

Серологическая диагностика *Helicobacter pylori*-ассоциированного атрофического гастрита

Н.А.Аллахвердиева, И.Ч.Алиханова, Л.А.Гидаятова, Г.К.Мурадов

Азербайджанский медицинский университет, кафедра внутренних болезней
Баку, Азербайджан

Обследовано 82 пациента с НР-ассоциированным атрофическим гастритом. Локализация гастрита устанавливалась с помощью сывороточных концентраций пепсиногена-1, гастрин-17 и антител к *Helicobacter pylori*. Уровень пепсиногена-1 снижался по мере нарастания степени тяжести атрофии слизистой оболочки тела желудка. Уровень гастрин-17 снижался по мере нарастания степени тяжести атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка. Чувствительность серологического метода для диагностики атрофии тела желудка составила 100%, специфичность — 82,1%. Для диагностики атрофии антрального отдела чувствительность и специфичность составили 100% и 78,8% соответственно. Серологический метод имеет достаточно высокую точность в диагностике атрофического гастрита.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, атрофические гастрит, пепсиноген-1, гастрин-17.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция *Helicobacter pylori* (НР) является одной из главных причин хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. Чаще всего это проявляется хроническим гастритом, реже — язвенной болезнью. Хроническое воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ), инициированное НР, — длительный процесс, который может привести к развитию атрофии СОЖ, метаплазии, дисплазии и завершиться раком желудка (РЖ). В последние годы отмечается стабильное снижение заболеваемости раком желудка. В США заболеваемость

раком желудка уменьшилась в 3 раза [2], в европейских странах за последние 30 лет — вполнину. Несмотря на это, проблема РЖ актуальна. РЖ занимает четвертое место среди самых распространенных онкологических заболеваний и второе место среди причин смерти от этих заболеваний. Прогноз рака зависит от стадии заболевания. Около 74% впервые выявленных больных РЖ — это больные в 3 и 4 стадии болезни, и около 57% пациентов умирают в течение первого года после установки диагноза [3].

В настоящее время в борьбе с РЖ большое внимание уделяется диагностике и своевременному лечению предопухоловой патологии. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) зарегистрировало инфекцию НР как канцероген первого порядка. Причем эта связь опосредована развитием НР-ассоциированного атрофического гастрита, при этом НР не синтезирует ни мутагенные, ни канцерогенные вещества. Воспалительная реакция в слизистой оболочке желудка приводит к гиперпролиферации клеток и повреждению ДНК. Таким образом, хронический атрофический гастрит занимает центральное место в проблеме канцерогенеза.

По данным литературы, при атрофии антрального отдела желудка риск развития РЖ увеличивается в 4-5 раз, при атрофии тела желудка — в 18 раз, а при тотальном атрофическом поражении — до 90 раз [4]. Эти же авторы предложили для определения атрофии СОЖ использовать биохимический метод исследования, который впоследствии был назван «серологической биопсией». Известно, что гастрин-17 (G17) вырабатывают G-клетки только антрального отдела желудка, пепсиноген-1 (PG1) вырабатывают главные клетки тела желудка, пепсиноген-2 (PG2) — главные клетки тела и антрального отдела желудка. Благодаря

тому, что эти вещества циркулируют в крови, их возможно определить количественно.

В литературе имеется ряд работ, свидетельствующий о высокой диагностической значимости этих показателей [5, 6]. Имеются и противоречивые мнения, указывающие на недостаточную ценность этого метода [7]. Учитывая высокую распространенность НР-инфекции в Азербайджанской Республике, определение возможностей серологической гастробиопсии в диагностике атрофического гастрита представляет большой интерес.

Целью исследования было оценить роль определения уровней пепсиногена-1, гастрин-17 для выявления атрофии слизистой оболочки желудка у больных с НР-ассоциированным атрофическим гастритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 82 пациента с атрофическим гастритом в возрасте от 16-65 лет. Мужчин среди исследуемых было 42, женщин — 40 человек. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Всем обследуемым проводилось эндоскопическое исследование со взятием биопсии (2 биоптата из тела желудка, 2 — из антрального отдела и 1 — из угла желудка). Наличие НР-инфекции считалось подтвержденным при как минимум двух положительных результатах исследований (серологический, анти-НР IgG, гистологический и Clo-test). Степень гистологической атрофии слизистой оболочки оценивали в баллах от 1 до 3 по Хьюстонской модификации Сиднейской системы (1 — слабая атрофия, 2 — умеренная, 3 — выраженная). Как известно, при НР-инфекции в слизистой оболочке желудка развивается очаговая атрофия. У обследованных больных изолированных форм гастрита с локализацией атрофических изменений только в теле желудка или только в антральном отделе не встречалось. Мы сочли целесообразным говорить об антралдоминирующем гастрите (при преимущественном расположении очагов атрофии в антральном отделе желудка), о корпусдоминирующем гастрите (при преимущественном расположении очагов атрофии в теле желудка) и мультифокальной форме (при равномерном распределении очагов атрофии как в теле, так и в антральном отделе желудка). Таким образом, у 33 обследованных был выявлен антралдоминирующий гастрит, у 28 — корпусдоминирующий и у 21 больного — мультифокальная форма атрофического гас-

трита. По степени тяжести атрофии больные были распределены следующим образом: в антральном отделе 11 больных было со слабой степенью атрофии, 8 — с умеренной и 14 — с тяжелой. В теле желудка у 13 пациентов выявлялась слабая атрофия, у 8 — умеренная и у 7 — тяжелая. При мультифокальной атрофии 9 пациентов было со слабой степенью атрофии, 5 — с умеренной и 7 — с тяжелой.

Концентрации PG1, G17, а также титры анти-НР IgG (НРАб) определяли с помощью иммуноферментного анализа, используя тест-систему «Гастропанель» («Биохит», Финляндия). В соответствии с инструкцией фирмы-производителя маркером атрофии слизистой оболочки тела желудка считается уровень PG1 менее 25 мкг/л, атрофии антрального отдела — уровень G-17 менее 5 пмоль/л. Сывороточные уровни G17 менее 10 пмоль/л в сочетании с уровнями PG1 менее 50 мкг/л расценивали как маркеры слабо выраженной атрофии тела желудка. Титры НРАб менее 32 EIU — расценивали как негативный результат, 32-44 EIU — сомнительный результат, более 44 EIU — позитивный результат. Полученные данные анализировали с помощью прилагаемой компьютерной программы «Гастрософт». Программа на основе введенных данных делала заключение о наличии гастрита и атрофии в различных отделах желудка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с гистологически подтвержденным атрофическим антралдоминантным гастритом концентрация сывороточного G17 заметно снижалась (в 3,9 раза по сравнению с контрольной) ($P < 0,05$) (табл. 1).

У больных с корпусдоминантным атрофическим гастритом отмечено значительное снижение содержания PG1 в сыворотке крови (в 4,7 раза) по сравнению с контрольной группой ($P < 0,001$). Мультифокальный атрофический гастрит сопровождается уменьшением концентрации G17 и PG1 соответственно в 2,6 и 2,2 раза по сравнению с аналогичными данными контрольной группы. Следовательно, снижение уровня G17 как маркера состояния слизистой оболочки антрального отдела желудка свидетельствует о функциональной неполноценности этого отдела у больных с антралдоминантным и мультифокальным атрофическим гастритом. Уровень концентрации PG1 в сыворотке крови, характеризующего состояние слизистой оболочки тела желудка, был заметно снижен у больных с корпусдоминантным и

ТАБЛИЦА 1

Содержание PG1, G17, HРАб в крови в зависимости от локализации атрофии

Локализация атрофии	PG1, мкг/л	G17, пмоль/л	HРАб, МЕ
Антралдоминантная, n=33	62,1±3,8 p>0,05	4,05±0,82 p<0,001	72,9±2,76 p<0,001
Корпусдоминантная, n=28	15,5±2,8 p<0,001	12,7±0,74 p>0,05	74,99±3,3 p<0,001
Мультифокальная, n=21	28,2±3,5 p<0,001	7,2±0,76 p<0,001	79,2±3,3 p<0,001
Контроль, n=20	73,6±5,1	15,9±3,42	20,59±3,2

Примечание: P – достоверность различия показателей с контрольной группой.

мультифокальным атрофическим гастритом, что указывает на функциональную недостаточность слизистой оболочки тела желудка.

Представляет интерес сопоставление серологических показателей со степенью атрофии СОЖ у обследованных больных. С этой целью больные были разделены на три группы: больные со слабой, умеренной и тяжелой атрофией СОЖ. При антралдоминирующем атрофическом гастрите по мере нарастания тяжести атрофии содержание гастрина выражено уменьшалось: при умеренной и тяжелой степени атрофии оно было соответственно в 4,6 и в 8,6 раза меньше, чем в группе больных со слабой атрофией (P<0,001) (табл. 2). При этом аналогичный показатель у больных со слабой степенью атрофии по сравнению с группой контроля статистически не различался (соответственно 9,3±1,1 и 15,9±3,42; P±0,05).

Сравнение серологических маркеров у больных с различной степенью атрофии слизистой оболочки тела желудка выявило, что с прогрессированием процесса атрофии отмечается сни-

ТАБЛИЦА 3

Морфофункциональное сопоставление при корпусдоминирующем атрофическом гастрите в зависимости от степени тяжести атрофии

Показатели	Степень атрофии		
	Слабая, n=13	Умеренная, n=8	Тяжелая, n=7
PG1, мкг/л	27,1±1,3	7,5±0,91 P ₁ <0,001	3,3±0,65 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01
G17, пмоль/л	12,9±1,0	11,1±0,6 P ₁ >0,05	11,2±0,8 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05

Примечания: статистическая значимость различия с показателями: P₁ – слабой атрофии; P₂ – умеренной атрофии.

ТАБЛИЦА 2

Морфофункциональное сопоставление при антралдоминирующем атрофическом гастрите в зависимости от степени тяжести атрофии

Показатели	Степень атрофии		
	Слабая, n=11	Умеренная, n=8	Тяжелая, n=14
PG1, мкг/л	61,7±3,2	60,9±4,39 P ₁ >0,05	62,9±2,76 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
G17, пмоль/л	9,3±1,1	2,03±0,4 P ₁ <0,001	1,08±0,3 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01

Примечания: статистическая значимость различия с показателями: P₁ – слабой атрофии; P₂ – умеренной атрофии.

жение концентрации PG1. При умеренной степени атрофии уровень PG1 в 3,6 раза ниже, чем в группе со слабой степенью атрофии. При тяжелой степени атрофии средний уровень PG1 в 8,2 раза меньше, чем в группе со слабой степенью атрофии, и в 3,6 раза ниже, чем в группе больных с умеренной степенью атрофии (P<0,01) (табл. 3).

Сопоставление изученных серологических показателей в зависимости от тяжести атрофии при мультифокальном атрофическом гастрите также показало определенную зависимость: чем выраженнее атрофия слизистой, тем ниже уровень PG1 и G 17 в сыворотке крови (табл. 4). При умеренной и тяжелой степени атрофии показатели G17 были соответственно в 1,5 и 1,9 раза ниже, чем аналогичные данные у больных со слабой степенью атрофии.

Уровни PG1 в сыворотке крови при умеренной и тяжелой степени атрофии были соответственно в 1,8 и 3,2 раза ниже, чем у больных со слабой степенью атрофии (P<0,01).

ТАБЛИЦА 4

Морфофункциональное сопоставление при мультифокальном атрофическом гастрите в зависимости от степени тяжести атрофии

Показатели	Степень атрофии		
	Слабая, n=9	Умеренная, n=5	Тяжелая, n=7
PG1, мкг/л	39,7±2,6	22,3±2,1 P ₁ <0,001	12,6±1,3 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01
G17, пмоль/л	9,2±0,5	6,1±0,7 P ₁ <0,01	4,9±0,9 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05

Примечания: статистическая значимость различия с показателями: P₁ – слабой атрофии; P₂ – умеренной атрофии.

Обращало на себя внимание отсутствие статистически достоверных различий в показателях G17 у больных с антраломинантным атрофическим гастритом слабой степени атрофии и контрольной группы.

Нужно отметить, что титры НРАб достоверно не различались при разных степенях атрофии.

Мы провели корреляционный анализ показателей атрофии исследуемых отделов СОЖ и соответствующего сывороточного биомаркера. Была выявлена выраженная обратная корреляционная зависимость между наличием атрофии в антральном отделе желудка и сывороточной концентрацией G17 ($r=-0,72$; $P<0,001$) и наличием атрофии в теле желудка и сывороточной концентрацией PG1 ($r=-0,62$; $P<0,001$)

Нами был проведен анализ ценности тестовой системы GastroPanel при диагностике атрофического гастрита. Была выявлена высокая чувствительность (78,8%) и специфичность (100%) в отношении G17 при диагностике антрального гастрита. В отношении PG1 при диагностике атрофического гастрита тела желудка показатели чувствительности и специфичности были 82,1% и 100% соответственно.

У обследованных нами пациентов персистенция НР-инфекции привело к образованию хронического гастрита различной локализации, приводящего к атрофии слизистой оболочки желудка различной степени тяжести. Данные серологического метода исследования выявили достоверные различия показателей лишь при умеренной и тяжелой степени атрофии. Таким образом, при начальных проявлениях атрофии слизистой оболочки желудка данный метод не обладает достаточной информативностью. Наиболее точным методом диагностики заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта является эндоскопическое исследование с биопсией. Однако из-за неравномерного распространения атрофических изменений в слизистой оболочке в ряде случаев гистологическое исследование может давать ложнонегативные результаты. Кроме того, биопсия является трудоемким и инвазивным методом, не может проводиться каждому больному и нецелесообразна для мониторинга предраковых изменений. Для отбора контингента на это исследование необходимо скрининговое исследование, способное объективно отражать функциональное состояние слизистой оболочки желудка. Это исследование должно быть неинвазивным и простым в использовании. Всем этим требованиям отвечает исследование при помощи тестовой систе-

мы GastroPanel. Сывороточный уровень PG1 — общепринятый маркер наличия атрофического гастрита [8, 9]. Авторы, создавшие GastroPanel, подчеркивая важность определения сывороточной концентрации PG в диагностике гастрита, ввели термин «серологическая биопсия». Авторы пришли к заключению, что сывороточная концентрация PG1 зависит, по меньшей мере, от влияния трех факторов: атрофии, воспаления и наличия НР.

V.Stepan и соавт. назвали G17 достоверным маркером морфофункционального статуса антральной слизистой оболочки, поскольку G17 синтезируется и секретруется практически только G-клетками указанного отдела [10]. Нами выявлено статистически достоверное снижение концентрации G17 по мере выраженности атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка.

P.Sipponen и соавт. показали, что одновременное определение сывороточных концентраций PG1, G17 и титров НРАб является эффективным методом неинвазивного скрининга и диагностики атрофического гастрита [11]. Применение данного диагностического подхода с использованием тест-системы GastroPanel в нашем исследовании позволило получить статистически значимые различия между концентрациями PG1 и G17 в зависимости от выраженности атрофии слизистой оболочки того или иного отдела желудка.

ВЫВОД

Таким образом, проведенное нами исследование подтверждает возможность использования тест-системы в качестве «серологической биопсии» для достоверной и неинвазивной диагностики атрофических изменений слизистой оболочки желудка у НР-инфицированных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cover T.L. Helicobacter pylori: a bacterial causes of gastritis, peptic ulcer disease and gastric cancer // American Society of Microbiology News. — 1999. — Vol. 61. — P. 21-26.
2. Boring C., Squirez T., Tong J. // Cancer statistics. — 1991. — Vol. 41. — P. 28-29.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в России. — 1995. — 45 с.
4. Сиппонен П., Форсблум Э., Суованейми О., Харковен М. Иммуноферментный анализ на пепсиноген-1 гастрин-17 и антитела к Helicobacter pylori в неинвазивной диагностике атрофического гастрита //

- Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — №3. — С. 46-51.
5. Пюрвеева К.В., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Значение сывороточных показателей пепсиногена-1, пепсиногена-2 и гастрин-17 в диагностике атрофического гастрита // Рос. журнал гастроентерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — №3. — С. 48-51.
 6. Котелевец С.М., Розенберг Т.Г. Скрининг и диагностика предраковых изменений слизистой оболочки желудка у больных с синдромом диспепсии // Российские медицинские вести. — 2004. — №3. — С. 25-29.
 7. Hunter F.M. Serum pepsinogens as markers of response to therapy for helicobacter pylori gastritis // Dig. Dis. Sci. — 1993. — Vol. 38. — P. 2081-2086.
 8. Kiyohira K., Yashihara M. Serum pepsinogen concentration as a marker of Helicobacter pylori infection and the histologic grade of gastritis; evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels // J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 38. — P. 332-338.
 9. Stepan V., Sugana K., Yamada T. Gastrin biosynthesis in canine G-cells // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2002. — Vol. 282. — P. 766-775.
 10. Sipponen P., Ranta P. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen-1 in atrophic gastritis. An observational case-control study // Scand. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 37. — P. 785-791.
 11. Colarossi I. et al. Pepsinogen and gastrin in the noninvasive diagnosis of gastric atrophy: a case control study in Peruvian population // Rev. Gastroenterol. Peru. — 2011. — P. 234-237.

Н.А.Аллахвердиева, І.Ч.Аліханова, Л.А.Гідаятова, Г.К.Мурадов. Серологічна діагностика Helicobacter pylori-асоційованого атрофічного гастриту. Баку, Азербайджан.

Ключові слова: Helicobacter pylori, атрофічний гастрит, пепсиноген-1, гастрин-17.

Досліджено 82 пацієнта з НР-асоційованим атрофічним гастритом. Локалізація гастриту встановлювалась за допомогою сироваткових концентрацій пепсиногену-1, гастрину-17 та антитіл до Helicobacter pylori. Рівень пепсиногену-1 знижувався з наростанням ступеня тяжкості атрофії слизової оболонки тіла шлунка. Рівень гастрину-17 знижувався з наростанням ступеня тяжкості атрофії слизової оболонки астрального відділу шлунка. Чутливість серологічного методу для діагностики атрофії тіла шлунка склали 100%, специфічність — 82,1%. Для діагностики атрофії астрального відділу чутливість, та специфічність склали 100% та 78,8% відповідно. Серологічний метод має достатньо високу точність у діагностиці атрофічного гастриту.

N.A.Allahverdiyeva, I.Ch.Alikhanova, L.A.Gidayatova, H.K.Muradov. Serological diagnosis of Helicobacter pylori-associated atrophic gastritis. Baku, Azerbaijan.

Key words: Helicobacter pylori, atrophic gastritis, pepsinogen-1, gastrin-17.

82 patients of HP-associated atrophic gastritis have been examined. The type of chronic gastritis was diagnosed by the levels of gastrin-17, pepsinogen-1 and antibodies of Helicobacter pylori in blood serum. The PG1level decreases with an increase of the grade of corpus atrophy. The G17 decreases with increasing grade of antrum atrophy. For the diagnosis of atrophy of antrum sensitivity of serological markers was 100%, specificity — 78,8%. For the diagnosis of the corpus atrophy sensitivity of serological markers was 100%, specificity — 82,1%. Serological method provides satisfactory accuracy of atrophic gastritis diagnosis.

Надійшла до редакції 08.11.2011 р.