

# Показатели сывороточных пепсиногенов и сопоставление их с эндоскопической и гистологической оценкой слизистой оболочки желудка у родственников лиц, страдающих раком желудка

О.В. Карпенко, Н.П. Митьковская

УО «Белорусский государственный медицинский университет»; Республика Беларусь, г. Минск

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить возможности серологических маркеров пепсиногена 1 (ПГ-1), пепсиногена 2 (ПГ-2) и их соотношения для скрининга предраковых состояний с учетом наследственности, отягощенной по раку желудка (РЖ), — у родственников лиц, страдающих РЖ (РЛРЖ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 114 РЛРЖ (основная группа) и 117 пациентов без семейного анамнеза РЖ, проходивших обследование по поводу диспепсии (группа сравнения). Все участники прошли клинический осмотр, анкетирование и эзофагогастродуоденоскопию с биопсией, при которой оценивали состояние слизистой оболочки желудка в соответствии с модифицированной Сиднейской системой, системами OLGA и OLGIM, а также диагностировали инфекцию *Helicobacter pylori*. Концентрации ПГ-1, ПГ-2 и их соотношение определяли в сыворотке крови.

На основании результатов пепсиногенового теста (ПТ) исследуемые (226 человек, 5 исключены) были разделены на три группы: группа отрицательного ПТ (ОПТ) (уровень ПГ-1 > 70 нг/мл и ПГ-1/2 > 3,0); сомнительного ПТ (СПТ) (содержание ПГ-1 ≤ 70 нг/мл или ПГ-1/2 ≤ 3,0); положительного ПТ (ППТ) (уровень ПГ-1 ≤ 70 нг/мл и ПГ-1/2 ≤ 3,0).

**Результаты.** У РЛРЖ значимо чаще, чем в группе сравнения, обнаруживались атрофия любой локализации (49,1 против 23,9% соответственно,  $p = 0,000$ ), антральный атрофический гастрит (43,9% против 23,1%,  $p = 0,000$ ). Метаплазия (без учета локализации) у РЛРЖ тоже обнаруживалась чаще, чем в группе сравнения (22,8% против 12,8%;  $p = 0,047$ ). Распространенность *H. pylori* в основной группе составила 57,9%, в группе сравнения — 53,9%. У РЛРЖ атрофия развивалась в более молодом возрасте (45,9 года против 54,7 года в группе сравнения;  $p < 0,001$ ).

При изучении данных ПТ выявлена связь ППТ с избыточной массой тела (85,2% против 57,7% в группе СПТ и 55,2% в группе ОПТ;  $p = 0,024$ ), с возрастом (37,3 года в группе ППТ против 39,1 года в СПТ и 49 лет в группе ОПТ;  $p = 0,002$ ) и с наследственностью, отягощенной по РЖ (66,7% против 51,3% в группе СМП и 44,6% в группе ОПТ;  $p = 0,043$ ). Результаты ПТ зависели также от атрофии независимо от локализации (ОПТ — 28,9%, СМП — 41,0%, ППТ — 62,9%;  $p = 0,001$ ), в частности локализованной в антральном отделе (ОПТ — 28,1%, СМП — 37,2%, ППТ — 51,9%;  $p = 0,015$ ). Стадии гастрита I–IV по OLGA определялись у 28,9% пациентов в группе ОПТ, у 41,0% участников группы СПТ и у 63,0% в группе ППТ. При оценке гастрита по тяжести развития метаплазии по OLGIM наблюдалось значимое увеличение количества больных с I–II стадией в группах СПТ (19,2%) и ППТ (37,0%) по сравнению с таковым в группе ОПТ (9,1%) ( $p = 0,003$ ).

По результатам многофакторного анализа установлены следующие факторы риска атрофии (по данным серологических исследований ПТ): наследственность, отягощенная по раку желудка (ОШ = 1,6; 95%-ный ДИ: 1,0–2,8;  $p = 0,037$ ), избыток массы тела (индекс массы тела > 25 кг/м<sup>2</sup>) (ОШ = 2,1; 95%-ный ДИ: 1,3–3,7;  $p = 0,003$ ), выраженная активность воспаления в теле желудка (2–3-я стадия) (ОШ = 1,8; 95%-ный ДИ: 1,1–3,0;  $p = 0,018$ ), а также наличие метаплазии (вне зависимости от локализации) (ОШ = 2,3; 95%-ный ДИ: 1,2–4,5;  $p = 0,008$ ).

**Заключение.** Неинвазивный метод оценки изменений слизистой оболочки желудка с помощью определения антител к *H. pylori* и уровня ПГ-1 в крови считается в настоящее время перспективным. Однако применение серологических ПТ должно быть изучено в разных популяциях и регионах.

**Ключевые слова:** скрининг, семейный анамнез, рак желудка, хронический атрофический гастрит, метаплазия, пепсиноген.

**Вклад авторов:** Карпенко О.В. — разработка концепции, дизайна исследования, сбор, обработка материала, анализ данных, написание текста рукописи; Митьковская Н.П. — разработка концепции, дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Карпенко О.В., Митьковская Н.П. Показатели сывороточных пепсиногенов и сопоставление их с эндоскопической и гистологической оценкой слизистой оболочки желудка у родственников лиц, страдающих раком желудка. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 41–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-41-48

## Serum Pepsinogens and Their Comparison with Endoscopic and Histologic Results for Gastric Mucosa in Relatives of Gastric Cancer Patients

O.V. Karpenko, N.P. Mitkovskaya

Belarusian State Medical University; 83 Dzerzhinsky Pros., Minsk, Republic of Belarus 220116

Карпенко Ольга Васильевна — ассистент кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. E-mail: [bsmu@bsmu.by](mailto:bsmu@bsmu.by)  
Митьковская Наталья Павловна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. <https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>. E-mail: [mitkovskaya1@mail.ru](mailto:mitkovskaya1@mail.ru)



## ABSTRACT

**Study Objective:** to study the possibility of using serological markers pepsinogen 1 (PG-1), pepsinogen 2 (PG-2) and their ratio in pre-cancer screening in genetic heredity of gastric cancer (GC), in relatives of GC patients.

**Materials and Methods.** The study included 114 relatives of GC patients (study group) and 117 patients without family history of GC who were examined for dyspepsia (controls). All subjects underwent clinical examination, questionnaire survey and esophagogastroduodenoscopy with biopsy to assess the gastric mucosa status in accordance with the modified Sydney System, OLGA and OLGIM systems, and had *Helicobacter pylori* infection assessed. PG-1, PG-2 and their ratio were measured in blood serum.

Pepsinogen test (PT) results were used to distribute the subjects (226 individuals, 5 were excluded) into three groups: negative PT (nPT) (PG-1 > 70 ng/mL and PG-1/2 > 3.0); controversial PT (cPT) (PG-1 ≤ 70 ng/mL or PG-1/2 ≤ 3.0); positive PT (pPT) (PG-1 ≤ 70 ng/mL and PG-1/2 ≤ 3.0).

**Study Results.** Relatives of GC patients vs. controls had more frequent atrophy of any location (49.1 vs. 23.9%,  $p = 0.000$ ), antral gastratrophia (43.9% vs. 23.1%,  $p = 0.000$ ). Metaplasia (any location) in relatives of GC patients was also more common vs. controls (22.8% vs. 12.8%;  $p = 0.047$ ). Incidence of *H. pylori* in test group was 57.9%, in controls it was 53.9%. In relatives of GC patients, atrophy had earlier onset (45.9 vs. 54.7 years old in controls;  $p < 0.001$ ).

Analysis of PT results revealed the association between pPT and overweight (85.2% vs. 57.7% in cPT and 55.2% in nPT;  $p = 0.024$ ), age (37.3 years in pPT vs. 39.1 years in cPT and 49 years in nPT;  $p = 0.002$ ), and family history of GC (66.7% vs. 51.3% in cPT and 44.6% in nPT;  $p = 0.043$ ). Also, PT results depended on any atrophy (nPT — 28.9%, cPT — 41.0%, pPT — 62.9%;  $p = 0.001$ ), particularly on antral atrophy (nPT — 28.1%, cPT — 37.2%, pPT — 51.9%;  $p = 0.015$ ). Gastritis stages I–IV as per OLGA were found in 28.9% of nPT subjects, in 41.0% of cPT subjects, and 63.0% in pPT subjects. When gastritis metaplasia severity as per OLGIM was assessed, we found significant increase in the number of I-II stage cases in cPT (19.2%) and pPT (37.0%) groups vs. nPT group (9.1%) ( $p = 0.003$ ).

Multivariate analysis demonstrated the following atrophy risk factors (serological PT results): family history of gastric cancer (RR = 1.6; 95% CI: 1.0–2.8;  $p = 0.037$ ), overweight (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) (RR = 2.1; 95% CI: 1.3–3.7;  $p = 0.003$ ), marked gastric inflammation (stage 2–3) (RR = 1.8; 95% CI: 1.1–3.0;  $p = 0.018$ ), and metaplasia (of any location) (RR = 2.3; 95% CI: 1.2–4.5;  $p = 0.008$ ).

**Conclusion.** A non-invasive assessment of gastric mucosa changes using *H. pylori* antibody and blood PG-1 tests is a promising method. However, serological PTs should be studied across various populations and regions.

**Keywords:** screening, family history, gastric cancer, chronic gastratrophia, metaplasia, pepsinogen.

**Contributions:** Karpenko, O.V. — study concept, design, data analysis, data collection, processing and analysis, manuscript preparation; Mitkovskaya, N.P. — study concept, design, data analysis, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Karpenko O.V., Mitkovskaya N.P. Serum Pepsinogens and Their Comparison with Endoscopic and Histologic Results for Gastric Mucosa in Relatives of Gastric Cancer Patients. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 41–48. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-41-48

## ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) является актуальной проблемой современной медицины, занимая пятое место в мире среди всех форм рака по частоте и распространенности и третье место среди причин смерти от злокачественных новообразований<sup>1</sup> [1]. Канцерогенез в желудке рассматривается как мультистадийный и многофакторный процесс от нормального состояния слизистой оболочки желудка через последовательность предраковых состояний, известных как каскад Корреа (атрофия, кишечная метаплазия и дисплазия)<sup>1</sup> [1–7].

Наиболее эффективные мероприятия по снижению распространенности РЖ и улучшению прогноза — своевременная диагностика и адекватная терапия предопухоловой патологии (хронического атрофического гастрита, кишечной метаплазии, дисплазии)<sup>1</sup> [1–9]. В соответствии с этим принципом в некоторых странах с высокой распространенностью РЖ, таких как Япония и Южная Корея, введены программы скрининга, позволяющие значительно улучшить диагностику заболевания на ранних стадиях и увеличить выживаемость пациентов [4–12]. Так, проведение скрининга в Японии позволило снизить смертность от РЖ в течение 30 лет в 3 раза [7].

В настоящее время в качестве методов скрининга используют рентгенологический метод, эндоскопическое исследование и серологические исследования сыворотки крови на уровни пепсиногенов (ПГ). Эндоскопический скрининг наиболее чувствителен, однако имеет такие недостатки, как высокая стоимость, инвазивный характер, делающий процедуру непривлекательной для пациента, возможность развития осложнений, ограниченная доступность [5–7, 12].

Поскольку 5-летняя выживаемость пациентов с установленным РЖ чрезвычайно низка, ведется обсуждение возможности предварительного определения группы высокого риска для последующего направления на эндоскопическое исследование. Необходимо разработать усовершенствованные инструменты скрининга для ранней диагностики и выявления людей с высоким риском развития РЖ.

В последнее время широко обсуждаются возможности диагностики атрофических гастритов и предопухоловых изменений с применением сывороточных биомаркеров: пепсиногена 1 (ПГ-1), пепсиногена 2 (ПГ-2) и их соотношения (ПГ-1/2). Атрофия слизистой оболочки желудка приводит к прогрессивному снижению в сыворотке крови как уровня ПГ-1, так и ПГ-1/2. Низкое содержание сывороточных ПГ (уровень ПГ-1 ≤ 70 нг/мл и ПГ-1/2 ≤ 3,0) может служить предиктором предраковых состояний и РЖ [5, 6, 8–11, 13–15].

Тем не менее данные различаются по странам и расам, существуют противоречия в отношении достоверности этого теста для идентификации пациентов со средним и низким риском развития РЖ.

Поскольку чувствительность (65–85%) и специфичность (20–98%) теста ПГ различны в каждой стране, необходима дальнейшая работа для повышения эффективности серологического исследования при практическом использовании для скрининга предопухоловых состояний и РЖ [8, 10, 11]. Это предполагает последовательное исследование: серологическую диагностику с дальнейшим отбором для проведения ЭГДС.

Мы предположили, что, поскольку наследственность является признанным фактором риска возникновения РЖ,

<sup>1</sup> New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. Paris; 2018. URL: <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018> (дата обращения — 15.09.2020).

отягощенный наследственный анамнез может рассматриваться как потенциальный критерий стратификации популяции при формировании групп для прицельного скрининга. С позиции оценки целесообразности такого подхода представляют интерес данные о состоянии слизистой оболочки желудка у пациентов с отягощенным по раку желудка наследственным анамнезом.

**Цель данного исследования:** изучить возможности серологических маркеров ПГ-1, ПГ-2 и их соотношения для скрининга предраковых состояний с учетом наследственности, отягощенной по РЖ, — у родственников лиц, страдающих РЖ (РЛРЖ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для формирования основной группы, включавшей РЛРЖ, в период с августа 2013 г. по июль 2018 г. проводили анкетирование 107 пациентов с установленным диагнозом РЖ, проходивших лечение в учреждениях здравоохранения УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» и УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер». Все взрослые родственники первой и второй степени родства (братья, сестры, родители, дети, внуки), указанные пациентами в анкете, рассматривались как потенциальные участники основной группы. Из них 114 человек выразили согласие на включение в исследование и были обследованы на базе поликлинического отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ РНПЦ РМиЭЧ) г. Гомеля (n = 54) и УЗ «Минский клинический консультативно-диагностический центр» (УЗ МККДЦ) (n = 60).

Группа сравнения состояла из 117 пациентов с симптомами диспепсии, не имевших в анамнезе ни онкологических либо предопухолевых заболеваний желудка, ни указаний на отягощенный по РЖ наследственный анамнез.

В обе группы включались лица в возрасте от 18 до 75 лет. Критериями исключения являлись отказ пациента от участия или наличие противопоказаний для проведения плановой ЭГДС (тяжелая коморбидная патология: АГ 3-й стадии, ХСН (стадия IIb по New York Heart Association), дыхательная недостаточность 2–3 ст., инфаркт миокарда или ОНМК, перенесенные менее года назад, аневризма аорты, судорожный симптом в анамнезе и др.).

Все участники исследования подписали форму информированного согласия, одобренную комитетами по этике ГУ РНПЦ РМиЭЧ г. Гомеля и УЗ МККДЦ.

Все больные прошли клиническое собеседование на основе структурированной анкеты. Анкета включала вопросы, касающиеся демографических данных, наличия и характеристики симптомов диспепсии, сопутствующих заболеваний, анамнеза эрадикации *Helicobacter pylori*, особенностей образа жизни, предположительно влияющих на риск развития РЖ (употребление алкоголя, курение, потребление фруктов/овощей и соли), а также наследственного анамнеза (наличие родственников с установленным РЖ).

Всем участникам исследования назначалась ЭГДС, проводившаяся по стандартной методике аппаратом Olympus GIF-XQ40. ЭГДС сопровождалась биопсией слизистой оболочки из пяти точек желудка:

- 1) антрального отдела по малой кривизне в 2 см от пилоруса;
- 2) антрального отдела по большой кривизне в 2 см от пилоруса;
- 3) угла желудка;

4) тела желудка по малой кривизне примерно в 8 см от кардии;

5) тела желудка по большой кривизне области, противоположной точке 4.

Кроме того, при обнаружении очаговых изменений проводилась биопсия из измененных участков.

Биоптаты из каждого отдела желудка помещались в отдельные флаконы. Биопсийный материал сопровождался разработанной биопсийной картой, содержащей краткие клинико-анамнестические сведения о пациенте и формализованное описание эндоскопической картины слизистой оболочки желудка.

Состояние слизистой оболочки желудка оценивалось по модифицированной Сиднейской системе, а также по системам гистопатологического стадирования OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment — оперативная система оценки гастрита) и OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment — оперативная система оценки гастрита, основанная на кишечной метаплазии) [13].

Гистологические исследования проводились на базе группы патолого-анатомических исследований лаборатории клеточных технологий ГУ РНПЦ РМиЭЧ и лаборатории клинической патогистологии УЗ МККДЦ и выполнялись опытными патологоанатомами. Образцы для гистологического исследования фиксировали в 10%-ном формалине и заливали в парафин. Из блоков изготавливались гистологические срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином, а для определения *H. pylori* — также и по методу Гимзы (с последующей микроскопией препаратов под иммерсионным 1000-кратным увеличением).

Гастрит оценивали в соответствии с модифицированной Сиднейской системой по шкале от 0 (отсутствует/нормальный) до 3 (максимальная интенсивность) баллов. Определялись следующие характеристики слизистой оболочки желудка: активность воспаления (инфильтрация нейтрофилами), выраженность воспаления (инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками), атрофия (потеря нормальных желез), кишечная метаплазия, дисплазия, наличие *H. pylori*. Стадию гастрита, характеризующую риск развития РЖ, оценивали по системам OLGA и OLGIM от 0 до IV.

Образцы крови брали непосредственно перед эндоскопией. Сыворотку немедленно отделяли центрифугированием и хранили при  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до проведения серологического анализа на ПГ-1 и ПГ-2 и расчета соотношения ПГ-1/2. Концентрации ПГ-1 и ПГ-2 в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного определения методом твердофазного анализа («Вектор-Бест», РФ) в соответствии с инструкциями производителя.

Мы использовали значения отсечения ПГ-1  $\leq 70$  нг/мл и ПГ-1/2  $\leq 3,0$  [3–6, 8, 10, 15].

На основании результатов теста на сывороточные ПГ исследуемые были разделены на три группы: группа отрицательного пепсиногенового теста (ОПТ): уровень ПГ-1  $> 70$  нг/мл и ПГ-1/2  $> 3,0$ ; группа сомнительного пепсиногенового теста (СПТ): концентрация ПГ-1  $\leq 70$  нг/мл или ПГ-1/2  $\leq 3,0$ ; группа положительного пепсиногенового теста (ППТ): уровень ПГ-1  $\leq 70$  нг/мл и ПГ-1/2  $\leq 3,0$ .

Возраст пациентов в исследовании представлен медианой и квартилями. Сравнение возраста в группах осуществлялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса. Все остальные факторы представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался

критерий  $\chi^2$ , а в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия  $\chi^2$ , — точный критерий Фишера.

При исследовании факторов, ассоциированных с возрастом вероятности ППТ, при однофакторном анализе применялся критерий трендов, а после — многофакторная порядковая регрессия с логистической функцией связи. В качестве зависимой переменной выступала порядковая переменная, характеризующая результаты ПТ, в качестве независимых переменных — факторы, которые проявили статистическую значимость при однофакторном анализе.

Далее модель редуцировалась с помощью алгоритма пошагового исключения на базе критерия AIC [16]. Для окончательной модели рассчитывалось ОШ как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии. ДИ для ОШ рассчитывались также как экспоненциальное преобразование соответствующих доверительных интервалов коэффициентов регрессии.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R (версия 3.6) и Statistica 8. Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст РЛРЖ — 40,5 (33,5–54,3) года, больных группы сравнения — 37,6 (31,6–49,7) года. В группе РЛРЖ было 38 (33,3%) мужчин и 76 (66,7%) женщин, в группе сравнения — 84 (71,8%) женщины и 33 (28,2%) мужчины.

Демографические и поведенческие факторы в исследуемых группах на момент постановки диагноза, такие как возраст, пол, образ жизни (курение и употребление алкоголя), значимо не различались ( $p > 0,05$ ).

По основным изменениям, выявленным визуально в процессе ЭГДС, различий между группами также не было ( $p > 0,05$ ). У всех пациентов при гистологическом исследо-

вании установлено наличие хронического гастрита, выраженного в разной степени. В таблице 1 представлены изменения слизистой оболочки желудка, выявленные при ЭГДС у РЛРЖ и лиц группы сравнения.

По степени активности и выраженности воспаления в антральном отделе и теле желудка значимые различия не выявлены. Распространенность инфекции *H. pylori* в основной группе составила 57,9% (95%-ный ДИ: 48,8–66,7%), в группе сравнения — 53,9% (95%-ный ДИ: 45,1–63,6%) ( $p = 0,536$ ). Атрофия слизистой оболочки желудка любой локализации, а также атрофия антральной слизистой оболочки значимо чаще наблюдались в группе РЛРЖ ( $p = 0,000$ ).

Метаплазия слизистой оболочки желудка любой локализации существенно чаще определялась у РЛРЖ ( $p = 0,047$ ). Частота изолированной метаплазии в антральном отделе в группах не различалась ( $p > 0,05$ ). Дисплазия была выявлена у 3 человек (1 из основной и 2 из группы сравнения) и во всех случаях имела легкий характер.

Средний возраст пациентов с атрофией слизистой оболочки желудка в группе РЛРЖ — 45,9 года (95%-ный ДИ: 44,8–52,2 года), в группе сравнения — 54,7 года (95%-ный ДИ: 48,5–57,6 года) ( $p < 0,001$ ). Гастрит в стадиях низкого риска (I–II стадия) диагностировали в возрасте 44,1 года (95%-ный ДИ: 42,9–51,0 года) в основной группе и в 53,5 года (95%-ный ДИ: 48,2–57,7 года) в группе сравнения ( $p = 0,002$ ), что отражает более раннее развитие атрофии у РЛРЖ. Пациентов с гастритом высокого риска (III–IV стадии) в группе РЛРЖ было восемь, а в группе сравнения — только один, что не позволяет равнозначно оценить возраст лиц с данными изменениями.

У всех участников ( $n = 231$ ) проводилось исследование на уровни ПГ, в результате которого были исключены 5 человек из-за отсутствия результатов (табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

### Гистологические изменения слизистой оболочки желудка, выявленные при эзофагогастроуденоскопии у участников исследования, n (%)

#### Histological changes in gastric mucosa demonstrated with esophagogastroduodenoscopy results in subjects, n (%)

Гистологические изменения слизистой оболочки желудка / Histological changes in gastric mucosa	Основная группа / Main group (n = 114)	Группа сравнения / Comparison group (n = 117)	P
Наличие <i>Helicobacter pylori</i> / Presence of <i>Helicobacter pylori</i>	66 (57,9)	63 (53,9)	0,536
Активность воспаления 2–3-й степени / Stage 2–3 inflammation activity:			
• в антральном отделе / antral	57 (50,0)	65 (55,6)	0,397
• в теле желудка / gastric corpus	49 (43,0)	48 (41,0)	0,763
Выраженность воспаления 2–3-й степени / Stage 2–3 inflammation severity:			
• в антральном отделе / antral	70 (61,4)	75 (64,1)	0,671
• в теле желудка / gastric corpus	67 (58,8)	59 (50,4)	0,202
Атрофия / Atrophy:			
• всего / total	56 (49,1)	28 (23,9)	0,000
• в антральном отделе / antral	50 (43,9)	27 (23,1)	0,000
• в теле желудка / gastric corpus	23 (20,2)	13 (11,1)	0,057
Метаплазия / Metaplasia:			
• всего / total	26 (22,8)	15 (12,8)	0,047
• в антральном отделе / antral	16 (14,0)	11 (9,4)	0,273
• в теле желудка / gastric corpus	16 (14,0)	8 (6,8)	0,073
Дисплазия / Dysplasia:			
• в антральном отделе / antral	1 (0,9)	2 (1,7)	0,576
• в теле желудка / gastric corpus	0	1 (0,9)	0,322



По концентрациям ПГ и их соотношению значимых различий между группами не было.

Затем пациенты (n = 226) были разделены на три группы по результатам ПТ: ОПТ, СПТ и ППТ. Распространенность ОПТ среди участников исследования составила 53,5% (121 из 226; 95%-ный ДИ: 46,6–60,0%), СПТ — 34,5% (78 из 226; 95%-ный ДИ: 28,4–41,0%), ППТ — 12,0% (27 из 226; 95%-ный ДИ: 7,7–16,3%).

Результаты ПТ в зависимости от наличия факторов риска, выявленных при однофакторном анализе, представлены в *таблице 3*. Они не зависели от пола (p = 0,73), курения (p = 0,646), факта употребления крепких алкогольных напитков и частоты употребления любого алкоголя (p = 0,925 и p = 0,862 соответственно), ограничения соли в рационе (p = 0,350), частоты употребления овощей и фруктов (p = 0,636), эрадикации *H. pylori* в анамнезе (p = 0,730), наличия гиперхолестеринемии (p = 0,870) или гипергликемии (p = 0,351). Во всех группах большинство участников ранее проходили ЭГДС.

Найдена связь результатов ПТ с возрастом (p = 0,002) и избыточной массой тела (p = 0,024), наследственностью, отягощенной по РЖ (p = 0,043).

У всех пациентов проводилось исследование ЭГДС с биопсией. Визуально установлено наличие гастропатии разной степени выраженности без значимого различия по частоте встречаемости между группами.

У всех больных независимо от результатов ПТ при гистологическом исследовании диагностирован хронический гастрит, выраженный в различной степени (*табл. 4*). По наличию на момент обследования *H. pylori* и по эрадикации в анамнезе группы существенно не отличались (p > 0,05). Сравнение групп по степени активности воспаления показало, что активность в теле желудка значимо выше при СПТ и ППТ (p = 0,031 при 0–1 ст. и p = 0,025 при 2–3 ст.).

Атрофию, кишечную метаплазию и дисплазию рассматривают как предраковые изменения желудка [3–9].

Атрофия слизистой оболочки желудка любой локализации существенно чаще определялась в группе ППТ (p < 0,001), преимущественно за счет атрофии в антруме (p = 0,015).

Частота выявления метаплазии в целом также значительно различалась между группами (p < 0,001). Показана значимая связь результатов ПТ с локализацией метаплазии в теле желудка (p = 0,013), но не в антральном отделе (p = 0,123), несмотря на тенденцию к увеличению ее распространенности в антральном отделе в группе ППТ.

Эти данные позволяют говорить о взаимосвязи ППТ и наличия атрофии, в частности в антральном отделе, и метаплазии, особенно локализованной в теле желудка. В нашем исследовании не выявлена связь дисплазии и ППТ (p = 0,665).

Результаты стадирования гастрита по системам OLGA и OLGIM представлены в *таблице 5*. Стадии I–IV по OLGA определялись у 28,9% пациентов в группе ОПТ, у 41,0% участников группы СПТ и у 63,0% в группе ППТ, что соответствует частоте выявления атрофии слизистой оболочки желудка. Стадии низкого риска (I–II) в группе ОПТ выявлялись значимо реже (25,6%), чем при СПТ (37,2%) и ППТ (59,3%). Распространенность стадий высокого (III–IV) риска имела тенденцию к повышению в группах СПТ и ППТ.

При оценке гастрита по тяжести развития метаплазии по OLGIM наблюдалось значимое увеличение количества больных с I–II стадией в группах СПТ (19,2%) и ППТ (37,0%) по сравнению с таковым в группе ОПТ (9,1%) (p = 0,001).

Для проведения многофакторного анализа использованы факторы риска, установленные в ходе однофакторного анализа. По данным многофакторного анализа, значимыми независимыми факторами риска ППТ оказались наследственность, отягощенная по РЖ (p = 0,037), избыток массы тела (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>) (p = 0,003), выраженная активность в теле желудка (2–3-я степени) (p = 0,018), а также наличие метаплазии (вне зависимости от локализации) (p = 0,008) (*табл. 6*).

Таблица 2 / Table 2

**Уровни пепсиногенов (ПГ) у участников исследования, Me (95%-ный доверительный интервал)  
Pepsinogens (PG) in subjects, Me (95% confidence interval)**

ПГ / PG	Основная группа / Main group	Группа сравнения / Comparison group	P
ПГ-1, нг/мл / PG-1, ng/mL	91,7 (84,7–98,5)	92,5 (83,6–101,3)	0,07
ПГ-2, нг/мл / PG-2, ng/mL	15,3 (12,7–17,9)	19,7 (16,7–22,8)	0,19
ПГ-1/2 / PG-1/2	5,1 (3,8–6,4)	4,7 (1,3–8,1)	0,68

Таблица 3 / Table 3

**Результаты пепсиногенового теста (ПТ) в зависимости от наличия факторов риска, выявленных при однофакторном анализе  
Pepsinogen test (PT) results depending on risk factors identified by one-factor analysis**

Факторы риска / Risk factors	Отрицательный ПТ / Negative PT (n = 121)	Сомнительный ПТ / Controversial PT (n = 78)	Положительный ПТ / Positive PT (n = 27)	P
Возраст, годы, медиана (25-й и 75-й квартили) / Age, years, median (25-th and 75-th quartiles)	37,3 (31,8; 49,4)	39,1 (32,3; 52,8)	49,0 (37,3; 59,4)	0,002
Избыток массы тела (индекс массы тела > 25 кг/м <sup>2</sup> ) / Overweight (body weight index > 25 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	68 (56,2)	45 (57,7)	23 (85,2)	0,017
Наследственность, отягощенная по раку желудка / Family history of gastric cancer, n (%)	54 (44,6)	40 (51,3)	18 (66,7)	0,043

Таблица 4 / Table 4

Результаты пепсиногенового теста (ПТ) в зависимости от гистологических параметров, выявленных при эзофагогастродуоденоскопии, n (%)  
 Pepsinogen test (PT) results depending on histological parameters found by esophagogastroduodenoscopy, n (%)

Гистологические изменения слизистой оболочки желудка / Histological changes in gastric mucosa	Отрицательный ПТ / Negative PT (n = 121)	Сомнительный ПТ / Controversial PT (n = 78)	Положительный ПТ / Positive PT (n = 27)	P
Активность воспаления в антральном отделе / Antral inflammation activity: • 0–1-й степени / stage 0–1 • 2–3-й степени / stage 2–3	62 (51,2) 59 (48,8)	30 (38,5) 48 (61,5)	16 (59,3) 11 (40,7)	0,094 0,836
Активность воспаления в теле желудка / Gastric corpus inflammation activity: • 0–1-й степени / stage 0–1 • 2–3-й степени / stage 2–3	80 (66,1) 41 (33,9)	37 (47,4) 41 (52,6)	15 (55,6) 12 (44,4)	0,031 0,025
Выраженность воспаления в антральном отделе / Antral inflammation severity: • 0–1-й степени / stage 0–1 • 2–3-й степени / stage 2–3	52 (43,0) 69 (57,0)	21 (26,9) 57 (73,1)	12 (44,4) 15 (55,6)	0,938 0,156
Выраженность воспаления в теле желудка / Gastric corpus inflammation severity: • 0–1-й степени / stage 0–1 • 2–3-й степени / stage 2–3	63 (52,1) 58 (47,9)	28 (35,9) 50 (64,1)	12 (44,4) 15 (55,6)	0,117 0,211
Атрофия / Atrophy: • всего / total • в антральном отделе / antral • в теле желудка / gastric corpus	35 (28,9) 34 (28,1) 15 (12,4)	32 (41,0) 29 (37,2) 16 (20,5)	17 (63,0) 14 (51,9) 5 (18,5)	< 0,001 0,015 0,194
Метаплазия / Metaplasia: • всего / total • в антральном отделе / antral • в теле желудка / gastric corpus	13 (10,7) 11 (9,1) 8 (6,6)	18 (23,1) 11 (14,1) 10 (12,8)	10 (37,0) 5 (18,5) 6 (22,2)	< 0,001 0,123 0,013
Дисплазия / Dysplasia	2 (1,7)	2 (2,6)	0	0,665

Таблица 5 / Table 5

Результаты пепсиногенового теста (ПТ) в зависимости от стадирования гастрита по OLGA и OLGIM, n (%)  
 Pepsinogen test (PT) results depending on gastritis stage as per OLGA and OLGIM, n (%)

Стадии гастрита / Gastritis stage	Отрицательный ПТ / Negative PT (n = 121)	Сомнительный ПТ / Controversial PT (n = 78)	Положительный ПТ / Positive PT (n = 27)	P
Стадии по OLGA / As per OLGA: • I–II стадия / Stage I–II • III–IV стадия / Stage III–IV	31 (25,6) 4 (3,3)	29 (37,2) 4 (5,1)	16 (59,3) 1 (3,7)	0,013 0,811
Стадии по OLGIM / As per OLGIM: • I–II стадия / Stage I–II • III–IV стадия / Stage III–IV	11 (9,1) 2 (1,7)	15 (19,2) 3 (3,9)	10 (37,0) 0	0,001 0,417

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В данном исследовании мы оценивали результаты ПТ в зависимости от состояния слизистой оболочки желудка у РЛРЖ и лиц группы сравнения, не имевших отягощенного по РЖ наследственного анамнеза.

По результатам макроскопической оценки слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ (наличие гастропатии, полипов, язв, эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) значимых различий между группами не было.

В нашем исследовании не обнаружено влияние колонизации слизистой оболочки желудка *H. pylori* на результаты

ПТ. *H. pylori* выявлен у 62 человек (51,2%; 95%-ный ДИ: 44,3–57,7%) в группе ОПТ, у 13 (48,1%; 95%-ный ДИ: 41,3–54,7%) в группе ППТ и у 49 (62,8%; 95%-ный ДИ: 55,5–68,5%) в группе СПТ. Возможно, установленная в нашем исследовании частота инфицированности относительно невелика, поскольку более 25% участников уже подвергались эрадикационной терапии.

Сходные данные о том, что ППТ может служить предиктором РЖ и предопухоловой патологии желудка независимо от наличия инфекции *H. pylori*, получены и другими авторами [16]. По результатам ряда исследований, *H. pylori* влияет

**Значимые независимые факторы риска, влияющие на результаты пепсиногенового теста**  
**Significant independent risk factors affecting pepsinogen test results**

Факторы риска / Risk factors	Отношение шансов / Odds ratios	95%-ный доверительный интервал / 95% confidence interval	P
Наследственность, отягощенная по раку желудка / Family history of gastric cancer	1,6	1,0–2,8	0,037
Избыток массы тела (индекс массы тела > 25 кг/м <sup>2</sup> ) / Overweight (body weight index > 25 kg/m <sup>2</sup> )	2,1	1,3–3,7	0,003
Выраженная активность воспаления в теле желудка (2–3-я степени) / Marked gastric corpus inflammation (stage 2–3)	1,8	1,05–3,0	0,018
Наличие метаплазии (вне зависимости от локализации) / Presence of metaplasia (irrespective of location)	2,3	1,2–4,5	0,008

на уровне ПГ, а также на желудочную секрецию, преимущественно за счет действия на концентрацию ПГ-2 [5, 6, 8–11].

В нашем исследовании результаты ПТ ассоциированы с активностью воспаления умеренной и выраженной степени в теле желудка: 33,9% (95%-ный ДИ: 27,2–39,8%) в группе ОПТ против 52,6% (95%-ный ДИ: 45,9–59,3%) в группе СПТ и 44,4% (95%-ный ДИ: 37,8–51,0%) в группе ППТ.

Мы обнаружили, что у РЛРЖ чаще, чем в группе сравнения, наблюдается атрофия слизистой оболочки желудка любой локализации (49,1% против 23,9%), а также атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка (43,9% против 23,1%).

При проведении серологического исследования у всех участников наличие атрофии значимо взаимосвязано с результатами ПТ (28,9% при ОПТ, 41,0% при СПТ и 63,0% при ППТ) ( $p < 0,001$ ). По локализации атрофия в антральном отделе взаимосвязана с уровнями ПГ, а для атрофии в теле желудка такая связь не выявлена. Эти данные дают основание предполагать, что атрофия встречается у РЛРЖ значимо чаще, а результаты ПТ являются неинвазивным биомаркером для диагностики и прогнозирования течения хронического атрофического гастрита, преимущественно локализованного в антральном отделе.

Сходные данные получены и другими авторами. В португальском исследовании хронический атрофический гастрит у РЛРЖ был диагностирован в 70% случаев и у 32% участников группы сравнения ( $p < 0,001$ ) [17–19].

Существуют сведения о том, что уровень сывороточного ПГ отражает морфологический и функциональный статус слизистой оболочки желудка и служит маркером хронического атрофического гастрита и кишечной метаплазии [8, 9, 11, 16].

В нашем исследовании кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка любой локализации значительно чаще определялась в группе РЛРЖ ( $p = 0,047$ ). Однако по локализации метаплазии в антральном отделе и теле желудка различий между группами исследования не было. Эти данные позволяют думать о возможной тенденции к более частому и выраженному развитию метаплазии у лиц с отягощенной наследственностью по РЖ.

По результатам однофакторного анализа частота метаплазии значимо коррелировала с ППТ (37,0% против 23,1% в группе СПТ и 10,7% в группе ОПТ) ( $p < 0,001$ ). Найдена взаимосвязь между ППТ и ее локализацией в теле желудка ( $p = 0,013$ ), но не в антральном отделе ( $p = 0,123$ ).

Существуют работы, в которых показана связь наследственного анамнеза РЖ и развития кишечной метаплазии.

Имеются также данные о том, что уровень сывороточного ПГ отражает морфологический и функциональный статус слизистой оболочки желудка и служит маркером метаплазии [9].

Для стадирования гастрита мы использовали классификационную систему OLGA, предназначенную для оценки риска возникновения РЖ. Мы выявили, что у лиц с ППТ чаще, чем при ОПТ и СПТ, имел место гастрит ( $p < 0,001$ ), в частности I–II стадии ( $p = 0,013$ ).

При использовании системы OLGIM отмечалась значимая взаимосвязь наличия I–II стадии с серологическими маркерами: 9,1% при ОПТ против 19,2% при СПТ и 37,0% при ППТ ( $p = 0,003$ ).

В отношении применения классификаций OLGA и OLGIM при проведении ПТ существуют лишь единичные исследования. Например, по данным M. Rugge и соавт., установлена значительная обратная корреляция соотношения ПГ-1/2 и стадии гастрита по OLGA ( $p < 0,001$ ) [13]. Анализ связи стадии гастрита по OLGIM с уровнем ПГ-1 в сыворотке продемонстрировал существенное его снижение с увеличением стадии по OLGIM ( $p < 0,001$ ) [20].

В нашем исследовании число лиц со стадией высокого риска незначительно, и необходимо дополнительно изучить влияние указанной патологии на результаты ПТ. Но можно предположить взаимосвязь результатов ПТ и наличия рисков развития атрофии и метаплазии еще на стадии гастрита низкого риска (I–II), но мы не можем уточнить степень указанных рисков у конкретного пациента.

По нашим данным, результаты ПТ не зависели от пола, курения, факта и частоты употребления крепких алкогольных напитков, ограничения соли в рационе, частоты употребления овощей и фруктов, эрадикации *H. pylori* в анамнезе, наличия гиперхолестеринемии или гипергликемии. При однофакторном анализе нами выявлена взаимосвязь ППТ с возрастом, избыточной массой тела и наследственностью, отягощенной по РЖ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Наши данные еще раз подтверждают известную связь между возрастом и риском развития предопухолевых изменений слизистой оболочки желудка, а также наличие неблагоприятного влияния избыточной массы тела на риск рака желудка (РЖ).

Неинвазивный метод оценки изменений слизистой оболочки желудка с помощью определения антител к *Helicobacter pylori* и уровня пепсиногена 1 в крови считается в настоящее время перспективным. Однако применение серологических

пепсиногеновых тестов (ПТ) должно быть изучено в разных популяциях и регионах. В исследованиях, проводимых в Азии и Европе, используются разные тест-системы и методы. В большинстве азиатских исследований применяется метод агглютинации латекса, в то время как в Европе в основном пользуются тестами ELISA, поэтому результаты не могут быть сопоставимы.

Таким образом, необходимо проведение региональных исследований для дальнейшего изучения использования уровней пепсиногенов для скрининга предраковых состояний. В то же время чувствительность и специфичность ПТ значительно выше для обнаружения атрофии, чем РЖ: 66,7–84,6% и 73,5–87,1% против 36,8% и 62,3% соответственно [2].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nagini S. Carcinoma of the stomach: a review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2012; 4(7): 156–69. DOI: 10.4251/wjgo.v4.i7.156
- Pasechnikov V., Chukov S., Fedorov E. et al. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(38): 13842–62. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13842
- Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019; 51(4): 365–88. DOI: 10.1055/a-0859-188
- Динис-Рибейро М., Иваников И.О., Исаков В.А. и др. Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка. Проект Рекомендаций Российского эндоскопического общества для эндоскопистов, гастроэнтерологов, терапевтов, онкологов и хирургов. 2012. URL: [https://endoexpert.ru/upload/iblock/ede/Proekt\\_rosrekomentatsiy\\_predrak\\_zheludka.pdf](https://endoexpert.ru/upload/iblock/ede/Proekt_rosrekomentatsiy_predrak_zheludka.pdf) (дата обращения — 15.09.2020). [Dinis-Rebeiro M., Ivanikov I.O., Isakov V.A. et al. Approaches in diagnosis, management and follow-up of gastric precancer patients. Draft recommendations of the Russian Endoscopy Society for endoscopists, gastroenterologists, general practitioners, oncologists, and surgeons. 2012. URL: [https://endoexpert.ru/upload/iblock/ede/Proekt\\_rosrekomentatsiy\\_predrak\\_zheludka.pdf](https://endoexpert.ru/upload/iblock/ede/Proekt_rosrekomentatsiy_predrak_zheludka.pdf) (Accessed September 15, 2020) (in Russian)]
- Yamaguchi Y., Nagata Y., Hiratsuka R. et al. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-Helicobacter pylori IgG antibody and serum pepsinogen levels — the ABC method. *Digestion.* 2016; 93(1): 13–18. DOI: 10.1159/000441742
- Лазебник Л.Б., Лялюкова Е.А. Современная стратегия ведения пациентов с предраковыми заболеваниями желудка: диагностические подходы и терапевтические возможности. *Лечащий врач.* 2019; 8: 7–13. [Lazebnik L.B., Lyalyukova E.A. Modern strategy of patient management in pre-cancer stomach diseases: diagnostic approaches and therapeutic possibilities. *Lechaschi Vrach.* 2019; 8: 7–13. (in Russian)]. DOI: 10.26295/OS.2019.75.41.001
- Hamashima C., Ogoshi K., Narisawa R. et al. Impact of endoscopic screening on mortality reduction from gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(8): 2460–6. DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2460
- Bang C.S., Lee J.J., Baik G.H. Diagnostic performance of serum pepsinogen assay for the prediction of atrophic gastritis and gastric neoplasms: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2019, 98(4): e14240. DOI: 10.1097/MD.00000000000014240
- Jencks D.S., Adam J.D., Borum M.L. et al. Overview of current concepts in gastric intestinal metaplasia and gastric cancer. *Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 14(2): 92–101.
- Bang C.S., Lee J.J., Baik G.H. Prediction of chronic atrophic gastritis and gastric neoplasms by serum pepsinogen assay: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *J. Clin. Med.* 2019; 8(5): 657. DOI: 10.3390/jcm8050657
- Huang Y.K., Yu J.C., Kang W.M. et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(11): e0142080. DOI: 10.1371/journal.pone.0142080
- Hamashima C., Okamoto M., Shabana M. et al. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method. *Int. J. Cancer.* 2013; 133(3): 653–9. DOI: 10.1002/ijc.28065
- Rugge M., de Boni M., Pennelli G. et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31(10): 1104–11. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04277.x
- Leja M., Camargo M.C., Polaka I. et al. Detection of gastric atrophy by circulating pepsinogens: a comparison of three assays. *Helicobacter.* 2017; 22(4): 10.1111/hel.12393. DOI: 10.1111/hel.12393
- Venables W.N., Ripley B.D. *Modern applied statistics with S.* New York; 2002.
- Mizuno S., Miki I., Ishida T. et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55(11): 3132–7. DOI: 10.1007/s10620-010-1154-0
- Marcos-Pinto R., Carneiro F., Dinis-Ribeiro M. et al. First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35(12): 1451–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05111.x
- Zuleta M.G., Garzón Nossa D., Otero W.R. First-degree relatives of patients with gastric cancer have high frequencies of achlorhydria and premalignant gastric lesions. *Rev. Col. Gastroenterol.* 2014; 29(1): 3–9.
- Mansour-Ghanaei F., Joukar F., Baghaei S.M. et al. Gastric precancerous lesions in first degree relatives of patients with known gastric cancer: a cross-sectional prospective study in Guilan Province, north of Iran. *Asian Pac. J. Canc. Prev.* 2012; 13(5): 1779–82. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.5.1779
- De Re V., Orzes E., Canzonieri V. et al. Pepsinogens to distinguish patients with gastric intestinal metaplasia and Helicobacter pylori infection among populations at risk for gastric cancer. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2016; 7(7): e183. DOI: 10.1038/ctg.2016.42

Поступила / Received: 15.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 19.06.2020