



В.В. Сыволап, А.И. Олейник, А.А. Кремзер, И.Н. Шевченко

## НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** атрофический гастрит, пепсиноген I, гастрин 17, *Helicobacter pylori*

В статье приведены литературные данные о неинвазивной диагностике атрофического гастрита как скринингового метода выявления предракового состояния желудка. С помощью тестовой панели "GastroPanel", по анализу крови с определением уровней сывороточного пепсиногена I, гастрин-17 и выявлению антител к *Helicobacter pylori* можно определить состояние и функциональную активность, как всей слизистой оболочки желудка, так и отдельной ее части (например, антрального отдела или тела желудка).

Хронический гастрит относится к широко распространенной гастроэнтерологической патологии, которой страдает около 30% взрослого населения нашей планеты [8].

Значение хронического гастрита определяется не только широкой распространенностью, но и связью его отдельных форм с такими серьезными заболеваниями, как язвенная болезнь и рак желудка [1,3].

Раку желудка часто предшествует группа доброкачественных заболеваний желудка, таких как атрофический гастрит (АГ), пернициозная анемия, язва желудка, полипы желудка, болезнь Менетрие (гипертрофический гастрит).

АГ тяжелое заболевание, которому, к сожалению, часто не уделяют должного внимания. В ряду предраковых состояний желудка он занимает одну из ведущих позиций (на его долю приходится 3/4 всех предраковых заболеваний желудка), прогрессирование которого часто сопровождается атрофией и дальнейшей перестройкой эпителия желудка по типу кишечной метаплазии и дисплазии. Эти изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ) принято считать предраковыми. P.Correa обобщил данные изменения СОЖ, запускаемые *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) от нормальной слизистой до рака желудка, что было названо каскадом P. Correa [10].

Атрофия СОЖ снижает противоопухолевую защиту желудка и при выраженной атрофии эпителия желудка риск рака желудка в 3-5 раз выше (по данным других авторов в 10 раз!), чем при неатрофическом гастрите [7]. Риск развития рака желудка зависит, как от выраженности атрофических изменений в СОЖ, так и от распространенности АГ. Наиболее высок этот риск у пациентов с атрофическим пангастритом (т.е. с локализацией атрофии в антральном отделе и теле желудка одновременно) [10,15].

АГ нередко протекает бессимптомно или его симптомы выражены слабо [9], поэтому и диагностика этой патологии вызывает определенные трудности, вследствие этого АГ часто остается не диагностированным.

Проблема ранней и точной диагностики АГ, является краеугольным камнем проблемы профилактики рака желудка [2], которая заключается в своевременном выявлении лиц с предраковыми изменениями СОЖ, их диспансерном наблюдении с использованием методов клинко-инструментального и морфологического контроля [3].

До настоящего времени гастроскопия с биопсией являлась единственным методом для выявления гастрита, в том числе атрофического. С помощью эндоскопии можно определить преимущественную топографию поражения, тяжесть воспалительных и атрофических изменений СОЖ, но данная процедура является инвазивной методикой, что затрудняет широкое ее применение в диагностике хронических гастритов.

Атрофия СОЖ может быть верифицирована не только путем морфологического исследования биоптатов из различных отделов желудка, а и косвенно по определению уровней пепсиногена в крови [7]. По определению уровня сывороточного пепсиногена I и/или соотношения пепсиногена I к пепсиногену II в крови можно судить об атрофии СОЖ в дне и теле желудка [22,24]. Современные тестовые системы позволяют не только определить наличие атрофических изменений в СОЖ, но и разграничить тотальное поражение желудка или только его антральный отдел, что дает нам возможность прогнозировать дальнейшее развитие этой патологии, и ее возможные осложнения.

При преобладающем поражении слизистой антрального отдела желудка, *H.pylori*-ассоциированный гастрит является предшественником язвенной болезни [16]. В случае развития атрофического гастрита с поражением тела желудка уменьшается секреция соляной кислоты и соответственно значительно уменьшается риск развития пептической язвы, но увеличивается риск развития рака желудка.

Финскими исследователями на основании многолетних фундаментальных медицинских исследований разработана тестовая панель "GastroPanel" ("Гастро-



Панель"). С помощью этой тестовой панели, по анализу крови, можно определить состояние и функциональную активность, как всей слизистой оболочки желудка, так и отдельной ее части (например, антрального отдела или тела желудка). На основании уровней сывороточного пепсиногена I, гастрин-17 (G-17), а также выявления антител к H. pylori в крови можно определить, болен ли пациент гастритом, является ли гастрит атрофическим, и в какой области желудка локализованы атрофические изменения слизистой оболочки. Этот метод определения изменений СОЖ является неинвазивным, безопасным, удобным для пациента и лечащего врача, а с внедрением этого метода в работу лабораторий нашего города стал и общедоступным. В отличие от эндоскопии с дальнейшим гистологическим исследованием биоптатов СОЖ этот метод исключает субъективный подход, т.е. не зависит от профессиональной подготовки врача-эндоскописта и патоморфолога. Также следует отметить, что "GastroPanel", по сравнению с гастроскопией и биопсией, более чувствительный метод, что позволяет выявить значительно меньшие, т.е. более ранние, изменения СОЖ [14,21], что особенно важно в выявлении предраковых изменений СОЖ.

Как известно, пепсин, предшественником которого является пепсиноген, принимает активное участие в процессах пищеварения. В просвете желудка пепсиноген метаболизируется в активный пепсин. Часть пепсиногена всасывается и поступает в кровоток. Выделяют пепсиноген I и пепсиноген II. Пепсиноген I вырабатывают только главные клетки желудка, которые находятся в теле желудка. Пепсиноген II вырабатывается всеми железами желудка. Концентрация пепсиногена I в сыворотке здорового человека (т.е. при отсутствии атрофии СОЖ) приблизительно в 6 раз выше, чем пепсиногена II. При развитии атрофии в слизистой оболочке тела желудка уменьшается количество пепсиногена I (биомаркер поражения слизистой тела желудка), тогда как содержание пепсиногена II в крови практически не меняется. Поэтому уровень сывороточного пепсиногена I и/или соотношение пепсиногена I к пепсиногену II надежно отражает степень атрофии именно тела желудка, где расположены главные клетки или железы желудка [22,24].

Гастрин синтезируется G-клетками, расположенными в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, и затем поступает в системный кровоток. Существует несколько форм гастрин. Наиболее физиологически активным гормоном является G-17, синтезируемый G-клетками, которые находятся в антральном отделе желудка (биомаркер поражения слизистой антрального отдела). Гастрин оказывает стимулирующий эффект на секрецию соляной кислоты, причем G-17 в 6 раз активней в этом отношении по сравнению с другой

формой гастрин – G-34, который синтезируется в двенадцатиперстной кишке. Наиболее активными стимуляторами секреции гастрин в кровоток являются тонус блуждающего нерва, гастринвысвобождающий пептид (бомбезин), растяжение антральной части желудка, а также богатая белком пища. Уровень G-17 в крови максимально повышается в течение 20 минут после приема обогащенной белком пищи. Уровень pH ниже 2,5 тормозит секрецию гастрин G клетками, тем самым, участвуя в регуляции кислотовыделения.

Исследовать секрецию G-17 можно при помощи простого теста белковой стимуляции. При этом уровень G-17 определяется в сыворотке крови натощак и после приема пищи, обогащенной белком. Если сывороточный гастрин не повышается в результате белковой или иной стимуляции, это является признаком потери гастринсекретирующих клеток, т.е. атрофии слизистой антрального отдела желудка.

Также заключение о состоянии слизистой оболочки антрального отдела желудка возможно, одновременно исследуя уровень сывороточного гастрин и выработку соляной кислоты [17]. При развитии атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка и соответственно утратой G клеток сывороточный уровень гастрин остается очень низким даже при наличии гипохлоргидрии или ахлоргидрии.

Следующим диагностическим маркером тестовой панели является выявление антител к H. pylori. Инфекция, вызванная H. pylori, занимает одно из первых мест в мире по распространенности. В настоящее время H. pylori официально признано причиной 100% случаев хронического гастрита типа В (около 90% среди всех форм гастритов), 70-80% язвенных поражений желудка и 90-100% язвы двенадцатиперстной кишки [4,5]. Несомненно связь H. pylori с редкой формой злокачественной опухоли желудка – MALT-лимфомой. Кроме этого, H. pylori инфекция способствует возникновению некардиального рака желудка [1,10,11].

Главной этиологической причиной хронического гастрита является инфекция H. pylori [11,18,19]. Примерно у половины больных без лечения хронический гастрит прогрессирует до атрофического гастрита [20]. Значительно реже атрофический гастрит может также возникать по причине аутоиммунного заболевания [4].

Самым убедительным доказательством роли H. pylori в патогенезе пептической язвы является положительная динамика в течение заболевания после проведения эрадикационной терапии. Прием антисекреторных препаратов быстро и эффективно заживляет язву, но сразу после окончания их приема наблюдается рецидив. Результаты многочисленных исследований подтверждают, что после успешного заживления дуоденальной язвы в течение первых 12 месяцев ре-



цидив наблюдается примерно у 80% лиц, а через 1-2 года после окончания лечения он достигают 100%. Эрадикационная терапия значительно уменьшает частоту последующих обострений язвенной болезни. Так, в двойном слепом мультицентрическом исследовании GU-MACH показано, что после проведения эрадикационной терапии в течение 6 месяцев не отмечено рецидивов язв желудка, тогда как после лечения только антисекреторными препаратами рецидивы наблюдались у 20% исследуемых лиц [12]. В другом мультицентрическом исследовании Munich Duodenal Ulcer Trial изучалась частота возникновения рецидивов дуоденальных язв в течение 5 лет. В ходе наблюдения было установлено, что у лиц после проведения эрадикации рецидивы возникали у 9% пациентов, тогда как после лечения антисекреторными препаратами без эрадикационной терапии - у 81,7% [13].

Диагностика АГ является важным моментом в предупреждении рака желудка. Внедрение в широкую практику тестовой панели позволит в более ранние сроки с охватом большего количества населения диагностировать предраковые заболевания желудка, куда вне сомнения относится и АГ, и соответственно как можно раньше оказывать действенную помощь в предупреждении этой тяжелой патологии.

Вместе с тем, следует помнить, что тестовая панель является скрининговой методикой. И в случае подозрения на специфические изменения СОЖ или пищевода (опухоль, язва, рефлюкс-эзофагит, пищевод Баррета и др.) необходимо проведение эндоскопии с биопсией и других необходимых исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва, Триада-Х, 1998 г.
- Бабак О.Я., Протас Ю.В. Хронический атрофический гастрит - точка отсчета начала канцерогенеза // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - №5. - С. 9-14.
- Гриценко И.И., Степанов Ю.М. Предраковая сущность атрофического гастрита. Роль *Helicobacter pylori* в гастроканцерогенезе // Український терапевтичний журнал. - 2001. - №3. - С. 15-18.
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Хронический гастрит: современные представления, принципы диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. - 2001. - №2. - С. 54-60.
- Передерий В.Г., Ткач С.М. Современные представления о причинах возникновения и лечении язвенной болезни // Мистецтво лікування. - 2003. - №2. - С. 9-13.
- Передерий В.Г., Ткач С.М., Кляритская И.Л. *Helicobacter pylori* и рак желудка // Сучасна гастроентерол. і гепатол. - 2000. - №2. - С. 11-12.
- Руденко Н.Н., Томаш О.В., Сибилев А.В. Рак желудка (взгляд гастроэнтеролога) // Мистецтво лікування. - 2007. - №5. - С. 36-41.
- Степанов Ю.М. Хронічний гастрит: клініко-біохімічні та морфо-функціональні аспекти формування диспластичних змін слизової оболонки шлунка / автореферат на здобуття наукового ступеня д.м.н./ Запоріжжя, 2002. - 36 с.
- Степанов Ю.М., Будзак І.Я., Кононов І.М., Косинська С.В. Лікування хронічного гастриту з секреторною недостатністю // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - №2. - С. 4-7.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: Multistep and multifactorial process // Cancer. Res. - 1992. - Vol.52. - P.6735-6742.
- Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Summary of the Maastricht 3 2005 Consensus Report // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - №5. - С.84-90.
- Malferttheiner P., Bayerdorffer E., Diете U. The GU-Mach study: the effect of 1-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection in patient with gastric ulcer // Aliment. Pharmacol. Ther. - 1999. - Vol. 13. - P. 703-712.
- Mannes G.A., Bayerdorffer E., Hochter W. Decreased relapse rate after antibacterial treatment of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcers. Munich duodenal ulcer trial. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 1993. - Vol. 5. - P. 145-153.
- Nicolini G., Zagari R., Pozzato P. et al. Diagnosis of atrophic gastritis based upon a combination of three non-invasive tests: Preliminary results of the Loiano-Monghidoro project // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2002. - Vol. 17(Suppl): A264.
- Sipponen P., Kekki M., Haapakoski J., Ihamaki I., Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data // Int. J. Cancer. - 1985. - Vol. 35. - P. 173-177.
- Sipponen P., Seppala K., Aarynen M., Helske T., Kettunen P. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with chronic gastritis // Gut. - 1989. - Vol. 30. - P.922-929.
- Sipponen P., Valle J., Varis K. et al. Fasting levels of serum gastrin in different functional and morphological states of the antro-fundal mucosa. An analysis of 860 subjects // Scand. J. Gastroenterol. - 1990. - Vol. 25. - P. 513-519.
- Sung J.J.Y., Lin S.R., Ching J.Y.L et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H.pylori* infection: a prospective, randomized study // Gastroenterology. - 2000. - V.119. - P. 7-14.
- Takahashi S., Igarashi H., Masubuchi N et al. *Helicobacter pylori* and the development of atrophic gastritis // Nippon Rinsho. - 2003. - Vol. 51(12). - P. 3231-3235.
- Valle J., Kekki M., Sipponen P., Ihamaki T., Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis: Results of a 32-year follow-up study // Scand. J. Gastroenterol. - 1996. - Vol. 31. - P. 546-550.
- Vaananen H., Vauhkonen M., Helske T. et al. Non-Endoscopic Diagnosis of Atrophic Gastritis with a Blood Test. Correlation between Gastric Histology and Serum



- Levels of Gastrin-17 and Pepsinogen I. a Multicenter Study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2003. - Vol. 15. - P. 885-891.
22. Varis K., Sipponen P., Laxen F. Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia // Scand. J. Gastroenterol. - 2000. - Vol. 35. - P. 950-956.
23. Wong B.C.Y., Lam S.K., Wong W.M. et al. // Eradication of *H. pylori* infection significantly slows down the progression of precancerous lesions in high risk population: a 5 year prospective randomized study // Gastroenterology. - 2001. - Vol. 122 (Suppl. 1). - P. A588.
24. Yoshihara M., Sumii K., Haruma K. Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects // Am. J. Gastroenterol. - 1998. - Vol. 93. - P. 1090-1096.

Поступила 15.01.2008г.

В.В. Сиволап, О.І. Олійник, О.О. Кремзер, І.М. Шевченко

**Неінвазивна діагностика хронічного атрофічного гастриту**

В статті наведені літературні данні про неінвазивну діагностику атрофічного гастриту як скринінгового методу виявлення передракового стану шлунка. За допомогою тестової панелі "GastroPanel", за аналізом крові з дослідженням рівнів пепсиногена I, гастрин-17 та визначення антитіл до *Helicobacter pylori* можливо визначити стан і функціональну активність як всієї слизової оболонки шлунка, так і окремої її частини (наприклад, антрального відділу чи тіла шлунка).

**Ключові слова:** атрофічний гастрит, пепсиноген I, гастрин-17, *Helicobacter pylori*

V.V. Sivolap, A.I. Oleynik, A.A. Kremzer, I.N. Shewchenko

**Heart rate variability in the patients with peptic ulcer before and after treatment**

Literary data about noninvasive diagnostics atrophic gastritis, as screening method of revealing of a precancer condition of a stomach are cited in article. By means of test panel "GastroPanel", under the analysis of blood with definition of levels serum pepsinogen I, gastrin-17 and to revealing of antibodies to *Helicobacter pylori* it is possible to define a condition and functional activity, both all mucous membrane of a stomach, and its separate part (for example, antral department or a body of a stomach).

**Key words:** atrophic gastritis, pepsinogen I, gastrin-17, *Helicobacter pylori*

**Сведения об авторах:**

**Сиволап В.В.**, д.мед.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ;

**Олійник А.І.**, к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ;

**Кремзер А.А.**, к.мед.н., ассистент кафедры клинической фармакологии, фармации и фармакотерапии ЗГМУ;

**Шевченко И.Н.**, к.мед.н., ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

**Адрес для переписки:**

Сиволап Виталий Викторович, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского 26, ЗГМУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.р. (0612) 33-60-48