носителей таких генотипов вырабатывается в 4 или 2 раза больше этого цитокина, в сравнении с лицами гомозиготными по дикому аллелю этого гена [21; 172]. При наличии полиморфного варианта гена IL1B, сопровождающегося повышенной продукцией

цитокина, происходит ещё большее ингибирование кислотной продукции с расширением колонизации *H.pylori* в другие отделы желудка с прогрессированием воспаления, а со временем и развитием атрофических изменений в слизистой [21; 172].

Данные по ассоциации полиморфизма гена IL1B с риском РЖ достаточно противоречивы и исследования, посвящённые этой проблеме, продолжаются. Впервые в 2000 г. El-Omar и соавт. сообщили о наличии ассоциации между полиморфизмом гена IL1B и риском РЖ [172]. В дальнейшем во многих популяционных и клинических исследованиях, проводимых как в Азии, так и в Европе, были также найдены связи полиморфизма гена IL1B с восприимчивостью к *H.pylori* инфекции, выраженностью ХАГ и развитием РЖ [94; 163; 167; 190; 255; 308].

Однако некоторыми исследователями не было обнаружено связи между РЖ и наличием полиморфизма IL1B-511 [136; 229].

Интерлейкин 6 (IL-6) – это провоспалительный цитокин, продуцируемый как иммунными, так и целым рядом других клеток и имеющий функции медиатора воспаления и регулятора эндокринных и метаболических функций [188]. При *H.pylori* ассоциированном гастрите в слизистой оболочке желудка происходит повышение уровня IL-6, участвующего в процессе миграции и пролиферации Т-лимфоцитов в очаге воспаления [311]. Показано, что IL-6 обеспечивает ключевой сигнал через продукцию Th17, что, в свою очередь, приводит к блокировке дифференцировки CD4+ клеток в Treg клетки [175; 249]. Предполагают, что именно баланс между Th17 и Treg клетками может быть вовлечён в развитие и прогрессию рака [175].

Ген IL6 локализован в 7p21 хромосоме и включает 5 экзонов и 4 интрона [247]. В промоторном регионе гена IL6 идентифицированы следующие однонуклеотидные замены (SNPs), связанные с его продукцией: rs1800795 (-174 G/C), rs1800796 (-572 C/G) и rs1800797 (-597 G/A) [59]. При проведении мета-анализа с включением более 100 000 человек, посвящённого ассоциации полиморфизма -174 G/C гена IL6 с раком, были выявлены этнические различия [52]. Так, риск рака был повышен у носителей CC генотипа (OR 1,83, 95 %

CI 1,26–2,67; $p = 0,002$) в сравнении с GG генотипом (OR 1,00, 95 % CI 0,92–1,08, $p = 0,938$) в африканской, но не в европеоидной популяции [52]. Что касается РЖ, то проведённый мета-анализ шести исследований (672 пациента с РЖ и 957 человек в контрольной группе) не выявил значимой ассоциации между IL6 -174G/C полиморфизмом и риском РЖ [56]. Не было выявлено также различий между европеоидными и азиатскими популяциями.

1.4.2 Генетический полиморфизм генов, контролирующих апоптоз

Некоторыми исследователями показано, что генетический полиморфизм генов, контролирующих клеточный цикл или апоптоз, повышает риск развития ЗНО [138; 139; 305]. Более того, индукция апоптоза является механизмом селективной таргетной терапии против раковых клеток.

Апоптоз – это высокоорганизованный процесс запрограммированной гибели клеток, морфологическими признаками которого являются изменения клеточной мембраны в виде «отшнуровывания» пузырьков или апоптотических телец, а также распад ядра клетки, уплотнение хроматина и фрагментация ДНК. Апоптотические клетки элиминируются макрофагами и другими фагоцитирующими клетками. Причём воспалительный процесс при апоптозе не развивается [6; 11; 31; 196]. Считается, что сбой механизмов апоптоза приводит к развитию неопластических изменений и их прогрессии. Более того, апоптоз – это механизм клеточной гибели, происходящий при уничтожении раковых клеток с использованием химиотерапии [6; 11; 31; 196]. Таким образом, селективная индукция апоптоза в раковых клетках рассматривается как перспективное терапевтическое воздействие при многих видах рака.

Каспаза 8 (CASP8)

Выделяют несколько путей апоптоза в клетке: внешний – через рецепторы апоптоза и внутренний или митохондриальный путь. Оба пути приводят к активации протеолитических ферментов – каспаз, запускающих целый каскад реакций, приводящих в конечном итоге к гибели клетки [205]. Каспазы находятся в клетках в неактивном состоянии, и их активация происходит с помощью

протеолитического расщепления в местах расположения аспарагиновых оснований. У человека идентифицировано 14 каспаз, которые подразделяются на инициаторы, эффекторы и стимуляторы. CASP8 является ключевым регулятором апоптоза, связывающимся с эффекторным доменом смерти FADD. Апоптоз, индуцируемый CD95 (Fas/APO-1) и TNF активирует CASP8, которая обеспечивает прямую связь между рецепторами клеточной гибели и каспазами. Помимо активации CD95, в процессе апоптоза, индуцированного Т-лимфоцитами, показано расщепление CASP8 гранзимом В. Индукция апоптоза CASP8 дополнительно усиливается и при выходе цитохрома С из митохондрий [205].

CASP8 играет важную роль при всех заболеваниях, связанных с апоптозом, особенно в развитии, прогрессии, а также лечении ЗНО [144]. Описано восемь изоформ этого белка, но экспрессируются в основном только два из них. Роль CASP8 в канцерогенезе активно исследуется в моделях разных опухолей [72; 74; 75; 119; 278]. По данным некоторых исследований выявлена связь полиморфизма гена CASP8 с риском развития рака. Так, вариант D302H (rs1045485) ассоциирован с риском развития рака молочной железы в европейской популяции [38; 74]. Была также выявлена связь -652 6N ins/del промоторного варианта (rs3834129) гена CASP8 с риском развития множественного рака [41]. Было высказано предположение, что полиморфизм, связанный с делецией, имеет прямой функциональный эффект на риск рака, так как делеция приводит к снижению транскрипции CASP8 [41; 74]. Однако по данным работ других авторов, связь вышеуказанного полиморфизма с риском рака не подтвердилась [39; 121].

Необходимо отметить, что данные, касающиеся полиморфизма CASP8 и риска развития РЖ, ограничены. Soung и соавт. исследовали соматические мутации гена CASP8 в тканях различных опухолей, включая 162 образца карциномы желудка [78]. Было показано, что мутация гена CASP8 сказывается на активности клеточной гибели и играет роль в патогенезе РЖ, особенно на поздних стадиях опухолевого роста [78]. Мета-анализ исследований с включением 1 701 человека, как азиатского, так и европейского происхождения, с высоким уровнем доказательности выявил, что -652 6N ins/del (rs3834129) полиморфизм

снижает риск РЖ (OR 0.732, 95 % CI 0,617–0.869, $p = 0,04$) [139].

TP53

В процессах канцерогенеза важная роль отводится гену TP53, локализованному на коротком плече 17 хромосомы, содержащего 11 экзонов и кодирующего белок, который играет критическую роль в транскрипции ДНК и регуляции клеточного цикла, а при сильном стрессовом сигнале – в запуске апоптоза и подавлении опухолевого роста [26; 36; 176; 183]. В основе дисфункции белка p53 с утратой супрессорной функции, лежат генетические изменения, происходящие в результате двух механизмов: потеря гетерозиготности и соматические мутации (чаще всего в экзонах 5–8). В настоящее время известно более 20 000 мутаций в гене TP53 [201]. Точечные мутации в ДНК или миссенс мутации являются наиболее частыми типами мутаций в клетках опухоли и сопровождаются аминокислотными заменами [183]. В октябре 2006 г. в базе данных международного агентства по изучению рака (IARC) было отмечено, что 31,2 % РЖ имеют точечную мутацию гена TP53 [165]. Так, в результате полиморфизма кодона 72 в экзоне 4 гена TP53 белок синтезируется в нескольких вариантах в зависимости от аминокислотного состава (Arg – аргинином или Pro – пролином), что, в свою очередь, связано с риском развития некоторых видов рака. Считается, что Pro вариант молекулы p53 функционально менее активен в апоптозе, чем Arg вариант, поэтому носители этого аллеля будут более предрасположенными к раку [2; 60; 183]. Частота встречаемости Pro аллеля зависит от географической, популяционной и расовой принадлежности. Так, в Японии отмечается самая высокая частота встречаемости этого аллеля в мире. Более того, мутантный p53 может инактивировать распространённый или «дикий» тип p53 и нарушать взаимодействие с другими белками.

Необходимо отметить, что на функциональную активность p53 оказывают влияние другие факторы, такие как распространённые в популяции инфекционные агенты, инактивирующие своими белками белок p53, а также неблагоприятное сочетание с аллелотипами других генов [67; 147]. Роль связи *H.pylori* инфекции и мутации гена TP53 при РЖ широко обсуждается. Цитотоксический CagA позитивный штамм *H.pylori* вырабатывает в

эпителиальных клетках слизистой желудка различные эндогенные метаболиты (оксид азота, активные формы кислорода и др.), повышающие вероятность развития спонтанных мутаций, объектом которых может быть ген TP53. Провоспалительные цитокины, вырабатываемые в ответ на *H.pylori* инфекцию, могут также оказывать влияние на экспрессию этого гена [143; 179].

Показано, что именно *H.pylori* инфекция индуцирует мутацию гена TP53 при желудочном канцерогенезе [48; 153]. Однако в других исследованиях было продемонстрировано, что мутация в гене TP53 происходит независимо от наличия *H.pylori* инфекции при РЖ [143].

При РЖ чаще встречаются соматические мутации в гене TP53. Предполагается, что гиперэкспрессия TP53 чаще встречается на ранних стадиях интестинального типа РЖ и, наоборот, редко обнаруживается на ранних стадиях диффузного типа РЖ с тенденцией выявляться при прогрессировании заболевания [110]. Было также предположено, что частота мутаций гена TP53 увеличивается по мере прогрессирования РЖ, однако сообщаемая частота мутаций различается в разных исследованиях, что может быть связано с разными методическими подходами [135]. При прогрессии некоторых видов рака, включая колоректальный рак, мутации гена TP53 чаще определялись на более поздних стадиях [254]. Однако этот факт систематически приписывается и РЖ, считают Bisuttill R.A. и соавт. [254]. По данным разных исследователей, уровень экспрессии TP53 при РЖ, определённый иммуногистохимическим методом, составляет от 13 % до 54 % [177; 207].

Мета-анализ 19 исследований [291], посвящённых ассоциации полиморфизма Arg72Pro гена TP53 с риском РЖ с включением 5 496 случаев и 6 990 контроля, выявил большую вариабельность в частоте редкого аллеля 72 Pro в контрольных группах: от 0,25 в итальянской популяции [37] до 0,54 в популяции Тайваня [314]. В Европе средняя частота Pro аллеля составила 0,30, а в смешанных популяциях 0,33, без статистически значимой разницы при сравнении. Что касается частоты Pro аллеля в Азии, то она оказалась статистически выше (0,43), чем в европейских популяциях ($p = 0,01$) [291]. Две генетические модели демонстрировали значимую связь между риском РЖ и

полиморфизмом TP53 Arg72Pro (Pro аллель против Arg аллеля: OR = 1,05, 95 % CI 1,01–1,08, $p = 0,01$; Pro/Pro против Arg/Arg: OR = 1,13, 95 % CI 1,04–1,22, $p = 0,01$). Повышенный риск развития РЖ был выявлен в азиатских популяциях (Pro-аллель против Arg-аллеля: OR = 1,06, 95 % CI 1,02–1,10, $p = 0,01$; Pro/Pro против Arg/Arg: OR = 1,16, 95 % CI 1,07–1,26, $p = 0,01$; Pro/Pro + Pro/Arg против Arg/Arg: OR = 1,58, 95 % CI 1,09–1,27, $p = 0,01$) [291]. В случаях, когда РЖ не был гистологически классифицирован, Arg/Arg генотип TP53 кодона 72 был найден в связи с развитием дистального РЖ в мексиканской популяции [253] и Arg аллель с некардиальным РЖ у китайцев [215]. В дополнении, пациенты с кардиальным РЖ имели значимо высокую частоту Arg/Arg генотипа, в сравнении с хроническим гастритом, дуоденальной язвой и некардиальным РЖ в Великобритании [45]. В противоположность этим результатам, носители Pro аллеля продемонстрировали прогрессию в РЖ в Китае [217], а Pro/Pro генотип был определён как значимый фактор риска для развития РЖ в США [216]. Gao и соавт. показали, что TP53 72Pro ассоциирован с повышенным риском диффузного типа РЖ среди азиатов, но пониженным риском развития интестинального типа РЖ среди европеоидов [122], что подтверждается мета-анализом, проведённым Xiang B. и соавт. [291]. Прогностическая роль экспрессии TP53 при РЖ изучалась во многих исследованиях. В некоторых из них выявлена связь экспрессии TP53 с продолжительностью жизни и прогнозом заболевания [108; 244]. Однако другими авторами не найдено такой связи [60; 111; 284].

Существующее многообразие взаимодействия между внешним окружением и генами, а также между разными генами, может объяснить расхождение результатов, полученных в исследованиях по индивидуальным генетическим ассоциациям. Желательно, чтобы в анализе учитывались и другие факторы, такие как возраст, пол, наследственность, стадии рака и образ жизни.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн, материалы и методы исследования

Диссертационная работа проведена по плану научных исследований НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Работа выполнена с учетом требований биомедицинской этики, на включение больных в исследование получено добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института терапии СО РАМН (протокол № 41 от 30.10.2012 г.). Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1 (случайная выборка жителей Новосибирска 45–69 лет в рамках кросс-секционного одномоментного исследования международного проекта HAPIEE, серия исследований неинвазивной диагностики фенотипа гастрита в текущей клинической практике и «серия случаев» пациентов с атрофическим гастритом), 2.2 (проспективное исследование «случай-контроль») и 2.3 («серия случаев» пациентов с раком желудка и «случай-контроль»).

2.1.1 Случайная выборка населения 45–69 лет

В качестве факультативного фрагмента кросс-секционного одномоментного исследования международного проекта HAPIEE, проводимого в НИИТПМ (г. Новосибирск) в 2003–2005 гг., из 9 360 человек в возрасте 45–69 лет (Кировский, Октябрьский районы) было обследовано 246 человек: 117 (47,6 %) мужчин и 129 (52,4 %) женщин, средний возраст – $(59,4 \pm 7,0)$ лет. Дополнительно к основному протоколу исследования HAPIEE, был проведён опрос на наличие гастроинтестинальных жалоб с помощью анкеты. Образцы 246 сывороток крови исследованы с помощью тест-системы «ГастроПанель» с измерением показателей ППГ, гастрин-17, а также проведением теста на наличие IgG антител к *H.pylori*. Наличие антител к CagA-белку *H.pylori* исследовали с помощью тест-системы

«Хелико-Бест антитела» (ЗАО Вектор-Бест, Новосибирск).

2.1.2 Серия исследований неинвазивной диагностики фенотипа гастрита в текущей клинической практике

Результаты неинвазивной диагностики фенотипа гастрита с помощью тест-системы «ГастроПанель», полученные в текущей клинической практике (оппортунистический скрининг), проанализированы за 10 лет наблюдения у 1 613 человек, обращавшихся самостоятельно или по направлению врача в поликлинику НИИТПМ – ИЦиГ СО РАН в период с октября 2007 г. по октябрь 2017 г.

Данные анализировались в общей группе и в разные годы исследования: 2007–2009 гг., 2010–2011 гг., 2012–2013 гг., 2014–2015 гг., 2016–10.2017 гг. Анализ результатов «ГастроПанели» с позиций возраста, пола, *H.pylori*-инфекции и возможных рисков РЖ или эрозивно-язвенных повреждений (ЭЯП) слизистой оболочки желудка проведён у 1 171 человека в возрасте от 18 до 83 лет (средний возраст составил $(50,6 \pm 13,4)$ лет). Женщин в анализируемой группе было в два раза больше (809 человек – 69,1 %), чем мужчин (362 человек – 30,9 %, $p < 0,001$). Женщины были старше мужчин ($51,9 \pm 12,7$) лет и ($47,7 \pm 14,4$) лет, соответственно). Анализ проводили в общей группе и в 3-х возрастных подгруппах 18–40 лет, 41–60 лет и старше 60 лет.

Кровь забирали из локтевой вены натошак, центрифугировали при 1 500 об/мин в течение 15 мин. Полученные сыворотки замораживали и хранили при -20°C . Образцы сыворотки тестировали с помощью тест-системы «ГастроПанель» с измерением показателей ПГІ, ПГІІ, гастрин-17 и антител класса IgG к *H.pylori*. Дополнительно изучали наличие антител к CagA-белку *H.pylori*.

2.1.3 Серия случаев: пациенты с хроническим атрофическим гастритом

Среди лиц, прошедших неинвазивную диагностику фенотипа гастрита с помощью тест-системы «ГастроПанель» по направлению врача или

самостоятельно, были выбраны пациенты с серологическими признаками явной или возможной атрофии разных отделов слизистой оболочки желудка, которым позвонили и пригласили на консультацию. В итоге, в период с 2012 по 2017 гг. в клинко-диагностическом отделении института терапии были проконсультированы 92 человека: 68 (73,9 %) женщин и 24 (26,1 %) мужчин в возрасте 27–79 лет, средний возраст – $(56,9 \pm 11,2)$ лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, ответили на анкету, с включением вопросов на наличие гастроинтестинальных жалоб, также была составлена родословная, обсуждены результаты ранее проведённых и составлен план необходимых новых обследований (ФГДС, мультифокальная биопсия, антитела к париетальным клеткам, уровень витамина B_{12} и др.) для уточнения диагноза. В необходимых случаях было назначено лечение, включая эрадикационную терапию или заместительную терапию витамином B_{12} при его дефиците на фоне аутоиммунного гастрита. В каждом конкретном случае определялась тактика ведения и наблюдения. Более половины пациентов были проконсультированы повторно и наблюдаются в клинко-диагностическом отделении института терапии по настоящее время.

Пациенты с выраженным фундальным атрофическим гастритом

Из 92-х пациентов с серологическими признаками явной или возможной атрофии разных отделов слизистой оболочки желудка для анализа были выбраны 49 человек (40 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 38 до 79 лет (средний возраст $(60,2 \pm 10,2)$ лет) с выраженным фундальным атрофическим гастритом. Критерием включения в группу был уровень $\text{ПГ I} \leq 30$ мкг/л и/или соотношения $\text{ПГ I/ПГ II} < 3$.

У пациентов проводилось эндоскопическое исследование с забором биопсийного материала из 5 стандартных точек (два фрагмента из большой и малой кривизны тела желудка, 2 фрагмента из большой и малой кривизны антрального отдела, один фрагмент из угла желудка), с последующим морфологическим исследованием.

Об аутоиммунном фенотипе гастрита говорили при сочетании низкого уровня ПГ I с высоким уровнем гастрина-17 (выше 10 пмоль/л – верхней границы

нормы, обозначенной производителем).

Антитела к париетальным клеткам (АПК) и уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови были определены у 19 пациентов с подозрением на аутоиммунный гастрит по результатам «ГастроПанели» и были определены в независимой лаборатории ИНВИТРО-Сибирь ООО. Положительным считали титр АПК (IgG + IgA + IgM) более 1 : 40, а дефицит витамина В₁₂ при его уровне менее 187 пг/л.

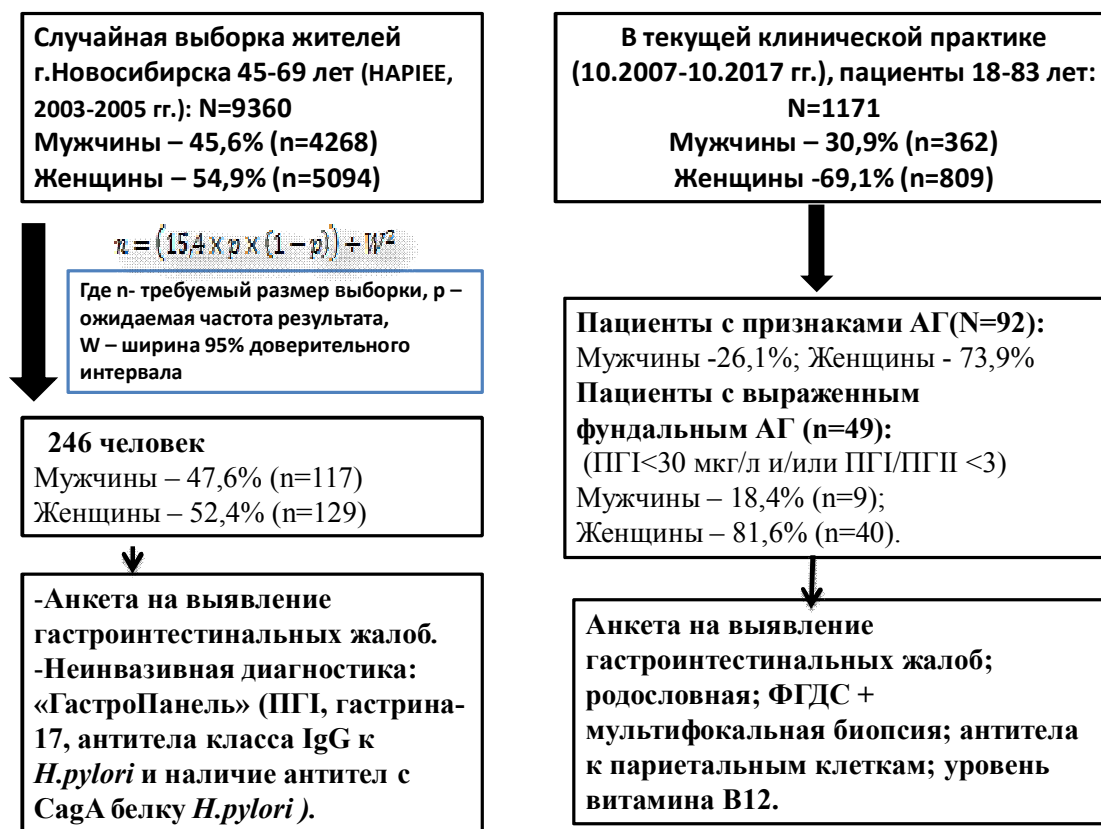


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования: изучение частоты и особенностей атрофического гастрита у жителей г. Новосибирска по результатам серологического исследования

2.1.4 Проспективное исследование «случай-контроль»

В Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины ведётся регистр рака, в основу которого положена модифицированная для российских условий методология лионского регистра рака (IARC) и включаются данные обо всех случаях злокачественных новообразований (ЗНО), зарегистрированных на территории двух административных районов (Кировский и Октябрьский). Данные для формирования регистра получают из первичной документации муниципальных поликлиник и городского онкологического диспансера г. Новосибирска (карта диспансерного учета онкологического больного, экстренное извещение о впервые выявленном случае ЗНО). В 2012 году в регистре рака были выделены случаи рака желудка, случившиеся за 8 лет (с 2003–2011 гг.). При перекрёстном анализе базы данных регистра рака с базой данных на когорту лиц, обследованных на скрининге НАPIEE, были выявлены 60 случаев РЖ.

Для выявления серологических маркеров РЖ был использован дизайн «гнездовой случай-контроль». Методом случайных чисел из базы данных когорты НАPIEE 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 ЗНО). В итоге, 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. Образцы сыворотки проанализированы с помощью тест-системы «ГастроПанель» с измерением показателей ПГІ, ПГІІ, гастриина-17 и антител класса IgG к *H.pylori*. Образцы ДНК (50 – группа «случай», 96 – группа «контроль») прогенотипированы на выявление полиморфизма кандидатных генов (IL1B, IL6, CASP8, TP53).

Характеристика международного проекта НАPIEE

Протокол кросс-секционного одномоментного исследования международного проекта НАPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) соответствует нормам GCP и одобрен локальным этическим

комитетом «НИИТПМ» (протокол № 1 от 14.03.2002).

В период с 2003 по 2005 гг. в рамках популяционного скрининга обследовано 9 360 человек. Доля мужчин составила 45,6 % (4 266 человек), а доля женщин – 54,4 % (5094 человек) в возрасте 45–69 лет. Средний возраст выборки составляет $(58,2 \pm 7,1)$ лет (для мужчин – $(58,3 \pm 7,0)$ лет, для женщин – $(58,0 \pm 7,1)$ лет). В рамках данного проекта было обследовано население Октябрьского и Кировского районов, которые по своей демографической структуре, уровню миграции населения, наличию промышленных предприятий и социальных объектов являются типичными для г. Новосибирска, а также других городов Западной Сибири. Суммарная численность населения этих районов составляет 345 тысяч жителей или $\frac{1}{4}$ всего населения города, что позволит экстраполировать полученные данные на всю популяцию Новосибирска в целом. Отклик составил 76 %.

По таблицам случайных чисел, используя в качестве основы избирательные списки, были сформированы репрезентативные выборки мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет. Объем выборки из генеральной совокупности определен протоколом НАРПЕЕ. Обследование включало в себя профилактический осмотр с регистрацией социально-демографических данных, антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии), измерение артериального давления (АД), исследование биохимических показателей сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы сыворотки крови натощак, стандартный опросник по курению и употреблению алкоголя, опрос на наличие онкологических заболеваний в анамнезе. Из общего числа обследованных на первичном скрининге была сформирована группа лиц, у которых по данным опроса в анамнезе не были диагностированы злокачественные опухоли.

У каждого обследованного была взята кровь из локтевой вены вакутейнером, в положении сидя, натощак. После центрифугирования сыворотку и сгусток замораживали и хранили в низкотемпературной камере (-70°C). Сгусток использовали для выделения ДНК.

Биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории клинической

биохимии НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (зав. лаборатории, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, Рагино Ю.И.), имеющей стандартизацию по 77 внутреннему и внешнему федеральному контролю качества.

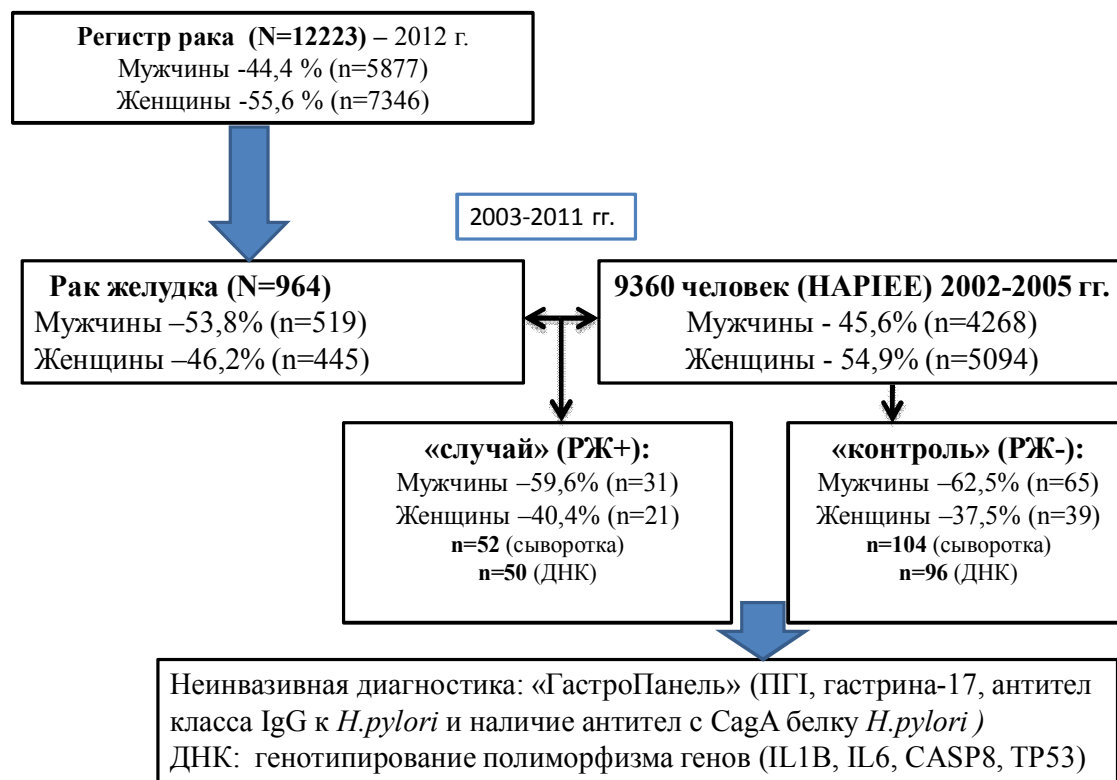


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования (продолжение 1): проспективное исследование «случай-контроль»

2.1.5 Серия случаев рака желудка против контроля

Обследовано 85 человек: 82 пациента с РЖ и 3 человека с кардиоэзофагеальным раком (КЭР), в возрасте от 27 до 92 лет (средний возраст $61,2 \pm 13,6$ лет): 48 мужчин в возрасте от 27 до 86 лет (средний возраст $60,2 \pm 14,1$ лет) и 37 женщин в возрасте от 36 до 92 лет (средний возраст $62,5 \pm 12,9$ лет), последовательно обращавшихся в два лечебных учреждения Западной Сибири. Из 85 человек у 42,4 % (36 пациентов) диагноз был установлен в Новосибирске на базе Дорожной Клинической больницы и у 49 пациентов (57,6 %) РЖ диагностирован в Томске в клинике института онкологии. Подавляющее большинство пациентов – европеоиды (90 %).

У пациентов проводилось анкетирование с включением вопросов о курении и употреблении алкоголя, наличия гастроинтестинальных жалоб, составлялась родословная.

У каждого обследованного была взята кровь из локтевой вены вакутейнером, в положении сидя, натощак. После центрифугирования сыворотку и сгусток замораживали и хранили при температуре -20°C . Образцы сыворотки тестировали с помощью тест-системы «ГастроПанель» с измерением показателей ПГІ, ПГІІ, гастрин-17 и антител класса IgG к *H.pylori*, а из сгустков выделяли ДНК (рисунок 2.3).

Образцы ДНК пациентов с РЖ и образцы ДНК из контрольной группы, подобранные по полу и возрасту из базы NARIEE, MONICA были прогенотипированы (IL-6, IL1B, CASP8 и TP53). В контрольную группу вошли образцы ДНК 87 человек (51 мужчина и 36 женщин) со средним возрастом ($62,6 \pm 12,0$) лет. Средний возраст мужчин составил ($60,9 \pm 9,4$) лет и женщин – ($64,8 \pm 14,9$) лет.

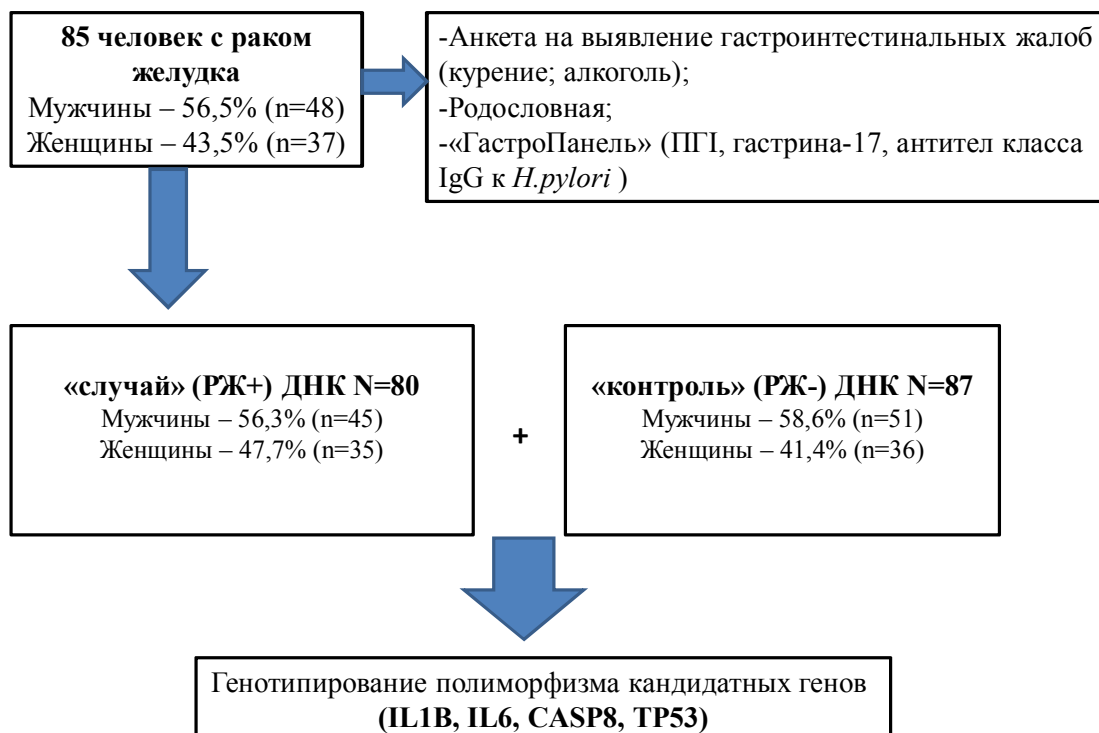


Рисунок 2.3 – Дизайн исследования (продолжение 2): серия случаев рака желудка против контроля

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-лабораторные методы исследования

Анализ биомаркеров с помощью тест-системы «ГастроПанель»

Образцы сыворотки тестировали с помощью набора диагностикумов компании Biohit Plc (Helsinki, Finland) для иммуноферментного анализа – ELISA согласно инструкции производителя [206].

Рекомендуемые производителем отрезные уровни использовались для следующих четырёх биомаркеров: ПГІ, ПГІІ, соотношение ПГІ/ПГІІ, гастрин-17. Также определяли антитела класса IgG к *H.pylori*. За верхнюю границу нормы принимали уровень ПГІ – 160 мкг/л. Признаки выраженного фундального АГ определяли, если уровень ПГІ был ниже 30 мкг/л, концентрация ПГІІ ниже 3 мкг/л также, а соотношение ПГІ/ПГІІ – < 3 . Выраженный антральный атрофический гастрит предполагали при уровне базального гастрин-17 ниже 1 пмоль/л, возможный – ниже 2 пмоль/л. Мультифокальный атрофический гастрит определяли в случае низкого ПГІ и низкого гастрин-17. Уровень ПГІ 31–50 мкг/л считали связанным с умеренным фундальным атрофическим гастритом. Уровень IgG антител к *H.pylori* 30–42 EIU считали пограничным и положительным – при уровне > 42 EIU. Дополнительно изучали наличие антител к CagA-белку *H.pylori* (с помощью тест-системы «Хелико-Бест антитела», ЗАО Вектор-Бест, Новосибирск). В этой тест-системе в качестве антигена использован рекомбинантный CagA белок, что определяет ее высокую чувствительность и специфичность.

Стратификация риска рака желудка с использованием системы «ABCD»

Пациенты были стратифицированы по «ABCD» категориям, описанным Miki [203]. Согласно этой системы, в группу «А» попали индивидуумы с нормальными уровнями ПГІ (> 30 мкг/л) и соотношения ПГІ/ПГІІ (> 3), но негативными антителами к *H.pylori* (< 42 EIU); группа «В» включала субъектов с нормальным уровнем ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ, а также позитивными результаты на наличие *H.pylori* инфекции (> 42 EIU); группа «С» представляла

субъектов с низкими показателями ПГІ (< 30 мкг/л) и соотношения ПГІ/ПГІІ (< 3) и положительными результатами на наличие *H.pylori* инфекции; в группу «D» вошли лица с низкими показателями ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ, но негативными в отношении *H.pylori* инфекции.

Индекс атрофии

На основании результатов «ГастроПанели» рассчитывали индекс атрофии, включающий три параметра (ПГІ, соотношение ПГІ/ПГІІ и базальный гастрин-17). Каждому нормальному показателю (ПГІ > 30 мкг/л, соотношение ПГІ/ПГІІ > 3 и базальный гастрин-17 > 1 пмоль/л) присуждался 0, а низкому 1. Таким образом, итоговый счёт может варьировать от 0 до 3, где 0 – минимальный индекс атрофии, а 3 – максимальный индекс атрофии.

2.2.2 Методы молекулярно-генетического анализа

Подготовка препаратов ДНК

Выделение ДНК из венозной крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции [194].

К образцу крови добавляли 5-6 объемов буфера А (10 мМ трис-НСІ, рН = 7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl₂) и растирали сгустки в гомогенизаторе. Осадки, полученные центрифугированием при 2 500 g, промывали дважды буфером А и ресуспендировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-НСІ, рН = 8.5). После добавления SDS до 0,5 % и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали 2 часа при 65 °С или в течение ночи при 37 °С. Депротеинизацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформ (1 : 1) и хлороформом. ДНК осаждали добавлением раствора NH₄Ac до 2,5 М и 2,5 V этанола. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf» в течение 10 минут, промывали 70 % этанолом и растворяли в воде и доводили концентрацию ДНК до 0,5 мкг/мкл.

Генотипирование полиморфизма-511C/T (rs16944) гена IL1B

Полиморфизм промоторного региона гена IL1B исследовался в позиции – 511T/C (rs16944) по методике (ПЦР с ПДРФ), описанной Zhang D. и соавт. [55].

Участок промоторного региона гена IL1B амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров: 5-TGGCATTGATCTGGTTCATC-3 – прямой праймер, 5-GTTTAGGAATCTTCCCACTT-3 – обратный праймер.

Условия ПЦР: 95 °С 1 мин; 30 циклов при 95 °С 30 сек, 55 °С 30 сек, 72 °С 30 сек. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1,5 мкл тотальной ДНК; 75 mM Tris-HCl, pH = 9,0; 20 mM (NH₄)₂SO₄; 0,01 % Tween-20; по 2 мкМ каждого праймера; 2,5 мМ MgCl₂; 0,2 мМ каждого из dNTP; 1 ед. акт. *Taq*-ДНК-полимеразы. К ПЦР продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции Ama87I (Сибэнзим, Россия) с последующей инкубацией при 37 °С в течение ночи. Результат оценивался после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1 % бромистым этидием. Размер продукта в 304 п. н. соответствовал Т аллелю, 190 и 114 п. н. – С аллелю.

Генотипирование полиморфизма -174G/C (rs1800795) гена IL6

Генотипирование полиморфизма -174G/C (rs1800795) гена IL-6 выполняли по следующей методике: 5-AGCCTGTТААТСТGGTCACTGAAAA-3 – прямой праймер, 5-TGTGCAATGTGACGTCCTTTAGAAT-3 – обратный праймер.

Условия ПЦР: 95 °С 1 минута; 30 циклов при 95 °С 30 сек, 57 °С 30 сек, 72 °С 30 сек. К ПЦР продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции HinfI (Сибэнзим, Россия), с последующей инкубацией при 37 °С в течение ночи. Результат оценивался после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1 % бромистым этидием.

Генотипирование полиморфизма гена каспазы 8 (CASP8)

В гене каспазы 8 CASP8 в промоторе проверялось наличие/отсутствие делеции в 6 п.н. -652 AGTAAG ins/del (rs3834129). Использовали праймеры: прямой 5-gccat-agtaa-ttctt-gctct-gc-3, обратный 5-tttat-gaatg-agccg-agga-3. Смесь для амплификации объемом 25 мкл содержала: 67 mM Трис-HCl, pH 8,8, 50 mM KCl, 98 mM β-меркаптоэтанол, 0,01 % Tween-20, 0,5 мкг тотальной ДНК, по 1 мкМ прямого и обратного праймера, 0,2 мМ каждого из четырех дезоксинуклеозидтрифосфатов, 2 мМ MgCl₂, и 1,25 ед. *Taq*-полимеразы. Использованный режим амплификации включал стадии: денатурация при 95 °С в течение 30 сек., затем отжиг в течение 30 сек при 62 °С, элонгация при 72 °С –

30 сек, всего 31 цикл. Продукты ПЦР анализировали электрофорезом в 8 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

Генотипирование полиморфизма ARG72PRO 4 экзона антионкогена TP53

Выявление ОНП Arg72Pro 4 экзона TP53 осуществлялось методом ПЦР/ПДРФ-анализа [28]. На первом этапе амплифицировали фрагмент гена размером 396 пар нуклеотидов (п. н.), потенциально содержащий замену нуклеотида с использованием фланкирующих праймеров: F, 5/- TGG TAA GGA CAA GGG TTG G -3/; R, 5/- ACT GAC CGT GCA AGT CAC AG -3/. Условия ПЦР были следующие: 94 °С – 3 мин, затем 30 циклов: 94 °С – 15 с, 63 °С – 1 мин и 72 °С – 1 мин, заключительный цикл 72 °С – 3 мин. На втором этапе использовали эндонуклеазу рестрикции BstFNI с сайтом распознавания CG↑CG (разрезает продукт ПЦР при наличии аллеля G). 10 мкл каждого ампликона брали в реакцию гидролиза с 4 ед. акт. эндонуклеазы рестрикции BstFNI. Гидролиз проводили при 60 °С в течение 3 ч. Продукты рестрикции ампликона ферментом BstFNI были разделены в 3 % агарозном геле.

Таблица 2.1 – Последовательность использованных праймеров

Гены	Сенс, 5'→3'	Антисенс, 5'→3'
CASP8	GCCATAGTAATTCTTGCTCTGC	TTTATGAATGAGCCGAGGAA
TP53	TGGTAAGGACAAGGGTTGG	ACTGACCGTGCAAGTCACAG
IL1B	TGGCATTGATCTGGTTCATC	GTTTAGGAATCTTCCCACTT
IL6	AGCCTGTTAATCTGGTCACTGAAAA	TGTGCAATGTGACGTCCTTTAGAAT

Генотипирование вышеперечисленных генов было выполнено в лаборатории молекулярно-генетических исследований (зав.лаборатории д-р мед. наук, профессор Максимов В. Н.).

2.2.3 Статистический анализ результатов исследования

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS (версия 11.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA), STATA (Stata Corp LP, College Station, TX, USA) и включала создание базы

данных, автоматизированную проверку качества подготовки информации и статистический анализ. Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова – Смирнова. Дескриптивный анализ числовых характеристик признаков при нормальном распределении представлен как $(M \pm \sigma)$, где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение. При ненормальном распределении показателя полученные результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$, где Me – медиана, Q_1 – 25 %, Q_3 – 75 %. Описательная статистика для номинальных показателей в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины (n , %). Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента при наличии двух групп; если анализировалось более двух групп с нормальным распределением – ANOVA с поправкой Бонферони; при наличии распределения отличного от нормального, использовался непараметрический метод Mann – Whitley для двух групп, в случае более двух групп применялся непараметрический критерий Kruskal – Wallis. Для сравнения качественных признаков применялся метод Пирсона (χ^2) или точный тест Фишера. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

При оценке взаимосвязей между показателями использовался корреляционный анализ. Для анализа порядковых переменных и переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали метод ранговой корреляции по Спирману. Отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом (95 % ДИ) были рассчитаны по таблице сопряжённости. Многомерный анализ связей главных признаков проводился с помощью регрессионного анализа: множественной логистической регрессии. В качестве зависимой переменной анализировалось наличие/отсутствие РЖ; в качестве независимых переменных в модель включали такие факторы, как: наследственная отягощённость различного характера, полиморфизм генов-кандидатов, систолическое и диастолическое АД, общий холестерин плазмы, ИМТ, факт курения, разовая доза алкоголя.

С целью исключения нежелательных эффектов и для выявления наиболее значимых связей, использовали кондициональный пошаговый метод Forward с включением непрерывных и категориальных величин (с фиксированными

эффектами) логистический регрессионный анализ.

Расчет оптимальных значений показателей «ГастроПанели» для риска рака желудка проводился с помощью ROC модели. Критерием выбора порога отсечения (Cut-off) взято требование максимальной суммарной чувствительности (Se) и специфичности (Sp) модели: $\text{Cut-off} = \max (Se + Sp)$. Качество шкалы оценивали с помощью площади под кривой чувствительность-специфичность (AUC). Оценивалась позитивная и негативная предиктивная способность модели.

Статистическая обработка результатов включала расчет частот генотипов, аллелей и тестирование их распределения на соответствие равновесию Харди – Вайнберга (РХВ) с использованием критерия хи-квадрат. Определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых генов-кандидатов в группах «случай» и «контроль».

**ГЛАВА 3 ОСОБЕННОСТИ АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ЖИТЕЛЕЙ
НОВОСИБИРСКА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ**

**3.1 Частота атрофического гастрита среди жителей Новосибирска в
случайной выборке 45–69 лет**

Характеристика анализируемой группы

В рамках международного проекта HAPIEE, из 9360 человек у 246 человек (117 мужчин и 129 женщин), средний возраст которых составил ($59,4 \pm 7,0$) лет, были проанализированы показатели «ГастроПанели» (ПГІ, гастрин-17, антитела IgG к *H.pylori*) и антитела к CagA белку, а также проведено анкетирование на выявление гастроинтестинальных жалоб. Средний возраст мужчин в исследованной группе составил ($60,1 \pm 7,0$) лет, а женщин – ($59,3 \pm 7,0$) лет (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Характеристика анализируемой случайной выборки жителей Новосибирска 45–69 лет

Пол	Средний возраст, лет ($M \pm \delta$) Me (25 %; 75 %)
Мужчины n = 117	$60,1 \pm 7,0$ 62,5 (54,1; 65,9)
Женщины n = 129	$59,3 \pm 7,0$ 61,2 (54,3; 65,1)
Оба пола N = 246	$59,4 \pm 7,0$ 62,0 (53,8; 65,0)
$p_{\text{м-ж}}$	0,3

3.1.1 Показатели «ГастроПанели» в анализируемой группе с позиций *H. pylori* инфекции, пола и возраста

Антитела класса IgG к *H.pylori* были обнаружены в 86,6 % случаев (213 человек) без выявления половых различий. Так, 84,6 % мужчин (99 человек) и 88,4 % женщин (114 человек) оказались инфицированными *H.pylori* инфекцией.

Анализируемая группа была разбита на пять возрастных групп с 5-ти летним интервалом: 1 группа (45–49 лет); 2 группа (50–54 лет); 3 группа (55–59 лет); 4 группа (60–64 лет) и 5 группа (65–69 лет). Во всех возрастных группах инфицированных *H.pylori* было достоверно больше, чем неинфицированных ($p < 0,001$).

Наибольший процент *H.pylori* серопозитивных лиц приходится на старшие возрастные группы (таблица 3.2). Так, среди 213 человек, инфицированных *H.pylori*, 56,8 % (121 человек) оказались в возрасте 60–69 лет (возрастные группы 4 и 5) и 26,3 % (56 человек) в возрасте 45–54 лет (возрастные группы 1 и 2) ($p < 0,001$) (см. таблицу 3.2).

Таблица 3.2 – Серологическое выявление *H.pylori* инфекции в случайной выборке жителей Новосибирска в разных возрастных группах (N = 246)

Возрастные группы	<i>H.pylori</i> + n (%)	<i>H.pylori</i> – n (%)
45–49 лет (1)	37 (17,4)	4 (12,1)
50–54 лет (2)	19 (8,9)	5 (15,2)
55–59 лет (3)	36 (16,9)	3 (9,1)
60–64 лет (4)	58 (27,2)	10 (30,3)
65–69 лет (5)	63 (29,6)	11 (33,3)
Всего:	213 (100)	33 (100)
p 1-2	0,01	0,7
p 1-3	0,9	0,7
p 1-4	0,01	0,08
p 1-5	0,003	0,04
p 2-3	0,01	0,6
p 2-4	< 0,001	0,1
p 2-5	< 0,001	0,09

Продолжение таблицы 3.2

Возрастные группы	<i>H.pylori</i> + n (%)	<i>H.pylori</i> – n (%)
p 3-4	0,01	0,03
p 3-5	0,002	0,02
p 4-5	0,6	0,8

Таким образом, с возрастом доля лиц, инфицированных *H.pylori* возрастает. Это факт объясняется, скорее всего, эффектом различий когорт рождения, а не поздним инфицированием *H.pylori*.

Оказалась высокой и инфицированность цитотоксическим CagA позитивным штаммом *H.pylori* в анализируемой группе. Так, из 213 человек с выявленной *H.pylori* инфекцией у 152 (71,4 %) обнаружены антитела к CagA белку.

Не выявлено различий между средними показателями ПГІ и уровнем антител к *H.pylori* в анализируемой группе между мужчинами и женщинами (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Показатели ПГІ, гастрин-17 и уровня антител к *H.pylori* у мужчин (1) и женщин (2), а также в общей группе (N = 246) в случайной выборке жителей Новосибирска

Биомаркеры «ГастроПанели» (М ± δ)	1 n = 117	2 n = 129	Оба пола	p 1-2
ПГІ, мкг/л Me (25 %; 75 %)	108,5 ± 58,1 104,0 (72,0; 140,9)	96,6 ± 54,4 95,0 (55,9; 133,1)	102,3 ± 56,4 99,9 (66,0; 137,4)	0,098
Гастрин-17, пмоль/л Me (25 %; 75 %)	10,7 ± 17,9 4,6 (2,6; 8,2)	16,3 ± 22,7 6,8 (3,5; 16,8)	13,6 ± 20,7 5,4 (2,9; 11,6)	0,033
<i>H. pylori</i> (EIU) Me (25 %; 75 %)	76,2 ± 31,3 84,6 (52,9; 97,9)	74,4 ± 34,1 80,9 (51,4; 101,5)	75,3 ± 32,7 83,7 (52,0; 99,1)	0,679

У мужчин средний уровень гастрин-17 оказался меньше ($10,7 \pm 17,9$) пмоль/л), чем у женщин ($16,3 \pm 22,7$, $p = 0,033$) (см. таблицу 3.3).

При наличии IgG-антител к *H.pylori* – *H.pylori* (+) средние значения ПГІ были достоверно выше, чем при их отсутствии, что логично объясняется преобладанием в изучаемой выборке (с высокой распространенностью *H.pylori* инфекции) неатрофического антрального гастрита (таблица 3.4). Различия по уровню гастрин-17, в зависимости от *H.pylori* и CagA статуса, не были выявлены (см. таблицу 3.4).

Таблица 3.4 – Значения ПГІ и гастрин-17 в зависимости от наличия *H.pylori* инфекции и CagA позитивности в случайной выборке жителей Новосибирска (N = 246)

<i>H.pylori</i> и CagA статус	ПГІ, мкг/л ($M \pm \delta$) Me (25 %; 75 %)	Гастрин-17, пмоль/л ($M \pm \delta$) Me (25 %; 75 %)
<i>H.pylori</i> (–) (1) n = 33	$79,8 \pm 51,2$ 84,1 (41,2; 107,5)	$18,4 \pm 30,4$ 4,3 (2,2; 9,0)
<i>H.pylori</i> (+) (2) n = 213	$105,7 \pm 56,5$ 101,4 (67,0; 139,7)	$12,9 \pm 18,7$ 5,6 (2,9; 13,0)
p 1-2	0,01	0,37
CagA (–) (3) n = 94	$91,5 \pm 46,6$ 101,4 (67,0; 139,7)	$15,1 \pm 25,2$ 4,6 (2,5; 13,0)
CagA (+) (4) n = 152	$107,1 \pm 60,3$ 93,5 (63,3; 124,0)	$13,1 \pm 18,4$ 4,6 (2,5; 10,5)
p 3-4	0,12	0,15

Средние показатели ПГІ и гастрин-17, в зависимости *H.pylori* инфицированности, анализировались в разных возрастных группах. Достоверность различия между двумя группами: *H.pylori* (–) и *H.pylori* (+) получена для ПГІ в возрастной группе 55–59 лет ($41,7 \pm 19,2$) мкг/л против ($110,1 \pm 8,6$) мкг/л, $p = 0,03$) и в возрастной группе 45–49 лет ($68,3 \pm 25,9$) мкг/л против ($116,8 \pm 7,7$) мкг/л, $p = 0,05$).

Серологические признаки выраженного фундального АГ (ПГІ ≤ 30 мкг/л) обнаружены в 10,2 % случаев без различий между мужчинами и женщинами

(таблица 3.5). Уровень ПГІ в пределах 31–50 мкг/л, свидетельствующий об умеренном фундальном АГ, выявлен ещё у 19 человек (7,7 %) (см. таблицу 3.5). Таким образом, суммарно серологические признаки фундального атрофического гастрита разной степени выраженности в случайной выборке жителей Новосибирска 45–69 лет выявлены в 17,9 % случаев (44 человека).

Таблица 3.5 – Уровни ПГІ (≤ 30 , 31–50, 51–160 и > 160 мкг/л) у мужчин (1) и женщин (2) в случайной выборке жителей Новосибирска

Показатели ПГІ, мкг/л	1 n = 117 n (%)	2 n = 129 n (%)	Оба пола N = 246 n (%)	p ₁₋₂
ПГІ ≤ 30	9 (7,7)	16 (12,4)	25 (10,2)	0,2
ПГІ 31–50	6 (5,1)	13 (10,1)	19 (7,7)	0,1
ПГІ 51–160	84 (71,8)	85 (65,9)	169 (68,7)	0,3
ПГІ > 160	18 (15,4)	15 (11,6)	33 (13,4)	0,4

Нормальные показатели ПГІ, свидетельствующие о сохранной секреторной функции слизистой оболочки желудка и находящиеся в пределах 51–160 мкг/л, выявлены у большинства обследованных (68,7 %) без половых различий. Высокий показатель ПГІ более 160 мкг/л, ассоциированный с риском эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка, обнаружен у 33 человек (13,4 %), также без разницы между мужчинами и женщинами (см. таблицу 3.5).

Признаки антрального АГ (базальный гастрин-17 ≤ 1 пмоль/л) были выявлены у 9 человек (3,7 %) (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Уровни гастрин-17 (≤ 1 , > 1 , 1-2, > 2 пмоль/л) в случайной выборке жителей Новосибирска в зависимости от пола

Показатели гастрин-17, пмоль/л	Мужчины n = 117 n (%)	Женщины n = 129 n (%)	Оба пола n = 246 n (%)	p _{м-ж}
Гастрин-17 ≤ 1	7 (6,0)	2 (1,6)	9 (3,7)	0,07
Гастрин-17 > 1	110 (94,0)	127 (98,4)	237 (96,3)	0,07
Гастрин-17 1-2	9 (7,7)	14 (10,8)	23 (9,3)	0,4
Гастрин-17 > 2	101 (86,3)	113 (87,6)	214 (87,0)	0,8

Уровень базального гастрин-17 в пределах 1-2 пмоль/л, что может свидетельствовать о наличии возможного антрального АГ, определён в 9,3 % случаев (см. таблицу 3.6).

Мужчин с признаками антрального АГ оказалось больше (6,0 %), чем женщин (1,6 %), однако разница не достигла статистической значимости ($p = 0,07$).

Признаки мультифокального АГ (ПГІ ≤ 30 мкг/л и гастрин-17 ≤ 1 пмоль/л) не были выявлены в исследуемой группе.

Сочетание повышенного уровня базального гастрин-17 (по данным производителя > 10 пмоль/л) с низким уровнем ПГІ (менее 30 мкг/л), когда можно было бы предполагать наличие аутоиммунного гастрита, отмечено у 22 респондентов (8,9 %), в том числе при наличии *H.pylori* инфекции в 72,7 % случаев. В настоящей работе (глава 3.3) у пациентов с диагностически значимым титром антител к париетальным клеткам, что является подтверждением аутоиммунного гастрита, средний уровень ПГІ составил $(10,1 \pm 7,3)$ мкг/л при медиане 8,3 мкг/л, а гастрин-17 – $(64,9 \pm 37,5)$ пмоль/л при медиане 52,4 пмоль/л. Поэтому для установления частоты возможного аутоиммунного гастрита в случайной выборке жителей Новосибирска были приняты значения ПГІ ниже 8,3 мкг/л и гастрин-17 выше 52,4 пмоль/л. Таким образом, сочетание выраженной гипергастринемии с низким уровнем ПГІ, предполагающего аутоиммунный фенотип атрофического гастрита и несущего риски развития не только РЖ, но и дефицита витамина В₁₂, было выявлено у 4-х человек (1,6 %): 1 мужчины (0,9 %)

и 3-х женщин (2,6 %, $p = 0,3$).

Во всех возрастных группах доля лиц с нормальным уровнем ПГІ (51–160 мкг/л) оказалась достоверно выше, чем лиц с признаками фундального АГ разной степени выраженности (таблица 3.7). Среди лиц с признаками выраженного фундального АГ (25 человек) доля лиц старшего возраста выше. Так, ПГІ мене 30 мкг/л выявлен в 40,0 % у лиц 65–69 лет, в сравнении с 12,0 % у лиц 45–49 лет ($p = 0,05$) (см. таблицу 3.7). Однако лиц с показателем ПГІ 51–160 мкг/л оказалось также больше в старшей возрастной группе, в сравнении с лицами в возрасте 50–54 лет (26,0 % против 11,2 %, $p = 0,001$) (см. таблицу 3.7). Обращает на себя внимание, что частота высокого уровня ПГІ (более 160 мкг/л), несущего риски эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка, оказалась также высокой в старших возрастных группах (см. таблицу 3.7).

Таблица 3.7 – Уровни ПГІ (≤ 30 , 31–50, 51–160 и > 160 мкг/л) в случайной выборке жителей Новосибирска в разных возрастных группах (N = 246)

Возрастные группы	ПГІ, мкг/л, n (%)			
	< 30	31–50	51–160	> 160
45–49 лет (1)	3 (12,0)	2 (10,5)	31 (18,3)	5 (15,2)
50–54 лет (2)	3 (12,0)	0 (0)	19 (11,2)	2 (6,1)
55–59 лет (3)	2 (8,0)	2 (10,5)	31 (18,3)	4 (12,1)
60–64 лет (4)	7 (28,0)	6 (31,6)	44 (26,0)	11 (33,3)
65–69 лет (5)	10 (40,0)	9 (47,4)	44 (26,0)	11 (33,3)
Всего:	25	19	169	33
p_{1-2}	1,0	0,2	0,07	0,2
p_{1-3}	0,6	1,0	1,0	0,7
p_{1-4}	0,2	0,1	0,09	0,09
p_{1-5}	0,03	0,02	0,09	0,09
p_{2-3}	0,6	0,2	0,07	0,4
p_{2-4}	0,2	0,01	0,001	0,007
p_{2-5}	0,03	0,002	0,001	0,007
p_{3-4}	0,07	0,1	0,09	0,04
p_{3-5}	0,01	0,02	0,09	0,04
p_{4-5}	0,4	0,3	1,0	1,0

Прирост умеренной фундальной атрофии в анализируемой выборке (ПГІ в пределах 31–50 мкг/л) начинается после 50 лет, а выраженной (ПГІ менее 30 мкг/л) после 55 лет (рисунок 3.1).

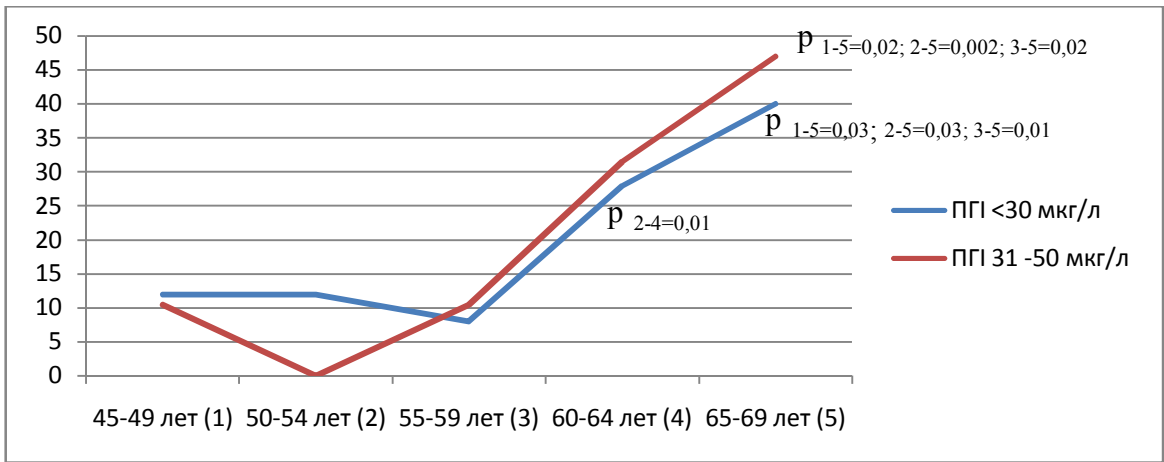


Рисунок 3.1 – Частота фундального АГ разной степени выраженности (ПГІ ≤ 30 мкг/л и ПГІ 31–50 мкг/л) в разных возрастных группах в случайной выборке жителей Новосибирска (%)

Серологические признаки антрального АГ, наоборот, чаще встречались в возрастной группе 45–49 лет, однако различия между возрастными группами оказались статистически не достоверными.

Таким образом, суммарно из обследованной когорты высокая доля лиц оказалась в группах риска РЖ, либо эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Частота показателей «ГастроПанели» с интерпретацией возможных рисков в случайной выборке жителей Новосибирска 45–69 лет

Показатели	%	Интерпретация
ПГІ (51–160 мкг/л)	68,7	Норма, низкие риски.
ПГІ (≤ 30 мкг/л)	10,2	Выраженный фундальный АГ. Риск РЖ.
ПГІ (31–50 мкг/л)	7,7	Умеренный фундальный АГ. Повторная оценка после эрадикационной терапии.

Продолжение таблицы 3.8

Показатели	%	Интерпретация
ПГІ $\leq 8,3$ мкг/л + гастрин-17 $\geq 52,4$ пмоль/л	1,6	Аутоиммунный фундальный гастрит. Риск РЖ, риск В ₁₂ дефицита
ПГІ (≥ 160 мкг/л)	13,4	Нет атрофии, «гиперсекреторное» состояние. Риск эрозивно-язвенных повреждений.
Гастрин-17 < 1 пмоль/л	3,7	Антральный АГ. Риск РЖ.
Гастрин-17 1–2 пмоль/л	9,3	Возможный антральный АГ.

3.1.2 Диспептические симптомы в зависимости от *H.pylori* инфекции и биомаркеров «ГастроПанели»

Среди участников исследования проводился опрос на наличие диспептических жалоб. Из 246 обследованных 110 человек (44,7 %) испытывали боль в области эпигастрия в течение последнего года перед обследованием. На вопрос: «Были ли эти боли чаще, чем 6 раз за последний год» – 39 человек из 110 (35,5 %) ответили положительно и 71 человек из опрошенных (64,5 %) испытывали боли реже 6 раз в год. Средние показатели ПГІ и уровня антител к *H.pylori* оказались достоверно выше у лиц с жалобами на эпигастральную боль в сравнении с теми, кто боль не испытывал ($114,3 \pm 5,5$) мкг/л против ($92,5 \pm 4,7$) мкг/л, $p = 0,02$ и ($80,7 \pm 3,1$) ЕІU против ($70,8 \pm 2,8$) ЕІU, $p = 0,018$, соответственно).

Из 110 человек с жалобами на эпигастральную боль 99 человек (90,0 %) оказались инфицированы *H.pylori* инфекцией с выявлением цитотоксического CagA позитивного штамма в 69,1 % случаев (76 человек). Однако процент выявления *H.pylori* инфекции у лиц, не имеющих боли в эпигастрии, оказался также высоким и составил 83,8 %.

У 33 человек с повышенным уровнем ПГІ (более 160 мкг/л) болевой синдром встречался чаще, чем отсутствие боли в эпигастрии (62,0 % против 38,0 %, $p = 0,005$).

Выявлена высокая частота асимптомного течения АГ. Так, среди 25 человек с признаками выраженного фундального атрофического гастрита 68,0 %

(17 человек) не испытывали боли в области эпигастрия в течение года перед исследованием и лишь 8 человек (32,0 %) указали на наличие болевого синдрома ($p = 0,01$).

Ежедневную эпигастральную боль испытывали 8 человек из 110 (7,3 %). Несколько раз в неделю 15 человек (13,6 %), примерно 1 раз в неделю 20 человек (18,2 %), раз в месяц 34 человека (30,9 %) и 33 человека (30,0 %) реже 1 раза в месяц.

У 8 человек, испытывающих ежедневную боль в эпигастральной области, не выявлено признаков атрофии (у всех уровень ПГІ > 30 мкг/л, гастрин-17 > 1 пмоль/л). В 87,5 % случаев (7 человек) выявлены антитела к *H.pylori* инфекции и в 75,0 % (6 человек) антитела к CagA белку.

Для выявления постпрандиального дистресс синдрома в анкету был включен вопрос: «Часто ли у Вас бывает чувство тяжести, переполнения в желудке после еды?», на который положительно ответили 109 человек (44,3 %). У лиц с серологическими признаками фундального атрофического гастрита 64,0 % (16 человек) не испытывали чувства тяжести и переполнения в желудке после еды и лишь 9 человек (36,0 %) указали на наличие постпрандиального дистресс синдрома ($p = 0,05$). Средний показатель ПГІ также оказался выше у лиц с жалобами на чувство тяжести и переполнения в желудке после еды, в сравнении с теми, кто жалоб не предъявлял ($113,7 \pm 6,5$) мкг/л против ($96,7 \pm 4,3$) мкг/л, $p = 0,01$).

При проведении корреляционного анализа по Спирману положительная корреляционная связь выявлена между ПГІ и антителами к *H.pylori* ($r = 0,200^{**}$, $p = 0,002$), отрицательная связь: между ПГІ и гастрином-17 ($r = -0,140^{*}$, $p = 0,028$); гастрином-17 и антителами к *H.pylori* ($r = -0,140^{*}$, $p = 0,028$). А также положительная корреляционная связь была выявлена между возрастом и частотой болевого синдрома (от реже одного раза в месяц до ежедневной) ($r = 0,145^{**}$, $p = 0,001$).

РЕЗЮМЕ

Частота выраженного фундального атрофического гастрита у жителей г. Новосибирска 45–69 лет ассоциирована с высокой *H.pylori* инфицированностью

населения (86,6 %) и составляет 10,2 %, что выше, чем в большинстве Европейских стран и США. С возрастом доля инфицированных *H.pylori* возрастает, что связано с эффектом различий когорт рождения, а не с поздним инфицированием. Преобладает инфицированность цитотоксическим CagA позитивным штаммом *H.pylori* (71,4 %). В связи с преобладанием в изучаемой выборке неатрофического антрального гастрита средние значения ПГІ выше у лиц, инфицированных *H.pylori*.

Частота аутоиммунного фенотипа фундального атрофического гастрита в случайной выборке, несущего в себе не только риск развития рака желудка, но и дефицит витамина В₁₂, составила 1,6 %. Аутоиммунный гастрит в половине случаев также ассоциирован с *H.pylori* инфекцией, в т. ч. с цитотоксическим штаммом. С возрастом возрастает как доля лиц с признаками фундального атрофического, так и с высоким уровнем ПГІ, несущим риски эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка.

Повышенный уровень ПГІ ассоциирован с клиническими проявлениями (наличием диспептических жалоб). Частое асимптомное течение фундального атрофического гастрита, требует активного скрининга предраковых состояний желудка у населения.

3.2 Частота выявления атрофического гастрита по данным серологического исследования в текущей клинической практике

Анализ результатов «ГастроПанель» за 10-ти летний период (10.2007–10.2017 гг.) наблюдения

Результаты неинвазивной диагностики фенотипа гастрита с помощью тест-системы «ГастроПанель» проанализированы за 10-ти летний период наблюдения (с 2007–2017 гг.) у 1 613 человек в текущей клинической практике. Анализ проводился как в общей группе, так и в разные годы исследования (с 2-х летним временным интервалом) с выделением 5 групп: 1 группа – 01.10.2007 г. – 30.09.2009 г.; 2 группа – 01.10.2009 г. – 30.09.2011 г.; 3 группа – 01.10.2011 г. – 30.09.2013 г.; 4 группа – 01.10.2013г. – 30.09.2015г.; 5 группа –

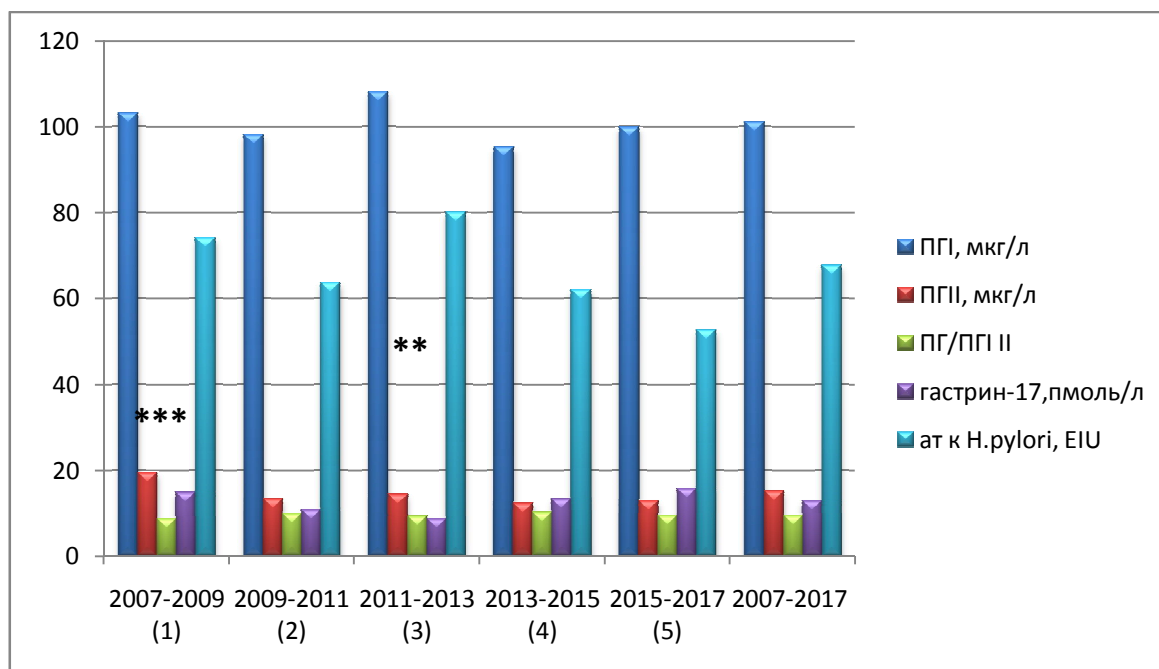
01.10.2015 г. – 30.10.2017 г. В первые 2 года исследования наибольшее количество человек прошли неинвазивную диагностику фенотипа гастрита (412 человек), что достоверно выше, в сравнении с другими годами наблюдения ($p < 0,001$) (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Количество тестов «ГастроПанель», выполненных за десятилетие (2007 – 2017 гг.) и двухлетние интервалы в текущей клинической практике

Количество человек	Годы исследования					
	2007–2009 (1)	2009–2011 (2)	2011–2013 (3)	2013–2015 (4)	2015–2017 (5)	2007–2017
n (%)	421* (26,1)	314 (19,5)	267 (16,6)	313 (19,4)	298 (18,5)	1613 (100)
Примечание: * – $p_{1-2; 1-3; 1-4; 1-5} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,03$; $p_{3-4} = 0,04$.						

В остальные периоды наблюдения выявлено примерно одинаковое количество лиц, прошедших данное обследование с разницей между 2 (314 человек) и 3 группами (267 человек) ($p = 0,03$) и 3 (267 человек) и 4 группами (314 человек) ($p = 0,04$) (см. таблицу 3.9).

Средний уровень ПГ I среди всех обследованных за 10-летний период наблюдения составил $(101,2 \pm 62,1)$ мкг/л, ПГ II – $(15,1 \pm 13,0)$ мкг/л, соотношения ПГ I/ПГ II – $9,5 \pm 22,2$, гастрин-17 – $(12,9 \pm 19,7)$ пмоль/л, а уровня антител класса IgG к *H.pylori* – $(67,7 \pm 50,9)$ EIU. Не выявлено статистически значимых различий в средних показателях ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II за разные годы исследования (рисунок 3.2).



Примечание: гастрин-17 $**p_{1-3} = 0,002$; $p_{2-5} = 0,001$. PGI₂ $***p_{1-2; 1-3; 1-4; 1-5} < 0,001$

Рисунок 3.2 – Средние показатели биомаркеров «ГастроПанели» в двухлетние интервалы времени и за 10 лет (2007–2017 гг.) в текущей клинической практике

Выявлены различия для среднего уровня гастрин-17, который оказался значимо ниже ($9,6 \pm 12,1$ пмоль/л) в период 2011–2013 гг. в сравнении 2007–2009 гг. ($15,4 \pm 21,1$, $p = 0,002$) и с 2015–2017 гг. ($15,9 \pm 28,5$, $p = 0,001$) (рисунок 3.2).

Средний уровень PGI₂ оказался выше в 2007–2009 гг., в сравнении с остальными годами исследования (рисунок 3.2).

Признаки выраженного фундального АГ ($PGI \leq 30$ мкг/л) выявлены в 9,3 % случаев (150 человек) за 10-ти летний период наблюдения с самой высокой частотой выявления – 13,4 % в период с 2015 по 2017 гг., что значимо больше в сравнении с 2009–2011 гг. (7,3 %, $p = 0,01$) и 2011–2013 гг. (9,6 %, $p = 0,01$) (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Уровни ПГІ (≤ 30 , 31–50, 51–160 и > 160 мкг/л) в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017гг.) в текущей клинической практике

Годы исследования	Уровни ПГІ, мкг/л, n (%)			
	≤ 30	31–50	51–160	>160
2007–2009 n = 421 (1)	38 (9,0)	38 (9,0)	270 (64,1)	75 (17,8)
2009–2011 n = 314 (2)	23 (7,3)	32 (10,2)	213 (67,8)	46 (14,6)
2011–2013 n = 267 (3)	19 (7,1)	23 (8,6)	172 (64,4)	53 (19,9)
2013–2015 n = 313 (4)	30 (9,6)	33 (10,5)	216 (69,0)	34 (10,9)
2015–2017 n = 298 (5)	40 (13,4)	22 (7,4)	191(64,1)	45 (15,1)
За все годы: 2007–2017 n = 1613	150 (9,3)	148 (9,2)	1062 (65,8)	254 (15,7)
p ₁₋₄	0,8	0,5	0,2	0,009
p ₂₋₅	0,01	0,2	0,3	0,9
p ₃₋₄	0,3	0,4	0,2	0,003
p ₃₋₅	0,01	0,6	0,9	0,1

Признаки умеренного фундального АГ (ПГІ в пределах 31–50 мкг/л) выявлены ещё в 9,2 % случаях за наблюдаемый период времени с максимальной частотой 10,5 % в 2013–2015 гг. без статистически значимой разницы с другими годами исследования (см. таблицу 3.10). Таким образом, суммарно, в текущей клинической практике, серологические признаки фундального АГ разной степени выраженности, диагностированного серологически, выявлены у 298 обследованных (18,5 %). Повышение уровня ПГІ выше 160 мкг/л (что связано с риском эрозивно-язвенных повреждений) отмечено у 254 человек (15,7 %) с максимальной частотой (19,9 %) в 2011–2013 гг., что значимо выше, в сравнении с 2013–2015 гг. (10,9 %, $p = 0,003$) (см. таблицу 3.10).

Низкий уровень ПГІІ (менее 3 мкг/л) отмечен в 2,3 % случаев. Уровень ПГІІ

более 16 мкг/л, свидетельствующий об активном антральном гастрите, как правило, ассоциированном с *H.pylori* инфекцией выявлен у 527 человек (32,7 %) (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Уровни ПГП (≤ 3 , 4–5, 6–16, > 16 мкг/л) в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017 гг.) в текущей клинической практике

Годы исследования	Уровни ПГП, мкг/л, n (%)			
	≤ 3	3–5	6–16	> 16
2007–2009 (1) n = 421	5 (1,2)	22 (5,2)	192 (45,6)	202 (48,0)
2009–2011 (2) n = 314	14 (4,5)	49 (15,6)	161 (51,3)	90 (28,7)
2011–2013 (3) n = 267	4 (1,5)	29 (10,9)	157 (58,8)	77 (28,8)
2013–2015 (4) n = 313	7 (2,2)	50 (16,0)	190 (60,7)	66 (21,1)
2015–2017 (5) n = 298	7 (2,3)	51 (17,1)	148 (49,7)	92 (30,9)
За все годы: 2007–2017 n = 1613	37 (2,3)	201 (12,5)	848 (52,6)	527 (32,7)
p ₁₋₂	0,006	$< 0,001$	0,1	$< 0,001$
p ₁₋₃	0,7	0,006	0,001	$< 0,001$
p ₁₋₄	0,3	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
p ₁₋₅	0,2	$< 0,001$	0,3	$< 0,001$
p ₂₋₃	0,04	0,1	0,07	0,9
p ₂₋₄	0,1	0,9	0,02	0,03
p ₃₋₄	0,5	0,07	0,6	0,03
p ₃₋₅	0,5	0,03	0,03	0,6
p ₄₋₅	0,9	0,7	0,006	0,006

За 10-ти летний период наблюдения антитела к *H.pylori* в диагностически значимом титре выявлены у 958 человек (59,4 %) (таблица 3.12). У 701 человека из 1 223 обследованных (57,3 %) выявлен CagA позитивный штамм (см. таблицу 3.12).

Таблица 3.12 – Частота выявления *H.pylori* инфекции и CagA-позитивного штамма в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017 гг.) в текущей клинической практике

<i>H.pylori</i> инфекция и Cag-позитивность					
Годы исследования	<i>H.pylori</i> (–) n (%)	<i>H.pylori</i> (+) n (%)	Годы исследования	CagA (–) n (%)	CagA (+) n (%)
2007–2009 n = 421 (1)	138 (32,8)	283 (67,2)	2007–2009 n = 263 (1)	83 (31,6)	180 (68,4)
2009–2011 n = 314 (2)	130 (41,4)	184 (58,6)	2009–2011 n = 126 (2)	52 (41,3)	74 (58,7)
2011–2013 n = 267 (3)	89 (33,3)	178 (66,7)	2011–2013 n = 224 (3)	94 (42,0)	130 (58,0)
2013–2015 n = 313 (4)	148 (47,3)	165 (52,7)	2013–2015 n = 312 (4)	149 (47,8)	163 (52,2)
2015–2017 n = 298 (5)	150 (50,3)	148 (49,7)	2015–2017 n = 298 (5)	144 (48,3)	154 (51,7)
За все годы: 2007–2017 n = 1613	655 (40,6)	958 (59,4)	За все годы: 2007–2017 n = 1223	522 (42,7)	701 (57,3)
p ₁₋₂	0,02		p ₁₋₂	0,06	
p ₁₋₃	0,9		p ₁₋₃	0,02	
p ₁₋₄	< 0,001		p ₁₋₄	< 0,001	
p ₁₋₅	< 0,001		p ₁₋₅	< 0,001	
p ₂₋₃	0,05		p ₂₋₃	0,9	
p ₂₋₅	0,03		p ₂₋₅	0,2	
p ₃₋₄	0,001		p ₃₋₄	0,2	
p ₃₋₅	0,001		p ₃₋₅	0,1	
p ₄₋₅	0,5		p ₄₋₅	0,9	

Оказалось логичным совпадение самой высокой частоты повышенного уровня ПГII (48 %), что свидетельствует об активном *H.pylori* ассоциированном гастрите, с самой высокой частотой обнаружения IgG антител к *H.pylori* (67,2 %) и выявления CagA-позитивных штаммов (68,4 %) в период с 2007 по 2009 гг. (рисунок 3.3).

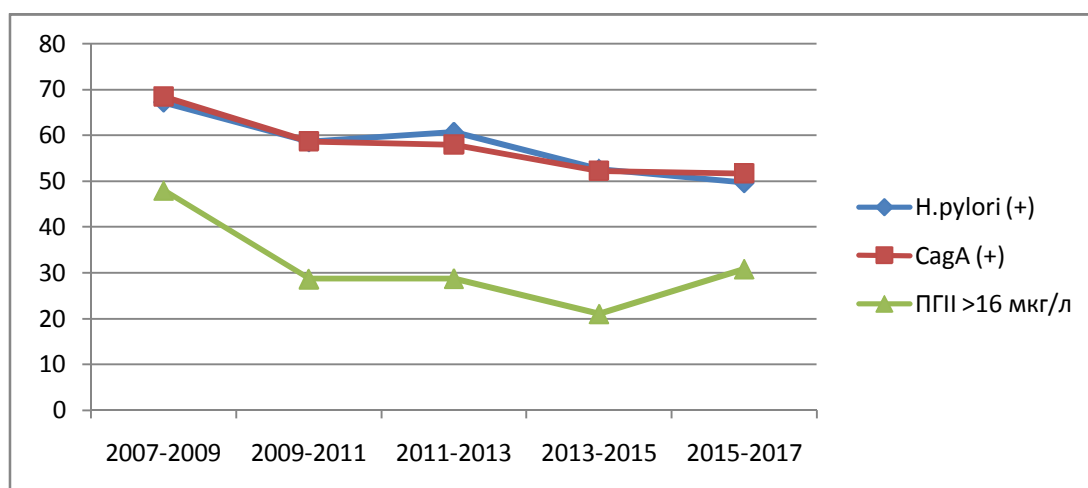


Рисунок 3.3 – Частота выявления повышенного уровня ПГII (более 16 мкг/л) и антител к *H.pylori* и CagA белку в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017 гг.) в текущей клинической практике (%)

Низкий показатель соотношения ПGI/ПГII (≤ 3), являющийся надёжным диагностическим признаком выраженного фундального АГ, выявлен в 11,0 % случаях с максимальной частотой (16,1 %) в 2007–2009 гг., что достоверно выше в сравнении с другими годами исследования ($p < 0,001$) (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Уровни соотношения ПГІ/ПГІІ (≤ 3 , 4–5, > 5) в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017гг.) в текущей клинической практике

Годы исследования	Уровни соотношения ПГІ/ПГІІ, n (%)		
	≤ 3	4–5	> 5
2007–2009 n = 421 (1)	68 (16,1)	92 (21,9)	261 (62,0)
2009–2011 n = 314 (2)	27 (8,6)	36 (11,5)	251 (79,9)
2011–2013 n = 267 (3)	19 (7,1)	24 (9,0)	224 (83,9)
2013–2015 n = 313 (4)	31 (9,9)	24 (7,7)	258 (82,4)
2015–2017 n = 298 (5)	32 (10,7)	30 (10,1)	236 (79,2)
За все годы: 2007–2017 n = 1613	177 (11,0)	206 (12,8)	1230 (76,3)
p ₁₋₂	$< 0,001$	$< 0,001$	0,6
p ₁₋₃	$< 0,001$	$< 0,001$	0,06
p ₁₋₄	$< 0,001$	$< 0,001$	0,9
p ₁₋₅	$< 0,001$	$< 0,001$	0,2
p ₃₋₄	0,05	1,0	0,08
p ₃₋₅	0,05	0,4	0,5

Показатель соотношения ПГІ/ПГІІ в пределах 4–5, что свидетельствует также о возможном фундальном АГ, выявлен ещё в 12,8 % с наибольшей частотой (21,9 %) также в этот период времени (см. таблицу 3.13). Таким образом, суммарно признаки фундального АГ разной степени выраженности (соотношение ПГІ/ПГІІ менее 5) выявлены в 23,8 %.

Признаки антрального АГ (гастрин-17 менее 1 пмоль/л) зафиксированы в 10,5 % случаях с минимальной частотой (2,9 %) в 2011–2013 гг., что достоверно ниже, чем в другие годы исследования ($p < 0,001$). Показатель гастрин-17 в пределах 1–2 пмоль/л, что указывает на возможный антральный АГ, выявлен в 17,2 % случаев.

Повышенный уровень гастрин-17 (более 10 пмоль/л) выявлен в 33,9 % случаев (547 человек). Это могло быть связано как с недавним курсовым приемом ИПП (что не учитывалось в данной работе), так и присутствием в этой группе пациентов с аутоиммунным гастритом. Сочетание выраженной гипергастринемии (выше 52,4 пмоль/л) с уровнем ПГІ менее 8,3 мкг/л, предполагающего аутоиммунный фенотип атрофического гастрита выявлено у 28 человек (1,7 %) с максимальной частотой – 2,7 % в 2015–2016 гг. (таблица 3.14).

Серологические признаки мультифокального АГ (низкий ПГІ и гастрин-17) с самым высоким риском развития РЖ обнаружены у 10 человек (0,6 %) (см. таблицу 3.14).

Таблица 3.14 – Варианты атрофического гастрита: мультифокальный (ПГІ≤30 мкг/л и гастрин-17 < 1 пмоль/л) и аутоиммунный (ПГІ менее 8,3 мкг/л и гастрин-17 более 52,4 пмоль/л) в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017 гг.) в текущей клинической практике

Годы исследования	Варианты АГ, n (%)	
	Мультифокальный	Аутоиммунный
2007–2009 n = 421 (1)	4 (1,0)	11 (2,6)
2009–2011 n = 314 (2)	2 (0,6)	4 (1,3)
2011–2013 n = 267 (3)	1 (0,4)	0 (0)
2013–2015 n = 313 (4)	1 (0,3)	5 (1,6)
2015–2017 n = 298 (5)	1 (0,3)	8 (2,7)
За все годы: 2007–2017 n = 1613	10 (0,6)	28 (1,7)
p 1-3	0,4	0,008
p 3-4	0,9	0,04
p 3-5	0,9	0,007

Кривые распределения низких показателей ПГІ (менее 8,3 мкг/л) и повышенного уровня гастрин-17 (более 52,4 пмоль/л), а также серологических признаков аутоиммунного фундального гастрита (наличие обоих показателей) имеют сходную структуру в разные годы исследования, подтверждая их взаимозависимость (рисунок 3.4).

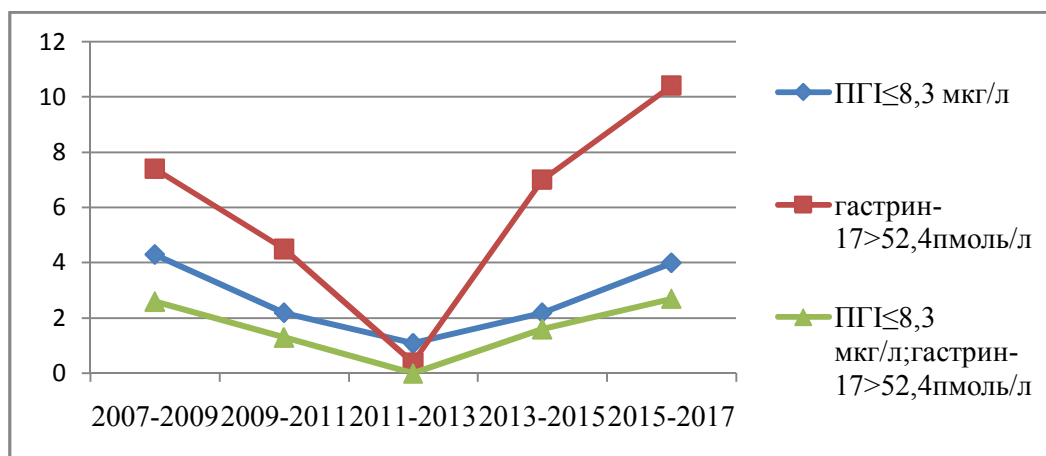


Рисунок 3.4 – Частота уровня ПГІ < 8,3 мкг/л и гастрин-17 > 52,4 пмоль/л, а также аутоиммунного фенотипа фундального АГ (ПГІ < 8,3 мкг/л + гастрин-17 > 52,4 пмоль/л) в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017 гг.) в текущей клинической практике (%)

Таким образом, как в случайной выборке жителей Новосибирска, так и в текущей клинической практике за 10-ти летний период наблюдения высокая доля лиц оказались в группах риска РЖ, либо эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Частота показателей «ГастроПанели» с интерпретацией возможных рисков за 10-ти летний период наблюдения в текущей клинической практике

Показатели «ГастроПанели»	%	Интерпретация
ПГІ (51–160 мкг/л)	65,8 %	Норма, низкие риски.
ПГІ (≤ 30 мкг/л)	9,3 %	Выраженный фундальный АГ. Риск РЖ.
ПГІ (31–50 мкг/л)	9,2 %	Умеренный фундальный АГ. Повторная оценка после эрадикационной терапии.
ПГІ $\leq 8,3$ мкг/л + гастрин-17 $\geq 52,4$ пмоль/л	1,7 %	Аутоиммунный фундальный гастрит. Риск РЖ, риск В ₁₂ дефицита
ПГІ (≥ 160 мкг/л)	15,7 %	Нет атрофии, «гиперсекреторное» состояние. Высокие риски эрозивно-язвенных повреждений.
ПГІ/ПГІІ ≤ 3	11,0 %	Фундальный АГ. Риск РЖ.
ПГІІ (> 16 мкг/л)	32,7 %	Неатрофический активный гастрит (если Нр ⁺).
Гастрин-17 < 1 пмоль/л	10,5 %	Антральный АГ. Риск РЖ.

Анализ показателей «ГастроПанели» в зависимости от возраста, пола и *H.pylori* инфекции

В анализ включены данные обследования 1 171 человека в возрасте от 18 до 83 лет (средний возраст составил $(50,6 \pm 13,4)$ лет), последовательно обратившихся в консультативное отделение поликлиники НИИТПМ самостоятельно или по направлению врача для неинвазивной диагностики фенотипа гастрита. Распределение по возрасту представлено на рисунок 3.5.

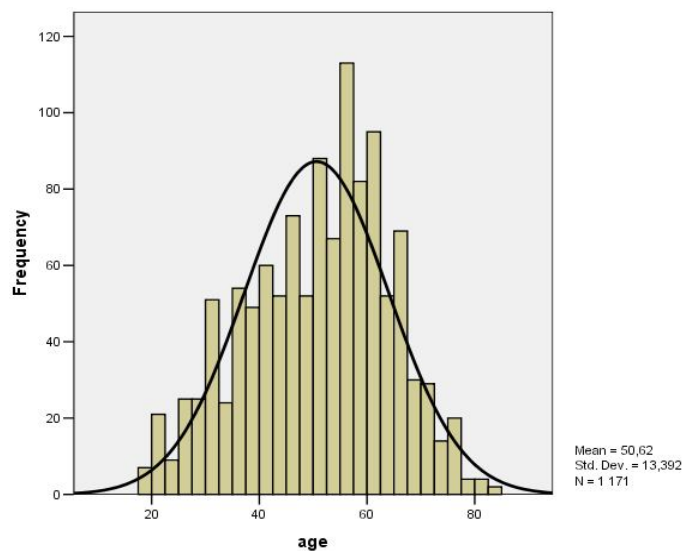


Рисунок 3.5 – Распределение участников исследования по возрасту

Не выявлено различий по среднему возрасту обследованных в двухлетние интервалы времени за 10 лет наблюдения (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Средний возраст обследованных в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017 гг.) в текущей клинической практике

Годы исследования		Средний возраст, лет ($M \pm \delta$)
2007–2009	n = 306	47,3 ± 13,8
2009–2011	n = 203	48,9 ± 12,3
2011–2013	n = 143	49,9 ± 12,0
2013–2015	n = 289	53,2 ± 13,5
2015–2017	n = 230	53,8 ± 13,3
За все годы: 2007–2017		50,6 ± 13,4
n = 1171		

Женщин в анализируемой группе было в два раза больше (809 человек – 69,1 %), чем мужчин (362 человек – 30,9 %, $p < 0,001$). Женщины были старше мужчин ($51,9 \pm 12,7$) лет и ($47,7 \pm 14,4$) лет, соответственно). Анализ проводили как в общей группе, так и в 3-х возрастных подгруппах с 20-ти летним интервалом: 18–40 лет, 41–60 лет и старше 60 лет (таблица 3.17). Самой многочисленной оказалась возрастная группа 41–60 лет, так как именно в этом

возрасте население более активно занимается вопросами своего здоровья.

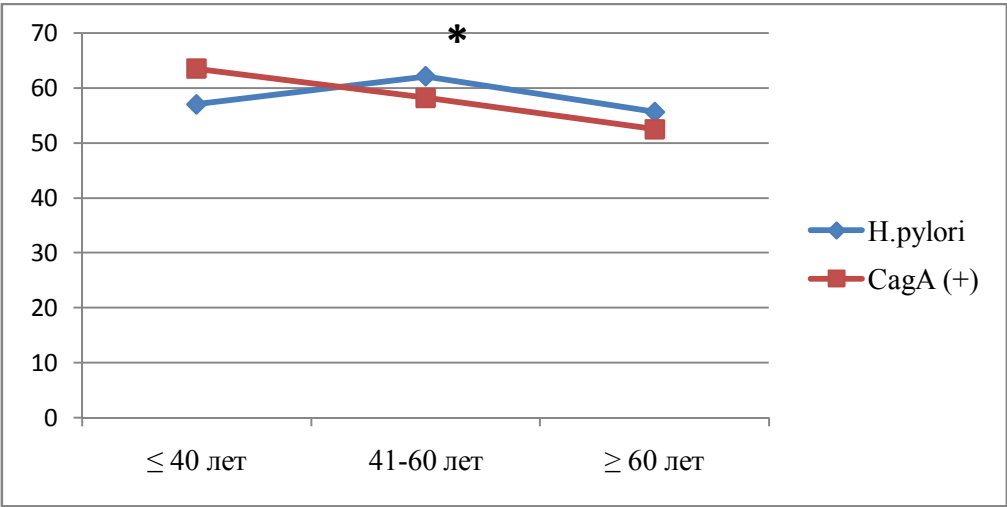
Таблица 3.17 – Характеристика 3-х возрастных групп (≤ 40 , 41–60, ≥ 60 лет) (количество, пол) пациентов, прошедших исследование «ГастроПанель»

Пол	Возрастные группы, лет, n (%)			Всего:
	≤ 40	41–60	≥ 60	
Мужчины	114 (31,5)	173 (47,8)	75 (20,7)	362 (100)
Женщины	164 (20,3)	441 (54,5)	204 (25,2)	809 (100)
Оба пола	278 (23,7)	614 (52,4)	279 (23,8)	1 171

Наибольшая частота лиц моложе 40 лет зафиксирована в 2007–2009 гг. (30,1 %), а лиц старше 60 лет в 2015–2017 гг. (33,5 %).

H.pylori инфекция и показатели биомаркеров «ГастроПанели»

Антитела к *H.pylori* (Hr (+)) выявлены у 696 обследованных (59,4 %). Инфицированных *H.pylori* выявлено примерно одинаковое количество человек во всех возрастных группах (рисунок 3.6). CagA позитивные штаммы чаще выявлялись у лиц моложе 40 лет (63,5 %), в сравнении со старшей возрастной группой (52,5 %, $p = 0,02$) (см. рисунок 3.6).



Примечание: * – для (CagA), $p = 0,02$ между ≤ 40 и ≥ 60 лет.

Рисунок 3.6 – Частота выявления *H.pylori* инфекции и CagA-позитивного штамма 3-х возрастных группах в текущей клинической практике (%)

Инфицированных *H.pylori* оказалось больше, чем неинфицированных как среди мужчин, так и женщин, со значимой разницей у мужчин в младшей возрастной группе (60,5 % против 39,5 %, $p = 0,002$), у мужчин и женщин в возрасте 41–60 лет ($p < 0,001$), а также у женщин в старшей возрастной группе ($p = 0,01$) (таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Частота выявления *H.pylori* инфекции и CagA-позитивного штамма в зависимости от возраста и пола в текущей клинической практике (%)

<i>H.pylori</i> и CagA статус	Возрастные группы, лет, n (%)					
	≤ 40		41–60		≥ 60	
	м	ж	м	ж	м	ж
Hp(–) (1)	45 (39,5)	74 (45,1)	65 (37,6)	167 (37,9)	35 (46,7)	89 (43,6)
Hp(+) (2)	69 (60,5)	90 (54,9)	108 (62,4)	274 (62,1)	40 (53,3)	115 (56,4)
Всего:	114	164	173	441	75	204
p_{1-2}	0,002	0,08	$< 0,001$	$< 0,001$	0,4	0,01
CagA (–) (3)	34 (36,6)	46 (46,5)	66 (48,5)	137 (39,1)	34 (53,1)	79 (45,4)
CagA (+) (4)	59 (63,4)	80 (63,5)	70 (51,5)	213 (60,9)	30 (46,9)	95 (54,6)
Всего:	93	126	136	350	64	174
p_{3-4}	0,003	$< 0,001$	0,6	$< 0,001$	0,5	0,09

CagA-позитивных штаммов *H.pylori* достоверно больше выявлено у мужчин и женщин младше 40 лет, а также у женщин в возрасте 41–60 лет (см. таблицу 3.18).

У инфицированных *H.pylori* в 70,0 % случаев обнаружены антитела к CagA белку. Инфицированность *H.pylori* была ассоциирована и с более высоким уровнем ПГ I и ПГ II (таблица 3.19). Соотношение ПГ I/ПГ II оказалось, наоборот, ниже ($8,0 \pm 6,2$) у инфицированных, чем у неинфицированных лиц ($10,7 \pm 6,6$, $p < 0,001$) (см. таблицу 3.19). Разницы в уровне гастрина-17, в зависимости от наличия *H.pylori* инфекции не было выявлено.

Таблица 3.19 – Биомаркеры «ГастроПанели» в зависимости *H. pylori* инфицированности (М ± δ) в текущей клинической практике

Биомаркеры «ГастроПанели»	<i>H. pylori</i> (–) (1) n = 475	<i>H. pylori</i> (+) (2) n = 696	p 1-2
ПГІ, мкг/л Ме (25 %; 75 %)	84,1 ± 57,3 71,3 (48,0; 108,4)	112,3 ± 62,3 103,2 (68,2; 145,3)	< 0,001
ПГІІ, мкг/л Ме (25 %; 75 %)	9,9 ± 9,6 6,9 (4,9; 10,4)	18,3 ± 13,6 14,6 (8,8; 23,8)	< 0,001
ПГІ/ПГІІ Ме (25 %; 75 %)	10,7 ± 6,6 10,5 (7,1; 14,2)	8,0 ± 6,2 7,1 (4,7; 10,1)	< 0001
Гастрин-17 (пмоль/л) Ме (25 %; 75 %)	12,2 ± 21,6 2,4 (1,2; 11,3)	13,9 ± 19,8 6,7 (2,7; 16,4)	0,2

Высокие уровни пепсиногенов также были ассоциированы с наличием антител к CagA белку (таблица 3.20). В то же время, соотношение ПГІ/ПГІІ было достоверно ниже при инфицировании CagA-позитивным штаммом *H.pylori* (p < 0,001).

Таблица 3.20 – Биомаркеры «ГастроПанели» в зависимости от принадлежности *H.pylori* к CagA (+) штамму (М ± δ) в текущей клинической практике

Биомаркёры «ГастроПанели»	CagA (–) (1) n = 396	CagA (+) (2) n = 547	p 1-2
ПГІ (мкг/л) Ме (25 %; 75 %)	94,4 ± 64,5 83,2 (51,4; 120,9)	105,7 ± 61,2 96,2 (62,8; 137,8)	0,006
ПГІІ (мкг/л) Ме (25 %; 75 %)	11,5 ± 9,7 8,5 (5,4; 13,7)	17,1 ± 14,5 12,6 (6,8; 23,4)	< 0,001
ПГІ/ПГІІ Ме (25 %; 75 %)	10,1 ± 7,6 9,8 (6,3; 12,9)	8,4 ± 5,2 7,5 (4,7; 11,0)	< 0,001
Гастрин-17 (пмоль/л) Ме (25 %; 75 %)	12,3 ± 20,9 3,0 (1,3; 12,2)	13,7 ± 21,5 5,8 (2,2; 15,1)	0,305

Показатели биомаркеров «ГастроПанели» в зависимости от пола

Средний уровень ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ оказались выше у мужчин ($111,4 \pm 65,9$) мкг/л и ($9,7 \pm 6,6$), чем у женщин ($96,3 \pm 59,4$) мкг/л и ($8,8 \pm 6,5$), $p < 0,001$ и $p = 0,039$, соответственно) (таблица 3.21). Закономерен и более высокий средний показатель гастрин-17 у женщин, чем у мужчин ($14,5 \pm 22,5$) пмоль/л против ($10,2 \pm 14,7$) пмоль/л, $p = 0,001$) (см. таблицу 3.21).

Таблица 3.21 – Биомаркеры «ГастроПанели» в зависимости от пола в текущей клинической практике ($M \pm \delta$)

Биомаркеры «ГастроПанели»	Мужчины n = 362	Женщины n = 809	Оба пола	p _{м-ж}
ПГІ (мкг/л) Me (25 %; 75 %)	$111,1 \pm 65,9$ 100,1 (65,2; 139,9)	$96,3 \pm 59,4$ 85,6 (55,5; 125,3)	$100,8 \pm 61,9$ 89,7 (59,0; 129,3)	< 0,001
ПГІІ (мкг/л) Me (25 %; 75 %)	$15,0 \pm 12,4$ 10,4 (6,3; 19,6)	$14,8 \pm 12,9$ 10,1 (6,2; 19,7)	$14,9 \pm 12,8$ 10,2 (6,2; 19,7)	0,801
ПГІ/ПГІІ Me (25 %; 75 %)	$9,7 \pm 6,6$ 8,8 (6,0; 12,1)	$8,8 \pm 6,5$ 8,1 (4,8; 11,7)	$9,1 \pm 6,5$ 8,4 (5,1; 11,8)	0,039
Гастрин-17 (пмоль/л) Me (25 %; 75 %)	$10,2 \pm 14,7$ 4,6 (1,4; 11,7)	$14,5 \pm 22,5$ 5,2 (1,9; 15,8)	$13,2 \pm 20,5$ 4,9 (1,8; 14,4)	0,001
Антитела к Hp (EIU) Me (25 %; 75 %)	$66,3 \pm 48,9$ 64,6 (17,5; 105,7)	$67,0 \pm 50,1$ 61,8 (18,4; 108,6)	$66,8 \pm 49,7$ 63,5 (18,1; 107,8)	0,813

Признаки выраженного и умеренного фундального АГ (ПГІ до 50 мкг/л) были выявлены чаще у женщин, однако разница не достигла статистической значимости ($p = 0,07$) (таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Частота показателей биомаркеров «ГастроПанели» у мужчин (N = 362) и женщин (N = 809) в текущей клинической практике (%)

Показатели «ГастроПанели»	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	p _{м-ж}
ПГІ ≤ 30 мкг/л	26 (7,2)	85 (10,5)	0,07
ПГІ 31–50 мкг/л	26 (7,2)	83 (10,3)	0,09
ПГІ/ПГІІ ≤ 3	22 (6,1)	105 (13,0)	0,001
Гастрин-17 ≤ 1 пмоль/л	51 (14,1)	76 (9,4)	0,02
ПГІ ≤ 30 мкг/л + гастрин-17 ≤ 1 пмоль/л	2 (0,6)	4 (0,5)	0,9
ПГІ ≤ 8,3 мкг/л+ гастрин-17 ≥ 52,4 пмоль/л	3 (0,8)	17 (8,7)	0,1
ПГІ >160 мкг/л	69 (19,1)	115 (14,2)	0,04
ПГІІ < 3 мкг/л	10 (2,8)	18 (2,2)	0,6
ПГІІ > 16 мкг/л	121 (33,4)	263 (32,5)	0,8

Признаки выраженного фундального АГ (соотношение ПГІ/ПГІІ менее 3) достоверно чаще выявлялись у женщин (13,0 %), чем у мужчин (6,1 %, p = 0,001) (см. таблицу 3.22). Признаки антрального АГ были выявлены, наоборот, чаще у мужчин (14,1 %) в сравнении с женщинами (9,4 %, p = 0,02) (см. таблицу 3.22).

Риск эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка отмечен у 69 мужчин (19,1 %) и 115 женщин (14,2 %, p < 0,001) (см. таблицу 3.22). Низкий уровень ПГІІ (менее 3 мкг/л) преобладал у женщин в сравнении с мужчинами (64,3 % против 35,7 %, p < 0,001). Признаки активного антрального гастрита, ассоциированного с *H.pylori* инфекцией (ПГІІ более 16 мкг/л) выявлены у 121 мужчины (31,5 %) и 263 женщин (68,5 %, p < 0,001) (см. таблицу 3.22).

По частоте мультифокального АГ и аутоиммунного фенотипа гастрита не выявлено разницы между мужчинами и женщинами (см. таблицу 3.22).

Показатели биомаркеров «ГастроПанели» в зависимости от возраста

Средний уровень пепсиногенов (ПГІ и ПГІІ) не отличался в трёх возрастных группах (таблица 3.23). Соотношение ПГІ/ПГІІ оказалось достоверно ниже в старшей возрастной группе ($8,5 \pm 8,4$), чем в группе моложе 40 лет ($9,9 \pm 6,8$, p = 0,036) (см. таблицу 3.23).

Средний уровень гастрин-17 прогрессивно повышался с возрастом с достоверным различием между молодой группой и средней ($p = 0,001$), а также группой старше 60 лет ($p = 0,002$) (см. таблицу 3.23).

Таблица 3.23 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» в зависимости от возраста в текущей клинической практике ($M \pm \delta$)

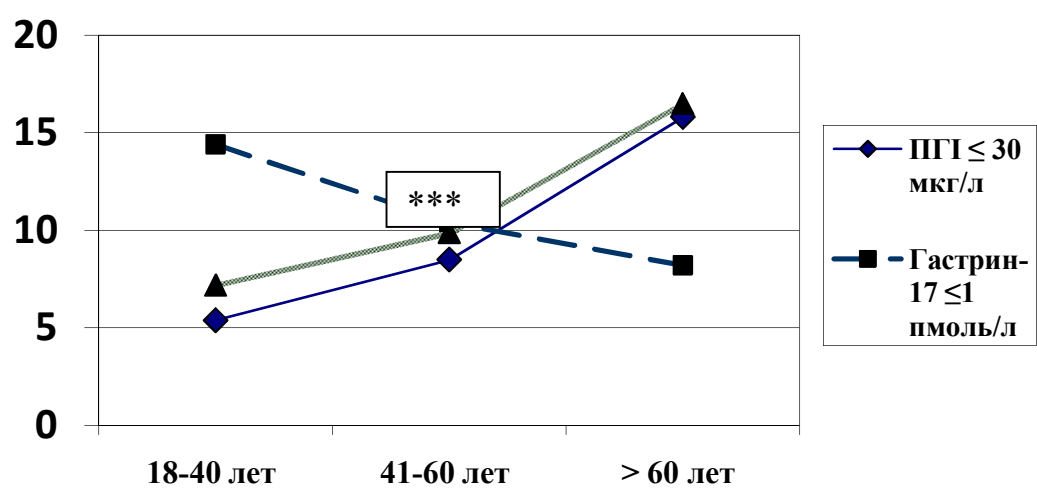
Возрастные группы	ПГІ мкг/л Me (25 %;75 %)	ПГІІ мкг/л Me (25 %;75 %)	ПГІ/ПГІІ Me (25 %;75 %)	Гастрин-17 пмоль/л Me (25 %;75 %)
18–40 лет n = 278 (1)	102,3 ± 57,8 89,6 (64,4; 126,7)	14,1 ± 12,6 9,5 (5,6; 18,6)	9,9 ± 6,8 9,2 (6,3; 12,4)	10,9 ± 15,9 4,4 (1,6; 12,4)
41–60 лет n = 614 (2)	101,3 ± 60,6 90,9 (60,2; 129,5)	14,9 ± 12,2 10,2 (6,4; 19,9)	8,9 ± 5,3 8,2 (5,1; 11,8)	12,3 ± 19,0 4,8 (1,7; 14,3)
Старше 60 лет n = 279 (3)	98,3 ± 68,3 86,6 (45,4; 133,8)	15,7 ± 14,2 10,6 (6,1; 20,1)	8,5 ± 8,4 7,6 (4,5; 10,9)	17,4 ± 26,5 6,7 (1,9; 21,1)
p 1-2	0,9	0,9	0,117	0,938
p 1-3	0,9	0,422	0,036	0,001
p 2-3	0,9	0,9	0,9	0,002

Таким образом, в общей группе лиц, обследованных в текущей клинической практике серологические признаки выраженного фундального АГ (ПГІ ≤ 30 мкг/л) выявлены в 9,5 % случаев (111 человек), умеренного фундального АГ (ПГІ 31–50 мкг/л) в 9,3 % (109 человек). Соотношение ПГІ/ПГІІ менее 3 обнаружено у 127 человек (10,8 %). Частота выявления фундального АГ выше в старших возрастных группах (таблица 3.24). У 0,4 % обследованных (5 человек) выявлены признаки мультифокального АГ без разницы между возрастными группами (см. таблицу 3.24).

Таблица 3.24 – Показатели ПГІ и гастрин-17 в 3-х возрастных группах в текущей клинической практике (%)

Возрастные группы	Показатели атрофии, n (%)				
	ПГІ ≤ 30, мкг/л	ПГІ 31–50, мкг/л	ПГІ/ПГІІ ≤ 3	Гастрин-17 ≤ 1, пмоль/л	ПГІ ≤ 30 + Гастрин-17 ≤ 1
18–40 лет n = 278 (1)	15 (5,4)	21 (7,6)	20 (7,2)	40 (14,4)	1 (0,4)
41-60 лет n = 614 (2)	52 (8,5)	56 (9,1)	61 (9,9)	64 (10,4)	3 (0,5)
Старше 60 лет n = 279 (3)	44 (15,8)	32 (11,5)	46 (16,5)	23 (8,2)	1 (0,4)
Всего: n = 1171	111 (9,5)	109 (9,3)	127 (10,8)	127 (10,8)	5 (0,4)
p 1-2	0,1	0,4	0,2	0,09	0,8
p 1-3	0,001	0,1	0,001	0,02	0,9
p 2-3	0,001	0,3	0,005	0,3	0,8

Так, в младшей возрастной группе признаки выраженного фундального АГ (ПГІ менее 30 мкг/л и соотношение ПГІ/ПГІІ менее 3) были выявлены в 5,4 % и 7,2 % случаев, в то время как в средней возрастной группе в 8,5 % и 9,9 % (p = 0,1 и p = 0,2, соответственно) (таблица 3.25).



Примечание. ***– ПГІ ≤ 30 мкг/л и соотношение ПГІ/ПГІІ ≤ 3, p < 0,001 между группами 18–40 и > 60 лет; **ПГІ ≤ 30 мкг/л, p = 0,001 и ПГІ/ПГІІ ≤ 3, p = 0,005 между 41–60 лет и > 60 лет.

Рисунок 3.7 – Частота низких показателей «ГастроПанели» (биомаркеров атрофии) в разных возрастных группах (%)

Необходимо отметить, что заметный и прогрессирующий прирост частоты выявления фундального АГ (низких показателей ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ) начинается после 40 лет (рисунок 3.7). А в возрасте 45–59 лет начинается прирост случаев рака желудка по данным регистра рака в Новосибирске [29] (рисунок 3.8).

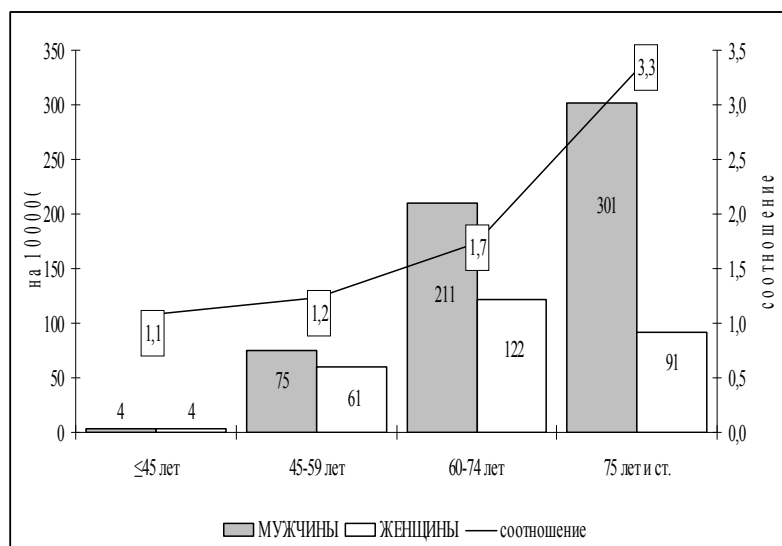


Рисунок 3.8 – Прирост случаев рака желудка по данным регистра рака в Новосибирске

Следовательно, активное выявление предраковых состояний желудка должно проводиться на 10 лет раньше развития выраженной атрофии, в возрасте 35–40 лет.

Выявлены достоверные различия между младшей возрастной группой и группой старше 60 лет: для ПГІ (5,4 % против 15,8 %, $p = 0,001$) и для низкого соотношения ПГІ/ПГІІ (7,2 % против 16,5 %, $p = 0,001$) (см. таблицу 3.25). А также в возрасте 41–60 лет и старше 60 лет для ПГІ менее 30 мкг/л (8,5 % против 15,8 %, $p = 0,001$) и соотношения ПГІ/ПГІІ менее 3 (9,9 % против 16,5 %, $p = 0,005$) (см. таблицу 3.25).

Сочетание низкого показателя ПГІ (менее 30 мкг/л) с соотношением ПГІ/ПГІІ (менее 3) выявлено у 86 человек (7,3 %): 12 человек (4,3 %) в возрасте младше 40 лет, 40 человек (6,5 %) в возрасте 41–60 лет и 34 человека (12,2 %) в старшей возрастной группе, с достоверной разницей между возрастной группой

моложе 40 лет и возрастной группой старше 60 лет ($p = 0,001$).

Язвенный фенотип гастрита (уровень ППГ более 160 мкг/л) выявлен в 15,7 % случаев (184 человека) без разницы между возрастными группами (см. таблицу 3.25). Удивительно, но среди лиц старшей возрастной группы 16,1 % (45 человек) оказались с высоким уровнем ППГ (> 160 мкг/л). ППГ более 16 мкг/л, указывающий на активный антральный гастрит, обнаружен у 384 человек (32,8 %) без разницы между возрастными группами (см. таблицу 3.25).

Таблица 3.25 – Уровни пепсиногенов в разных возрастных группах в текущей клинической практике (%)

Возрастные группы	Уровни пепсиногенов, мкг/л, n (%)		
	ППГ 51–130	ППГ > 160	ППГ > 16
18–40 лет n = 278 (1)	178 (64,0)	40 (14,4)	85 (30,6)
41–60 лет n = 614 (2)	357 (58,1)	99 (16,1)	204 (33,2)
Старше 60 лет n = 279 (3)	131 (47,0)	45 (16,1)	95 (34,1)
Всего: n = 1171	666 (56,9)	184 (15,7)	384 (32,8)
p ₁₋₂	0,09	0,5	0,4
p ₁₋₃	0,001	0,6	0,4
p ₂₋₃	0,002	0,9	0,8

Аутоиммунный фенотип гастрита (ППГ менее 8,3 мкг/л и гастрин-17 более 52,4 пмоль/л) выявлен у 20 пациентов (1,7 %) без половых различий по частоте (таблица 3.26).

Таблица 3.26 – Частота аутоиммунного фенотипа гастрита (ПГІ менее 8,3 мкг/л + гастрин-17 более 52,4 пмоль/л) у мужчин (N = 362) и женщин (N = 809) в текущей клинической практике (%)

Пол	Аутоиммунный фенотип гастрита
Мужчины	3 (0,8)
Женщины	17 (2,1)
p м-ж	0,1

По частоте аутоиммунного фенотипа гастрита выявлены различия для возрастных групп 41–60 лет и старше 60 лет (1,3 % против 3,2 %, p = 0,05) (таблица 3.27).

Таблица 3.27 – Частота аутоиммунного фенотипа гастрита (ПГІ менее 8,3 мкг/л + гастрин-17 более 52,4 пмоль/л) в зависимости от возраста в текущей клинической практике (%)

Возраст, лет	Аутоиммунный фенотип гастрита
18–40 лет n = 278 (1)	3 (1,1)
41–60 лет n = 614 (2)	8 (1,3)
Старше 60 лет n = 279 (3)	9 (3,2)
Всего: n = 1171	20 (1,7 %)
p 1-2	0,8
p 1-3	0,08
p 2-3	0,05

Лица с серологическими признаками антрального АГ оказались моложе (47,3 ± 14,3) лет), чем лица с фундальным АГ (56,3 ± 12,2) лет, p < 0,001). Это подтверждает и корреляционный анализ с выявлением слабой положительной связи гастрин-17 с возрастом (r = 0,114**, p < 0,001). Положительная связь выявлена между уровнем ПГІ и уровнем ПГІІ (r = 0,640**, p < 0,001), уровнем

антител к *H.pylori* ($r = 0,222^{**}$, $p < 0,001$), соотношением ПГІ/ПГІІ ($r = 0,103^{**}$, $p < 0,001$) и отрицательная связь с уровнем гастрин-17 ($r = -0,079^{**}$, $p = 0,007$). Положительная между уровнем ПГІІ и гастрином-17 ($r = 0,198^{**}$, $p < 0,001$), уровнем антител к *H.pylori* ($r = 0,345^{**}$, $p < 0,001$) и отрицательная ПГІІ с соотношением ПГІ/ПГІІ ($r = -0,411^{**}$, $p < 0,001$). Отрицательная связь между соотношением ПГІ/ПГІІ и возрастом ($r = -0,090^{**}$, $p = 0,002$), гастрином-17 ($r = -0,333^{**}$, $p < 0,001$), уровнем антител к *H.pylori* ($r = -0,228^{**}$, $p < 0,001$).

Полученные данные по разным показателям «ГастроПанели» совпадают с результатами анализа 1 613 человек (рисунок 3.9).

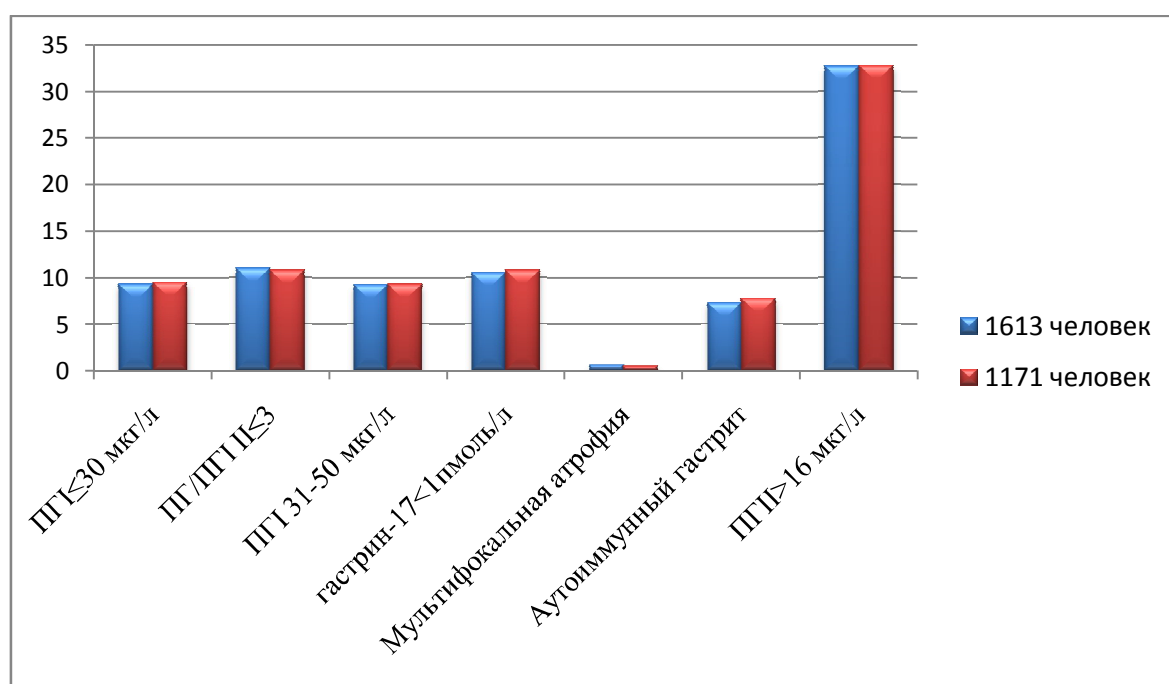


Рисунок 3.9 – Основные показатели «ГастроПанели» при обследовании 1 613 и 1 171 человека (%)

РЕЗЮМЕ

Выявлена высокая частота фундального АГ разной степени выраженности (выраженного – 9,3 % и умеренного 9,2 %) и антрального АГ (10,5 %), несущего риски развития РЖ в текущей клинической практике при анализе результатов неинвазивной диагностики с помощью тест-системы «ГастроПанель» у более 1 500 человек за 10 летний период наблюдения. Серологические признаки

выраженного фундального АГ (соотношение ПGI/ПGII менее 3) достоверно чаще выявлялись у женщин (13,0 %), чем у мужчин (6,1 %, $p = 0,001$). Признаки антрального АГ были выявлены, наоборот, чаще у мужчин (14,1 %) в сравнении с женщинами (9,4 %, $p = 0,02$).

У 15,7 % обследованных выявлены высокие показатели ПGI, связанные с риском эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка, причем чаще у мужчин (19,1 %), чем у женщин (14,2 %, $p < 0,001$). У 60 % пациентов были выявлены антитела к *H.pylori* инфекции с высоким представителем цитотоксического CagA позитивного штамма (70 %). Инфицированность *H.pylori* и CagA позитивным штаммом *H.pylori* была ассоциирована с более высоким уровнем пепсиногенов (ПGI и ПGII). Так, частота ПGII более 16 мкг/л, указывающего на активность *H.pylori* ассоциированного гастрита, оказалась самой высокой в 2007–2009 гг. (48 %), что совпало с самой высокой частотой обнаружения IgG антител к *H.pylori* (67,2 %) и антител к CagA – белку (68,4 %). Инфицированных *H.pylori* оказалось больше, чем неинфицированных как у мужчин, так и женщин, а также в разных возрастных группах.

Аутоиммунный фенотип гастрита, несущий риски развития не только РЖ, но и дефицита витамина B₁₂ выявлен в 1,7 % случаев за 10 лет наблюдения без половых различий и с максимальной частотой – 2,7 % в 2015–2016 гг.

Серологические признаки мультифокального АГ, несущего самые высокие риски РЖ, выявлены в 0,6 % случаев, без половых различий.

Увеличение частоты выявления выраженного фундального АГ (низких показателей ПGI и соотношения ПGI/ПGII) начинается после 40 лет, а прирост рака желудка по данным регистра рака в возрасте 45–59 лет, что требует проведения активного выявления предраковых состояний желудка уже в 35-ти летнем возрасте, т. е. на 5–10 лет раньше развития возможной выраженной атрофии.

3.3 Особенности атрофического гастрита, выявленного с помощью серологического исследования

3.3.1 Характеристика группы пациентов с атрофическим гастритом (*H.pylori* инфекция, биомаркеры атрофии, наследственность, употребление алкоголя, клинические проявления)

Из базы данных пациентов, прошедших неинвазивную диагностику фенотипа гастрита с помощью тест-системы «ГастроПанель», были выбраны 92 человека с серологическими признаками хронического атрофического гастрита: фундального и антрального разной степени выраженности и приглашены на консультацию. Пациенты были в широком возрастном диапазоне от 27 до 79 лет со средним возрастом ($56,9 \pm 11,2$) лет (рисунок 3.10).

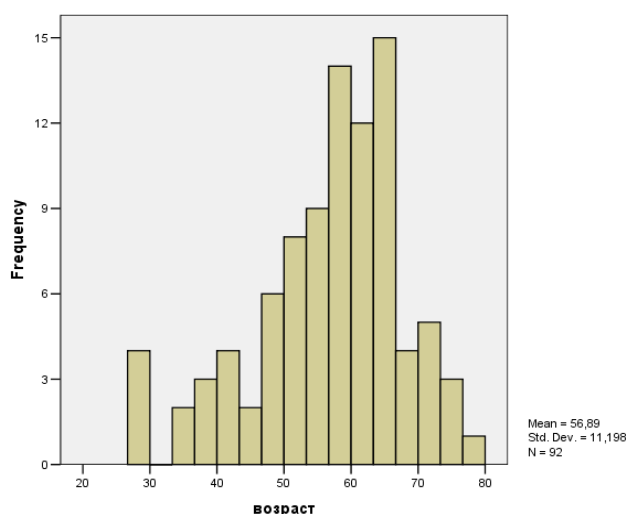


Рисунок 3.10 – Распределение пациентов по возрасту с 5-ти летним
шаговым интервалом

Женщины преобладали в группе и составили 73,9 % (68 человек), мужчин оказалось в 2,5 раза меньше – 26,1 % (24 человека). Мужчины были несколько моложе (средний возраст ($54,1 \pm 11,1$) лет), а средний возраст женщин составил ($57,9 \pm 11,1$) лет.

H.pylori инфекция и эрадикационная терапия

В 54,8 % случаев выявлены антитела IgG к *H.pylori*. Из 68 женщин, у 34-х человек (50,0 %) выявлена *H.pylori* инфекция и из 24 мужчин 12 человек (50 %) оказались инфицированными. CagA позитивный цитотоксический штамм *H.pylori* диагностирован в 48,7 % случаев также без половых различий.

У 51,1 % (47 человек: 36 женщин и 11 мужчин) до проведения серологического обследования не проводилась эрадикационная терапия против *H.pylori* инфекции. У 45 человек (32 женщины и 13 мужчин) – (48,9 %) ранее была проведена эрадикация, причём неоднократно лечились 20,0 % пациентов (9 человек: 7 женщин и 2 мужчины).

У пациентов, у которых *H.pylori* инфекция серологически не выявлена у 35,1 % в прошлом проводилась эрадикационная терапия (таблица 3.28). С другой стороны, из 39 человек, у которых была проведена эрадикационная терапия, антитела к *H.pylori* выявлены у 26 человек (66,7 %). Однако сложно сказать, эффективным ли у них было лечение, так как серологический метод не подходит для оценки эффективности эрадикации.

Таблица 3.28 – Серологическая диагностика *H.pylori* инфекции в зависимости от проведения эрадикационной терапии у пациентов с атрофическим гастритом (%)

Эрадикационная терапия	<i>H.pylori</i> (–) n (%)	<i>H.pylori</i> (+) n (%)
Эрадикация (–) (1)	24 (64,9)	20 (43,4)
Эрадикация (+) (2)	13 (35,1)	26 (56,6)
Всего:	37	46
p ₁₋₂	0,01	0,2

Показатели биомаркеров «ГастроПанели»

Средний уровень ПГ I в анализируемой группе составил $(44,3 \pm 42,1)$ мкг/л, ПГ II – $(8,6 \pm 7,3)$ мкг/л, соотношения ПГ I/ПГ II – $(6,8 \pm 6,2)$ и гастрин-17 – $(22,7 \pm 32,3)$ пмоль/л (таблица 3.29).

Средние показатели ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II оказались меньше у женщин, чем у мужчин со статистически значимым различием для соотношения

ПГІ/ПГІІ ($p = 0,01$). Средний уровень гастрин-17 оказался в два раза выше у женщин, чем у мужчин. Объясняется это тем, что среди лиц с фундальным АГ, характеризующимся низкими показателями ПГІ, соотношения ПГІ/ПГІІ и высоким уровнем гастрин-17, преобладают женщины. Однако, статистически значимой разницы по уровню гастрин-17 между мужчинами и женщинами не было выявлено ($p = 0,1$) (см. таблицу 3.29).

Таблица 3.29 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» у мужчин ($N = 24$) и женщин ($N = 68$) в клинической группе пациентов с атрофическим гастритом ($M \pm \delta$)

Показатели биомаркеров «ГастроПанели»	Мужчины	Женщины	Оба пола ($n = 92$)	$p_{м-ж}$
ПГІ мкг/л Ме (25 %; 75 %)	$50,0 \pm 38,5$ 42,7 (11,5; 73,6)	$42,2 \pm 43,4$ 25,8 (12,3; 60,7)	$44,3 \pm 42,1$ 29,4 (12,2; 64,4)	0,4
ПГІІ мкг/л Ме (25 %; 75 %)	$6,9 \pm 5,6$ 5,6 (4,3; 6,7)	$9,2 \pm 7,8$ 8,1 (4,8; 11,4)	$8,6 \pm 7,3$ 6,3 (4,6; 9,8)	0,2
ПГІ/ІІ Ме (25 %; 75 %)	$9,7 \pm 7,3$ 10,5 (1,4; 14,7)	$5,8 \pm 5,5$ 3,2 (1,1; 9,1)	$6,8 \pm 6,2$ 4,3 (1,2; 11,5)	0,01
Гастрин-17 пмоль/л Ме (25 %; 75 %)	$13,8 \pm 21,3$ 1,7 (1,2; 17,5)	$26,0 \pm 35,1$ 4,6 (1,5; 45,5)	$22,7 \pm 32,3$ 2,5 (1,3; 43,4)	0,1

Показатели «ГастроПанели», свидетельствующие о наличии выраженного фундального АГ: уровень ПГІ < 30 мкг/л и соотношение ПГІ/ПГІІ < 3 были выявлены в 51,1 % (47 человек) и в 44,6 % случаев (41 человек), соответственно. Признаки выраженного фундального АГ (ПГІ < 30 мкг/л) чаще встречались у женщин (57,4 %), чем у мужчин (33,3 %, $p = 0,05$) (таблица 3.30).

Таблица 3.30 – Уровни ПГІ < 30 мкг/л и соотношения ПГІ/ПГІІ < 3 у мужчин (N = 24) и женщин (N = 68) в клинической группе пациентов с атрофическим гастритом (%)

Группы	ПГІ < 30 мкг/л n (%)	ПГІ/ПГІІ ≤ 3 n (%)
Мужчины	8 (33,3)	8 (33,3)
Женщины	39 (57,4)	33 (48,5)
Оба пола: n = 92	47 (51,1)	41 (44,6)
p _{м-ж}	0,05	0,2

У 49 человек (53,3 %) оба показателя: ПГІ и соотношение ПГІ/ПГІІ оказались низкими. У 15 человек (16,3 %) уровень ПГІ находился в пределах от 31 до 50 мкг/л, что может указывать на наличие умеренного фундального АГ.

Серологические признаки антрального АГ (уровень гастрин-17 менее 1 пмоль/л), были выявлены у 10 человек (11,8 %). Уровень гастрин-17 в пределах 1–2 пмоль/л, свидетельствующий о наличии возможной атрофии антрального отдела желудка, диагностирован у 31 пациента (36,4 %).

Признаки мультифокального АГ (низкий ПГІ, низкий гастрин-17) были выявлены у двух человек.

Средние показатели биомаркеров «ГастроПанели» не отличались в зависимости от наличия *H.pylori* инфекции и CagA-позитивности, за исключением ПГІІ, средний уровень которого был достоверно выше при выявлении антител к *H.pylori* (таблицы 3.31 и 3.32).

Таблица 3.31 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» в зависимости от *H.pylori* статуса в клинической группе пациентов с атрофическим гастритом ($M \pm \delta$)

Биомаркеры «ГастроПанели»	<i>H.pylori</i> – (1)	<i>H.pylori</i> + (2)	p ₁₋₂
ПГІ, мкг/л Me (25 %; 75 %)	40,6 ± 32,1 34,9 (13,8; 61,4)	51,7 ± 50,3 28,3 (12,2; 75,9)	0,2
ПГІІ, мкг/л Me (25 %; 75 %)	6,4 ± 3,0 5,7 (4,2; 8,7)	9,9 ± 8,9 7,9 (5,5; 11,7)	0,02
ПГІ/ІІ Me (25 %; 75 %)	8,1 ± 6,5 8,4 (1,2; 13,3)	6,6 ± 6,1 3,6 (1,4; 9,7)	0,9
Гастрин-17, пмоль/л Me (25 %; 75 %)	20,8 ± 25,6 2,3 (1,4; 47,9)	21,1 ± 30,6 2,7 (1,3; 40,2)	0,3

Таблица 3.32 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» в зависимости от выявления CagA – позитивного штамма *H.pylori* в клинической группе пациентов с атрофическим гастритом ($M \pm \delta$)

Биомаркеры «ГастроПанели»	CagA– (1)	CagA+ (2)	p ₁₋₂
ПГІ, мкг/л Me (25 %; 75 %)	48,7 ± 48,6 28,8 (15,6; 71,7)	41,2 ± 36,9 29,5 (12,3; 55,4)	0,4
ПГІІ, мкг/л Me (25 %; 75 %)	9,1 ± 9,6 6,8 (4,2; 9,8)	8,4 ± 5,4 6,1 (4,6; 11,4)	0,7
ПГІ/ІІ Me (25 %; 75 %)	7,2 ± 5,8 6,2 (1,5; 11,7)	7,1 ± 7,2 2,9 (1,2; 11,9)	0,6
Гастрин-17, пмоль/л Me (25 %; 75 %)	23,4 ± 30,8 2,7 (1,3; 45,7)	19,6 ± 26,2 2,8 (1,2; 39,1)	0,9

Наследственность

У 61 пациента (67,8 %) отягощён анамнез по злокачественным новообразованиям в сравнении с 28,3 % без отягощённой по ракам наследственности ($p < 0,001$). Более того, у 40,2 % человек отягощена наследственность по РЖ у родственников первой линии родства (рисунок 3.11).

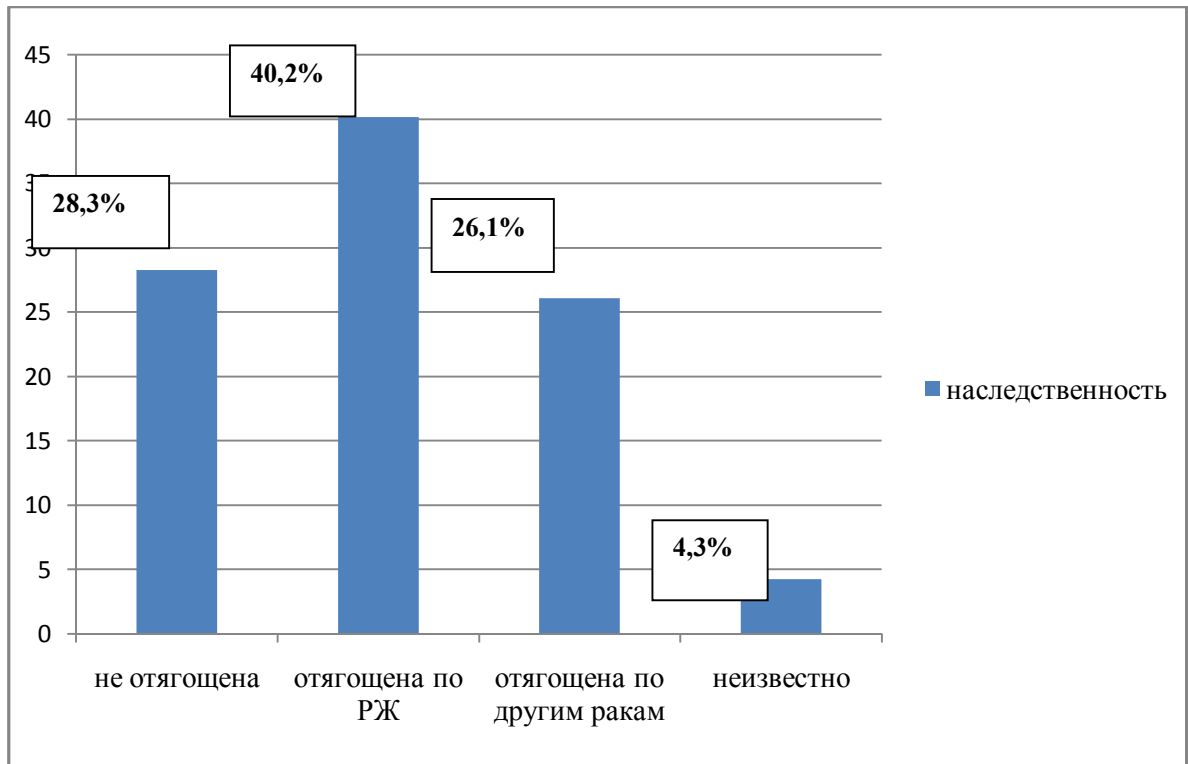


Рисунок 3.11 – Наследственность по злокачественным новообразованиям в клинической группе пациентов с атрофическим гастритом

Курение и употребление алкоголя

Из 92-х человек, 72 пациента отрицали курение (78,3 %). 11 человек (11,9 %) сообщили о том, что курили в прошлом и 9 человек (9,9 %) курили на момент опроса. Среди курильщиков (прошлых и настоящих) мужчин оказалось всего на 2 человека больше, чем женщин (11 человек против 9) без статистически значимой разницы ($p = 0,5$).

На вопрос анкеты: «Как часто Вы употребляете алкоголь?» – большинство пациентов – 55 человек (59,8 %) ответили, что не употребляют алкоголь в настоящее время. Несколько раз в год употребляли алкоголь 18 человек (19,6 %), 1–2 раза в месяц – 14,1 % (13 пациентов) и регулярно (несколько раз в неделю и ежедневно) употребляли алкоголь 6,5 % опрошенных (6 человек). При анализе частоты потребления алкоголя у мужчин и женщин выявлено, что среди непьющих и редко употребляющих алкоголь преобладали женщины ($p < 0,001$) (таблица 3.33).

Таблица 3.33 – Частота употребления алкоголя у мужчин (N = 24) и женщин (N = 68) согласно результатам анкетирования в клинической группе пациентов с атрофическим гастритом (%)

Частота употребления алкоголя	Пациенты, n (%)			p _{м-ж}
	мужчины	женщины	оба пола	
Не употребляют	11 (20,0)	44 (80,0)	55 (100)	< 0,001
Несколько раз в году	1 (6,5)	17 (94,4)	18 (100)	< 0,001
1-2 раза в месяц	8 (61,5)	5 (38,5)	13 (100)	0,25
Несколько раз в неделю	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (100)	0,5
Ежедневно	1 (100)	0	1 (100)	0,3

С увеличением частоты употребления алкоголя доля мужчин возрастает, однако из-за малочисленности групп разница не достигает статистической значимости (рисунок 3.12).

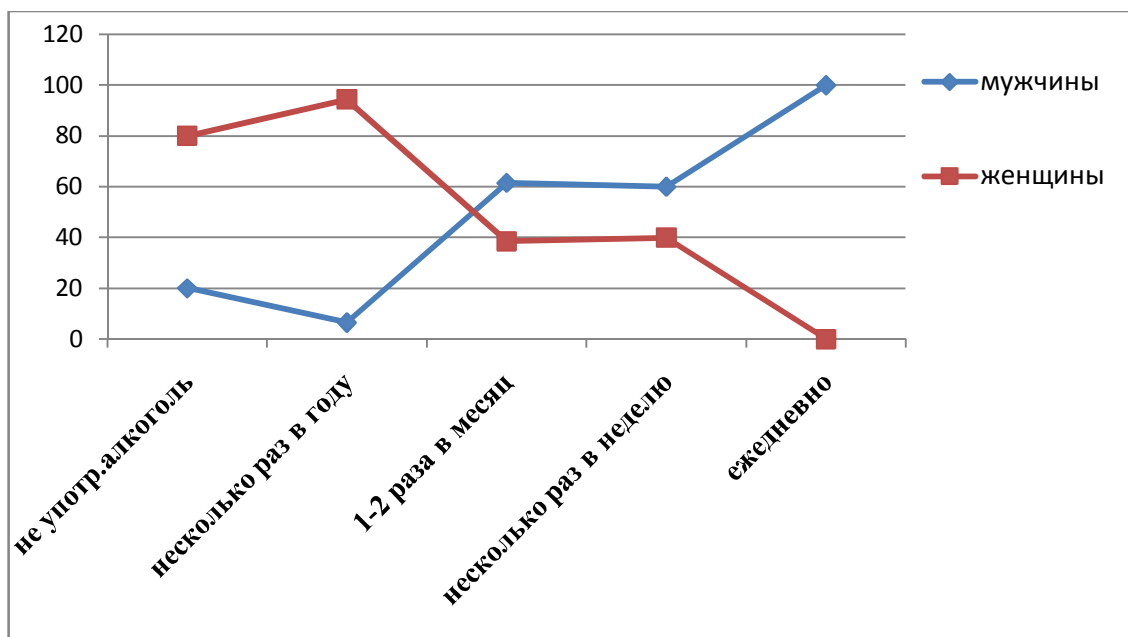


Рисунок 3.12 – Частота употребления алкоголя у мужчин и женщин согласно результатам анкетирования в клинической группе пациентов с атрофическим гастритом (%)

Клинические проявления

Анкета, на которую отвечали пациенты, включала ряд вопросов о наличии гастроинтестинальных жалоб. Выявлен высокий процент асимптомного течения атрофического гастрита. Так, 43,5 % (40 пациентов) не испытывали боль в эпигастральной области. Редкую боль, незначительно влияющую на качество жизни, испытывали 41,3 % (38 пациентов) и только 14 человек (15,2 %) пожаловались на эпигастральную боль, требующую вмешательства и влияющую на повседневную активность. Женщины чаще испытывали сильные болевые ощущения в сравнении с мужчинами (85,7 % против 14,3 %, $p = 0,001$).

На вопрос: «Испытываете ли Вы изжогу?» – основная часть (46 пациентов) ответила отрицательно (50,0 %). Редкая и недлительная изжога беспокоила 34 пациента (37,0 %) и только 13,0 % (12 человек) отметили частые эпизоды изжоги, требующие вмешательства.

У большинства пациентов – 89 человек (96,7 %), отсутствовала регургитация кислым. Не испытывали тошноты 50 человек (54,4 %), редкие и недлительные эпизоды были отмечены у 35 пациентов (38,5 %) и только 7 человек (7,7 %) указали на частую и длительную тошноту без рвоты.

Частое вздутие живота отметили 20,6 % (19 человек) пациентов. Пожаловались на запоры (стул каждый 3-й день) 23,9 % пациентов (22 человека), 1 человек (1,1 %) – стул каждый 5-ый день, а регулярный стул без натуживания был отмечен у большинства – 75,0 % (69 человек).

Патологические примеси в кале (кровь или чёрный стул) отметили 7 пациентов (7,7 %).

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляционная связь ПГІ с ПГІІ ($r = 0,371^{**}$, $p < 0,001$), ПГІ с антителами к *H.pylori* ($r = 0,251^*$, $p < 0,001$), ПГІІ с антителами к *H.pylori* ($r = 0,336^{**}$, $p = 0,002$) и отрицательная ПГІ с гастрином-17 ($r = -0,438^{**}$, $p = 0,001$). Корреляционный анализ по Спирману выявил следующие связи: ПГІ с гастрином-17 ($r = -0,683$, $p < 0,001$), ПГІ с возрастом ($r = -0,248^*$, $p = 0,017$), ПГІІ с антителами к *H.pylori* ($r = 0,411^{**}$, $p < 0,001$), гастрин-17 с возрастом ($r = 0,327^{**}$, $p = 0,002$).

3.3.2 Сопоставление клинико-лабораторных данных с результатами морфологического исследования

У 86 человек (19 мужчин и 67 женщин) проводилось эндоскопическое исследование. В 70,9 % случаев (61 пациент) по данным ФГДС описаны визуальные признаки атрофии слизистой оболочки желудка, такие как, сглаженность складок, истончение слизистой и просвечивание сосудов. У 12,8 % обследованных (11 человек) выявлены признаки поверхностного и/или смешанного гастрита и у 6-ти человек (7,0 %) – эрозии антрального отдела. У 4-х человек (4,7 %) обнаружены полипы и у одной пациентки выявлен РЖ, подтверждённый гистологически. У одного пациента был диагностирован пищевод Барретта (с гистологическим подтверждением), и в одном случае имела место язвенная болезнь желудка.

Морфологическое исследование биопсийного материала слизистой желудка проводилось у 72-х человек. Признаки атрофии выявлены в 79,2 % случаев, включая 32,0 % кишечной метаплазии, 11,1 % дисплазии и 4,2 % атрофии с гиперпластическими полипами. У одной пациентки диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома, гиперпластические полипы выявлены в 2,8 % случаев и у 16,7 % по данным гистологии признаки воспаления без атрофии. Таким образом, атрофические изменения по заключению морфологического исследования встречались гораздо чаще, чем отсутствие атрофии (79,2 % против 16,7 %, $p < 0,001$).

У пациентов с морфологическим подтверждением атрофических изменений разной степени выраженности, включая кишечную метаплазию и дисплазию (атрофия (+)), средние показатели ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II оказались почти в два раза меньше, в сравнении с теми, у кого атрофия не подтвердилась при гистологическом исследовании ($38,3 \pm 38,6$ мкг/л против $(66,1 \pm 30,7)$ мкг/л, $p = 0,004$ и $6,2 \pm 6,2$ против $11,9 \pm 5,3$, $p = 0,01$, соответственно) (таблица 3.34).

Закономерно повышение средних показателей гастрина-17 в этой группе за счёт наличия фундальной атрофии ($29,9 \pm 36,6$ пмоль/л против $(1,4 \pm 0,4)$ пмоль/л, $p = 0,03$) (см. таблицу 3.34).

Таблица 3.34 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» в зависимости от наличия атрофии, подтверждённой морфологически ($M \pm \delta$)

Биомаркёры «ГастроПанели»	Морфология		
	атрофия (–) (1)	атрофия (+) (2)	p 1-2
ПГІ мкг/л Ме (25 %; 75 %)	66,1 $\pm$ 30,7 58,9 (42,3; 84,9)	38,3 $\pm$ 38,6 22,9 (11,1; 61,1)	0,004
ПГІІ мкг/л Ме (25 %; 75 %)	6,2 $\pm$ 3,7 5,3 (4,0; 6,8)	8,0 $\pm$ 5,0 6,3 (4,7; 9,8)	< 0,001
ПГІ/ІІ Ме (25 %; 75 %)	11,9 $\pm$ 5,3 11,9 (7,7; 14,3)	6,2 $\pm$ 6,2 2,9 (1,0; 9,6)	0,01
Гастрин-17 пмоль/л Ме (25 %; 75 %)	1,4 $\pm$ 0,4 1,5 (1,1; 1,8)	29,9 $\pm$ 36,6 18,3 (1,7; 49,5)	0,03

В группе пациентов с серологическими признаками антрального АГ (гастрин-17 < 1 пмоль/л) не выявлено разницы, в зависимости от наличия или отсутствия *H.pylori* инфекции, а также морфологического подтверждения атрофии (таблица 3.35). У пациентов с серологическими признаками выраженного фундального АГ (ПГІ < 30 мкг/л) в 94,7 % атрофия в теле желудка была подтверждена морфологически (см. таблицу 3.35).

Таблица 3.35 – Показатели биомаркеров антрального и фундального АГ (гастрин-17 < 1 пмоль/л и ПГІ < 30 мкг/л) в зависимости от *H.pylori* инфекции и наличия атрофии, подтверждённой морфологически (%)

Показатели	Показатели биомаркеров атрофии	
<i>H.pylori</i> статус	Гастрин-17 < 1 пмоль/л n (%)	ПГІ < 30 мкг/л n (%)
<i>H.pylori</i> (–) (1)	4 (10,5)	17 (41,5)
<i>H.pylori</i> (+) (2)	6 (13,0)	24 (58,5)
p 1-2	0,4	0,9
Морфология		
Атрофия (–) (1)	2 (28,6)	2 (5,3)
Атрофия (+) (2)	5 (71,4)	36 (94,7)
p 1-2	0,1	< 0,001

3.3.3 Гетерогенность выраженного фундального атрофического гастрита

Критериями включения в эту группу был уровень ПГІ ≤ 30 мкг/л и/или соотношение ПГІ/ПГІІ < 3 . В итоге, в анализ были включены данные 49 пациентов (40 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 38 до 79 лет (средний возраст $(60,2 \pm 10,2)$ лет) с серологически выявленным выраженным фундальным АГ.

IgG антитела к *H.pylori* обнаружены в половине случаев (52,3 %), в том числе у половины (50,0 %) инфицированных обнаружен CagA-позитивный, цитотоксический штамм *H.pylori*.

У 41 пациента проведено исследование биопсийного материала. Предраковые изменения слизистой желудка в большинстве случаев были подтверждены морфологически. У 39 человек (95,1 %) выявлена фундальная атрофия разной степени выраженности, в т. ч. с признаками кишечной метаплазии в 46,2 % и дисплазии в 20,5 % случаев. Кроме того, диагностирован один случай РЖ (низкодифференцированная аденокарцинома).

У 23 пациентов (46,9 %) фундальный АГ протекал асимптомно. Редкая эпигастральная боль, незначительно влияющая на качество жизни, отмечена у 21 человека (42,9 % случаев), а 5 пациентов (10,2 %) отметили наличие выраженной симптоматики, требующей вмешательства и влияющей на повседневную жизнь (рисунок 3.13). Остальные симптомы такие, как изжога, тошнота и вздутие живота также встречались реже и не оказывали сильного влияния на повседневную деятельность или же отсутствовали вовсе (рисунок 3.13). Признаки запоров (частота дефекации 1 раз в три дня и реже на протяжении более 6 месяцев) беспокоили 26,5 % (13 пациентов), у остальных 36 пациентов (73,5 %) не выявлено вышеуказанной проблемы. Подавляющее большинство опрошенных (43 пациента – 87,8 %) отрицали наличие патологических примесей в кале, один человек (2,0 %) указал на наличие крови в кале и 5 человек (10,2 %) отметили наличие слизи в стуле.

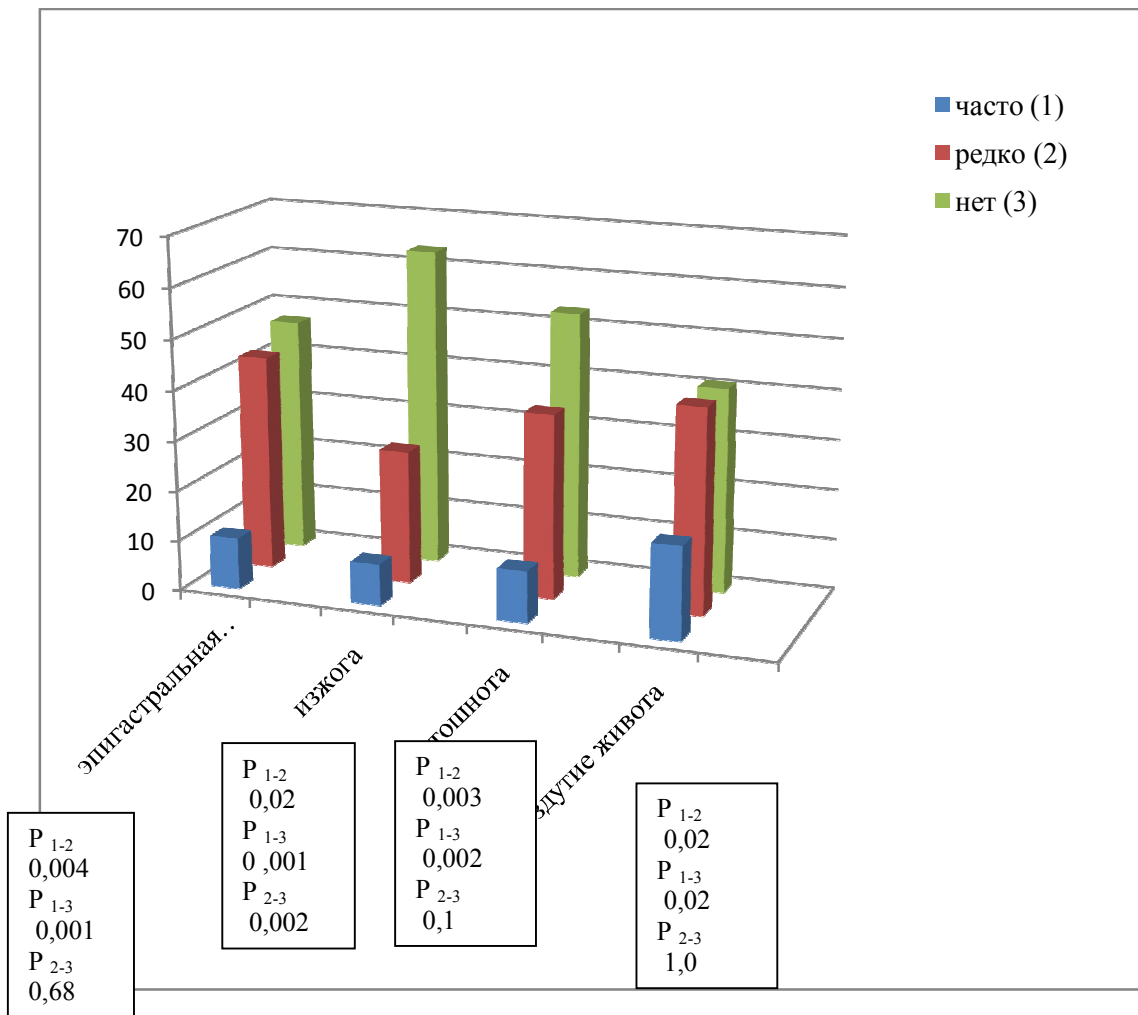


Рисунок 3.13 – Частота гастроинтестинальных симптомов у пациентов с выраженным фундальным атрофическим гастритом (%)

При составлении родословной был выявлен высокий процент отягощённой наследственности по злокачественным новообразованиям. Так, у 30 человек (61,3 %) родственники первой линии родства страдали ЗНО, причем у 14 человек (28,6 %) раком желудка и у 16 пациентов (32,7 %) раками других локализаций. Три человека (6,1 %) не знали о наличии у родственников ЗНО.

По результатам «ГастроПанели» аутоиммунный фенотип гастрита (сочетание низкого ПГІ и высокого гастрина-17) выявлен у 34 человек (81,0 %). Анализ на наличие антител к париетальным клеткам (АПК) для подтверждения аутоиммунного генеза атрофического гастрита выполнили 18 человек (52,9 %). У всех пациентов (100 %) были обнаружены АПК в диагностически значимом титре. Средний уровень ПГІ в этой группе составил $(10,1 \pm 7,3)$ мкг/л, соотношения ПГІ/II $1,7 \pm 2,5$, а гастрин-17 – $(64,9 \pm 37,5)$ пмоль/л (таблица 3.36).

Таблица 3.36 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» у пациентов с аутоиммунным атрофическим гастритом ($M \pm \delta$)

Биомаркеры «ГастроПанели»	Средние показатели Me (25 %; 75 %)
ПГІ, мкг/л	$10,1 \pm 7,3$ 8,3 (4,4; 14,4)
ПГІІ, мкг/л	$7,9 \pm 3,2$ 8,1 (5,5; 9,5)
ПГІ/ІІ	$1,7 \pm 2,5$ 0,9 (0,7; 2,1)
Гастрин-17, пмоль/л	$64,9 \pm 37,5$ 52,4 (45,7; 70,8)

Была выявлена положительная корреляционная связь высокой степени тесноты между уровнем гастрин-17 и уровнем АПК ($r = 0,79^{***}$; $p = 0,01$). Распределение показателей гастрин-17 у этих пациентов представлено на рисунке 3.14. Таким образом, серологическая диагностика аутоиммунного фенотипа гастрита достигает своей цели в 100 % случаев, при этом уровень гастрин-17 играет очень важную роль.

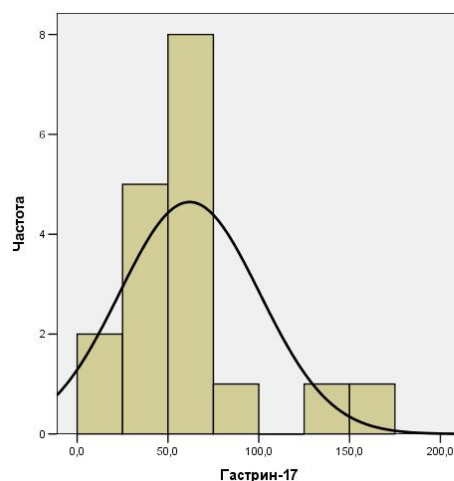


Рисунок 3.14 – Распределение показателей гастрин-17 у пациентов с аутоиммунным гастритом

Иначе дело обстоит с дефицитом витамина В₁₂, частота которого высока при АИГ. Однако, в настоящем исследовании, дефицит витамина В₁₂ обнаружен только у 33,3 % (6 человек).

Почти половина (44,4 %) пациентов с подтверждённым аутоиммунным гастритом оказались инфицированы *H.pylori*, а атрофия морфологически подтверждена во всех случаях, в том числе с наличием кишечной метаплазии (56,3 %) и дисплазии легкой степени (12,5 %).

3.3.4 Клинический случай

Важность неинвазивной диагностики в оценке АГ демонстрирует следующий клинический случай.

При анализе результатов «ГастроПанели» пациентов, обратившихся в консультативно-диагностическое отделение НИИТПМ, на консультацию был приглашён мужчина 63 лет с серологическими признаками выраженного фундального АГ. Данные «ГастроПанели» представлены в таблице 3.37.

Таблица 3.37 – Показатели «ГастроПанели» пациента В

Показатель	Результат	Рекомендованные значения согласно ELISAKits “BiohitPlc”
<i>H.pylori</i> IgG	2,8	Отр. < 34EIU, погр. 34–42EIU, пол. > 42EIU
Гастрин-17	50,2	>2,0 пмоль/л
Пепсиноген I	1,3	>30 мкг/л
Пепсиноген II	4,6	>3 мкг/л
ПГ I/ПГ II	0,3	ПГ I/ПГ II > 3

Заключение: инфекция *H.pylori* серологически не выявлена. Признаки выраженной фундальной атрофии (возможно аутоиммунного происхождения).

На приёме пациент предъявлял жалобы на периодические (примерно раз в неделю) нарушения вкусовых ощущений, постоянное пощипывание, покраснение и жжение в языке, слабость и быструю утомляемость. Из-за плохого самочувствия вынужден был уйти с работы.

Из анамнеза заболевания (anamnesis morbi): в 80-е годы ставили диагноз хронического гастрита, проводилось симптоматическое лечение, подробности которого пациент не помнит. В конце 90-х по результатам дуоденального зондирования выявили описторхоз с последующим лечением билътрицидом. В течение последних 3-х лет стали беспокоить вышеуказанные жалобы. В это же время в общем анализе крови (ОАК) зафиксировано снижение гемоглобина до 105 г/л, выявлен макроцитоз. При проведении ФГС описывались визуальные признаки хронического АГ, хронического дуоденита и дуодено-гастрального рефлюкса. В лечении использовались препараты железа без чёткой положительной динамики. Через 2 года было проведено повторное обследование. Результаты ОАК: гемоглобин – 113 г/л, эритроциты – $2,74 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 212, лейкоциты $4,5 \times 10^9$ /л: п-1, с-56, эозинофилы – 7, лимфоциты – 29, моноциты – 4, СОЭ 15 мм/ч. Анизоцитоз, макроцитоз, анизохромия. Биохимический анализ без отклонений от нормальных значений, за исключением небольшого повышения уровня билирубина (общий 25,35 мкмоль/л: прямой 5,69). Маркёры вирусных гепатитов В и С не выявлены. По данным УЗИ органов брюшной полости – диффузные изменения поджелудочной железы.

Из анамнеза жизни (anamnesis vitae): аллергический анамнез не отягощен. Вредных привычек нет (не курит, алкоголем не злоупотребляет). Профессиональных вредностей нет. Оперативное лечение фимоза в 2011 году. Сопутствующие заболевания: с 2010 года наблюдается и лечится у уролога по поводу аденомы предстательной железы. Наследственность: Дедушка по отцовской линии умер в 60 лет от рака легкого (курильщик), бабушка по отцовской линии умерла в 30 лет (причина неизвестна). Родители живы: мать 84 года (базалиома на лице), отец 92 года (страдает запорами). Женат, имеет двух сыновей 35-ти и 32-х лет, у младшего обнаружен полип в желудке.

Объективно: Общее состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Питание нормальное. Рост 167 см. Вес 67 кг. ИМТ 26. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности, высыпаний нет. В лёгких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД – 20 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 72 удара в минуту. АД: 115/70 мм рт. ст. Язык

влажный, обложен у корня бело-желтым налетом, сосочки гипертрофированы. Живот: размеры нормальные, симметричен, участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги, эластичная, безболезненная при пальпации. Петли толстой кишки эластичные, подвижные, безболезненные при пальпации. Стул: регулярный, оформленный, без патологических примесей.

Таким образом, по результатам исследования выявлены очень низкие показатели ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ, с компенсаторным повышением уровня гастрина-17, что свидетельствует о наличии выраженного АГ, ограниченного телом желудка. Учитывая также жалобы пациента и анамнез, высока вероятность аутоиммунного АГ с дефицитом витамина В₁₂. Данный пациент относится к группе риска по развитию РЖ и для уточнения степени и стадии атрофии был направлен на эндоскопическое обследование с мультифокальной биопсией (5 биоптатов: 2 фрагмента из тела, 2 фрагмента из антрума, 1 фрагмент из угла желудка). Дополнительно было рекомендовано проверить уровень витамина В₁₂ и железа в сыворотке крови, а также наличие антител к париетальным клеткам для подтверждения аутоиммунного характера гастрита.

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС):

ПИЩЕВОД: пищевод свободно проходим, без патологических изменений. Розетка кардии смыкается неполностью. Определяется заброс желудочного содержимого в пищевод.

ЖЕЛУДОК. В желудке натошак большое количество пенистой слизи. Слизистая оболочка желудка с выраженным сосудистым рисунком, диффузно умеренно истончена. Складки слизистой оболочки желудка расправляются при введении воздуха, сглажены. Тонус желудка нормальный. Перистальтика желудка нормальная, прослеживается на всем протяжении. Привратник округлый, проходим.

ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНАЯ КИШКА. Слизистая оболочка луковицы и постбульбарного отдела 12-п. кишки бледно-розового цвета с множественными лимфангиэктазиями. Полость луковицы 12-перстной кишки не деформирована.

Взята биопсия: 5 фрагментов.

Заключение: Недостаточность кардии. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Диффузный атрофический гастрит, умеренно выраженный. Косвенные признаки панкреатобилиарной патологии.

Патогистологическое исследование:

Биоптат № 1 слизистая антрального отдела желудка (малая кривизна) - слабая инфильтрация, состоящая из лимфоцитов, нейтрофилов. Железы в собственной слизистой округлые, многочисленные, с поверхности немного уплощенные. Слабый отек межучной ткани. Выраженное разрастание соединительной ткани. Отек эндотелия в сосудах. *H.pylori* (-).

Заключение – хронический гастрит в слабой степени воспаления, слабой стадии атрофии.

Биоптат № 2 слизистой антрального отдела желудка (большая кривизна) – слабая инфильтрация лимфоцитами, нейтрофилами собственной пластинки слизистой. Железы округлые, малочисленные, с поверхности уплощенные. Умеренный отек межучной ткани. Нитевидное разрастание соединительной ткани. *H.pylori* (+).

Заключение – хронический гастрит в слабой степени воспаления, слабой стадии атрофии.

Биоптат № 3 слизистой угла желудка. В материале железы, уплощенные с поверхности, в глубоких слоях малочисленные, умеренный отек собственной пластинки слизистой. Нитевидное разрастание соединительной ткани. Отек эндотелия в сосудах.

Заключение – хронический гастрит в слабой степени воспаления, слабой стадии атрофии.

Биоптат № 4 слизистой тела желудка (малая кривизна) – в материале железы с поверхности уплощенные, в глубоких слоях малочисленные, умеренный отек собственной пластинки слизистой, слабая лимфоцитарно-нейтрофильная, плазматическая инфильтрация собственной пластинки слизистой. Нитевидное разрастание соединительной ткани. Отек эндотелия в сосудах.

Заключение – хронический гастрит в слабой степени воспаления, слабой стадии атрофии.

Биоптат № 5 слизистой тела желудка (большая кривизна) - в материале железы с поверхности извитые, в глубоких слоях в части перестройка по кишечному типу, умеренный отек собственной пластинки, слабая лимфоцитарно-нейтрофильная, плазматическая инфильтрация собственной пластинки слизистой. Нитевидное разрастание соединительной ткани. Отек эндотелия в сосудах.

Заключение – хронический гастрит в слабой степени воспаления, тяжелой стадии атрофии (кишечная метаплазия).

Согласно интегральной оценке антрального и фундального отделов желудка по системе OLGA – стадия атрофии III (таблица 3.38).

Таблица 3.38 – Морфологическая классификация OLGA с установлением степени и стадии хронического гастрита у больного В

«Стадия развития атрофии слизистой оболочки желудка»		Тело желудка			
		нет атрофии (0 баллов)	слабо выраженная атрофия (1 балл)	умеренно выраженная атрофия (2 балла)	значительно выраженная атрофия (3 балла)
Антраль ный отдел	нет атрофии (0 баллов)	Стадия 0	Стадия I	Стадия II	Стадия II
	слабо выраженная атрофия (1 балл)	Стадия I	Стадия II	Стадия II	Стадия III
	умеренно выраженная атрофия (2 балла)	Стадия II	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
	значительно выраженная атрофия (3 балла)	Стадия III	Стадия III	Стадия IV	Стадия IV

Витамин В₁₂ и железо сыворотки крови

Уровень витамина В₁₂ менее 60,0 пг/мл (референсные значения: 208–963,5 пг/мл). Уровень железа сыворотки крови – 9,7 мкмоль/л (референсные значения: 11–28 мкмоль/л).

Антитела к париетальным клеткам (АПК)

АПК – титр 320 (референсные значения < 10).

Гормоны щитовидной железы: ТТГ – 5,39 мкМе/мл; свободный Т4 – 14,9 пмоль/л.

Выставлен диагноз: Хронический выраженный фундальный аутоиммунный атрофический гастрит (ПГ I – 1,3 мкмоль/л; ПГ I/ПГ II < 3; АПК– титр 320), ассоциированный с *H.pylori* инфекцией (серологически антитела не выявлены, гистологически – Нр+), стадия III по системе OLGA. Мальабсорбция витамина В₁₂ и железа. Хроническая анемия сложного генеза (железодефицитная и В₁₂ дефицитная), легкой степени тяжести.

Было рекомендовано: 1) проведение эрадикационной терапии с последующим контролем через 2 месяца после лечения (уреазный дыхательный тест с С13 меченым углеродом); 2) заместительная терапия витамином В₁₂ и препаратами железа, контроль ОАК.

Необходимо отметить, что на фоне терапии качество жизни пациента значительно улучшилось. Восстановились показатели гемоглобина, исчезли вкусовые нарушения и неприятные ощущения в языке. Пациент вернулся на работу, стал путешествовать и вести активный образ жизни.

Несмотря на проведение лечения, риск развития РЖ у данного пациента сохраняется, что требует дальнейшего динамического наблюдения и контроля (проведения эндоскопического исследования с мультифокальной биопсией).

РЕЗЮМЕ

У пациентов с серологическими признаками атрофического гастрита разной степени выраженности антитела к *H.pylori* выявлены в 54,8 % случаев и к СаgА белку в 48,7 % случаев без половых различий. Средние показатели ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II оказались меньше у женщин, чем у мужчин со статистически значимым различием для соотношения ПГ I/ПГ II ($p = 0,01$).

Высок процент морфологического подтверждения атрофии, особенно фундального отдела, что говорит о высокой диагностической ценности ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II в качестве неинвазивных маркёров фундальной атрофии. Для показателя антрального атрофического гастрита (гастрин-17 менее 1 пмоль/л)

не получено разницы для групп с или без морфологического подтверждения атрофии. Таким образом, базальный гастрин-17 является менее надёжным показателем в плане диагностики антрального атрофического гастрита, что требует определения стимулированного или постпрандиального гастрина-17.

Половина пациентов с признаками выраженного фундального АГ оказалась инфицирована *H.pylori* инфекцией с представительством CagA-позитивного цитотоксического штамма в 47 % случаев.

Фундальный атрофический гастрит гетерогенен с высокой долей (более 50 %) аутоиммунного варианта, в том числе в присутствии *H.pylori* инфекции (44,4 %) и при отсутствии дефицита витамина B₁₂ (66,7 %).

Частое асимптомное течение фундального атрофического гастрита (46,9 %), в том числе аутоиммунного, требует его активного скрининга, а гастрин-17 является надёжным биомаркером в диагностике последнего. Всё это подтверждается обнаружением АПК в 100 % случаев и до развития дефицита витамина B₁₂ и анемии у большей части пациентов. Несовпадение наличия АПК и ожидаемым B₁₂-дефицитом требует включения в дальнейшие исследования выявления антител к внутреннему фактору.

Описанный клинический случай наглядно демонстрирует недостатки диагностики и ведения пациентов с фундальным АГ и нарушением мальабсорбции витамина B₁₂ и железа на фоне гипохлоргидрии врачами общей практики. В то время как вовремя назначенное лечение позволяет улучшить качество жизни пациента, достаточно быстро нормализовать не только уровень гемоглобина, но и неврологические, метаболические последствия, связанные с дефицитом витамина B₁₂. Значение этого наблюдения заключается в демонстрации примера того, как необходимо вести пациента с предраковым состоянием, а значит с риском развития рака желудка. С этой целью рекомендовано использовать оценочную систему OLGA (для оценки степени и стадии атрофических изменений), так и OLGIM (для оценки кишечной метаплазии). Имея эти данные, учитывая также наследственную отягощённость, позволят врачу правильно выстроить тактику ведения пациента и определиться с кратностью последующих эндоскопических и морфологических исследований.

ГЛАВА 4 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В РАЗВИТИИ РАКА ЖЕЛУДКА У ЖИТЕЛЕЙ НОВОСИБИРСКА В ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

4.1 Прогностическая значимость биомаркеров атрофии в развитии рака желудка у жителей Новосибирска

При перекрестном анализе базы данных регистра злокачественных новообразований (ЗНО) за 8-ми летний период с 2003–2011 гг. и базы данных на когорту лиц, обследованных в рамках проекта НАРПЕЕ, были выявлены 60 случаев РЖ. В группу контроля методом случайных чисел были отобраны 120 человек без какого-либо ЗНО (не попавшие в «Регистр рака»). Доступными для анализа оказались 156 образцов сыворотки крови: 52 – группа с РЖ или «случай» и 104 – группа «контроль», мужчины составили 59,6 % и 62,5 % в этих группах, соответственно (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Характеристика групп участников проспективного исследования «случай-контроль»

Пол	РЖ (n = 52) n (%)	Контроль (n = 104) n (%)	Всего (N = 156)
Мужчины	31 (59,6)	65 (62,5)	96
Женщины	21 (40,4)	39 (37,5)	60
Средний возраст, лет ($M \pm \delta$)	60,2 $\pm$ 7,5	59,9 $\pm$ 7,4	60,0 $\pm$ 7,4
Me (25 %; 75 %)	61,5 (53,1; 66,9)	61,1 (53,4; 66,5)	61,2 (53,4; 66,2)

Характеристика группы «случай»

При морфологическом обследовании в 87,2 % выявлены аденокарциномы и в 12,8 % – другие виды рака (перстневидно-клеточный рак – 8,5 %, недифференцированный рак – 4,3 %). Среди аденокарцином в 46,3 % случаев (19 человек) диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома, в 17,1 % (7 человек) – умереннодифференцированная, в 2,4 % (1 человек)

высокодифференцированная и у 14 человек (34,1 %) с неустановленной степенью дифференцировки.

Клинические стадии заболевания по системе TNM были определены у 37 человек. В 59,4 % случаев (22 человека) РЖ был диагностирован на поздних стадиях (III и IV) (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Клинические стадии заболевания у лиц с развившимся РЖ в проспективном исследовании (%)

Стадии заболевания (Т)	Количество человек n (%)
I	9 (24,3)
II	6 (16,2)
III	8 (21,6)
IV	14 (37,8)
Всего:	37 (100)

4.1.1 Уровень биомаркеров «ГастроПанели» в группах «случай» и «контроль»

Средние показатели ППГ и соотношения ППГ/ППГII оказались достоверно ниже в группе с РЖ в сравнении с контролем (таблица 4.3). Однако по средним показателям ППГII и гастрин-17 различий между группами не было выявлено.

Таблица 4.3 – Показатели «ГастроПанели» у лиц с РЖ (N = 52) и в группе сравнения (N = 104) в проспективном исследовании ($M \pm \delta$)

Биомаркеры «ГастроПанели»	РЖ (1)	Контроль (2)	p ₁₋₂
ППГ (мкг/л) Me (25 %; 75 %)	65,5 ± 63,2 52,7 (18,0; 97,7)	94,5 ± 58,5 85,5 (58,2; 131,4)	0,001
ППГII (мкг/л) Me (25 %; 75 %)	15,3 ± 10,7 13,9 (7,4; 20,7)	16,4 ± 9,3 14,3 (10,6; 20,5)	0,566
ППГ/ППГII ($M \pm \delta$) Me (25 %; 75 %)	3,7 ± 2,6 3,4 (1,7; 5,0)	6,3 ± 3,1 6,5 (4,3; 8,2)	< 0,001

Продолжение таблицы 4.3

Биомаркеры «ГастроПанели»	РЖ (1)	Контроль (2)	p 1-2
Гастрин-17 (пмоль/л)	12,8 ± 15,7	9,3 ± 12,9	0,238
Ме (25 %; 75 %)	5,1 (2,4; 18,6)	3,9 (1,9; 12,7)	

У мужчин средние показатели ПГІ не отличались в группе «случай» и «контроль»: (76,2 ± 67,9) мкг/л против (96,2 ± 63,6) мкг/л (p = 0,2). А средний показатель соотношения ПГІ/ПГІІ оказался статистически значимо меньше в группе с РЖ (4,0 ± 2,6), в сравнении с контрольной группой (6,2 ± 3,1, p = 0,001). У женщин получено достоверное различие по среднему уровню ПГІ в группе с РЖ (49,7 ± 53,1), в сравнении с контролем (91,5 ± 49,6, p = 0,004), а также по среднему показателю соотношения ПГІ/ПГІІ: группа «случай» – 3,2 ± 2,5 и группа «контроль» – 6,5 ± 3,3 (p < 0,001).

Выполнена оценка риска РЖ по критериям АГ, принятым для «ГастроПанели» (таблица 4.4). 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 положительного титра антител IgG против *H.pylori*.

Таблица 4.4 – Оценка риска РЖ при использовании диагностических критериев «ГастроПанели» для АГ в группах «случай» и «контроль» в проспективном исследовании

Группы и параметры	ПГІ, < 30 мкг/л (%)	ПГІІ, < 3 мкг/л (%)	ПГІ/ПГІІ, < 3 (%)	гастрин-17, < 1 пмоль/л (%)	<i>H.pylori</i> (наличие антител) (%)
РЖ (1) (n = 52)	34,6	15,7	39,2	19,6	80,0
Контроль (2) (n = 104)	15,4	2,0	16,2	11,5	90,1

Продолжение таблицы 4.4

Группы и параметры	ПГІ, < 30 мкг/л (%)	ПГІІ, < 3 мкг/л (%)	ПГІ/ПГІІ, < 3 (%)	гастрин-17, < 1 пмоль/л (%)	<i>H.pylori</i> (наличие антител) (%)
p ₁₋₂	0,006	0,001	0,002	0,179	0,134
ОШ (95 % ДИ)	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)
* ОШ (95 % ДИ)	—	—	2,9 (1,01–8,0) P ₁₋₂ 0,003	—	—
Примечание: * – кондициональный логистический регрессионный анализ с включением в модель пола, возраста, всех показателей «ГастроПанели».					

При проведении многофакторного регрессионного кондиционального анализа с учетом возраста, пола, всех показателей «ГастроПанели» с включением в модель категориальных параметров, значимым показателем оказался только низкий уровень соотношения ПГІ/ПГІІ (ОШ = 2,9, 95 % ДИ 1,01–8,0) (таблица 4.4). Многофакторный регрессионный анализ с включением в модель интервальных (количественных) переменных, значимыми оказались ПГІ ($B = -0,015$, $p = 0,001$, ОШ = 0,98; 95 % ДИ 0,98–0,99), соотношение ПГІ/ПГІІ ($B = -0,290$, $p < 0,001$, ОШ = 0,75; 95 % ДИ 0,65–0,86). Так, с увеличением ПГІ на 1 мкг/л и соотношения ПГІ/ПГІІ на 1, риск заболеть РЖ уменьшается.

4.1.2 Пороговые значения (Cut-off) показателей «ГастроПанели» для риска рака желудка в группе «случай»

Полученные пороговые значения показателей атрофии для риска развития РЖ оказались выше рекомендованных производителем показателей: по ПГІ (Cut-off) – 55 мкг/л ($p < 0,001$; ОШ = 4,1; 95 % ДИ 2,0–8,4); по соотношению ПГІ/ПГІІ (Cut-off) – 5 ($p < 0,001$; ОШ = 5,8; 95 % ДИ 2,7–12,4). Полученная площадь под кривой AUC для ПГІ составила 0,71 (рисунок 4.1). Позитивная предиктивная способность составила 54,9 %, негативная предиктивная

способность – 77,1 % с чувствительностью (Se) – 53,8 и специфичностью (Sp) – 77,9 (см. рисунок 4.1).

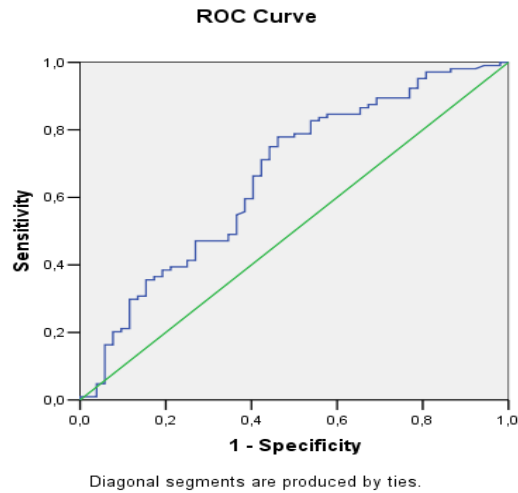


Рисунок 4.1 – ROC кривая для ПГИ

Полученная площадь под кривой AUC для соотношения ПГИ/ПГИИ составила 0,76 (рисунок 4.2.), что соответствует хорошему качеству модели. Позитивная предиктивная способность составила 74,5, негативная предиктивная способность – 83,5 (Se 74,5; Sp 66,7) (см. рисунок 4.2).

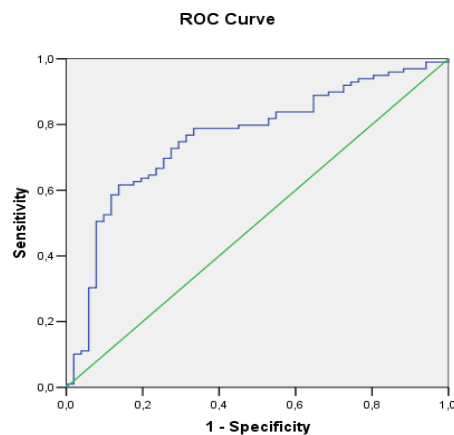


Рисунок 4.2 – ROC кривая для соотношения ПГИ/ПГИИ

У мужчин пороговые значения показателей атрофии для риска РЖ оказались статистически значимо выше рекомендованных показателей для

соотношения ПГІ/ПГІІ (Cut-off) – 5,3 ($p < 0,001$; ОШ = 7,4; 95 % ДИ 2,6–21,0). Полученная площадь под кривой AUC для соотношения ПГІ/ПГІІ составила 0,74 (рисунок 4.3), что соответствует хорошему качеству модели. Позитивная предиктивная способность составила 53,3 %, негативная предиктивная способность – 86,7 % (Se 80,0; Sp 65,0) (см. рисунок 4.3).

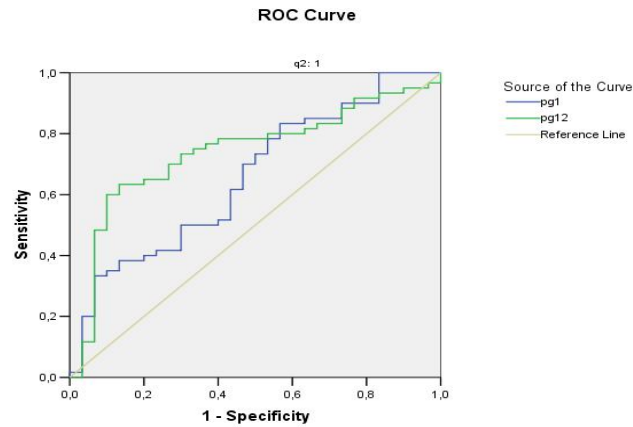


Рисунок 4.3 – ROC кривая для ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ у мужчин

У женщин пороговые значения биомаркеров атрофии для риска РЖ оказались выше рекомендованных показателей для ПГІ (Cut-off) – 43 мкг/л ($p < 0,001$; ОШ = 11,05; 95 % ДИ 3,05–40,03); для соотношения ПГІ/ПГІІ (Cut-off) – 4 ($p < 0,001$; ОШ = 12,4; 95 % ДИ 3,48–44,15). Полученная площадь под кривой AUC для ПГІ составила 0,74 (рисунок 4.4).

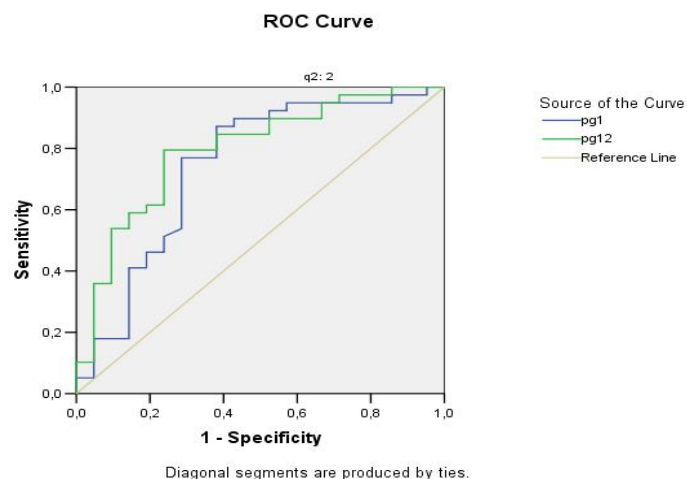


Рисунок 4.4 – ROC кривая для ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ у женщин

Позитивная предиктивная способность составила 72,2, негативная предиктивная способность – 80,9 (Se 61,9; Sp 87,2). Полученная площадь под кривой AUC для соотношения ПГІ/ПГІІ составила 0,79 (рисунок 4.5), что соответствует хорошему качеству модели. Позитивная предиктивная способность составила 66,7 %, негативная предиктивная способность – 86,1 % (Se 76,2; Sp 79,5) (см. рисунок 4.4).

Обобщённые данные по пороговым значениям (Cut-off) факторов риска – биомаркеров атрофии для РЖ для мужчин и женщин, а также для обоих полов представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Пороговые значения (Cut-off) факторов риска – биомаркеров атрофии для РЖ в проспективном исследовании «случай-контроль»

Параметры	Мужчины		Женщины		Оба Пола	
	Cut-off [Se;Sp]	AUC	Cut-off [Se;Sp]	AUC	Cut-off [Se;Sp]	AUC
ПГІ, мкг/л	83 [54,8;56,9]*	0,65	43 [61,9;87,2]	0,74	55 [53,8;77,9]	0,66
ПГІ/ПГ ІІ	5,3 [80;65]	0,74	4,0 [76,2;79,5]	0,79	5 [74,5;66,7]	0,76
Примечание. * – статистически не значимо (p = 0,3).						

4.1.3 Стратификация риска рака желудка на основе анализа биомаркеров атрофии (индекс атрофии и классификация «ABCD»)

Пациенты были распределены в 4 группы согласно «ABCD» классификации (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Стратификация риска развития РЖ согласно «ABCD» системе в проспективном исследовании «случай-контроль» (%)

Категория	ABCD градация		РЖ (1)	Контроль (2)	p ₁₋₂
	*ПГ статус (+/-)	** <i>H.pylori</i> статус (+/-)			
A	ПГ (-)	НР (-)	2,8	6,5	0,4
B	ПГ(-)	НР (+)	75,0	85,5	0,2
C	ПГ(+)	НР (+)	2,8	6,5	0,4
D	ПГ(+)	НР (-)	19,4	1,6	0,02
Примечание. * – ПГ статус (ПГ I и соотношение ПГ I/ПГ II): ПГ (-) – нормальные показатели ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II; ПГ (+) – низкие показатели ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II. ** – <i>H.pylori</i> статус: НР (-) – антитела не выявлены; НР (+) – антитела к <i>H.pylori</i> выявлены.					

Значимо высокая пропорция лиц с развившимся РЖ (19,4 %) оказалась в группе D (p = 0,02) с одинаковым распределением между группами «случай» и «контроль» в категориях A, B и C (см. таблицу 4.6). Лица, попавшие в группу D имели повышенный риск развития РЖ, в сравнении с группой A (ОШ = 28,0; 95 % ДИ 1,4–580,6; p = 0,02) и с группой B (ОШ = 13,7; 95 % ДИ 1,6–117,5; p = 0,003).

Вероятность заболевания при положительном результате диагностического теста (PPV-positive prognostic value, позитивная предиктивная способность) для ПГ I составила 53,0 %, а вероятность заболевания при отрицательном результате диагностического теста (NPV-negative predictive value, негативная предиктивная способность) составила 72,0 % (Se 34,6; Sp 72,8). Для соотношения ПГ I/ПГ II позитивная предиктивная способность составила 55,5 %, а негативная предиктивная способность – 72,8 % (Se 39,2 %; Sp 83,8 %).

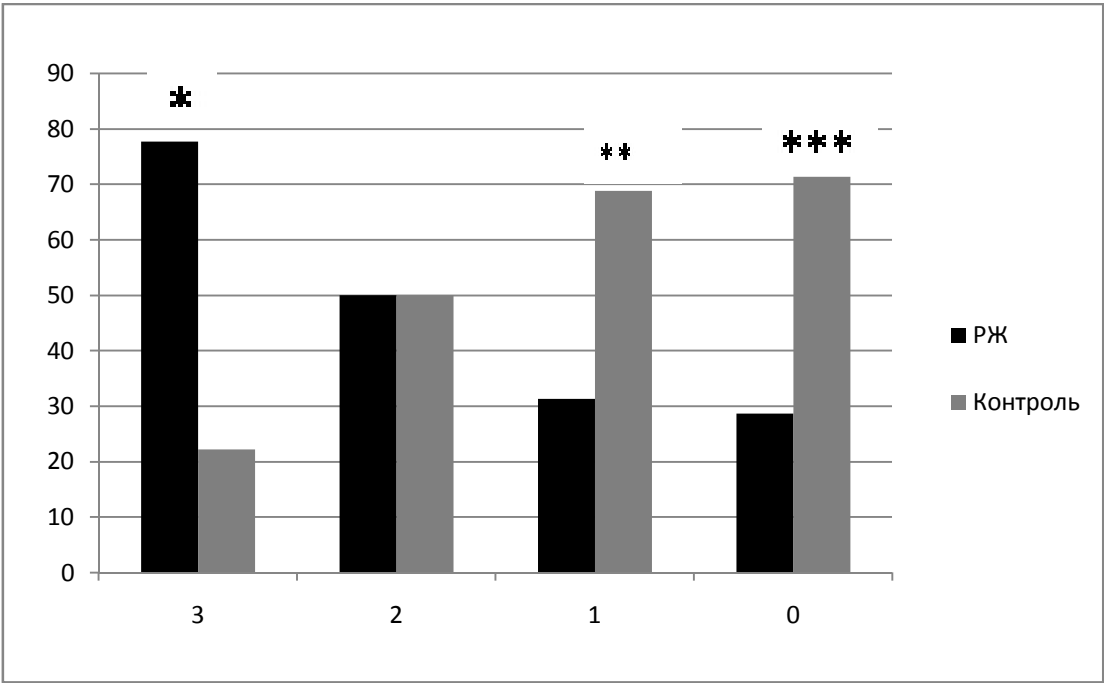
Индекс атрофии в группах «случай» и «контроль»

Распределение индекса атрофии в группах «случай» и «контроль» представлено в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Индекс атрофии в группах «случай» (N = 52) и «контроль» (N = 104) в проспективном исследовании (%)

Группа	Индекс атрофии			
	3	2	1	0
РЖ (1)	14,0	20,0	10,0	56,0
Контроль (2)	2,2	10,8	11,8	75,3
p 1-2	0,006	0,4	0,8	0,019

Максимальный индекс атрофии – 3 (все биомаркёры ниже пороговых значений) чаще встречался в группе с РЖ (14,0 %), в сравнении с контролем (2,2 %) (p = 0,006) (см. таблицу 4.7). И, наоборот, минимальный индекс атрофии - 0 (все показатели в норме) чаще встречался в контрольной группе, чем в группе с РЖ (p = 0,019) (см. таблицу 4.7). На рисунке 4.5 показано распределение показателей индекса атрофии от 0 до 3-х в группах «случай» и «контроль».



Примечание. * – p < 0,05; ** – p < 0,02; *** – p < 0,001.

Рисунок 4.5 – Распределение случаев в группе с РЖ и в контроле в зависимости от индекса атрофии в проспективном исследовании (%)

Таким образом, тяжесть атрофии сопряжена с развитием РЖ. Так среди лиц с РЖ, максимальный индекс атрофии – 3, встречался в 77,8 % случаев с РЖ и у 22,2 % здоровых за анализируемый период наблюдения ($p = 0,03$) (см. рисунок 4.5). Минимальный индекс атрофии – 0 у лиц с РЖ определён в 30,0 %, в сравнении с 70,0 % в контрольной группе ($p < 0,001$) (см. рисунок 4.5).

4.1.4 Некоторые факторы риска неинфекционных заболеваний в группах «случай» и «контроль»

В группе «случай» средняя разовая доза (РД) алкоголя оказалась меньше в сравнении с группой «контроль»: ($32,5 \pm 37,7$) грамм в перерасчёте на чистый этанол против ($48,2 \pm 47,0$) грамм ($p = 0,04$) (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Показатели ОХС, ИМТ, РД алкоголя, САД и ДАД в группе с РЖ (N = 52) и в контроле (N = 104) в проспективном исследовании ($M \pm \delta$)

Показатели	Группы		p ₁₋₂
	РЖ (1) n = 52	Контроль (2) n = 104	
ОХС, ммоль/л Me (25 %; 75 %)	$5,9 \pm 1,6$ 5,8 (5,0; 6,5)	$6,2 \pm 1,3$ 6,1 (5,2; 7,1)	0,4
ИМТ, кг/м ² Me (25 %; 75 %)	$26,5 \pm 4,9$ 26,3 (22,9; 30,0)	$27,7 \pm 4,9$ 27,6 (23,9; 31,2)	0,1
РД (алкоголь), грамм Me (25 %; 75 %)	$32,5 \pm 37,7$ 25,0 (10,0; 46,0)	$48,2 \pm 47,0$ 28,3 (25,0; 60,0)	0,04
САД, мм рт. ст. Me (25 %; 75 %)	$146,1 \pm 26,9$ 142,7 (125,4; 162,7)	$145,1 \pm 22,2$ 144,3 (127,3; 159,9)	0,8
ДАД, мм рт. ст. Me (25 %; 75 %)	$88,3 \pm 14,9$ 87,2 (76,8; 95,3)	$91,3 \pm 13,7$ 90,3 (81,6; 100,3)	0,2

У мужчин статистически значимое различие между группами также получено для РД употребляемого алкоголя и составило для группы с РЖ – ($44,5 \pm 44,3$) и ($64,6 \pm 51,7$) грамм чистого этанола для контрольной группы ($p = 0,05$). У женщин уровень ОХС в группе «случай» оказался ниже – ($5,9 \pm 1,4$) ммоль/л, в

сравнении с группой «контроль» – $(6,6 \pm 1,3)$ ммоль/л, однако эта разница не достигала статистической значимости ($p = 0,08$).

Сравнение групп с РЖ и контроля с включением таких категориальных показателей как $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$, $ОХС \geq 5 \text{ ммоль/л}$, наличие данных о курении, гипертонии, отягощённой наследственности по ракам любых локализаций представлено в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Показатели $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$, $ОХС \geq 5 \text{ ммоль/л}$, наличие данных о курении, гипертонии, отягощённой наследственности по ракам любых локализаций в проспективном исследовании «случай-контроль» (%)

Показатели	Группы, n (%)		p 1-2
	РЖ (1)	контроль (2)	
$ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$	14 (26,9)	34 (32,7)	0,5
$ОХС \geq 5 \text{ ммоль/л}$	37 (71,2)	86 (82,7)	0,1
Курение (+)	17 (32,7)	33 (31,7)	0,9
Наследственность (+)	18 (35,3)	18 (17,3)	0,01
Гипертония (+)	39 (75,0)	70 (67,3)	0,3

У 35,3 % обследованных в группе с РЖ отягощена наследственность по ракам любых локализаций, в сравнении с группой сравнения – 17,3 % ($p = 0,01$) (см. таблице 4.9).

У мужчин при сравнении вышеуказанных категориальных показателей достоверных различий в двух сравниваемых группах не было выявлено.

У женщин гиперхолестеринемия (уровень $ОХС \geq 5 \text{ ммоль/л}$) чаще встречалась в группе «контроль» – 92,3 %, чем в группе с РЖ – 66,7 % ($p = 0,014$) (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Показатели ИМТ ≥ 30 кг/м², ОХС ≥ 5 ммоль/л, наличие данных о курении, гипертонии, отягощённой наследственности по ракам любых локализаций у женщин в проспективном исследовании (%)

Показатели	Группы, n (%)		p 1-2
	РЖ (1)	Контроль (2)	
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	7 (33,3)	17 (43,6)	0,4
ОХС ≥ 5 ммоль/л	14 (66,7)	36 (92,3)	0,01
Курение (+)	4 (19,0)	2 (5,1)	0,09
Наследственность (+)	8 (38,1)	7 (17,9)	0,09
Гипертония (+)	13 (61,9)	24 (61,5)	0,9

РЕЗЮМЕ

При оценке риска рака желудка по критериям атрофического гастрита, принятым для «ГастроПанели» в однофакторном анализе все три показателя уровня пепсиногенов (ПГ I, ПГ II, соотношение ПГ I/ПГ II) оказались ассоциированы с риском развития рака желудка. Не было найдено разницы между группами «случай» и «контроль» для низкого уровня гастрин-17 и положительного титра антител против *H. pylori*. При проведении многофакторного регрессионного анализа с включением в модель интервальных (количественных) переменных, значимыми оказались ПГ I (ОШ = 2,9, 95 % ДИ 1,3–6,4, $p = 0,006$) и соотношение ПГ I/ПГ II (ОШ = 3,3, 95 % ДИ 1,5–7,3, $p = 0,002$), а в многофакторном регрессионном кондициональном анализе с включением в модель категориальных параметров, значимым показателем оказался только низкий уровень соотношения ПГ I/ПГ II (ОШ = 2,9, 95 % ДИ 1,01–8,0, $p = 0,003$).

Таким образом, впервые продемонстрирована прогностическая значимость низких показателей ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II в плане риска развития РЖ за 8-ми летний период наблюдения.

В подавляющем большинстве случаев (87,2 %) в группе с раком желудка при морфологической оценке диагностирована аденокарциномы разной степени дифференцировки и лишь в 12,8 % – другие виды рака. Высока доля выявления низкодифференцированной аденокарциномы (46,3 %), что сопровождается более

плохим прогнозом. Обращает на себя внимание и поздняя диагностика рака желудка: в 60,0 % случаев на III и IV стадиях заболевания.

Оказались выше полученные пороговые значения показателей атрофии для риска развития рака желудка в исследуемой группе. Так, отрезная точка (Cut-off) для ПГІ составила 55 мкг/л против 30 мкг/л (ОШ = 4,1, 95 % ДИ 2,0–8,4, $p < 0,001$), рекомендованных производителем и для соотношения ПГІ/ПГІІ 5 против 3-х (ОШ = 5,8, 95 % ДИ 2,7–12,4, $p < 0,001$).

Участники исследования были распределены по группам согласно классификации «ABCD», используемой в Японии для стратификации риска рака желудка. Так, в группе D с серологическими признаками выраженной атрофии и отсутствием *H.pylori* инфекции, оказалась значимо высокая пропорция лиц с развившимся раком желудка. Более того, лица попавшие в эту группу, имели повышенный риск рака желудка в сравнении с группами А (ОШ = 28,0; 95 % ДИ 1,4–580,6; $p = 0,02$) и В (ОШ = 13,7; 95 % ДИ 1,6–117,5; $p = 0,003$).

Был разработан индекс атрофии (от 0 до 3-х), продемонстрировавший «дозозависимый» эффект с риском развития рака желудка. Среди лиц с развившимся раком желудка максимальный индекс атрофии (3) встречается в три раза чаще в сравнении с контрольной группой (77,8 % против 22,2 %, $p = 0,03$) и, наоборот, минимальный индекс атрофии (0) встречается реже (30,0 % против 70,0 %, $p < 0,001$).

При анализе других факторов в сравниваемых группах средняя РД употребляемого алкоголя оказалась меньше в группе «случай», в сравнении с группой «контроль» ($p = 0,038$). При отдельном анализе, только у мужчин получено статистически значимое различие для РД употребляемого алкоголя ($p = 0,05$).

У 35,3 % обследованных в группе с РЖ отягощена наследственность по ракам любых локализаций, в сравнении с группой сравнения – 17,3 % ($p = 0,013$). Отдельно у мужчин достоверных различий в двух сравниваемых группах не было выявлено, а у женщин гиперхолестеринемия чаще встречалась в группе «контроль» ($p = 0,014$).

4.2 Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов (IL1B И IL6) и генов, контролирующих апоптоз (CASP8 И TP53)

Характеристика групп «случай» и «контроль»

Мужчин в группе с РЖ оказалось больше, чем женщин (62,0 % против 38,0 %, $p = 0,02$) (таблица 4.11). К каждому случаю с РЖ был подобран соответствующий по возрасту и полу контроль в соотношении 1 : 2 (см. таблицу 4.11).

Таблица 4.11 – Характеристика групп «случай» (N = 50) и «контроль» (N = 96) в проспективном исследовании

Пол/возраст	РЖ (1)	Контроль (2)	p_{1-2}
Мужчины n (%)	31 (62,0)	60 (62,5)	—
Женщины n (%)	19 (38,0)	36 (34,5)	
$p_{м-ж}$	0,02	< 0,001	
Мужчины возраст, лет ($M \pm \delta$)	59,6 $\pm$ 7,4	59,7 $\pm$ 7,5	0,9
Me (25 %; 75 %)	60,3 (53,6; 66,7)	60,7 (54,0; 66,6)	
Женщины возраст, лет ($M \pm \delta$)	61,0 $\pm$ 7,6	60,8 $\pm$ 7,3	0,9
Me (25 %; 75 %)	63,4 (53,0; 68,0)	64,2 (53,6; 66,9)	
Оба пола – возраст, лет ($M \pm \delta$)	60,1 $\pm$ 7,5	60,1 $\pm$ 7,5	0,9
Me (25 %; 75 %)	61,5 (53,4; 66,8)	61,5 (54,0; 66,8)	

4.2.1 Полиморфизм -511C/T (rs16944) гена IL1B

По полиморфизму гена IL1B в контрольной группе частота генотипов соответствовала равновесию Харди – Вайберга ($\chi^2 = 2,57$). Частота аллеля С составила 70,1 %, а редкого аллеля Т – 29,9 %.

В группе с РЖ генотип С/С выявлен у 16 человек (32,7 %), С/Т генотип в 51,0 % случаев (25 человек) и генотип Т/Т у 8 человек (16,3 %). Частота аллеля С составила 58,2 %, а аллеля Т – 41,8 %. Достоверные различия получены для гомозиготного варианта генотипа Т/Т, который в 3 раза чаще встречался в группе с РЖ (16,3 %), чем в контрольной группе (5,5 %) ($p = 0,04$) (таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Ассоциация полиморфизма 511С/Т (rs16944) IL1В с раком желудка в проспективном исследовании «случай-контроль»

Генотипы IL1В	РЖ (1) (n = 49) n (%)	Контроль (2) (n = 92) n (%)	ОШ (95 % ДИ)	p ₁₋₂
С/С	16 (32,7)	42 (45,7)	0,58 (0,28–1,19)	0,1
С/Т	25 (51,0)	45 (48,9)	1,1 (0,54–2,18)	0,8
Т/Т	8 (16,3)	5 (5,4)	3,4 (1,0–11,0)	0,03
С аллель	57 (58,2)	129 (70,1)	0,59 (0,36–0,99)	0,04
Т аллель	41 (41,8)	55 (29,9)	1,69 (1,01–2,81)	

У лиц с генотипом Т/Т риск развития РЖ повышен в 3 раза (ОШ = 3,4; 95 % ДИ 1,0–11,0, p = 0,03). Носители редкого аллеля Т имеют повышенный риск развития РЖ (ОШ = 1,69; 95 % ДИ 1,01–2,81, p = 0,04), а аллель дикого типа С несёт протективное действие в плане риска развития РЖ (ОШ = 0,59; 95 % ДИ 0,36–0,99, p = 0,44) (см. таблицу 4.12).

Частота аллелей и генотипов IL1В была проанализирована у мужчин и женщин с развившимся РЖ и в контрольной группе (таблица 4.13).

У мужчин с РЖ не выявлено разницы по частоте генотипов гена IL1В. У женщин с РЖ гомозиготный вариант С/С встречался реже, чем С/Т (22,2 и 66,7 %, p = 0,01), а генотип С/Т достоверно чаще, чем гомозиготный генотип Т/Т (66,7 % против 11,1 %, p = 0,002) (см. таблицу 4.13). После объединения генотипов с редким аллелем Т в одну группу, у женщин с РЖ С/С генотип встречался в 3 раза реже в сравнении с объединённым вариантом (С/Т + Т/Т) (22,2 % против 77,8 %, p = 0,002). Мужчин с РЖ с генотипом Т/Т достоверно больше, чем мужчин из контрольной группы (19,4 % против 5,3 %, p = 0,04) (см. таблицу 4.13).

Таблица 4.13 – Частота генотипов IL1B у пациентов с РЖ и в контрольной группе в зависимости от пола в проспективном исследовании (%)

Группы	Генотипы гена IL1B					
	C/C (1) n (%)	C/T (2) n (%)	T/T (3) n (%)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Мужчины – РЖ (1)	12 (38,7)	13 (41,9)	6 (19,4)	0,8	0,09	0,06
Мужчины – контроль (2)	26 (45,6)	28 (49,1)	3 (5,3)	0,7	< 0,001	< 0,001
Женщины – РЖ (3)	4 (22,2)	12 (66,7)	2 (11,1)	0,01	0,4	0,002
Женщины – контроль (4)	15 (44,1)	17 (50,0)	2 (5,9)	0,6	< 0,001	< 0,001
p ₁₋₂	0,5	0,5	0,04	—	—	—
p ₁₋₃	0,2	0,1	0,5	—	—	—
p ₂₋₄	0,9	0,9	0,9	—	—	—
p ₃₋₄	0,1	0,3	0,5	—	—	—

Среди носителей распространённого генотипа C/C чаще встречались мужчины и женщины из контрольной группы, чем мужчины и женщины с РЖ (68,4 % против 31,6 %, $p = 0,002$ и 78,9 % против 21,1, $p = 0,001$).

Частота генотипов IL1B была также проанализирована в двух возрастных группах (45–54 лет и 55–69 лет) (таблица 4.14).

В группе с РЖ в обеих возрастных группах выявлены различия по частоте генотипов C/T и T/T (группа 45–54 лет: 60,0 % против 13,3 %, $p = 0,01$ и группа 55–69 лет: 47,1 % против 17,6 %, $p = 0,01$). В возрасте от 55 до 69 лет частота аллеля С достоверно выше (58,8 %), чем аллеля Т (41,2 %, $p = 0,04$). Выявлена значимая разница по частоте редкого Т/Т варианта: у лиц с РЖ в возрасте 55–69 лет Т/Т генотип TP53 встречался достоверно чаще (17,6 %), чем в контрольной группе (6,3 %, $p = 0,02$) (см. таблицу 4.14).

Таблица 4.14 – Частота генотипов IL1B у пациентов с РЖ и в контроле в двух возрастных группах (45–55 лет и старше 55 лет) в проспективном исследовании (%)

Группы	Генотипы IL1B, n (%)			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	C/C (1)	C/T (2)	T/T (3)			
РЖ (1) 45–54 лет	4 (26,7)	9 (60,0)	2 (13,3)	0,08	0,4	0,01
РЖ (2) 55–69 лет	12 (35,3)	16 (47,1)	6 (17,6)	0,3	0,1	0,01
Контроль (3) 45–54 лет	12 (42,9)	15 (53,6)	1 (3,6)	0,4	0,001	< 0,001
Контроль (4) 55–69 лет	29 (46,0)	30 (47,6)	4 (6,3)	0,9	< 0,001	< 0,001
p ₁₋₂	0,2	0,7	0,4	—	—	—
p ₁₋₃	0,3	0,7	0,2	—	—	—
p ₂₋₄	0,7	0,1	0,02	—	—	—
p ₃₋₄	0,8	0,6	0,6	—	—	—

При сравнении объединённого варианта (C/T и T/T) с гомозиготным вариантом C/C выявлены различия в общей и в двух возрастных группах только у лиц с РЖ (таблица 4.15). Так, вариант (C/T + T/T) встречался чаще, чем гомозиготный вариант C/C (общая группа: 67,3 % против 32,7 %, $p = 0,01$; 45–54 лет: 73,3 % против 26,7 %, $p = 0,02$; 55–69 лет: 64,7 % против 35,3 %, $p = 0,02$) (см. таблицу 4.15).

Таблица 4.15 – Частота генотипов IL1B (C/C и C/T + T/T) у пациентов с РЖ и в контроле в зависимости от возраста в проспективном исследовании

РЖ (45–54 лет)		Контроль (45–54 лет)		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
C/T + T/T (1) n (%)	C/C (2) n (%)	C/T + T/T (3) n (%)	C/C (4) n (%)				
11 (73,3)	4 (26,7)	16 (57,1)	12 (42,9)	0,02	0,3	0,3	0,3
РЖ (55–69 лет)		Контроль (55–69 лет)		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
C/T + T/T (1) n (%)	C/C (2) n (%)	C/T + T/T (3) n (%)	C/C (4) n (%)				
22 (64,7)	12 (35,3)	34 (53,9)	29 (46,1)	0,02	0,3	0,3	0,4
РЖ (общая группа)		Контроль (общая группа)		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
C/T + T/T (1) n (%)	C/C (2) n (%)	C/T + T/T (3) n (%)	C/C (4) n (%)				
33 (67,3)	16 (32,7)	50 (54,9)	41 (45,1)	0,001	0,2	0,2	0,2

Средний показатель уровня ПГИ оказался статистически значимо меньше в группе «случай» при редком гомозиготном генотипе T/T: ($41,3 \pm 31,8$) мкг/л в сравнении с группой «контроль»: ($131,0 \pm 57,2$) мкг/л ($p = 0,01$) (таблица 4.16). Средние показатели ПГИ не отличались между сравниваемыми группами (см. таблицу 4.16). Средние показатели соотношения ПГИ/ПГИ при генотипе C/C и C/T оказались статистически ниже в группе с РЖ ($3,9 \pm 2,9$ и $3,5 \pm 2,4$), чем в контрольной группе ($6,3 \pm 3,5$ и $6,6 \pm 2,8$, $p = 0,009$ и $p < 0,001$, соответственно) (см. таблицу 4.16).

Не выявлено статистических различий между средними показателями гастрин-17 при разных генотипах гена IL1B в группе с РЖ и в контрольной группе (см. таблицу 4.16).

Таблица 4.16 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при разных генотипах IL1B в группах «случай» (N = 49) и «контроль» (N = 92) в проспективном исследовании ($M \pm \delta$)

Генотипы IL1B	Показатель ППГ, мкг/л ($M \pm \delta$) Me (25 %; 75 %)		
	РЖ (1)	Контроль (2)	p 1-2
C/C	85,7 $\pm$ 66,6 81,8 (30,9; 122,7)	86,7 $\pm$ 50,9 83,1 (50,8; 25,0)	0,8
C/T	66,1 $\pm$ 67,7 50,9 (67,7; 99,0)	101,8 $\pm$ 65,2 96,6 (65,5; 32,4)	0,1
T/T	41,3 $\pm$ 31,8 41,6 (7,2; 67,8)	131,0 $\pm$ 57,2 138,6 (78,2;180,1)	0,01
Показатель ППГ, мкг/л ($M \pm \delta$) Me (25 %; 75 %)			
C/C	20,8 $\pm$ 13,2 19,0 (12,9; 27,0)	15,6 $\pm$ 9,6 13,1 (10,0; 18,6)	0,1
C/T	14,9 $\pm$ 8,3 14,0 (10,1; 20,1)	16,9 $\pm$ 9,6 16,4 (11,1; 19,9)	0,4
T/T	9,3 $\pm$ 6,6 9,5 (2,5; 14,0)	20,2 $\pm$ 9,5 15,0 (12,9; 30,0)	0,06
Показатель соотношения ППГ/ППГ ($M \pm \delta$) Me (25 %; 75 %)			
C/C	3,9 $\pm$ 2,9 3,7 (2,2; 4,9)	6,3 $\pm$ 3,5 6,4 (4,0; 8,0)	0,01
C/T	3,5 $\pm$ 2,4 3,3 (1,6; 5,3)	6,6 $\pm$ 2,8 6,7 (4,5; 8,2)	< 0,001
T/T	4,1 $\pm$ 2,9 3,3 (2,9; 5,7)	7,0 $\pm$ 2,8 5,9 (4,7; 9,8)	0,06
Показатель гастрин-17 (пмоль/л) ($M \pm \delta$) Me (25 %; 75 %)			
C/C	7,5 $\pm$ 9,7 3,2 (1,2; 10,8)	6,7 $\pm$ 7,7 4,2 (1,8; 7,9)	0,9
C/T	13,7 $\pm$ 13,6 8,5 (3,4; 25,8)	9,7 $\pm$ 14,1 3,8 (1,9; 13,3)	0,07
T/T	25,7 $\pm$ 27,4 18,6 (0,7; 45,0)	17,3 $\pm$ 13,0 17,0 (6,4; 28,5)	1,0

4.2.2 Полиморфизм 174G/C - rs1800795 гена IL6

По полиморфизму rs1800795 гена IL6 в контрольной группе частота генотипов соответствовала равновесию Харди-Вайберга ($\chi^2 = 1,1$). Частота аллеля С составила 42,7 %, а аллеля G – 57,3 %. Частота аллеля С в группе с РЖ составила 45,0 %, а аллеля G – 55,0 %.

Статистически достоверной разницы между генотипами в группах контроля и РЖ не получено (таблица 4.17).

Таблица 4.17 – Ассоциация полиморфизма 174G/C гена IL6 с раком желудка в проспективном исследовании «случай-контроль»

Генотипы IL6	РЖ (1) (n = 50) n (%)	Контроль (2) (n = 96) n (%)	ОШ (95 % ДИ)	p ₁₋₂
C/C	8 (16,0)	15 (15,6)	1,03 (0,40–2,62)	0,9
C/G	29 (58,0)	52 (54,2)	1,17 (0,59–2,33)	0,7
G/G	13 (26,0)	29 (30,2)	0,81 (0,38–1,75)	0,6
G аллель	52 (55,3)	110 (57,3)	0,91 (0,56–1,48)	0,7
C аллель	42 (44,7)	82 (42,7)	1,1 (0,68–1,79)	

Анализ по частоте генотипов гена IL6 проводился между мужчинами и женщинами с РЖ и мужчинами и женщинами из контрольной группы (таблица 4.18).

Таблица 4.18 – Частота генотипов IL6 в группах «случай» и «контроль» в зависимости от пола в проспективном исследовании (%)

Группы	Генотипы IL6, n (%)					
	C/C (1)	C/G (2)	G/G (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Мужчины – РЖ (1)	5 (16,1)	20 (64,5)	6 (19,4)	< 0,001	0,7	0,001
Мужчины – контроль (2)	13 (21,7)	27 (45,0)	20 (33,3)	0,01	0,2	0,2
Женщины – РЖ (3)	3 (15,8)	9 (47,4)	7 (36,8)	0,04	0,1	0,5
Женщины – Контроль (4)	2 (5,6 %)	25 (69,4)	9 (25,0)	< 0,001	0,02	< 0,001
p ₁₋₂	0,5	0,08	0,2	—	—	—
p ₁₋₃	0,9	0,2	0,2	—	—	—
p ₂₋₄	0,04	0,02	0,4	—	—	—
p ₃₋₄	0,2	0,1	0,4	—	—	—

У мужчин с РЖ и у мужчин из контрольной группы гетерозиготный вариант C/G встречался чаще (64,5 % и 45,0 %), чем C/C генотип (16,1 % и 21,7 %, $p < 0,001$ и $p = 0,01$, соответственно), а также G/G генотип у мужчин с РЖ (19,4 %, $p = 0,001$) (см. таблицу 4.18). У женщин с РЖ и без РЖ гетерозиготный вариант C/G встречался также чаще (47,4 % и 69,4 %), чем C/C генотип (15,8 % и 5,6 %, $p = 0,04$ и $p < 0,001$, соответственно), а также G/G генотип у женщин из контрольной группы (25,0 %, $p < 0,001$) (см. таблицу 4.18).

Не выявлено разницы между частотой генотипов IL6 между мужчинами и женщинами с РЖ и контролем (см. таблицу 4.18).

Частота генотипов IL6 была также проанализирована в двух возрастных группах (45–54 лет и 55–69 лет) (таблица 4.19). В возрасте 45–54 лет не выявлено различий по частоте генотипов гена IL6 (см. таблицу 4.19). В более многочисленной группе лиц с РЖ в возрасте 55–69 лет генотип C/G встречался чаще (61,8 %), чем генотип C/C (11,8 %, $p < 0,001$) и генотип G/G (26,5 %, $p = 0,01$) (см. таблицу 4.19).

Таблица 4.19 – Частота генотипов IL6 у пациентов с РЖ и в контроле в зависимости от возраста в проспективном исследовании (%)

Группы	Генотипы IL6, n (%)			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	C/C (1)	C/G (2)	G/G (3)			
РЖ (1) 45–54 лет	4 (25,0)	8 (50,0)	4 (25,0)	0,2	1,0	0,2
РЖ (2) 55–69 лет	4 (11,8)	21 (61,8)	9 (26,5)	< 0,001	0,1	0,01
Контроль (3) 45–54 лет	6 (20,0)	16 (53,3)	8 (26,7)	0,01	0,5	0,04
Контроль (4) 55–69 лет	9 (13,6)	36 (54,5)	21 (31,8)	< 0,001	0,02	0,01
p ₁₋₂	0,2	0,4	0,9	—	—	—
p ₁₋₃	0,7	0,8	0,9	—	—	—
p ₂₋₄	0,8	0,5	0,6	—	—	—
p ₃₋₄	0,4	0,9	0,6	—	—	—

Не выявлено различий по частоте генотипов между возрастными группами с РЖ и в контроле (см. таблицу 4.19).

Генотипы с редким аллелем С были объединены в одну группу (C/C + C/G) (таблица 4.20). У лиц с РЖ как в общей группе, так и в группах 45–54 и 55–69 лет объединённый вариант (C/C + C/G) встречался чаще (92,5 %, 75,0 % и 73,5 %), чем гомозиготный вариант G/G (7,5 %, 25,0 % и 26,5 %, $p < 0,001$, $p = 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно). Однако, в общей контрольной группе, в группах 45–54 и 55–69 лет также объединённый вариант (C/C + C/G) встречался чаще (69,8 %, 73,3 % и 68,2 %), чем гомозиготный вариант G/G (30,2 %, 26,7 % и 31,8 %, $p < 0,001$) (см. таблицу 4.20). Следует отметить, что в общей группе объединённый вариант (C/C + C/G) встречался чаще у лиц с РЖ, чем в контроле (92,5 % против 69,8 %, $p = 0,01$) (см. таблицу 4.20).

Таблица 4.20 – Частота генотипов IL6 (C/C + C/G и G/G) у пациентов с РЖ и в контроле в зависимости от возраста в проспективном исследовании (%)

РЖ (45–54 лет)		Контроль (45–54 лет)		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
C/C + C/G (1) n (%)	G/G (2) n (%)	C/C + C/G (3) n (%)	G/G (4) n (%)				
12 (75,0)	4 (25,0)	22 (73,3)	8 (26,7)	0,01	0,9	0,9	0,001
РЖ (55–69 лет)		Контроль (55–69 лет)					
C/C + C/G (1) n (%)	G/G (2) n (%)	C/C + C/G (3) n (%)	G/G (4) n (%)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
25 (73,5)	9 (26,5)	45 (68,2)	21 (31,8)	< 0,001	0,6	0,6	< 0,001
РЖ (общая группа)		Контроль (общая группа)					
C/C + C/G n (%)	G/G (2) n (%)	C/C + C/G (3) n (%)	G/G (4) n (%)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
37 (92,5)	13 (7,5)	67 (69,8)	29 (30,2)	< 0,001	0,01	< 0,001	< 0,001

Средние показатели ПГІ при генотипе C/G и G/G оказались выше в группе контроля, чем в группе с РЖ ($95,4 \pm 65,3$) против ($71,7 \pm 75,5$) мкг/л, $p = 0,05$ и ($100,4 \pm 54,9$) против ($52,0 \pm 43,7$) мкг/л, $p = 0,01$) (таблица 4.21).

Средние показатели ПГІІ и гастрин-17 при разных генотипах IL6 в группе РЖ и в контрольной группе не отличались (см. таблицу 4.21). При генотипах G/G и G/C гена IL6 достоверно более низким в группе с РЖ оказался и средний показатель соотношения ПГІ/ПГІІ ($3,4 \pm 2,6$ против $6,3 \pm 2,8$ для G/G генотипа, $p < 0,001$ и $3,9 \pm 3,1$ против $7,0 \pm 3,6$ при генотипе G/C, $p = 0,004$) (см. таблицу 4.21).

Таблица 4.21 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при разных генотипах IL6 в группах «случай» (N = 50) и «контроль» (N = 96) в проспективном исследовании ($M \pm \delta$)

Генотипы IL6	Показатель ППГ (мкг/л) ($M \pm \delta$) Me (25 %; 75 %)		
	РЖ (1)	Контроль (2)	p 1-2
C/C	74,8 $\pm$ 41,9 83,0 (45,2; 101,0)	87,9 $\pm$ 42,0 77,7 (64,0; 123,1)	0,7
C/G	71,7 $\pm$ 75,5 33,2 (16,9; 106,1)	95,4 $\pm$ 65,3 85,7 (53,2; 133,9)	0,05
G/G	52,0 $\pm$ 43,7 50,9 (13,8; 84,5)	100,4 $\pm$ 54,9 95,2 (62,0; 141,1)	0,01
Показатель ППГ (мкг/л) ($M \pm \delta$) Me (25 %; 75 %)			
C/C	15,2 $\pm$ 7,1 16,8 (11,9; 19,7)	17,7 $\pm$ 8,9 16,0 (10,2; 25,9)	0,8
C/G	16,5 $\pm$ 12,3 14,3 (7,9; 22,7)	16,3 $\pm$ 9,7 13,6 (10,9; 19,9)	0,9
G/G	13,9 $\pm$ 9,1 12,6 (5,9; 24,2)	15,6 $\pm$ 9,5 11,9 (9,7; 18,4)	0,8
Показатель соотношения ППГ/ППГ ($M \pm \delta$) Me (25 %; 75 %)			
C/C	4,4 $\pm$ 2,1 4,6 (3,5; 5,5)	6,0 $\pm$ 2,9 6,1 (3,9; 8,4)	0,2
C/G	3,4 $\pm$ 2,6 3,1 (1,6; 4,1)	6,3 $\pm$ 2,8 6,8 (4,4; 8,1)	0,001
G/G	3,9 $\pm$ 3,1 3,4 (1,2; 5,4)	7,0 $\pm$ 3,6 6,5 (5,0; 8,6)	0,004
Показатель гастрина-17 (пмоль/л) ($M \pm \delta$) Me (25 %; 75 %)			
C/C	7,1 $\pm$ 6,6 4,0 (2,9; 13,8)	6,8 $\pm$ 7,4 4,0 (1,7; 12,2)	0,6
C/G	16,6 $\pm$ 18,9 8,6 (1,0; 29,1)	10,3 $\pm$ 14,3 3,8 (1,5; 16,2)	0,3
G/G	9,5 $\pm$ 10,7 5,6 (2,8; 12,3)	7,5 $\pm$ 7,3 4,2 (2,3; 12,7)	0,7

4.2.3 Полиморфизм -652 6N ins/del гена CASP8

По полиморфизму гена CASP8 в контрольной группе частота генотипов соответствовала равновесию Харди – Вайберга ($\chi^2 = 0,02$). Частота аллеля ins составила 52,6 %, а аллеля del 47,4 %. Статистически достоверной разницы между генотипами в группах контроля и РЖ не получено (таблица 4.22).

Таблица 4.22 – Ассоциация полиморфизма гена CASP8 с раком желудка в проспективном исследовании «случай-контроль»

Генотипы CASP 8	РЖ (1) (n = 49) n (%)	Контроль (2) (n = 95) n (%)	ОШ (95 % ДИ)	p ₁₋₂
ins/ins	14 (28,6)	26 (27,4)	1,06 (0,49–2,29)	0,9
ins/del	22 (44,9)	48 (50,5)	0,80 (0,40–1,60)	0,5
del/del	13 (26,5)	21 (22,1)	1,27 (0,57–2,83)	0,6
ins аллель	50 (51,0)	100 (52,6)	0,94 (0,58–1,53)	0,8
del аллель	48 (49,0)	90 (47,4)	1,07 (0,66–1,74)	

Частота генотипов проанализирована отдельно у мужчин и женщин (таблица 4.23). У мужчин из контрольной группы гетерозиготный вариант генотипа ins/del встречался чаще (54,2 %), чем гомозиготные варианты ins/ins (22,0 %, $p = 0,001$) и del/del (23,7 %, $p = 0,001$) (см. таблицу 4.23). У женщин из контрольной группы также выявлены достоверные различия между ins/del вариантом генотипа CASP8 (42,9 %) и гомозиготным вариантом del/del (20,0 %, $p = 0,04$) (см. таблицу 4.23).

Таблица 4.23 – Частота генотипов CASP8 у пациентов с РЖ (N = 49) и в контроле (N = 95) в зависимости от пола в проспективном исследовании (%)

Группы	Генотипы CASP8, n (%)					
	ins/ins (1)	ins/del (2)	del/del (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
(1) Мужчины – РЖ	9 (30,0)	14 (46,7)	7 (23,3)	0,2	0,7	0,06
(2) Мужчины –контроль	13 (22,0)	32 (54,2)	14 (23,7)	0,001	0,8	0,001
(3) Женщины – РЖ	5 (26,3)	8 (42,1)	6 (31,6)	0,3	0,7	0,5
(4) Женщины – контроль	13 (37,1)	15 (42,9)	7 (20,0)	0,6	0,1	0,04
p ₁₋₂	0,4	0,5	0,9	—	—	—
p ₁₋₃	0,8	0,8	0,5	—	—	—
p ₂₋₄	0,1	0,3	0,8	—	—	—
p ₃₋₄	0,4	0,9	0,3	—	—	—

Не выявлено разницы по частоте генотипов CASP8 у мужчин и женщин с РЖ и мужчин и женщин из контрольной группы (см. таблицу 4.23).

Частота генотипов CASP8 была проанализирована в двух возрастных группах (45–54 лет и 55–59 лет) (таблица 4.24).

Таблица 4.24 – Частота генотипов CASP8 у пациентов с РЖ (N = 49) и в контроле (N = 95) в зависимости от возраста в проспективном исследовании (%)

Группы	Генотипы CASP8, n (%)			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	ins/ins (1)	ins/del (2)	del/del (3)			
РЖ (1) 45–54 лет	2 (12,5)	7 (43,8)	7 (43,8)	0,06	0,06	0,9
РЖ (2) 55–69 лет	12 (36,4)	15 (45,5)	6 (18,2)	0,5	0,1	0,02
Контроль (3) 45–54 лет	9 (30,0)	14 (46,7)	7 (23,3)	0,2	0,7	0,06
Контроль (4) 55–69 лет	17 (26,6)	33 (51,6)	14 (21,9)	0,004	0,5	0,001

Продолжение таблицы. 4.24

Группы	Генотипы CASP8, n (%)			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	ins/ins (1)	ins/del (2)	del/del (3)			
p ₁₋₂	0,09	0,9	0,06	—	—	—
p ₁₋₃	0,2	0,9	0,2	—	—	—
p ₂₋₄	0,3	0,6	0,7	—	—	—
p ₃₋₄	0,7	0,7	0,9	—	—	—

В группе с РЖ и в контроле в возрасте 55–69 лет выявлены различия по частоте генотипов гена CASP8. Гетерозиготный вариант ins/del встречался чаще (45,5 % и 51,6 %), чем гомозиготный del/del вариант (18,2 % и 21,9 %, p = 0,02 и p = 0,001, соответственно) (см. таблицу 4.24). Не выявлено различий по частоте генотипов CASP8 между возрастными группами с РЖ и в контроле (см. таблицу 4.24).

При сравнении гомозиготного варианта генотипа ins/ins с объединённым вариантом с аллелем del (ins/del + del/del) не выявлено различий между лицами с РЖ и контролем как в общей группе, так и в двух сравниваемых возрастных группах (таблица 4.25). В группах с РЖ и в контроле объединённый вариант (ins/del + del/del) встречался достоверно чаще, чем гомозиготный вариант ins/ins (см. таблицу 4.25).

Таблица 4.25 – Частота генотипов CASP8 (ins/del + del/del и ins/ins) у пациентов с РЖ (N = 49) и в контроле (N = 95) в зависимости от возраста в проспективном исследовании (%)

РЖ (45–54 лет)		Контроль (45–54 лет)		p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
ins/del + del/del (1)	ins/ins (2)	ins/del + del/del (3)	ins/ins (4)				
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)				
14 (87,5)	2 (12,5)	21 (70,0)	9 (30,0)	< 0,001	0,2	0,2	0,003

Продолжение таблицы 4.25

РЖ (55–69 лет)		Контроль (55–69 лет)					
ins/del + del/del (1) n (%)	ins/ins (2) n (%)	ins/del + del/del (3) n (%)	ins/ins (4) n (%)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
21 (63,6)	12(36,4)	47 (73,4)	17 (26,6)	0,03	0,3	0,3	< 0,001
РЖ (общая группа)		Контроль (общая группа)					
ins/del + del/del (1) n (%)	ins/ins (2) n (%)	ins/del + del/del (3) n (%)	ins/ins (4) n (%)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₄	p ₃₋₄
35 (71,4)	14 (28,6)	68 (72,3)	26 (27,7)	< 0,001	0,9	0,9	< 0,001

Средний показатель ППГ оказался достоверно ниже ($63,9 \pm 69,6$) мкг/л) в группе с РЖ, чем в контрольной группе ($99,9 \pm 63,5$) мкг/л) при гетерозиготном варианте генотипа ins/del ($p = 0,01$) (таблица 4.26). Средний показатель соотношения ППГ/ППГII оказался также статистически значимо ниже в группе с РЖ, чем в контроле при всех вариантах генотипов гена CASP8 (см. таблицу 4.26).

Средние показатели ППГII и гастрин-17 при разных генотипах гена CASP8 не отличались в двух сравниваемых группах (см. таблицу 4.26).

Таблица 4.26 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при разных генотипах CASP8 в группе РЖ (N = 49) и в контроле (N = 95) в проспективном исследовании ($M \pm \delta$)

Генотипы CASP8	Показатель ППГ, мкг/л ($M \pm \delta$) Me (25 %; 75 %)		
	РЖ (1)	Контроль (2)	p ₁₋₂
ins/ins	$67,3 \pm 70,5$ 42,5 (11,7; 110,6)	$85,1 \pm 56,6$ 83,7 (42,9; 119,9)	0,3
ins/del	$63,9 \pm 69,6$ 45,8 (16,7; 93,9)	$99,9 \pm 63,5$ 85,3 (57,9; 136,2)	0,01
del/del	$71,9 \pm 51,8$ 65,4 (31,8; 107,6)	$102,1 \pm 47,3$ 84,6 (66,1; 141,9)	0,1

Продолжение таблицы 4.26

Показатель ППІ, мкг/л (М ± δ) Ме (25 %; 75 %)			
ins/ins	16,8 ± 12,2 15,5 (9,4; 23,9)	16,8 ± 10,6 15,0 (9,9; 22,9)	0,9
ins/del	14,8 ± 9,4 14,7 (5,8; 24,2)	15,8 ± 8,2 13,4 (10,7; 19,9)	0,8
del/del	15,4 ± 12,1 13,6 (7,8; 20,0)	17,2 ± 10,7 13,7 (10,3; 21,0)	0,7
Показатель соотношения ППІ/ППІІ (М ± δ) Ме (25 %; 75 %)			
ins/ins	3,2 ± 2,4 3,0 (1,3; 5,3)	5,6 ± 3,4 5,8 (2,4; 7,8)	0,03
ins/del	3,3 ± 2,2 3,4 (1,4; 4,4)	6,9 ± 2,7 7,3 (5,3; 8,3)	< 0,001
del/del	4,9 ± 3,4 3,9 (2,6; 5,5)	6,9 ± 3,4 6,0 (4,5; 7,7)	0,02
Показатель гастрина-17, пмоль/л (М ± δ) Ме (25 %; 75 %)			
ins/ins	12,3 ± 15,9 5,6 (2,2; 7,5)	7,1 ± 9,3 4,4 (2,1; 7,5)	0,5
ins/del	11,0 ± 12,9 3,9 (2,4; 20,9)	9,3 ± 13,2 3,9 (1,6; 15,0)	0,6
del/del	12,9 ± 12,2 8,8 (2,1; 26,0)	8,5 ± 10,1 3,8 (2,1; 12,1)	0,4

4.2.4 Полиморфизм ARG72PRO 4 экзона антионкогена TP53

В контрольной группе частота генотипов гена TP53 соответствовала равновесию Харди-Вайберга ($\chi^2 = 0,09$). Частота аллеля про составила 33,3 %, а аллеля arg – 66,7 %. В группе с РЖ генотип про/про выявлен у 4 человек (8,0 %), про/arg генотип в 40,0 % случаев (20 человек) и генотип arg/arg у 26 пациентов (52,0 %). Частота аллеля про составила 28,0 %, а аллеля arg 72,0 %. Статистически достоверной разницы между генотипами в группах контроля и РЖ не получено (таблица 4.27).

Таблица 4.27 – Ассоциация полиморфизма ARG72PRO гена TP53 с раком желудка в проспективном исследовании

Генотипы TP53	РЖ (1) (n = 50) n (%)	Контроль (2) (n = 96) n (%)	ОШ (95 % ДИ)	p ₁₋₂
pro/pro	4 (8,0)	10 (10,4)	0,75 (0,22–2,52)	0,6
pro/arg	20 (40,0)	44 (45,8)	0,79 (0,39–1,58)	0,5
arg/arg	26 (52,0)	42 (43,8)	1,39 (0,70–2,77)	0,3
Arg аллель	72 (72,0)	128 (66,7)	1,29 (0,76–2,18)	0,4
Pro аллель	28 (28,0)	64 (33,3)	0,78 (0,46–1,32)	

Анализ по частоте генотипов TP53 проводился между мужчинами и женщинами с РЖ и мужчинами и женщинами из контрольной группы (таблица 4.28).

Таблица 4.28 – Частота генотипов TP53 у лиц с РЖ (N = 50) и в контроле (N = 96) в зависимости от пола в проспективном исследовании

Группы	Генотипы TP53, n (%)					
	pro/pro (1)	pro/arg (2)	arg/arg (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
(1) Мужчины – РЖ	1 (3,2)	14 (45,2)	16 (51,6)	< 0,001	< 0,001	0,6
(2) Мужчины – контроль	7 (11,9)	26 (44,1)	26 (44,1)	< 0,001	< 0,001	0,1
(3) Женщины – РЖ	3 (15,8)	6 (31,6)	10 (52,6)	0,3	0,02	0,2
(4) Женщины – контроль	2 (5,6)	18 (50,0)	16 (44,4)	< 0,001	< 0,001	0,6
p ₁₋₂	0,2	0,9	0,5	—	—	—
p ₁₋₃	0,1	0,3	0,9	—	—	—
p ₂₋₄	0,3	0,6	0,9	—	—	—
p ₃₋₄	0,2	0,2	0,6	—	—	—

У мужчин с РЖ и из группы контроля гомозиготный вариант arg/arg встречался чаще (51,6 % и 44,1 %), чем редкий pro/pro вариант генотипа TP53 (3,2 % и 11,9 %, $p < 0,001$) (см. таблицу 4.28). Та же закономерность выявлена и у женщин (таблица 4.29). Не выявлено различий по частоте генотипов TP53 между женщинами и мужчинами с РЖ и в контроле (см. таблицу 4.28).

У женщин носительниц генотипа pro/arg РЖ встречался достоверно реже (25,0 % против 75,0 %, $p = 0,01$).

Частота генотипов TP53 была проанализирована в двух возрастных группах (45–54 лет и 55–69 лет) (таблица 4.29). У лиц с РЖ в двух возрастных группах и в контрольной группе pro/pro встречался достоверно реже, чем генотип pro/arg и генотип arg/arg (см. таблицу 4.29). Не выявлено различий по частоте генотипов TP53 между возрастными группами с РЖ и в контроле (см. таблицу 4.29).

Таблица 4.29 – Частота генотипов TP53 у пациентов с РЖ (N = 50) и в контроле (N = 96) в зависимости от возраста в проспективном исследовании (%)

Группы	Генотипы TP53, n (%)			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	pro/pro (1)	pro/arg (2)	arg/arg (3)			
РЖ (1) 45–54 лет	1 (6,3)	7 (43,8)	8 (50,0)	0,02	0,01	0,9
РЖ (2) 55–69 лет	3 (8,8)	13 (38,2)	18 (52,9)	0,01	< 0,001	0,2
Контроль (3) 45–54 лет	3 (10,0)	16 (53,3)	11 (36,7)	0,001	0,02	0,2
Контроль (4) 55–69 лет	6 (9,2)	28 (43,1)	31 (47,7)	< 0,001	< 0,001	0,6
p ₁₋₂	0,8	0,7	0,8	—	—	—
p ₁₋₃	0,7	0,5	0,4	—	—	—
p ₂₋₄	0,6	0,6	0,6	—	—	—
p ₃₋₄	0,9	0,4	0,3	—	—	—

При сравнении объединённого варианта (pro/pro + pro/arg) с распространённым гомозиготным вариантом arg/arg различия выявлены только в контрольной группе у лиц 45–54 лет (63,3 % против 36,7 %, $p = 0,04$).

Средние показатели ПГII не отличались при разных генотипах гена TP53 в группе РЖ и в контрольной группе (таблица 4.30). Средний показатель ПGI оказался ниже в группе с РЖ, чем в контроле при генотипе arg/arg ($70,9 \pm 77,1$) и ($98,5 \pm 51,5$) мкг/л, $p = 0,01$), а средний показатель соотношения ПGI/ПGII оказался ниже в группе «случай» при всех вариантах генотипа TP53 (см. таблицу 4.30).

Таблица 4.30 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при разных генотипах TP53 в группах «случай» (N = 50) и «контроль» (N = 96) в проспективном исследовании ($M \pm \delta$)

Генотипы TP53	Показатель ПГІ (мкг/л) (М ± δ) Ме (25 %; 75 %)		
	РЖ (1)	Контроль (2)	p 1-2
pro/pro	33,1 ± 40,3 22,7 (1,3; 75,3)	96,6 ± 110,4 73,4 (23,6; 116,1)	0,2
pro/arg	68,9 ± 46,3 83,0 (22,0; 100,7)	90,1 ± 49,6 83,8 (60,3; 131,2)	0,2
arg/arg	70,9 ± 77,1 42,1 (18,7; 102,5)	98,5 ± 51,5 87,5 (61,2; 135,3)	0,01
Показатель ПГІІ (мкг/л) (М ± δ) Ме (25 %; 75 %)			
pro/pro	12,9 ± 9,5 11,8 (4,5; 22,5)	19,9 ± 15,6 14,9 (8,1; 30,8)	0,4
pro/arg	14,7 ± 8,6 13,2 (7,9; 22,6)	16,0 ± 8,5 15,4 (10,6; 19,5)	0,6
arg/arg	16,8 ± 12,5 15,5 (8,2; 22,3)	15,7 ± 8,9 13,2 (10,2; 19,9)	0,6
Показатель соотношения ПГІ/ПГІІ (М ± δ) Ме (25 %; 75 %)			
pro/pro	1,8 ± 1,7 1,7 (0,3; 3,3)	5,0 ± 2,4 4,9 (3,7; 7,0)	0,05
pro/arg	4,6 ± 3,1 3,8 (2,5; 6,0)	6,3 ± 3,2 5,9 (4,2; 8,5)	0,03
arg/arg	3,3 ± 2,1 3,1 (1,6; 4,7)	6,8 ± 3,0 6,9 (5,1; 8,2)	< 0,001

Продолжение таблицы 4.30

Показатель гастрин-17 (пмоль/л) (M ± δ) Me (25 %; 75 %)			
pro/pro	25,2 ± 19,8 24,9 (6,3; 44,4)	8,1 ± 8,1 4,2 (2,0; 16,9)	0,04
pro/arg	9,4 ± 11,2 4,7 (1,6; 16,5)	11,3 ± 14,9 4,2 (1,6; 16,8)	0,9
arg/arg	14,1 ± 17,7 6,6 (2,3; 28,3)	6,5 ± 6,8 3,9 (2,2; 8,6)	0,02

Средние показатели гастрин-17 оказались выше в группе с РЖ, чем в контрольной группе при генотипах pro/pro и arg/arg ($p = 0,04$ и $p = 0,02$, соответственно). В этих группах оказались и более низкие показатели ПГІ (см. таблицу 4.30).

4.2.5 Оценка риска рака желудка в многофакрном регрессионном анализе

Проведён многофакторный регрессионный анализ с включением в модель как непрерывных (количественных) показателей: ИМТ, возраст, все показатели «ГастроПанели» (ПГІ, ПГІІ, гастрин-17, антитела к *H.pylori*), употребление алкоголя (РД), уровень ОХС, так и категориальных переменных: генотипы IL1B, IL6, CASP8, TP53, курение, наследственность по ракам любых локализаций, пол. Для каждой переменной был принят референсный показатель, по отношению к которому рассчитывался риск. При анализе моделей с включением вышеуказанных переменных и каждого полиморфизма по отдельности, значимым, наряду с пепсиногенами, оказался вклад полиморфизма IL1B (таблица 4.31). Предсказательные возможности переменных, внесённых в модель, составили 58,3 % распознавания РЖ.

Таблица 4.31 – Вклад различных показателей в риск рака желудка в многофакторном анализе в проспективном исследовании

Переменные	В коэффициент	ОШ	95 % ДИ	p
ПгI	–0,033	0,967	0,95–0,98	< 0,001
ПгII	0,131	1,140	1,04–1,25	0,005
Гастрин-17	–0,18	0,982	0,93–1,03	0,458
Ат к <i>H.pylori</i>	0,000	1,0	0,98–1,01	0,955
T/T генотип IL1B	2,39	10,934	1,03–116,04	0,047
C/T генотип IL-1β	0,013	1,013	0,29–3,54	0,983
Возраст	–0,011	0,989	0,92–1,07	0,778
Пол	0,140	1,151	0,32–4,19	0,832
Наследственность	1,246	3,475	1,009–11,97	0,048
РД алкоголь	–0,012	0,988	0,97–1,00	0,105
Имт	–0,030	0,971	0,86–1,09	0,642
Курение	–0,816	0,442	0,11–1,71	0,237
Охс	0,142	1,152	0,76–1,74	0,498

Значимыми в модели оказались уровень ПГI ($B = -0,033$; $p < 0,001$; $ОШ = 0,967$; 95 % ДИ 0,95–0,98). Так, с увеличением уровня ПГI риск заболеть РЖ уменьшается в 0,967 раз. Для ПГII ($B = 0,131$; $p = 0,005$; $ОШ = 1,140$; 95 % ДИ 1,04–1,24). Носители генотипа T/T гена IL1B имеют риск развития РЖ в 10 раз больше, по сравнению с генотипом C/C ($B = 2,39$; $p = 0,047$; $ОШ = 10,9$; 95 % ДИ 1,03–116,04). У лиц с отягощённой наследственностью по ракам любых локализаций риск заболеть РЖ в 3,5 раза больше в сравнении с теми, у кого нет семейного анамнеза по ракам ($B = 1,246$; $p = 0,048$; $ОШ = 3,475$; 95 % ДИ 1,009–11,97).

Использовали также пошаговый кондициональный анализ. На первом этапе в общей группе значимым оказался уровень ПГI ($B = -0,016$; $p = 0,002$; $ОШ = 0,984$; 95 % ДИ 0,97–0,99). На 2-м этапе в модель, наряду с ПГI значимым оказался уровень ПГII ($B = 0,113$; $p = 0,002$; $ОШ = 1,119$; 95 % ДИ 1,04–1,20). У мужчин значимым оказался уровень ПГI ($B = -0,018$; $p = 0,01$; $ОШ = 0,982$; 95 % ДИ 0,97–0,99) и уровень ПГII ($B = 0,142$; $p = 0,005$; $ОШ = 1,153$; 95 % ДИ 1,04–1,27).

Так как ПГІ, ПГІІ и соотношения ПГІ/ПГІІ являются коррелирующими между собой показателями, они анализировались отдельно. Значимыми показателями в такой модели, наряду с генотипом Т/Т гена IL1В и отягощённой наследственностью по ракам любых локализаций, оказался уровень соотношения ПГІ/ПГІІ ($B = -0,548$; $p = 0,0001$; ОШ = 0,578; 95 % ДИ 0,43–0,77). С увеличением соотношения ПГІ/ПГІІ на 1 риск заболеть РЖ уменьшается в 0,578 раз. У носителей генотипа Т/Т гена IL1В риск заболеть РЖ увеличивается в 10 раз в сравнении с носителями генотипа С/С ($B = 2,340$; $p = 0,05$; ОШ = 10,38; 95 % ДИ 0,92–117,29). Риск заболеть РЖ увеличивается в 4 раза при отягощенной наследственности по ракам ($B = 1,413$; $p = 0,03$; ОШ = 4,107; 95 % ДИ 1,12–15,04). У мужчин значимым показателем в модели оказался показатель соотношения ПГІ/ПГІІ ($B = -0,585$; $p = 0,004$; ОШ = 0,557; 95 % ДИ 0,37–0,83). У женщин наряду с соотношением ПГІ/ПГІІ ($B = -1,921$; $p = 0,011$; ОШ = 0,146; 95 % ДИ 0,34–0,64), значимым показателем в модели оказался ИМТ ($B = -0,708$; $p = 0,036$; ОШ = 0,493; 95 % ДИ 0,25–0,95). С увеличением ИМТ на 1 кг/м² риск заболеть РЖ уменьшается в 0,5 раза.

При использовании пошагового кондиционального анализа, на первом этапе в общей группе значимым оказалось соотношение ПГІ/ПГІІ ($B = -0,462$; $p < 0,001$; ОШ = 0,630; 95 % ДИ 0,50–0,78). На 2-м этапе в модель, наряду с соотношением ПГІ/ПГІІ вошла отягощённая наследственность по ракам ($B = -1,079$; $p = 0,053$; ОШ = 0,340; 95 % ДИ 0,11–1,01). У мужчин значимым оказался только показатель соотношения ПГІ/ПГІІ ($B = -0,517$; $p = 0,001$; ОШ = 0,596; 95 % ДИ 0,44–0,81). У женщин наряду с соотношением ПГІ/ПГІІ ($B = -1,079$; $p = 0,053$; ОШ = 0,340; 95 % ДИ 0,11–1,01), на 2-м этапе в модель вошло курение ($B = -3,371$; $p = 0,040$; ОШ = 0,034; 95 % ДИ 0,001–0,86). Так, у некурящих риск заболеть РЖ оказался меньше в 0,034 раза в сравнении с курящими.

При включении в модель полиморфизма гена IL6, значимыми в модели оказались соотношение ПГІ/ПГІІ ($B = -0,457$; $p < 0,001$; ОШ = 0,633; 95 % ДИ 0,490–0,818) и отягощённая наследственность по ракам любых локализаций ($B = 1,376$; $p = 0,029$; ОШ = 3,960; 95 % ДИ 1,153–13,609).

При включении в модель полиморфизма гена CASP8, значимыми в модели оказались соотношение ПГІ/ПГІІ ($B = -0,534$; $p < 0,001$; ОШ = 0,586; 95 % ДИ 0,440–0,780) и отягощённая наследственность по ракам любых локализаций ($B = 1,228$; $p = 0,044$; ОШ = 3,413; 95 % ДИ 1,033–11,280).

При включении в модель полиморфизма гена TP53, значимыми показателями оказались также соотношение ПГІ/ПГІІ ($B = -0,476$; $p < 0,001$; ОШ = 0,622; 95 % ДИ 0,481–0,804) и отягощённая наследственность по ракам любых локализаций ($B = 1,300$; $p = 0,034$; ОШ = 3,669; 95 % ДИ 1,106–12,166).

При включении в модель всех полиморфизмов кандидатных генов (IL1B, IL6, CASP8, TP53) значимыми оказались соотношение ПГІ/ПГІІ, генотип Т/Т IL1B, генотип pro/pro TP53, отягощённая наследственность по ракам и курение (таблица 4.32). Предсказательная возможность переменных, внесённых в модель, составила 77,1 % распознавания РЖ.

Так, наряду с соотношением ПГІ/ПГІІ ($B = -0,726$; $p < 0,001$; ОШ = 0,484; 95 % ДИ 0,332–0,706), значимыми показателями в модели оказались генотип Т/Т IL1B (см. таблицу 4.32). У носителей генотипа Т/Т гена IL1B риск заболеть РЖ увеличивается в 27 раз, в сравнении с носителями генотипа С/С ($B = 3,322$; $p = 0,028$; ОШ = 27,704; 95 % ДИ 1,424–539,049). У носителей pro/pro варианта гена TP53, наоборот, риск РЖ меньше, чем у носителей arg/arg генотипа TP53 ($B = -3,178$; $p = 0,037$; ОШ = 0,042; 95 % ДИ 0,002–0,820). Риск заболеть РЖ увеличивается в 4 раза при отягощенной наследственности по ракам ($B = 1,537$; $p = 0,049$; ОШ = 4,650; 95 % ДИ 0,996–21,710). У курящих риск РЖ также выше в сравнении с некурящими ($B = 1,756$; $p = 0,044$; ОШ = 5,787; 95 % ДИ 1,051–31,852).

Таблица 4.32 – Вклад различных показателей и всех полиморфизмов изученных кандидатных генов (IL1B, IL6, CASP8, TP53) в риск рака желудка в многофакторном анализе в проспективном исследовании

Переменные	В коэффициент	ОШ	95 % ДИ	p
ПГІ/ПГІІ	–0,726	0,484	0,332–0,706	< 0,001
Гастрин-17	–0,23	0,977	0,921–1,036	0,439
ат к <i>H.pylori</i>	–0,005	0,999	0,995–1,009	0,463
T/T гена IL1B	3,322	27,704	1,424–539,041	0,028
C/T гена IL1B	–0,180	0,835	0,185–3,769	0,815
pro/pro гена TP53	–3,178	0,042	0,002–0,820	0,037
pro/arg гена TP53	–0,454	0,635	0,150–2,698	0,538
del/del гена CASP8	–0,398	0,672	0,131–3,442	0,633
ins/ins гена CASP8	1,0	2,717	0,555–13,309	0,218
C/C гена IL6	0,859	2,361	0,293–19,047	0,420
C/G гена IL6	–0,286	0,751	0,187–3,022	0,687
Возраст	–0,045	0,956	0,866–1,054	0,365
Пол	–0,369	0,692	0,142–3,373	0,648
наследственность	1,537	4,650	0,996–21,710	0,049
РД алкоголь	–0,015	0,985	0,967–1,003	0,092
ИМТ	–0,054	0,947	0,820–1,095	0,462
курение	1,756	5,787	1,051–31,852	0,044
ОХС	0,194	1,214	0,758–1,946	0,420

РЕЗЮМЕ

Выявлена связь T/T генотипа IL1B с риском рака желудка в проспективном исследовании. Получены различия для редкого гомозиготного варианта T/T, встречающегося в 3 раза чаще в группе с РЖ, чем в контроле ($p = 0,03$). У носителей редкого аллеля Т риск развития РЖ в 1,69 раз выше ($p = 0,04$), а у лиц с гомозиготным вариантом T/T риск увеличивается до 3-х раз, в сравнении с носителями C/C варианта гена IL1B ($p = 0,03$). Средние показатели уровня ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ оказались ниже в группе «случай» при генотипах с редким аллелем Т (C/T и T/T), в сравнении с контрольной группой. Таким образом, полиморфизм 511C/T (rs16944) гена IL1B связан с формированием ракового

фенотипа гастрита и может обсуждаться в рискметрии рака желудка в комплексе с биомаркерами желудочной атрофии.

Не выявлено статистически достоверной разницы между генотипами гена IL6 в группах с РЖ и в контроле. Однако объединённый вариант с редким аллелем С (С/С + С/Г) встречался чаще у лиц с РЖ, чем в контроле (92,5 % против 69,8 %, $p = 0,01$). Средние показатели ПГІ при G/G оказались выше в группе контроля, чем в группе с РЖ ($100,4 \pm 54,9$) против ($52,0 \pm 43,7$) мкг/л, $p = 0,01$).

Не выявлено статистически достоверной разницы по частоте генотипов и аллельным частотам гена CASP8 и гена TP53 в группах с РЖ и в контроле, а также у мужчин, женщин, в разных возрастных группах и при сравнении разных вариантов генотипов (после объединения в одну группу). Средний показатель ПГІ оказался достоверно ниже ($63,9 \pm 69,6$) мкг/л) в группе с РЖ, чем в контрольной группе ($99,9 \pm 63,5$) мкг/л) при гетерозиготном варианте генотипа ins/del гена CASP8 ($p = 0,01$). У женщин носительниц генотипа pro/arg гена TP53 рак желудка встречался достоверно реже (25,0 % против 75,0 %, $p = 0,01$). Средний показатель ПГІ оказался ниже в группе с РЖ, чем в контроле при генотипе arg/arg ($70,9 \pm 77,1$) и ($98,5 \pm 51,5$) мкг/л, $p = 0,01$), а средний показатель соотношения ПГІ/ПГІІ оказался ниже в группе «случай» при всех вариантах генотипа TP53.

При проведении многофакторного анализа с включением как количественных, так и категориальных параметров, свой вклад в риск рака желудка вносят ПГІ, ПГІІ, соотношение ПГІ/ПГІІ, генотип Т/Т гена IL1B, pro/pro вариант гена TP53, отягощённая наследственность по ракам любых локализаций и курение.

ГЛАВА 5 ОЦЕНКА БИОМАРКЕРОВ АТРОФИИ И ДРУГИХ ФАКТОРОВ РИСКА, ПОЛИМОРФИЗМА КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА. ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУПП РИСКА РАКА ЖЕЛУДКА

5.1 Биомаркеры атрофии и другие факторы риска у пациентов с раком желудка (серия случаев)

5.1.1 Клиническая характеристика группы пациентов с раком желудка

Обследовано 85 человек: 82 пациента с РЖ и 3 человека с кардиоэзофагеальным раком (КЭР), в возрасте от 27 до 92 лет (средний возраст $(61,2 \pm 13,6)$ лет). Распределение пациентов с РЖ и КЭР по возрасту представлено на рисунок 5.1.

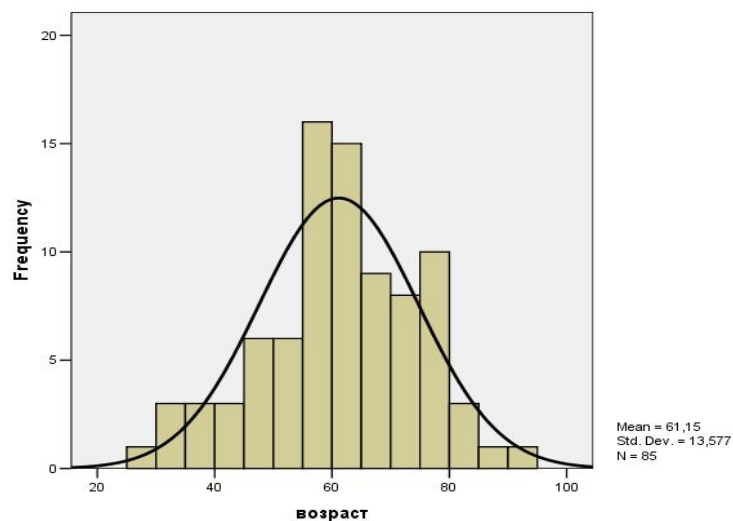


Рисунок 5.1 – Распределение пациентов с РЖ и КЭР по возрасту

Мужчины преобладали в группе с раком – 48 человек в возрасте от 27 до 86 лет, со средним возрастом $(60,2 \pm 14,1)$ лет. Женщины были немного старше мужчин – 37 женщин со средним возрастом $(62,5 \pm 12,9)$ лет (в возрастном диапазоне от 36 до 92 лет).

Диагноз РЖ и КЭР был установлен в двух лечебных учреждениях Западной Сибири: у 36 пациентов (42,4 %) в Новосибирске на базе Дорожной Клинической больницы и у 49 пациентов (57,6 %) в Томске в клинике института онкологии. Подавляющее большинство пациентов с раком были европеоиды.

Средний возраст пациентов с РЖ (82 человека) составил $(61,2 \pm 13,4)$ лет. Мужчин со средним возрастом $(60,5 \pm 13,9)$ лет было на 10 человек больше (46 человек, 56,1 %), чем женщин (36 человек, 43,9 %) со средним возрастом $(62,1 \pm 12,9)$ лет.

Локализация опухолевого процесса

Чаще всего, в 63,5 % случаев (54 человека), опухоль была локализована в теле желудка, в 18,8 % случаев (16 человек) в антральном отделе и у 9 человек (10,6 %) в кардиальном отделе желудка (таблица 5.1). У 3-х человек (3,5 %) опухоль распространялась на несколько отделов желудка (см. таблицу 5.1). Кардиоэзофагеальный рак диагностирован у 3-х человек (3,5 %). Так как КЭР и рак других отделов желудка являются разными заболеваниями, то в дальнейшем случаи КЭР анализировались отдельно, или исключались из анализа. У мужчин и женщин тело желудка, а также антральный отдел – самые частые локализации опухолей (см. таблицу 5.1).

Таблица 5.1 – Локализация опухолевого процесса у пациентов с раком желудка в зависимости от пола (%)

Локализация	Мужчины N = 48 n (%)	Женщины N = 37 n (%)	Оба пола N = 85 n (%)
Кардиальный отдел (1)	6 (12,5)	3 (8,1)	9 (10,6)
Тело желудка (2)	29 (60,4)	25 (67,6)	54 (63,5)
Антральный отдел (3)	9 (18,8)	7 (18,9)	16 (18,8)
Несколько отделов (4)	2 (4,2)	1 (2,7)	3 (3,5)
КЭР (5)	2 (4,2)	1 (2,7)	3 (3,5)
p ₁₋₂	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p ₁₋₃	0,4	0,2	0,1
p ₁₋₄	0,1	0,3	0,07

Продолжение таблицы 5.1

Локализация	Мужчины N = 48 n (%)	Женщины N = 37 n (%)	Оба пола N = 85 n (%)
p 1-5	0,1	0,3	0,07
p 2-3	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p 2-4	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p 2-5	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p 3-4	0,03	0,03	0,002
p 3-5	0,03	0,03	0,002
p 4-5	1,0	1,0	1,0

Стадия заболевания

У 53 пациентов с РЖ определена стадия заболевания по классификации TNM. У мужчин диагноз РЖ был выставлен чаще на IV стадии заболевания в сравнении с I стадией (41,4 % против 6,9 %, $p = 0,003$) (таблица 5.2). Ни у одной женщины диагноз РЖ не был установлен на I стадии заболевания. Таким образом, РЖ диагностирован преимущественно на поздних стадиях заболевания (III и IV) – в 67,9 % случаев (34 человека) против 32,1 % (17 человек) на стадиях I и II ($p = 0,001$). Между мужчинами и женщинами не выявлено значимых различий по стадиям заболевания. У 25 человек (47,2 %) были выявлены метастазы в лимфатические узлы, в сравнении с 20,8 % (11 человек) без поражения лимфатических узлов ($p = 0,005$). У 17 пациентов с РЖ (32,1 %) имели место отдалённые метастазы (таблица 5.2). Причём у мужчин отдалённые метастазы встречались чаще (71,4 %), чем у женщин (28,6 %, $p = 0,03$).

Таблица 5.2 – Стадии заболевания по системе TNM у мужчин (N = 29) и женщин (N = 24) с раком желудка (%)

TNM		Мужчины n (%)	Женщины n (%)	Оба пола N = 53 n (%)
T	I	2 (6,9)	0	2 (3,8)
	II	8 (27,6)	7 (29,2)	15 (28,3)
	III	5 (17,2)	5 (20,8)	10 (18,9)
	IV	12 (41,4)	12 (50,0)	24 (45,3)
	НИ	2 (6,9)	0	2 (3,8)
p ₁₋₂		0,04	0,006	< 0,001
p ₁₋₃		0,2	0,02	0,02
p ₁₋₄		0,003	< 0,001	< 0,001
N	0	6 (20,7)	5 (20,8)	11 (20,8)
	1	5 (17,2)	7 (29,2)	12 (22,6)
	2	5 (17,2)	2 (8,3)	7 (13,2)
	3	3 (10,3)	3 (12,5)	6 (11,3)
	НИ	10 (34,6)	7 (29,2)	17 (29,2)
M	0	20 (66,7)	16 (69,6)	36 (67,9)
	1	10 (33,3)	4 (17,4)	14 (26,4)
	НИ	0	3 (13,0)	3 (5,7)
p ₀₋₁		0,01	< 0,001	< 0,001
Примечание. НИ – неизвестно.				

Наследственность у пациентов с РЖ

21,2 % пациентов (18 человек) указали на наличие РЖ у близких родственников (1 и 2 линии родства), у 17 человек (20,0 %) оказалась отягощенная наследственность по ракам других локализаций. 23 человека (27,1 %): 16 мужчин и 7 женщин не знают о наличии онкологических заболеваний в семье и у родственников. В 31,8 % случаев (27 человек) наследственность не отягощена по РЖ или ракам других локализаций. Таким образом, 1/5 часть пациентов имела наследственную отягощенность по РЖ, однако у 65,2 % пациентов с отягощённой наследственностью по ЗНО и у 88,9 % пациентов с

отягощённым семейным анамнезом по РЖ диагноз был установлен на III и IV стадиях.

Курение и употребление алкоголя у пациентов с РЖ

Лишь 27,5 % пациентов (19 человек: 18 мужчин и 1 женщина) указали на то, что курили ранее или курят на момент опроса. Основная часть пациентов – 50 человек (72,5 %) отрицали курение. При всех локализациях рака, чаще встречались некурящие пациенты, чем курящие. Как у курящих, так и некурящих пациентов наиболее частая локализация опухоли в теле желудка.

Опрос об употреблении алкоголя был проведён у 66 человек. На частое употребление алкоголя (несколько раз в неделю) указали 18,2 % пациентов (12 человек: 11 мужчин и 1 женщина). 1-2 раза в месяц употребляли алкоголь 30,3 % (20 человек), несколько раз в году 15,2 % (10 человек) и 36,4 % (24 человека) отметили, что не употребляют алкоголь. По частоте употребления алкоголя были сформированы группы: 1) не употребляющие алкоголь; 2) эпизодически употребляющие (1-2 раз в месяц или несколько раз в году); 3) регулярно употребляющие (несколько раз в неделю и ежедневно). Основная часть пациентов с РЖ употребляли алкоголь эпизодически (45,5 %) или не употребляли совсем в течение последнего года (36,4 %), в сравнении с регулярными потребителями алкоголя (18,2 %, $p = 0,001$ и $p = 0,02$, соответственно) (таблица 5.3). Возможно, в группу абстинентов вошли лица, ранее употреблявшие алкоголь и прекратившие его приём в связи с болезнью. Не выявлено разницы по частоте употребления алкоголя при разных локализациях опухолевого процесса, кроме тела желудка, где преобладает эпизодическое употребление алкоголя, в сравнении с регулярным (47,6 % против 21,4 %, $p = 0,01$) (см. таблицу 5.3).

Таблица 5.3 – Частота употребления алкоголя и локализация опухоли у пациентов с раком желудка (%)

Локализация опухоли	Частота употребления алкоголя			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)			
Кардиальный отдел (1)	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (12,5)	0,6	0,3	0,1
Тело желудка (2)	13 (31,0)	20 (47,6)	9 (21,4)	0,1	0,3	0,01
Антральный отдел (3)	6 (46,2)	5 (38,5)	2 (15,4)	0,7	0,1	0,2
Кардиоэзофагеальный рак (4)	2 (66,7)	1 (33,3)	0	0,5	0,2	0,3
Всего:	24 (36,4)	30 (45,5)	12 (18,2)	0,3	0,02	0,001

Клинические проявления у пациентов с раком желудка

На вопросы в анкете ответили 61 пациент с РЖ и 2 пациента с КЭР. Отмечен высокий процент бессимптомного течения заболевания. Так, 32,8 % пациентов (20 человек) не испытывали эпигастральной боли (таблица 5.4).

На наличие редкой боли (1), незначительно влияющей на социальную активность, указали 26 человек (42,6 %) и только 15 человек (24,6 %) жаловались на выраженную эпигастральную боль (2), требующую вмешательства и влияющую на повседневную жизнь (p = 0,04).

У пациентов без и с эпигастральной болью опухоль чаще была локализована в теле желудка, чем в кардиальном и антральном отделах, так как тело желудка оказалось самой частой локализацией опухолевого процесса (см. таблицу 5.4).

Таблица 5.4 – Наличие и интенсивность эпигастральной боли в зависимости от локализации опухоли у пациентов с раком желудка (%)

Локализация	Эпигастральная боль		
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)
Кардиальный отдел (1)	1 (5,0)	6 (23,1)	1 (6,7)
Тело желудка (2)	12 (60,0)	16 (61,5)	11 (73,3)
Антральный отдел (3)	5 (25,0)	4 (15,4)	3 (20,0)
КЭР (4)	2 (10,0)	0	0

Продолжение таблицы 5.4

Локализация	Эпигастральная боль		
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)
Всего:	20 (32,8)	26 (42,6)	15 (24,6)
p ₁₋₂	0,001	0,007	0,001
p ₁₋₃	0,08	0,5	0,3
p ₁₋₄	0,5	0,01	0,3
p ₂₋₃	0,03	0,001	0,007
p ₂₋₄	0,002	< 0,001	< 0,001
p ₃₋₄	0,2	0,04	0,08

У пациентов с поражением тела и антрального отдела желудка не выявлено различий по наличию и интенсивности эпигастральной боли. Пациентов с кардиальным РЖ чаще беспокоила редкая боль (75,0 %), чем длительная и требующая вмешательства (12,5 %, $p = 0,02$).

У пациентов с редкой эпигастральной болью оказалось больше мужчин (65,4 %), чем женщин (34,6 %, $p = 0,03$). У 2-х пациентов с КЭР эпигастральная боль отсутствовала. Средние показатели биомаркёров «ГастроПанели» статистически значимо не отличались у пациентов с эпигастральной болью и без неё.

При более запущенных стадиях заболевания (III и IV) статистически значимо больше пациентов с болью в эпигастрии, чем без неё (85,7 % против 14,3 %, $p = 0,02$ и 78,9 % против 21,1 %, $p < 0,001$) (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Наличие эпигастральной боли в зависимости от стадии заболевания (Т) у пациентов с раком желудка (%)

Стадия (Т)	Боль (–) (1) n (%)	Боль (+) (2) n (%)	Всего: n	p ₁₋₂
I	1 (50,0)	1 (50,0)	2	1,0
II	4 (40,0)	6 (60,0)	10	0,4
III	1 (14,3)	6 (85,7)	7	0,02
IV	5 (21,1)	15 (78,9)	20	0,003

На частую и длительную изжогу пожаловались 15 человек (24,6 %). В зависимости от наличия изжоги были сформированы 2 группы: 1 группа пациенты без изжоги (изжога (–)) и 2 группа пациенты с жалобами на редкую и длительную изжогу (изжога (+)). Не выявлено различий по наличию данного симптома при разных локализациях опухолевого процесса (таблица 5.6). У пациентов, как с изжогой, так и при её отсутствии, чаще встречалась локализация опухоли в теле желудка, чем в кардиальном и антральном отделах, а также при КЭР (см. таблицу 5.6).

Таблица 5.6 – Наличие изжоги в зависимости от локализации опухоли у пациентов с раком желудка (%)

Локализация	Изжога (–) n (%)	Изжога (+) n (%)
Кардиальный отдел (1)	3 (11,5)	5 (14,3)
Тело желудка (2)	18 (69,2)	21 (60,0)
Антральный отдел (3)	4 (15,4)	8 (22,9)
КЭР (4)	1 (3,8)	1 (2,9)
Всего:	26 (42,6)	35 (57,4)
p ₁₋₂	< 0,001	< 0,001
p ₁₋₃	0,7	0,4
p ₁₋₄	0,3	0,09
p ₂₋₃	< 0,001	0,002
p ₂₋₄	< 0,001	< 0,001
p ₃₋₄	0,2	0,01

На вопрос, бывает ли у Вас срыгивание кислым (реургитация), утвердительно ответили 15 человек (24,6 %). У всех пациентов с кардиальным РЖ отсутствовала реургитация. При локализации опухоли в теле также чаще встречались пациенты с отсутствием данного симптома, чем с его наличием (74,4 % против 25,6 %, $p < 0,001$). У пациентов с и без симптомов реургитации также чаще встречалась локализация опухоли в теле желудка.

Тридцать три пациента (54,1 %) пожаловались на тошноту. Частая и длительная тошнота без рвоты беспокоила 21,3 % пациентов (13 человек).

Пациенты были объединены в 2 группы: 1 группа – отсутствие тошноты (тошнота (–)) и 2 группа – редкая тошнота и частая, длительная тошнота без рвоты (тошнота (+)). При локализации опухоли в кардиальном отделе выявлено больше пациентов с тошнотой, чем без неё (87,5 % против 12,5 %, $p = 0,009$) (таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Наличие тошноты в зависимости от локализации опухоли у пациентов с раком желудка (%)

Локализация	Тошнота (–) (1) n (%)	Тошнота (+) (2) n (%)	Всего: n	p_{1-2}
Кардиальный отдел (1)	1 (12,5)	7 (87,5)	8	0,009
Тело желудка (2)	21 (53,8)	18 (46,2)	39	0,5
Антральный отдел (3)	6 (50,0)	6 (50,0)	12	1,0
КЭР (4)	0	2 (6,1)	2	0,2
Всего:	28 (45,9)	33 (54,1)	61	0,4

На частые эпизоды отрыжки указали 29 человек (48,3 %). Не выявлено различий по наличию или отсутствию данного симптома при разных локализациях опухолевого процесса, а также между мужчинами и женщинами. На вздутие живота указали 19 пациентов (31,1 %), повышенное газообразование 28 человек (45,9 %). Кровь в кале или чёрный стул отметили 7 человек (11,7 %).

5.1.2 Морфологическая характеристика выявленных опухолей

Самый частый морфологический тип РЖ – это аденокарцинома (90,6 %). Аденокарцинома без указания степени дифференцировки выявлена в 8,5 % случаев (7 человек), у 16 пациентов (19,5 %) умереннодифференцированная аденокарцинома и в 7,3 % (6 человек) высокодифференцированная аденокарцинома. Высок процент выявления наиболее злокачественных форм РЖ. Так, низкодифференцированная аденокарцинома описана в 40,2 % случаев (33 человека), низкодифференцированная с наличием перстневидных клеток в 15,9 % (13 человек), перстневидноклеточный рак в 7,3 % (6 пациентов) и недифференцированная опухоль у 1 человека (1,2 %) (таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Морфологическая характеристика опухоли у пациентов с раком желудка (N = 82) (%)

Морфология	Мужчины n = 46 n (%)	Женщины n = 36 n (%)	Оба пола N = 82 n (%)
Аденокарцинома без указания степени дифференцировки (1)	4 (8,7)	3 (8,3)	7 (8,5)
Низкодифференцированная аденокарцинома (2)	15 (32,6)	18 (50,0)	33 (40,2)
Низкодифференцированная с перстневид. клетками (3)	9 (19,6)	4 (11,1)	13 (15,9)
Умереннодифференцированная аденокарцинома (4)	11 (23,9)	5 (13,9)	16 (19,5)
Высокодифференцированная аденокарцинома (5)	4 (8,7)	2 (5,6)	6 (7,3)
Перстневидноклеточный рак (6)	3 (6,5)	3 (8,3)	6 (7,3)
Недифференцированная опухоль (7)	0	1 (2,8)	1 (1,2)
p ₁₋₂	0,006	< 0,001	< 0,001
p ₂₋₃	0,2	< 0,001	< 0,001
p ₂₋₄	0,4	0,002	0,004
p ₂₋₅	0,006	< 0,001	< 0,001
p ₂₋₆	0,002	< 0,001	< 0,001
p ₂₋₇	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Умереннодифференцированная аденокарцинома в 2 раза чаще встречалась у мужчин (68,8 %), чем у женщин (31,3 %, $p = 0,04$). При остальных морфологических типах не выявлено разницы между мужчинами и женщинами.

В большинстве случаев (94,0 %) забор биопсийного материала проводился из участков слизистой, поражённой опухолевым процессом. Только у 5-ти человек (6,0 %) биоптаты забирались также с окружающей опухоль слизистой оболочки желудка с последующим морфологическим описанием атрофических изменений слизистой желудка.

В зависимости от морфологического типа опухоли (степени злокачественности) пациенты были объединены в две группы. В первую группу (группа 1) вошли лица с умеренно – и высокодифференцированными аденокарциномами, а во вторую (группа 2) лица с низкодифференцированными аденокарциномами, а также перстневидноклеточным раком и

недифференцированной опухолью. При корпусной локализации опухоли чаще выявлялся 2-ой, более злокачественный морфологический вариант (71,9 % против 28,1 %, $p = 0,001$). Однако отсутствие значимой разницы при других локализациях может быть связано с малочисленностью сравниваемых групп. В обеих группах чаще встречалась локализация опухоли в теле желудка (таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Морфологическая характеристика опухоли в зависимости от локализации у пациентов с раком желудка (%)

Локализация	Морфология	
	Группа 1 n = 29 n (%)	Группа 2 n = 56 n (%)
Кардиальный отдел (1)	3 (10,3)	6 (10,7)
Тело желудка (2)	16 (55,2)	41 (73,2)
Антральный отдел (3)	10 (34,5)	6 (10,7)
Кардиоэзофагеальный рак (4)	0	3 (5,4)
p 1-2	< 0,001	< 0,001
p 1-3	0,03	1,0
p 1-4	0,08	0,3
p 2-3	0,1	< 0,001
p 2-4	< 0,001	< 0,001
p 3-4	< 0,001	0,3

5.1.3 Биомаркеры атрофии и *H.pylori* инфекция у пациентов с раком желудка

Большинство пациентов с РЖ (60 человек, 74,1 %) оказались инфицированными *H.pylori*. Причём в анамнезе попытки проведения эрадикационной терапии были предприняты лишь в 15,1 % случаев (11 человек). В подавляющем большинстве случаев (84,9 %) лечение *H.pylori* инфекции не было проведено.

Наличие *H.pylori* инфекции проанализировано в зависимости от локализации опухолевого процесса. При любой локализации РЖ выявлено

больше *H.pylori* позитивных пациентов, чем негативных ($p = 0,001$). Только при КЭР разница не достигала статистической значимости ($p = 0,5$).

У *H.pylori* позитивных и негативных субъектов самая частая локализация опухоли – тело желудка (таблица 5.10).

Таблица 5.10 – Наличие *H.pylori* инфекции в зависимости от локализации опухоли у пациентов с раком желудка (%)

Локализация	<i>H.pylori</i> статус	
	<i>H.pylori</i> (–) n = 21 n (%)	<i>H.pylori</i> (+) n = 60 n (%)
Кардиальный отдел (1)	1 (4,8)	8 (13,3)
Тело желудка (2)	16 (76,2)	37 (61,7)
Антральный отдел (3)	3 (14,3)	13 (21,7)
КЭР (4)	1 (4,8)	2 (3,3)
p 1-2	< 0,001	< 0,001
p 1-3	0,3	0,2
p 1-4	1,0	0,05
p 2-3	< 0,001	< 0,001
p 2-4	< 0,001	< 0,001
p 3-4	0,3	0,003

Средний уровень ПГІ у пациентов с РЖ составил ($93,6 \pm 97,7$) мкг/л, а соотношения ПГІ/ПГІІ $6,2 \pm 5,0$ (таблица 5.11). Различия по средним показателям «ГастроПанели» между мужчинами и женщинами были статистически не значимы (см. таблицу 5.11).

Таблица 5.11 – Показатели «ГастроПанели» у пациентов с раком желудка в зависимости от пола ($M \pm \delta$)

Показатели «ГастроПанели»	Мужчины	Женщины	Оба пола	p _{м-ж}
ПГ I (мкг/л) Me (25 %; 75 %)	90,0 ± 101,2 52,9 (19,6; 142,9)	98,6 ± 94,0 81,5 (29,7; 105,1)	93,6 ± 97,7 70,4 (20,2; 133,2)	0,7
ПГ II (мкг/л) Me (25 %; 75 %)	18,0 ± 24,0 10,8 (6,3; 20,8)	23,6 ± 31,4 17,5 (7,2; 24,1)	20,4 ± 27,3 12,0 (6,5; 22,5)	0,4
ПГ I/II Me (25 %; 75 %)	6,0 ± 4,1 6,3 (2,3; 9,0)	6,6 ± 6,1 5,0 (2,1; 10,1)	6,2 ± 5,0 5,4 (2,2; 9,2)	0,1
Гастрин-17 (пмоль/л) Me (25 %; 75 %)	16,6 ± 15,9 10,0 (3,2; 25,9)	23,3 ± 23,6 12,1 (5,7; 39,5)	19,4 ± 19,7 11,6 (3,9; 28,2)	0,6

Самый высокий средний показатель ПГ I был выявлен у пациентов с кардиальным РЖ – $(124,0 \pm 141,8)$ мкг/л, а самый низкий у пациентов с морфологически подтверждённой фундальной атрофией – $(36,2 \pm 63,5)$ мкг/л (таблица 5.12).

Таблица 5.12 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» в зависимости от локализации опухоли у пациентов с раком желудка ($M \pm \delta$)

Локализация	ПГ I (мкг/л) Me (25 %; 75 %)	ПГ II (мкг/л) Me (25 %; 75 %)	ПГ I/ II Me (25 %; 75 %)	Гастрин-17 (пмоль/л) Me (25 %; 75 %)
Кардиальный отдел (1)	124,0 ± 141,8 81,3 (27,0; 194,2)	31,1 ± 42,5 17,6 (12,0; 24,8)	4,5 ± 3,6 3,0 (1,8; 6,3)	29,2 ± 24,6 23,9 (9,8; 49,4)
Тело желудка (2)	86,3 ± 88,5 57,5 (20,4; 111,3)	18,2 ± 24,8 10,1 (6,2; 20,2)	6,6 ± 4,4 6,4 (2,4; 10,6)	16,4 ± 17,4 10,9 (3,0; 24,8)
Антральный отдел (3)	118,4 ± 101,7 82,5 (52,9; 150,0)	24,4 ± 28,5 18,3 (8,9; 29,2)	7,4 ± 7,4 6,2 (2,5; 9,1)	18,7 ± 19,8 10,0 (3,6; 28,7)

Продолжение таблицы 5.12

Локализация	ПГ I (мкг/л) Me (25 %; 75 %)	ПГ II (мкг/л) Me (25 %; 75 %)	ПГ I/ II Me (25 %; 75 %)	Гастрин-17 (пмоль/л) Me (25 %; 75 %)
Тело + атрофия (4)	36,2 ± 63,5 8,4 (5,5; 80,9)	9,8 ± 6,8 7,7 (4,9; 15,8)	2,3 ± 2,7 1,2 (0,9; 4,3)	33,6 ± 26,2 34,1 (7,5; 59,4)
Кардиоэзофагеальный рак (5)	98,4 ± 127,8 34,9 (18,0; 242,1)	11,8 ± 6,3 10,5 (6,3; 18,7)	9,3 ± 12,0 2,9 (1,9; 23,1)	13,8 ± 11,2 12,3 (3,4; 25,7)
p 1-4	0,04	0,04	0,9	0,08
p 2-4	0,04	0,4	0,1	0,02
p 3-4	0,04	0,1	0,03	0,03

Достоверные различия выявлены между средними показателями ПГ I у пациентов с РЖ и морфологически подтверждённой атрофией и кардиальным РЖ ($p = 0,04$), РЖ в теле ($p = 0,04$) и РЖ в антральном отделе ($p = 0,04$) (см. таблицу 5.12). Средний уровень соотношения ПГ I/ПГ II также оказался ниже у пациентов с атрофией в сравнении с пациентами с РЖ, локализованным в антральном отделе ($2,3 \pm 2,7$ против $7,4 \pm 7,4$, $p = 0,03$) и пациентами с КЭР ($9,3 \pm 12,0$), но без статистически значимой разницы (см. таблицу 5.12).

Средний показатель гастрин-17, соответственно, оказался достоверно выше у пациентов с РЖ и фундальной атрофией – ($33,6 \pm 26,2$) пмоль/л, в сравнении с локализацией опухоли в теле желудка ($16,4 \pm 17,4$) пмоль/л, $p = 0,02$) и в антральном отделе ($18,7 \pm 19,8$) пмоль/л, $p = 0,03$) (см. таблицу 5.12).

Показатели выраженной фундальной атрофии: ПГ I менее 30 мкг/л обнаружен в 32,1 % случаев (26 человек) и соотношение ПГ I/ПГ II ≤ 3 в 38,2 % случаев (29 человек). Пограничные показатели ПГ I в пределах от 31 до 50 мкг/л, свидетельствующие об умеренной атрофии, выявлены ещё у 9 человек (11,1 %). Таким образом, 43,2 % пациентов с РЖ имели серологические признаки фундальной атрофии. У 2-х человек серологически выявлена мультифокальная атрофия, еще в двух случаях низкие показатели как ПГ I, так и гастрин-17 были

зафиксированы после гастрэктомии. В 56,8 % случаев (46 человек) ПГІ оказался более 50 мкг/л. Не очень понятным и удивительным стало выявление в нескольких случаях РЖ (у 2-х мужчин с РЖ в теле и кардиальном отделе) крайне высоких значений ПГІ (выше 400 мкг/л).

В зависимости от уровня ПГІ были сформированы 3 группы: в первую группу вошли пациенты с уровнем ПГ до 50 мкг/л; во вторую группу с уровнем ПГІ 51–160 мкг/л и в третью группу с ПГІ выше 160 мкг/л. Во всех анализируемых группах чаще выявлялась локализация опухоли в теле желудка (таблица 5.13).

Таблица 5.13 – Уровни ПГІ в зависимости от локализации опухоли у пациентов с раком желудка (%)

Локализация опухоли	ПГІ, мкг/л, n (%)		
	до 50	51–160	> 160
Кардиальный отдел (1)	4 (11,4)	3 (9,1)	2 (15,4)
Тело желудка (2)	25 (71,4)	21 (63,6)	7 (53,8)
Антральный отдел (3)	4 (11,4)	9 (27,3)	3 (23,1)
КЭР (4)	2 (5,7)	0	1 (7,7)
Всего:	35 (43,2)	33 (40,7)	13(16,1)
p 1-2	< 0,001	< 0,001	0,05
p 1-3	1,0	0,06	0,6
p 1-4	0,4	0,08	0,5
p 2-3	< 0,001	0,004	0,1
p 2-4	< 0,001	< 0,001	0,02
p 3-4	0,4	< 0,001	0,3

У пациентов с признаками фундального атрофического гастрита разной степени тяжести самая частая локализация – тело желудка (см. таблицу 5.13). Однако и остальные показатели ПГІ также чаще встречались при локализации рака в теле желудка (см. таблицу 5.13).

У пациентов с локализацией опухоли в теле желудка уровень ПГІ до 50 мкг/л выявлялся достоверно чаще, чем ПГІ выше 160 мкг/л (47,2 % против

13,2 %, $p < 0,001$), а с локализацией в антруме достоверно чаще в пределах 51–160 мкг/л (56,3 %), чем ППГ выше 160 мкг/л (18,8 %, $p = 0,04$).

У пациентов с РЖ доля лиц с уровнем ППГ до 50 мкг/л и от 51 до 160 мкг/л оказалась практически одинаковой (43,2 % и 40,7 %, $p = 0,8$). Пациентов с показателями ППГ более 160 мкг/л достоверно меньше – 16,1 % ($p < 0,001$). Выявлены различия для показателя ППГ до 50 мкг/л у мужчин и женщин (таблица 5.14). Так, у мужчин признаки фундальной атрофии разной степени встречались чаще, чем у женщин (68,0 % против 32,0 %, $p = 0,01$) (см. таблицу 5.14). У мужчин с РЖ чаще выявлялись низкие показатели ППГ, чем высокие (48,9 % против 15,6 %, $p = 0,001$). У женщин выявлены различия между второй (51–160 мкг/л) и третьей (> 160 мкг/л) группами ($p = 0,003$) (см. таблицу 5.14).

Таблица 5.14 – Уровни ППГ у мужчин ($N = 45$) и женщин ($N = 33$) с РЖ в клиническом исследовании (%)

ППГ	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	Оба пола n (%)	$p_{м-ж}$
До 50 мкг/л (1) (%)	22 (68,0) (48,9)	11 (32,0) (33,3)	33 (100) (42,3)	0,01
51–160 мкг/л (2) (%)	16 (48,5) (35,6)	17 (51,5) (51,5)	33 (100) (42,3)	0,8
> 160 мкг/л (3) (%)	7 (58,3) (15,6)	5 (41,7) (15,2)	12 (100) (15,4)	0,4
p_{1-2}	0,2	0,1	1,0	—
p_{1-3}	0,001	0,09	$< 0,001$	—
p_{2-3}	0,03	0,003	$< 0,001$	—

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с эпигастральной болью показатели ППГ до 50 мкг/л и в пределах 51–160 мкг/л встречались чаще, чем высокие показатели ППГ (39,0 % и 43,9 % против 17,1 %, $p = 0,03$ и $p = 0,01$, соответственно) (таблица 5.15).

Таблица 5.15 – Уровни ПГІ в зависимости от наличия эпигастральной боли у пациентов с раком желудка (%)

Эпигастральная боль	ПГІ, мкг/л, n (%)					
	до 50 (1)	51–160 (2)	> 160 (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Боль (–)	7 (38,9)	9 (50,0)	2 (11,1)	0,5	0,06	0,02
Боль (+)	16 (39,0)	18 (43,9)	7 (17,1)	0,7	0,03	0,01
Всего:	23 (39,0)	27 (45,8)	9 (15,3)	0,5	0,004	< 0,001

При локализации рака в теле желудка чаще встречались показатели соотношения ПГІ/ПГІІ более 5, чем признаки выраженной фундальной атрофии (соотношение ПГІ/ПГІІ менее 3) (56,9 % против 35,3 %, $p = 0,03$), возможной фундальной атрофии (соотношение ПГІ/ПГІІ от 4–5) (56,9 % против 7,8 %, $p < 0,001$) (таблица 5.16).

Таблица 5.16 – Уровни соотношения ПГІ/ПГІІ в зависимости от локализации опухоли у пациентов с раком желудка (%)

Локализация опухоли	ПГІ/П, n (%)					
	до 3 (1)	4–5 (2)	> 5 (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Кардиальный отдел (1)	4 (50,0)	1 (12,5)	3 (37,5)	0,1	0,6	0,3
Тело желудка (2)	18 (35,3)	4 (7,8)	29 (56,9)	0,001	0,03	< 0,001
Антральный отдел (3)	5 (35,7)	1 (7,1)	8 (57,1)	0,08	0,3	0,009
КЭР (4)	2 (66,7)	0	1 (33,3)	0,2	0,5	0,3
Всего:	29 (38,2)	6 (7,9)	41 (53,9)	< 0,001	0,05	< 0,001

По результатам морфологического обследования пациенты с РЖ были объединены в две группы: в группу № 1 были включены случаи аденокарцином с разной степенью дифференцировки и в группу № 2 случаи низкодифференцированной аденокарциномы с перстневидными клетками, перстневидноклеточный рак и недифференцированная опухоль. Сравнение средних показателей биомаркеров в двух группах не выявил статистически значимой разницы (таблица 5.17).

Таблица 5.17 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» в зависимости от морфологии у пациентов с раком желудка ($M \pm \delta$)

Биомаркеры «ГастроПанели»	Морфология		
	группа №1	группа № 2	p 1-2
ПГІ мкг/л Me (25 %; 75 %)	94,8 ± 105,7 57,5 (17,5; 139,1)	91,2 ± 74,8 75,4 (32,3; 135,1)	0,4
ПГІІ мкг/л Me (25 %; 75 %)	20,2 ± 26,5 12,7 (7,1; 23,2)	19,6 ± 28,4 10,2 (5,8; 18,2)	0,3
ПГІ/ІІ Me (25 %; 75 %)	5,7 ± 5,1 4,7 (1,9; 8,4)	8,0 ± 5,6 7,1 (2,5; 12,2)	0,06
Гастрин-17 пмоль/л Me (25 %; 75 %)	21,5 ± 20,9 12,7 (5,6; 30,8)	13,0 ± 13,2 10,3 (2,4; 22,7)	0,07

При проведении корреляционного анализа по Спирману выявлена отрицательная корреляционная связь между возрастом и уровнем ПГІ ($r = -0,233^*$, $p = 0,037$) и положительная связь между возрастом и уровнем гастрин-17 ($r = 0,221^*$, $p = 0,047$). Чем моложе пациент, тем выше уровень ПГІ и ниже уровень гастрин-17. Положительная корреляционная связь выявлена также между уровнем ПГІ и ПГІІ ($r = 0,589^{**}$, $p < 0,001$).

РЕЗЮМЕ

Исследование «серия случаев» рака желудка показало преобладание локализации рака желудка в теле (63,5 %), в то время как проксимальный (кардиальный) рак составил только 13,1 %. Обращает на себя внимание высокий процент (около 70 %) выявления наиболее злокачественных форм: с низкой степенью дифференцировки и наличием перстневидных клеток, а также перстневидноклеточного рака и недифференцированной опухоли.

Подавляющее большинство пациентов с раком желудка (72,8 %) инфицированы *H.pylori* и лишь у 15 % проводились попытки эрадикационной терапии при общей низкой информированности пациентов об инфекции и необходимости её эрадикации.

У пациентов с раком желудка высок процент (41,2 %) отягощённой наследственности по злокачественным новообразованиям: у 21,2 % пациентов

родственники первой линии родства болели раком желудка, а у 20,0 % пациентов семейный анамнез отягощён по ракам других локализаций при низкой осведомлённости пациентов, так 27,1 % не знали о наличии онкологических заболеваний в семье и у близких родственников. Диагноз рака желудка был установлен на III и IV стадиях заболевания у 65,2 % пациентов с отягощённой наследственностью по злокачественным новообразованиям и у 88,9 % пациентов с отягощённым семейным анамнезом по РЖ.

У большинства пациентов диагноз рака желудка выставлен на III и IV стадиях заболевания. Поздняя диагностика связана с неяркой клинической картиной заболевания, особенно на начальных стадиях. Так, только 24,6 % пациентов жаловались на наличие эпигастральной боли, требующей вмешательства и влияющей на повседневную жизнь, а 75,4 % испытывали редкую боль или не испытывали болевых ощущений вовсе.

Большинство пациентов (72,5 %) отрицали курение в прошлом или на момент опроса, а на частое употребление алкоголя (несколько раз в неделю) указали только 18,2 % пациентов. Отрицали употребление алкоголя 36,4 % пациентов, однако, сюда могли попасть и те, кто перестал принимать алкоголь в связи с болезнью.

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.

5.2 Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов (IL1B И IL-6) и генов, контролирующих апоптоз (CASP8 И TP53) у пациентов с раком желудка (исследование «случай-контроль»)

Характеристика групп «случай» и «контроль»

У 80-ти человек с РЖ проведено генотипирование. В качестве контроля были использованы 87 образцов ДНК без РЖ, полученных в рамках других

исследований: NAPIEE, MONICA. В итоге, образцы ДНК 87 человек (51 мужчина и 36 женщин) со средним возрастом ($62,6 \pm 12,0$) лет были прогенотипированы (таблица 5.18). Средний возраст мужчин составил ($60,9 \pm 9,4$) лет и женщин – ($64,8 \pm 14,9$) лет (см. таблицу 5.18). Таким образом, сравниваемые группы оказались сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 5.18 – Характеристика групп «случай» и «контроль» в клиническом исследовании пациентов с раком желудка

Пол/возраст	РЖ (1) n = 80	Контроль (2) n = 87	p ₁₋₂
Мужчины n (%)	45 (56,3)	51 (58,6)	0,8
Женщины n (%)	35 (43,7)	36 (41,4)	0,8
Мужчины, возраст (лет) ($M \pm \delta$)	$60,0 \pm 13,6$	$60,9 \pm 9,4$	0,7
Me (25 %; 75 %)	59 (54,5; 67,5)	60,2 (58,0; 66,3)	
Женщины, возраст (лет) ($M \pm \delta$)	$62,4 \pm 13,3$	$64,8 \pm 14,9$	0,3
Me (25 %; 75 %)	62,0 (53,0; 74,0)	67,9 (51,4; 76,0)	
Оба пола, возраст (лет) ($M \pm \delta$)	$61,0 \pm 13,4$	$62,6 \pm 12,0$	0,4
Me (25 %; 75 %)	61,0 (53,3; 72,0)	61,9 (55,6; 75,0)	

5.2.1 Полиморфизм -511C/T (rs16944) гена IL1B

По полиморфизму гена IL1B в контрольной группе частота генотипов соответствовала равновесию Харди – Вайберга ($\chi^2 = 2,5$). Частота аллеля С составила 63,8 %, а аллеля Т – 36,2 %.

В группе с РЖ генотип С/С выявлен у 33 человек (41,3 %), С/Т генотип в 43,8 % случаев (35 человек) и генотип Т/Т у 12 пациентов (15,0 %) (таблица 5.19). Частота аллеля С составила 63,1 %, а редкого аллеля Т – 36,9 %. Статистически достоверной разницы между генотипами в группах контроля и РЖ не получено (см. таблицу 5.19).

Таблица 5.19 – Связь между 511С/Т (rs16944) полиморфизмом гена IL1B и раком желудка в группах «случай» (N = 80) и «контроль» (N = 87) в клиническом исследовании (%)

Генотипы IL1B	РЖ (1) n (%)	Контроль (2) n (%)	ОШ (95 % ДИ)	p ₁₋₂
С/С	33 (41,3)	32 (36,8)	1,21 (0,65–2,25)	0,6
С/Т	35 (43,8)	47 (54,0)	0,66 (0,36–1,22)	0,2
Т/Т	12 (15,0)	8 (9,2)	1,74 (0,67–4,51)	0,2
С аллель	101 (63,1)	111 (63,8)	0,97 (0,62–1,52)	0,9
Т аллель	59 (36,9)	63 (36,2)	1,03 (0,66–1,61)	

Не выявлено статистически значимой разницы между группами «случай» и «контроль» после объединения генотипов с редким аллелем Т (С/Т + Т/Т) ($p = 0,775$).

Как в общей группе пациентов с РЖ, так у мужчин и у женщин гомозиготный вариант С/С (41,3 %, 42,2 % и 40,0 %) и гетерозиготный вариант С/Т (43,8 %, 40,0 и 48,6 %) генотипа IL1B встречались достоверно чаще, чем редкий вариант генотипа Т/Т (15,0 %, $p < 0,001$; 17,8 % $p = 0,02$; и 11,4 %, $p = 0,001$). Частота С аллеля в два раза была достоверно выше как у мужчин, так и женщин, чем частота Т аллеля ($p = 0,001$). При всех вариантах генотипа IL1B не выявлено разницы по частоте между мужчинами и женщинами (таблица 5.20).

Таблица 5.20 – Частота генотипов IL1B у мужчин (N = 45) и женщин (N = 35) с раком желудка (%)

Генотипы гена IL1B	Пациенты с РЖ, n (%)		
	мужчины	женщины	p _{м-ж}
С/С	19 (57,6)	14 (42,4)	0,2
С/Т	18 (51,4)	17 (48,6)	0,8
Т/Т	8 (66,7)	4 (33,3)	0,1

После объединения генотипов с редким аллелем Т (С/Т + Т/Т) в одну группу, выявлена разница с С/С вариантом только в общей группе (таблица 5.21). Так, объединённый генотип с редким аллелем Т (С/Т + Т/Т) встречался чаще, чем

гомозиготный С/С вариант (43,8 % против 41,3 %, $p = 0,03$) (см. таблицу 5.21).

Таблица 5.21 – Частота генотипов гена IL1B (C/T + T/T) и C/C у мужчин (N = 45) и женщин (N = 35) с раком желудка (%)

Генотипы IL1B	Пациенты с РЖ, n (%)		
	мужчины	женщины	оба пола N = 80
C/C (1)	19 (42,2)	14 (40,0)	33 (41,3)
C/T + T/T (2)	26 (57,8)	21 (60,0)	47 (58,8)
p_{1-2}	0,27	0,09	0,03

Между мужчинами и женщинами с РЖ и мужчинами и женщинами из контрольной группы не выявлено различий по частоте генотипов гена IL1B.

Частота аллелей и генотипов IL1B была также проанализирована в двух возрастных группах (27–50 лет и старше 50 лет) (таблица 5.22).

Таблица 5.22 – Частота аллелей и генотипов IL1B у пациентов с раком желудка в возрастных группах 27–50 лет (N = 15) и старше 50 лет (N = 65) (%)

Генотипы IL1B	Пациенты с РЖ, n (%)	
	27–50 лет	Старше 50 лет
C/C (1)	8 (53,3)	25 (38,5)
C/T (2)	7 (46,7)	28 (43,1)
T/T (3)	0 (0)	12 (18,5)
С аллель	23 (76,7)	78 (60,0)
Т аллель	7 (23,3)	52 (40,0)
p_{1-2}	0,717	0,59
p_{1-3}	0,003	0,01
p_{2-3}	0,005	0,002
$p_{с-т}$	< 0,001	0,001

Генотип C/C встречался достоверно чаще, чем редкий вариант T/T в двух анализируемых возрастных группах (см. таблицу 5.22). Выявлены достоверные различия и для C/T и T/T генотипов (см. таблицу 5.22). Частота аллеля С также была выше в сравнении с частотой аллеля Т в анализируемых группах (см. таблицу 5.22).

После объединения генотипов с редким аллелем Т в одну группу, оказалось, что частота генотипов С/Т + Т/Т больше, чем частота распространённого генотипа С/С (75,3 % против 24,7 %, $p = 0,03$) в общей группе и в возрасте старше 50 лет (61,5 % против 38,5 %, $p = 0,009$) (таблица 5.23).

Таблица 5.23 – Частота генотипов IL1B (С/С и С/Т + Т/Т) у пациентов с раком желудка в возрастных группах 27–50 лет ($N = 15$) и старше 50 лет ($N = 65$) (%)

Генотипы IL1B	Пациенты с РЖ, n (%)	
	27–50 лет	старше 50 лет
С/С (1)	8 (53,3)	25 (38,5)
С/Т+Т/Т (2)	7 (46,7)	40 (61,5)
p_{1-2}	0,717	0,009

Показатели биомаркеров «ГастроПанели» у пациентов с раком желудка в зависимости от генотипа IL1B

У носителей генотипа Т/Т средний показатель ПГІ меньше, чем при других вариантах генотипа, однако эта разница статистически не значима (таблица 5.24). Не выявлено разницы и для других показателей «ГастроПанели» (см. таблицу 5.24).

Таблица 5.24 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при генотипах IL1B у пациентов с раком желудка ($M \pm \delta$)

Биомаркеры «ГастроПанели»	Генотипы IL1B					
	С/С (1)	С/Т (2)	Т/Т (3)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
ПГІ мкг/л Me (25 %; 75 %)	98,3 $\pm$ 107,2 70,4 (20,4; 148,8)	97,2 $\pm$ 88,2 79,1 (24,2; 139,1)	67,9 $\pm$ 102,1 32,8 (4,3; 81,3)	0,8	0,2	0,1
ПГІІ мкг/л Me (25 %; 75 %)	18,0 $\pm$ 24,7 11,1 (6,3; 21,0)	20,4 $\pm$ 21,5 15,8 (7,2; 24,1)	28,5 $\pm$ 46,4 11,9 (5,1; 18,0)	0,3	0,7	0,3
ПГІ/ІІ Me (25 %; 75 %)	6,4 $\pm$ 4,6 5,7 (2,3; 10,7)	5,8 $\pm$ 4,0 5,0 (2,0; 8,8)	6,6 $\pm$ 8,8 4,8 (0,7; 7,4)	0,6	0,3	0,5

Продолжение таблицы 5.24

Биомаркеры «ГастроПанели»	Генотипы IL1B					
	C/C (1)	C/T (2)	T/T (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Гастрин-17 пмоль/л Me (25 %; 75 %)	20,0 ± 18,2 12,6 (4,8; 32,4)	21,7 ± 22,7 12,1 (4,3; 40,5)	10,9 ± 9,8 9,0 (3,1; 18,1)	0,8	0,2	0,3

Большинство носителей генотипа C/C и C/T имеют соотношение ПГІ/ПГІІ выше 3: 65,6 % и 62,9 % против 34,4 % и 37,1 % с соотношением ПГІ/ПГІІ меньше 3 (p = 0,02 и p = 0,03, соответственно).

У пациентов с РЖ и уровнем ПГІ более 30 мкг/л гомозиготный вариант генотипа T/T встречался реже: 11,3 % против 47,2 % (генотип C/T) и против 41,5 % (генотип C/C) (p < 0,001) (таблица 5.25).

Таблица 5.25 – Частота генотипов IL1B при разных уровнях ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ у пациентов с раком желудка (%)

Показатели биомаркеров атрофии	Генотипы IL1B					
	C/C (1) n (%)	C/T (2) n (%)	T/T (3) n (%)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ПГІ ≤ 30 мкг/л	10 (40,0)	10 (40,0)	5 (20,0)	1,0	0,1	0,1
ПГІ > 30 мкг/л	22 (41,5)	25 (47,2)	6 (11,3)	0,6	< 0,001	< 0,001
ПГІ/ПГІІ ≤ 3	11 (39,3)	13 (46,4)	4 (14,3)	0,6	0,04	0,01
ПГІ/ПГІІ > 3	21 (42,9)	22 (44,9)	6 (12,2)	0,8	0,001	< 0,001

У пациентов с РЖ носителей гомозиготного генотипа T/T признаки фундальной атрофии разной степени выраженности (уровень ПГІ менее 50 мкг/л) встречались достоверно чаще, чем высокий уровень ПГІ (более 160 мкг/л) (54,5 % против 9,1 %, p = 0,03) (таблица 5.26).

Таблица 5.26 – Уровни ПГ I при генотипах IL1B у пациентов с раком желудка

Генотипы IL1B	Показатель ПГ I, мкг/л, n (%)					
	до 50 (1)	51–160 (2)	> 160 (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
C/C	15 (45,5)	14 (42,4)	4 (12,1)	0,9	0,007	0,004
C/T	14 (40,0)	14 (40,0)	7 (20,0)	1,0	0,07	0,07
T/T	7 (58,3)	4 (33,3)	1 (8,3)	0,2	0,02	0,1

При анализе частоты генотипов IL1B в разных возрастных группах у пациентов с РЖ и в контроле различий не было выявлено.

Ассоциации стадии заболевания, морфологического варианта опухоли и генотипа IL1B у пациентов с РЖ

У носителей разных генотипов гена IL1B не выявлено разницы по стадиям заболевания (таблица 5.27). Выявлена разница между C/C (50,0 %) и T/T (12,5 %) генотипами у пациентов с I-II стадиями заболевания ($p = 0,03$) и C/T (45,5 %) и T/T (18,1 %) генотипами у пациентов с III-IV стадиями заболевания ($p = 0,02$) (см. таблицу 5.27).

Согласно морфологическому заключению были выделены 2 группы: 1 группа (58 человек) – интестинальный РЖ (аденокарциномы разной степени дифференцировки) и 2 группа (22 человека) – диффузный РЖ (низкодифференцированная опухоль с перстневидными клетками, перстневидноклеточный рак и недифференцированная опухоль). Различий по частоте генотипов между разными морфологическими видами рака не обнаружено (см. таблицу 5.27).

Таблица 5.27 – Генотипы IL1B при разных стадиях заболевания и морфологических типах опухоли у пациентов с раком желудка (%)

Группы	Генотипы IL1B, n (%)					
	C/C (1)	C/T (2)	T/T (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Стадии заболевания (Т)						
I–II (I)	8 (50,0)	6 (37,5)	2 (12,5)	0,5	0,03	0,1
III–IV (II)	12 (36,4)	15 (45,5)	6 (18,1)	0,5	0,1	0,02

Продолжение таблицы 5.27

Группы	Генотипы IL1B, n (%)					
	C/C (1)	C/T (2)	T/T (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Стадии заболевания (Т)						
p _{I-II}	0,4	0,6	0,6	—	—	—
Морфологический вариант						
ИРЖ N = 58	22 (37,9)	27 (46,6)	9 (15,5)	0,3	0,007	0,001
ДРЖ N = 22	11 (50,0)	8 (36,4)	3 (13,6)	0,4	0,01	0,09
p _{ИРЖ-ДРЖ}	0,3	0,4	0,8	—	—	—
Примечание – ИРЖ – интестинальный РЖ; ДРЖ – диффузный РЖ.						

Не выявлено также различий по стадиям заболевания и морфологическому типу опухоли и после объединения генотипов с редким аллелем Т в одну группу (C/T + T/T).

5.2.2 Полиморфизм -174G/C (rs1800795) гена IL6 у пациентов с раком желудка

По полиморфизму rs1800795 гена IL6 в контрольной группе частота генотипов соответствовала равновесию Харди – Вайберга ($\chi^2 = 0,01$). Частота аллеля С составила 42,5 %, а аллеля G 57,5 %. Распределение частот аллелей совпадает с другими европейскими популяциями.

В группе с РЖ генотип C/C выявлен в 24,7 % случаев, C/G генотип в 37,0 % случаев и генотип G/G у 38,3 % пациентов. Статистически достоверной разницы между генотипами и частотами аллелей в группах контроля и РЖ не получено (таблица 5.28).

Таблица 5.28 – Связь между 174G/C полиморфизмом гена IL6 и раком желудка в группах «случай» (N = 80) и «контроль» (N = 87) в клиническом исследовании (%)

Генотипы IL6	РЖ (1) n (%)	Контроль (2) n (%)	ОШ (95 % ДИ)	p ₁₋₂
C/C	20 (24,7)	16 (18,4)	1,46 (0,69–3,05)	0,3
C/G	30 (37,0)	42 (48,3)	0,63 (0,34–1,17)	0,1
G/G	30 (38,3)	29 (33,3)	1,24 (0,66–2,33)	0,5
G аллель	92 (56,8)	100 (57,5)	0,97 (0,63–1,50)	0,9
C аллель	70 (43,2)	74 (42,5)	1,03 (0,67–1,58)	

При сравнении сочетания разных вариантов генотипов не выявлено статистически значимой разницы между двумя группами: CC и (CG + GG), $p = 0,320$; CG и (CC + GG), $p = 0,141$; GG и (CC + CG), $p = 0,504$.

Среди пациентов с гомозиготным вариантом генотипа C/C мужчины встречались чаще, чем женщины (70,0 % против 30,0 %, $p = 0,02$). Частота генотипов проанализирована отдельно у мужчин и женщин. У женщин выявлены достоверные различия между генотипами C/C и C/G, C/C и G/G (16,6 % против 41,7 %, $p = 0,02$) (таблица 5.29). Разница по аллельным частотам достоверна только в общей группе: C аллель – 43,2 % и G аллель – 56,8 % ($p = 0,02$) (см. таблицу 5.29).

Таблица 5.29 – Частота аллелей и генотипов IL6 у мужчин (N = 45) и женщин (N = 36) с раком желудка (%)

Генотипы IL6	Пациенты с РЖ, n (%)		
	мужчины	женщины	оба пола
C/C (1)	14 (31,1)	6 (16,6)	20 (24,7)
C/G (2)	15 (33,3)	15 (41,7)	30 (37,0)
G/G (3)	16 (35,6)	15 (41,7)	31 (38,3)
C аллель	43 (47,8)	37 (51,4)	70 (43,2)
G аллель	47 (52,2)	35 (48,6)	92 (56,8)
p ₁₋₂	0,8	0,02	0,09
p ₁₋₃	0,7	0,02	0,06
p ₂₋₃	0,8	1,0	0,9
p _{C-G}	0,5	0,7	0,02

Анализ по частоте генотипов гена IL6 проводился между мужчинами и женщинами с РЖ и мужчинами и женщинами из контрольной группы (таблица 5.30). У женщин частота G/G генотипа выше в группе с РЖ, чем в контроле (41,72 % против 18,4 %, $p = 0,03$) (см. таблицу 5.30). У женщин с РЖ частота G/G варианта выше, чем C/C (41,7 % против 16,7 %, $p = 0,02$) (см. таблицу 5.30). Выявлены различия и для гетерозиготного варианта у женщин. Так, C/G генотип встречался в 41,7 % у женщин с РЖ и в 65,8 % у женщин из контрольной группы ($p = 0,04$) (см. таблицу 5.30). При объединении генотипов с G аллелем (C/G + G/G), достоверных различий между двумя группами у женщин не было получено ($p = 0,9$).

Таблица 5.30 – Частота генотипов IL6 у пациентов с раком желудка и в контрольной группе в зависимости от пола (%)

Группы	Генотипы IL6, n (%)					
	C/C (1)	C/G (2)	G/G (3)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
(1) Мужчины – РЖ	14 (31,1)	15 (33,3)	16 (35,6)	0,8	0,7	0,8
(2) Мужчины – контроль	10 (20,4)	17 (34,7)	22 (44,9)	0,1	0,01	0,3
(3) Женщины – РЖ	6 (16,7)	15 (41,7)	15 (41,7)	0,02	0,02	1,0
(4) Женщины – контроль	6 (15,8)	25 (65,8)	7 (18,4)	< 0,001	0,8	< 0,001
p_{1-2}	0,2	0,9	0,4	—	—	—
p_{1-3}	0,1	0,4	0,6	—	—	—
p_{2-4}	0,6	0,005	0,01	—	—	—
p_{3-4}	0,9	0,04	0,03	—	—	—

Частота генотипов IL6 была проанализирована в двух возрастных группах (27–50 лет и старше 50 лет). Не выявлены различия по частоте генотипов в 2-х возрастных группах (таблица 5.31) Частота G аллеля оказалась достоверно выше частоты C аллеля в группе старше 50 лет (см. таблицу 5.31).

Таблица 5.31 – Частота аллелей и генотипов IL6 у пациентов с раком желудка в возрастных группах 27–50 лет (N = 15) и старше 50 лет (N = 66) (%)

Генотипы IL6	Пациенты с РЖ, n (%)	
	27–50 лет	старше 50 лет
C/C (1)	4 (26,7)	16 (24,2)
C/G (2)	5 (33,3)	25 (37,9)
G/G (3)	6 (40,0)	25 (37,9)
C аллель	13 (43,3)	57 (43,2)
G аллель	17 (56,7)	75 (56,8)
p ₁₋₂	0,69	0,09
p ₁₋₃	0,45	0,09
p ₂₋₃	0,45	0,9
p _{C-G}	0,31	0,02

При анализе частот генотипов IL6 в разных возрастных группах у пациентов с РЖ и в контроле различий не было выявлено.

Показатели биомаркеров «ГастроПанели» у пациентов с раком желудка в зависимости от генотипа IL6

В группе РЖ средние значения ППІ, ППІІ, соотношения ППІ/ППІІ и гастрин-17 не отличались при разных генотипах IL6 (таблица 5.32).

Таблица 5.32 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при генотипах IL6 у пациентов с раком желудка (M ± δ)

Биомаркеры «ГастроПанели»	Генотипы IL6					
	C/C (1)	C/G (2)	G/G (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ППІ мкг/л Ме (25 %; 75 %)	111,0 ± 98,2 82,5 (20,1; 190,5)	68,4 ± 46,3 62,9 (26,4; 100,0)	105,4 ± 126,5 44,9 (18,9; 142,1)	0,3	0,6	0,9
ППІІ мкг/л Ме (25 %; 75 %)	22,2 ± 31,9 13,9 (7,2; 22,8)	12,4 ± 8,4 10,3 (6,0; 18,6)	27,1 ± 33,6 16,1 (6,8; 31,3)	0,2	0,8	0,1
ППІ/ІІ Ме (25 %; 75 %)	7,3 ± 4,9 8,5 (2,6; 12,2)	6,2 ± 3,8 6,2 (2,3; 8,7)	5,4 ± 5,9 2,8 (1,6; 7,2)	0,5	0,1	0,1
Гастрин-17 моль/л Ме (25 %; 75 %)	19,6 ± 15,4 18,0 (4,8; 28,2)	14,9 ± 16,1 10,3 (3,5; 17,9)	23,7 ± 24,3 13,1 (3,4; 46,6)	0,2	0,9	0,4

У пациентов с РЖ с серологическими признаками фундальной атрофии (ПГІ/ПГІІ ≤ 3) G/G генотип встречался достоверно чаще (57,1 %), чем генотип C/C (17,9 %, $p = 0,004$) и C/G генотип (25,0 %, $p = 0,02$) (таблица 5.33).

Таблица 5.33 – Частота генотипов IL6 при разных уровнях ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ у пациентов с раком желудка (%)

Показатели биомаркеров атрофии	Генотипы IL6					
	C/C (1) n (%)	C/G (2) n (%)	G/G (3) n (%)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ПГІ ≤ 30 мкг/л	7 (28,0)	7 (28,0)	11 (44,0)	1,0	0,2	0,2
ПГІ > 30 мкг/л	13 (24,5)	21 (39,6)	19 (35,8)	0,09	0,2	0,7
ПГІ/ПГІІ ≤ 3	5 (17,9)	7 (25,0)	16 (57,1)	0,5	0,004	0,02
ПГІ/ПГІІ > 3	15 (30,6)	20 (40,8)	14 (28,6)	0,3	0,8	0,2

По уровням ПГІ были сформированы следующие группы: 1 группа – пациенты с серологически выявленной фундальной атрофией разной степени выраженности (ПГІ до 50 мкг/л); 2 группа – пациенты с нормальными показателями (ПГІ 50–160 мкг/л); 3 группа – пациенты с высоким уровнем ПГІ (более 160 мкг/л).

У носителей гомозиготного варианта генотипа G/G признаки фундальной атрофии встречались чаще (53,3 %), чем нормальный уровень (26,7 %, $p = 0,04$) и высокий уровень ПГІ (20,0 %, $p = 0,01$) (таблица 5.34).

Таблица 5.34 – Уровни ПГІ при генотипах IL6 у пациентов с раком желудка (%)

Генотипы гена IL6	Показатель ПГІ, мкг/л, n (%)					
	до 50 (1)	51–160 (2)	> 160 (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
C/C	7 (35,0)	7 (35,0)	6 (30,0)	1,0	0,7	0,7
C/G	11 (39,3)	17 (60,7)	0	0,1	$< 0,001$	$< 0,001$
G/G	16 (53,3)	8 (26,7)	6 (20,0)	0,04	0,01	0,5

Ассоциации стадии заболевания, морфологического варианта опухоли и генотипа IL6 у пациентов с РЖ

У носителей разных генотипов гена IL6 не выявлено разницы по стадиям заболевания (таблица 5.35). Однако у лиц с III и IV стадиями заболевания гомозиготный вариант генотипа G/G встречался достоверно чаще, чем вариант C/C (48,5 % против 18,2 %, $p = 0,01$) (см. таблицу 5.35). У пациентов с IV стадией заболевания (T4) также генотип C/C встречался реже и составил 12,5 % случаев в сравнении с генотипом C/G – 41,7 % ($p = 0,03$) и генотипом G/G – 45,8 % ($p = 0,01$).

Таблица 5.35 – Генотипы IL6 при разных стадиях заболевания и морфологических типах опухоли у пациентов с раком желудка (%)

Группы	Генотипы IL6, n (%)					
	C/C (1)	C/G (2)	G/G (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Стадии заболевания (T)						
I–II (1)	7 (41,2)	6 (35,3)	4 (23,5)	0,7	0,3	0,5
III–IV (2)	6 (18,2)	11 (33,3)	16 (48,5)	0,2	0,01	0,2
p ₁₋₂	0,09	0,9	0,09	—	—	—
Морфологический вариант						
ИРЖ N = 58	15 (25,4)	21 (35,6)	23 (39,0)	0,2	0,1	0,7
ДРЖ N = 22	5 (22,7)	9 (40,9)	8 (36,4)	0,2	0,3	0,8
p _{ИРЖ-ДРЖ}	0,8	0,7	0,8	—	—	—
Примечание – ИРЖ – интестинальный РЖ; ДРЖ- диффузный РЖ.						

Согласно морфологическому заключению были выделены 2 группы: 1 группа (58 человек) – интестинальный РЖ (аденокарциномы разной степени дифференцировки) и 2 группа (22 человека) – диффузный РЖ (низкодифференцированная опухоль с перстневидными клетками, перстневидноклеточный рак и недифференцированная опухоль). Различий по частотам генотипов между разными морфологическими видами рака не обнаружено (см. таблицу 5.35). Не выявлено различий по стадиям заболевания и

морфологическому типу опухоли и после объединения генотипов с аллелем G в одну группу (C/G + G/G).

5.2.3 Полиморфизм -652 6N ins/del гена CASP8

По полиморфизму гена CASP8 в контрольной группе частота генотипов соответствовала равновесию Харди – Вайберга ($\chi^2 = 3,18$). Частота аллеля ins составила 58,3 %, а аллеля del – 41,7 %.

У пациентов с РЖ генотип ins/ins выявлен у 26 человек (33,3 %), ins/del генотип в 39,7 % случаев (31 человек) и генотип del/del у 21 пациента (26,9 %). Статистически достоверной разницы между генотипами в группах контроля и РЖ не получено. Частота аллеля ins составила 53,2 %, а аллеля – del 46,8 %.

Не выявлено разницы между частотой генотипов и аллелей у пациентов с РЖ и контрольной группой (таблица 5.36).

Таблица 5.36 – Связь между полиморфизмом гена CASP8 и раком желудка в группах «случай» (N = 78) и «контроль» (N = 94) в клиническом исследовании (%)

Полиморфизм CASP 8	РЖ (1) (n = 78) n (%)	Контроль (2) (n = 94) n ()	ОШ (95 % ДИ)	p 1-2
ins/ins	26 (33,3)	30 (31,9)	1,07 (0,56–2,02)	0,8
ins/del	31 (39,7)	45 (47,9)	0,72 (0,39–1,32)	0,3
del/del	21 (26,9)	19 (20,2)	1,45 (0,72–2,96)	0,3
ins аллель	83 (53,2)	105 (58,3)	0,89 (0,59–1,38)	0,6
del аллель	73 (46,8)	83 (41,7)	1,11 (0,73–1,70)	

При сравнении вариантов с объединённым редким аллелем del в одну группу (del/del + ins/del) с гомозиготным вариантом ins/ins не выявлено различий ($p = 0,8$).

При разных генотипах CASP8 не выявлено разницы между мужчинами и женщинами. У мужчин и женщин с РЖ не выявлено разницы по частоте генотипов и аллелей CASP8 (таблица 5.37).

Таблица 5.37 – Частота аллелей и генотипов CASP8 у мужчин (N = 42) и женщин (N = 36) с раком желудка (%)

Генотипы CASP8	Пациенты с РЖ, n (%)	
	мужчины	женщины
ins/ins (1)	12 (28,5)	14 (38,9)
ins/del (2)	19 (45,2)	12 (33,3)
del/del (3)	11 (26,2)	10 (27,8)
ins аллель	43 (51,2)	40 (55,6)
del аллель	41 (48,8)	32 (44,4)
p ₁₋₂	0,3	0,3
p ₁₋₃	0,7	0,7
p ₂₋₃	0,5	0,5
p _{ins-del}	0,6	0,6

У мужчин в контрольной группе гетерозиготный вариант ins/del встречался чаще (50,0 %), чем гомозиготный del/del вариант ($p < 0,001$). Не выявлено разницы по частоте генотипов гена CASP8 между мужчинами и женщинами с РЖ и мужчинами и женщинами из контрольной группы.

Частота генотипов CASP8 была проанализирована в двух возрастных группах (27–50 лет и старше 50 лет) (таблица 5.38). В более старшей возрастной группе (старше 50 лет) гетерозиготный вариант ins/del встречался чаще (42,9 %) в сравнении с del/del генотипом (25,4 %, $p = 0,04$) (см. таблицу 5.38).

Таблица 5.38 – Частота аллелей и генотипов CASP8 у пациентов с раком желудка в возрастных группах 27–50 лет (N = 15) и старше 50 лет (N = 63) (%)

Генотипы CASP8	Пациенты с РЖ, n (%)	
	27–50 лет	старше 50 лет
ins/ins (1)	6 (40,0)	20 (31,7)
ins/del (2)	4 (26,7)	27 (42,9)
del/del (3)	5 (33,3)	16 (25,4)
ins аллель	16 (53,3)	67 (53,2)
del аллель	14 (46,7)	59 (46,8)
p ₁₋₂	0,4	0,2

Продолжение таблицы 5.38

Генотипы CASP8	Пациенты с РЖ, n (%)	
	27–50 лет	старше 50 лет
p ₁₋₃	0,7	0,4
p ₂₋₃	0,7	0,04
p _{ins-del}	0,6	0,3

Показатели биомаркеров «ГастроПанели» у пациентов с РЖ в зависимости от генотипа CASP8

В группе РЖ средние значения ПГІ, ПГІІ, соотношения ПГІ/ПГІІ и гастрин-17 не отличались при разных генотипах гена CASP8 (таблица 5.39).

Таблица 5.39 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при генотипах CASP8 у пациентов с раком желудка ($M \pm \delta$)

Биомаркеры «ГастроПанели»	Генотипы CASP8					
	ins/ins (1)	ins/del (2)	del/del (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ПГІ мкг/л Me (25 %; 75 %)	70,0 ± 75,2 36,9 (16,1; 91,2)	105,7 ± 102,3 82,5 (23,5; 149,4)	106,6 ± 112,9 68,4 (37,8; 105,1)	0,2	0,2	0,8
ПГІІ мкг/л Me (25 %; 75 %)	23,6 ± 36,4 13,3 (6,0; 23,0)	16,9 ± 12,6 12,0 (7,3; 21,2)	24,5 ± 32,8 12,7 (6,9; 24,3)	0,7	0,7	0,9
ПГІ/ІІ Me (25 %; 75 %)	5,0 ± 4,1 3,2 (2,0; 7,2)	6,8 ± 5,9 6,2 (1,9; 10,0)	6,2 ± 4,5 5,4 (2,2; 9,8)	0,4	0,4	0,9
Гастрин-17 пмоль/л Me (25 %; 75 %)	25,3 ± 26,1 13,9 (3,1; 56,7)	17,1 ± 13,6 12,7 (6,5; 24,2)	17,9 ± 19,0 10,9 (2,9; 30,8)	0,9	0,5	0,5

Не выявлено различий по частоте генотипов CASP8 при разных показателях ПГІ ($\leq$ и > 30 мкг/л) и соотношения ПГІ/ПГІІ ($\leq$ и > 3) (таблица 5.40).

Таблица 5.40 – Частота генотипов CASP8 при разных уровнях ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ у пациентов с раком желудка (%)

Показатели биомаркеров атрофии	Генотипы CASP8					
	ins/ins (1) n (%)	ins/del (2) n (%)	del/del (3) n (%)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ПГІ ≤ 30 мкг/л	9 (39,1)	9 (39,1)	5 (21,7)	1,0	0,2	0,2
ПГІ > 30 мкг/л	14 (26,9)	22 (42,3)	16 (30,8)	0,1	0,7	0,2
ПГІ/ПГІІ ≤ 3	11 (39,3)	11 (39,3)	6 (21,4)	1,0	0,2	0,2
ПГІ/ПГІІ > 3	12 (25,5)	20 (42,6)	15 (31,9)	0,08	0,5	0,3

У носителей гомозиготного варианта ins/ins уровень ПГІ менее 50 мкг/л встречался чаще (60,9 %), чем другие показатели ПГІ: 51–160 мкг/л (26,1 %, p = 0,02) и выше 160 мкг/л (13,0 %, p = 0,002) (таблица 5.41). У носителей гетерозиготного варианта ins/del нормальные показатели ПГІ (51–160 мкг/л) выявлялись чаще (48,4 %), в сравнении с высокими показателями (ПГІ более 160 мкг/л) (16,1 %, p = 0,01) (см. таблицу 5.41).

Таблица 5.41 – Уровни ПГІ при генотипах CASP8 у пациентов с раком желудка

Генотипы CASP8	Показатель ПГІ, мкг/л, n (%)					
	до 50 (1)	51–160 (2)	> 160 (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ins/ins	14 (60,9)	6 (26,1)	3 (13,0)	0,02	0,002	0,3
ins/del	11 (35,5)	15 (48,4)	5 (16,1)	0,3	0,09	0,01
del/del	7 (33,3)	10 (47,6)	4 (19,0)	0,4	0,3	0,06

Ассоциации стадии заболевания, морфологического варианта опухоли и генотипа CASP8 у пациентов с РЖ

У носителей разных генотипов CASP8 не выявлено разницы по стадиям заболевания (таблица 5.42).

Таблица 5.42 – Генотипы CASP8 при разных стадиях заболевания и морфологических типах опухоли у пациентов с раком желудка (%)

Группы	Геонтипы CASP8, n (%)					
	ins/ins (1)	ins/del (2)	del/del (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Стадии заболевания (T)						
I–II (1)	6 (35,3)	7 (41,2)	4 (23,5)	0,7	0,5	0,3
III–IV (2)	10 (32,3)	9 (29,0)	12 (38,7)	0,8	0,6	0,4
p ₁₋₂	0,8	0,4	0,3	—	—	—
Морфологический вариант						
ИРЖ N = 58	19 (32,8)	24 (41,4)	15 (25,9)	0,3	0,4	0,08
ДРЖ N = 22	7 (35,0)	7 (35,0)	6 (30,0)	1,0	0,7	0,7
p _{ирж-држ}	0,9	0,6	0,7	—	—	—
Примечание – ИРЖ – интестинальный РЖ; ДРЖ – диффузный РЖ.						

Различий по частоте генотипов между разными морфологическими видами рака: 1 – интестинальный РЖ (аденокарциномы разной степени дифференцировки) и 2 – диффузный РЖ (низкодифференцированная опухоль с перстневидными клетками, перстневидноклеточный рак и недифференцированная опухоль) не обнаружено (см. таблицу 5.42). Не выявлено различий и по стадиям заболевания, а также морфологическому типу опухоли при сравнении объединённого варианта с редким аллелем del (ins/del + del/del) с ins/ins генотипом.

5.2.4 Полиморфизм ARG72PRO 4 экзона антионкогена TP53

По полиморфизму ARG72PRO 4 экзона антионкогена TP53 в контрольной группе частота генотипов соответствовала равновесию Харди – Вайберга ($\chi^2 = 0,44$). Частота аллеля pro составила 34,7 %, а аллеля arg – 65,3 %.

В группе с РЖ генотип pro/pro выявлен у 4-х человек (5,0 %), pro/arg генотип в 45,0 % случаев (36 человек) и генотип arg/arg у 40 пациентов (47,1 %). Статистически достоверной разницы между генотипами в группах контроля и РЖ

не получено. Частота аллеля pro составила 27,5 %, а аллеля arg – 72,5 %.

Распределение генотипов TP53 не отличалось в группе с РЖ и в контрольной группе (таблица 5.43).

Таблица 5.43 – Связь между ARG72PRO TP53 полиморфизмом и раком желудка в группах «случай» (N = 80) и «контроль» (N = 87) в клиническом исследовании (%)

Генотипы TP53	РЖ (1) (n = 80) n (%)	Контроль (2) (n = 87) n (%)	ОШ (95 % ДИ)	p ₁₋₂
pro/pro	4 (5,0)	10 (10,5)	0,45 (0,14–1,49)	0,2
pro/arg	36 (45,0)	46 (48,4)	0,87 (0,48–1,58)	0,7
arg/arg	40 (47,1)	39 (41,1)	1,44 (0,79–2,62)	0,2
Arg аллель	116 (72,5)	124 (65,3)	1,40 (0,89–2,22)	0,1
Pro аллель	44 (27,5)	66 (34,7)	0,71 (0,45–1,13)	

У мужчин и женщин достоверно чаще встречались генотипы pro/arg (51,1 % и 37,1 %) и arg/arg (40,0 % и 62,9 %), в сравнении с pro/pro генотипом TP53 (8,9 % и 0 %, $p < 0,001$). Однако все носители pro/pro генотипа TP53 оказались мужчинами (таблица 5.44).

Таблица 5.44 – Частота аллелей и генотипов TP53 у мужчин (N = 45) и женщин (N = 35) с раком желудка (%)

Генотипы TP53	Пациенты с РЖ, n (%)		
	мужчины	женщины	p _{м-ж}
pro/pro	4 (100)	0	0,03
pro/arg	23 (63,9)	13 (36,1)	0,02
arg/arg	18 (45,0)	22 (55,0)	0,4
Всего:	45 (56,3)	35 (43,8)	0,1
Pro аллель	31 (34,4)	13 (18,6)	0,001
Arg аллель	59 (65,6)	57 (81,4)	0,8

У носителей гетерозиготного варианта pro/arg доля мужчин была также выше, чем женщин (63,9 % против 36,1 %, $p = 0,02$) (см. таблицу 5.44). Логично,

что среди носителей Pro аллеля мужчин оказалось достоверно больше, чем женщин (34,4 % против 18,6 %, $p = 0,001$) (см. таблицу 5.44).

Анализ частоты генотипов TP53 проводился между мужчинами и женщинами с РЖ и мужчинами и женщинами из контрольной группы (таблица 5.45). Во всех группах гомозиготный вариант pro/pro встречался реже, чем остальные варианты гена TP53 (см. таблицу 5.45). Выявлены различия для pro/pro генотипа между женщинами с РЖ и женщинами из контрольной группы (0 против 14,3 %, $p = 0,02$) (см. таблицу 5.45). Возможно, что редкий аллель Pro несёт в себе протективную функцию у женщин. Так, доля женщин с arg/arg генотипом достоверно выше в группе «случай» (62,9 %), чем в группе «контроль» (35,7 %, $p = 0,02$) (см. таблицу 5.45).

Таблица 5.45 – Частота генотипов TP53 у пациентов с раком желудка и в контрольной группе в зависимости от пола (%)

Группы	Генотипы TP53, n (%)					
	pro/pro (1)	pro/arg (2)	arg/arg (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
(1) Мужчины – РЖ	4 (8,9)	23 (51,1)	18 (40,0)	< 0,001	< 0,001	0,3
(2) Мужчины – контроль n	4 (7,5)	25 (47,2)	24 (45,3)	< 0,001	< 0,001	0,8
(3) Женщины – РЖ	0	13 (37,1)	22 (62,9)	< 0,001	< 0,001	0,03
(4) Женщины – контроль	6 (14,3)	21 (50,0)	15 (35,7)	< 0,001	0,03	0,2
p ₁₋₂	0,8	0,7	0,6	—	—	—
p ₁₋₃	0,07	0,2	0,05	—	—	—
p ₂₋₄	0,3	0,8	0,3	—	—	—
p ₃₋₄	0,02	0,3	0,02	—	—	—

Генотипы с редким аллелем Pro были объединены в одну группу (pro/pro + arg/arg). У мужчин с РЖ объединённый вариант с редким аллелем Pro (pro/pro + arg/arg) встречался чаще, чем arg/arg вариант (60,0 % против 40,0 %, $p = 0,06$) (таблица 5.46). У женщин с РЖ, наоборот, pro/pro + arg/arg вариант встречался реже (37,1 %), чем гомозиготный arg/arg вариант (62,9 %, $p = 0,03$), а у женщин без РЖ объединённый вариант с редким аллелем Pro был выявлен достоверно чаще (64,3 %), чем arg/arg генотип TP53 (35,7 %, $p = 0,01$) (см. таблицу 5.46).

У мужчин не выявлено различий между группами «случай» и «контроль». У женщин с РЖ объединённый вариант pro/pro + pro/arg встречался реже (37,1 %), чем в контроле (64,3 %, $p = 0,02$). У мужчин с РЖ генотипы pro/pro + pro/arg встречались чаще (60,0 %), чем у женщин (37,1 %, $p = 0,05$) (см. таблицу 5.46).

Таблица 5.46 – Частота объединённого варианта (pro/pro + arg/arg) и arg/arg варианта генотипа TP53 у пациентов с раком желудка и в контрольной группе в зависимости от пола (%)

Группы	Генотипы гена TP53		
	pro/pro + pro/arg (1) n (%)	arg/arg (2) n (%)	p ₁₋₂
(1) Мужчины – РЖ	27 (60,0)	18 (40,0)	0,06
(2) Мужчины – контроль	29 (54,7)	24 (45,3)	0,3
(3) Женщины – РЖ	13 (37,1)	22 (62,9)	0,03
(4) Женщины – контроль	27 (64,3)	15 (35,7)	0,01
p ₁₋₂	0,6		—
p ₁₋₃	0,05		—
p ₂₋₄	0,3		—
p ₃₋₄	0,02		—

Частота генотипов TP53 была проанализирована в двух возрастных группах (27–50 лет и старше 50 лет), при этом гомозиготный вариант arg/arg и гетерозиготный вариант pro/arg встречались достоверно чаще, чем гомозиготный вариант pro/pro (таблица 5.47).

Таблица 5.47 – Частота аллелей и генотипов TP53 у пациентов с раком желудка в возрастных группах 27–50 лет (N = 15) и старше 50 лет (N = 65) (%)

Генотипы TP53	Пациенты с РЖ, n (%)	
	27–50 лет	старше 50 лет
pro/pro (1)	1 (6,7)	3 (4,6)
pro/arg (2)	7 (46,7)	29 (44,6)
arg/arg (3)	7 (46,7)	33 (50,8)
Pro аллель	9 (30,0)	35 (26,9)

Продолжение таблицы 5.47

Генотипы TP53	Пациенты с РЖ, n (%)	
	27–50 лет	старше 50 лет
Arg аллель	21 (70,0)	95 (73,1)
p ₁₋₂	0,02	< 0,001
p ₁₋₃	0,02	< 0,001
p ₂₋₃	1,0	0,8
p _{pro-arg}	< 0,001	< 0,001

Показатели биомаркёров «ГастроПанели» у пациентов с РЖ в зависимости от генотипа TP53

В группе РЖ средние значения ПГІ, ПГІІ, соотношения ПГІ/ПГІІ и гастрин-17 не отличались при разных генотипах гена TP53 (таблица 5.48).

Таблица 5.48 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при генотипах TP53 у пациентов с раком желудка ($M \pm \delta$)

Биомаркеры «ГастроПанели»	Генотипы TP53					
	pro/pro (1)	pro/arg (2)	arg/arg (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ПГІ мкг/л Me (25 %; 75 %)	204,4 ± 172,6 182,3 (52,4; 378,5)	68,7 ± 60,1 50,0 (21,3; 95,7)	98,5 ± 102,1 73,0 (18,8; 149,6)	0,07	0,1	0,5
ПГІІ мкг/л Me (25 %; 75 %)	53,9 ± 61,5 34,1 (9,5; 118,3)	19,7 ± 29,5 12,3 (7,1; 18,6)	17,9 ± 16,9 11,4 (5,7; 25,2)	0,2	0,2	0,9
ПГІ/ІІ Me (25 %; 75 %)	4,6 ± 1,3 4,6 (3,3; 5,9)	5,4 ± 4,2 4,6 (2,0; 7,4)	6,4 ± 4,5 7,1 (1,6; 10,8)	0,4	0,6	0,5
Гастрин-17 пмоль/л Me (25 %; 75 %)	9,5 ± 9,1 6,6 (2,7; 19,1)	20,9 ± 21,5 12,6 (3,5; 32,4)	19,2 ± 18,9 11,2 (5,1; 28,4)	0,9	0,3	0,9

По уровням ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ были сформированы следующие группы: 2 группы с показателями ПГІ – до 30 и более 30 мкг/л, с соотношением ПГІ/ПГІІ менее и более 3-х. У пациентов с РЖ при всех показателях ПГІ и

соотношения ПГІ/ПГІІ генотип pro/pro встречался достоверно реже, чем другие генотипы TP53.

С целью выявления различий по частотам генотипов при пониженных, нормальных и высоких показателях ПГІ были сформированы три группы (до 50 мкг/л, в пределах от 51 до 160 мкг/л и выше 160 мкг/л) (таблица 5.49).

Таблица 5.49 – Уровни ПГІ при генотипах TP53 у пациентов с раком желудка

Генотипы TP53	Показатель ПГІ, мкг/л, n (%)					
	до 50 (1)	51–160 (2)	> 160 (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
pro/pro	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	1,0	0,5	0,5
pro/arg	18 (50,0)	17 (47,2)	1 (2,8)	0,8	< 0,001	< 0,001
arg/arg	15 (40,5)	14 (37,8)	8 (21,6)	0,8	0,08	0,1

У носителей гетерозиготного варианта pro/arg признаки фундальной атрофии разной степени выраженности (ПГІ менее 50 мкг/л) и нормальные показатели ПГІ встречались чаще (52,3 % и 53,1 %), чем высокие значения (более 160 мкг/л) (9,1 %, $p < 0,001$) (см. таблицу 5.49).

Ассоциации стадии заболевания, морфологического варианта опухоли и генотипа TP53 у пациентов с РЖ

У носителей гетерозиготного варианта pro/arg в 66,7 % случаев диагноз рака желудка был установлен на III и IV стадиях заболевания, в сравнении с I и II стадиями (25 %, $p = 0,009$) (таблица 5.50). У пациентов с РЖ I–II стадиями заболевания достоверно чаще встречался arg/arg генотип, а у пациентов с III–IV стадиями pro/arg генотип TP53 (см. таблицу 5.50).

Различий по частотам генотипов между разными морфологическими видами рака: 1 – интестинальный РЖ (аденокарциномы разной степени дифференцировки) и 2 – диффузный РЖ (низкодифференцированная опухоль с перстневидными клетками, перстневидноклеточный рак и недифференцированная опухоль) не было обнаружено (см. таблицу 5.50).

Таблица 5.50 – Генотипы TP53 при разных стадиях заболевания и морфологических типах у пациентов с раком желудка (%)

Группы	Геонтипы TP53, n (%)					
	pro/pro (1)	pro/arg (2)	arg/arg (3)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Стадии заболевания (T)						
I–II (1)	1 (6,3)	4 (25,0)	11(68,8)	0,2	0,001	0,2
III–IV (2)	1 (3,0)	22 (66,7)	10 (30,3)	< 0,001	0,004	0,004
p ₁₋₂	0,6	0,009	0,01	—	—	—
Морфологический вариант						
—	pro/pro (1) n (%)	pro/arg (2) n (%)	arg/arg (3) n (%)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ИРЖ N = 58	4 (6,9)	25 (43,1)	29 (50,0)	< 0,001	< 0,001	0,5
ДРЖ N = 22	0	11 (50,0)	11 (50,0)	< 0,001	< 0,001	1,0
p _{ирж-држ}	0,2	0,6	1,0	—	—	—
Примечание – ИРЖ – интестинальный РЖ; ДРЖ – диффузный РЖ.						

РЕЗЮМЕ

В результате проведения анализа частоты аллелей и генотипов генов провоспалительных цитокинов (IL1B и IL6), а также генов, контролирующих клеточный цикл и апоптоз (CASP8 и TP53) у пациентов с раком желудка в клиническом исследовании «случай-контроль» выявлены половые различия для полиморфизма гена IL6 и TP53. Так, частота G/G генотипа IL6 у женщин оказалась выше в группе с раком желудка, чем в контроле (41,72 % против 18,4 %, p = 0,03). Более того, среди пациентов с РЖ носителей гомозиготного варианта C/C женщин оказалось в два раза меньше (30,0 %), чем мужчин (70,0 %, p = 0,02).

У женщин с раком желудка не был выявлен pro/pro генотип TP53 в сравнении с женщинами из группы контроля (0 против 14,3 %, p = 0,02). И, наоборот, доля женщин с arg/arg генотипом достоверно выше в группе «случай» (62,9 %), чем в группе «контроль» (35,7 %, p = 0,02). Это даёт основание предположить, что редкий аллель Pro несёт в себе протективную функцию в

плане формирования РЖ, особенно у женщин. Так, среди пациентов с раком желудка все носители pro/pro генотипа TP53 оказались мужчинами и доля мужчин носителей гетерозиготного варианта pro/arg была также в два раза выше, чем у женщин ($p = 0,02$). Логичным оказалось большая доля мужчин с раком желудка среди носителей редкого аллеля Pro, чем женщин ($p = 0,001$). Эти тенденции сохранялись и при сравнении объединённого варианта с редким аллелем Pro (pro/pro + pro/arg) с arg/arg генотипом TP53.

При анализе показателей биомаркеров атрофии при разных генотипах IL6 было выявлено, что у пациентов с раком желудка с серологическими признаками фундального атрофического гастрита ($\text{ПГІ/ПГІІ} \leq 3$) G/G генотип встречался достоверно чаще (57,1 %), чем генотип C/C (17,9 %, $p = 0,004$) и C/G генотип (25,0 %, $p = 0,02$). С другой стороны, у носителей гомозиготного варианта генотипа G/G признаки фундальной атрофии встречались чаще (53,3 %), чем нормальный уровень (26,7 %, $p = 0,04$) и высокий уровень ПГІ (20,0 %, $p = 0,01$). Полученные результаты указывают на возможную роль генотипа G/G гена IL6 в формировании ракового фенотипа гастрита. Более того у пациентов с запущенными стадиями заболевания (III–IV) гомозиготный вариант генотипа G/G встречался достоверно чаще, чем вариант C/C (48,5 % против 18,2 %, $p = 0,01$).

При сравнительном анализе частоты генотипов IL1B, включая объединённый вариант с редким аллелем T (T/T + C/C) у пациентов с РЖ с контролем, не выявлено значимой разницы. Не выявлено различий по частоте генотипов IL1B между мужчинами и женщинами с раком желудка и из контрольной группы. У пациентов с раком желудка объединённый генотип с редким аллелем T (C/T + T/T) гена IL1B, с которым связывают повышенную продукцию IL-1 β , встречался достоверно чаще, чем гомозиготный C/C вариант ($p = 0,03$). При анализе биомаркеров атрофии при разных генотипах IL1B у пациентов с раком желудка при отсутствии признаков выраженной фундальной атрофии ($\text{ПГІ} > 30$ мкг/л, соотношение $\text{ПГІ/ПГІІ} > 3$) редкий гомозиготный вариант генотипа T/T встречался в 4 раза реже, чем гетерозиготный вариант C/T ($p < 0,001$) и распространённый C/C генотип ($p < 0,001$). У пациентов с раком желудка носителей гомозиготного генотипа T/T признаки фундальной атрофии

разной степени выраженности встречались в 6 раз чаще, чем высокие показатели ПГИ (более 160 мкг/л, $p = 0,03$). Таким образом, полиморфизм -511C/T (rs16944) гена IL1B вносит вклад в формирование ракового фенотипа гастрита.

Не найдено связи полиморфизма rs3834129 гена CASP8 с риском РЖ. Не обнаружено также различий по частоте всех проанализированных генотипов с разными морфологическими вариантами рака.

5.3 Персонализированный алгоритм формирования групп риска рака желудка

На основании результатов исследования был разработан персонализированный алгоритм формирования групп риска рака желудка.

Необходимо отметить, что пациенты с симптомами тревоги (признаки кровотечения из желудочно-кишечного тракта, потеря веса, внезапные боли в животе, симптомы обструкции, необъяснимая анемия и т. д.) направляются на гастроскопию без предварительных тестов, включая и тесты на *H.pylori* инфекцию.

Низкий риск рака желудка

Пациенты с нормальными показателями пепсиногенов и гастрин-17, а также отсутствием антител к *H.pylori* попадают в группу со «здоровой» слизистой оболочкой желудка при условии, что пациент не принимает постоянно НПВП или другие препараты, повреждающие слизистую, не курит, если у пациента не отягощена наследственность по раку желудка и если пациент – носитель распространённого C/C генотипа IL1B. В данной ситуации гастроскопия не несёт клинически важной информации и проводится дифференциальный диагноз с другими заболеваниями (целиакия, лактозная непереносимость, ЖКБ и т. д.) (рисунок 5.2.).

У пациента с нормальными показателями пепсиногенов (уровень ПГИ может быть повышен) и наличием антител к *H.pylori* имеют место серологические признаки неатрофического антрального гастрита, ассоциированного с *H.pylori* инфекцией. В случае повышенного уровня ПГИ возможен риск эрозивно-язвенных

повреждений слизистой оболочки желудка. Гастроскопия у таких пациентов проводится по усмотрению врача и с учетом анамнеза и клиники. Необходимо проведение эрадикационной терапии *H.pylori* инфекции (см. рисунок 5.2.).



Рисунок 5.2 – Группы с низким риском рака желудка

Средний риск рака желудка

Пациенты с показателями ПГІ в пределах 31–50 мкг/л и/или соотношения ПГІ/ПГІІ в пределах 3–5 при наличии антител к *H.pylori* попадают в группу умеренного фундального атрофического гастрита, ассоциированного с *H.pylori* инфекцией. Изолированное снижение уровня гастрина-17 указывает на наличие возможного антрального атрофического гастрита на фоне *H.pylori* инфекции, при серологическом её подтверждении. В этой ситуации показано проведение эрадикационной терапии *H.pylori* инфекции и рекомендуется повторный анализ биомаркеров (ПГІ, ПГІІ) и определение стимулированного гастрина-17 (если изначально определялся только его базальный уровень). При сохранении пониженных показателей биомаркеров рекомендуется проведение гастроскопии с

взятием множественной биопсии и последующей стратификацией риска рака желудка с учетом оценочных морфологических систем OLGA и OLGIM. При стадии атрофического гастрита I–II, что соответствует среднему риску рака желудка, пациент требует динамического наблюдения с эндоскопическими и морфологическими исследованиями (рисунок 5.3.).

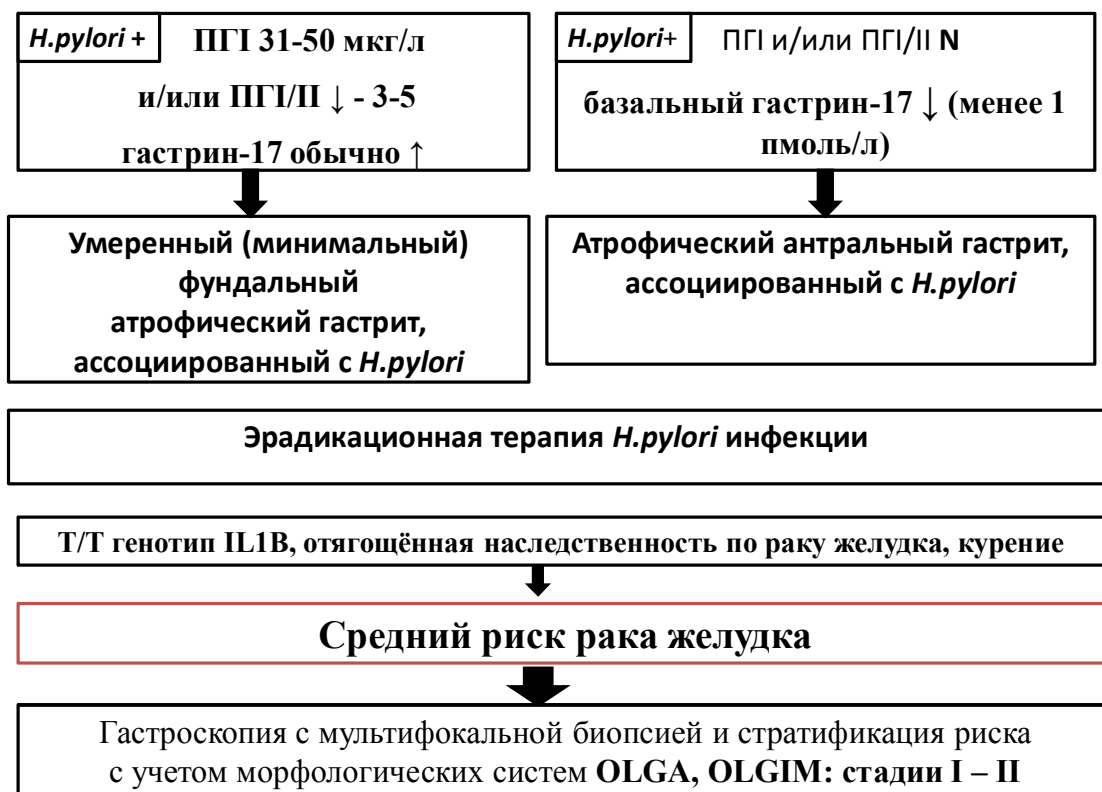


Рисунок 5.3 – Группы с средним риском рака желудка

Высокий риск рака желудка

Низкие показатели пепсиногенов (ПГІ менее 30 мкг/л и соотношения ПГІ/ПГІІ менее 3, гастрин-17, как правило, повышен), независимо от наличия *H.pylori* инфекции, свидетельствуют о серологических признаках выраженного фундального атрофического гастрита. Уровень ПГІ менее 8,3 мкг/л и гастрин-17 выше 52,4 пмоль/л указывают на аутоиммунный фенотип фундального атрофического гастрита. При снижении уровня всех биомаркеров имеет место мультифокальный атрофический гастрит (атрофия в теле и в антральном отделе). У пациентов с вышеуказанными показателями биомаркеров необходима гастроскопия с множественной биопсией и индивидуальной стратификацией

риска рака желудка, согласно морфологическим системам OLGA и OLGIM. Стадия гастрита III–IV соответствует высокому риску рака желудка. Для верификации аутоиммунного гастрита рекомендовано провести анализ на антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору, а также определить уровень витамина B₁₂. Пациенты с высоким риском рака желудка требуют динамического наблюдения с эндоскопическими и морфологическими обследованиями. В случае выявления *H.pylori* инфекции проводится эрадикационная терапия и заместительная терапия витамином B₁₂ при его дефиците (рисунок 5.4.).



Рисунок 5.4 – Группы с высоким риском рака желудка

РЕЗЮМЕ

Таким образом, персонифицированный алгоритм позволяет сформировать группы риска рака желудка на основе серологических показателей, а также с учетом генетических параметров и данных о наследственной отягощённости.

Лица с выявленными предраковыми состояниями требуют наблюдения с использованием эндоскопических и морфологических исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронический атрофический гастрит (ХАГ), ассоциированный с *H.pylori* инфекцией, является основным предраковым состоянием и играет важную роль в развитии интестинальной формы рака желудка [5; 16; 44; 246].

Процесс формирования РЖ длительный, с закономерным развитием ряда последовательных морфологических стадий, начиная от поверхностного гастрита, ассоциированного с *H.pylori* инфекцией, развития атрофии, кишечной метаплазии, прогрессирующей дисплазии и, заканчивая аденокарциномой [89]. На процесс канцерогенеза в желудке уходят десятилетия, при прогрессивном укорочении временных промежутков между последующими стадиями. Считается, что в среднем, в течение жизни половина случаев *H.pylori* инфекции приведёт к развитию атрофического гастрита, а примерно у 10 % инфицированных субъектов, в конечном счёте, разовьётся средняя или тяжелая атрофия [246]. По мнению экспертов, риск РЖ будет зависеть от степени и распространённости атрофических изменений в слизистой желудка, а также наличия и типа кишечной метаплазии [133; 231].

Ещё в 80-х годах было показано, что при развитии мультифокального атрофического гастрита независимо от наличия *H.pylori* инфекции, риск развития РЖ в 90 раз выше, чем у лиц с нормальной слизистой [126]. Так как основная масса пациентов с РЖ обращаются к врачу на поздних стадиях заболевания, особо актуальным и важным является активное выявление групп пациентов с повышенным риском РЖ и разработке у них мероприятий по диагностике, мониторингу и лечению.

Неинвазивные методы с определением уровня пепсиногенов, гастрина-17 и антител к *H.pylori* в сыворотке крови широко используются для серологического выявления атрофического гастрита как основного предракового состояния [40; 180; 224; 230; 262; 279]. Распространённость атрофического гастрита отличается в разных странах и увеличивается с возрастом. Так, по данным международных исследований распространённость атрофического гастрита оказалась выше в Алжире (10,4 % и 16,0 % в возрастных группах 25–34 и 55–64 лет,

соответственно) и в Японии, чем в Европе и США [283]. Вариабельность в уровне распространённости атрофического гастрита как между популяциями, так и внутри популяционных групп, зависит от социально-экономических показателей, гетерогенности исследуемых популяций, размеров выборки и вариаций в определении предраковых изменений слизистой желудка и от использования отрезных точек фиксируемых показателей [259; 301]. Так как в России количество работ, посвященных частоте атрофического гастрита ограничено, одной из задач настоящего исследования было изучить частоту и особенности атрофического гастрита у жителей г. Новосибирска как в случайной выборке 45–69 лет, так и в текущей клинической практике у пациентов широкого возрастного диапазона (18–83 лет). Признано во всем мире, что *H.pylori* инфекция является основной причиной развития атрофического гастрита [142; 246]. По данным целого ряда исследований, инфекция, вызванная CagA-позитивным штаммом *H.pylori* была ассоциирована с повышенным риском развития тяжёлого ХАГ и дистального РЖ [5; 69; 169]. В работах, выполненных в нашем институте, была показана высокая инфицированность CagA позитивным штаммом *H.pylori* среди взрослых во всех регионах Сибири [34]. Учитывая высокую распространённость *H.pylori* инфекции (в том числе CagA позитивной) в разных регионах Сибири, логично было ожидать высокую частоту атрофического гастрита, особенно в старших возрастных группах. Действительно, по результатам настоящего исследования, в случайной выборке жителей Новосибирска 45–69 лет при 86,6 % выявлении антител к *H.pylori* (в том числе в 71,4 % CagA-позитивного штамма) частота выраженного фундального атрофического гастрита составила 10,2 % и оказалась выше, чем в большинстве европейских стран и США. В качестве отрезной точки для ПГІ в настоящей работе был использован уровень менее 30 мкг/л, рекомендуемый производителем в качестве диагностического критерия выраженной фундальной атрофии. Серологические признаки возможной атрофии тела желудка (уровень ПГІ в пределах 31–50 мкг/л) были выявлены ещё в 7,7 % случаев, увеличивая до 17,9 % группу лиц с риском развития РЖ. В исследованиях, проведенных в некоторых сибирских регионах, частота выявления атрофического гастрита была также высока, причём у монголоидного населения Якутии этот показатель

оказался выше, чем в восточноазиатских популяциях [30]. По данным популяционного исследования с использованием серологических биомаркеров, проведённого в Санкт-Петербурге были выявлены также высокая частота *H.pylori* инфекции (76,7 %) и атрофического гастрита (10,8 %) [310]. По данным европейских исследований уровни инфицированности *H.pylori* и распространённости атрофического гастрита гораздо ниже. Так, в финском исследовании с использованием панели биомаркеров среди 4 256 финских взрослых волонтеров в возрасте 18–92 лет (средний возраст 56 лет) уровень *H.pylori* инфекции составил 19,0 % во всей изученной популяции, а распространённость умеренного или тяжелого АГ тела желудка – 6 % (110 человек) среди лиц в возрасте 60 лет и старше [242].

Необходимо отметить, что эпидемиология *H.pylori* изменилась за последнее десятилетие со снижением распространённости инфекции во многих странах [276]. В развитых странах Северной Европы и Северной Америки только одна треть взрослого населения инфицирована *H.pylori*, тогда как на юге и востоке Европы, юге Африки и в Азии распространённость *H.pylori* инфекции зачастую выше 50 % [106]. В Японии при распространённости инфекции менее 20 % у 20-ти летних субъектов, отмечается рост до 80 % у лиц старше 40 лет, а в Корее 90 % асимптомных взрослых старше 20 лет инфицированы *H.pylori* [200; 220; 234]. В настоящем исследовании, доля инфицированных *H.pylori* также возрастала с возрастом. Так, среди 213 человек, инфицированных *H.pylori*, 56,8 % оказались в возрасте 60–69 лет и 26,3 % в возрасте 45–54 лет ($p < 0,001$). Считается, что увеличение распространённости инфекции с возрастом связано с эффектом различий когорт рождения, а не с поздним инфицированием [234; 237; 239].

Были проанализированы показатели неинвазивной диагностики фенотипа гастрита с помощью тест-системы «ГастроПанель» у 1 613 человек – жителей Новосибирска в возрасте 18–83 лет в текущей клинической практике за 10-ти летний период наблюдения (с 2007 по 2017 гг.). Антитела к *H.pylori* в диагностически значимом титре были выявлены в 59,4 % случаев, что меньше в сравнении со случайной выборкой жителей Новосибирска, но также с высоким

представительством цитотоксического CagA позитивного штамма (70 %). Это можно объяснить тем, что у части пациентов антитела к *H.pylori* могли исчезнуть на фоне выраженного атрофического гастрита или после успешно проведённой эрадикационной терапии. Известно, что на поздних стадиях атрофического гастрита *H.pylori* инфекция может спонтанно исчезать, однако риск РЖ в этом случае возрастает [203; 231; 264]. Более того, не все пациенты с аутоиммунным гастритом могут быть инфицированы *H.pylori*.

В текущей клинической практике за 10 лет наблюдения доля лиц с признаками выраженного фундального АГ варьировала от 7,1 % до 13,4 % и составила 9,3 % за весь период времени. Ещё у 9,2 % обследованных уровень ПГІ оказался в пределах 31–50 мкг/л, что свидетельствует о наличии умеренного фундального атрофического гастрита. Согласно данным, полученным в исследованиях из Азии, считается, что соотношение ПГІ/ПГІІ является наиболее надёжным биомаркером атрофии тела желудка, чем один ПГІ [186; 193]. В настоящем исследовании, низкий показатель соотношения ПГІ/ПГІІ был выявлен в 11,0 % за 10 лет наблюдения. Соотношение ПГІ/ПГІІ в пределах 3–5 (возможная фундальная атрофия) было выявлено ещё в 12,8 %. Таким образом, 23,8 % обследованных с атрофией фундального отдела желудка разной степени выраженности, попали в группу риска РЖ и требовали более тщательного обследования у них. Инфицированность *H.pylori* была ассоциирована с более высоким уровнем ПГІ как в свободной выборке жителей Новосибирска, так и в текущей клинической практике. Уровень ПГІІ в сыворотке крови указывает на «активность» *H.pylori* инфекции, имеет тенденцию повышаться при активном гастрите и является дополнительным индикатором продолжающейся инфекции [262]. В настоящем исследовании уровень ПГІІ был достоверно выше как при наличии IgG антител к *H.pylori*, так и антител к CagA белку. При этом, доля лиц с высоким уровнем ПГІІ (> 16 мкг/л) составила 32,7 %. А вот соотношение ПГІ/ПГІІ оказалось достоверно ниже ($8,0 \pm 6,2$) у инфицированных, чем у неинфицированных лиц ($10,7 \pm 6,6$, $p < 0,001$). Различия по уровню гастрин-17 в зависимости от *H.pylori* и CagA статуса не были выявлены.

Серологические признаки антрального атрофического гастрита (гастрин-17 менее 1 пмоль/л) выявлены в 3,7 % случаев в случайной выборке жителей Новосибирска и в 10,5 % у пациентов в текущей клинической практике. Только в текущей клинической практике у 0,5 % обследованных выявлены признаки мультифокальной атрофии с самым высоким риском развития РЖ без разницы между полами и возрастными группами.

По результатам настоящего исследования среди лиц с признаками фундального атрофического гастрита доля лиц старшего возраста оказалась выше. Так, ПГІ мене 30 мкг/л выявлен в 40,0 % у лиц 65–69 лет в сравнении с 12,0 % у лиц 45–49 лет ($p = 0,03$) в случайной выборке жителей Новосибирска. В клинической практике заметный и прогрессирующий прирост частоты выявления выраженного фундального атрофического гастрита (низких показателей ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ) начинается после 40 лет. Также были выявлены достоверные различия между возрастной группой моложе 40 лет и группой старше 60 лет: для низкого уровня ПГІ (5,4 % против 15,8 %, $p < 0,001$) и для низкого соотношения ПГІ/ПГІІ (7,2 % против 16,5 %, $p < 0,001$). Прирост случаев рака желудка начинается в возрасте 45–59 лет по данным регистра рака в Новосибирске [29]. Поэтому активное выявление атрофического гастрита, как основного предракового состояния, должно начинаться на 10 лет ранее развития возможной выраженной атрофии и 15–20 лет ранее развития рака желудка, т. е. в возрасте 35–40 лет.

Во всем мире, заболеваемость раком желудка интестинального типа, приблизительно в два раза выше у мужчин, чем у женщин. Возможно, это различие является следствием протективного действия эстрогенов у женщин [275]. В настоящем исследовании средние значения ПГІ не отличались у мужчин и женщин, а средний уровень гастрин-17 оказался меньше ($10,7 \pm 17,9$) пмоль/л у мужчин, чем у женщин ($16,3 \pm 22,7$, $p = 0,033$) в случайной выборке жителей Новосибирска. В текущей клинической практике средний уровень ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ оказались выше у мужчин ($111,4 \pm 65,9$) мкг/л и ($9,7 \pm 6,6$), чем у женщин ($96,3 \pm 59,4$) мкг/л и ($8,8 \pm 6,5$), $p < 0,001$ и $p = 0,039$, соответственно). Закономерным оказался и более высокий средний показатель

гастрина-17 у женщин, чем у мужчин ($14,5 \pm 22,5$) пмоль/л против ($10,2 \pm 14,7$) пмоль/л, $p = 0,001$). Признаки фундальной атрофии разной степени выраженности (ПГІ до 50 мкг/л) примерно одинаково встречались у мужчин и женщин. Соотношение ПГІ/ПГІІ менее 3 в 2 раза чаще встречалось у женщин, чем у мужчин ($p = 0,001$). Возможно, это связано с тем, что в настоящем исследовании количество молодых мужчин было больше, чем женщин. Так, 31,5 % мужчин моложе 40 лет были обследованы в сравнении с 20,3 % женщин ($p < 0,005$).

Наряду с тем, что текущая неинвазивная оценка состояния желудка выявляет предраковые состояния, не менее важно, что более чем у четверти обследованных выявлены состояния, несущие риски развития эрозивно-язвенных повреждений желудка («гиперсекреция» – высокий уровень ПГІ, активная *H.pylori*-инфекция – высокий уровень ПГІІ), также требующие профилактических мероприятий во всех возрастных группах. Так, высокий показатель ПГІ более 160 мкг/л, ассоциированный с риском эрозивно-язвенных повреждений обнаружен в 13,4 % случаев в случайной выборке жителей Новосибирска без разницы между мужчинами и женщинами и в 15,7 % случаев у пациентов в текущей клинической практике с преобладанием мужчин, чем женщин (19,1 % против 14,2 %, $p = 0,04$).

Для изучения особенностей хронического атрофического гастрита 92 пациента со средним возрастом ($56,9 \pm 11,2$) лет, с выявленными серологическими признаками атрофического гастрита разной степени и локализации были проконсультированы и обследованы более детально. Средний уровень ПГІ в анализируемой группе составил ($44,3 \pm 42,1$) мкг/л, ПГІІ – ($8,6 \pm 7,3$) мкг/л, соотношения ПГІ/ПГІІ – $6,8 \pm 6,2$ и гастрин-17 – ($22,7 \pm 32,3$) пмоль/л. В 54,8 % случаев выявлены антитела IgG к *H.pylori* в этой группе. Однако более 50 % пациентов с серологическими признаками атрофии не проводили эрадикационную терапию. Доказано, что эрадикация *H.pylori* может уменьшить риск развития рака, но этот эффект сильно ограничен у пациентов с предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка [63; 151; 158]. Поэтому эксперты киотского консенсуса с высоким уровнем доказательности и согласованности пришли к выводу, что поиск и скрининг

H.pylori ассоциированного гастрита предпочтительно проводить в возрасте, когда новое инфицирование менее вероятно (> 12 лет) и до развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии [181].

В настоящей работе в исследуемой группе у пациентов в большинстве случаев (70,9 %) по данным ФГДС описаны визуальные признаки атрофии слизистой оболочки желудка. Однако обычная эндоскопия не подходит для диагностики атрофии и кишечной метаплазии. Поэтому, биопсия остаётся обязательной процедурой, позволяющей судить о гистоморфологической структуре слизистой желудка в соответствии с сиднейской классификацией [85; 181; 243]. При этом точная гистологическая оценка гастрита требует проведения биопсии не менее чем в 5 точках, как в антруме, так и в теле желудка, в т. ч. обязательно – в области угла желудка [181]. В настоящем исследовании у пациентов с морфологическим подтверждением атрофических изменений разной степени выраженности, включая кишечную метаплазию и дисплазию, средние показатели ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ оказались почти в два раза меньше, в сравнении с теми, у кого атрофия не подтвердилась при гистологическом исследовании. Однако уровень гастрин-17 не отличался в зависимости от морфологического подтверждения атрофии. Если базальный или тощачовый уровень гастрин-17 зависит от секреции соляной кислоты, то постпрандиальный (после приёма пищи или белковой стимуляции) в большей степени отражает морфологическое состояние слизистой антрального отдела желудка [295]. Поэтому, базальный гастрин-17 является менее надёжным показателем в плане диагностики атрофии антрального отдела, что требует в свою очередь определения стимулированного или постпрандиального гастрин-17.

В итоге, в настоящем исследовании у пациентов с признаками выраженной фундальной атрофии ($\text{ПГІ} \leq 30$ мкг/л и/или соотношение $\text{ПГІ/ПГІІ} < 3$) предраковые изменения слизистой желудка подтверждены морфологически в 95,1 % случаев, включая кишечную метаплазию (в 46,2 %) и дисплазию лёгкой степени (в 20,5 % случаев). Выявлен также один случай низкодифференцированной аденокарциномы.

Аутоиммунные реакции также лежат в основе этиопатогенеза атрофии фундального отдела желудка. Со временем происходит утрата париетальных и главных клеток с последующим развитием гипохлоргидрии и ахлоргидрии, что отражается на уровне ПГІ в сыворотке крови [62; 213; 246]. С клинической точки зрения дополнительно к нарушению абсорбции витамина В₁₂ и развитию пернициозной анемии, аутоиммунный гастрит (АИГ) связан с повышенным риском развития двух различных неопластических заболеваний: карциноида (нейроэндокринной опухоли) и аденокарциномы желудка [123; 213; 296]. Данные по распространённости аутоиммунного гастрита достаточно трудно получить, так как большинство пациентов длительное время являются асимптомными или имеют неспецифические клинические проявления. Многие исследования, изучавшие распространённость пернициозной анемии или атрофического гастрита не могут отражать истинную распространённость аутоиммунного гастрита, так как пернициозная анемия является конечным проявлением заболевания, а атрофический гастрит чаще развивается на фоне хронической *H.pylori* инфекции [131]. По некоторым данным распространённость аутоиммунного гастрита варьируется от 2 % до 5 %, чаще встречается у женщин и в старших возрастных группах [131]. Традиционно АИГ ассоциирован с Северной Европой, но в последних исследованиях из Америки показана высокая распространённость пернициозной анемии у афроамериканских и латиноамериканских женщин [131]. В этом же исследовании, проведённом Zhang Y. и соавт., у пациентов во время проверки состояния здоровья антитела к париетальным клеткам (АПК) были обнаружены в 19,5 % с увеличением выявления с возрастом, а также у пациентов инфицированных *H.pylori*, но без половых различий. Исследование Cabrera de Leon и соавт., включавшее селективную выборку на Канарских островах в возрасте 18–75 лет, выявило наличие АПК в 7,8 % случаев, преимущественно у женщин и без различий по возрасту [112].

Считается, что гиперплазия энтерохромаффинных клеток является постоянной гистологической находкой у пациентов с аутоиммунным гастритом, даже на ранних стадиях [218]. Что касается антител к париетальным клеткам или

внутреннему фактору Касла, то они могут выявляться на поздних стадиях АИГ и, таким образом, часть пациентов с этой патологией могут оказаться серонегативными [225]. Поэтому выявление аутоиммунного фенотипа гастрита с помощью таких биомаркеров атрофии, как низкий уровень ПГІ и высокий уровень гастрина-17 в сыворотке крови является более доступным и ранним методом диагностики.

В настоящем исследовании в группе пациентов с серологическими признаками выраженного фундального атрофического гастрита (49 человек) у части из них проводился анализ на выявление антител к париетальным клеткам для верификации диагноза аутоиммунного гастрита. Подозрение на аутоиммунный фенотип гастрита возникло в 81 % случаев при сочетании низкого уровня ПГІ с выраженной гипергастринемией. В 100 % случаев у 18 человек диагноз АИГ был подтверждён выявлением антител к париетальным клеткам в диагностически значимом титре. Средний уровень ПГІ в этой группе составил $(10,1 \pm 7,3)$ мкг/л при медиане 8,3 мкг/л, а гастрина-17 – $(64,9 \pm 37,5)$ пмоль/л при медиане 52,4 пмоль/л, а также была выявлена прямая и тесная корреляционная связь уровня гастрина-17 с уровнем антител к париетальным клеткам ($r = 0,79^{***}$; $p = 0,01$). Поэтому для установления частоты возможного аутоиммунного гастрита по данным серологической диагностики в настоящей работе были приняты значения ПГІ ниже 8,3 мкг/л и гастрина-17 выше 52,4 пмоль/л. Таким образом, согласно полученным значениям при сочетании выраженной гипергастринемии с низким уровнем ПГІ, что предполагает аутоиммунный фенотип атрофического гастрита, частота аутоиммунного гастрита в случайной выборке жителей Новосибирска 45–69 лет составила 1,6 % и 1,7 % в текущей клинической практике с максимальной частотой – 2,7 % в 2015–2016 гг. без половых различий. По данным Venerito M. и соавт. оптимальные отрезные точки для определения выраженной фундальной атрофии при аутоиммунном гастрите для гастрина-17 оказались ниже и составили 19 пмоль/л (чувствительность 0,82 %; специфичность 0,76 %), а для ПГІ – выше и составили 50 мкг/л (чувствительность 0,96 %; специфичность 0,95 %) [213].

Атрофический гастрит, ассоциированный с *H.pylori* инфекцией и аутоиммунный *H.pylori* негативный гастрит различаются как серологически, так клинически и морфологически [213]. В популяциях с высокой распространённостью *H.pylori* инфекции роль последней в развитии аутоиммунного гастрита остаётся не совсем ясной. В некоторых исследованиях из Италии и Финляндии было продемонстрировано, что *H.pylori* инфекция является основной причиной атрофического гастрита в Европе, также в тех случаях, когда атрофия ограничена фундальной частью желудка и когда фенотип атрофического гастрита указывает на аутоиммунное заболевание [213; 290]. В этих исследованиях в 70–80 % случаев фундальная атрофия была связана с активной или прошлой *H.pylori* инфекцией [290]. Другими исследователями также продемонстрирована роль *H.pylori* инфекции как значимого триггерного фактора в патогенезе аутоиммунного гастрита [53; 152]. Результаты настоящего исследования не противоречат этим предположениям, поскольку аутоиммунный гастрит в половине случаев оказался ассоциированным с *H.pylori* инфекцией, а в четверти – с её CagA-позитивным штаммом. Считается, что в областях с высокой распространённостью *H.pylori* инфекции, иммунный ответ против антигенов *H.pylori* перекрёстно реагирует с антигенами – белками протонной помпы или белками, секретируемыми слизистой (внутренний фактор) [62]. Это в свою очередь приводит к повреждению желёз слизистой с последующим нарушением секреции соляной кислоты и развитием функциональной и морфологической атрофии. Вторая модель развивается независимо от наличия инфекции, так называемая «чистая» аутоиммунная реакция [62]. Некоторыми исследователями было показано, что пациенты с *H.pylori* негативным аутоиммунным гастритом имеют более выраженную атрофию (OR = 10,1; 95 % CI 1,9–54,1), кишечную метаплазию (OR = 26,9; 95 % CI 5,3–136,5), а также другие аутоиммунные заболевания (OR = 6,3; 95 % CI 1,3–29,8), по сравнению с пациентами с *H.pylori* ассоциированным атрофическим гастритом [213]. Можно предполагать, что эти лица будут иметь и более высокие риски развития рака желудка. В настоящей работе у всех пациентов с аутоиммунным гастритом морфологически подтверждена атрофия, в том числе с наличием кишечной метаплазии (в 52,6 %

случаев) и дисплазии легкой степени (в 10,5 % случаев). Однако только у 33,3 % пациентов с наличием антител к париетальным клеткам обнаружен дефицит витамина В₁₂. Не исключено, что дефицит витамина В₁₂ разовьется со временем у этих пациентов. Возможно, что большую диагностическую значимость имеют антитела к внутреннему фактору, которые не определялись в нашем исследовании. Хотя в некоторых работах показано, что антитела к внутреннему фактору определяются в 31–76 % пациентов с пернициозной анемией, а антитела к париетальным клеткам чаще связаны с атрофическим гастритом тела желудка при отсутствии анемии [53]. Поэтому, у лиц с подозрением на аутоиммунный гастрит должны определяться как антитела к париетальным клеткам, так и антитела к внутреннему фактору, так как выявление аутоантител может на годы опережать клинические проявления заболевания [86].

Обращает на себя внимание высокая частота асимптомного и малосимптомного течения фундального атрофического гастрита, в том числе аутоиммунного, что, несомненно, требует его активного скрининга. Так, в 64,5 % случаев в случайной выборке жителей Новосибирска и в 47,5 % случаев в клинической группе фундальный атрофический гастрит протекал бессимптомно и ещё 43,0 % пациентов жаловались лишь на редкую эпигастральную боль, незначительно влияющую на повседневную жизнь. Как *H.pylori* – ассоциированный, так и аутоиммунный фенотип фундального атрофического гастрита несет риск рака желудка и этот риск должен быть стратифицирован морфологически и с учетом наследственной отягощенности.

Учитывая длительность процессов канцерогенеза в желудка и их связь с *H.pylori* инфекцией, открываются возможности для раннего выявления предраковых изменений, а серологический скрининг с использованием набора биомаркеров может служить надежным индикатором предопухолевой патологии и раннего рака желудка [32; 246]. В рамках киотского консенсуса в 2014 г. экспертами из Азии и Европы была также дана высокая оценка серологическим тестам с использованием ПГІ, ПГІІ и антител к *H.pylori* в качестве определения индивидуального риска развития рака желудка [181]. Таким образом, тесты с использованием биомаркеров атрофии показали свою эффективность в качестве

инструментов неинвазивной диагностики не только у отдельных пациентов, но и в популяционных скринингах [232; 279]. Однако оценка роли неинвазивных тестов для риска рака желудка проводилась, в основном, на примере азиатских популяций [87; 286; 304]. Так, в японской когорте, состоящей из 9 293 человек, в рамках профилактического осмотра, была проведена серологическая диагностика уровней ПГІ, ПГІІ и антител к *H.pylori* [232]. Годовая прогрессия рака желудка у субъектов с нормальным уровнем пепсиногенов оказалась очень низкой, вне зависимости от *H.pylori* статуса. У пациентов с серологическими признаками атрофического гастрита (низкие ПГ), годовая прогрессия рака желудка была существенно выше (3,5–6 на 1 000 в год) [232]. В последней группе частота развития рака желудка была выше среди пациентов с серологически негативной инфекцией *H.pylori*, что является дополнительным ориентиром прогрессии и распространения атрофии и метаплазии, ухудшающей дальнейшую колонизацию *H.pylori*. Похожие данные были получены и в других исследованиях [224; 246; 279]. Актуальность проведения скрининга рака желудка в европейских странах продолжает широко обсуждаться. С одной стороны, использование неинвазивных тестов с оценкой уровня ПГІ, ПГІІ, гастрин-17 и наличия антител к *H.pylori* представляет большой интерес, но с другой стороны, чтобы эти тесты (например «ГастроПанель») были рекомендованы для популяционных скрининговых программ по раку желудка, необходимо достаточное количество подтверждающих значимость этих тестов исследований [130]. Результаты настоящего исследования впервые демонстрируют прогностическую значимость биомаркеров атрофии для риска развития рака желудка у жителей Западной Сибири в проспективном исследовании. Так, показано, что низкие показатели ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ ассоциированы с повышенным риском рака желудка среди лиц 45–69 лет, которые проспективно наблюдались в течение 8 лет. Средние показатели ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ оказались достоверно ниже в группе с развившимся раком желудка, в сравнении с контролем ($p = 0,001$). В однофакторном анализе низкий показатель ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ оказались ассоциированы с риском рака желудка: отношение шансов (ОШ) для риска развития РЖ при низком показателе ПГІ составило 2,9 (95 % ДИ 1,3–6,4) и

при низком соотношении ПГІ/ПГІІ – 3,3 (95 % ДИ 1,5–7,3). При проведении многофакторного регрессионного кондиционального анализа с учетом возраста, пола, всех показателей «ГастроПанели» с включением в модель категориальных параметров, значимым показателем оказался только низкий уровень соотношения ПГІ/ПГІІ (ОШ = 2,9, 95 % ДИ 1,01–8,0). Многофакторный регрессионный анализ с включением в модель интервальных (количественных) переменных, значимыми оказались ПГІ ($B = -0,015$, $p = 0,001$, ОШ = 0,98; 95 % ДИ 0,98–0,99), соотношение ПГІ/ПГІІ ($B = -0,290$, $p < 0,001$, ОШ = 0,75; 95 % ДИ 0,65–0,86). Так, с увеличением ПГІ на 1 мкг/л и соотношения ПГІ/ПГІІ на 1, риск заболеть РЖ уменьшается. Эти результаты совпадают с данными, полученными в подобных проспективных исследованиях, проведённых в Японии [40; 87; 92; 233; 279; 304]. Yanaoka К. и соавт. с глубиной проспекции 10 лет и наблюдением более 5 000 асимптомных японцев среднего возраста показали увеличение риска развития РЖ в 3,5 раза при низких показателях ПГІ (HR = 3,54; 95 % CI 1,95–6,4) и в 4,25 раза при низком показателе соотношения ПГІ/ПГІІ (HR = 4,25; 95 % CI 2,47–7,32) [304]. Ещё в одном когортном исследовании из Японии с 10-ти летним наблюдением около 3 000 субъектов в мультивариантной Cox регрессионной модели с включением возраста и пола, риск рака желудка казался ассоциирован с наличием антител к *H.pylori* даже при отсутствии признаков атрофического гастрита (HR = 4,2; 95 % CI 0,96–18,4) [233]. Что касается настоящего исследования, то связь между наличием антител к *H.pylori* и риском рака желудка как в однофакторном, так и многофакторном анализе не была выявлена. Это может быть связано с тем, что распространённость *H.pylori* инфекции высока в обеих исследуемых группах: 80,0 % в группе «случай» и 90,1 % в группе «контроль». Более того, эти показатели оказались выше показателей распространённости *H.pylori* инфекции в областях с высоким риском РЖ в Азии [233; 234; 240]. 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 атрофическим гастритом, но с отсутствием антител к *H.pylori*, риск развития рака желудка оказался максимальным (HR = 14,81; 95 % CI 2,47–88,8) [233].

Японским исследователем Miki K. был предложен «ABCD» метод для стратификации риска РЖ, когда на основании показателей ПГІ, ПГІІ и наличия антител класса IgG к *H.pylori* выделяют четыре группы риска [203]. Этот метод позволяет стратифицировать риск развития не только интестинального РЖ, но и диффузного его типа. Согласно этой системе, тяжелые случаи атрофии с низкими показателями пепсиногенов сыворотки крови и 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 [203]. Это и подтверждают результаты настоящего исследования. Так, пропорция лиц с развившимся РЖ оказалась выше в группе «D», то есть у субъектов с низкими показателями ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ, но с отсутствием *H.pylori* инфекции и составила 19,4 % в сравнении с контрольной группой – 1,6 % ($p = 0,02$). У лиц из группы «D» риск развития РЖ оказался в 28 раз выше, чем у субъектов из группы «А» (ОШ = 28,0; 95 % ДИ 1,4–580,6; $p = 0,015$) и в 13,7 раз выше, чем из группы «В» (ОШ = 13,7; 95 % ДИ 1,6–117,5; $p = 0,003$). Таким образом, используя «ABCD» метод, можно различать группы с низким и высоким риском для развития РЖ. Риск будет очень низким у лиц со здоровой слизистой желудка (группа А), повышенный риск развития язвенной болезни (группа В), у индивидуумов из группы «С» (с признаками атрофического гастрита) повышенный риск развития рака желудка, а субъекты из группы «D» имеют самый высокий риск развития этого заболевания [203]. В Японии «ABC-метод» стали использовать с 2007 г. Было предложено для группы «А» проводить эндоскопические исследования 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 48 073 человек [233]. В группе «А» оказались 35 177 человек, в группе «В» 7 883 человек, в группе «С» 4 489 человека и в группе «D» 524 человека. Основываясь на времени проведения последнего эндоскопического исследования, 6 965 человек было рекомендовано провести эндоскопию, и 3 921 (56 %) фактически подверглись этой процедуре. Из 3 921 человек, у 23 был обнаружен рак желудка. 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 [233]. Так как 70 % пациентов с РЖ были обнаружены в группе «В», для которых эндоскопическое исследование предлагалось проводить только один раз в 5 лет, ABC метод, вероятно, будет выявлять ПГ-негативный рак на ранней стадии [203]. Необходимо заметить, что в этих исследованиях критерием выраженной фундальной атрофии был уровень ПГІ менее 70 мкг/л, в отличие от принятого уровня (< 30 мкг/л) в других международных исследованиях [292]. 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 ПГІ был в два раза выше при использовании «европейского» теста [301].

В настоящем исследовании, отрезные точки показателей атрофии для риска рака желудка оказались выше значений, рекомендуемых финским производителем и составили для ПГІ 55 мкг/л ($p < 0,001$; ОШ = 4,1; 95 % ДИ 2,0–8,4) и для соотношения ПГІ/ПГІІ 5 ($p < 0,001$; ОШ = 5,8; 95 % ДИ 2,7–12,4). Для соотношения ПГІ/ПГІІ полученная площадь под кривой составила 0,76, что соответствует хорошему качеству модели. Позитивная предиктивная способность для соотношения ПГІ/ПГІІ составила 74,5 %, а негативная предиктивная способность – 83,5 % (Se 74,5 %; Sp 66,7 %). Полученные результаты говорят о том, что субъекты с показателями ПГІ от 30–55 мкг/л и соотношения ПГІ/ПГІІ от 3 до 5, измеренные с помощью «ГастроПанели» попадают в группу риска по раку желудка и также требуют динамического наблюдения с проведением эндоскопического и морфологического обследований.

Снижение уровня гастрин-17 свидетельствует об атрофических изменениях слизистой антрального отдела желудка. Более того, использование его в комбинации с другими биомаркерами, даёт информацию о структурном и функциональном состоянии слизистой желудка [43; 246; 264]. 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 [43]. В случае фундальной атрофии и длительного приёма ИПП происходит компенсаторное увеличение уровня гастрин-17 в сыворотке крови [43; 246]. В настоящем исследовании не выявлено ассоциации гастрин-17 с риском РЖ. Нужно отметить, что мы использовали базальный или тощаковый гастрин-17, низкие показатели которого могут быть связаны с высокой кислотной продукцией в теле желудка [43]. 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 [295]. Что касается диагностики аутоиммунного фенотипа гастрита, гастрин-17 является достаточно важным показателем.

Нами был предложен и протестирован индекс атрофии, рассчитанный как сумма низких показателей ПГІ, соотношения ПГІ/ПГІІ и гастрин-17. Субъекты с выраженной атрофией (индекс атрофии = 3; все показатели низкие) чаще встречались в группе с РЖ (14,0 %), в сравнении с контролем (2,2 %) ($p = 0,006$). Был выявлен «дозозависимый» эффект, когда среди лиц с РЖ, максимальный индекс атрофии 3 встречался в 77,8 % случаев, в сравнении с 22,2 % из контрольной группы ($p < 0,03$). Индекс атрофии равный 0, наоборот, чаще определялся в контрольной группе (70,0 %), чем в группе с РЖ – 30,0 % ($p < 0,001$).

В настоящем проспективном исследовании оценивались также показатели общего холестерина (ОХС), индекса массы тела (ИМТ), разовой дозы (РД) потребляемого алкоголя, систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в группах с развившимся раком желудка и контрольной группе. В группе с РЖ средняя РД алкоголя оказалась меньше, в сравнении с контрольной группой ($p = 0,04$). Возможно, это связано с наличием клинических проявлений в этой группе, препятствующих приёму

больших доз алкоголя. У мужчин статистически значимое различие между группами также получено для РД потребляемого алкоголя ($p = 0,05$).

Результаты, полученные в исследованиях «случай-контроль» и в когортных исследованиях лиц с РЖ, показывают увеличение риска рака желудка у родственников первой степени родства в 2–3 раза [80; 123; 114]. В настоящем исследовании у 35,3 % обследованных в группе с раком желудка оказаласьотягощена наследственность по ракам любых локализаций, в сравнении с контрольной группой – 17,3 % ($p = 0,01$).

Одним из фрагментов настоящей работы было оценить биомаркеры атрофии и факторы риска рака желудка, включая курение, алкоголь и наследственность в серии случаев рака желудка у жителей Западной Сибири. Были проанализированы 85 пациентов с раком желудка, преимущественно мужчины (56,5 %), которые последовательно обращались в два лечебных учреждения Западной Сибири (Томск и Новосибирск), со средним возрастом ($61,2 \pm 13,6$) лет и преимущественно европеоиды. С 70-х годов прошлого столетия отмечается снижение заболеваемости дистальным раком желудка и увеличение заболеваемости кардиальным РЖ, особенно у мужчин в Западных странах [68]. Так, в Великобритании и США проксимальный РЖ выявляется у половины больных РЖ [68]. В настоящем исследовании кардиальный рак желудка был выявлен только в 10,6 % случаев, что соответствует мнению о преобладании дистального РЖ в регионах с высокой распространённостью *H.pylori* инфекции. Преобладала локализация опухолевого процесса в теле желудка (63,5 % случаев), в сравнении с антральным (18,8 %, $p < 0,001$) и кардиальным (10,6 %, $p < 0,001$) отделами желудка. У 3-х человек (3,5 %) опухоль распространялась на несколько отделов. Кардиоэзофагеальный рак (КЭР) был описан у 3-х человек (3,5 %). Так как КЭР и рак других отделов желудка являются разными заболеваниями, то в дальнейшем случаи КЭР анализировались отдельно или исключались из анализа.

По данным официальной статистики в России за 2016 год зарегистрировано 37 135 новых случаев РЖ, при этом умерло 29 549 больных РЖ, что свидетельствует о плохой выживаемости в связи поздней диагностикой РЖ и отсутствием скрининга предраковых состояний [14]. Так, в России рак желудка

диагностируется на III и IV стадиях заболевания в 66 % случаев и лишь 6,8 % пациентов с впервые диагностированным РЖ выявляется на профилактических осмотрах [1; 13]. По данным регистра рака в Новосибирске, РЖ диагностируется на III и IV стадиях в 70 % случаев [29].

В настоящем исследовании «серия случаев» диагноз рака желудка был впервые диагностирован на III и IV стадиях заболевания в 67,9 % случаев без половых различий, в 47,2 % случаев выявлены метастазы в лимфатические узлы, а у 32,1 % обнаружены отдалённые метастазы. При отсутствии активного выявления раннего рака желудка и предраковых состояний, поздняя диагностика РЖ может отчасти быть связана со стертой клинической картиной заболевания, особенно на начальных стадиях. Так, только 24,6 % пациентов имели эпигастральную боль, требующую вмешательства и влияющую 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 биомаркёров «ГастроПанели» не отличались у пациентов с наличием боли и без неё. При III и IV стадиях заболевания больше пациентов было с болью в эпигастрии, чем без неё (85,7 % против 14,3 %, $p = 0,02$ и 78,9 % против 21,1 %, $p < 0,001$).

Около 90 % всех опухолей желудка составляют аденокарциномы, которые согласно классификации по Lauren делятся на два гистологических варианта: хорошо дифференцированный или интестинальный (кишечный) тип и недифференцированный или диффузный тип [182]. Большинство карцином желудка представлены интестинальным типом. Несмотря на терминологическое несовершенство (первый тип рака выделен с учётом гистогенеза, а второй характера роста), классификация по Lauren популярна и широко используется в западных странах. По результатам настоящего исследования аденокарциномы также преобладали в исследуемой группе и составили 90,6 %. Оказался высоким процент выявления аденокарцином с низкой степенью дифференцировки, составивший 56,1 %, включая 15,9 % с наличием перстневидных клеток. Диффузный тип рака обычно представлен недифференцированной карциномой и перстневидноклеточными раком, реже низкодифференцированной карциномой.

В последние десятилетия наблюдается снижение доли интестинального РЖ в развитых странах Северной Америки и Западной Европы с увеличением распространенности диффузного типа РЖ, например, перстневидноклеточного. В настоящем исследовании перстневидноклеточный рак выявлен в 7,3 % случаев, и недифференцированная опухоль обнаружена в 1,2 % случаев. РЖ, как правило, возникает спорадически с участием многих факторов риска, однако около 5–10 % пациентов, страдающих раком желудка, имеют онкологический отягощенный семейный анамнез [80]. По результатам многих исследований «случай-контроль», а также когортных исследований, было продемонстрировано увеличение риска развития РЖ у лиц с отягощённым анамнезом по РЖ у родственников первой степени родства в 2–3 раза [80; 123]. В настоящей работе у 21,2 % пациентов оказалась отягощённая наследственность по РЖ и ещё у 20,0 % по ракам других локализаций. Не знали о наличии онкологических заболеваний в семье и у родственников 27,1 % пациентов. Рак желудка был диагностирован на III и IV стадиях заболевания у 65,2 % пациентов с отягощённой наследственностью по ЗНО и у 88,9 % пациентов с отягощённым семейным анамнезом по РЖ.

Высокая заболеваемость РЖ, как правило, коррелирует с высоким распространением *H.pylori* инфекции [17; 18; 25; 142; 148]. В некоторых проспективных исследованиях продемонстрирована связь между наличием *H.pylori* инфекции и риском рака желудка [87; 154]. Так, при наблюдении 1 526 человек в Японии РЖ развился в 2,9 % случаев и только у инфицированных субъектов [154]. В настоящем исследовании 74,1 % пациентов с РЖ также были серопозитивными по IgG *H.pylori*, но эрадикационная терапия проводилась у них только в 15,1 % случаев. У пациентов с РЖ и проведённой эрадикацией только у 2-х человек (18,2 %) не выявлены антитела к *H.pylori*, в сравнении с теми, у кого выявлен 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 негативных с самой частой локализацией опухоли у инфицированных пациентов в теле желудка (69,8 %, $p < 0,001$). Необходимо отметить, что пациенты с раком

желудка плохо осведомлены о том, что такое *H.pylori* инфекция. Является доказанным, что ранняя эрадикация *H.pylori* достаточна для предотвращения развития дистального РЖ в случае исключения перед лечением наличия неопластических или таких предраковых изменений, как атрофический гастрит, кишечная метаплазия и дисплазия [125; 181].

В некоторых проспективных исследованиях было продемонстрировано значительное дозозависимое влияние курения на риск развития РЖ [82]. В настоящем клиническом исследовании большинство пациентов (72,5 %) отрицали курение в прошлом или настоящем и, только 27,5 % пациентов указали на то, что курили ранее или курят в настоящее время. Как у курящих, так и у некурящих пациентов наиболее частой локализацией опухоли было тело желудка. Однако в настоящем проспективном исследовании при проведении многофакторного регрессионного анализа курение оказалось значимым показателем в модели. Так, у курящих риск РЖ оказался выше, в сравнении с некурящими ($B = 1,756$; $p = 0,044$; ОШ = 5,787; 95 % ДИ 1,051–31,852).

Гораздо меньше данных о связи между употреблением алкоголя и риском развития РЖ [46]. В настоящем исследовании основная часть пациентов с РЖ (45,5 %) употребляли алкоголь эпизодически (1-2 раза в месяц или несколько раз в году) или не употребляли совсем в течение последнего года перед обследованием (36,4 %), в сравнении с регулярными потребителями алкоголя (один раз в неделю и ежедневно) (18,2 %, $p = 0,001$ и $p = 0,02$, соответственно). Возможно, в группу абстинентов вошли лица, ранее употреблявшие алкоголь и прекратившие его приём в связи с болезнью. Не выявлено разницы по частоте употребления алкоголя при разных локализациях опухолевого процесса, кроме тела желудка, где достоверно преобладает эпизодическое употребление алкоголя, в сравнении с регулярным (47,6 % против 21,4 %, $p = 0,01$).

Результаты по оценке серологических биомаркеров атрофии у пациентов с РЖ достаточно противоречивы. Так, в одном индийском исследовании с включением 30 пациентов с РЖ без выделения интестинальной или диффузной форм рака, средний уровень ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ в группе с раком желудка, оказались статистически ниже ($87,2 \pm 42,4$) мкг/л и 4,3), чем в контроле

($158,1 \pm 78,9$) мкг/л и 7,2; $p < 0,001$), но в пределах нормальных значений, рекомендованных производителем (тоже «Biohit», Finland). Более того, отрезные точки (cut off value) биомаркеров в диагностике РЖ были очень высокими: для ПГІ – 115,3 мкг/л (Se 83,3 % и Sp 66,7 %) и для соотношения ПГІ/ПГІІ – 6,25 (Se 87,7 % и Sp 73,3 %) [267]. В этой работе, средние значения у здоровых, как и отрезные точки для прогноза рака желудка оказались значительно выше показателей, полученных в проспективном исследовании настоящей работы. Индийские авторы объясняют это возможным различием 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»: ПГІ, ПГІІ, гастрин-17 и соотношение ПГІ/ПГІІ у пациентов с РЖ были в пределах референсных значений, но при большом индивидуальном разбросе и отсутствии половых различий. Однако, более чем у 43 % обследованных уровень ПГІ соответствовал наличию у них фундального атрофического гастрита, преимущественно выраженного (32,1 % с уровнем ПГІ менее 30 мкг/л и 11,1 % с ПГІ 31–50 мкг/л). У 2-х человек серологически выявлена мультифокальная атрофия, еще в двух случаях низкие показатели как ПГІ, так и гастрин-17 были зафиксированы у пациентов после гастрэктомии.

Нормальные уровни пепсиногенов при РЖ обнаруживали и другие авторы. Так, в исследовании, проведенном So J. В. и соавт., 46 пациентов с РЖ и 70 человек из контрольной группы наблюдались в течение одного года с измерением уровней сывороточных пепсиногенов [268]. Средний уровень ПГІ у пациентов с РЖ и в контроле оказался также достаточно высоким: 83,5 мкг/л и 60,9 мкг/л, соответственно. В одном российском исследовании, при анализе сыворотки больных с аденокарциномами желудка и условно здоровых без ЗНО, содержание уровня ПГІ и ПГІІ, а также их соотношения, не отличались от показателей здоровых [10]. Исследовательской группой под руководством профессора Р. Malfertheiner была проведена оценка серологических маркёров атрофии при раке желудка. В анализ были включены 59 пациентов с интестинальным РЖ и 59 человек с диффузным типом, согласно классификации

по Lauren [261]. Были также выделены субгруппы по локализации опухоли: дистальные и проксимальные. Забор биопсийного материала осуществлялся также из окружающей опухоль слизистой. У пациентов с интестинальным РЖ, признаками атрофии слизистой и наличием кишечной метаплазии показатели ППГ и соотношения ППГ/ППГII оказались статистически ниже, чем у лиц без атрофии [261]. У пациентов с диффузным типом РЖ уровень соотношения ППГ/ППГII оказался значимо выше в группе с диффузным РЖ, чем с интестинальным (10,4 против 6,8, $p = 0,003$) [261]. В нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий при сравнении двух групп: случаев аденокарциномы с разной степенью дифференцировки против случаев низкодифференцированной аденокарциномы с перстневидными клетками, перстневидноклеточного рака и недифференцированной опухоли. Не выявлено различий в уровнях ППГ и в зависимости от локализации опухоли (проксимальной или дистальной), а также при разных стадиях заболевания. Таким образом, определяющим фактором для низких показателей пепсиногенов у пациентов с РЖ в немецком исследовании оказались наличие атрофии слизистой желудка и CagA-позитивность *H.pylori*. Это подтверждается и результатами настоящего исследования, выявившего достоверно низкие средние показатели ППГ у пациентов с РЖ и морфологически подтверждённой атрофией (в случаях, когда биопсия забиралась из окружающей опухоль слизистой). Так, самый высокий средний показатель ППГ был выявлен у пациентов с кардиальным РЖ – $(124,0 \pm 141,8)$ мкг/л, а самый низкий у пациентов с морфологически подтверждённой фундальной атрофией – $(36,2 \pm 63,5)$ мкг/л ($p = 0,04$). Достоверные различия были выявлены также между средними показателями ППГ у пациентов с РЖ и морфологически подтверждённой атрофией и РЖ в теле ($p = 0,04$), РЖ в антральном отделе ($p = 0,04$). У пациентов с локализацией опухоли в теле желудка уровень ППГ до 50 мкг/л (признаки умеренной и выраженной фундальной атрофии) выявлялся достоверно чаще, чем ППГ выше 160 мкг/л (47,2 % против 13,2 %, $p < 0,001$), а с локализацией в антруме достоверно чаще в пределах 51–160 мкг/л (56,3 %), чем с ППГ выше 160 мкг/л (18,8 %, $p = 0,04$).

Корреляционный анализ по Спирману выявил связи подобные, полученные нами в проспективном исследовании: ПГІ с возрастом – отрицательную ($r = -0,233^*$, $p = 0,037$), гастрин-17 с возрастом – положительную ($r = 0,221^*$, $p = 0,047$) и положительную связь между ПГІ и ПГІІ ($r = 0,589^{**}$, $p < 0,001$). У лиц моложе 40 лет соотношение ПГІ/ПГІІ было в два раза выше ($11,5 \pm 6,3$), чем у пациентов старше 40 лет ($5,9 \pm 4,9$, $p = 0,007$), что также характерно и для популяции.

В мета-анализе с оценкой более 40 исследований и включением 300 000 человек, Miki K. и соавт. пришли к выводу, что тесты на определение сывороточных пепсиногенов менее ценны для скрининга РЖ, чем для идентификации пациентов с предраковыми изменениями, то есть с высоким риском рака желудка [204].

Воспалительные изменения в слизистой желудка являются составляющей процесса канцерогенеза и локальная продукция таких воспалительных цитокинов как интерлейкин – 6 (IL-6) и интерлейкин 1 β (IL-1 β) вовлечена в процесс клеточного иммунного ответа в слизистой оболочке желудка в ответ на *H.pylori* инфекцию [93; 184]. По данным целого ряда исследователей генетический полиморфизм вышеуказанных воспалительных цитокинов ассоциирован с риском развития специфических, ассоциированных с *H.pylori* инфекцией заболеваний, включая РЖ [32; 56; 94; 163; 172; 190; 255; 308].

IL-1 β является мощным ингибитором кислотной продукции в желудке, превышая антисекреторный эффект простагландина E2 и ингибитора протонной помпы – омепразола в 100 раз [104; 303]. Е. М. El-Omar и соавт. в 2000 г. опубликовали первые результаты по выявлению связи полиморфизма гена IL1B с гипохлоргидрией и атрофией слизистой желудка [172]. Носители полиморфных вариантов IL1B-511/-31 гена IL1B имели повышенный риск развития как предраковых изменений, так и РЖ [172]. В этой же работе было показано, что у шотландцев, родственников больных РЖ и носителей полиморфных вариантов IL1B-511/-31, риск этих изменений значительно увеличивается. У жителей Польши с включением в исследование 366 больных РЖ и 429 здоровых добровольцев была выявлена ассоциация между РЖ и наличием полиморфизма

IL1B-511/-31 [172]. Такая же связь была выявлена у американцев европейского происхождения [104].

В одном китайском исследовании было также показано, что носительство Т аллеля в позиции -511 связано с риском развития предраковых изменений слизистой желудка и РЖ особенно у *H.pylori* инфицированных субъектов [159]. В настоящей работе в проспективном исследовании было выявлено, что однонуклеотидный полиморфизм (-511) промоторного региона гена IL1B отличается по частоте генотипов и аллелей между группами с РЖ и контролем. Так, генотип Т/Т достоверно чаще встречался в группе «случай» (16,3 % против 5,4 % в группе «контроль», $p = 0,035$). Было показано, что носители редкого аллеля Т имеют повышенный риск РЖ (ОШ = 1,69; 95 % ДИ 1,01–2,81, $p = 0,04$), а аллель дикого типа С несёт протективный эффект (ОШ = 0,59; 95 % ДИ 0,36–0,99, $p = 0,44$). Риск РЖ у лиц с генотипом Т/Т был ещё выше (ОШ = 3,4; 95 % ДИ 1,0–11,0, $p = 0,03$). Результаты настоящей работы не противоречат данным El-Omar Е.М. и соавт., продемонстрировавших 3-х кратное увеличение риска развития атрофии слизистой желудка и РЖ у лиц с генотипом IL1B-511 Т/Т [172]. По данным ряда азиатских исследователей носительство IL1B-511 Т аллеля также свидетельствует о повышенном риске РЖ, особенно у пациентов с Т/Т вариантом генотипа [51; 164]. Оказалось, что в Китае у здоровых волонтеров из региона с высоким уровнем распространённости РЖ выше частота носителей IL1B-511 Т/Т генотипа, по сравнению с регионом с низкой распространённостью РЖ [58].

Результаты настоящего исследования подтверждают тот факт, что у носителей редкого Т аллеля гена IL1B-511 в большей степени подавляется кислотная продукция и значительно возрастает риск гипохлоргидрии и развития атрофии слизистой желудка. Так, средний уровень ППІ при генотипе Т/Т оказался почти в 3 раза ниже в группе «случай», чем в группе «контроль» ($41,3 \pm 31,8$ мкг/л против $131,0 \pm 57,2$ мкг/л, $p = 0,004$), как и средний показатель соотношения ППІ/ППІІ ($4,1 \pm 2,9$ против $7,0 \pm 2,8$, $p = 0,05$). Значимость Т/Т генотипа была подтверждена и в многофакторном анализе. У носителей генотипа Т/Т гена IL1B риск РЖ был достоверно выше, чем у носителей С/С генотипа ($B = 3,322$; $p = 0,028$; ОШ = 27,704; 95 % ДИ 1,424–539,049).

Однако есть исследования из Финляндии и Азии, не выявившие связи между РЖ и полиморфизмом IL1B-511 [136; 229]. У пациентов с раком желудка в клиническом фрагменте настоящей работы статистически достоверной разницы по частоте генотипов в группах «случай» и «контроль» не было получено. Не выявлено различий по частоте генотипов IL1B между мужчинами и женщинами с РЖ и из контрольной группы. Однако у пациентов с РЖ объединённый генотип с редким аллелем Т (С/Т + Т/Т) гена IL1B встречался достоверно чаще, чем гомозиготный С/С вариант ($p = 0,03$). Более того, у пациентов с РЖ при отсутствии признаков выраженной фундальной атрофии (ПГІ более 30 мкг/л, соотношение ПГІ/ПГІІ > 3) редкий гомозиготный вариант генотипа Т/Т встречался в 4 раза реже, чем гетерозиготный вариант С/Т ($p < 0,001$) и распространённый С/С генотип ($p < 0,001$). J. С. Machado и соавт. на примере португальской популяции в исследовании «случай-контроль», включавшем 152 случая РЖ и 220 контроля с неизвестным *H.pylori* статусом, продемонстрировали влияние IL1B полиморфизма на развитие интестинального РЖ [190]. В настоящем исследовании различий по частотам генотипов между разными морфологическими видами рака не было обнаружено.

Полученные данные настоящего исследования позволяют предполагать, что полиморфизм 511С/Т (rs16944) гена IL1B связан с формированием ракового фенотипа гастрита и может обсуждаться в рискметрии РЖ в комплексе с биомаркерами желудочной атрофии.

Что касается IL-6, то данные о влиянии полиморфизма гена IL6 на его плазменный уровень достаточно противоречивы. В некоторых исследованиях было обнаружено, что SNP в промоторном регионе IL6 гена в позиции -174 может регулировать плазменный уровень IL-6 *in vivo* [137]. Так, носительство С аллеля в позиции -174, в сравнении с G аллелем, было связано с более низким уровнем IL-6. Однако другими исследователями было показано, что пациенты с С/С генотипом имеют повышенный уровень IL-6 [173]. В проспективном исследовании настоящей работы частота аллеля С в группе РЖ и контроле не различалась (45,0 % против 42,7 %), как и частота аллеля G (55,0 % против 57,3 %). Отличий по частоте генотипов в группах «случай» и «контроль» также не было выявлено. Однако

средний уровень ППГ при генотипе G/G оказался почти в 2 раза ниже в группе «случай», по сравнению с группой «контроль» ($52,0 \pm 43,7$) мкг/л против ($100,4 \pm 54,9$) мкг/л, $p = 0,008$). В группе с РЖ при GG и GC генотипах IL6 достоверно более низким оказался и средний показатель соотношения ППГ/ППГ ($3,4 \pm 2,6$ против $6,3 \pm 2,8$ для GG генотипа, $p = 0,001$ и $3,9 \pm 3,1$ против $7,0 \pm 3,6$ при генотипе G/C, $p = 0,011$).

По результатам клинического фрагмента исследования статистически достоверной разницы по частоте генотипов, разных их комбинаций и частоте аллелей между группами пациентов с раком желудка и контролем не получено. Возможно, это связано со сравнительно небольшим размером исследуемых групп или их неоднородностью. При проведении мета-анализа с включением 672 пациентов с РЖ и 957 человек из контрольной группы также не было выявлено значимой ассоциации между IL6-174 G/C полиморфизмом и риском РЖ [57]. Причём использовались разные варианты моделей: CC генотип против GG ($p = 0,968$); CC + CG против GG ($p = 0,392$); GG + CG против CC ($p = 0,749$); носительство C аллеля против G аллеля ($p = 0,143$) [57]. Однако, в настоящем клиническом исследовании частота G/G генотипа IL6 у женщин оказалась выше в группе с РЖ, чем в контроле ($41,72\%$ против $18,4\%$, $p = 0,03$), а гетерозиготный C/G генотип у женщин с РЖ выявлялся, наоборот, реже ($41,7\%$), чем в контроле ($65,8\%$, $p = 0,04$). Более того, среди пациентов с РЖ носителей гомозиготного варианта C/C женщин оказалось в два раза меньше ($30,0\%$), чем мужчин ($70,0\%$, $p = 0,02$). Выявлены и изменения в показателях биомаркеров атрофии при разных генотипах IL6: у пациентов с РЖ с серологическими признаками фундальной атрофии ($\text{ППГ/ППГ} \leq 3$) G/G генотип встречался достоверно чаще ($57,1\%$), чем генотип C/C ($17,9\%$, $p = 0,004$) и C/G генотип ($25,0\%$, $p = 0,02$). Средние значения биомаркеров не отличались при разных генотипах IL6 у пациентов с РЖ. С другой стороны, у носителей гомозиготного варианта генотипа G/G признаки фундальной атрофии встречались чаще ($53,3\%$), чем нормальный уровень ($26,7\%$, $p = 0,04$) и высокий уровень ППГ ($20,0\%$, $p = 0,01$). Полученные результаты указывают на возможную роль генотипа G/G гена IL6 в формировании ракового фенотипа гастрита. Pohjanen V. M. и соавт.

проанализировали -174 G/C (rs1800795) полиморфизм у пациентов с РЖ, пептической язвой, неязвенной диспепсией и у здоровых субъектов. Была выявлена связь IL6-174 G/G и G/C генотипов с риском развития диффузного типа РЖ (OR = 6,809, $p = 0,034$), но не с интестинальной его формой (OR = 1,109, $p = 0,908$) или такими предраковыми изменениями как атрофия и кишечная метаплазия [171]. В настоящем исследовании различий по частоте генотипов между разными морфологическими видами рака не было выявлено. Однако, у пациентов с запущенными стадиями заболевания (III–IV) гомозиготный вариант генотипа G/G встречался достоверно чаще, чем вариант C/C (48,5 % против 18,2 %, $p = 0,01$). Полученные данные позволяют предполагать, что полиморфизм 174G/C гена IL6 частично связан с формированием ракового фенотипа гастрита и требует дальнейшего изучения его значимости в рискометрии рака желудка.

Дефекты апоптоза играют важную роль в патогенезе ЗНО. Инактивация проапоптотических сигналов или активация антиапоптотических может способствовать выживанию раковых клеток [31]. Существует два основных варианта, снижающих регуляцию апоптоза раковых клеток: 1) соматические, несоматические мутации и потеря экспрессии проапоптотических молекул; и 2) повышенная экспрессия молекул, ингибирующих апоптоз [78]. Мутации протеаз семейства каспаз распространены при различных раках, включая РЖ [99]. В настоящей работе исследовалась потенциальная связь между CASP8 (652 6N ins/del) полиморфизмом и риском РЖ на примере проспективного и клинического исследований. В литературе есть данные по выявлению мутаций гена CASP8 при разных типах неоплазий. Soung и соавт. исследовали РЖ, рак молочной железы, рак лёгких и острую лейкемию на предмет выявления мутаций CASP8 с использованием метода SSCP (single-strand conformation polymorphism) [78]. Оказалось, что мутации CASP8 определялись в основном при раке желудка, а не при других локализациях и видах рака. В другом исследовании было обнаружено, что носительство del аллеля (-652 6N ins/del полиморфизма) связано с уменьшением экспрессии CASP8, что в свою очередь проявляется снижением апоптотической реактивности Т лимфоцитов после стимуляции опухолевыми клетками [41; 74]. Была выявлена связь между делецией и пониженным риском

развития раков пищевода, лёгких, желудка, молочных желёз и шейки матки в китайской популяции. В одном греческом исследовании с включением 88 случаев РЖ и 480 человек из контрольной группы, была выявлена связь CASP8 – 652 6N del аллеля с пониженным риском развития РЖ [76]. Гомозиготный вариант del/del преобладал в контроле (22,08 %), в сравнении с группой с РЖ (12,5 %, $p = 0,005$). Носители гетерозиготного del/ins или гомозиготного del/del вариантов генотипа имели пониженный риск развития РЖ, в сравнении с носителями ins/ins генотипа ($OR = 0,57$, $p = 0,03$, 95 % CI: 0,34–0,93 и $OR = 0,35$, $p = 0,005$, 95 % CI: 0,17–0,73, соответственно) [76]. Однако результаты этих исследований не подтверждаются данными, полученными целым рядом других исследователей [39; 73; 121]. В настоящей работе также не выявлено различий между частотой генотипов и аллелей у пациентов с РЖ и контролем, как в проспективном, так и в клиническом исследованиях. В проспективном исследовании средний показатель ППГ и соотношения ППГ/ППГII оказались достоверно ниже в группе с РЖ ($63,9 \pm 69,6$) мкг/л и ($3,3 \pm 2,2$), чем в контрольной группе ($99,9 \pm 63,5$) мкг/л и ($6,9 \pm 2,7$) при гетерозиготном варианте генотипа ins/del ($p = 0,036$ и $p = 0,001$, соответственно). У пациентов с РЖ из клинической группы носителей генотипа del/del признаки фундальной атрофии (ППГ менее 50 мкг/л) встречались в 2 раза реже, чем с уровнем ППГ более 50 мкг/л: 33,3 % против 66,6 %, $p = 0,04$.

Таким образом, в исследованиях «случай-контроль» не найдено связи полиморфизма rs3834129 гена CASP8 с риском РЖ. Однако и в проспективном, и клиническом фрагментах выявлены неоднозначные ассоциации маркеров желудочной атрофии с полиморфизмом rs3834129 гена CASP8, что требует дальнейшего изучения значимости отдельных его генотипов для рискометрии рака желудка.

Представленная в литературе частота мутаций гена TP53 при ЗНО, включая РЖ, широко варьирует между исследованиями, и данные по ассоциации связи Arg72Pro полиморфизма с риском развития рака остаются достаточно противоречивыми [291]. Это объясняется не только популяционными различиями, но и различиями в дизайне определения мутаций TP53. Например, при прогрессировании колоректального рака у пациентов на более поздних стадиях

возрастает частота мутаций гена TP53 [115]. По мнению Bisuttill и соавт. такая закономерность часто приписывается и РЖ [254]. Мета-анализ 19 международных исследований, посвящённых изучению ассоциации полиморфизма Arg72Pro гена TP53 с риском РЖ с включением 5 496 случаев РЖ и 6 990 контроля, выявил большую вариабельность в частоте редкого аллеля 72 Pro в контрольных группах: от 0,25 в итальянской популяции до 0,54 в популяции Тайваня [37; 291; 314]. В Европе средняя частота Pro аллеля составила 0,30, а в смешанных популяциях 0,33, без статистически значимой разницы при сравнении. Что касается частоты Pro аллеля в Азии, то она оказалась статистически выше (0,43), чем в европейских популяциях ($p = 0,01$). Повышенный риск развития РЖ был выявлен также в азиатских популяциях у носителей Pro аллеля [291]. Pro/Pro генотип был определён как значимый фактор риска для развития РЖ и в США [216].

По результатам настоящего исследования частота аллеля Pro в проспективном исследовании в контрольной группе составила 0,33 и 0,35 в клиническом, что сопоставимо с европейскими популяциями. В группе «случай» частота редкого аллеля Pro составила 0,28 (проспективное и клиническое исследование). В ранее выполненных работах на популяции Сибирского региона была показана протективная роль гетерозиготного варианта pro/arg в отношении формирования РЖ при одновременном анализе соматических мутаций и полиморфизма 72 кодона гена TP53 [7]. Более того, доля носителей гетерозиготного варианта гена TP53 оказалась выше среди долгожителей, подтверждая защитную роль данного варианта для региона [26]. Было высказано мнение, что ген p53 является одним из генов предрасположенности к долгожительству, а носительство менее распространённого аллеля Pro гена p53 предпочтительно для организма после достижения человеком определённого возрастного рубежа [27].

В настоящем исследовании не выявлено связи риска развития РЖ с полиморфизмом TP53 Arg72Pro, как в проспективном, так и клиническом исследованиях. Однако в клиническом фрагменте у женщин с РЖ гомозиготного варианта pro/pro не было обнаружено в отличие от контрольной группы (14,3 %, $p = 0,02$). И, наоборот, доля женщин с arg/arg генотипом оказалась достоверно

выше в группе «случай» (62,9 %), чем в группе «контроль» (35,7 %, $p = 0,02$). Также и в проспективном исследовании у женщин носительниц генотипа pro/arg РЖ встречался достоверно реже (25,0 % против 75,0 %, $p = 0,01$). Это даёт основание рассматривать Pro аллель в качестве защитного фактора в отношении формирования рака желудка, особенно у женщин. Для мужчин такой закономерности не было отмечено. Так, среди пациентов с РЖ все носители pro/pro генотипа TP53 оказались мужчинами и доля мужчин у носителей гетерозиготного варианта pro/arg была также в два раза выше, чем у женщин ($p = 0,02$). Логичным оказалось большая доля мужчин с РЖ среди носителей редкого аллеля Pro, чем женщин ($p = 0,001$). Эти тенденции сохранялись и при сравнении объединённого варианта с редким аллелем Pro (pro/pro + pro/arg) с arg/arg генотипом TP53. Более того, в проспективном исследовании при проведении многофакторного регрессионного анализа значимым показателем в модели оказался pro/pro вариант гена TP53. У носителей pro/pro варианта гена TP53 риск РЖ меньше, чем у носителей arg/arg генотипа TP53 ($B = -3,178$; $p = 0,037$; ОШ = 0,042; 95 % ДИ 0,002–0,820). Не выявлено различий между группами «случай» и «контроль» в разных возрастных группах (27–50 лет и старше 50 лет). В литературе описаны ассоциации изучаемого полиморфизма гена TP53 с разными морфологическими вариантами РЖ. Gao и соавт. показали, что носительство аллеля 72Pro гена TP53 ассоциировано с повышенным риском диффузного типа РЖ среди азиатов, но пониженным риском развития интестинального типа РЖ среди европеоидов [122], что подтверждается мета-анализом, проведённым Xiang B. и соавт. [291]. В настоящей работе не обнаружено связи генотипов TP53 с риском развития как диффузного, так и интестинального типов рака желудка.

При анализе серологических показателей средний уровень соотношения ПГІ/ПГІІ оказался достоверно ниже в группе с РЖ, чем в контрольной группе (проспективное исследование) при всех вариантах генотипа TP53, особенно при гомозиготном варианте pro/pro ($1,8 \pm 1,7$ против $5,4 \pm 2,6$, $p = 0,025$).

Ген TP53 в силу широкого спектра своей функциональности и регуляторной активности играет важную роль не только в возникновении, но и в прогрессии

опухолевого процесса, в частности, есть сведения о лучшем прогнозе и большей продолжительности жизни у пациентов с РЖ без повышенной экспрессии TP53, то есть при его нормальном статусе [108; 244]. Считается, что частота мутаций гена TP53 коррелирует с прогрессированием неопластических изменений [254]. Другими авторами не найдено связи экспрессии TP53 с показателями выживаемости и другими клиничко-патологическими параметрами [284]. В настоящем клиническом исследовании у пациентов с III–IV стадиями заболевания частота генотипа pro/arg и объединённого варианта с редким аллелем Pro (pro/pro + pro/arg) была значимо выше, чем гомозиготного варианта arg/arg. У носителей pro/arg генотипа TP53 пациентов с III–IV стадиями заболевания было выявлено значимо больше, чем с I–II стадиями (66,7 % против 25,0 %, $p = 0,009$). А у носителей arg/arg генотипа, наоборот, начальные стадии заболевания были обнаружены чаще (66,8 %), чем продвинутые (III–IV) (30,3 %, $p = 0,01$).

Таким образом, в исследованиях «случай-контроль» (проспективном и клиническом) у жителей Новосибирска не найдено связи полиморфизма Arg72Pro гена TP53 с риском развития рака желудка. Однако, выявлены различия по частоте генотипов TP53 с редким аллелем Pro у женщин. Более того, pro/pro вариант гена TP53 оказался значимым при проведении многофакторного регрессионного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведённого серологического исследования в случайной выборке жителей Новосибирска частота выраженного фундального атрофического гастрита, как основного предракового состояния, ассоциирована с высокой *H.pylori* инфицированностью населения (86,6 %) и среди лиц 45–69 лет составляет 10,2 %, что значительно выше, чем в большинстве Европейских стран и США. Серологические признаки умеренной атрофии тела желудка (уровень ПГІ в пределах 31–50 мкг/л) выявлены ещё в 7,7 % случаев, что увеличило группу с риском рака желудка до 17,9 %. Доля инфицированных *H.pylori* выше в старших возрастных группах, что связано с эффектом различий когорт рождения. Высока доля цитотоксического CagA позитивного штамма *H.pylori* (71,4 %). Средние значения ПГІ выше у лиц, инфицированных *H.pylori*, что связано с преобладанием в изучаемой выборке неатрофического антрального гастрита. Доля аутоиммунного фенотипа гастрита в случайной выборке, несущего в себе риски развития не только рака желудка, но и дефицита витамина В₁₂, составила 1,6 %. В половине случаев аутоиммунный фенотип гастрита также ассоциирован с *H.pylori* инфекцией, в том числе с CagA позитивным штаммом, что позволяет предполагать его триггерную роль. Частота фундального атрофического гастрита увеличивается с возрастом, как и частота высоких показателей ПГІ, несущих риски эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка. С повышенным уровнем ПГІ связано наличие диспептических жалоб, а частое асимптомное течение фундального атрофического гастрита, в том числе аутоиммунного, требует активного скрининга.

Анализ неинвазивной диагностики фенотипа гастрита в текущей клинической практике (как вариант оппортунистического скрининга) за 10-ти летний период времени с помощью панели биомаркеров, объединенных в тест-панель («ГастроПанель») у более 1 500 пациентов, обратившихся в поликлинику, демонстрирует также высокую частоту выявления фундального атрофического гастрита разной степени выраженности (9,3 % выраженного и 9,2 % умеренного) и возможного антрального атрофического гастрита (10,5 %),

несущего риски развития рака желудка, а также состояний, несущих риски эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (15,7 %).

У пациентов в текущей клинической практике фундальный атрофический гастрит ассоциирован с *H.pylori* инфекцией (54,8 %) и с представительством цитотоксического CagA позитивного штамма почти в половине случаев.

Высок процент морфологического подтверждения атрофии, особенно фундального отдела, что говорит о высокой диагностической ценности ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ в качестве неинвазивных серологических маркёров фундальной атрофии. У пациентов с морфологическим подтверждением атрофических изменений разной степени выраженности, включая кишечную метаплазию и дисплазию, средние показатели ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ оказались почти в два раза меньше, в сравнении с теми, у кого атрофия не подтвердилась при гистологическом исследовании ($38,3 \pm 38,6$ мкг/л против $66,1 \pm 30,7$ мкг/л, $p = 0,004$ и $6,2 \pm 6,2$ против $11,9 \pm 5,3$, $p = 0,01$, соответственно). Признаками антральной атрофии служил показатель гастрин-17 менее 1 пмоль/л, однако не получено разницы для групп с или без морфологического подтверждения атрофии. Таким образом, базальный гастрин-17 является менее надёжным показателем в плане диагностики атрофии антрального отдела и требует определения стимулированного или постпрандиального гастрин-17.

Выявлена неоднородность фундального атрофического гастрита. Высока доля (более 50 %) аутоиммунного варианта фундального атрофического гастрита, в том числе на фоне *H.pylori* инфекции (44,4 %) и при отсутствии дефицита витамина В₁₂ (66,7 %). Частое асимптомное течение фундального атрофического гастрита (46,9 %), в том числе аутоиммунного, требует его активного скрининга, а гастрин-17 является надёжным биомаркером в диагностике последнего. Всё это подтверждается обнаружением антител к париетальным клеткам в 100 % случаев и до развития дефицита витамина В₁₂ и анемии у большей части пациентов. Несовпадение наличия антител к париетальным клеткам и ожидаемым В₁₂-дефицитом требует включения в дальнейшие исследования выявления антител к внутреннему фактору.

В проспективном исследовании проведена оценка биомаркеров атрофии для риска рака желудка у жителей Новосибирска. В однофакторном анализе все три показателя уровня пепсиногенов (ПГІ, ПГІІ, соотношение ПГІ/ПГІІ) оказались ассоциированы с риском развития рака желудка. Не было найдено разницы между группами «случай» и «контроль» для низкого уровня гастрина-17 и положительного титра антител против *H.pylori*. При проведении многофакторного регрессионного анализа с включением в модель интервальных (количественных) переменных, значимыми оказались ПГІ (ОШ = 2,9, 95 % ДИ 1,3–6,4, $p = 0,006$) и соотношение ПГІ/ПГІІ (ОШ = 3,3, 95 % ДИ 1,5–7,3, $p = 0,002$), а в многофакторном регрессионном кондициональном анализе с включением в модель категориальных параметров, значимым показателем оказался только низкий уровень соотношения ПГІ/ПГІІ (ОШ = 2,9, 95 % ДИ 1,01–8,0, $p = 0,003$). Таким образом, впервые в России продемонстрирована прогностическая значимость низких показателей ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ для риска развития рака желудка в проспективном исследовании.

В проспективном исследовании в подавляющем большинстве случаев (87,2 %) в группе с раком желудка при морфологической оценке диагностирована аденокарциномы разной степени дифференцировки и лишь в 12,8 % – другие виды рака. Высока доля выявления низкодифференцированной аденокарциномы (46,3 %), что сопровождается более плохим прогнозом. Обращает на себя внимание и поздняя диагностика рака желудка: в 60,0 % случаев на III и IV стадиях заболевания.

Оказались выше полученные пороговые значения показателей атрофии для риска развития рака желудка в исследуемой группе. Так, отрезная точка (Cut-off) для ПГІ составила 55 мкг/л против 30 мкг/л (ОШ = 4,1, 95 % ДИ 2,0–8,4, $p < 0,001$), рекомендованных производителем и для соотношения ПГІ/ПГІІ 5 против 3-х (ОШ = 5,8, 95 % ДИ 2,7–12,4, $p < 0,001$). Эти данные говорят о том, что лица с уровнями ПГІ до 55 мкг/л и соотношения ПГІ/ПГІІ до 5-ти также требуют наблюдения, так как попадают в группу риска по развитию рака желудка.

Участники исследования были распределены по группам согласно «ABCD» классификации. Так, в группе D с серологическими признаками выраженной

атрофии и отсутствием *H.pylori* инфекции, оказалась значимо высокая пропорция лиц с развившимся раком желудка. Более того, лица попавшие в эту группу, имели повышенный риск рака желудка в сравнении с группами А (ОШ = 28,0; 95 % ДИ 1,4–580,6; $p = 0,02$) и В (ОШ = 13,7; 95 % ДИ 1,6–117,5; $p = 0,003$).

Разработанный в настоящем исследовании индекс атрофии (от 0 до 3) продемонстрировал «дозозависимый» эффект с риском рака желудка. Среди лиц с раком желудка максимальный индекс атрофии (3) встречался в три раза чаще в сравнении с контрольной группой ($p = 0,03$) и, наоборот, минимальный индекс атрофии (0) встречался реже ($p < 0,001$). При анализе других факторов в сравниваемых группах выявлена разница для средней разовой дозы употребляемого алкоголя, оказавшейся меньше в группе «случай», в сравнении с группой «контроль» ($p = 0,038$). У 35,3 % обследованных в группе с раком желудка оказалась отягощенная наследственность по ракам любых локализаций, в сравнении с группой сравнения – 17,3 % ($p = 0,013$). В многофакторном регрессионном анализе также продемонстрировано увеличение риска заболеть раком желудка при отягощённой наследственности по ракам любых локализаций ($B = 1,537$; $p = 0,051$; ОШ = 4,650; 95 % ДИ 0,996–21,710).

Исследование «серия случаев» пациентов с раком желудка показало преобладание локализации рака желудка в теле (63,5 %), в то время как кардиальный рак составил только 13,1 %. Обращает на себя внимание высокий процент (около 70 %) выявления наиболее злокачественных форм: с низкой степенью дифференцировки и наличием перстневидных клеток, а также перстневидноклеточного рака и недифференцированной опухоли.

Подавляющее большинство пациентов с раком желудка (72,8 %) оказались инфицированы *H.pylori* и лишь у 15 % проводились попытки эрадикационной терапии при общей низкой информированности пациентов об инфекции и необходимости её эрадикации.

У пациентов с раком желудка высок процент (41,2 %) отягощённой наследственности по злокачественным новообразованиям: у 21,2 % пациентов родственники первой линии родства болели раком желудка, а у 20,0 % пациентов семейный анамнез отягощён по ракам других локализаций. Оказалась низкой

осведомлённость пациентов и 27,1 % не знали о наличии онкологических заболеваний в семье и у близких родственников. Таким образом, 1/5 часть пациентов имела наследственную отягощенность по раку желудка, являющуюся независимым фактором риска, что требовало скрининга предраковых состояний при любом обращении пациента в поликлинику. Однако диагноз рака желудка установлен на III и IV стадиях заболевания у 65,2 % пациентов с отягощённой наследственностью по злокачественным новообразованиям и у 88,9 % пациентов с отягощённым семейным анамнезом по раку желудка.

У большинства пациентов диагноз рак желудка выставлен на III и IV стадиях заболевания. Поздняя диагностика связана с неяркой клинической картиной заболевания, особенно на начальных стадиях. Так, только 24,6 % пациентов жаловались на наличие эпигастральной боли, требующей вмешательства и влияющей на повседневную жизнь.

Большинство пациентов (72,5 %) отрицали курение в прошлом или на момент опроса. Однако в проспективном исследовании при проведении многофакторного регрессионного анализа у курящих риск рака желудка оказался достоверно выше, в сравнении с некурящими. Отрицали употребление алкоголя 36,4 % пациентов с раком желудка, однако, сюда могли попасть и те, кто перестал принимать алкоголь в связи с болезнью.

Не выявлено связи уровня пепсиногенов с локализацией, стадией и морфологическим типом опухоли. Средние значения биомаркеров «ГастроПанели» были в пределах референсных значений, но более чем в 40 % случаев они соответствовали фундальной атрофии разной степени выраженности. Эти случаи, как и при отягощенной по раку наследственности, могли быть выявлены на стадии предраковых изменений или раннего рака желудка и должны рассматриваться как упущенная возможность.

Проведён анализ связи полиморфизма некоторых кандидатных генов с раком желудка (IL1B, IL6, CASP8, TP53). Наиболее значимым оказался полиморфизм гена IL1B. В проспективном исследовании редкий генотип T/T достоверно чаще встречался в группе «случай», чем в группе «контроль» (16,3 % против 5,4 %, $p = 0,035$). Показано, что носители редкого аллеля T имеют

повышенный риск РЖ (ОШ = 1,69; 95 % ДИ 1,01–2,81, $p = 0,04$), а аллель дикого типа С имеет протективный эффект (ОШ = 0,59; 95 % ДИ 0,36–0,99, $p = 0,44$). Риск РЖ у лиц с генотипом Т/Т был ещё выше (ОШ = 3,4; 95 % ДИ 1,0–11,0, $p = 0,03$). Средний уровень ПГІ при генотипе Т/Т оказался почти в 3 раза ниже в группе «случай», по сравнению с группой «контроль» ($41,3 \pm 31,8$) мкг/л против ($131,0 \pm 57,2$) мкг/л, $p = 0,004$), как и средний показатель соотношения ПГІ/ПГІІ ($4,1 \pm 2,9$ против $7,0 \pm 2,8$, $p = 0,05$). Значимость Т/Т генотипа была подтверждена и в многофакторном анализе с включением как количественных, так и категориальных показателей. У носителей генотипа Т/Т гена IL1B риск РЖ был достоверно выше, чем у носителей С/С генотипа ($B = 3,322$; $p = 0,028$; ОШ = 27,704; 95 % ДИ 1,424–539,049). В клиническом фрагменте статистически достоверной разницы по частоте генотипов в группах пациентов с раком желудка и в контроле не было получено. Однако у пациентов с раком желудка объединённый генотип с редким аллелем Т (С/Т + Т/Т) гена IL1B встречался достоверно чаще, чем гомозиготный С/С вариант ($p = 0,03$). Более того, у пациентов с РЖ при отсутствии признаков выраженной фундальной атрофии (ПГІ более 30 мкг/л, соотношение ПГІ/ПГІІ > 3) редкий гомозиготный вариант генотипа Т/Т встречался в 4 раза реже, чем гетерозиготный вариант С/Т ($p < 0,001$) и распространённый С/С генотип ($p < 0,001$). В дополнении, у пациентов с серологически выявленным атрофическим гастритом с низким соотношением ПГІ/ПГІІ (менее 3), гомозиготный вариант Т/Т встречался чаще (29,6 %), чем более распространённый С/С генотип (7,4 %, $p = 0,04$), а у пациентов с уровнем ПГІ менее 30 мкг/л объединённый вариант с редким аллелем Т (Т/Т + С/Т) был выявлен также достоверно чаще (68,8 %), чем гомозиготный вариант С/С (31,3 %, $p = 0,004$). Таким образом, у носителей редкого Т аллеля гена IL1B-511 в большей степени подавляется кислотная продукция и значительно возрастает риск гипохлоргидрии и развития атрофии слизистой желудка. Полученные данные позволяют предполагать, что полиморфизм 511С/Т (rs16944) гена IL1B связан с формированием ракового фенотипа гастрита и может обсуждаться в рискметрии РЖ в комплексе с биомаркерами желудочной атрофии.

Не выявлено различий по частоте аллелей и генотипов IL6 в группах «случай» и «контроль» как в проспективном, так и клиническом исследованиях. Однако в клиническом фрагменте работы обнаружены половые различия. Так, частота G/G генотипа IL6 у женщин оказалась выше в группе с раком желудка, чем в контроле (41,72 % против 18,4 %, $p = 0,03$), а гетерозиготный C/G генотип у женщин, наоборот, выявлялся реже при раке желудка (41,7 %), чем в контроле (65,8 %, $p = 0,04$). Более того, среди пациентов с раком желудка носителей гомозиготного варианта C/C женщин оказалось в два раза меньше (30,0 %), чем мужчин (70,0 %, $p = 0,02$). Выявлены и изменения в показателях биомаркеров атрофии при разных генотипах IL6 в двух исследованиях: в проспективном фрагменте средний уровень ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ при генотипе G/G оказались значимо ниже в группе «случай», по сравнению с контролем ($p = 0,008$ и $p = 0,001$, соответственно); у пациентов с раком желудка из клинического исследования и с серологическими признаками выраженной фундальной атрофии ($\text{ПГІ/ПГІІ} \leq 3$) G/G генотип встречался достоверно чаще (57,1 %), чем генотип C/C (17,9 %, $p = 0,004$) и C/G генотип (25,0 %, $p = 0,02$). У носителей гомозиготного варианта генотипа G/G признаки фундальной атрофии встречались чаще (53,3 %), чем нормальный уровень (26,7 %, $p = 0,04$) и высокий уровень ПГІ (20,0 %, $p = 0,01$). Не выявлено различий по частоте генотипов между разными морфологическими видами рака. Однако, у пациентов с запущенными стадиями заболевания (III–IV) гомозиготный вариант генотипа G/G встречался достоверно чаще, чем вариант C/C (48,5 % против 18,2 %, $p = 0,01$). Полученные данные позволяют предполагать, что полиморфизм 174G/C гена IL6 частично связан с формированием ракового фенотипа гастрита и требует дальнейшего изучения его значимости в рискометрии рака желудка.

В настоящей работе исследована и потенциальная связь между CASP8(-652 6N ins/del) полиморфизмом и риском рака желудка без выявления различий по частоте генотипов и аллелей в группах «случай» и «контроль» в двух исследованиях. В проспективном фрагменте средний показатель ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ оказались достоверно ниже в группе с раком желудка ($63,9 \pm 69,6$ мкг/л и $3,3 \pm 2,2$), чем в контрольной группе ($99,9 \pm 63,5$ мкг/л и

($6,9 \pm 2,7$) при гетерозиготном варианте генотипа *ins/del* ($p = 0,036$ и $p = 0,001$, соответственно). У пациентов с серологически выявленным атрофическим гастритом у носителей гомозиготного варианта *del/del* средний уровень ПГІ был в 5 раз меньше, а соотношение ПГІ/ПГІІ в 8 раз меньше в сравнении с носителями гомозиготного варианта *ins/ins* ($11,7 \pm 9,4$) мкг/л против ($50,1 \pm 34,9$) мкг/л, $p = 0,03$ и $1,1 \pm 0,7$ против $8,7 \pm 5,9$, $p = 0,001$). Более того, у пациентов с фундальной атрофией (ПГІ/ПГІІ < 3) генотип *del/del* встречался чаще, чем *ins/ins* (44,4 % против 14,8 %, $p = 0,02$). У лиц с редким вариантом генотипа гена *CASP8* *del/del* признаки выраженной фундальной атрофии (ПГІ менее 30 мкг/л и соотношение ПГІ/ПГІІ менее 3-х) встречались в 92,3 % случаев, в сравнении с ПГІ более 30 мкг/л и соотношением ПГІ/ПГІІ более 3-х (7,7 %, $p < 0,001$). Таким образом, выявленные неоднозначные ассоциации маркеров желудочной атрофии с полиморфизмом rs3834129 гена *CASP8* требуют дальнейшего изучения значимости отдельных его генотипов для рискометрии рака желудка.

По результатам настоящего исследования частота аллеля Pro гена TP53 в проспективном исследовании в контрольной группе составила 0,33 и 0,35 в клиническом, что сопоставимо с европейскими популяциями. В группе «случай» частота редкого аллеля Pro составила 0,28 (проспективное и клиническое исследования). Не выявлено различий по частоте генотипов и аллелей гена TP53 в группах «случай» и «контроль» в двух исследованиях. Однако в клиническом фрагменте выявлены половые различия. Так, у женщин с раком желудка гомозиготного варианта *pro/pro* не было обнаружено в отличие от контрольной группы (14,3 %). И, наоборот, доля женщин с *arg/arg* генотипом оказалась достоверно выше в группе «случай» (62,9 %), чем в группе «контроль» (35,7 %, $p = 0,02$). Также и в проспективном исследовании у женщин носительниц генотипа *pro/arg* РЖ встречался достоверно реже (25,0 % против 75,0 %, $p = 0,01$). Это даёт основание рассматривать Pro аллель в качестве защитного фактора в отношении формирования рака желудка, особенно у женщин. Это подтверждают и результаты многофакторного регрессионного анализа в проспективном исследовании в общей группе (у мужчин и женщин), когда значимым показателем в модели оказался *pro/pro* вариант гена TP53 и у его носителей риск заболеть

раком желудка оказался меньше, чем у носителей *arg/arg* генотипа TP53 ($B = -3,178$; $p = 0,037$; ОШ = 0,042; 95 % ДИ 0,002–0,820). Работает ли этот защитный механизм у мужчин сложно сказать. Так как среди пациентов с раком желудка все носители *pro/pro* генотипа TP53 оказались мужчинами, и доля мужчин у носителей гетерозиготного варианта *pro/arg* была также в два раза выше, чем у женщин ($p = 0,02$). Логичным оказалась большая доля мужчин с раком желудка среди носителей редкого аллеля *Pro*, чем женщин ($p = 0,001$). Эти тенденции сохранялись и при сравнении объединённого варианта с редким аллелем *Pro* (*pro/pro*+*pro/arg*) с *arg/arg* генотипом TP53. При анализе серологических показателей средний уровень соотношения ПГІ/ПГІІ оказался достоверно ниже в группе с раком желудка, чем в контрольной группе (проспективное исследование) при всех вариантах генотипа TP53, особенно при гомозиготном варианте *pro/pro* ($1,8 \pm 1,7$ против $5,4 \pm 2,6$, $p = 0,025$). Не выявлено различий между группами «случай» и «контроль» в разных возрастных группах (27–50 лет и старше 50 лет) и при разных морфологических вариантах рака желудка. Однако в клиническом исследовании у пациентов с III–IV стадиями заболевания частота генотипа *pro/arg* и объединённого варианта с редким аллелем *Pro* (*pro/pro* + *pro/arg*) была значимо выше, чем гомозиготного варианта *arg/arg*.

Высокая частота выявления предраковых состояний желудка при использовании неинвазивной технологии, а также доказанная прогностическая ценность биомаркеров атрофии (ПГІ и соотношение ПГІ/ПГІІ) для риска рака желудка в проспективном исследовании свидетельствуют о клинической целесообразности её широкого использования в текущей клинической практике для своевременной профилактики прогрессирования атрофии и рака желудка, а также эрозивно-язвенных повреждений желудка.

Таким образом, результаты проведенного комплексного исследования с использованием неинвазивной методики определения серологических биомаркеров атрофии, генетических параметров и наследственной отягощённости позволило разработать и научно обосновать персонафицированную оценку риска развития рака желудка у жителей Новосибирска с высокой *H.pylori* инфицированностью населения.

ВЫВОДЫ

1. Показана высокая, нарастающая с возрастом, частота выраженного фундального атрофического гастрита (с частым асимптомным течением) у жителей г. Новосибирска с высокой *H.pylori* инфицированностью.
2. Прогностически значимыми для риска рака желудка являются низкий уровень ПГІ (ОШ = 2,9, 95 %ДИ 1,3–6,4, $p = 0,006$) и соотношения ПГІ/ПГІІ (ОШ = 3,3, 95 % ДИ 1,5–7,3, $p = 0,002$). Установлены отрезные точки (Cut off) для риска рака желудка: ПГІ – 55 мкг/л (ОШ = 4,1, 95 % ДИ 2,0–8,4, $p < 0,001$) и для соотношения ПГІ/ПГІІ – 5 (ОШ = 5,8, 95 %ДИ 2,7–12,4, $p < 0,001$); система стратификации риска рака желудка «ABCD» для использования в клинической практике приемлема.
3. Фундальный атрофический гастрит гетерогенен: высока доля (более 50 %) аутоиммунного гастрита, в том числе при *H.pylori* инфицированности (44,4 %) и отсутствии дефицита витамина В₁₂ (66,7 %).
4. В 40 % случаев рака желудка выявлены серологические признаки фундальной атрофии без связи с локализацией, стадией и морфологическим типом опухоли: преобладали наиболее злокачественные формы рака с локализацией в теле желудка, на фоне высокой инфицированности *H.pylori* и при редких попытках эрадикации; отягощённой наследственности по злокачественным новообразованиям; поздней диагностикой рака желудка, в том числе у пациентов с отягощённой наследственностью по раку желудка.
5. Наибольшая прогностическая ценность в определении риска рака желудка выявлена при полиморфизме 511C/T (rs16944) гена IL1B: у носителей Т/Т генотипа риск рака желудка был достоверно выше, чем у носителей варианта С/С (ОШ = 3,4; $p = 0,03$; 95 % ДИ 1,0–11,0); а уровни ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ были ниже у лиц с Т/Т генотипом в группе с раком желудка, чем в контроле.
6. По результатам многофакторного анализа в риск рака желудка у жителей г. Новосибирска, кроме низких уровней пепсиногенов и их соотношения ПГІ/ПГІІ, вносят отягощённая наследственность по ракам любых локализаций ($B = 1,537$, ОШ = 4,650, 95 % ДИ 0,996–21,71, $p = 0,051$), курение ($B = 1,756$,

ОШ = 5,787, 95 % ДИ 1,051–31,852, $p = 0,044$), носительство Т/Т генотипа IL1B ($B = 3,322$, ОШ = 27,7, 95 % ДИ 1,4–539,041, $p = 0,028$) и pro/pro генотипа TP53 ($B = -3,178$, ОШ = 0,042, 95 % ДИ 0,002–0,82, $p = 0,037$).

7. У пациентов со случившимся раком желудка объединённый вариант с редким аллелем Т (Т/Т + С/Т) гена IL1B встречался достоверно чаще, чем С/С генотип; частота G/G генотипа IL6 у женщин оказалась выше в группе с РЖ, чем в контроле (41,72 % против 18,4 %, $p = 0,03$); pro/pro генотип TP53 у женщин не был выявлен при РЖ в сравнении с контролем (14,3 %, $p = 0,02$), а доля женщин с arg/arg генотипом оказалась достоверно выше в группе «случай», чем в группе «контроль» (62,9 % против 35,7 %, $p = 0,02$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано использовать серологические биомаркеры желудочной атрофии для выявления атрофического гастрита, включая аутоиммунный его вариант, и формирования групп риска рака желудка, дефицита витамина В₁₂ и анемии при высокой *H.pylori* инфицированности населения.
2. Рекомендовано проводить неинвазивный скрининг предраковых состояний желудка в возрасте 35–40 лет.
3. Рекомендовано использовать персонифицированный алгоритм формирования групп риска рака желудка с помощью неинвазивных серологических и генетических методов исследования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	атрофический гастрит
АД	артериальное давление
АДГ	алкогольдегидрогеназа
АИГ	аутоиммунный гастрит
АльдГ	альдегиддегидрогеназа
АТП	антитела к париетальным клеткам
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗНО	злокачественные новообразования
ИЛ-1 β	интерлейкин-1 β
ИЛ-6	интерлейкин-6
ИМТ	индекс массы тела
ИПП	ингибиторы протонной помпы
ИФА	иммуноферментный метод
Me	медиана
НДРЖ	наследственный диффузный рак желудка
НИИТПМ	Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины
НПВП	Нестероидные противовоспалительные препараты
ОНП	однонуклеотидный полиморфизм
ОХС	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
ПДРФ	полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
ПГ	пепсиноген
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РД	разовая доза
РЖ	рак желудка

САД	систолическое артериальное давление
ТГ	триглицериды
ХАГ	хронический атрофический гастрит
ХС-ЛВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС-ЛНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ЭЯП	эрозивно-язвенные повреждения
AUC	площадь под кривой
CagA	цитотоксин ассоциированный протеин
Cut off	пороговое значение (отрезная точка)
<i>H.pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IARC	Международное агентство по изучению рака
NPV	Negative predictive value (негативная предсказательная возможность)
OLGA	Operative Link for Gastritis Assessment
PPV	Positive predictive value (позитивная предиктивная способность)
ROC	анализ классификаций с применением ROC-кривых
Se	чувствительность
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
Sp	специфичность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е. М. Статистика злокачественных новообразований желудочно–кишечного тракта / Е. М. Аксель // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16 (3). – С. 5–11.
2. Алмазов, В. П. p53 – инструмент для терапии злокачественных заболеваний человека / В. П. Алмазов, Д. В. Кочетков, П. М. Чумаков // Молекулярная биология. – 2007. – Т. – 41 (6). – С. 947–964.
3. Аруин, Л. И. Инфекция *Helicobacter pylori* канцерогенна для человека / Л. И. Аруин // Архив патологии. – 1997. – Т. 59, № 3. – С. 42–57.
4. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. И. Капуллер, В. А. Исаков. – Триада-Х, 1998. – 483 с.
5. Аруин, Л. И. Рак желудка / Л. И. Аруин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. – № 3. – С. 36.
6. Барышников, А. Ю. «Иммунологические проблемы апоптоза» / А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин. – М. : Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.
7. Белявская, В.А. Генетический статус p53 при раке желудка: соматические мутации и полиморфизм 72 кодона / В. А. Белявская [и др.] // БЭБиМ. – 2006. – Т. 141 (№ 2). – С. 205–209.
8. Бережная, Н. М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения / Н. М. Бережная // Онкология. – 2009. – Т. 11 (2). – С. 86–93.
9. Василенко, И. В. К вопросу об этиологии и патогенезе диффузного и кишечного типов рака желудка / И. В. Василенко, Н. Н. Сургай // Вопросы онкологии. – 2003 – Т. 49, № 2. – С. 239–244.
10. Взаимосвязь уровней пепсиногенов в сыворотке крови с патогистологическими параметрами аденом и аденокарцином желудка / А. В. Соснина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 2. – С. 21–23.
11. Гибель клетки (апоптоз) / Е. Ф. Лушников [и др.]. – Москва : Медицина, 2001. – 192 с.

12. Голофеевский, В. Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки / В. Ю. Голофеевский. – СПб. : Фолиант, 2005. – 112 с.
13. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Москва, 2014. – С. 226.
14. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость, смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Стречунского, Г. В. Петровой. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ России, 2018. – 250 с.
15. Значение сывороточных пепсиногенов и гастрин-17 в диагностике атрофического гастрита / К. В. Пюрвеева [и др.] // РЖГГК. – 2005. – Т. 5. – С. 48–51.
16. Ивашкин, В. Т. Современная гастроэнтерология и предопухолевые заболевания пищеварительной системы / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 4–7.
17. Исаков, В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. – М. : Медпрактика, 2003. – С. 97–105.
18. Карпов, А. Б. Проблема этиологической мультифакторности рака желудка в современных исследованиях / А. Б. Карпов, Н. Н. Павлова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 3. – С. 32–37.
19. Ковалева, О. Н. Биологические эффекты интерлейкина-1 / О. Н. Ковалева, Т. Н. Амбросова // Врач. практ. – 2001. – Т. 2. – С. 94–98.
20. Курилович, С. А. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири / С. А. Курилович, О. В. Решетников / под ред. академика РАМН Ю. П. Никитина. – Новосибирск, 2000. – 165 с.
21. Маев, И. В. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1 β при хеликобактериозе / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Т. С. Оганесян // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – Т. 8. – С. 4–11.
22. Масевич, Ц. Г. Предопухолевые заболевания желудка: диагностика,

клиника и лечение / Ц. Г. Масевич. – Медицина, 1996. – 255 с.

23. Морфология поверхностного и атрофического гастрита В при эрадикации *Helicobacter pylori* / А. В. Кононов [и др.] // Архив патологии. – 2005. – № 3. – С. 17–21.

24. Неинвазивная диагностика предраковых заболеваний желудка / С. А. Курилович [и др., в том числе А. В. Белковец.]. – Новосибирск : Изд-во НГТУ, 2013. – 68 с.

25. Пасечников, В. Д. Доказательства Нр-ассоциированного желудочного канцерогенеза и разработка стратегий профилактики рака желудка / В. Д. Пасечников, С. З. Чуков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 16 (5). – С. 82–90.

26. Поиск генов «прочности» и «бренности»: роль полиморфизма ключевых генов иммунологического гомеостаза в развитие патологий, сокращающих продолжительность жизни / В. А. Белявская [и др.] // Молекулярная медицина. – 2005. – Т. 3. – С. 55–60.

27. Полиморфизм генов *ccr5*, *ccr2*, *aroe*, *p53*, *itgb3* и *hfe* у долгожителей Западной Сибири / Д. Е. Иванощук [и др.] // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25, № 3. – С. 394–397.

28. Предиктивное значение тестирования полиморфного локуса ARG72PRO 4 экзона антионкогена TP53 у пациентов с неходжкинскими лимфомами / Е. Н. Воропаева [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т. – 33, № 1. – С. 28–33.

29. Рак желудка в Новосибирске на рубеже тысячелетий (тренды заболеваемости и смертности, возможности профилактики) / Т. Г. Опенко [и др.] // Вопросы онкологии. – 2013. – № 59. – С. 708–714.

30. Распространенность атрофического гастрита в разных популяциях Сибири по данным серологического исследования / О. В. Решетников [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – № 7. – С. 35–8.

31. Рассел, Д. Апоптоз / Д. Рассел. – М. : Книга по Требованию, 2012. – 108 с.

32. Серологический скрининг предопухолевой патологии и раннего рака

желудка / И. В. Маев [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – Т. 86 (11). – С. 43–48.

33. Физиологическое и клиническое значение пепсиногенов желудка / О. В. Решетников [и др., в том числе А. В. Белковец] // Клиническая медицина. – 2014. – № 3. – С. 26–30.

34. Хеликобактерная инфекция в Сибирских популяциях / О. В. Решетников [и др.] // Бюлл. СО РАМН. – 2010. – № 2. – С. 88–93.

35. Чиссов, В. И. Предрак желудка / В. И. Чиссов, Г. А. Франк, Т. А. Белоус // Клиническая медицина. – 1999. – Т. 77, № 7. – С. 23–26.

36. Чумаков, П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П. М. Чумаков // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 47. – С. 3–52.

37. A case-control study on the effect of p53 and p73 gene polymorphisms on gastric cancer risk and progression / E. De Feo [et al.] // Mutat Res. – 2009. – Vol. 675. – P. 60–5.

38. A common coding variant in CASP8 is associated with breast cancer risk / A. Cox [et al.] // Nat Genet. – 2007. – Vol. 39. – P. 352–8.

39. A promoter polymorphism in the CASP8 gene is not associated with cancer risk / C. A. Haiman [et al.] // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40. – P. 259–60.

40. A Serological Biopsy Using Five Stomach-Specific Circulating Biomarkers for Gastric Cancer Risk Assessment: A Multi-Phase Study / H. Tu [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 112 (5). – P. 704–715.

41. A six-nucleotide insertion-deletion polymorphism in the CASP8 promoter is associated with susceptibility to multiple cancers / T. Sun [et al.] // Nat Genet. – 2007. – Vol. 39. – P. 605–13.

42. ABO blood group and risk of cancer: A register-based cohort study of 1.6 million blood donors / S. K. Vasan [et al.] // Cancer Epidemiol. – 2016. – Vol. 44. – P. 40–43.

43. Accuracy of GastroPanel testing in detection of atrophic gastritis / K. J. Syrjanen [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 27. – P. 102–104.

44. Adenocarcinoma risk in gastric atrophy and intestinal metaplasia: a

systematic review / A. D. Spence [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 157.

45. Ageassociated increase of codon 72 Arginine p53 frequency in gastric cardia and non-cardia adenocarcinoma / Z. W. Zhang [et al.] // Clin Cancer Res. – 2003. – Vol. 9. – P. 2151–6.

46. Alcohol consumption and gastric cancer risk-A pooled analysis within the StoP project consortium / M. Rota [et al.] // Int J Cancer. – 2017. – Vol. 141, Iss. 10. – P. 1950–62.

47. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer / The Eurogastt Study Group // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 1359–1362.

48. Analysis of p53 gene mutations in *Helicobacter pylori*-associated gastritis mucosa in endoscopic biopsy specimens / K. Murakami [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 1999. – Vol. 34. – P. 474–7.

49. Asian patients with gastric carcinoma in the United States exhibit unique clinical features and superior overall and cancer specific survival rates / C. P. Theuer [et al.] // Cancer. – 2000. – Vol. 89. – P. 1883–1892.

50. Assessment of *Helicobacter pylori* vacA and cagA genotypes and host serological response / C. Figueiredo [et al.] // J Clin Microbiol. – 2001. – Vol. 39 (4). – P. 1339–44.

51. Association between *Helicobacter pylori* infection and interleukin 1beta polymorphism predispose to CpG island methylation in gastric cancer / A. O. Chan [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 595–7.

52. Association between IL6 -174G/C and cancer: A meta-analysis of 105,482 individuals / R. Y. Liu [et al.] // Exp. Ther. Med. – 2012. – Vol. 3. – P. 655–664.

53. Association between vitamin B12 level and anti-parietal cells and anti-intrinsic factor antibodies among adult Jordanian patients with *Helicobacter pylori* infection / M. Ayesah [et al.] // Braz J Infect Dis. – 2013. – Vol. 17. – P. 629–632.

54. Association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and observations on the detection of this bacterium in gastric cancer cases / P. J. Hu [et al.] // Am J Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89. – P. 1806–1810.

55. Association of IL-1beta gene polymorphism with cachexia from locally

advanced gastric cancer / D. Zhang [et al.] // B MC Cancer. – 2007. – Vol. 7. – P. 45–51.

56. Association of IL-6 polymorphisms with gastric cancer risk: evidences from a meta-analysis / J. Wang [et al.] // Cytokine. – 2012. – Vol. 59 (1). – P. 176–83.

57. Association of IL-6 polymorphisms with gastric cancer risk: evidences from a meta-analysis / W. Juni [et al.] // Cytokine. – 2012. – Vol. 59 (1). – P. 176–83.

58. Association of interleukin 1B gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China / Z. R. Zeng [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 1684–9.

59. Association of the *IL6* polymorphism rs1800796 with cancer risk: a meta-analysis / Y. Du [et al.] // Genetics and Molecular Research. – 2015. – Vol. 14 (4). – P. 13236–13246.

60. Association of P53 gene polymorphism with gastric cancer in Northern Iran as a high-risk region / A. Hedayatzadeh-Omran [et al.] // Biomed Rep. – 2018. – Vol. 8 (5). – P. 433–438.

61. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study / M. Asaka [et al.] // Helicobacter. – 2001. – Vol. 6. – P. 294–9.

62. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint / I. Coati [et al.] // World J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21 (42). – P. 12179–12189.

63. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases / S. Take [et al.] // J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42 (7). – P. 21–7.

64. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions / A. C. de Vries [et al.] // Helicobacter. – 2010. – Vol. 15. – P. 259–64.

65. Bland, M. Confidence intervals should be used in reporting trials / M. Bland // BMJ. – 2000. – № 25. – P. 321.

66. Bolander-Gouaille, C. Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its Metabolism / C. Bolander-Gouaille. – Berlin : Springer Verlag, 2002. – 116 p.

67. Bond, G. L. A single nucleotide polymorphism in the 53 pathway interacts with gender, environmental stress and tumor genetics to influence cancer in human / G. L. Bond, A. J. Levine // Oncogen. – 2007. – Vol. 26. – P. 1317–1323.

68. Brown, L. M. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States / L. M. Brown, S. S. Devesa // *Surg Oncol Clin N Am.* – 2002. – Vol. 11. – P. 235–256.
69. CagA and vacA allelic combination of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal disorders / A. F. Sheikh [et al.] // *Microb Pathog.* – 2018. – Vol. 20. – P. 122:144–150.
70. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay [et al.] // *Int J Cancer.* – 2015. – Vol. 136 (5). – P. 359–86.
71. Cancer statistics / A. Jemal [et al.] // *Cancer J Clin.* – 2002. – Vol. 52. – P. 23–47.
72. CASP8 polymorphisms contribute to cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis of 23 publications with 55 individual studies / M. Yin [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2010. – Vol. 31. – P. 850–7.
73. CASP8 variants D302H and -652 6N ins/del do not influence the risk of colorectal cancer in the United Kingdom population / A. H. Pittman [et al.] // *Br J Cancer.* – 2008. – Vol. 98. – P. 1434–6.
74. CASP8 -652 6N insertion/deletion polymorphism and overall cancer risk: evidence from 49 studies / J. Cai [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8 (34). – P. 56780–56790.
75. CASP-8-652 6N ins/del polymorphism and cancer risk:a literature-based systematic HuGE review and meta-analysis / D. Chen [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2012. – Vol. 4. – P. 762–70.
76. Caspase 8 and caspase 9 gene polymorphisms and susceptibility to gastric cancer / E. Liarmakopoulos [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2011. – Vol. 14. – P. 317–321.
77. Caspase-1 has both proinflammatory and regulatory properties in *Helicobacter* infections, which are differentially mediated by its substrates IL-1 β and IL-18 / I. Hitzler [et al.] // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 188 (8). – P. 3594–3602.
78. CASPASE-8 gene is inactivated by somatic mutations in gastric carcinomas / Y. H. Soung [et al.] // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 815–21.
79. Central action of recombinant interleukin-1 to inhibit acid secretion in rats / E. Saperas [et al.] // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol. 99. – P. 1599–1606.

80. Choi, Y. J. Gastric cancer and family history / Y. J. Choi, N. Kim // *Korean J Intern Med.* – 2016. – Vol. 31 (6). – P. 1042–1053.
81. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment / M. Rugge [et al.] // *Gut.* – 2016. – Vol. 65, № 5. – P.721–725.
82. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan / Y. Koizumi [et al.] // *Int J Cancer.* – 2004. – Vol. 112. – P. 1049–1055.
83. Cigarette smoking, use of other tobacco products and stomach cancer mortality in US adults: The Cancer Prevention Study II / A. Chao [et al.] // *Int J Cancer.* – 2002. – Vol. 101. – P. 380–389.
84. Circulating anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin A antibodies and low serum pepsinogen I level are associated with increased risk of gastric cancer / A. Aromaa [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 1996. – Vol. 144. – P. 142–9.
85. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 / M. F. Dixon [et al.] // *Am J Surg Pathol.* – 1996. – Vol. 20. – P. 1161–81.
86. Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis / A. Antico [et al.] // *Clin Dev Immunol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–6.
87. Combination of *Helicobacter pylori* Antibody and Serum Pepsinogen as a Good Predictive Tool of Gastric Cancer Incidence: 20-Year Prospective Data From the Hisayama Study / F. Ikeda [et al.] // *J Epidemiol.* – 2016. – Vol. 26 (12). – P. 629–636.
88. Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in older adults in relation to cancer risk: meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe / H. Freisling [et al.] // *Br J Cancer.* – 2017. – Vol. 116 (11). – P. 1486–1497.
89. Correa, P. Gastric cancer: overview / P. Correa // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2013. – Vol. 42. – P. 211–17.
90. Correlation between endoscopic and histological diagnoses of gastric intestinal metaplasia / J. H. Lim [et al.] // *Gut Liver.* – 2013. – Vol. 7. – P. 41–50.
91. Correlation between variation of the 3' region of the *cag A* gene in

Helicobacter pylori and disease outcome in Japan / T. Azuma [et al.] // J Infect Dis. – 2002. – Vol. 186. – P. 1621–1630.

92. Cost-effectiveness of combined serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen concentrations for screening for gastric cancer risk in Japan / S. Saito [et al.] // Eur J Health Econ. – 2017. – Vol. 19 (4). – P. 545–555.

93. Cytokine expression associated with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus infection in gastric carcinogenesis / J. Y. Kim [et al.] // APMIS. – 2017. – Vol. 125 (9). – P. 808–815.

94. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection / R. Rad [et al.] // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 1082–1089.

95. de Vries, A. C. *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer: when is the horse out of the barn? / A. C. de Vries, E. J. Kuipers, E. A. Rauws // Am J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 1342–5.

96. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study / A. Peasey [et al.] // BMC Public Health. – 2006. – Vol. 6. – P. 255.

97. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample / P. Sipponen [et al.] // Clin. Lab. – 2002. – Vol. 48, № 9/10. – P. 505–515.

98. Dipyridamole bioavailability in subjects with reduced gastric acidity / H. Derendorf [et al.] // W. J Clin Pharmacol. – 2005. – Vol. 45. – P. 845–50.

99. Down-regulation of caspase 3 in breast cancer: a possible mechanism for chemoresistance / E. Devarajan [et al.] // Oncogene. – 2002. – Vol. 21. – P. 8843–51.

100. Dundon, W. G. Virulence factors of *Helicobacter pylori* / W. G. Dundon, M. de Bernard, C. Montecucco // Int J Med Microbiol. – 2001. – Vol. 290. – P. 647–658.

101. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer / P. Guilford [et al.] // Nature. – 1998. – Vol. 392. – P. 402–405.

102. Effect of *Helicobacter pylori* infection on IL-8, IL-1beta and COX-2 expression in patients with chronic gastritis and gastric cancer / W. Jr. Bartchewsky [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 44 (2). – P. 153–161.

103. Effect of omeprazole on plasma zinc levels after oral zinc administration /

A. O. Ozutemiz [et al.] // Indian J Gastroenterol. – 2002. – Vol. 21. – P. 216–18.

104. El-Omar, E. M. The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease / E. M. El-Omar // Gut. – 2001. – Vol. 48. – P. 743–747.

105. Environmental factors in *Helicobacter pylori*-related gastric precancerous lesions in Venezuela / I. Kato [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2004. – Vol. 13. – P. 468–476.

106. Eusebi, L. H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection / L. H. Eusebi, R. M. Zagari, F. Bazzoli // *Helicobacter*. – 2014. – Vol. 19. – P. 1–5.

107. Evaluation of a urine antibody test for *Helicobacter pylori* in Japanese children / M. Okuda [et al.] // J Pediatr. – 2004. – Vol. 144. – P. 196–9.

108. Evaluation of cell cycle protein expression in gastric cancer: cyclin B1 expression and its prognostic implication / M. D. Begnami [et al.] // Hum Pathol. – 2010. – Vol. 41. – P. 1120–7.

109. Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract / M. Hashibe [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2006. – Vol. 15. – P. 696–703.

110. Expression of p53 protein as a prognostic indicator of reduced survival time in diffuse-type gastric carcinoma / X. P. Liu [et al.] // Pathol. Int. – 2001. – Vol. 51. – P. 440–444.

111. Expression of phosphorylated Akt (pAkt) in gastric carcinoma predicts prognosis and efficacy of chemotherapy / D. Murakami [et al.] // Gastric Cancer. – 2007. – Vol. 10. – P. 45–51.

112. Factors associated with parietal cell autoantibodies in the general population / A. Cabrera de Leon [et al.] // Immunol Lett. – 2012. – Vol. – 147 (1-2). – P. 63–6.

113. Family history of cancer and gastroesophageal disorders and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas: a case-control study / X. Jiang [et al.] // BMC Cancer. – 2014. – Vol. 4. – P. 14–60.

114. Family history of cancer in first-degree relatives and risk of gastric cancer and its precursors in a Western population / M. Song [et al.] // Gastric Cancer. – 2018. – Vol. 21, Iss. 5. – P. 729–737.

115. Fearon, E. R. Genetic model for colorectal tumorigenesis / E. R. Fearon,

B. A. Vogelstein // Cell. – 1990. – Vol. 61 (5). – P. 759–767.

116. Fock, K. M. *Helicobacter pylori* research: historical insights and future directions / K. M. Fock, D. Y. Graham, P. Malfertheiner // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2013. – Vol. 10. – P. 495–500.

117. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer / C. M. den Hoed [et al.] // Endoscopy. – 2013. – Vol. 45. – P. 249–56.

118. Fukayama, M. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma / M. Fukayama, T. Ushiku // Pathol Res Pract. – 2011. – Vol. 207 (9). – P. 529–37.

119. Fulda, S. Caspase-8 in cancer biology and therapy / S. Fulda // Cancer Lett. – 2009. – Vol. 281. – P. 128–33.

120. Fundic atrophic gastritis in an elderly population. Effect on hemoglobin and several serum nutritional indicators / S. D. Krasinski [et al.] // J Am Geriatr Soc. – 1986. – Vol. 34. – P. 800–806.

121. Gangwar, R. Caspase 9 and caspase 8 gene polymorphisms and susceptibility to bladder cancer in north Indian population / R. Gangwar, A. Mandhani, R. D. Mittal // Ann Surg Oncol. – 2009. – Vol. 16. – P. 2028–34.

122. Gao, L. Cell proliferation-related genetic polymorphisms and gastric cancer risk: systematic review and meta-analysis / L. Gao, A. Nieters, H. Brenner // Eur J Hum Genet. – 2009. – Vol. 17. – P. 1658–67.

123. Gastric cancer – clinical and epidemiological aspects / M. Venerito [et al.] // Helicobacter. – 2016. – Vol. 21 (11). – P. 39–44.

124. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. – Gut. – 2001. – Vol. 49. – P. 347–353.

125. Gastric cancer in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: a cohort study / T. U. Kosunen [et al.] // Int J Cancer. – 2011. – Vol. 128. – P. 433–9.

126. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data / P. Sipponen [et al.] // Int J Cancer. – 1985. – Vol. 35. – P. 173–177.

127. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands / A. C. de Vries [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134. – P. 945–52.

128. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels – The ABC method / Y. Yamaguchi [et al.] // Digestion. – 2016. – Vol. 93. – P. 13–8.
129. Gastric cancer. New genetic developments / H. Lynch [et al.] // Journal Surg. Oncology. – 2005. – Vol. 3. – P. 116–133.
130. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis / V. Pasechnikov [et al.] // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 13842–13862.
131. Gastric parietal cell antibodies, *Helicobacter pylori* infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany / Y. Zhang [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2013. – Vol. 22 (5). – P. 821–826.
132. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinic-pathological follow-up study / M. Rugge [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 31. – P. 1104–11.
133. Gastritis staging as a clinical priority / C. Mescoli [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2018. – Vol. 30 (2). – P. 125–129.
134. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system / M. Rugge [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 156. – P. 631–6.
135. Genetic and immunohistochemical analyses of p53independently predict regional metastasis of gastric cancers / Y. H. Shiao [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2000. – Vol. 9 (6). – P. 631–633.
136. Genetic differences in interleukin-1 β polymorphisms among four Asian populations: an analysis of the Asian paradox between *H. pylori* infection and gastric cancer incidence / N. Matsukura [et al.] // J. Exp. Clin. Cancer Res. – 2003. – Vol. 22. – P. 47–55.
137. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? / M. Bennermo [et al.] // Clin Chem. – 2004. – Vol. 50 (11). – P. 2136–40.
138. Genetic variants in cell cycle control pathway confer susceptibility to lung cancer / W. Wang [et al.] // Clin Cancer Res. – 2007. – Vol. 13. – P. 5974–81.
139. Genetic variation and gastric cancer risk: a field synopsis and meta-analysis / S. Mocellin [et al.] // Gut. – 2015. – Vol. 64. – P. 1209–1219.

140. Ghoshal, U. C. The enigma of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer / U. C. Ghoshal, R. Chaturvedi, P. Correa // Indian J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 29. – P. 95–100.
141. Gonzalez, C. A. Genetic susceptibility and gastric cancer risk / C. A. Gonzalez, N. Sala, G. Capella // Int J Cancer. – 2004. – Vol. 100. – P. 249–260.
142. Graham, D. Y. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer / D. Y. Graham // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20 (18). – P. 5191–204.
143. H. pylory (Cag A) and Epstein-Bar virus infection in gastric carcinomas: Correlation with p53 mutations and c -Myc, Bcl-2 and Bax expression / V. P. Lima [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14 (6). – P. 887–891.
144. Hajra, K. M. Apoptosome dysfunction in human cancer / K. M. Hajra, J. R. Liu // Apoptosis. – 2004. – Vol. 9. – P. 691–704.
145. Hamiton, S. R. Patology and Genetics of tumours of the Digestive System / S. R. Hamiton, A. Lauri. – Lyon : Altonen IARS Press, 2000. – 8 p.
146. Hatakeyama, M. Oncogenic mechanism of *Helicobacter pylori* / M. Hatakeyama // Nihon. Rinsho. Meneki. Gakkai. Kaishi. – 2008. – Vol. 31. – P. 132–140.
147. Hay, S. A time to kill: viral manipulation of the cell death program / S. Hay, G. Kannourakis // J. Gen. Virol. – 2002. – Vol. 83. – P. 154–164.
148. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts / Gut. – 2001. – Vol. 49 (3). – P. 347–53.
149. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma / C. Figueiredo [et al.] // J Nat Cancer Inst. – 2002. – Vol. 94. – P. 1680–7.
150. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique / P. Malfertheiner [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 2100–15.
151. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised

controlled trials / A. C. Ford [et al.] // BMJ. – 2014. – Vol. 348. – P. g3174.

152. *Helicobacter pylori* infection and gastric autoimmune diseases: is there a link? / F. Presotto [et al.] // *Helicobacter*. – 2003. – Vol. 8 (6). – P. 578–84.

153. *Helicobacter pylori* infection and oncogene expressions in gastric carcinoma and its precursor lesions / J. Wang [et al.] // *Dig Dis Sci*. – 2002. – Vol. 47. – P. 107–13.

154. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer / N. Uemura [et al.] // *N Engl J Med*. – 2001. – Vol. 345. – P. 784–9.

155. *Helicobacter pylori* infection in Japan / S. Shiota [et al.] // *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2013. – Vol. 7. – P. 35–40.

156. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion / T. Koike [et al.] // *Gut*. – 2001. – Vol. 49. – P. 330–334.

157. *Helicobacter pylori* strain types and risk of gastric cancer: a case-control study / H. Enroth [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2000. – Vol. 9 (9). – P. 981–5.

158. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of Gastric Cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis / H. N. Chen [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2016. – Vol. 19, Issue 1. – P. 166–175.

159. *Helicobacter pylori*-related host gene polymorphisms associated with susceptibility of gastric carcinogenesis: a two-stage case-control study in Chinese / C. He [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2013. – Vol. 34. – P. 1450–7.

160. High cumulative risk of intussusceptions in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? / M. G. van Lier [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 106. – P. 940–5.

161. High prevalence of reflux symptoms in duodenal ulcer patients who develop gastro-oesophageal reflux disease after curing *Helicobacter pylori* infection / G. Manes [et al.] // *Dig Liver Dis*. – 2001. – Vol. 33. – P. 665–670.

162. Identification and functional importance of IL-1 receptors on rat parietal cells / W. Schepp [et al.] // *Am. J. Physiol*. – 1998. – Vol. 275. – P. 1094–1105.

163. IL-1B-511 C/T polymorphism is associated with increased host susceptibility to *Helicobacter pylori* infection in Chinese / J. M. Liou [et al.] // *Helicobacter*. – 2007. – Vol. 12 (2). – P. 142–9.

164. IL-1B-511 polymorphism is associated with increased risk of certain subtypes of gastric cancer in Chinese: a case-control study / J. Yu [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 557–64.

165. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database / A. Petitjean [et al.] // *Hum Mutat.* – 2007. – Vol. 28. – P. 622–9.

166. Incidence and long-term outcome of young patients with gastric carcinoma according to sex: does hormonal status affect prognosis? / J. H. Kim [et al.] // *Arch. Surg.* – 2008. – Vol. 143. – P. 1062–1067.

167. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms / E. M. El-Omar [et al.] // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 124. – P. 1193–1201.

168. Infection of *Helicobacter pylori* and Atrophic Gastritis Influence *Lactobacillus* in Gut Microbiota in a Japanese Population / C. Iino [et al.] // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 6. – P. 9–712.

169. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach / M. J. Blaser [et al.] // *Cancer Res.* – 1995. – Vol. 55. – P. 2111–2115.

170. Integrative identification of Epstein-Barr virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer / Q. Liang [et al.] // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 147 (6). – P. 1350–62.

171. Interleukin 6 gene polymorphism -174 is associated with the diffuse type gastric carcinoma / V. M. Pohjanen [et al.] // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2013. – Vol. 52 (10). – P. 976–82.

172. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer / E. M. El-Omar [et al.] // *Nature.* – 2000. – Vol. 404. – P. 398–402.

173. Interleukin-6 genetic polymorphisms are not related to *Helicobacter pylori* associated gastroduodenal diseases / I. R. Hwang [et al.] // *Helicobacter.* – 2003. – Vol. 8. – P. 142–8.

174. International Gastric Cancer Linkage Consortium; Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future

research / R. C. Fitzgerald [et al.] // J Med Genet. – 2010. – Vol. 47. – P. 436–44.

175. Involvement of T helper type 17 and regulatory T cell activity in tumour immunology of bladder carcinoma / L. J. Chi [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2010. – Vol. 161. – P. 480–489.

176. Kamp, W. M. TP53 mutation, mitochondria and cancer / W. M. Kamp, P. Y. Wang, P. M. Hwang // Curr. Opin. Genet. – 2016. – Vol. – 38. – P. 16–22.

177. Karim, S. Clinicopathological and p53 gene alteration comparison between young and older patients with gastric cancer / S. Karim // Asian Pac J Cancer Prev. – 2014. – Vol. 15. – P. 1375–9.

178. Kim, N. The role of serum pepsinogen in the detection of gastric cancer / N. Kim, H. C. Jung // Gut. Liver. – 2010. – Vol. 4. – P. 307–319.

179. Kountouras, J. New Aspects of *Helicobacter pylori* Infection Involvement in Gastric Oncogenesis / J. Kountouras, C. Zavos, D. Chatzopoulos // Journal of Surgical Research. – 2008. – Vol. 146. – P. 149–158.

180. Kuipers, E. J. In through the out door: serology for atrophic gastritis / E. J. Kuipers // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2003. – Vol. 15. – P. 877–9.

181. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // Gut. – 2015. – Vol. 64 (9). – P. 1353–1367.

182. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification / P. Lauren // Acta Pathol Microbiol Scand. – 1965. – Vol. 64. – P. 31–49.

183. Levine, A. J. The h53 pathway : what questions remain to be explored? / A. J. Levine, W. Hu, Z. Feng // Cell Death Differ. – 2006. – Vol. 13. – P. 1027–1036.

184. Local Immune Response in *Helicobacter pylori* Infection / D. K. Salim [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95 (20). – P. 1–8.

185. Long-term observation of reflux oesophagitis developing after *Helicobacter pylori* eradication therapy / A. Sasaki [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2003. – Vol. 17. – P. 1529–1534.

186. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population / K. Miki [et al.] // Dig Endosc. – 2009. – Vol. 21. – P. 78–81.

187. Low circulating levels of gastrin-17 in patients with Barrett's esophagus / P. Sipponen [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 5988–92.
188. Lowry, S. F. Cytokine mediators of immunity and inflammation / S. F. Lowry // *Arch. Surg.* – 1993. – Vol. 128. – P. 1235–1241.
189. Lv, X. P. Gastrointestinal tract cancers: Genetics, heritability and germ line mutations / X. P. Lv // *Oncol Lett.* – 2017. – Vol. 13 (3). – P. 1499–1508.
190. Machado, J. C. Interleukin-1 β and interleukin-1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma / J. C. Machado, P. Pharoah, S. Sousa // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 121 (4). – P. 823–829.
191. Malfertheiner, P. Diagnostic methods for H. pylori infection: choices, opportunities and pitfalls / P. Malfertheiner // *United European Gastroenterology Journal.* – 2015. – Vol. 3 (5). – P. 429–431.
192. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // *European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel // Gut.* – 2016. – Vol. 0. – P. 1–25.
193. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP) and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) / M. Dinis-Ribeiro [et al.] // *Endoscopy.* – 2012. – Vol. 44. – P. 74–94.
194. Manniatis, T. Molecular cloning: A laboratory manual / T. Manniatis, E. F. Fritsch, J. Sambrook. – Cold spring harbor : New York, 1982. – 545 p.
195. McColl, K. E. Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology / K. E. McColl, E. El-Omar, D. Gillen // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 29. – P. 687–703.
196. McConcey, D. J. Apoptosis-molecular mechanisms and biomedical implications / D. J. McConcey, B. Zhivotovsky, S. Orrenius // *Molec. Aspects Med.* – 1996. – Vol. 17. – P. 1–110.
197. Mechanism of activation of the gastric aspartic proteinases: pepsinogen, progastricsin and prochymosin / C. Richter [et al.] // *Biochem. J.* – 1998. – Vol. 335 (3). – P. 481–490.

198. Mecklin, J. P. Carcinoma of the stomach and its heredity in young patients / J. P. Mecklin, S. Nordling, I. Saario I // Scand J Gastroenterol. – 1988. – Vol. 23. – P. 307–11.
199. Mégraud, F. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study / F. Mégraud // Pediatr. – 2005. – Vol. 146. – P. 198–203.
200. Mentis, A. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / A. Mentis, P. Lehours, F. Mégraud // *Helicobacter*. – 2015. – Vol. 20. – P. 1–7.
201. Meta-analysis of the p53 Mutation Database for Mutant p53 Biological Activity Reveals a Methodologic Bias in Mutation Detection / T. Soussi [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2006. – Vol. 12. – P. 62–69.
202. Miki, K. Cautious comparison between East and West is necessary in terms of the serum pepsinogen test / K. Miki, M. Fujishiro // Dig Endosc. – 2009. – Vol. 21. – P. 134–5.
203. Miki, K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels-“ABC method” / K. Miki // Proc Jpn Acad SerB Phys Biol Sci. – 2011. – Vol. 87. – P. 405–14.
204. Miki, K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method / K. Miki // Gastric Cancer. – 2006. – Vol. 9. – P. 245–253.
205. Nicholson, D. W. Caspases: killer proteases / D. W. Nicholson, N. A. Thornberry // Trends Biochem Sci. – 1997. – Vol. 22. – P. 299–306.
206. 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 / H. Väänänen [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2003. – Vol. 15. – P. 885–891.
207. Ochiai, A. p53 mutations in the non-neoplastic mucosa of the human stomach showing intestinal metaplasia / A. Ochiai, Y. Yamauchi, S. Hirohashi // Int J Cancer. – 1996. – Vol. 69. – P. 28–33.
208. OLGA gastritis staging in young adults and country-specific gastric cancer risk / M. Rugge [et al.] // Int J Surg Pathol. – 2008. – Vol. 16. – P. 150–4.

209. OLGA staging for gastritis: a tutorial / M. Rugge [et al.] // *Dig Liv Dis.* – 2008. – Vol. 40. – P. 650–8.
210. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment / M. Rugge [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 4596–601.
211. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice / S. Tu [et al.] // *Cancer cell.* – 2008. – Vol. 14 (5). – P. 408–419.
212. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults / E. E. Calle [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1625–1638.
213. Oxyntic gastric atrophy in *Helicobacter pylori* gastritis is distinct from autoimmune gastritis / M. Venerito [et al.] // *J Clin Pathol.* – 2016. – Vol. 69 (8). – P. 677–685.
214. P53 codon 72 polymorphism and gastric cancer: a meta-analysis of the literature / Y. Zhou [et al.] // *Int J Cancer.* – 2007. – Vol. 121. – P. 1481–6.
215. P53 codon 72 polymorphism and risk of gastric cancer in a Chinese population / H. Shen [et al.] // *Oncol Rep.* – 2004. – Vol. 11. – P. 1115–20.
216. P53 Codon 72 polymorphisms: a case–control study of gastric cancer and potential interactions / J. Sul [et al.] // *Cancer Lett.* – 2006. – Vol. 238. – P. 210–23.
217. p53 polymorphism and p21WAF1/CIP1 haplotype in the intestinal gastric cancer and the precancerous lesions / Y. G. Xi [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2004. – Vol. 25. – P. 2201–6.
218. Park, J. Y. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis / J. Y. Park, D. Lam-Himlin, R. Vemulapalli // *Gastrointest Endosc.* – 2013. – Vol. 77. – P. 284–92.
219. Parkin, D. M. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985 / D. M. Parkin, P. Pisani, J. Ferlay // *Int J Cancer.* – 1993. – Vol. 54. – P. 594–606.
220. Pathogenesis and prevention of stomach cancer / H. S. Youn [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 1996. – Vol. 11. – P. 373–385.
221. Pathogenesis and virulence factors of *Helicobacter pylori* / S. Suerbaum [et

al.] // Current Opinion in Gastroenterology. – 1999. – Vol. 15 (1). – P. 11–16.

222. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / S. Backert [et al.] // *Helicobacter*. – 2016. – Vol. 21 (1). – P. 19–25.

223. Patterns of gastro-intestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change / A. J. McMichael [et al.] // *Int J Cancer*. – 1980. – Vol. 25. – P. 431–437.

224. Pepsinogen A, pepsinogen C, and gastrin as markers of atrophic chronic gastritis in European dyspeptics / N. Broutet [et al.] / Eurohepygast Study Group // *Br J Cancer*. – 2003. – Vol. 88. – P. 1239–47.

225. Pernicious anemia. A study of initial forms of the disease and diagnostic significance of determination of the intrinsic factor antibody and parietal cell antibody / M. Ottesen [et al.] // *Ugeskr Laeger*. – 1992. – Vol. 154. – P. 3758–62.

226. Petersson, F. Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in the general population and in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis / F. Petersson, K. Borch, L. E. Franzen // *Scand J Gastroenterol*. – 2002. – Vol. 37. – P. 262–266.

227. Petrovchich, I. Genetic predisposition to gastric cancer / I. Petrovchich, J. M. Ford // *Semin Oncol*. – 2016. – Vol. 43 (5). – P. 554–559.

228. Plummer, M. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis / M. Plummer [et al.] // *Lancet Glob Health*. – 2016. – Vol. 4 (9). – P. 609–616.

229. Polymorphisms in inflammation-related genes and risk of gastric cancer (Finland) / F. Kamangar [et al.] // *Cancer Causes Control*. – 2006. – Vol. 17. – P. 117–125.

230. Possibility of non-invasive diagnosis of gastric mucosal precancerous changes / V. D. Pasechnikov [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2004. – Vol. 10. – P. 3146–50.

231. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management / M. Rugge [et al.] // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 27. – P. 205–223.

232. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study /

H. Watabe [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 764–8.

233. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis / S. Mizuno [et al.] // Dig Dis Sci. – 2010. – Vol. 55. – P. 3132–3137.

234. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: nationwide multicenter study over 13 years / S. H. Lim [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2013. – Vol. 13. – P. 104.

235. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis / L. Marques-Silva [et al.] // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2014. – Vol. 26 (4). – P. 378–387.

236. Prevalence of gastroduodenitis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample: relations to symptomatology and life-style / K. Borch [et al.] // Dig Dis Sci. – 2000. – Vol. 45. – P. 1322–1329.

237. Prevalence of *H. pylori* infection and atrophic gastritis among symptomatic and dyspeptic adults in Kazakhstan. A hospital-based screening study using a panel of serum biomarkers / V. Benberin [et al.] // Anticancer Res. – 2013. – Vol. 33. – P. 4595–602.

238. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review / A. Raghunath [et al.] // BMJ. – 2003. – Vol. 326. – P. 737.

239. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the effect of its eradication on symptoms of functional dyspepsia in Kashmir India / J. S. Sodhi [et al.] // J Gastroenterol Hepatol. – 2013. – Vol. 28. – P. 808–13.

240. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth year and geographic area in Japan // J. Ueda [et al.] // Helicobacter. – 2014. – Vol. 19. – P. 105–110.

241. Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population: association with atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection / P. Sipponen [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2003. – Vol. 38. – P. 1209–1216.

242. Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: an observational study among 4,256 volunteers without specific complaints / A. Talaranta-Keerie [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45. – P. 1036–41.

243. Price, A. B. The Sydney system: histological division / A. B. Price // J

Gastroenterol Hepatol. – 1991. – Vol. 6. – P. 209–22.

244. Prognostic significance of p53 protein expression in early gastric cancer / A. R. Gonçalves [et al.] // Pathol Oncol Res. – 2011. – Vol. 17. – P. 349–55.

245. Radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: dosimetric comparison and risk assessment of solid secondary cancer / S. H. Bae [et al.] // Radiat Oncol J. – 2017. – Vol. 35 (1). – P. 78–89.

246. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers / L. Agreus [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2012. – Vol. 47. – P. 136–147.

247. Ray, A. On the mechanism for efficient repression of the interleukin-6 promoter by glucocorticoids: enhancer, TATA box, and RNA start site (Inr motif) occlusion / A. Ray, K. S. LaForge, P. B. Sehgal // Mol. Cell Biol. – 1990. – Vol. 10. – P. 5736–5746.

248. Recent advances in molecular diagnosis and therapy of gastric cancer / J. Clen [et al.] // Dig. Diseases. – 2004. – Vol. 22 (4). – P. 380–385.

249. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells / E. Bettelli [et al.] // Nature. – 2006. – Vol. 441. – P. 235–238.

250. Review article: ‘true’ re-infection of *Helicobacter pylori* after successful eradication-worldwide annual rates, risk factors and clinical implications / Y. Y. Zhang [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2009. – Vol. 29. – P. 145–60.

251. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands / L. G. Capelle [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 136. – P. 487–92.

252. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review / A. R. Yusefi [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev. – 2018. – Vol. 19 (3). – P. 591–603.

253. Role of p53 codon 72 polymorphism in the risk of development of distal gastric cancer / G. I. Pérez-Pérez [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40. – P. 56–60.

254. Role of p53 in the progression of gastric cancer / R. A. Busuttil [et al.] // Oncotarget. – 2014. – Vol. 5 (23). – P. 12016–12026.

255. Role of polymorphic IL-1B, IL-1RN, and TNFA genes in distal gastric cancer in Mexico / E. Garza-Gonzalez [et al.] // Int. J. Cancer. – 2005. – Vol. 114. – P. 237–241.

256. Rugge, M. Staging and grading of chronic gastritis / M. Rugge, R. M. Genta // Hum Pathol. – 2005. – Vol. – 36. – P. 228–33.

257. Salty Food Preference and Intake and Risk of Gastric Cancer: The JACC Study / M. Umesawa [et al.] // J Epidemiol. – 2016. – Vol. 26 (2). – P. 92–7.

258. 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. – Vol. 61. – P. 1–241.

259. Schlemper, R. J. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia / R. J. Schlemper [et al.] // Gut. – 2000. – Vol. 47 (2). – P. 251–5.

260. SEER Cancer Statistics Review 1973–1994 / L. A. G. Ries [et al.] // National Cancer Institute, NIH Publication. – 1997. – № 97. – P. 2789. Bethesda: Department of Health and Human Services, 1997.

261. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer / J. Bornschein [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2012. – Vol. 12. – P. 10.

262. Serological biopsy' in first-degree relatives of patients with gastric cancer affected by *Helicobacter pylori* infection / F. Di Mario [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2003. – Vol. 38. – P. 1223–7.

263. Serological evaluation of gastric cancer risk based on pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody: Relationship to endoscopic findings / T. Kotachi [et al.] // Digestion. – 2017. – Vol. 95. – P. 314–8.

264. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study / T. Storskrubb [et al.] // J Scand J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43 (12). – P. 1448–55.

265. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study / P. Sipponen [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37. – P. 785–91.

266. Serum levels of interleukin-1 beta, interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha as markers of gastric cancer / A. Macri [et al.] // Biomarkers. – 2006. – Vol. 11

(2). – P. 184–193.

267. Serum pepsinogen I and II levels in various gastric disorders with special reference to their use as a screening test for carcinoma stomach / G. Parthasarathy [et al.] // Trop Gastroenterol. – 2007. – Vol. 28 (4). – P. 166–70.

268. Serum pepsinogen levels in gastric cancer patients and their relationship with *Helicobacter pylori* infection: a prospective study / J. B. So [et al.] // Gastric Cancer. – 2002. – Vol. 5 (4). – P. 228–32.

269. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis / K. Miki [et al.] // Gastroenterol. – 1987. – Vol. 22. – P. 133–141.

270. Sharma, V. E. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia / V. E. Sharma, M. A. Brannon, E. A. Carloss // South Med J. – 2004. – Vol. 97. – P. 887–9.

271. Short report: the absorption of fluconazoli and itraconazoli under conditions of low intragastric acidity / S. G. Lim [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 1993. – Vol. 7. – P. 317–21.

272. Significance of *Helicobacter pylori* infection as a risk factor in gastric cancer: serological and histological studies / R. Barreto-Zuniga [et al.] // J Gastroenterol. – 1997. – Vol. 32. – P. 289–294.

273. Sipponen, P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis / P. Sipponen, P. Correa // Gastric Cancer. – 2002. – Vol. 5. – P. 213–19.

274. Sipponen, P. Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis? / P. Sipponen, M. Härkönen // Scand J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45. – P. 133–8.

275. Sipponen, P. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers / P. Sipponen, D. Y. Graham // Scand J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42. – P. 2–10.

276. Sonnenberg, A. Review article: historic changes of *Helicobacter pylori* – associated diseases / A. Sonnenberg // Aliment Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 38. – P. 329–42.

277. Stalnikowicz, R. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign

disorders / R. Stalnikowicz, J. Benbassat // Arch Intern Med. – 1990. – Vol. 150. – P. 2022–2026.

278. Stupack, D. G. Caspase-8 as a therapeutic target in cancer / D. G. Stupack // Cancer Lett. – 2013. – Vol. 332. – P. 133–40.

279. Syrjänen, K. A Panel of Serum Biomarkers (GastroPanel®) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis. Systematic Review and Meta-analysis / K. Syrjänen // Anticancer Res. – 2016. – Vol. 36 (10). – P. 5133–5144.

280. The biology of cholecystokinin and gastrin peptides / J. F. Rehfeld [et al.] // Curr Top Med Chem. – 2007. – Vol. 7 (12). – P. 1154–65.

281. The *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori*: origin, molecular biology and relevance to virulence In.: Pathogenesis and Host Response in *Helicobacter pylori* infections / A. Covacci [et al.] / ed. by A. P. Moran, C. A. OMorain. – Galway. : National University of Ireland. – 1997. – P. 88–100.

282. The effect of incisura angularis biopsy sampling on the assessment of gastritis stage / S. Isajevs [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2014. – Vol. 26 (5). – P. 510–3.

283. The epidemiology of serum pepsinogen A levels and the international association with gastric cancer rates. EUROGAST Study Group / P. M. Webb [et al.] // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107. – P. 1335–44.

284. The immunohistochemical expression of the p53-protein in gastric carcinomas. Correlation with clinicopathological factors and survival of patients / D. Lazar [et al.] // Rom J Morphol Embryol. – 2010. – Vol. 51. – P. 249–57.

285. The new modified ABCD method for gastric neoplasm screening. Gastric Cancer / C. H. Park [et al.] // Gastric Cancer. – 2016. – Vol. 19. – P. 128–35.

286. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study / Y. Oishi [et al.] // Am J Epidemiol. – 2006. – Vol. 163. – P. 629–637.

287. The significance of *cagA*(+) *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis / V. J. Warburton-Timms [et al.] // Gut. – 2001. – Vol. 49. – P. 341–346.

288. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis / L. G. Capelle [et al.] // Gastrointest Endosc. – 2010. – Vol. 71. – P. 1150–8.

289. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis / M. Centanni [et al.] // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1787–95.
290. Two-thirds of atrophic body gastritis have evidence of *Helicobacter pylori* infection / B. Annibale [et al.] // *Helicobacter.* – 2001. – Vol. 6. – P. 225–33.
291. Updated Meta-analysis of the TP53 Arg72Pro Polymorphism and Gastric Cancer Risk / B. Xiang [et al.] // *Asian Pacific J Cancer Prev.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1787–1791.
292. Usefulness of a new gastric cancer screening program using the combination assay of serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and the serum pepsinogen levels / S. Kodashima [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 38.
293. Usefulness of serum pepsinogens in *Helicobacter pylori* chronic gastritis: relationship with inflammation, activity, and density of the bacterium / F. Di Mario [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2006. – Vol. 51. – P. 1791–5.
294. Vakil, N. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection / N. Vakil, B. Hahn, D. McSorley // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 45–51.
295. Value of gastrin-17 in detecting antral atrophy / M. Leja [et al.] // *Adv. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 56. – P. 145–150.
296. Vannella, L. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal // L. Vannella, E. Lahner, B. Annibale // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1279–1285.
297. Varis, K. Screening of type A gastritis / K. Varis, M. Isokoski // *Ann Clin Res.* – 1981. – Vol. 13. – P. 133–8.
298. Vitamin C in the human stomach: relation to gastric pH, gastroduodenal disease, and possible sources / H. J. O'Connor [et al.] // *Gut.* – 1989. – Vol. 30. – P. 436–442.
299. Warren, J. R. and Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis / J. R. Warren, B. J. Marshall // *Lancet.* – 1983. – Vol. 1. – P. 1273–1275.
300. Watson, P. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer / P. Watson, H. T. Lynch // *Cancer.* – 1993. – Vol. 71. – P. 677–85.

301. Weck, M. N. Prevalence of Chronic Atrophic Gastritis in Different Parts of the World / M. N. Weck, H. Brenner // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2006. – Vol. 15 (6). – P. 1083–1094.

302. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients / G. M. Naylor [et al.] // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1545–1552.

303. Wolfe, M. M. Cytokine inhibition of gastric acid secretion little goes a long way / M. M. Wolfe, D. J. Nompleggi // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 102. – P. 2177–2178.

304. Yanaoka, K. Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody levels / K. Yanaoka [et al.] // *Int J Cancer.* – 2008. – Vol. 123. – P. 917–26.

305. Ye, Y. Genetic variants in cell cycle control pathway confer susceptibility to bladder cancer / Y. Ye [et al.] // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112. – P. 2467–74.

306. Yokoyama, A. *Helicobacter pylori*, chronic atrophic gastritis, inactive aldehyde dehydrogenase-2, macrocytosis and multiple upper aerodigestive cancers and the risk for gastric cancer in alcoholic Japanese men / A. Yokoyama, T. Yokoyama, T. Omori // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 210–17.

307. Yoon, H. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer / H. Yoon, N. Kim // *Gut Liver.* – 2015. – Vol. 9. – P. 5–17.

308. Zhang, J. Z. Association of genetic variations in IL-6/IL-6R pathway genes with gastric cancer risk in a Chinese population / J. Z. Zhang, C. M. Liu, H. P. Peng // *Gene.* – 2017. – Vol. 5. – P. 1–4.

309. Zheng, H. Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray / H. Zheng, H. Takahashi // *J. Clin. Pathol.* – 2007. – Vol. 60. – P. 273–277.

310. Prevalence of *H.pylori* Infection and Atrophic Gastritis in a Population-based Screening with Serum Biomarker Panel (GastroPanel®) in St. Petersburg / L. D. Roman [et al.] // *Anticancer Res.* – 2016. – № 36 (8). – P. 4129–38.

311. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte recruitment / M. Romano [et al.] // *Immunity.* – 1997. – № 6 (3). – P. 315–25.

312. The Orientation of Gastric Biopsy Samples Improves the Inter-observer Agreement of the OLGAS staging System / B. Cotruta [et al.] // J Gastrointest Liver Dis. – 2017. – № 26 (4). – P. 351–356.

313. Yue, H. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / H. Yue, L. Shan, L. Bin // Gastric Cancer. – 2018. – № 21 (4). – P. 579–587.

314. Genetic polymorphism of p53 and XRCC1 in cervical intraepithelial neoplasm in Taiwanese women / M. T. Wu [et al.] // J Formos Med Assoc. – 2004. – № 103 (5). – P. 337–43.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 2.1 – Дизайн исследования: изучение частоты и особенностей атрофического гастрита у жителей г. Новосибирска по результатам серологического исследования. С. 51
2. Рисунок 2.2 – Дизайн исследования (продолжение 1): проспективное исследование «случай-контроль». С. 54
3. Рисунок 2.3 – Дизайн исследования (продолжение 2): серия случаев рака желудка против контроля. С. 55
4. Рисунок 3.1 – Частота фундального АГ разной степени выраженности ($\text{ПГ I} \leq 30$ мкг/л и $\text{ПГ I } 31\text{--}50$ мкг/л) в разных возрастных группах в случайной выборке жителей Новосибирска (%). С. 69
5. Рисунок 3.2 – Средние показатели биомаркеров «ГастроПанели» в двухлетние интервалы времени и за 10 лет (2007–2017 гг.) в текущей клинической практике. С. 74
6. Рисунок 3.3 – Частота выявления повышенного уровня ПГ II (более 16 мкг/л) и антител к *H.pylori* и CagA белку в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017 гг.) в текущей клинической практике (%). С. 78
7. Рисунок 3.4 – Частота уровня $\text{ПГ I} < 8,3$ мкг/л и гастрин-17 $> 52,4$ пмоль/л, а также аутоиммунного фенотипа фундального АГ ($\text{ПГ I} < 8,3$ мкг/л + гастрин-17 $> 52,4$ пмоль/л) в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017 гг.) в текущей клинической практике (%). С. 81
8. Рисунок 3.5 – Распределение участников исследования по возрасту. С. 83
9. Рисунок 3.6 – Частота выявления *H.pylori* инфекции и CagA-позитивного штамма 3-х возрастных группах в текущей клинической практике (%). С. 84
10. Рисунок 3.7 – Частота низких показателей «ГастроПанели» (биомаркеров атрофии) в разных возрастных группах (%). С. 90

11.	Рисунок 3.8 – Прирост случаев рака желудка по данным регистра рака в Новосибирске.	С. 91
12.	Рисунок 3.9 – Основные показатели «ГастроПанели» при обследовании 1 613 и 1 171 человека (%).	С. 94
13.	Рисунок 3.10 – Распределение пациентов по возрасту с 5-ти летним шаговым интервалом.	С. 96
14.	Рисунок 3.11 – Наследственность по злокачественным новообразованиям в клинической группе пациентов с атрофическим гастритом.	С. 101
15.	Рисунок 3.12 – Частота употребления алкоголя у мужчин и женщин согласно результатам анкетирования в клинической группе пациентов с атрофическим гастритом (%).	С. 102
16.	Рисунок 3.13 – Частота гастроинтестинальных симптомов у пациентов с выраженным фундальным атрофическим гастритом (%).	С. 107
17.	Рисунок 3.14 – Распределение показателей гастрина-17 у пациентов с аутоиммунным гастритом.	С. 108
18.	Рисунок 4.1 – ROC кривая для ПГІ.	С. 120
19.	Рисунок 4.2 – ROC кривая для соотношения ПГІ/ПГІІ.	С. 120
20.	Рисунок 4.3 – ROC кривая для ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ у мужчин.	С. 121
21.	Рисунок 4.4 – ROC кривая для ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ у женщин.	С. 121
22.	Рисунок 4.5 – Распределение случаев в группе с РЖ и в контроле в зависимости от индекса атрофии в проспективном исследовании (%).	С. 124
23.	Рисунок 5.1 – Распределение пациентов с РЖ и КЭР по возрасту. ...	С. 154
24.	Рисунок 5.2 – Группы с низким риском рака желудка.	С. 198
25.	Рисунок 5.3 – Группы с средним риском рака желудка.	С. 199
26.	Рисунок 5.4 – Группы с высоким риском рака желудка.	С. 200
27.	Таблица 2.1 – Последовательность использованных праймеров. ...	С. 59

28. Таблица 3.1 – Характеристика анализируемой случайной выборки жителей Новосибирска 45–69 лет. С. 62
29. Таблица 3.2 – Серологическое выявление *H.pylori* инфекции в случайной выборке жителей Новосибирска в разных возрастных группах (N = 246). С. 63
30. Таблица 3.3 – Показатели ПГІ, гастрин-17 и уровня антител к *H.pylori* у мужчин (1) и женщин (2), а также в общей группе (N = 246) в случайной выборке жителей Новосибирска. С. 64
31. Таблица 3.4 – Значения ПГІ и гастрин-17 в зависимости от наличия *H.pylori* инфекции и CagA позитивности в случайной выборке жителей Новосибирска (N = 246). С. 65
32. Таблица 3.5 – Уровни ПГІ (≤ 30 , 31–50, 51–160 и > 160 мкг/л) у мужчин (1) и женщин (2) в случайной выборке жителей Новосибирска. С. 66
33. Таблица 3.6 – Уровни гастрин-17 (≤ 1 , > 1 , 1-2, > 2 пмоль/л) в случайной выборке жителей Новосибирска в зависимости от пола С. 67
34. Таблица 3.7 – Уровни ПГІ (≤ 30 , 31–50, 51–160 и > 160 мкг/л) в случайной выборке жителей Новосибирска в разных возрастных группах (N = 246). С. 68
35. Таблица 3.8 – Частота показателей «ГастроПанели» с интерпретацией возможных рисков в случайной выборке жителей Новосибирска 45–69 лет. С. 69
36. Таблица 3.9 – Количество тестов «ГастроПанель», выполненных за десятилетие (2007 – 2017 гг.) и двухлетние интервалы в текущей клинической практике С. 73
37. Таблица 3.10 – Уровни ПГІ (≤ 30 , 31–50, 51–160 и > 160 мкг/л) в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017гг.) в текущей клинической практике. С. 75
38. Таблица 3.11 – Уровни ПГІІ (≤ 3 , 4–5, 6–16, > 16 мкг/л) в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017 гг.) в текущей клинической практике. С. 76

39. Таблица 3.12 – Частота выявления *H.pylori* инфекции и CagA-положительного штамма в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017 гг.) в текущей клинической практике. С. 77
40. Таблица 3.13 – Уровни соотношения ПГІ/ПГІІ (≤ 3 , 4–5, > 5) в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017гг.) в текущей клинической практике. С. 79
41. Таблица 3.14 – Варианты атрофического гастрита: мультифокальный (ПГІ $\leq$ 30 мкг/л и гастрин-17 < 1 пмоль/л) и аутоиммунный (ПГІ менее 8,3 мкг/л и гастрин-17 более 52,4 пмоль/л) в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017 гг.) в текущей клинической практике. С. 80
42. Таблица 3.15 – Частота показателей «ГастроПанели» с интерпретацией возможных рисков за 10-ти летний период наблюдения в текущей клинической практике С. 82
43. Таблица 3.16 – Средний возраст обследованных в двухлетние интервалы времени за 10 лет (2007–2017 гг.) в текущей клинической практике С. 83
44. Таблица 3.17 – Характеристика 3-х возрастных групп (≤ 40 , 41–60, ≥ 60 лет) (количество, пол) пациентов, прошедших исследование «ГастроПанель». С. 84
45. Таблица 3.18 – Частота выявления *H.pylori* инфекции и CagA-положительного штамма в зависимости от возраста и пола в текущей клинической практике (%). С. 85
46. Таблица 3.19 – Биомаркеры «ГастроПанели» в зависимости *H. pylori* инфицированности ($M \pm \delta$) в текущей клинической практике. С. 86
47. Таблица 3.20 – Биомаркеры «ГастроПанели» в зависимости от принадлежности *H.pylori* к CagA (+) штамму ($M \pm \delta$) в текущей клинической практике. С. 86
48. Таблица 3.21 – Биомаркеры «ГастроПанели» в зависимости от пола в текущей клинической практике ($M \pm \delta$). С. 87

49. Таблица 3.22 – Частота показателей биомаркеров «ГастроПанели» у мужчин (N = 362) и женщин (N = 809) в текущей клинической практике (%). С. 88
- 50.5 Таблица 3.23 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» в зависимости от возраста в текущей клинической практике ($M \pm \delta$) С. 89
52. Таблица 3.24 – Показатели ПГІ и гастрин-17 в 3-х возрастных группах в текущей клинической практике (%) С. 90
53. Таблица 3.25 – Уровни пепсиногенов в разных возрастных группах в текущей клинической практике (%). С. 92
54. Таблица 3.26 – Частота аутоиммунного фенотипа гастрита (ПГІ менее 8,3 мкг/л + гастрин-17 более 52,4 пмоль/л) у мужчин (N = 362) и женщин (N = 809) в текущей клинической практике (%) С. 93
55. Таблица 3.27 – Частота аутоиммунного фенотипа гастрита (ПГІ менее 8,3 мкг/л + гастрин-17 более 52,4 пмоль/л) в зависимости от возраста в текущей клинической практике (%). С. 93
56. Таблица 3.28 – Серологическая диагностика *H.pylori* инфекции в зависимости от проведения эрадикационной терапии у пациентов с атрофическим гастритом (%). С. 97
57. Таблица 3.29 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» у мужчин (N = 24) и женщин (N = 68) в клинической группе пациентов с атрофическим гастритом ($M \pm \delta$). С. 98
58. Таблица 3.30 – Уровни ПГІ < 30 мкг/л и соотношения ПГІ/ПГІІ < 3 у мужчин (N = 24) и женщин (N = 68) в клинической группе пациентов с атрофическим гастритом (%) С. 99
59. Таблица 3.31 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» в зависимости от *H.pylori* статуса в клинической группе пациентов с атрофическим гастритом ($M \pm \delta$). С. 100
60. Таблица 3.32 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» в зависимости от выявления CagA – позитивного штамма *H.pylori* в клинической группе пациентов с атрофическим гастритом ($M \pm \delta$) . С. 100
61. Таблица 3.33 – Частота употребления алкоголя у мужчин (N = 24) и

- женщин (N = 68) согласно результатам анкетирования в клинической группе пациентов с атрофическим гастритом (%). С.102
62. Таблица 3.34 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» в зависимости от наличия атрофии, подтверждённой морфологически ($M \pm \delta$) С. 105
63. Таблица 3.35 – Показатели биомаркеров антрального и фундального АГ (гастрин-17 < 1 пмоль/л и ПГІ < 30 мкг/л) в зависимости от *H.pylori* инфекции и наличия атрофии, подтверждённой морфологически (%) С. 105
64. Таблица 3.36 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» у пациентов с аутоиммунным атрофическим гастритом ($M \pm \delta$) С. 108
65. Таблица 3.37 – Показатели «ГастроПанели» пациента В. С. 109
66. Таблица 3.38 – Морфологическая классификация OLGA с установлением степени и стадии хронического гастрита у больного В. С. 113
67. Таблица 4.1 – Характеристика групп участников проспективного исследования «случай-контроль» С. 116
68. Таблица 4.2 – Клинические стадии заболевания у лиц с развившимся РЖ в проспективном исследовании (%). С. 117
69. Таблица 4.3 – Показатели «ГастроПанели» у лиц с РЖ (N = 52) и в группе сравнения (N = 104) в проспективном исследовании ($M \pm \delta$). С. 117
70. Таблица 4.4 – Оценка риска РЖ при использовании диагностических критериев «ГастроПанели» для АГ в группах «случай» и «контроль» в проспективном исследовании. С. 118
71. Таблица 4.5 – Пороговые значения (Cut-off) факторов риска – биомаркеров атрофии для РЖ в проспективном исследовании «случай-контроль». С. 122
72. Таблица 4.6 – Стратификация риска развития РЖ согласно «ABCD» системе в проспективном исследовании «случай-контроль» (%). С. 123
73. Таблица 4.7 – Индекс атрофии в группах «случай» (N = 52) и «контроль» (N = 104) в проспективном исследовании (%). С. 124

74. Таблица 4.8 – Показатели ОХС, ИМТ, РД алкоголя, САД и ДАД в группе с РЖ (N = 52) и в контроле (N = 104) в проспективном исследовании ($M \pm \delta$). С. 125
75. Таблица 4.9 – Показатели ИМТ ≥ 30 кг/м², ОХС ≥ 5 ммоль/л, наличие данных о курении, гипертонии, отягощённой наследственности по ракам любых локализаций в проспективном исследовании «случай-контроль» (%) С. 126
76. Таблица 4.10 – Показатели ИМТ ≥ 30 кг/м², ОХС ≥ 5 ммоль/л, наличие данных о курении, гипертонии, отягощённой наследственности по ракам любых локализаций у женщин в проспективном исследовании (%). С. 127
77. Таблица 4.11 – Характеристика групп «случай» (N = 50) и «контроль» (N = 96) в проспективном исследовании. С. 129
78. Таблица 4.12 – Ассоциация полиморфизма *511C/T (rs16944) IL1B* с раком желудка в проспективном исследовании «случай-контроль» С. 130
79. Таблица 4.13 – Частота генотипов IL1B у пациентов с РЖ и в контрольной группе в зависимости от пола в проспективном исследовании (%). С. 131
80. Таблица 4.14 – Частота генотипов IL1B у пациентов с РЖ и в контроле в двух возрастных группах (45–55 лет и старше 55 лет) в проспективном исследовании (%). С. 132
81. Таблица 4.15 – Частота генотипов IL1B (C/C и C/T + T/T) у пациентов с РЖ и в контроле в зависимости от возраста в проспективном исследовании. С. 133
82. Таблица 4.16 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при разных генотипах IL1B в группах «случай» (N = 49) и «контроль» (N = 92) в проспективном исследовании ($M \pm \delta$). С. 134
83. Таблица 4.17 – Ассоциация полиморфизма 174G/C гена IL6 с раком желудка в проспективном исследовании «случай-контроль». С. 135
84. Таблица 4.18 – Частота генотипов IL6 в группах «случай» и «контроль» в зависимости от пола в проспективном исследовании

(%).	C. 136
85. Таблица 4.19 – Частота генотипов IL6 у пациентов с РЖ и в контроле в зависимости от возраста в проспективном исследовании (%).	C. 137
86. Таблица 4.20 – Частота генотипов IL6 (C/C + C/G и G/G) у пациентов с РЖ и в контроле в зависимости от возраста в проспективном исследовании (%).	C. 138
87. Таблица 4.21 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при разных генотипах IL6 в группах «случай» (N = 50) и «контроль» (N = 96) в проспективном исследовании ($M \pm \delta$).	C. 139
88. Таблица 4.22 – Ассоциация полиморфизма гена CASP8 с раком желудка в проспективном исследовании «случай-контроль».	C. 140
89. Таблица 4.23 – Частота генотипов CASP8 у пациентов с РЖ (N = 49) и в контроле (N = 95) в зависимости от пола в проспективном исследовании (%).	C. 141
90. Таблица 4.24 – Частота генотипов CASP8 у пациентов с РЖ (N = 49) и в контроле (N = 95) в зависимости от возраста в проспективном исследовании (%)	C. 141
91. Таблица 4.25 – Частота генотипов CASP8 (ins/del + del/del и ins/ins) у пациентов с РЖ (N = 49) и в контроле (N = 95) в зависимости от возраста в проспективном исследовании (%).	C. 142
92. Таблица 4.26 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при разных генотипах CASP8 в группе РЖ (N = 49) и в контроле (N = 95) в проспективном исследовании ($M \pm \delta$).	C. 143
93. Таблица 4.27 – Ассоциация полиморфизма ARG72PRO гена TP53 с раком желудка в проспективном исследовании.	C. 145
94. Таблица 4.28 – Частота генотипов TP53 у лиц с РЖ (N = 50) и в контроле (N = 96) в зависимости от пола в проспективном исследовании.	C. 145
95. Таблица 4.29 – Частота генотипов TP53 у пациентов с РЖ (N = 50) и в контроле (N = 96) в зависимости от возраста в проспективном	

	исследовании (%).	C. 146
96.	Таблица 4.30 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при разных генотипах TP53 в группах «случай» (N = 50) и «контроль» (N = 96) в проспективном исследовании ($M \pm \delta$).	C. 147
97.	Таблица 4.31 – Вклад различных показателей в риск рака желудка в многофакторном анализе в проспективном исследовании	C. 149
98.	Таблица 4.32 – Вклад различных показателей и всех полиморфизмов изученных кандидатных генов (IL1B, IL6, CASP8, TP53) в риск рака желудка в многофакторном анализе в проспективном исследовании.	C. 152
99.	Таблица 5.1 – Локализация опухолевого процесса у пациентов с раком желудка в зависимости от пола (%)	C. 155
100.	Таблица 5.2 – Стадии заболевания по системе TNM у мужчин (N = 29) и женщин (N = 24) с раком желудка (%).	C. 157
101.	Таблица 5.3 – Частота употребления алкоголя и локализация опухоли у пациентов с раком желудка (%).	C. 159
102.	Таблица 5.4 – Наличие и интенсивность эпигастральной боли в зависимости от локализации опухоли у пациентов с раком желудка (%).	C. 159
103.	Таблица 5.5 – Наличие эпигастральной боли в зависимости от стадии заболевания (T) у пациентов с раком желудка (%).	C. 160
104.	Таблица 5.6 – Наличие изжоги в зависимости от локализации опухоли у пациентов с раком желудка (%).	C. 161
105.	Таблица 5.7 – Наличие тошноты в зависимости от локализации опухоли у пациентов с раком желудка (%)	C. 162
106.	Таблица 5.8 – Морфологическая характеристика опухоли у пациентов с раком желудка (N = 82) (%)	C. 163
107.	Таблица 5.9 – Морфологическая характеристика опухоли в зависимости от локализации у пациентов с раком желудка (%).	C. 164
108.	Таблица 5.10 – Наличие <i>H.pylori</i> инфекции в зависимости от локализации опухоли у пациентов с раком желудка (%).	C. 165

109. Таблица 5.11 – Показатели «ГастроПанели» у пациентов с раком желудка в зависимости от пола ($M \pm \delta$). С. 166
110. Таблица 5.12 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» в зависимости от локализации опухоли у пациентов с раком желудка ($M \pm \delta$). С. 166
111. Таблица 5.13 – Уровни ПГІ в зависимости от локализации опухоли у пациентов с раком желудка (%). С. 168
112. Таблица 5.14 – Уровни ПГІ у мужчин ($N = 45$) и женщин ($N = 33$) с РЖ в клиническом исследовании (%). С. 169
113. Таблица 5.15 – Уровни ПГІ в зависимости от наличия эпигастральной боли у пациентов с раком желудка (%). С. 170
114. Таблица 5.16 – Уровни соотношения ПГІ/ПГІІ в зависимости от локализации опухоли у пациентов с раком желудка (%). С. 170
115. Таблица 5.17 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» в зависимости от морфологии у пациентов с раком желудка ($M \pm \delta$) С. 171
116. Таблица 5.18 – Характеристика групп «случай» и «контроль» в клиническом исследовании пациентов с раком желудка. С. 173
117. Таблица 5.19 – Связь между *511C/T (rs16944)* полиморфизмом гена *IL1B* и раком желудка в группах «случай» ($N = 80$) и «контроль» ($N = 87$) в клиническом исследовании (%). С. 174
118. Таблица 5.20 – Частота генотипов *IL1B* у мужчин ($N = 45$) и женщин ($N = 35$) с раком желудка (%). С. 174
119. Таблица 5.21 – Частота генотипов гена *IL1B* (C/T + T/T) и C/C у мужчин ($N = 45$) и женщин ($N = 35$) с раком желудка (%) С. 175
120. Таблица 5.22 – Частота аллелей и генотипов *IL1B* у пациентов с раком желудка в возрастных группах 27–50 лет ($N = 15$) и старше 50 лет ($N = 65$) (%) С. 175
121. Таблица 5.23 – Частота генотипов *IL1B* (C/C и C/T + T/T) у пациентов с раком желудка в возрастных группах 27–50 лет ($N = 15$) и старше 50 лет ($N = 65$) (%) С. 176
122. Таблица 5.24 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при

генотипах IL1B у пациентов с раком желудка ($M \pm \delta$).	C. 176
123. Таблица 5.25 – Частота генотипов IL1B при разных уровнях ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ у пациентов с раком желудка (%).	C. 177
124. Таблица 5.26 – Уровни ПГІ при генотипах IL1B у пациентов с раком желудка	C. 178
125. Таблица 5.27 – Генотипы IL1B при разных стадиях заболевания и морфологических типах опухоли у пациентов с раком желудка (%)	C. 178
126. Таблица 5.28 – Связь между 174G/C полиморфизмом гена IL6 и раком желудка в группах «случай» (N = 80) и «контроль» (N = 87) в клиническом исследовании (%).	C. 180
127. Таблица 5.29 – Частота аллелей и генотипов IL6 у мужчин (N = 45) и женщин (N = 36) с раком желудка (%)	C. 180
128. Таблица 5.30 – Частота генотипов IL6 у пациентов с раком желудка и в контрольной группе в зависимости от пола (%).	C. 181
129. Таблица 5.31 – Частота аллелей и генотипов IL6 у пациентов с раком желудка в возрастных группах 27–50 лет (N = 15) и старше 50 лет (N = 66) (%).	C. 182
130. Таблица 5.32 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при генотипах IL6 у пациентов с раком желудка ($M \pm \delta$).	C. 182
131. Таблица 5.33 – Частота генотипов IL6 при разных уровнях ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ у пациентов с раком желудка (%).	C. 183
132. Таблица 5.34 – Уровни ПГІ при генотипах IL6 у пациентов с раком желудка (%).	C. 183
133. Таблица 5.35 – Генотипы IL6 при разных стадиях заболевания и морфологических типах опухоли у пациентов с раком желудка (%)	C. 184
134. Таблица 5.36 – Связь между полиморфизмом гена CASP8 и раком желудка в группах «случай» (N = 78) и «контроль» (N = 94) в клиническом исследовании (%).	C. 185
135. Таблица 5.37 – Частота аллелей и генотипов CASP8 у мужчин (N = 42) и женщин (N = 36) с раком желудка (%)	C. 186
136. Таблица 5.38 – Частота аллелей и генотипов CASP8 у пациентов с	

раком желудка в возрастных группах 27–50 лет (N = 15) и старше 50 лет (N = 63) (%)	C. 186
137. Таблица 5.39 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при генотипах CASP8 у пациентов с раком желудка ($M \pm \delta$).	C. 187
138. Таблица 5.40 – Частота генотипов CASP8 при разных уровнях ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ у пациентов с раком желудка (%).	C. 188
139. Таблица 5.41 – Уровни ПГІ при генотипах CASP8 у пациентов с раком желудка.	C. 188
140. Таблица 5.42 – Генотипы CASP8 при разных стадиях заболевания и морфологических типах опухоли у пациентов с раком желудка (%)	C. 189
141. Таблица 5.43 – Связь между ARG72PRO TP53 полиморфизмом и раком желудка в группах «случай» (N = 80) и «контроль» (N = 87) в клиническом исследовании (%).	C. 190
142. Таблица 5.44 – Частота аллелей и генотипов TP53 у мужчин (N = 45) и женщин (N = 35) с раком желудка (%).	C. 190
143. Таблица 5.45 – Частота генотипов TP53 у пациентов с раком желудка и в контрольной группе в зависимости от пола (%).	C. 191
144. Таблица 5.46 – Частота объединённого варианта (pro/pro + arg/arg) и arg/arg варианта генотипа TP53 у пациентов с раком желудка и в контрольной группе в зависимости от пола (%).	C. 192
145. Таблица 5.47 – Частота аллелей и генотипов TP53 у пациентов с раком желудка в возрастных группах 27–50 лет (N = 15) и старше 50 лет (N = 65) (%).	C. 192
146. Таблица 5.48 – Показатели биомаркеров «ГастроПанели» при генотипах TP53 у пациентов с раком желудка ($M \pm \delta$).	C. 193
147. Таблица 5.49 – Уровни ПГІ при генотипах TP53 у пациентов с раком желудка.	C. 194
148. Таблица 5.50 – Генотипы TP53 при разных стадиях заболевания и морфологических типах у пациентов с раком желудка (%)	C. 195

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Опросник на выявление гастроинтестинальных жалоб

Анкета включала вопросы о массе тела в прошлом (10 лет назад), массе тела в настоящем, росте, потреблении кофе:

Употребляете ли Вы кофе?

Да (сколько чашек в день) _____ Нет

Курении:

Вы курите?

Да _____ Нет

Если да, то какое количество сигарет вы выкуриваете в день? _____

В каком возрасте начали курить? _____

В каком году бросили курить? _____

Потреблении алкоголя:

С какой частотой Вы употребляете алкоголь?

не употребляю алкоголь

употребляю алкоголь несколько раз в году, но не ежемесячно

1-2 раза в месяц

несколько раз в неделю

ежедневно

С какой частотой употребляли алкоголь раньше?

не употреблял(а) алкоголь

употреблял(а) алкоголь несколько раз в году, но не ежемесячно

1-2 раза в месяц

несколько раз в неделю

ежедневно

Если ранее употребляли алкоголь, а в настоящее время нет, то в каком году Вы прекратили потребление алкоголя? _____

Сколько обычно выпиваете в течение одной выпивки, если пьете:

пиво – _____ число бутылок;

сухое вино – _____ г,

крепкие спиртные напитки – _____-г.

Наличие онкологических заболеваний в семье:

Есть ли в семье онкологические заболевания?

Да

Нет

Не знаю

Если Да, то укажите какие (рак желудка, рак толстой кишки, рак легкого, рак простаты, рак молочной железы, др. локализации) и у кого из родственников (мать, отец, братья, сестры, бабушки, дедушки, дяди, тети, дети). Укажите возраст, когда был поставлен диагноз _____.

Проведении эрадикационной терапии против *H.pylori* инфекции:

Проводилась ли Вам эрадикационная терапия от *H.pylori*?

Да

Нет

Не знаю

Если проводилась, то в каком году? _____

Наличие диспептических жалоб:

Как часто Вы испытываете боль в животе?

- 0- не испытываю или очень редко
- 1- редкая боль, незначительно влияющая на социальную активность (качество жизни)
- 2- длительная боль, требующая вмешательства и влияющая на повседневную жизнь
- 3- тяжелая боль, наносящая вред всем видам деятельности

Испытываете ли Вы изжогу?

- 0-не испытываю или очень редко
- 1-редко и недлительно
- 2-частые эпизоды, требующие вмешательства
- 3-длительная изжога с кратковременным эффектом от приема антацидов

Бывает ли у Вас регургитация (срыгивание) кислым?

- 0-нет или очень редко
- 1-редко
- 2-регургитация один или дважды в день, требующая вмешательства
- 3-несколько раз в день с временным или незначительным эффектом от приема антацидов

Как часто Вас беспокоит тошнота и рвота?

- 0-нет тошноты
- 1-редкие и недлительные эпизоды
- 2-частая и длительная тошнота без рвоты
- 3-постоянная тошнота, частая рвота

Как часто Вас беспокоит урчание в животе?

- 0-не беспокоит или очень редко
- 1-редко и недлительно
- 2-частые и длительные эпизоды без существенного влияния на повседневную деятельность
- 3-постоянное урчание с серьезным влиянием на повседневную активность

Как часто Вас беспокоит вздутие живота?

- 0-не беспокоит или очень редко
- 1-редко и недлительно
- 2-частые и длительные эпизоды, которые можно регулировать подбором одежды
- 3-постоянное вздутие, влияющее на повседневную активность

Бывает ли у Вас отрыжка?

- 0-нет или очень редко
- 1-редко
- 2-частые эпизоды без существенного влияния на повседневную деятельность
- 3-частые эпизоды серьезно, влияющие на повседневную активность

Беспокоит ли вас повышенное газообразование?

- 0-не беспокоит
- 1-редко и недлительно
- 2-частые эпизоды, оказывающие влияние на повседневную деятельность
- 3-частые эпизоды серьезно, влияющие на повседневную активность

Беспокоят ли Вас запоры?

- 0-нет (стул раз в день)
- 1-стул каждый третий день
- 2-стул каждый пятый день
- 3-стул каждый седьмой день или реже

Беспокоит ли Вас частый стул?

- 0-нет (стул раз в день)
- 1-три раза в день
- 2-пять раз в день
- 3-семь раз в день и чаще

Бывает ли у Вас жидкий стул, независимо от частоты и ощущения неполного опорожнения?

- 0-нормальной консистенции

1-кашицеобразный

2-жидкий

3-водянистый

Бывает ли у Вас плотный, твердый стул, независимо от частоты и ощущения неполного опорожнения?

0-нормальной консистенции

1-плотный

2-твердый, фрагментированный

3-твердый и фрагментированный, иногда сочетающийся с диареей

Необходимость дефекации:

0-нормальный контроль

1-редкие эпизоды потребности срочной дефекации

2-частые эпизоды, требующие срочной дефекации и нарушающие повседневную активность

3-неконтролируемая дефекация

Испытываете ли Вы чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации?

0-ощущение полного опорожнения

1-некоторое затруднение при дефекации, редко чувство неполного опорожнения

2-явное затруднение при дефекации, часто чувство неполного опорожнения

3-серьезное затруднение при дефекации, постоянное чувство неполного опорожнения

Замечали ли Вы у себя патологические примеси в стуле?

0- нет

1-кровь или черный стул

2-слизь

3-гной