

ДИАГНОСТИКА АТРОФИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА СЕРОЛОГИЧЕСКИМ МЕТОДОМ У БОЛЬНЫХ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ

МАКАРЕНКО Е.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет», кафедра терапии № 2

Резюме. Целью работы явилось изучение возможностей серологической диагностики атрофии слизистой оболочки желудка у больных дуоденальной язвой до проведения эрадикации хеликобактерной инфекции и через год после лечения.

Обследовано 80 пациентов (19 женщин и 61 мужчина) с дуоденальной язвой до и после проведения эрадикации. Средний возраст больных составил $42,5 \pm 10,2$ лет, длительность заболевания – от 3 до 15 лет. У всех пациентов была верифицирована хеликобактерная инфекция. Серологическую диагностику атрофического гастрита проводили по диагностическому алгоритму с использованием результатов определения уровней гастрин-17, пепсиногена I, и анти-тел к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови с помощью тестовой системы «GastroPanel» (Biohit Pic, Финляндия). Результаты сравнивали с данными референтного метода – морфологического исследования гастробиоптатов.

Точность серологического метода диагностики атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных гастродуоденальной язвой до проведения эрадикации *H. pylori* составила 66,3%, в области тела желудка – 61,3%.

Между группой пациентов с эрадикацией *Helicobacter pylori* и группой больных с отсутствием эрадикации до и после проведения лечения не выявлено статистических отличий по точности диагностики атрофии слизистой оболочки антрального отдела. В группе пациентов дуоденальной язвой с эрадикацией *Helicobacter pylori* атрофия слизистой оболочки тела желудка диагностировалась с более высокой точностью (82,3%), чем у больных с сохранившейся хеликобактерной инфекцией (50,0%).

Таким образом, возможно использование стандартного алгоритма серологической диагностики атрофии слизистой оболочки желудка у больных дуоденальной язвой до и после эрадикации *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: дуоденальная язва, гастрин-17, пепсиноген I, атрофический гастрит, серологический диагноз, *Helicobacter pylori*.

Abstract. Serum levels of pepsinogen I, postprandial gastrin-17 and *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) antibodies can be used in non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis. The aim of the study was to assess the accuracy, sensitivity and specificity of the serological diagnosis of atrophic gastritis compared to endoscopy and gastric biopsies among patients with non-atrophic gastritis, atrophic gastritis, duodenal and gastric ulcer in the region with high prevalence of *H.pylori* infection. One

hundred sixty patients with gastroduodenal diseases were assayed by “Gastropanel” (BioHit, Finland) using specific monoclonal antibodies. Standard test-panel algorithm was employed. The accuracy of the serological diagnosis of atrophic antrum gastritis was 65,4%, atrophic corpus gastritis was 61,6%. If localization of gastritis was ignored fact of the presence of atrophic gastritis may diagnosed by serology method with accuracy 68,8%. Atrophic gastritis can be diagnosed non-endoscopically with a test panel composing of serum assays of pepsinogen I, postprandial gastrin-17 and *H.pylori* antibodies.

Key words: duodenal ulcer, gastrin-17, pepsinogen I, atrophic gastritis, serological diagnosis, *Helicobacter pylori*.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет кафедра терапии № 2 ФПК и ПК, р.тел. 221997, 212292. - Макаренко Е.В.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) приводит к развитию таких заболеваний, как хронический гастрит, гастродуоденальные язвы, MALT-лимфома и рак желудка [2, 10]. Микроорганизм *H. pylori*, населяющий в течение многих лет слизистую оболочку желудка (СОЖ), способствует возникновению вначале неатрофического антрального гастрита с последующим появлением атрофии, распространяющейся на тело желудка.

Ведущим методом диагностики атрофических гастритов (АГ) остается морфологическое исследование гастробиоптата. В настоящее время осуществляется поиск неинвазивных скрининговых методов диагностики предопухоловых изменений желудка, к которым относится атрофия СОЖ. Перспективным методом считается серологическая диагностика АГ на основе изучения уровня гастрин-17, пепсиногенов I и II и антител к *H. pylori* в сыворотке крови, так называемая серологическая гастробиопсия. Этот метод может быть успешно использован для скринингового обследования населения в целях выявления выраженных атрофических изменений СОЖ [8, 18].

Гастрин-17 (Г-17) вырабатывается G-клетками антрального отдела желудка и его уровень снижается при атрофии слизистой оболочки (СО) в этом отделе. В случае атрофии СО тела желудка при отсутствии антральной атрофии содержание Г-17 возрастает в связи с включением механизма отрицательной обратной связи. Атрофия СО тела желудка приводит к снижению количества сывороточного пепсиногена I (ПГ I), который продуцируется расположенными там главными клетками [11, 15]. Повышение уровня антител IgG к *H. pylori* (АТ к *H. pylori*) свидетельствует о наличии хеликобактерной инфекции и, соответственно, хеликобактерного гастрита. На основании различных показателей содержания в сыворотке крови Г-17, ПГ I и АТ к *H. pylori* и их сопоставления с

морфологическими данными разработан алгоритм серологической диагностики различных вариантов хронического гастрита с учетом локализации поражения [3,18]. В настоящее время алгоритм стал общепризнанным и применяется для диагностики АГ неинвазивным методом с использованием коммерческих наборов.

Ранее не проводилась оценка диагностической ценности серологической гастробиопсии у пациентов с дуоденальной язвой (ДЯ) до и после проведения эрадикации *H. pylori*.

Целью работы явилось изучение возможностей серологической диагностики атрофии СОЖ у больных ДЯ до проведения эрадикации хеликобактерной инфекции и через год после лечения.

Методы

Обследовано 80 пациентов (19 женщин и 61 мужчина) с ДЯ до и после проведения эрадикации. Средний возраст больных составил $42,5 \pm 10,2$ лет, длительность заболевания – от 3 до 15 лет. У всех пациентов до лечения была верифицирована хеликобактерная инфекция на основании положительного результата быстрого уреазного теста и морфологического исследования гастробиоптата.

Для морфологического исследования во время ФЭГДС получали 2 биоптата из середины антрального отдела желудка и 2 – из середины тела желудка. Окраска препаратов осуществлялась гематоксилин-эозином, по Гимзе, ШИК-реакцией и альциановым синим (pH=1,0 и pH=2,5). Описание гистологических препаратов проводилось в соответствии с Хьюстонской модификацией Сиднейской системы [5, 7] с использованием визуально-аналоговой шкалы. Градации оценок включали: 0, 1, 2 и 3 балла. Для экспресс-диагностики наличия хеликобактерной инфекции проводился быстрый уреазный тест полуколичественной тест-системой «ProntoDry» (MIC, Швейцария) с биоптатом, полученным из антрального отдела желудка.

Уровни Г-17, ПГ I и АТ к *H. pylori* в сыворотке крови определяли с помощью тестовой системы «GastroPanel» (Biohit Pic, Финляндия). Тесты основаны на технологии иммуноферментного анализа [18]. При проведении исследования соблюдались следующие условия: больные не принимали антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы и H₂-блокаторы) в течение недели до начала исследования, а антацидные препараты и прокинетики – за день до исследования. Кровь забирали из локтевой вены дважды объемом по 10 мл: утром натощак и через 20 минут после приема стандартного белкового завтрака (Biohit Pic, Финляндия), содержащего 10 г протеина. Сразу после забора крови пробирки помещали в емкость со льдом для охлаждения. Кровь центрифугировали в течение 15 минут со скоростью 2000 g. Сыворотку замораживали и хранили до начала работы с образцами при температуре – 20°C. В алгоритме диагностики АГ использовались значения постпрандиального сывороточного уровня Г - 17.

При серологической диагностике тип хронического гастрита определяли по диагностическому алгоритму [3, 18], представленному на рисунке (рис. 1). Оценка атрофии проводилась для антрального отдела и тела желудка.

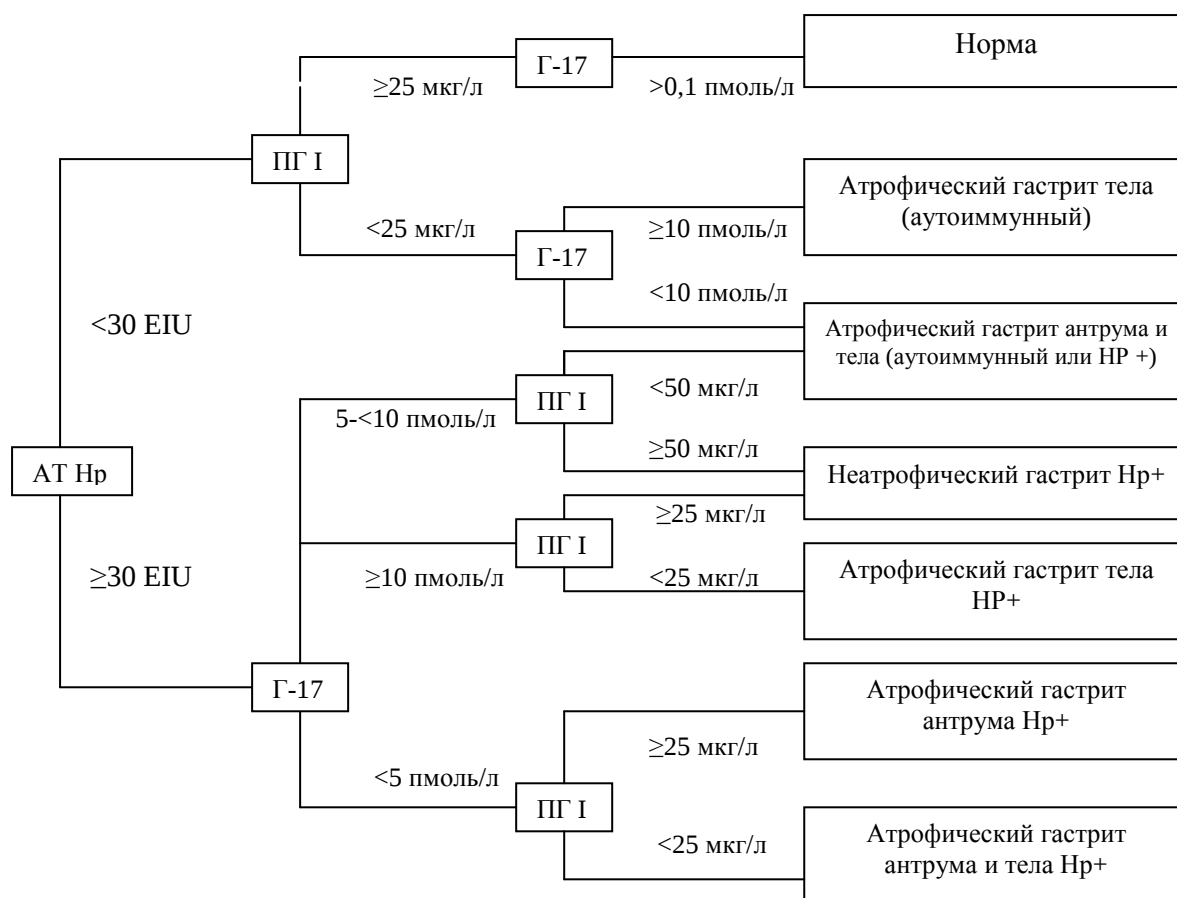


Рис. 1. Алгоритм диагностики хронического гастрита при использовании тестовой системы «GastroPanel» [3].

Примечание: АТ Нр – антитела к *H. pylori*, Г-17 – гастрин-17, ПГ I – пепсиноген I.

Эрадикационная терапия основывалась на рекомендациях Маастрихтского Консенсуса II [2, 10]. Наряду с классической тройной терапией 1-й линии, включавшей ингибитор протонной помпы, кларитромицин и амоксициллин, часть больных использовала схемы терапии, состоящие из коллоидного субцитрата висмута, амоксициллина, фуразолидона и омепразола (или без последнего) [4]. Через год после лечения наличие *H. pylori* оценивали по результатам быстрого уреазного теста и результатам гистологического исследования. При отсутствии эрадикации *H. pylori* оба теста оставались положительными. Повторную диагностику АГ серологическим и морфологическим методом осуществляли через год после лечения. Референтным методом диагностики атрофии СОЖ считали морфологическое исследование гастробиоптата.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием U-теста Mann-Whitney, критерия корреляции Spearman и критерия χ^2 Fish-

er с помощью пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc., Okla., USA). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Определялись общепринятые диагностические характеристики: чувствительность, специфичность и точность диагностики [1].

Результаты

По результатам лечения, проведенного у 80 больных ДЯ было выделено две группы пациентов: с успешной эрадикацией и отсутствием эрадикации микроорганизма *H. pylori*.

Полученные данные свидетельствуют о том, что через год после проведения терапии у пациентов с успешной эрадикацией *H. pylori* произошли положительные изменения серологических показателей (табл 1). Снизился уровень АТ к *H. pylori* в 2,1 раза, содержание Г-17 на 37,3% и ПГ I на 26,2%. Атрофия СО антрального отдела желудка по данным морфологического исследования уменьшилась на 27,2%. Выраженность атрофии СО тела желудка статистически значимо не изменилась, несмотря на тенденцию к улучшению этого параметра. В группе пациентов с отсутствием эрадикации *H. pylori* достоверных изменений биохимических и морфологических показателей не произошло, за исключением снижения уровня АТ к *H. pylori* на 14,6%.

Таблица 1

Серологические и морфологические показатели в группах обследованных больных

Пациенты с дуоденальной язвой		Количество больных	Серологические показатели			Степень атрофии СОЖ (в баллах)	
			Антитела IgG к <i>H. pylori</i> (EIU) $M \pm \sigma$	Гастрин-17 (пмоль/л) $M \pm \sigma$	Пепсиноген I (мкг/л) $M \pm \sigma$	Антрум $M \pm \sigma$	Тело $M \pm \sigma$
Пациенты с успешной эрадикацией <i>H. pylori</i>	показатели до лечения	62	90,36±34,15	2,95±1,88	110,12±30,80	1,14±0,83	0,41±0,69
	показатели после лечения	62	42,83±25,35 $p < 0,001$	1,85±2,17 $p < 0,001$	81,18±34,48 $p < 0,001$	0,83±0,70 $p = 0,009$	0,25±0,58 $p = 0,137$
Пациенты с отсутствием эрадикации <i>H. pylori</i>	показатели до лечения	18	85,48±39,03	1,93±1,89	113,22±38,14	1,19±0,57	0,67±0,71
	показатели после лечения	18	73,04±32,69 $p = 0,239$	1,79±1,40 $p = 0,814$	111,75±57,20 $p = 0,814$	0,96±0,78 $p = 0,423$	0,78±0,89 $p = 1,000$

Примечание: p – статистическая значимость различий до и после лечения.

На основе полученных результатов морфологического и серологического анализов была оценена возможность серологической гастробопсии после проведения эрадикации хеликобактерной инфекции у пациентов с ДЯ.

Точность серологической диагностики атрофии СО антрального отдела желудка у больных ДЯ до эрадикации *H. pylori* составила 66,3%, после эрадикации – 61,3% (табл. 2). Отсутствовали статистически значимые отличия в точности диагностики антральной атрофии у пациентов с ДЯ до и после проведения эрадикации *H. pylori* ($p > 0,1$). Между группой пациентов с успешной эради-

каций *H. pylori* и группой больных с отсутствием эрадикации до и после проведения лечения не выявлено достоверных отличий по точности диагностики атрофии СО антрального отдела ($p>0,1$).

Таблица 2

Показатели диагностики атрофии слизистой оболочки желудка серологическими методами

Пациенты с дуоденальной язвой		Количество больных	Количество случаев								Показатели в %									
			Истинно-положительные		Истинно-отрицательные		Ложно-положительные		Ложно-отрицательные		Анtrum					Тело				
			Анtrum	Тело	Анtrum	Тело	Анtrum	Тело	Анtrum	Тело	С	Ч	Т	ПЦ ОР	ПЦ ПР	С	Ч	Т	ПЦ ОР	ПЦ ПР
Вся группа	до лечения	80	51	0	2	49	15	0	12	31	11,8	81,0	66,3	14,3	77,3	100,0	-	61,3	61,3	-
	после лечения	80	33	0	17	60	9	0	21	20	65,4	61,1	62,5	44,7	78,6	100,0	-	75,0	75,0	-
Пациенты с успешной эрадикацией <i>H. pylori</i>	до лечения	62	37	0	2	41	14	0	9	21	12,5	80,4	62,9	18,2	64,9	100,0	-	66,1	66,1	-
	после лечения	62	24	0	12	51	8	0	18	11	60,0	57,1	58,1	40,0	75,0	100,0	-	82,3	82,3	-
Пациенты с отсутствием эрадикации <i>H. pylori</i>	до лечения	18	14	0	0	8	1	0	3	10	-	82,4	77,8	0	93,3	100,0		44,4	44,4	-
	после лечения	18	10	0	3	9	2	0	3	9	60,0	76,9	72,2	50,0	83,3	100,0	-	50,0	50,0	-

Примечание: С – специфичность; Ч – чувствительность; Т – точность; ПЦОР – предсказательная ценность отрицательного результата; ПЦПР – предсказательная ценность положительного результата. * – Оценка показателей диагностики атрофии невозможна в связи с ее отсутствием в данной группе.

Точность диагностики атрофии СО тела желудка в группе больных ДЯ ДЯ после проведения эрадикации хеликобактерной инфекции повысилась с 61,3% до 75,0%, но статистически незначимо ($\chi^2 = 2,88$, $p=0,090$). После лечения в группе пациентов ДЯ с успешной эрадикацией *H. pylori* атрофия СО тела

желудка диагностировалась с более высокой точностью, чем у больных с сохранившейся хеликобактерной инфекцией ($\chi^2 = 6,12$, $p=0,013$).

Обсуждение

Полученные в проведенном исследовании результаты позволяют считать, что серологическая диагностика атрофии СОЖ у больных ДЯ возможна, и точность серологической гастробиопсии сопоставима с результатами, представленными другими авторами [3, 6, 18].

Заслуживает внимания анализ случаев неверной серологической диагностики АГ. Наличие ложноотрицательных результатов серологической диагностики антральной атрофии в 4 случаях из 12 до проведения эрадикации *H. pylori* и в 19 случаях из 21 после проведения терапии связано с тем, что у данных пациентов уровень АТ к *H. pylori* был ниже 38 ЕІU, порогового значения, используемого в предложенном алгоритме. В этих случаях меняется направление диагностического алгоритма.

В 8 случаях до лечения и в 2 случаях после проведения эрадикации хеликобактерной инфекции ложноотрицательная диагностика антральной атрофии была связана с относительно высоким (выше 5 пмоль/л) уровнем сывороточного Г-17. В 15 случаях до эрадикационной терапии и в 9 случаях после проведенного лечения ложноположительные результаты диагностики атрофии СО антрального отдела были, напротив, связаны с низким (меньше 5 пмоль/л) уровнем Г-17.

Причиной ложноотрицательной и ложноположительной диагностики атрофии СО антрального отдела желудка может быть разнонаправленное влияние нескольких факторов на секрецию Г-17. Атрофические изменения в СО антрального отдела желудка сопровождаются снижением сывороточного уровня Г-17, а атрофия в теле желудка по механизму обратной связи приводит к увеличению его содержания в крови. Присутствие в антруме хеликобактерной инфекции сопровождается развитием там воспаления и стимулирует выделение Г-17 из G-клеток. В то же время повышенная кислотопродукция, характерная для ДЯ, оказывает угнетающее влияние на продукцию Г-17 [12, 13].

Полученное повышение точности диагностики атрофии СО тела желудка у пациентов с эрадикацией хеликобактерной инфекцией связано с увеличением числа истинноотрицательных результатов и уменьшением ложноотрицательных. Следует отметить, что в группе больных ДЯ отсутствовали истинноположительные и ложноположительные ответы при серологической диагностике атрофии СО тела желудка, так как в сыворотке крови всех обследованных пациентов содержание ПГ I было выше пороговых значений, предусмотренных алгоритмом. Ложноотрицательная диагностика атрофии СО тела желудка была у 31 пациента из 80 до лечения и 20 человек из 80 после эрадикационной терапии. Это может быть связано с тем, что у обследованных нами пациентов с ДЯ отсутствовали тяжелые атрофические изменения в СО тела желудка (атрофия СО тела желудка более 1 балла имела только у 11 из 80 пациентов ДЯ) и сохранилась на достаточном уровне продукция ПГ I. Кроме того, развивающееся

в ответ на присутствие *H. pylori* воспаление, способствует продукции цитотоксических факторов, приводящих к повреждению клеток и, вероятно, повышению сывороточного уровня ПГ I [9]. Следует учесть и тот факт, что *H. pylori* вырабатывает аммиак, стимулирующий секреторные клетки СО желудка. Относительно высокая частота ложноотрицательной диагностики желудочной атрофии тела по уровню ПГ I отмечена рядом исследователей [16, 17].

Причиной увеличения истинноотрицательных результатов по атрофии СО тела желудка могут явиться два механизма: первый – истинное восстановление состояния СОЖ и уменьшение атрофии после устранения *H. pylori*, второй – снижение степени активности, воспаления и устранение отека СОЖ, что приводит к увеличению количества желез в поле зрения при морфологической оценке биоптата.

В то же время, референтный метод – гастробиопсия – не является абсолютно точным. Если серологическая гастробиопсия является интегративным показателем состояния СОЖ, то гастробиоптат отражает лишь доли процента поверхности желудка. Поэтому при мультифокальном (очаговом) атрофическом гастрите результаты морфологического исследования нередко могут являться ошибочными [3].

Таким образом, достаточно высокий уровень точности серологической диагностики атрофии слизистой оболочки желудка у больных ДЯ, позволяет использовать стандартный алгоритм у этих пациентов до и после эрадикации *H. pylori*.

Заключение

1. Точность серологического метода диагностики атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка у больных дуоденальной язвой до проведения эрадикации *H. pylori* составила 66,3%, в области тела желудка – 61,3%.

2. Между группой пациентов с успешной эрадикацией *H. pylori* и группой больных с отсутствием эрадикации до и после проведения лечения не выявлено статистически значимых отличий по точности диагностики атрофии СО антрального отдела.

3. В группе больных ДЯ с успешной эрадикацией *H. pylori* атрофия СО тела желудка диагностировалась с более высокой точностью (82,3%), чем у больных с сохранившейся хеликобактерной инфекцией (50,0%).

Литература

1. Власов, В. В. Эффективность диагностических исследований / В. В. Власов. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.

2. Какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, нужны в России? Анализ основных положений Маастрихтского соглашения-2. / В. Т. Ивашкин, В. А. Исаков, Т. Л. Лапина // Библиотека последипломного образования. – М., 2000.

3. Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрин-17 и пепсиногена I в сыворотке /

Х. Ваананен [и др.] // Клини. Перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 4. – С. 26-32.

4. Пиманов, С. И. Анализ эффективности протоколов эрадикации инфекций *Helicobacter pylori* / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко // Рецепт. – 2005. – № 1. – С. 19-23.

5. Хронический гастрит / Л. И. Аруин [и др.]. – Амстердам, 1993. – 362 с.

6. «Serological biopsy» in first-degree relatives of patients with gastric cancer affected by *Helicobacter pylori* infection / F. Di Mario [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 28. – P. 1223-1227.

7. Classification and grading of gastritis. The Updated Sydney System / M. F. Dixon [et al.] // Amer. J. Surg. Pathol. – 1996. – Vol. 20, N 10. – P. 1161-1181.

8. Comparison Between Serology and Histology in the Diagnosis of Advanced Gastric Body Atrophy A Study in a Dutch Primary Community / A. Korstanje [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 42. – P. 18-22.

9. Correlation between serum pepsinogen levels and gastric mucosal histological findings before and after *Helicobacter pylori* eradication therapy / T. Kawai [et al.] // Dig. Endosc. – 2004. – Vol. 16. – P. 122-128.

10. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 167-180.

11. Diagnosis of atrophic body gastritis in Chinese patients by measuring serum pepsinogen / K. W. U.Chun [et al.] // Chinese J. Dig. Dis. – 2004. – Vol. 5. – P. 22-27.

12. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in atrophic gastritis type A / O. Muller, T. Kircher, H. K. Muller-Hermelink // Amer. J. Surg. Pathol. – 1987. – Vol. 11. – P. 909-917.

13. Hypergastrinemia after *Helicobacter pylori* infection is associated with bacterial load and related inflammation of the oxyntic corpus mucosa / C.-H. Chuang [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 19. – P. 988-993.

14. Invasive and non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis: a comparative study / V. D. Pasechnikov [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40. – P. 297-301.

15. Role of *Helicobacter pylori* and autoimmunity in serological atrophic corpus gastritis in a Dutch primary care community / A. Korstanje.[et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006 – Vol. 18. – P. 911-916.

16. Screening markers for chronic atrophic gastritis in Chiapas, Mexico / C. Ley [et al.] // Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2001. – Vol. 10. – P. 107-112.

17. Serological markers for gastric atrophy in asymptomatic patients infected with *Helicobacter pylori* / C. Ricci [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 1910-1915.

18. Diagnosis of atrophic gastritis from serum sample / P. Sipponen [et al.] // Clin. Lab. – 2002. – Vol. 48. – P. 505-515.