

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs03.07.214

УДК 616.33-002.17-036.1/3-048.58(048.8)

Евстигнеев И. В.

ХРОНИЧЕСКИЙ АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ: ФАКТОРЫ РИСКА И СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр, Украина

yevstigneevi@gmail.com

В обзоре освещены основные аспекты скрининга раннего рака желудка (EGC), включая сбор анамнеза и использование комбинированного определения в сыворотке крови антител класса IgG к *H. pylori* и пепсиногена (PGI, PGI/PGII) методом ABC для скрининга хронического атрофического гастрита (ХАГ) и EGC.

Неинвазивный скрининг в популяции используется для выявления среди населения пациентов с высоким риском развития ХАГ и EGC с целью дальнейшего эндоскопического и морфологического исследования. По результатам неинвазивного скрининга пациенты определяются в группы А, В, С, D. Группа А не нуждается в дальнейшем эндоскопическом и морфологическом обследовании. В группах В, С, D эти обследования проводятся соответственно 1 раз в 3, 2 года и ежегодно.

Подчеркнута роль *H. pylori* как канцерогена первого порядка, однако эрадикация наиболее эффективна до развития выраженных необратимых изменений в слизистой оболочке желудка. Антихеликобактерная терапия в большей степени уменьшает атрофию в слизистой оболочке тела желудка, в определенной мере уменьшая хроническое воспаление. Воздействие на все механизмы воспалительного процесса в слизистой оболочке – важная стратегическая задача в уменьшении прогрессирования атрофических изменений в слизистой оболочке. Отмечено, что эрадикация *H. pylori* наиболее эффективна в замедлении прогрессирования канцерогенеза, если проводится до развития стадии *H. pylori*-ассоциированного атрофического гастрита и/или дисплазии.

Сочетанное использование неинвазивных и инвазивных методов в выявлении хронического

атрофического гастрита и EGC позволяет выявить в популяции группы повышенного риска и проводить целенаправленно эндоскопическое и морфологическое исследование. Стратегия использования этих методов позволяет осуществлять эффективную профилактику и выявление хронического атрофического гастрита, дисплазии, раннего рака желудка.

Ключевые слова: антитела к *H. pylori*, пепсиноген, атрофический гастрит, скрининг рака желудка.

Введение. Хронический атрофический гастрит (ХАГ) и кишечная метаплазия (КМ) – патология, связанная с риском развития рака желудка (РЖ). Эндоскопическое и морфологическое исследование, а также неинвазивные методы важны в диагностике предраковой патологии и раннего РЖ (EGC). *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – канцерогенный патоген первого порядка, эрадикация которого приводит к уменьшению активности хронического воспалительного процесса, наличие которого связано с риском развития РЖ. Уменьшение воспаления слизистой оболочки желудка (СОЖ) – одна из основных задач в предупреждении EGC. Быстрое прогрессирование ХАГ через стадию КМ приводит к дисплазии. Факторы внешней среды, генетические особенности, *H. pylori* способствуют прогрессированию атрофических изменений СОЖ [2, 6, 8].

Эрадикация *H. pylori* наиболее эффективна в замедлении канцерогенеза, если проводится до развития стадии *H. pylori*-ассоциированного ХАГ и /или дисплазии. Назначение антихеликобактерной терапии неэффективно при наличии прогрессирующих необратимых атрофических изменений

СОЖ. Развитие ХАГ и РЖ происходит не у всех больных, инфицированных *H. pylori*. Факторами риска развития ХАГ являются: 1) возраст более 60 лет; 2) длительное употребление снотворных препаратов или транквилизаторов; 3) избыточное употребление кофе; 4) наличие антител к Cag A и Vac A *H. pylori* (при наличии двух видов антител в сыворотке крови риск развития ХАГ выше); 5) алкоголь; 6) повышенное употребление поваренной соли; 7) семейный анамнез рака желудка. Также важным фактором развития ХАГ является чрезмерное попадание нитратов в организм с продуктами питания [16].

Инфекция *H. pylori* наиболее важна в развитии ХАГ, а факторы окружающей среды более важны в развитии КМ [20]. Выделяют два основных гистологических типа РЖ – кишечный и диффузный. Кишечный тип вторичен по отношению к ХАГ и КМ. Диффузный РЖ чаще возникает независимо от КМ и имеет генетическую предрасположенность. Инфекция *H. pylori* – наиболее важный фактор риска ХАГ и КМ [9]. Гены бактериальной вирулентности Cag A и Vac A ускоряют развитие ХАГ и КМ [5]. Гастроскопия и гистологическое исследование биоптатов – «золотой стандарт» в диагностике ХАГ и КМ. Атрофические изменения СОЖ неравномерны в различных отделах желудка, в то же время множественная биопсия проводится не всегда, использовать инвазивные методы для динамического наблюдения за всем населением определенного возраста невозможно [1, 12].

Своевременная диагностика и лечение хеликобактерной инфекции у пациентов молодого возраста до развития ХАГ и КМ – эффективная стратегия для профилактики РЖ. Эрадикация *H. pylori* до развития ХАГ и КМ уменьшает интенсивность прогрессирования предраковой патологии [11, 17, 19].

Однако эрадикация уменьшает прогрессирование ХАГ, но не КМ [20]. *H. pylori*-ассоциированный ХАГ – ведущее звено в цепи: норма-поверхностный гастрит-атрофический гастрит-кишечная метаплазия-дисплазия-рак желудка.

Биомаркеры атрофического гастрита. Для проведения неинвазивного скрининга ХАГ и КМ в большой популяции населения в качестве биомаркеров используются сывороточный уровень антител класса IgG к *H. pylori*, пепсиногена I (PG I), пепсиногена II (PGII) и соотношение PGI/PGII. Синтез PGI преимущественно осуществляется в слизистой оболочке фундального отдела, PGII образуется главными клетками, пилорическими железами, клетками слизистой оболочки проксимального отдела двенадцатиперстной кишки.

При поверхностном гастрите воспалительный процесс сопровождается повышением уровня как

PGI, так и PGII в сыворотке крови, значительно чаще с более выраженным повышением PGII и снижением соотношения PGI/PGII. Прогрессирование ХАГ сопровождается атрофией желез с гибелью специализированных клеток. При этом снижаются уровни PGI и PGII, в большей мере уменьшается уровень PGI, чем PGII, снижается соотношение PGI/PGII. Положительным сывороточным пепсиногеновым тестом считается уровень сывороточного PGI ≤ 70 мкг/мл и отношение PGI/PGII ≤ 3 . У этой категории пациентов риск развития РЖ увеличивается в 4 раза по сравнению с лицами с отрицательным пепсиногеновым тестом (PGI ≥ 70 мкг/мл и PGI/PGII ≥ 3).

При развитии РЖ кишечного типа на фоне ХАГ уровень снижения PGI и PGI/PGII более выражен, чем при диффузном РЖ. Наличие антител в сыворотке крови к Cag A *H. pylori* является важным фактором развития атрофии СОЖ, приводящим к снижению PGI и ускорению развития канцерогенеза. Чем ниже уровень PGI и PGI/PGII, тем более вероятно КМ и возможность развития РЖ кишечного типа. Неинвазивный скрининг, включающий анамнез, определение в сыворотке крови антител класса IgG к *H. pylori*, PGI, PGII, PGI/PGII (метод ABC) позволяет выявить в популяции группу пациентов с высокой вероятностью развития РЖ, в которой, в первую очередь, планируется проведение гастроскопии и морфологического исследования, что особенно важно, учитывая бессимптомность течения EGC. Очевидна экономическая выгода, учитывая высокую стоимость эндоскопического и морфологического исследований в популяции [10].

Стратификация риска развития EGC с помощью неинвазивного метода A, B, C проводится с 2011 года по инициативе Медицинской ассоциации Nishitokyo [13, 19]. Около 70% случаев РЖ ассоциированы с инфекцией *H. pylori*, около 30% случаев РЖ не коррелируют с этой инфекцией и связаны с демографическими факторами и образом жизни. Эрадикация *H. pylori* может существенно повлиять на прогрессирование ХАГ и замедлить развитие *H. pylori*-ассоциированного ХАГ и РЖ. Метод A, B, C позволяет стратифицировать риск развития EGC и определить 4 группы пациентов с учетом дальнейшей тактики ведения [4].

Группы пациентов в зависимости от результатов неинвазивного скрининга методом A, B, C

Группа A [*H. pylori* (=), PG (=)]. Пациенты этой группы (титр антител к *H. pylori* ≤ 10 ед/мл, PGI ≥ 70 нг/мл или отношение PGI/PGII ≥ 3) имеют самый низкий риск развития EGC, нет инвазии *H. pylori*, эндоскопическое и морфологическое обследование не проводится.

Група В [*H. pylori* (+), PG(=)]. Пациенты с активной инфекцией и титром антител IgG к *H. pylori* ≥ 10 ед/мл, PGI ≥ 70 мг, соотношение PGI/PGII ≥ 3 . У пациентов этой группы повышен риск возникновения диффузного РЖ. Более высокий титр антител IgG к *H. pylori* соответствует более выраженному воспалительному процессу в СОЖ с прогрессированием в ХАГ и в дальнейшем в РЖ. Рекомендуется регулярно проводить эндоскопическое и морфологическое обследование пациентов этой группы (1 раз в 3 года).

Група С [*H. pylori* (+), PG (+)]. У пациентов этой категории титр антител IgG к *H. pylori* ≥ 10 ед/мл, PGI ≤ 70 мг/мл, PGI/PGII ≤ 3 . Эрадикацию *H. pylori* целесообразно проводить до развития выраженных атрофических изменений в СОЖ. Эндоскопическое и морфологическое исследование рекомендовано 1 раз в 2 года.

Група D [*H. pylori*(=), PG (+)]. Пациенты со спонтанной регрессией инфекции *H. pylori* с титром антител ≤ 10 ед/мл, PGI ≤ 70 нг/мл, соотношение PGI/PGII ≤ 3 . Контингент этой группы имеет самый высокий риск развития РЖ [15]. Эндоскопическое и морфологическое исследование рекомендуется проводить ежегодно. Для пациентов этой группы характерен тяжелый ХАГ и самая высокая вероятность среди всех групп развития РЖ [3, 4, 7].

Особо важно провести своевременную эрадикационную терапию *H. pylori* в группе В еще до развития выраженных необратимых атрофических изменений СОЖ и предупредить переход больных в группы В и D с более высоким риском развития РЖ [14, 18].

Заключение. ХАГ с выраженной желудочной атрофией – качественно другой патологический процесс по сравнению с предыдущими стадиями с высоким риском развития РЖ. Профилактика EGC с использованием не инвазивных методов (А, В, С) наиболее эффективна в группах пациентов А и В, учитывая отсутствие у пациентов выраженных необратимых атрофических изменений СОЖ. Сочетание не инвазивных методов контроля хеликобактерной инфекции (антитела класса IgG к *H. pylori*) и маркеров атрофии СОЖ (PGI, PGI/PGII) позволяет провести скрининг в популяции для выявления групп пациентов с определенными интервалами эндоскопического и морфологического исследований: в группах В, С, D соответственно 1 раз в 3, 2 года и ежегодно. Использование сочетания не инвазивных и инвазивных методов имеет стратегическое значение в профилактике и раннем выявлении ХАГ с выраженной атрофией желез, КМ, дисплазии, EGC. Особенно важен скрининг у пациентов с впервые выявленной атрофией СОЖ, учитывая максимально возможную эффективность профилактики EGC в этой группе.

References

1. Basso D, Zambon C, Letley DP, Stranges A, Marchet A, Rhead JI, et al. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cag A and Vac A gene polymorphisms. *Gastroenterology*. 2008; 135: 91-9. PMID: 18474244. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.041
2. Cao Q, Ran Z, Xiao SD. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and *Helicobacter pylori* immunoglobulin G. *J Dig Dis*. 2007; 8: 15-22. PMID: 17261130. DOI: 10.1111/j.1443-9573.2007.00271.x
3. Chen XZ, Huang CZ, Hu W, X, Liu Y, Yao XO. Gastric Cancer Screening by Combined Determination of serum antibodies *Helicobacter pylori*. Antibody and Pepsinogen Concentration: ABC Method for Gastric Cancer Screening. *Clin Med*. 2018; 131(10): 1232-9. PMID: 29722342. PMCID: PMC5956776. DOI: 10.4103/0366-6999.231512
4. Choi HS, Lee SY, Kim JH, Sung IK, Park HS, Shim CS, et al. Combining the serum pepsinogen level and *Helicobacter pylori* antibody test for predicting the histology of gastric neoplasm. *J Dig Dis*. 2014; 15: 293-8. PMID: 24602176. DOI: 10.1111/1751-2980.12144
5. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cag A seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1636-44. PMID: 14724815. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.08.033>
6. Ikeda F, Shicata K, Hata J, Fukuhara M, Hirakawa Y, Ohara T, et al. Combination of *Helicobacter pylori* antibody and serum pepsinogen as a gold predictive tool of gastric cancer incidence: 20-year prospective data from the Hisayama study. *J Epidemiol*. 2016; 26: 629-36. PMID: 27265836. PMCID: PMC5121431. DOI: 10.2188/jea.JE20150258
7. Joo YE, Park HK, Myung DS, Baik GH, Shin JE, Seo JS, Kim H. Prospective study in Korea Gut. *Liver*. 2013; 7(3): 303-10. PMID: 23710311. PMCID: PMC3661962. DOI: 10.5009/gnl.2013.7.3.303
8. Kang JM, Kim N, Shin CM, Lee HS, Song IS. Predictive factors for improvement of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication: a three-year follow-up study in Korea. *Helicobacter*. 2012; 17(2): 86-95. PMID: 22404438. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00918.x
9. Kim N, Park PY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W, et al. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clinical Gastroenterol*. 2008; 42: 448-54. PMID: 18344895. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318046eac3

10. Lu J, Huang CM, Zheng CH, Li P, Xie JW, Wang J B, et al. Consideration of tumor size patients improves the accuracy of TNM predictions in patients with gastric cancer after curative gastrectomy. *Surg Oncol*. 2013; 22: 167-71. PMID: 23787074. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.05.002>
11. Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels – «ABC method». *Proc Japan Acad Phys Biol*. 2011; 87: 405-14. PMID: 21785258. PMCID: PMC3171284. <https://doi.org/10.2183/pjab.87.405>
12. Miki K, Morita M, Sasajima M, Hoshina R, Kanda E, Urita Y. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(4): 735-9. PMID: 12738449. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07410.x
13. Saito S, Azumi M, Muneoka Y, Nishino K, Ishikawa T, Sato Y, et al. Cost-effectiveness of combined serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen concentrations for screening for gastric cancer risk in Japan. *Eur J Health Econ*. 2018; 19(4): 545-5. PMID: 28550494. DOI:10.1007/s10198-017-0901-y
14. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol*. 2007; 42 Suppl 17: 21-7. PMID: 17238021. DOI: 10.1007/s00535-006-1924-9
15. Tatemichi M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. JPHC Study Group. Clinical significance of IgG antibody titer against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2009; 14: 231-6. PMID: 19702853. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00681.x
16. Vohlonen I, Pukkala E, Malila N, Harkonen M, Hakama M, Koistinen Y, et al. Risk of gastric cancer in *Helicobacter pylori* infection in a 15-year follow-up. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51(10): 1159-64. PMID: 27338132. PMCID: PMC4960513. DOI: 10.1080/00365521.2016.1183225
17. Watanabe Y, Kurata J.H, Mizuno S, Mukai M, Inokuchi H, Miki K, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. A nested case-control study in a rural area of Japan. *Dig Dis Sci*. 1997; 42(7): 1383-7. PMID: 9246033. <https://doi.org/10.1023/A:1018833819860>
18. Wu CY, Kuo KN, Wu MS, Chen YJ, Wang CB, Lin JT, et al. Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology*. 2009; 137(5): 1641-80. PMID: 19664631. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.060
19. Yamaguchi Y, Nagata Y, Hiratsuka R, Kawase W, Tominaga T, Takeuchi S, et al. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen. The ABC method. *Digestion*. 2016; 93: 13-8. PMID: 26789514. <https://doi.org/10.1159/000441742>
20. Park YH, Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer. *J Cancer Prev*. 2015; 20(1): 25-40. PMID: 25853101. PMCID: PMC4384712. DOI: 10.15430/JCP.2015.20.1.25

УДК 616.33-002.17-036.1/.3-048.58(048.8)

**ХРОНІЧНИЙ АТРОФІЧНИЙ ГАСТРИТ:
ФАКТОРИ РИЗИКУ І СКРИНІНГ ПАЦІЄНТІВ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Євстїгнєєв І. В.

Резюме. В огляді висвітлено основні аспекти скринінгу раннього раку шлунка (EGC), включаючи збір анамнезу та використання комбінованого визначення в сироватці крові антитіл класу IgG до *H. pylori* і пепсиногену (PGI, PGI / PGII) методом ABC для скринінгу хронічного атрофічного гастриту і EGC. Не інвазивний скринінг в популяції використовується для виявлення серед населення пацієнтів з високим ризиком розвитку хронічного атрофічного гастриту і EGC з метою подальшого ендоскопічного і морфологічного дослідження. За результатами не інвазивного скринінгу пацієнти визначаються в групи А, В, С, D. Група А не потребує подальшого ендоскопічного і морфологічного обстеження. У групах В, С, D ці обстеження проводяться відповідно 1 раз в 3, 2 роки і щорічно. Підкреслено роль *H. pylori* як канцерогену першого порядку, однак ерадикація найбільш ефективна до розвитку виражених необоротних змін в слизовій оболонці шлунка. Антигелікобактерної терапії більшою мірою зменшує атрофію в слизовій оболонці тіла шлунка, в певній мірі зменшуючи хронічне запалення. Вплив на всі механізми запального процесу в слизовій оболонці – важливе стратегічне завдання в зменшенні прогресування атрофічних змін у слизовій оболонці. Відзначено, що ерадикація *H. pylori* найбільш ефективна в уповільненні прогресування канцерогенезу, якщо проводиться до розвитку стадії *H. pylori*-асоційованого атрофічного гастриту і / або дисплазії.

Одночасне використання не інвазивних і інвазивних методів у виявленні хронічного атрофічного гастриту і EGC дозволяє виявити в популяції групи підвищеного ризику і проводити цілеспрямовано ендоскопічне та морфологічне дослідження. Стратегія використання цих методів дозволяє здійснювати ефективну профілактику та виявлення хронічного атрофічного гастриту, дисплазії, раннього раку шлунка.

Ключові слова: антитіла до *H. pylori*, пепсиноген, атрофічний гастрит, скринінг раку шлунка.

UDC 616.33-002.17-036.1/.3-048.58(048.8)

**Chronic Atrophic Gastritis: Risk Factors and Patient Screening
(Literature Review)**

Yevstihnieiev I. V.

Abstract. The review highlights the main aspects of screening for early gastric cancer (EGC), including the collection of an anamnesis and the use of the combined serum antibody determination of IgG class to *H. pylori* and pepsinogen (PGI, PGI / PGII) by ABC for screening of chronic atrophic gastritis (CAG) and EGC. Non-invasive screening in the population is used to identify patients at high risk for developing CAG and EGC for further endoscopic and morphological studies. According to the results of non-invasive screening, patients are identified in groups A, B, C, D. Group A does not need further endoscopic and morphological examination. In groups B, C, D, these examinations are conducted every 1, 3, 2 years and annually, respectively. The role of *H. pylori* as a carcinogen of the first order is emphasized, however eradication is most effective before the development of pronounced irreversible changes in the gastric mucosa. Anti-Helicobacter therapy largely reduces atrophy in the mucous membrane of the body of the stomach, to a certain extent reducing chronic inflammation. The impact on all mechanisms of the inflammatory process in the mucosa is an important strategic task in reducing the progression of atrophic changes in the mucosa. It is noted that eradication of *H. pylori* is most effective in slowing the progression of carcinogenesis, if performed prior to the development of the stage of *H. pylori*-associated atrophic gastritis and / or dysplasia.

For the management of patients with CAG, two integral indicators are important according to the results of endoscopic examination with a biopsy of gastric mucosa: 1) the severity of the inflammatory process (infiltration with neutrophils and mononuclear cells); 2) the severity of atrophy – the so-called Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA-2008). This system makes it possible to determine the stage of atrophy with stratification of the risk of gastric cancer (GS). After treatment, it is important to determine the degree of regression of inflammation and atrophy.

In stage I atrophy of the gastric mucosa, the risk of developing gastric cancer is minimal, in stage II it is moderate, and in stage III and IV atrophy it is high. It can be reduced more effectively if the eradication of *H. pylori* is carried out before precancerous gastric mucosa measurements with minimal risk on the OLGA system.

Conclusion. Combined use of non-invasive and invasive methods in the detection of chronic atrophic gastritis and EGC allows to identify in the population of the high-risk group and to carry out purposefully endoscopic and morphological research. The strategy of using these methods allows for effective prevention and detection of chronic atrophic gastritis, dysplasia, and early gastric cancer.

Keywords: antibodies to *H. pylori*, pepsinogen, atrophic gastritis, gastric cancer screening.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 27.08.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування