Ходоодны хорт хавдар болон түүний урьдал эмгэгийг ийлдсийн биомаркераар оношлох нь

Д.Ганчимэг[1,2], А.Дашмаа[3], Б.Тэгшжаргал[2], М.Чинзориг[3], Э.Эрхэмбаяр[3], Б.Батболд[2], П.Эрхэмбулган[2], Н.Баярмаа[1], Л.Содномцогт[4], Л.Тулгаа[2]

[1]АШУҮИС, Анагаах Ухааны Сургууль
[2]АШУҮИС, Анагаах Ухааны Хүрээлэн
[3]Хавдар Судлалын Үндэсний Төв
[4]АШУҮИС, Шинжлэх Ухаан Технологийн Газар
Цахим шуудан: Ganchimeg.ims@mnums.edu.mn, Утас: 88006059

Түлхүүр үг:

Хавдрын оношилгоо
Хавдрын эрт илрүүлэг
Ходоодны хатингаршилт үрэвсэл
Пепсиноген
Гастрин

Товч утга

Үндэслэл: Дэлхий нийтэд аливаа өвчин эмгэгийн эрт илрүүлэг, оношилгооны ерөнхий зарчим нь үйлчлүүлэгчдэд зовуурьгүй, эрсдэл хүндрэлгүй, гаж нөлөө багатай, богино хугацаанд мэдээлэл өгөх чадвартай, эдийн засгийн хувьд хямд төсөр байх зэрэг шалгуурыг хангасан аргыг ашиглахыг илүүд үздэг. Одоогоор ходоодны эмгэгийг бари уулгаж рентгенд харах, уян дуран, компьютер томографи, эмгэг судлалын шинжилгээгээр оношлон илрүүлж байгаа бөгөөд эдгээр нь тодорхой нөхцөл шаарддаг, өртөг өндөр, инвазив аргууд юм. **Зорилго:** PGI, PGII, G-17, H.pylori IgG-д суурилсан Гастропанел багц шинжилгээний ходоодны хатингаршилт үрэвсэл, ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх оношилгооны чадамжийг тодорхойлох. **Арга, аргачлал:** Судалгааг тохиолдол-хяналтын судалгааны загвараар хийж гүйцэтгэв. Энэхүү судалгаанд ходоодны хорт хавдартай, ходоодны архаг хатингаршилт үрэвсэлтэй, харьцангуй эрүүл бүлгийн нийт 120 хүнийг хамруулаа. Бүлгийн оролцогчдыг нас (±1), хүйс, амьдарч буй газраар ижилсүүлэн сонгон авсан. Судалгааны карт нь судалгаанд хамрагдагчийн ерөнхий мэдээлэл, оношийн байдал, одоогийн зовуурь, оношилгоо, удамшил, урьд өвчилсөн өвчин, шинжилгээ гэсэн 6 бүлэг, 26 асуулттай. PGI, PGII, G-17, H.pylori IgG биомаркеруудын шинжилгээг фермент холбох урвал (ELISA-enzyme linked immunosorbent assay)-ын аргаар GastroPanel (Pepsinogen I ELISA; Pepsinogen II ELISA; *H.pylori* IgG ELISA; Gastrin-17 ELISA; BIOHIT Plc, Helsinki, Finland) цомгийг ашиглан үйлдвэрлэгчийн заавар аргачлалын дагуу хийж гүйцэтгэлээ. ELISA шинжилгээний үр дүнг БНХАУ-ын Biobase Biodustry үйлдвэрийн BIOBASE-EL10A reader багажаар 450 нм долгионы уртад уншуулж, MS Excel программаар боловсруулав. Мөн PGI ба PGII харьцааг тооцож гаргалаа. Оношилгооны чадамж болон босго утгыг ROC (Receiver Operating Characteristic) муруй, Youden индэксээр тооцоолсон. Статистик анализийг SPSS (version 26.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) программ ашиглан хийж гүйцэтгэв. **Үр дүн:** Судалгаанд оролцогчдын медиан нас 62 жил (27-80), 52.6% нь эрэгтэй байлаа. Ходоодны хорт хавдартай бүлэгт ходоодны хорт хавдрын удмын түүх, өмнө нь ходоодны ямар нэг эмгэгээр өвдөж байсан түүх бусад хоёр бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай их байлаа. Судалгаанд нийт оролцогчдийн 58.8% (67) H.Pylori IgG эерэг байсан ба бүлэг хооронд ялгаагүй байна. Ийлдсийн PGI биомаркерийн медиан утга ходоодны хорт хавдартай бүлэгт 46.94 (6.52-212.67), архаг хатингаршилт үрэвсэлтэй бүлэгт 56.52 (4.23-209.28), харьцангуй эрүүл бүлэгт 74.32 (14.65-223.94) буюу хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад тохиолдлын хоёр бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай буурсан байна. Ходоодны хатингаршилт үрэвслийг илрүүлэхэд ийлдсийн PGI биомаркерын босго утга 75.07 нг/мл байхад оношилгооны мэдрэг чанар 75.0%, өвөрмөц чанар 50.0% (AUC 65.2, 95%CI 53.0-77.3, $p<0.05$), PGI/II харьцааны босго утга 6.25 байхад оношилгооны мэдрэг чанар 85.0%, өвөрмөц чанар 44.7% (AUC 62.7, 95%CI 50.1-75.3, $p<0.05$) байлаа. Ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэхэд ийлдсийн PGI биомаркерын босго утга 35.25 нг/мл байхад мэдрэг чанар 47.2%, өвөрмөц чанар 86.8% (AUC 64.3, 95%CI 51.3-77.2, $p<0.05$), PGI/II харьцааны босго утга 5.27 байхад мэдрэг чанар 75.0%, өвөрмөц чанар 60.5% (AUC 71.6, 95%CI 69.6-82.8, $p<0.01$) байлаа. Эдгээр хоёр үзүүлэлтийг хамтад нь тодорхойлоход оношилгооны мэдрэг чанар 77.7%, өвөрмөц чанар 60.5% (AUC 69.2, 95%CI 56.9-81.4, $p<0.01$) байв. Биомаркерыг хослуулан оношилгооны чадавхийг тодорхойлоход ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх мэдрэг чанар, муруйн доорхи талбайн хэмжээ, ач холбогдлын түвшин нэмэгдэж байна. **Дүгнэлт:** Ийлдсийн биомаркерын эдгээр шинжилгээ нь хоол боловсруулах дээд замын уян дурангийн шинжилгээг орлохгүй боловч, ходоодны бүтэц, үйл ажиллагааг үнэлэх, цаашид уян дурангийн шинжилгээнд зайлшгүй хамрагдах шаардлагатай хүн амыг сонгох нэмэлт оношилгооны арга байж болно.

Үндэслэл: Ходоодны хорт хавдрын тохиолдолд дэлхий дахинд буурч байгаа хэдий ч манай оронд тохиолдол, нас баралтын тоо сүүлийн 10 жилд тогтвортой өссөөр байна.[1] Хавдар судлалын олон улсын агентлагийн мэдээллээр 2020 оны байдлаар дэлхий дахинд ходоодны хорт хавдрын тохиолдлын тоогоор Монгол улс нэгдүгээр (100 000:32.5), Япон улс хоёрдугаар (100 000:31.6), Өмнөд Солонгос улс гуравдугаар (100 000:27.9) байранд орж байна. Ходоодны хорт хавдрын шалтгаант нас баралтын түвшингээр Монгол улс нэгдүгээрт (100 000:24.6) жагсаж байхад Япон (100 000:8.2), Өмнөд Солонгос (100 000:6.1) улсууд 34 болон 56-р байранд тус тус жагсаж байна.[2] Эдгээр улсуудад ходоодны хорт хавдрын тохиолдлын тоо өндөр хэдий ч нас баралт бага байгаа нь ходоодны хорт хавдрыг эрт илрүүлэх үндэсний хөтөлбөр, арга хэмжээг амжилттай хэрэгжүүлсэнтэй холбоотой юм.[3-5] Манай улсын хувьд нийт хавдрын өвчлөлийн хоёрдугаарт ходоодны хорт хавдар ордог ба үүний 80 орчим хувь хожуу шатандаа оношлогддог.[6]

Одоогоор ходоодны эмгэгийг Бари ($BaSO_4$) уулгаж рентгенд харах, уян дуран, компьютер томографи, эмгэг судлалын шинжилгээгээр оношлон илрүүлж байгаа бөгөөд эдгээр нь тодорхой нөхцөл шаарддаг, өртөг өндөр, инвазив аргууд юм. Дэлхий нийтэд аливаа өвчин эмгэгийн эрт илрүүлэг, оношилгооны ерөнхий зарчим нь үйлчлүүлэгчдэд зовуурьгүй, эрсдэл хүндрэлгүй, гаж нөлөө багатай, богино хугацаанд мэдээлэл өгөх чадвартай, эдийн засгийн хувьд хямд төсөр байх зэрэг шалгуурыг хангасан аргыг ашиглахыг илүүд үздэг.[7] Сүүлийн жилүүдэд дэлхийн зарим улс оронд ходоодны эмгэг, ялангуяа ходоодны хорт хавдрыг эрт оношлох зорилгоор CEA, CA 72-4, IL-6, IL-8, TNF-альфа, пепсиноген, гастрин зэрэг хэд хэдэн биомаркерын судалгаануудыг эрчимтэй хийсэн.[8-12] ДЭМБ-ийн Олон улсын хавдар судлалын агентлаг ходоодны хавдрын оношилгоонд зайлшгүй хеликобактерийг илрүүлэх, эхлээд хеликобактерийн эсрэг биеийн сорил (*H. Pylori* IgG) ашиглан ходоодны хавдрын эрсдэлт бүлгийн хүмүүст тандалт судалгаа хийх шаардлагатайг санал болгосон.[13]

Хеликобактерийн архаг халдвар нь ходоодны салстын эсийн үйл ажиллагааг алдагдуулж, хеликобактерийг устгах эмчилгээ хийлгэхгүй бол удаан хугацааны дараа гадаад болон бусад хүчин зүйлсийн нөлөөгөөр ходоодны салстын хувирал бий болж, архаг хатингаршилт үрэвсэл, гэдэсжих метаплази, дисплази, улмаар хорт хавдарт хүргэдэг. Ходоодны хатингаршилт өөрчлөлт нь ходоодны хорт хавдарт хүргэх үндсэн нөхцөл тул хатингаршилт үрэвслийг оношлож илрүүлэх нь хавдраас урьдчилан сэргийлэх, эрт илрүүлэлтийг сайжруулахад чухал ач холбогдолтой юм. Ходоодны хатингаршилт өөрчлөлтийн улмаас ходоодны их биеийн үндсэн эсүүдийн тоо багасч, шүүрлийн ялгарал, найрлага, бүтэц өөрчлөгдсөнөөр ходоодонд давсны хүчил, пепсиноген болон гастрины хэмжээ, харьцаа алдагддаг. Пепсиноген нь пепсин үүсэлтэд оролцдог идэвхгүй профермент бөгөөд ходоодны гол эсээс ялгардаг уураг задлагч фермент юм. Уг фермент нь биохими болон иммунологийн хувьд ялгаатай пепсиноген I (PGI), пепсиноген II (PGII) гэсэн хоёр хэлбэртэй. PGI зөвхөн ходоодны ёроол хэсгийн булчирхайн салстын хэсгээс (хүзүү эсээс), PGII нь ходоодны кардиа хэсэг, ёроол, нугалуур хэсгийн булчирхайнууд, 12 гэдэсний салстын хэсгээс ялгардаг шүүрэл юм. Гастрин ходоодны гол эсээс ялгардаг бөгөөд ходоодны их биеийн париетал эсүүдээс ходоодны хүчлийн ялгаралтыг өдөөх, антрумын хөдөлгөөнийг нэмэгдүүлэхээс гадна эсийн ялгаран хөгжил, шилжилтийг дэмжиж, апоптозыг саатуулдаг. Гастрин молекул жингээрээ ялгаатай хэд хэдэн төрөл байх ба сонгомол хэлбэрүүд болох гастрин-17 (G-17) нь ходоодны их бие, антрум хэсэгт, гастрин-34 нь дээд гэдсэнд давамгайлан ялгардаг.

Манай оронд ходоодны хорт хавдрын тархалт, нас баралт өндөр, хожуу шатанд оношлогддог, инвазив бус илрүүлэг, оношилгооны арга байхгүй байгаа нь эдгээр биомаркеруудыг судалж, оношилгооны чадамжийг тодорхойлох үндэслэл боллоо.

Зорилго: PGI, PGII, G-17, H.pylori IgG-д суурилсан Гастропанел багц шинжилгээний ходоодны хатингаршилт үрэвсэл, ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх оношилгооны чадамжийг тодорхойлох

Арга, аргачлал: Судалгааг 2021-2022 оны хугацаанд, тохиолдол-хяналтын судалгааны аргаар хийж гүйцэтгэлээ. Судалгаанд ходоодны хорт хавдар шинээр оношлогдсон, мэс засал болон хавдрын эсрэг эмчилгээ хийлгээгүй 36, ходоодны архаг хатингаршилт үрэвсэл шинээр оношлогдсон 40, харьцангуй эрүүл 38, нийт 114 хүнийг бүлэг хооронд нас (±1), хүйс ижилсүүлэн хамруулсан. Жирэмсэн, 18-аас доош настай, сүүлийн 3 сард ходоодны хүчил дарангуйлах болон хеликобактерийн халдварын эсрэг эмчилгээ хийлгэсэн, өмнө нь ходоод тайрах мэс засалд орж байсан, хорт хавдар үсэрхийлсэн тохиолдлуудыг судалгаанаас хасав. Судалгаанд оролцогчдын ерөнхий мэдээлэл, удамшил, онош, одоогийн зовуурь, өвчний түүх, шинжилгээ гэсэн 6 бүлэг, 26 асуулттай судалгааны картаар мэдээлэл цуглуулсан. Судалгаанд оролцогчдоос өлөн үед захын венийн судаснаас 5-8 мл цусны дээжийг халдвар хамгааллын зохих дүрмийг баримтлан нэг удаагийн EDTA вакуумтейнер систем ашиглан авсан.

Цусны дээжийг 2 цагийн дотор 1 минутанд 2000 rpm эргэлттэй центрифугээр 10 минут эргүүлж, ийлдсийг ялган авав. PGI, PGII, G-17, H.pylori IgG биомаркеруудын шинжилгээг фермент холбох урвал (ELISA-enzyme linked immunosorbent assay)-ын аргаар GastroPanel (Pepsinogen I ELISA; Pepsinogen II ELISA; H.pylori IgG ELISA; Gastrin-17 ELISA; BIOHIT Plc, Helsinki, Finland) цомгийг ашиглан үйлдвэрлэгчийн заавар аргачлалын дагуу хийж гүйцэтгэлээ. Шинжилгээг эхлэхийн өмнө G-17 шинжлэх сорьцыг 1:5, PGI болон PGII шинжлэх сорьцыг 1:20, H.Pylori IgG шинжлэх сорьцыг 1:400 харьцаагаар шингэлж бэлтгэлээ. Нэг хүний сорьцонд гурав давталттайгаар хоёр удаа шинжилгээ хийж, дундаж үзүүлэлтийг авав. ELISA шинжилгээний үр дүнг БНХАУ-ын Biobase Biodustry үйлдвэрийн BIOBASE-EL10A reader багажаар 450 нм долгионы уртад уншуулж, MS Excel

программаар боловсруулав. Мөн PGI ба PGII харьцааг (PGI/II) тооцож гаргалаа.

Судалгааны үр дүнг тооцохдоо категори үзүүлэлт хоорондын ялгааг хи-квадрат тестээр шинжилж тархалтын хувиар, тоон үзүүлэлтийн бүлэг хоорондын ялгааг параметрийн бус тестийн аргаар шинжилж медиан болон дээд доод квартиллаар илэрхийлэв. Оношилгооны чадамж болон босго утгыг ROC (Receiver Operating Characteristic) муруй, Youden индэксээр тооцоолсон. Биомаркерын оношилгооны чадамжийг мэдрэг, өвөрмөц чанар, эерэг таамаглах утга, сөрөг таамаглах утга, эерэг магадлалын харьцаа, сөрөг магадлалын харьцаа үзүүлэлтүүдээр илэрхийлэв. Бүх статистик анализийг 2 талт байдлаар хийж р утга <0.05 байх тохиолдлыг статистик ач холбогдолтой гэж үзсэн. Статистик анализийг SPSS (version 26.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) программ ашиглан хийж гүйцэтгэв.

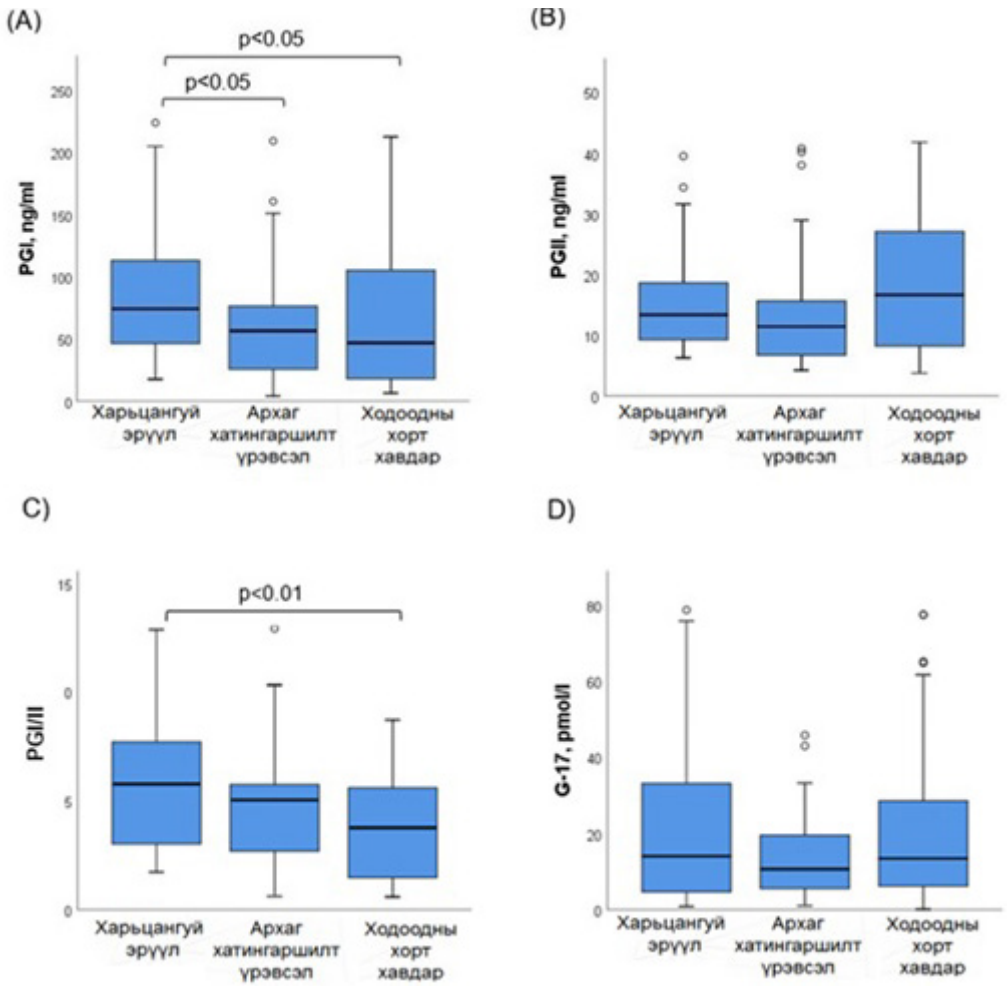
Судалгааны ёс зүйн асуудлыг ЭМЯ-ны Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2018 оны 08-р сарын 24-ний өдрийн хурал (тогтоол №67), АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны хурлаар (тогтоол №2022/3-01) тус тус хэлэлцүүлж, зөвшөөрөл авсан.

Үр дүн: Судалгаанд оролцогчдын медиан нас 62 жил (27-80), 52.6% нь эрэгтэй байлаа. Ходоодны хорт хавдартай бүлэгт ходоодны хорт хавдрын удмын түүх, өмнө нь ходоодны ямар нэг эмгэгээр өвдөж байсан түүх бусад хоёр бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай их байлаа (Хүснэгт 1). Судалгаанд хамрагдсан ходоодны хорт хавдартай хүмүүсийн 27.8% (10) орох хэсгийн, 44.4% (16) их бие, их махиа, 25.0% (9) гарах хэсгийн хавдартай, 2.8% (1) хавсарсан байрлалтай хавдартай байв. Ходоодны хорт хавдрын эмгэг судлалын ангиллаар аденокарцинома 75.0% (27), муциноз карцинома 11.1% (4), poorly cohesive 8.3% (3), тубулар карцинома 2.8% (1), паппиляр карцинома 2.8% (1) байлаа. Эсийн ялгаралаар өндөр 7, дунд 8, бага 18, тэмдэглэл дутуу 3 тохиолдол байв. Тохиолдлын бүлгүүд буюу ходоодны хорт хавдартай, ходоодны архаг хатингаршилт үрэвсэлтэй бүлгийн хүмүүст цээж гашуун оргих, аюулхайд эвгүй оргих, дотор муухайрах шинжүүд түгээмэл илэрч байгаа ба ядрах (p=0.004), турах (p=0.019), аюулхайд эвгүй оргих (p=0.005) шинжүүд ходоодны хорт хавдрын үед статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай илүү илэрч байв.

Хүснэгт 1. Судалгаанд оролцогчдын хүн амзүйн ерөнхий үзүүлэлт, зарим эрсдэлт хүчин зүйлс

Үзүүлэлт	Нийт	Харьцангуй эрүүл	Хатингаршилт үрэвсэл	Ходоодны хорт хавдар	р утга
Нас, дундаж жил±стандарт хазайлт	60±10.9	59.9±11.6	58.7±10.8	61.5±10.3	-
Хүйс, эрэгтэй %, (тоо)	52.6% (60)	52.6% (20)	52.5% (21)	52.8% (19)	-
БЖИ кг/м^2, дундаж± стандарт хазайлт	27.1±4.8	27.5±5.1	27.3±4.6	26.4±4.8	0.574
БЖИ (>25 кг/м^2)	67.6% (73)	67.6% (22)	71.8% (28)	63.9% (23)	0.759
Удмын түүх, тийм % (тоо)	21.1% (24)	18.4% (7)	10.0% (4)	36.1% (13)	0.018*
1-р зэргийн удам, тийм % (тоо)	15.7% (16)	6.3% (2)	10.0% (4)	33.3% (10)	0.006*
2-р зэргийн удам, тийм % (тоо)	8.8% (9)	15.6% (5)	-	13.3% (4)	0.059
Ходоодны эмгэгээр өвдөж байсан, тийм % (тоо)	30.7% (35)	15.8% (6)	25.0% (10)	52.8% (19)	0.002*
Цусны бүлэг					
0(I),	36.4% (28)	47.6% (10)	33.3% (8)	31.3% (10)	
A(II),	20.8% (16)	23.8% (5)	25.0% (6)	15.6% (5)	0.356
B(III),	35.1% (27)	28.6% (6)	37.5% (9)	37.5% (12)	
AB(IV)	7.8% (6)	-	4.2% (1)	15.6% (5)	

Судалгаанд нийт оролцогчдийн 58.8% (67) нь *H.Pylori* IgG эерэг байсан ба бүлэг хооронд ялгаагүй байна. Ийлдсийн PGI биомаркерийн медиан утга ходоодны хорт хавдартай бүлэгт 46.94 (6.52-212.67), архаг хатингаршилт үрэвсэлтэй бүлэгт 56.52 (4.23-209.28), харьцангуй эрүүл бүлэгт 74.32 (14.65-223.94) буюу хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад тохиолдлын хоёр бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай буурсан байна (p<0.05, p<0.05). Ийлдсийн PGII биомаркерийн медиан ходоодны хорт хавдартай бүлэгт 16.60 (3.73-41.77), архаг хатингаршилт үрэвсэлтэй бүлэгт 11.39 (4.20-40.75), харьцангуй эрүүл бүлэгт 13.32 (6.24-39.48) буюу бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байв. Харин PGI/II харьцааны медиан ходоодны хорт хавдартай бүлэгт 3.76 (0.58-8.71), архаг хатингаршилт үрэвсэлтэй бүлэгт 5.03 (0.60-13.73), харьцангуй эрүүл бүлэгт 5.77 (1.71-12.87) буюу хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад ходоодны хорт хавдартай бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай бага байв (p<0.01).



Зураг 1. Ийлдсийн биомаркерын түвшинг судалгааны бүлгүүдэд харьцуулсан байдал.

Биомаркеруудын утгыг медиан, дээд доод квартилаар илэрхийлэв. A) PGI хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад тохиолдлын хоёр бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай буурч байна. B) PGII бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байна. C) PGI/II харьцаа хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад ходоодны хорт хавдартай бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай буурч байна. D) G-17 бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байна.

Биомаркеруудын медиан утгыг судалгааны бүлэг хооронд харьцуулсан үр дүнгээр PGI биомаркер болон PGI/II харьцаа бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байсан тул цаашид эдгээр биомаркеруудын ходоодны хатингаршилт үрэвсэл, ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх босго утгыг тогтоож, мэдрэг, өвөрмөц чанар, эерэг таамаглах утга, сөрөг таамаглах утга, эерэг магадлалыг харьцаа, сөрөг магадлалын харьцаа үзүүлэлтүүдээр оношилгооны чадамжийг тодорхойллоо. Түүнчлэн оношлох чадварыг нэмэгдүүлэхийн тулд биомаркеруудыг хооронд нь болон бусад эрсдэлт хүчин зүйлстэй хослуулан оношилгооны чадамжийг тодорхойлсон. Биомаркерууды босго утга, оношилгооны чадавхийг тодорхойлсон үр дүнг хүснэгт 2-д нэгтгэн харуулав.

Ходоодны хатингаршилт үрэвслийг илрүүлэхэд ийлдсийн PGI биомаркерын босго утга 75.07 нг/мл байхад оношилгооны мэдрэг чанар 75.0%, өвөрмөц чанар 50.0% (AUC 65.2, 95%CI 53.0-77.3, *p<0.05*), PGI/II харьцааны босго утга 6.25 байхад оношилгооны мэдрэг чанар 85.0%, өвөрмөц чанар 44.7% (AUC 62.7, 95%CI 50.1-75.3, *p<0.05*) байлаа. Эдгээр хоёр үзүүлэлтийг хамтад нь тодорхойлоход статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн гарсангүй. Хэд хэдэн судалгаанд ходоодны хатингаршилт үрэвслийн үед G-17 биомаркер буурдаг талаар дурьдсан боловч бидний судалгаанд судалгааны бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байсан. Харин G-17 биомаркерын босго утгыг ≤23.24 пмоль/л гэж үзэн PGI, PGI/II-той хамтад нь тодорхойлоход оношилгооны мэдрэг чанар 80.0%, өвөрмөц чанар 60.5% (AUC 70.3, 95%CI 58.4-82.1, *p<0.001*) байв (Хүснэгт 2).

Ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэхэд ийлдсийн PGI биомаркерын босго утга 35.25 нг/мл байхад мэдрэг чанар 47.2%, өвөрмөц чанар 86.8% (AUC 64.3, 95%CI 51.3-77.2, *p<0.05*), PGI/II харьцааны босго утга 5.27 байхад мэдрэг чанар 75.0%, өвөрмөц чанар 60.5% (AUC 71.6, 95%CI 69.6-82.8, *p<0.01*) байлаа. Эдгээр хоёр үзүүлэлтийг хамтад нь тодорхойлоход оношилгооны мэдрэг чанар 77.7%, өвөрмөц чанар 60.5% (AUC 69.2, 95%CI 56.9-81.4, *p<0.01*) байв (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. Биомаркерын ходоодны хатингаршилт үрэвсэл болон ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх оношилгооны чадамж

Биомаркер / Үзүүлэлт	Өвчин	Босго утга	Мэдрэг чанар %	Өвөрмөц чанар %	Эерэг таамаглах утга	Сөрөг таамаглах утга	Эерэг магадлалын харьцаа	Сөрөг магадлалын харьцаа	AUC	p утга
PGI, ng/ml	XXY	≤75.07	75.0	50.0	61.2	65.5	1.5	0.7	65.2(53.0-77.3)	*0.021**
	XXX	≤35.25	47.2	86.8	77.3	63.5	3.6	0.3	64.3(51.3-77.2)	*0.035**
PGI/II, ng/ml	XXY	≤6.25	85.0	44.7	61.8	73.9	1.5	0.7	62.7(50.1-75.3)	*0.048**
	XXX	≤5.27	75.0	60.5	58.7	67.9	1.9	0.5	71.6(69.6-82.8)	*0.002**
G-17, ng/ml	XXY	≤23.42	85.0	39.5	59.6	71.4	1.4	0.7	57.3(44.3-70.3)	*0.267*
PGI and/or PGI/II	XXY	PGI≤75.07 PGI/II≤6.25	95.0	26.3	57.5	83.3	1.3	0.8	60.7(48.0-73.3)	*0.105*
	XXX	PGI≤35.25 PGI/II≤5.27	77.7	60.5	65.1	74.2	2.0	0.5	69.2(56.9-81.4)	*0.005**
G-17 ба PGI ба/эсвэл PGI/II	XXY	G17≤23.42 PGI≤75.07 PGI/II≤6.25	80.0	60.5	68.1	74.2	2.0	0.5	70.3(58.4-52.1)	*0.002**

Тайлбар: *XXY, ходоодны хатингаршилт үрэвсэл; XXX, ходоодны хорт хавдар; PGI, пепсиноген I; PGII, пепсиноген II; PGI/II пепсиноген I, пепсиноген II харьцаа; G-17, гастрин -17, AUC, area undes curve*

Хэлцэмж: Бидний судалгааны нийт оролцогчдын дундаж нас 60±10.2 жил байсан. Олон улсад хийгдсэн хэд хэдэн судалгаанд нас болон ийлдсийн PGI, PGII хооронд урвуу хамааралтай буюу нас ахих тусам эдгээр биомаркерын түвшин буурдаг, PGI эрэгтэйчүүдэд илүү өндөр байдаг талаар дурьдсан байдаг тул бид судалгааны бүлэг хооронд нас, хүйсийг ижилсүүлж сонгосон. Нийт судалгаанд оролцогчдын нас болон эдгээр биомаркерын түвшин хоорондын хамаарлыг шугаман регрессийн шинжилгээгээр шалгахад PGI (*r=0.30, p=0.003*), PGII (*r=0.32, p=0.001*) биомаркерууд настай сул урвуу хамааралтай буюу нас ахих тусам буурч байсан нь бидний судалгааны бүлэг хооронд насыг тэнцүүлэн сонгосон аргачлал зөв болохыг харуулж байна.

Бидний судалгаанд БЖИ-ийн дундаж хэмжээ судалгааны бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй (p=0.963) байсан хэдий ч зарим судалгаануудад илүүдэл жин, таргалалт ходоодны хорт хавдрын эрсдэл болж байгаа талаар дурьдсан байдаг. Тухайлбал, Yi Chen нарын (2013) 24 проспектив судалгааны 41791 тохиолдолд хийсэн мета-анализ судалгаагаар кардийн хэсгийн байрлалтай хавдар үүсэх эрсдэл илүүдэл жинтэй хүнд 1.21 дахин, таргалалттай хүнд 1.82 дахин их байгааг судлан тогтоосон. Харин кардийн бус байрлалтай ходоодны хорт хавдрын үед илүүдэл жин, таргалалт эрсдэл болохгүй байжээ[14]. Бидний судалгаанд БЖИ хоёр бүлэгт ялгаагүй байгаа нь манай оронд ходоодны кардийн хэсгийн бус байрлалтай ходоодны хорт хавдар зонхилдог, тухайлбал бидний судалгааны тохиолдлын бүлгийн 70% хувь нь кардийн бус байрлалтай хорт хавдартай байгаатай холбоотой байж болох юм. Өмнө хийгдсэн зарим судалгаануудад цусны А бүлэг нь ходоодны хорт хавдрын эрсдлийг нэмэгдүүлдэг[15,16] хэмээн дурьдсан тул бид судалгаанд оролцогчдын цусны бүлгийг харьцуулан судалсан боловч статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байлаа.

Ходоодны хорт хавдар, ходоодны хатингаршилт үрэвсэл, харьцангуй эрүүл хүмүүст ийлдсийн биомаркеруудыг тодорхойлсон бидний судалгаагаар PGI, PGI/II ходоодны хатингаршилт үрэвсэл болон ходоодны хорт хавдрын үед статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай буурч байсан нь бусад судлаачдын үр дүнтэй адилхан байгаа хэдий ч эдгээр эмгэгийг илрүүлэх босго утга харилцан адилгүй байна. Бидний судалгааны үр дүнд ийлдсийн PGI 75.07 нг/мл, PGI/II 6.25-ээс багасах нь ходоодны хатингаршилт үрэвслийг илрүүлэх мэдрэг чанар тус тус 75%, 85%, өвөрмөц чанар тус тус 50%, 44.7% байлаа. Харин PGI 35.25 нг/мл-ээс, PGI/II 5.27-оос багасах нь ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх мэдрэг чанар тус тус 47.2%, 75%, өвөрмөц чанар 86.8%, 60.5% байлаа. Бусад судлаачдын судалгаагаар ходоодны хатингаршилт үрэвслийг илрүүлэх PGI босго утга ≈70 нг/мл, ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх босго утга and ≈30 нг/мл байгаа нь бидний судалгааны дүнтэй ойролцоо байна[17-19]. Харин PGI/II харьцааны түвшин бусад судлаачдын судалгаагаар ходоодны хатингаршилт үрэвслийг илрүүлэх босго утга ≈4, ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх босго утга ≈3 байгаа нь бидний судалгааны дүнгээс харьцангуй бага байна[18,19]. Энэ нь бид судалгаандаа ходоодны хатингаршилт үрэвсэлтэй бүлгийг их биеийн болон антрум хэсгийн гэж ангилалгүй оруулсан болон манай оронд ходоодны антрум болон их биеийг хамарсан хатингаршилт үрэвсэл давамгайлж байгаатай холбоотой байж болох

юм. Францын судлаач *Chapelle N.* (2020) нарын судалгаагаар PGI/II харьцаа ходоодны салст хэвийн хүмүүст 9.8, хатингаршилт бус үрэвслийн үед 9.7, антрум хэсгийн хатингаршилт өөрчлөлтийн үед 9.0 байсан бол их биеийн хатингаршилт өөрчлөлтийн үед 2.0, хавсарсан байрлалтай үед 6.8 байжээ[20].

Бидний судалгаагаар PGI биомаркерын ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх мэдрэг чанар (47.2%) ходоодны хатингаршилт өөрчлөлттэй харьцуулахад бусад судлаачдын (36.8-62.3%) адил харьцангуй бага байгаа. Харин PGI/II харьцааны ходоодны хорт хавдар илрүүлэх мэдрэг чанар (75.0%), ходоодны хатингаршилт өөрчлөлтийг илрүүлэх мэдрэг чанар (85.0%) илүү өндөр байна. Дээрх хоёр биомаркерыг хослуулан оношилгооны чадавхийг тодорхойлоход ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх мэдрэг чанар, муруйн доорхи талбайн хэмжээ, ач холбогдлын түвшин нэмэгдэж байна. Харин дээрх хоёр биомаркерыг ходоодны хатингаршилт өөрчлөлтийн үед хослуулан хэрэглэхэд оношилгооны чадавхи стастистик ач холбогдол бүхий үр дүн гарсангүй. Энэ нь PGII биомаркер судалгааны бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байсан боловч ходоодны хорт хавдартай бүлэгт харьцангуй өндөр тодорхойлогдож байсантай холбоотой байж болох юм. Зарим судалгаагаар ходоодны хорт хавдрын үед PGII ихэссэнтэй холбоотой PGI/II харьцаа буурдаг талаар дурьдсан байдаг[8]. Тухайлбал, Cho JH нарын (2017) судалгаагаар 398 хүнд хийсэн тохиолдол хяналтын судалгаанд тохиолдлын болон хяналтын бүлэг ийлдсийн PGI статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй (50.2±34.8 нг/мл ба 57.0±28.2 нг/мл), PGII ходоодны хорт хавдрын үед ихэссэн (19.5±10.2 нг/мл ба 13.7±10.1 нг/мл), PGI/II ходоодны хорт хавдрын үед буурсан (2.5±1.2 ба 5.2±2.4) байжээ[21].

Бидний судалгаанд ходоодны хорт хавдрын удмын түүх, ходоодны эмгэгээр өвдөж байсан түүх нь ходоодны хорт хавдартай бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай өндөр байсан ба эдгээр эрсдэлт хүчин зүйлсийг биомаркеруудтай хослуулахад ходоодны хорт хавдрыг илрүүлэх оношилгооны өвөрмөц чанар, муруйн доорхи талбайн утга, ач холбогдлын түвшин нэмэгдэж байсан (ходоодны хатингаршилт үрэвсэл: AUC 74.8, 95% CI 64.0-85.7, p<0.001; ходоодны хорт хавдар: AUC 75.5, 95% CI 64.2-86.8, p<0.001). Гэвч оношилгооны эерэг таамаглах утга, сөрөг таамаглах утга хангалтгүй байгаа тул ийлдсийн биомаркерын эдгээр шинжилгээ нь хоол боловсруулах дээд замын уян дурангийн шинжилгээг орлохгүй боловч, ходоодны бүтэц, үйл ажиллагааг үнэлэх, цаашид уян дурангийн шинжилгээнд зайлшгүй хамрагдах шаардлагатай хүн амыг сонгох нэмэлт оношилгооны арга байж болох юм гэж үзэж байна.

Биомаркерын шинжилгээг зарим эрсдэлт хүчин зүйлстэй хавсруулан оношилгоонд ашиглах аргыг Хятадын судлаач Cai Q нар (2019) ашиглан судалгаа хийж байжээ. Тэд судалгаандаа нас, хүйс, даршилсан хүнс, хатаасан хүнс, PGI/II, G-17, *H. pylori* халдвар гэсэн долоон үзүүлэлтээр 0-25 оноонд үнэлж, ходоодны хорт хавдрын эрсдэлтэй хүн амыг сонгосон. Кохор судалгааны үр дүнд бага эрсдэлтэй (≤11), дунд эрсдэлтэй (12–16), өндөр эрсдэлтэй хүн ам (17–25) тус тус 1.2%, 4.4%, 12.3% байжээ (p<0.001)[22].

Дүгнэлт: Ийлдсийн биомаркерын эдгээр шинжилгээ нь хоол боловсруулах дээд замын уян дурангийн шинжилгээг орлохгүй боловч, ходоодны бүтэц, үйл ажиллагааг үнэлэх, цаашид уян дурангийн шинжилгээнд зайлшгүй хамрагдах шаардлагатай хүн амыг сонгох нэмэлт оношилгооны арга байж болно.

Талархал: Энэхүү судалгааг хийхэд туслалцаа үзүүлж, хамтарч ажилласан Хавдар судлалын үндэсний төвийн Дурангийн тасгийн их эмч Б.Амарбат, Анагаах ухааны хүрээлэнгийн Эрдэм шинжилгээний төв лабораторийн эрдэм шинжилгээний ажилтан Б.Батчимэг, Т.Балжинням нарт гүн талархал илэрхийлье.

Ном зүй:

1. *Lonjid T, Sambuu T, Tumurbat N, et al. Incidence of Stomach and Esophageal Cancers in Mongolia: Data from 2009 to 2018. Eurasian journal of hepato-gastroenterology. 2020;10(1):16-21.*
2. *WHO. https://gco.iarc.fr/today/home. (Accessed 05.20, 2020).*
3. *Hamashima C, Systematic Review G, Guideline Development Group for Gastric Cancer Screening G. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. Jpn J Clin Oncol. 2018;48(7):673-683.*
4. *Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with Helicobacter pylori eradication and consecutive surveillance in Japan. J Gastroenterol. 2014;49(1):1-8.*
5. *Yashima K, Shabana M, Kurumi H, Kawaguchi K, Isomoto H. Gastric Cancer Screening in Japan: A Narrative Review. J Clin Med. 2022;11(15).*
6. *ЭМЯ, Эрүүл мэндийн хөгжлийн төв. Эрүүл мэндийн үзүүлэлтүүд-2021. http://www.hdc.gov.mn/post/738/. (Accessed 11.20, 2022).*
7. *WHO. Regional Office for Europe. (2022). A short guide to cancer screening: increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. World Health Organization. Regional Office for Europe. https://apps.who.int/iris/handle/10665/351396. (Accessed 11.20, 2022).*
8. *Massarrat S, Haj-Sheykholeslami A, Mohamadkhani A, et al. Pepsinogen II can be a potential surrogate marker of morphological changes in corpus before and after H. pylori eradication. BioMed research international. 2014;2014:481607.*
9. *Miftahussurur M, Waskito LA, Aftab H, et al. Serum pepsinogens as a gastric cancer and gastritis biomarker in South and Southeast Asian populations. PloS one. 2020;15(4):e0230064.*
10. *Song HJ, Jang SJ, Yun SC, et al. Low Levels of Pepsinogen I and Pepsinogen I/II Ratio are Valuable Serologic Markers for Predicting Extensive Gastric Corpus Atrophy in Patients Undergoing Endoscopic Mucosectomy. Gut and liver. 2010;4(4):475-480.*
11. *Matsuoka T, Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. World journal of gastroenterology. 2018;24(26):2818-2832.*
12. *Xu Y, Zhang P, Zhang K, Huang C. The application of CA72-4 in the diagnosis, prognosis, and treatment of gastric cancer. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2021;1876(2):188634.*
13. *Organization WH. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. 2020.*
14. *Chen Y, Liu L, Wang X, et al. Body Mass Index and Risk of Gastric Cancer: A Meta-analysis of a Population with More Than Ten Million from 24 Prospective Studies. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2013;22(8):1395-1408.*
15. *Wang Z, Liu L, Ji J, et al. ABO blood group system and gastric cancer: a case-control study and meta-analysis. International journal of molecular sciences. 2012;13(10):13308-13321.*
16. *Yu H, Xu N, Li ZK, et al. Association of ABO Blood Groups and Risk of Gastric Cancer. Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian*

Surgical Society. 2020;109(4):309-313.
17. *Kang JM, Kim N, Yoo JY, et al. The role of serum pepsinogen and gastrin test for the detection of gastric cancer in Korea. Helicobacter. 2008;13(2):146-156.*
18. *Mattar R, Marques SB, Ribeiro IB, Visconti TAC, Funari M, EGH DEM. Diagnostic Accuracy of Gastropanel(R) for Atrophic Gastritis in Brazilian Subjects and the Effect of Proton Pump Inhibitors. Arquivos de gastroenterologia. 2020;57(2):154-160.*
19. *Gantuya B, Oyuntsetseg K, Bolor D, et al. Evaluation of serum markers for gastric cancer and its precursor diseases among high incidence and mortality rate of gastric cancer area. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2019;22(1):104-112.*
20. *Chapelle N, Petryszyn P, Blin J, et al. A panel of stomach-specific biomarkers (GastroPanel(R)) for the diagnosis of atrophic gastritis: A prospective, multicenter study in a low gastric cancer incidence area. Helicobacter. 2020;25(5):e12727.*
21. *Cho JH, Jeon SR, Kim HG, Jin SY, Park S. The serum pepsinogen levels for risk assessment of gastric neoplasms: New proposal from a case-control study in Korea. Medicine. 2017;96(29):e7603.*
22. *Cai Q, Zhu C, Yuan Y, et al. Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study. Gut. 2019;68(9):1576-1587.*

Predictive serum biomarkers of gastric cancer and precancerous lesions

Ganchimeg D[1,2], Dashmaa A[3], Tegshjargal B[2], Chinzorig M[3], Erkhembayar E[3], Batbold B[2], Erkhembulgan P[2], Bayarmaa N[1], Sodnomtsogt L[4], Tulgaa L[2]

[1]School of Medicine, MNUMS
[2]Institute of Medical Sciences, MNUMS
[3]National Center of Cancer
[4]Department for Science and Technology, MNUMS
E-mail: ganchimeg.ims@mnums.edu.mn, Tel: +976-88006059

Background: Gastric cancer is still a major health problem worldwide, despite a dramatic reduction in incidence and mortality rates. In Mongolia, gastric cancer is ranking second after liver cancer and it is increasing in the last decade. In Mongolia, gastric cancer morbidity and mortality are high, and more than 80 percent of cases are diagnosed at an advanced stage.
Aim: This study aimed to evaluate PGI, PGII and gastrin-17 (G-17) levels and to determine the diagnostic performances for gastric cancer and chronic atrophic gastritis among Mongolian individuals.
Materials and Methods: We enrolled a total of 114 subjects, including gastric cancer, atrophic gastritis, and healthy control, matched by age (±2) and sex. Pepsinogen I (PGI), Pepsinogen II (PGII), G-17, and *H. pylori* IgG levels were measured using GastroPanel ELISA kit (Biohit, Helsinki, Finland). Also, PGI to PGII ratio (PGI/II) was calculated. All statistical analyses were performed by SPSS version 26.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). This study was performed by the Helsinki Declaration and all subjects signed informed consent to participate in this study, which was approved by the Ethics Review Committee of the Ministry of Health of Mongolia on August 24, 2018 (Approval №67).
Results: Median age of the subjects was 62 (min 27, max 80), 52.6% (n=60) were male. Proportions of family history of gastric cancer and previous history of gastric disease were significantly higher in the gastric cancer group compared with atrophic gastritis and healthy control groups. The PGI, PGI/II levels was significantly decreased in gastric cancer and atrophic gastritis groups as compared to the healthy control. For atrophic gastritis, when the optimal cut-off value of PGI was ≤75.07 ng/ml, the sensitivity and specificity were 75% and 50%, respectively; when the optimal cut-off value of PGI/II was ≤6.25, sensitivity and specificity were 85% and 44.7%, respectively. For gastric cancer, when the optimal cut-off value of PGI was ≤35.25 ng/ml, the sensitivity and specificity were 47.2% and 86.8%, respectively; when the optimal cut-off value of PGI/II was ≤5.27, sensitivity and specificity were 75% and 60.5%, respectively. Also, we developed ROC curves for combinations of biomarkers to predict gastric cancer. The AUC of PGI and/or PGI/II combination was 69.2 (95% CI 56.9-81.4, $p<0.01$), with sensitivity of 77.7% and specificity of 60.5%.
Conclusion: PGI, PGI/II biomarkers could not be an alternative test of upper endoscopy, but might be supportive method which is identifying individuals at high risk of gastric cancer and precancerous lesions who may need upper endoscopy.

Keywords: Cancer, Gastric; Gastric Atrophy; Screening Cancer; Diagnostic Accuracy, Pepsinogen, Gastrin-17, Mongolia