

На правах рукописи

Белковец Анна Владимировна

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

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2018

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Курилович Светлана Арсентьевна

Воевода Михаил Иванович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
(Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы)

Цуканов Владислав Владимирович

доктор медицинских наук, доцент
(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней)

Ливзан Мария Анатольевна

доктор медицинских наук
(Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта)

Бордин Дмитрий Станиславович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2018 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, <http://www.ngmu.ru/dissertation/438>)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. В России, по данным московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена, в 2016 г. было впервые зарегистрировано 37 135 новых случаев рака желудка (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 [Давыдов М. И., Аксель Е. М., 2014].

Общепризнанным является тот факт, что уровень пепсиногенов сыворотки крови отражает функциональный и морфологический статус слизистой желудка [Agreus L. et al., 2012; Syrjanen K. J. et al., 2015]. Метод с определением пепсиногенов (ПГ I, ПГ II, соотношение ПГ I/ПГ II), гастрин-17 и антител к *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) позволяет идентифицировать хронический атрофический гастрит (ХАГ), ассоциированный, как правило, с *H. pylori* инфекцией и являющийся основным предраковым состоянием желудка, который может быть использован для выявления групп с высоким риском рака желудка, требующих более детального обследования и наблюдения [Маев И. В. и соавт., 2008; Miki K., 2011; Rugge M. et al., 2016; Tu H. et al., 2017]. 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* [Miki K., 2011]. 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 [Miki K., 2011; Yamaguchi Y. et al., 2016; Park C. H. et al., 2016].

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 [Jiang X. et al., 2014;

Song M. et al., 2018]. 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 [El-Omar E. M. et al., 2000; Liou J. M. et al., 2007; Wang J. et al., 2012; Zhang J. Z. et al., 2017].

Данные по связи полиморфизма генов, контролирующих клеточный цикл или апоптоз (CASP8, TP53) с риском развития рака желудка остаются достаточно противоречивыми [Mocellin S. et al., 2015; De Feo E. et al., 2009; Xiang B. et al., 2012; Cai J. et al., 2017; Hedayatizadeh-Omran A. et al., 2018].

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 исследования. Неинвазивная диагностика атрофического гастрита как основного предракового состояния широко используется для выявления групп риска рака желудка [Miki K. et al., 2009; Yoon H. et al., 2015; Syrjänen K., 2016; Kotachi T. et al., 2017]. 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 [Yoon H. et al., 2015; Syrjänen K., 2016; Yamaguchi Y. et al., 2016; Saito S. et al., 2017; Kotachi T. et al., 2017]. 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 [De Feo E. et al., 2009; Wang J. et al., 2012; Xiang B. et al., 2012; Mocellin S. et al., 2015; Zhang J.Z. et al., 2017; Cai J. et al., 2017; Hedayatizadeh-Omran A. et al., 2018]. 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.

Продемонстрирована 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 гастрин-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 персонафицированная 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. Полученные результаты проведенного исследования свидетельствуют о новых подходах к разработке и научному обоснованию персонафицированной 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 НАPIEE, проводимого в 2003–2005 гг. (9360 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.

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 НАPIEE. 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»: 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 NARIEE, 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 персонафицированная 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 персонафицированный 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 NARIEE (из 9 360 человек в возрасте 45–69 лет). Объём необходимой для решения поставленных задач выборки был рассчитан по формуле (Bland M., 2000):

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

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 % (Webb P. M. et al., 1994). Требуемая ширина 95 % доверительного интервала = (8 ± 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 материалов диссертационной работы. Основные результаты исследования доложены и представлены на: Европейской гастро-неделе (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 Scrinig 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 больницы на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» для выявления групп риска рака желудка. Основные положения работы используются в учебном процессе учебного отдела НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей 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) и «Способ неинвазивной диагностики предракового состояния (фундальной атрофии) с помощью диагностической системы «ГастроСкрин-3» (2016). 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).

Публикация материалов диссертации (научных исследований). 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 обработаны данные литературы по теме диссертации, обработаны и проанализированы материалы исследования, выполнены набор и ведение пациентов с хроническим атрофическим гастритом, частичный набор пациентов с раком желудка, создание баз данных пациентов с атрофическим гастритом и раком желудка.

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (руководитель филиала академик РАН М. И. Воевода).

Набор пациентов с раком желудка проводился совместно: с НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (зам. директора по науке д. м. н., проф. Н. В. Чердынцева); НУЗ «ДКБ на станции Новосибирск-главный» (зам. директора по терапии, к. м. н. Н. А. Андрюшина).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа проведена по плану научных исследований НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Работа выполнена с учетом требований биомедицинской этики, на включение больных в исследование получено добровольное информированное согласие. Протоколы исследований одобрены локальным комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института терапии СО РАМН (Протокол №1 от 14.03.2002 и Протокол №41 от 30.10.2012 г.). Дизайн исследования представлен на рисунках 1, 1.1 и 1.2.

В качестве факультативного фрагмента кросс-секционного одномоментного исследования международного проекта НАРИЕЕ, проводимого в НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (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 НАРИЕЕ 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).

Проведён анализ результатов неинвазивной диагностики фенотипа гастрита с помощью тест системы «ГастроПанель», полученных в текущей клинической практике (оппортунистический скрининг) за 10 лет наблюдения (октябрь 2007–октябрь 2017 гг.) у 1 171 человек: 809 (69,1 %) женщин и 362 (30,9 %) мужчин в возрасте 18–83 лет, средний возраст – $(50,6 \pm 13,4)$ лет, обращавшихся самостоятельно или по направлению врача в поликлинику НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Анализ проводили в общей группе и в 3-х возрастных подгруппах 18–40 лет, 41–60 лет и старше 60 лет. Из 1 171 человек были приглашены на консультацию 92 пациента: 68 (73,9 %) женщин и 24 (26,1 %) мужчин в возрасте 27–79 лет, средний возраст – $(56,9 \pm 11,2)$ лет с серологическими признаками хронического атрофического гастрита. Все пациенты ответили на анкету с включением вопросов на наличие гастроинтестинальных жалоб, также была составлена родословная, проводилось эндоскопическое исследование с забором биопсийного материала из 5 стандартных точек с последующим морфологическим исследованием, у части пациентов определялись антитела к париетальным клеткам, уровень витамина B₁₂ и др.

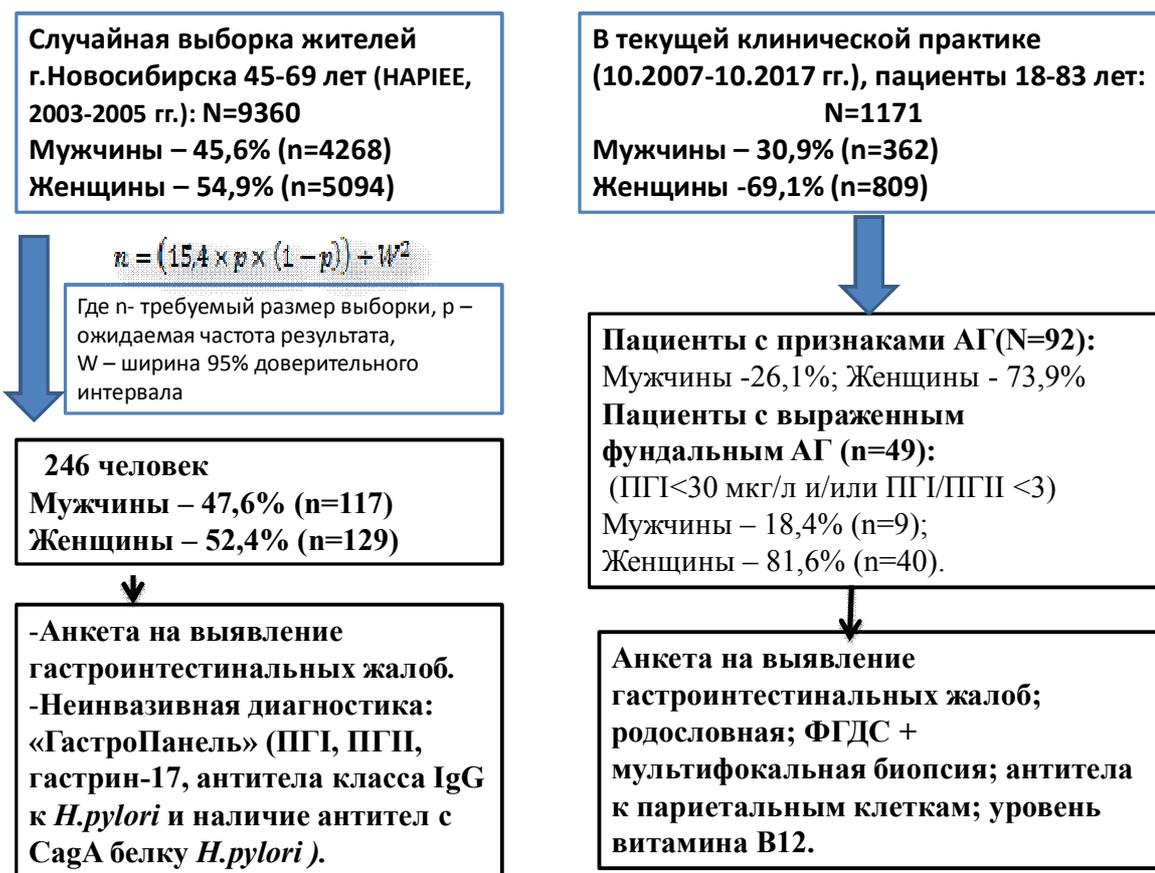


Рисунок 1 – Дизайн исследования: изучение частоты и особенностей атрофического гастрита у жителей г. Новосибирска по результатам серологического исследования

Проспективное исследование «случай-контроль». В 2012 году в регистре рака, который ведётся в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН и куда включаются данные обо всех случаях злокачественных новообразований (ЗНО), зарегистрированных на территории двух административных районов (Кировский и Октябрьский), 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 НАРИЕЕ, были выявлены 60 случаев РЖ.

Для выявления серологических маркеров РЖ был использован дизайн «гнездовой случай-контроль». Методом случайных чисел из базы данных когорты НАРИЕЕ к каждому случаю РЖ в соотношении 1 : 2 был подобран соответствующий контроль. 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 (рисунок 1.1). Образцы сыворотки проанализированы с помощью тест системы «ГастроПанель» с измерением показателей ПГ I, ПГ II, гастрин-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).

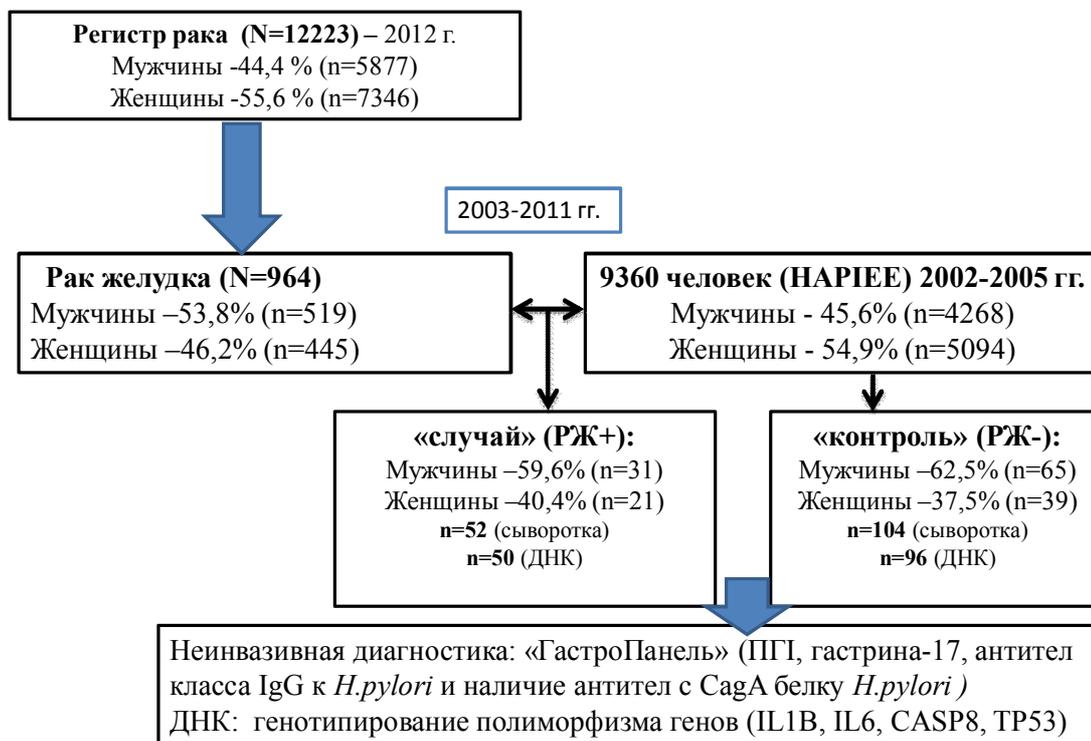


Рисунок 1.1 (продолжение) – Дизайн исследования (проспективное исследование «случай-контроль»)

Пациенты с раком желудка. Обследовано 85 человек с раком желудка: 48 (56,5 %) мужчин и 37 (43,5 %) женщин в возрасте 27–92 лет, средний возраст – (60,2 ± 14,1) лет, последовательно обращавшихся в два лечебных учреждения Западной Сибири. У пациентов проводилось анкетирование с включением вопросов о курении и употреблении алкоголя, наличия гастроинтестинальных жалоб, составлялась родословная. Образцы сыворотки тестировали с помощью тест системы «ГастроПанель» с измерением показателей ПГ I, ПГ II, гастрин-17 и антител класса IgG к *H. pylori*, а из стустков выделяли ДНК. Образцы ДНК пациентов с РЖ и образцы ДНК из контрольной группы, подобранные по полу и возрасту из базы

НАПЕЕ, MONICA (n = 87: 51 (58,6 %) мужчины и 36 (41,4 %) женщины, средний возраст $62,6 \pm 12,0$ лет) были прогенотипированы (IL-6, IL1B, CASP8 и TP53) (рисунок 1.2).

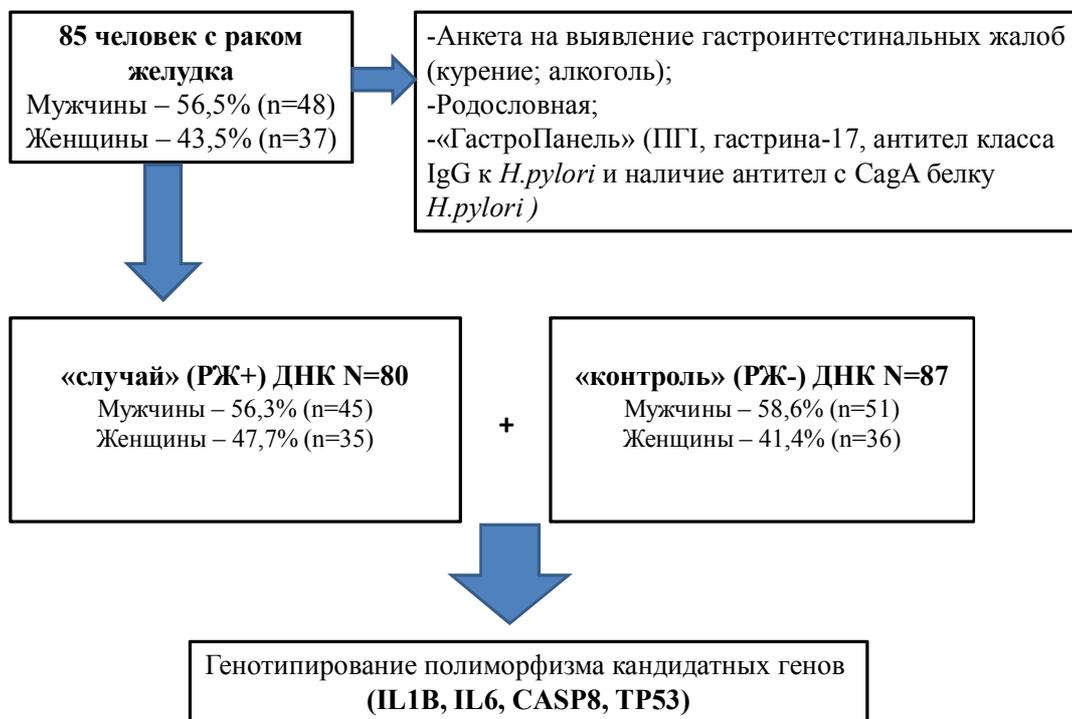


Рисунок 1.2 (продолжение) – Дизайн исследования (серия случаев рака желудка против контроля)

Анализ биомаркеров. Образцы сыворотки тестировали с помощью набора диагностикумов компании Biohit Plc (Helsinki, Finland) для иммуноферментного анализа – ELISA согласно инструкции производителя [Väänänen H. et al., 2003]. 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. Об аутоиммунном фенотипе гастрита говорили при сочетании низкого уровня ПГІ с высоким уровнем гастрин-17 (выше 10 пмоль/л – верхней границы нормы, обозначенной производителем). Уровень IgG антител к *H. pylori* 30-42 ЕІU считали пограничным и положительным – при уровне > 42 ЕІU. 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. Серологическое исследование крови выполнено в лаборатории клинической биохимии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (зав. лаборатории – член-корр. РАН, д-р. мед. наук, профессор Ю. И. Рагино).

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.

Стратификация риска рака желудка с использованием «ABCD» системы.

Пациенты были стратифицированы по ABCD категориям, описанным Miki [Miki K., 2011]. Согласно этой системе, в группу «А» попали индивидуумы с нормальными уровнями ПГІ (>30 мкг/л) и соотношения ПГІ/ПГІІ (>3), и отсутствием антител к *H. pylori* (<42 ЕІU); группа «В» включала субъектов с нормальным уровнем ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ, а также позитивными результатами на наличие *H.pylori* инфекции (>42 ЕІU); группа «С» представляла субъектов с низким уровнем 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.

Выделение ДНК из венозной крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции [Manniatis T. et al., 1982]. Полиморфизм промоторного региона гена IL1В исследовался в позиции -511Т/С (rs16944) по методике (ПЦР с ПДРФ), описанной Zhang D. и соавт. [Zhang D. et al., 2007]. Проводили генотипирование полиморфизма -174G/С (rs1800795) гена IL-6, в гене каспазы 8 (CASP8) в промоторе проверялось наличие/отсутствие делеции в 6 п. н. -652 AGTAAG ins/del (rs3834129). Выявление однонуклеотидной последовательности Arg72Pro 4 экзона TP53 осуществлялось методом ПЦР/ПДРФ-анализа [Воропаева Е. Н. с соавт., 2013]. Генотипирование вышеперечисленных генов было выполнено в лаборатории молекулярно-генетических исследований (зав. лаборатории д-р мед. наук, профессор В. Н. Максимов).

Методы статистического анализа. Программное обеспечение: SPSS 11.0, STATA. Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова – Смирнова. Deskриптивный 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 представлена 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 – Whithy 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 $p < 0,05$.

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. 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).

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

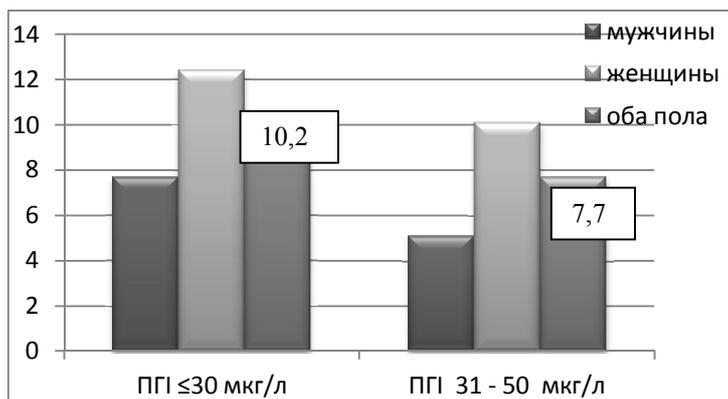
Статистическая обработка результатов генетического фрагмента исследования включала расчет частот генотипов, аллелей и тестирование их распределения на соответствие равновесию Харди – Вайнберга (ХВВ) с использованием критерия хи-квадрат. Определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых генов-кандидатов в группах «случай» и «контроль». Статистическая обработка данных произведена совместно с математиком НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, ст. н. с. Л. В. Щербаковой.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота и особенности атрофического гастрита у жителей Новосибирска в случайной выборке 45–69 лет и в текущей клинической практике (1 171 человек) 18–83 лет по данным серологического исследования. По данным серологической диагностики в настоящем исследовании выявлена высокая *H. pylori* инфицированность населения: в 86,6 % случаев (213 человек) в свободной выборке жителей Новосибирска 45–69 лет и у 696 обследованных (59,4 %) в текущей клинической практике без выявления половых различий и с высоким представительством цитотоксического CagA позитивного штамма (71,4 % и 70 %, соответственно).

Частота фундального атрофического гастрита оказалась высока как в случайной выборке (10,2 % – выраженная и 7,7 % – умеренная), так и в текущей клинической практике (9,3 % – выраженная и 9,2 % – умеренная) без различий по полу (рисунок 2).

А



В

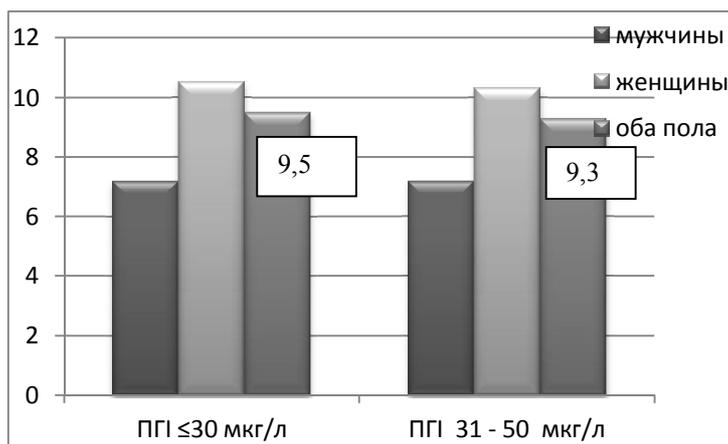
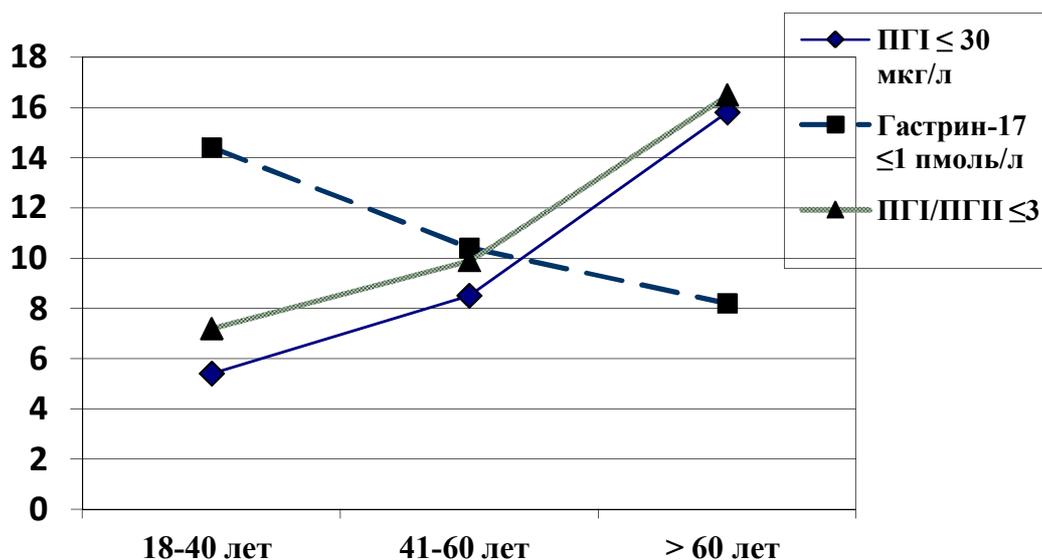


Рисунок 2 – Частота фундального атрофического гастрита в случайной выборке жителей Новосибирска 45–69 лет (А) и у пациентов 18–83 лет в текущей клинической практике (В) (%)

Признаки мультифокального АГ (ППИ ≤ 30 мкг/л и гастрин-17 ≤ 1 пмоль/л) не были выявлены в случайной выборке и обнаружены в 0,4% случаев в текущей клинической практике.

Заметный и прогрессирующий прирост частоты выявления фундального атрофического гастрита (низких показателей ППИ и соотношения ППИ/ППИ) в текущей клинической практике начинается с 40–45 лет (рисунок 3).



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

Рисунок 3 – Частота низких показателей «ГастроПанели» (биомаркеров атрофии) в разных возрастных группах в текущей клинической практике (%)

При этом, прирост случаев рака желудка по данным регистра рака в Новосибирске отмечается в возрасте 45–59 лет [Опенко Т. Г. и соавт., 2013]. Следовательно, активное выявление предраковых состояний желудка должно проводиться с возраста 35–40 лет до развития выраженной атрофии. Кроме того, нами выявлена высокая частота асимптомного течения выраженного фундального АГ: 68,0% в случайной выборке и в 43,5 % в текущей клинической практике, что подчеркивает необходимость его активного выявления. У пациентов с серологически выявленным выраженным фундальным АГ оказалась высокой частота отягощённой наследственности по ЗНО – 67,8 %, включая 40,2 % по раку желудка у родственников первой линии родства.

У пациентов с серологическими признаками выраженного фундального АГ (ППИ < 30 мкг/л) в 94,7 % атрофия в теле желудка была подтверждена морфологически (рисунок 4).

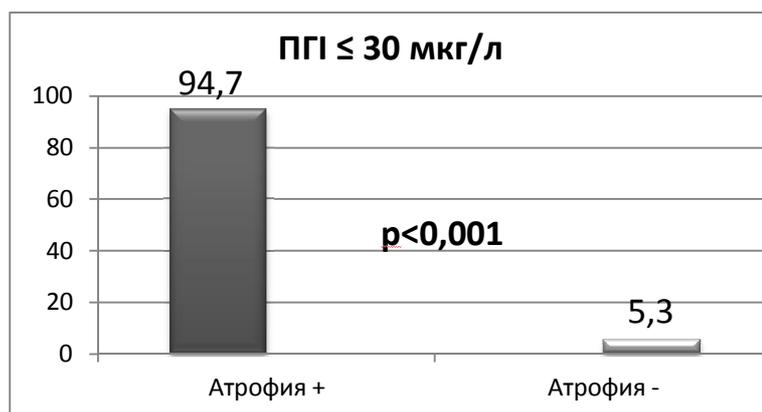


Рисунок 4 – Показатели биомаркеров фундального АГ (ПГІ < 30 мкг/л) в зависимости от наличия атрофии, подтвержденной морфологически (%)

Среди пациентов с серологическими признаками выраженного фундального АГ (n = 49) подозрение на аутоиммунный фенотип гастрита (сочетание низкого ПГІ и высокого гастрин-17) возникло у 34 человек (69,4 %). Анализ на наличие антител к париетальным клеткам (АПК) для подтверждения аутоиммунного генеза атрофического гастрита выполнили 18 человек (52,9 %) с подтверждением диагноза в 100 % случаев. Средний уровень ПГІ в этой группе 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, а также была выявлена прямая и тесная корреляционная связь уровня гастрин-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 гастрин-17 выше 52,4 пмоль/л.

По результатам исследования аутоиммунный гастрит в 44,4 % случаев оказался ассоциированным с *H.pylori* инфекцией, а в четверти – с её СagА-позитивным штаммом. У всех пациентов 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.

Прогностическая значимость биомаркеров атрофии в развитии рака желудка у жителей Новосибирска в проспективном исследовании «случай-контроль». Результаты настоящего исследования впервые продемонстрировали ассоциацию биомаркеров атрофии: низких показателей ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II с повышенным риском рака желудка у жителей Новосибирска 45–69 лет при проспективной оценке в 5–8 лет.

Выполнена оценка риска РЖ по критериям атрофического гастрита, принятым для «ГастроПанели» (таблица 1). В однофакторном анализе все три показателя уровня пепсиногенов (ПГ I, ПГ II, соотношение ПГ I/ПГ II) 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*.

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 ПГ I/ПГ II (ОШ = 2,9, 95 %ДИ 1,01–8,0, $p = 0,003$) (см. табл. 1).

Таблица 1 – Оценка риска рака желудка при использовании диагностических критериев «ГастроПанели» для АГ в группах «случай» и «контроль» в проспективном исследовании

Группы и параметры	ПГ I, < 30 мкг/л (%)	ПГ II, < 3 мкг/л (%)	ПГ I/ПГ II, < 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
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».

Средние показатели ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ оказались достоверно ниже в группе с РЖ в сравнении с контролем (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели «ГастроПанели» у лиц с раком желудка (N = 52) и в группе сравнения (N = 104) в проспективном исследовании (M ± δ)

Биомаркеры «ГастроПанели»	РЖ (1)	Контроль (2)	p ₁₋₂
ПГІ (мкг/л) Ме (25%; 75%)	65,5 ± 63,2 52,7 (18,0; 97,7)	94,5 ± 58,5 85,5 (58,2; 131,4)	0,001
ПГІІ (мкг/л) Ме (25%; 75%)	15,3 ± 10,7 13,9 (7,4; 20,7)	16,4 ± 9,3 14,3 (10,6; 20,5)	0,566
ПГІ/ПГІІ (M±δ) Ме (25%; 75%)	3,7 ± 2,6 3,4 (1,7; 5,0)	6,3 ± 3,1 6,5 (4,3; 8,2)	<0,001
Гастрин-17 (пмоль/л) Ме (25%; 75%)	12,8 ± 15,7 5,1 (2,4; 18,6)	9,3 ± 12,9 3,9 (1,9; 12,7)	0,238

Однако по средним показателям ПГІІ и гастрин-17 различий между группами не было выявлено.

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 5).

Позитивная предиктивная способность составила 54,9 %, негативная предиктивная способность – 77,1 % с чувствительностью (Se) – 53,8 и специфичностью (Sp) – 77,9. Полученная площадь под кривой AUC для соотношения ПГІ/ПГІІ составила 0,76 (см. рис. 5), что соответствует хорошему качеству модели. Позитивная предиктивная способность составила 74,5, негативная предиктивная способность – 83,5 (Se 74,5; Sp 66,7).

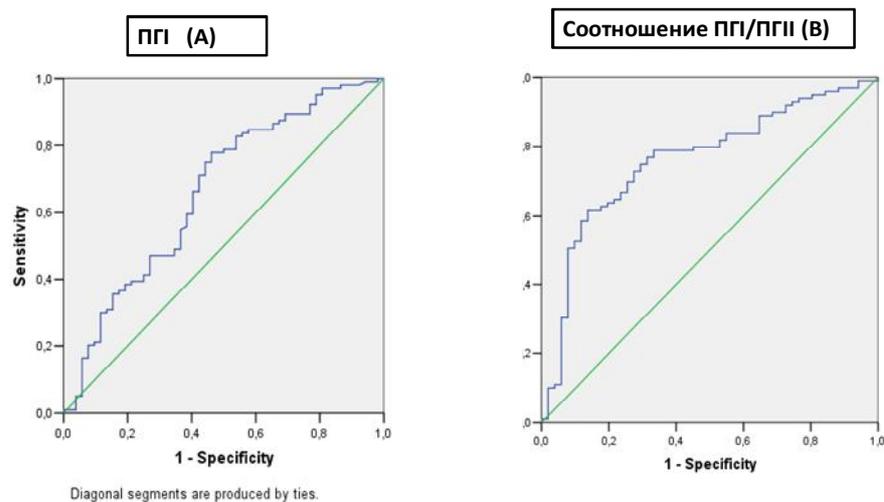


Рисунок 5 – ROC кривая для ПГ I (A) и соотношения ПГ I/ПГ II (B)

Полученные результаты говорят о том, что субъекты с показателями ПГ I от 30–60 мкг/л и соотношения ПГ I/ПГ II 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.

Стратификация риска рака желудка на основе анализа биомаркеров атрофии (индекс атрофии и классификация «ABCD»). Согласно системе «ABCD», тяжелые случаи атрофии с низкими показателями пепсиногенов сыворотки крови и в сочетании с отрицательной *H. pylori* серологией ассоциированы с выраженной прогрессией в дисплазию и рак. Это и подтверждают результаты настоящего исследования. Так, пропорция лиц с развившимся РЖ оказалась выше в группе «D», то есть у субъектов с низкими показателями ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II, но с отсутствием *H. pylori* инфекции и составила 19,4 % в сравнении с контрольной группой – 1,6 % ($p = 0,02$) (таблица 3).

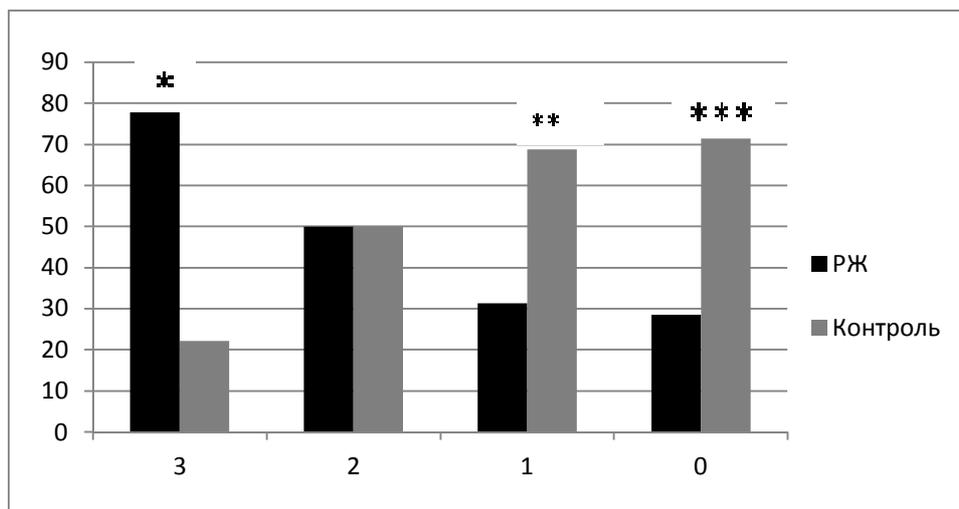
Таблица 3 – Стратификация риска развития рака желудка согласно «ABCD» системе в проспективном исследовании «случай-контроль» (%)

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. ** – *H. pylori* статус: НР (-) – антитела не выявлены; НР (+) – антитела к *H. pylori* выявлены.

У лиц из группы «D» риск развития РЖ оказался в 28 раз выше, чем у субъектов из группы «A» (ОШ = 28,0; 95 % ДИ 1,4–580,6; p = 0,015) и в 13,7 раз выше, чем из группы «B» (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 A), умеренный риск, определяемый наличием *H.pylori* инфекции (группа B). У индивидуумов из группы «C» (с признаками выраженного атрофического гастрита) риск развития РЖ повышен, а субъекты из группы «D» имеют самый высокий риск развития этого заболевания [Miki K., 2011]. Эти закономерности подтверждает и «индекс атрофии», рассчитанный как сумма низких показателей ПГ I, соотношения ПГ I/ПГ II 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) (рисунок 6). Индекс атрофии равный 0, наоборот, чаще определялся в контрольной группе (70,0 %), чем в группе с РЖ – 30,0 % (p < 0,001) (см. рис. 6).



Примечание. *- $p < 0,05$; **- $p < 0,02$; ***- $p < 0,001$

Рисунок 6 – Распределение случаев в группе с РЖ и в контроле в зависимости от индекса атрофии в проспективном исследовании (%)

Биомаркеры атрофии у пациентов с раком желудка (серия случаев). У пациентов с РЖ диагноз был выставлен преимущественно на поздних стадиях заболевания (III и IV) – в 67,9 % случаев (34 человека) против 32,1 % (17 человек) на стадиях I и II ($p = 0,001$). 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.

Высокая заболеваемость РЖ, как правило, коррелирует с высоким распространением *H.pylori* инфекции [Graham D. Y., 2014]. 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.

В настоящей работе 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.

Самым частым морфологическим типом РЖ 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 %).

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 с выраженной атрофией (32,1 % с уровнем ПГІ менее 30 мкг/л и 11,1 % с ПГІ 31-50 мкг/л, т.е. с атрофией умеренной или минимальной степени) (рисунок 7).

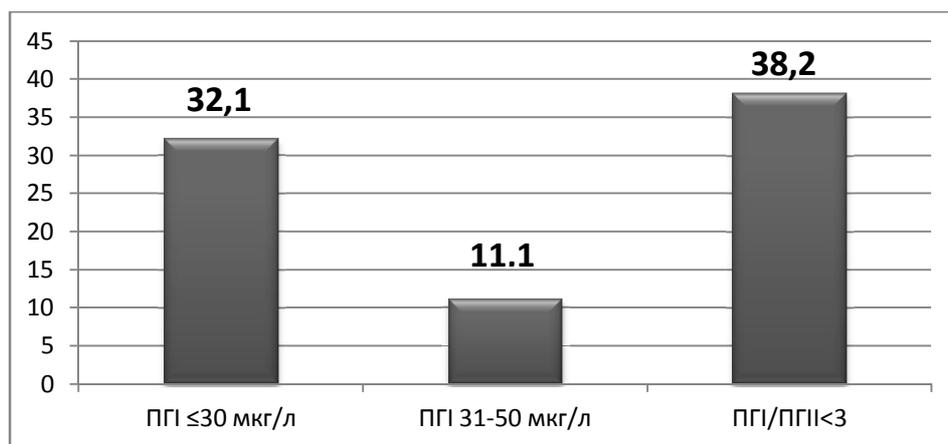


Рисунок 7 – Показатели ПГІ и соотношения ПГІ/ІІ у пациентов с раком желудка в исследовании «серия случаев» (N = 85) (%)

Средние значения биомаркеров в группе случаев аденокарциномы с разной степенью дифференцировки и группе случаев низкодифференцированной аденокарциномы с перстневидными клетками, перстневидноклеточным раком и недифференцированными опухолями не различались.

Различий в уровнях ПГІ в зависимости от локализации опухоли (проксимальной или дистальной), как и при разных стадиях заболевания не найдено.

Таким образом, определяющим фактором для низких показателей

пепсиногенов у пациентов с РЖ оказалось наличие атрофии. Так, достоверные различия выявлены между средними значениями ППГ у пациентов с РЖ и морфологически подтвержденной атрофией (в случаях, когда биопсия забиралась из окружающей опухоль слизистой) – $36,2 \pm 63,5$ мкг/л и кардиальным РЖ ($124 \pm 141,8$ мкг/л, $p = 0,04$), РЖ в теле ($86,3 \pm 88,5$ мкг/л, $p = 0,04$) и раком желудка в антральном отделе ($118,4 \pm 101,7$ мкг/л, $p = 0,04$).

Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов (IL1B и IL6) и генов, контролирующих апоптоз (CASP8 и TP53) в проспективном и клиническом исследованиях «случай-контроль».

Проспективное исследование «случай – контроль». 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 %.

Достоверные различия получены для гомозиготного варианта генотипа Т/Т, который в 3 раза чаще встречался в группе с РЖ: 16,3 % против 5,5% в контроле, $p = 0,04$ (таблица 4).

Таблица 4 – Ассоциация полиморфизма 511С/Т (rs16944) IL1B с раком желудка в проспективном исследовании «случай-контроль»

Генотипы IL1B	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. табл. 4).

Средний уровень ППГ оказался достоверно ниже в группе «случай» при редком гомозиготном генотипе Т/Т: $41,3 \pm 31,8$ мкг/л в сравнении с группой «контроль»:

131,0 ± 57,2 мкг/л (p = 0,01) (таблица 5). Средние показатели соотношения ПГІ/ПГІІ при генотипе С/С и С/Т оказались статистически ниже в группе с РЖ (3,9 ± 2,9 и 3,5 ± 2,4), чем в контрольной группе (6,3 ± 3,5 и 6,6 ± 2,8, p = 0,009 и p < 0,001, соответственно) (см. табл. 5).

Таблица 5 – Биомаркеры «ГастроПанели» при разных генотипах ІІ1В в группах «случай» (N = 49) и «контроль» (N = 92) в проспективном исследовании (M ± δ)

Генотипы ІІ1В	ПГІ, мкг/л (M ± δ) Me (25 %; 75 %)		
	РЖ (1)	Контроль (2)	p 1-2
С/С	85,7 ± 66,6	86,7 ± 50,9	0,8
	81,8 (30,9; 122,7)	83,1 (50,8; 25,0)	
С/Т	66,1 ± 67,7	101,8 ± 65,2	0,1
	50,9 (67,7; 99,0)	96,6 (65,5; 32,4)	
Т/Т	41,3 ± 31,8	131,0 ± 57,2	0,01
	41,6 (7,2; 67,8)	138,6 (78,2; 180,1)	
	Соотношение ПГІ/ПГІІ (M ± δ) Me (25 %; 75 %)		
С/С	3,9 ± 2,9	6,3 ± 3,5	0,01
	3,7 (2,2; 4,9)	6,4 (4,0; 8,0)	
С/Т	3,5 ± 2,4	6,6 ± 2,8	<0,001
	3,3 (1,6; 5,3)	6,7 (4,5; 8,2)	
Т/Т	4,1 ± 2,9	7,0 ± 2,8	0,06
	3,3 (2,9; 5,7)	5,9 (4,7; 9,8)	

Что касается полиморфизма других кандидатных генов, то выявленные различия между группами «случай» и «контроль» менее показательны. Частота генотипов ІІ6 в группах с РЖ и в контроле не различалась. Однако объединённый вариант генотипов 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), а средние значения ПГІ при G/G генотипе в группе с РЖ оказались достоверно ниже, чем в контроле (52,0 ± 43,7 против 100,4 ± 54,9 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.

Клиническое исследование пациентов с раком желудка. У пациентов с РЖ частота генотипов С/Т + Т/Т гена IL1B оказалась выше, чем частота распространённого генотипа С/С (75,3 % против 24,7 %, $p = 0,03$).

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 %, $p = 0,03$) (таблица 6). Выявлены различия и для гетерозиготного варианта у женщин. Так, С/G генотип встречался в 41,7 % у женщин с РЖ и в 65,8 % у женщин из контрольной группы ($p = 0,04$) (см. табл. 6). Более того, среди пациентов с РЖ носителей гомозиготного варианта С/С женщин оказалось в два раза меньше (30,0 %), чем мужчин (70,0 %, $p = 0,02$).

Таблица 6 – Частота генотипов IL6 у женщин с раком желудка и в контрольной группе (%)

Группы	Генотипы IL6, n (%)		
	C/C	C/G	G/G
Женщины – РЖ (1)	6 (16,7)	15 (41,7)	15 (41,7)
Женщины – контроль (2)	6 (15,8)	25 (65,8)	7 (18,4)
p_{1-2}	0,9	0,04	0,03

Все носители pro/pro генотипа TP53 оказались мужчины с РЖ. Так, вариант pro/pro генотипа TP53 у женщин не был выявлен в отличие от контроля (14,3 %, $p = 0,02$) (таблица 7). 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. табл. 7).

Таблица 7 – Частота генотипов TP53 у женщин с раком желудка и в контрольной группе (%)

Группы	Генотипы TP53, n (%)		
	pro/pro (1)	pro/arg (2)	arg/arg (3)
Женщины – РЖ (1)	0	13 (37,1)	22 (62,9)
Женщины – контроль (2)	6 (14,3)	21 (50,0)	15 (35,7)
p_{1-2}	0,02	0,3	0,02

Оценка риска рака желудка в многофакторном 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 (таблица 8).

Таблица 8 – 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
ПГІ	-0,033	0,967	0,95–0,98	< 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
Т/Т гена IL1B	3,322	27,704	1,424–539,041	0,028
С/Т гена IL-1 β	-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
С/С гена IL6	0,859	2,361	0,293–19,047	0,420
С/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

Для каждой переменной был принят референсный показатель, по отношению к которому рассчитывался риск. Предсказательная возможность переменных, внесённых в модель, составила 77,1.

Так, наряду с соотношением ПГИ/ПГII ($B = -0,726$; $p < 0,001$; ОШ = 0,484; 95 % ДИ 0,332–0,706) и ПGI ($B = -0,033$; $p < 0,001$; ОШ = 0,967; 95 % ДИ 0,95–0,98), значимыми показателями в модели оказались генотип T/T IL1B (см. табл. 8). У носителей генотипа T/T гена IL1B риск заболеть РЖ увеличивается в 27 раз в сравнении с носителями генотипа C/C ($B = 3,322$; $p = 0,028$; ОШ = 27,704; 95 % ДИ 1,424–539,049). У носителей rго/rго 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).

Персонализированный алгоритм формирования групп риска рака желудка. На основании результатов исследования был разработан персонализированный алгоритм формирования групп риска рака желудка.

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 8). У пациента с нормальными показателями пепсиногенов (уровень ПГII 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 ПGI 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. рис. 8).



Рисунок 8 – 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 гастрин-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 гастрин-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 8.1).

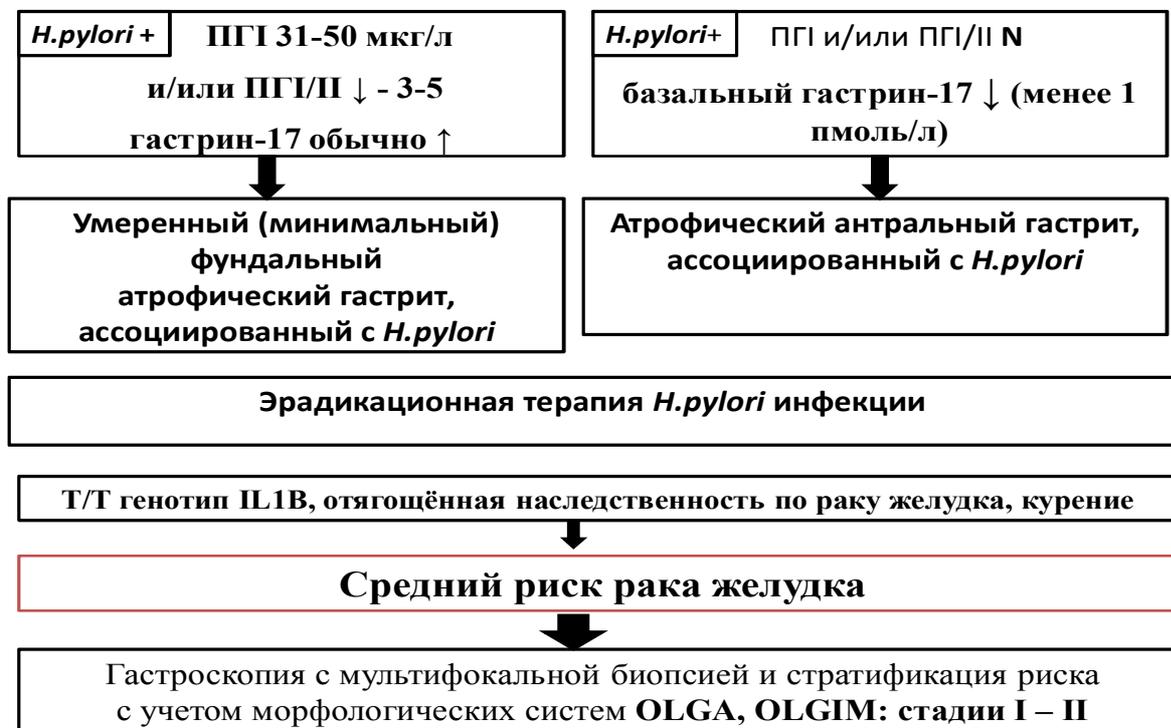


Рисунок 8.1 (продолжение) – Группы со средним риском рака желудка

Высокий риск рака желудка. Низкие показатели пепсиногенов (ППГ менее 30 мкг/л и соотношения ППГ/ППГ менее 3, гастрин-17, как правило, повышен) не зависимо от наличия *H. pylori* инфекции свидетельствуют о серологических признаках выраженного фундального атрофического гастрита. Уровень ППГ 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 В₁₂. 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 В₁₂ при его дефиците (рисунок 8.2).



Рисунок 8.2 (продолжение) – Группы с высоким риском рака желудка

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 ПГИ (ОШ = 2,9, 95 % ДИ 1,3–6,4, $p = 0,006$) и соотношения ПГИ/ПГИИ (ОШ = 3,3, 95 % ДИ 1,5–7,3, $p = 0,002$). Установлены отрезные точки (Cut off) для риска рака желудка: ПГИ – 55 мкг/л (ОШ = 4,1, 95 % ДИ 2,0–8,4, $p < 0,001$) и для соотношения ПГИ/ПГИИ – 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 511С/Т (rs16944) гена IL1В: 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 ПГИ и соотношения ПГИ/ПГИИ 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 ПГИ/ПГИИ, вносят отягощённая наследственность по ракам любых локализаций (В = 1,537, ОШ = 4,650, 95 % ДИ 0,996–21,71, $p = 0,051$), курение (В = 1,756, ОШ = 5,787, 95 % ДИ 1,051–31,852, $p = 0,044$), носительство Т/Т генотипа IL1В (В = 3,322, ОШ = 27,7, 95 % ДИ 1,4–539,041, $p = 0,028$) и pro/pro генотипа TP53 (В = -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 IL1В 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Опыт неинвазивной диагностики атрофического гастрита в текущей клинической практике / **А. В. Белковец** [и др.] // **Бюллетень СО РАМН.** – 2013. – Т. 33, № 4. – С. 71–76.

2. Рак желудка: современные молекулярно-генетические данные (обзор литературы) / **А. В. Белковец** [и др.] // **Сибирский онкологический журнал.** – 2014. – № 2. – С. 56–64.

3. Физиологическое и клиническое значение пепсиногенов желудка / О. В. Решетников [и др., в том числе **А. В. Белковец**] // **Клиническая медицина.** – 2014. – № 3. – С. 26–30.

4. Неинвазивная диагностика фенотипа гастрита в клинической практике: анализ первой тысячи исследований / **А. В. Белковец** [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2015. – № 3. – С. 26–30.

5. Stomach-specific Biomarkers (GastroPanel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia / S. Kurilovic [et all., among then **A. Belkovets**] // **Anticancer Res.** – 2016. – 36 (1). – P. 247–53.

6. Распространённость и особенности фундального атрофического гастрита в популяции с высоким уровнем *Helicobacter pylori* инфекции / **А. В. Белковец** [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2016. – Выпуск 133, № 9. – С. 8–13.

7. Идентификация маркеров аденокарциномы желудка на основе биоинформатического поиска и анализа генной экспрессии / В. В. Волкоморов [и др., в том числе **А. В. Белковец**] // **Успехи молекулярной онкологии.** – 2017. – № 1 (4). – С. 40–45.

8. Полиморфизм гена IL1B в сибирской популяции ассоциирован с повышенным риском развития рака желудка / **А. В. Белковец** [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2017. – 145(9). – С. 10–17.
9. Прогностическая значимость маркёров атрофии в развитии рака желудка в популяции Западной Сибири в проспективном исследовании «случай-контроль» / С. А. Курилович [и др., в том числе **А. В. Белковец**] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2017. – 147 (11). – С. 13–21.
10. Полиморфизм гена CASP8 при раке желудка: популяционное и клиническое исследование «случай-контроль» / **А. В. Белковец** [и др.] // **Дневник Казанской медицинской школы**. – 2018. – № 1 (XIX). – С. 20–26.
11. Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка / **А. В. Белковец** [и др.] // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии**. – 2018. – № 2. – С. 24–32.
12. Полиморфизм гена TP53 у пациентов с раком желудка в популяционном проспективном и клиническом исследованиях / **А. В. Белковец** [и др.] // **Сибирский онкологический журнал**. – 2018. – № 17 (3). – С. 41–50.
13. Полиморфизм генов воспалительных цитокинов IL6 IL1B у пациентов с раком желудка в клиническом исследовании «случай-контроль» / **А. В. Белковец** [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2018. – № 4. – С. 9–17.
14. **Белковец А. В.** Наследственный рак желудка (научный обзор) / **А. В. Белковец**, С. А. Курилович, О. В. Решетников // **Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований**. – 2016. – № 1 (4). – С. 516–522.
15. Predicting value of serological biomarkers for gastric cancer in Russia: a retrospective cohort study / **A. V. Belkovets** [et all.] // *Helicobacter*. – 2013. – V. 18. Suppl. 1. – P. 151.
16. The first steps in the development of gastric cancer riskometry: the Siberian retrospective case-controll study / S. A. Kurilovich [et all., among then **A. Belkovets**] // *Gastroenterology*. – 2014. – 146 (5) Suppl 1. – S337–338.
17. Kurilovich, S. A. Atrophic gastritis, noninvasive diagnosis and risk of gastric

cancer: epidemiological studies / S. A. Kurilovich, **A. V. Belkovets** // Eur. Bridging Meeting in Gastroenterology. – Berlin, Germany, 2010. – Abstract: B8.

18. Биомаркеры атрофического гастрита в текущей клинической практике / С. А. Курилович [и др., в том числе **А. В. Белковец**] // Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока : тезисы докладов. – Новосибирск, 2012. – С. 70–71.

19. Неинвазивная диагностика атрофического гастрита у лиц старше 60 лет в текущей клинической практике / **А. В. Белковец** [и др.] // Съезд геронтологов. – Новосибирск, 2012. – С. 25–26.

20. Pepsinogen test can predict the development of gastric cancer in Siberia: the retrospective cohort study / **A. Belkovets** [et all.] // IGCC 2013. 10th International gastric cancer congress. Tailored and multidisciplinary gastric cancer treatment. – Verona, Italy, 2013. – P. 198 (P. 35–7).

21. Рискомерия рака желудка: сделан первый шаг / С. А. Курилович [и др., в том числе **А. В. Белковец**] // Материалы двадцатой объединённой Российской гастроэнтерологической недели // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 24 (5), Приложение № 44. – С. 23 (A79).

22. Биомаркеры атрофического гастрита в эпидемиологических исследованиях и клинической практике / С. А. Курилович [и др., в том числе **А. В. Белковец**] // Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии : тезисы 40-й научной сессии ЦНИИГ. – Москва, 2014. – С. 24.

23. Атрофический гастрит и диспептические симптомы: популяционное исследование / С. А. Курилович [и др., в том числе **А. В. Белковец**] // Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии: тезисы 40-й научной сессии ЦНИИГ. – Москва, 2014. – С. 25.

24. Belkovets, A., Prevalence, peculiarity of corpus atrophic gastritis in Western Siberian population / **A. Belkovets**, S. Kurilovich, O. V. Reshetnikov // XXIX th International Workshop on Helicobacter Pylori&Microbiota in Inflammation & cancer. – Magdeburg, Germany, 2016 // Helicobacter. – 2016. – V. 21, Suppl. 1. – P. 125.

25. Белковец, А. В. Распространённость и особенности фундального атрофического гастрита в популяции Западной Сибири / **А. В. Белковец** [и др.] // Материалы двадцать второй объединённой Российской гастроэнтерологической

недели // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – 26 (5). – Приложение № 48. – С. 16 (A50).

26. Полиморфизм гена IL1B в сибирской популяции ассоциирован с повышенным риском рака желудка / **А. В. Белковец** [и др.] // Материалы двадцать третьей объединённой Российской гастроэнтерологической недели // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – 27 (5), Приложение № 50. – С. 91.

27. Многоликий атрофический гастрит в популяции с высокой *Helicobacter pylori* инфицированностью: современные возможности диагностики и профилактики рака желудка / С. А. Курилович [и др., в том числе **А. В. Белковец**] // Тезисы докладов 43 Науч. сессии ЦНИИГ 2-3 марта 2017. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 87.

28. Полиморфизм гена IL6 в проспективном исследовании «случай-контроль» / **А. В. Белковец** [и др.] // Санкт-Петербург – Гастро-2017 : материалы 19-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума. 17-й съезд Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 1. – С. 68.

29. Распространённость *Helicobacter pylori* в Новосибирске. Шесть уроков изучения атрофического гастрита в популяции с высокой *Helicobacter pylori* инфицированностью / С. А. Курилович [и др., в том числе **А. В. Белковец**] // Гастро-2017 : материалы 19-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума. 17-й съезд Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР). – Санкт-Петербург, 2017. – С. 25

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– атрофический гастрит
АИГ	– аутоиммунный гастрит
АТП	– антитела к париетальным клеткам
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗНО	– злокачественные новообразования
ИЛ-1β	– интерлейкин-1β
ИЛ-6	– интерлейкин-6

ИМТ	– индекс массы тела
ИФА	– иммуноферментный метод
Me	– медиана
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ОШ	– отношение шансов
ПГ	– пепсиноген
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РД	– разовая доза
РЖ	– рак желудка
САД	– систолическое артериальное давление
AUC	– площадь под кривой
CagA	– цитотоксин ассоциированный протеин
Cut off	– пороговое значение (отрезная точка)
<i>H. pylori</i>	– <i>Helicobacter pylori</i>
OLGA	– Operative Link for Gastritis Assessment
ROC	– анализ классификаций с применением ROC-кривых
Se	– чувствительность
Sp	– специфичность

Автор выражает глубокую благодарность научным консультантам и наставникам д. м. н., профессору Светлане Арсентьевне Курилович и д. м. н., профессору, академику РАН Михаилу Ивановичу Воеводе в разработке данной проблемы, за профессиональную и человеческую поддержку на всех этапах работы.

Автор высказывает слова искренней признательности академику РАН Юрию Петровичу Никитину, член-корреспонденту РАН, д. м. н., профессору Юлии Игоревне Рагино, д. м. н., профессору Владимиру Николаевичу Максимову, д. м. н., профессору Софье Константиновне Малютиной, ст. н. с., Лилии Валерьевне Щербаковой, д. м. н. Олегу Вадимовичу Решетникову, к. м. н. Яне Владимировне Полонской, д. м. н. 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. б. н., профессора Чердынцеву Надежду Викторовну, д. м. н. Черемисину Ольгу Владимировну) и НУЗ «ДКБ на станции Новосибирск-главный» (зам. директора по терапии, к.м.н. Андрюшину Наталью Анатольевну) за помощь в наборе пациентов с раком желудка.