

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

МИХАЙЛОВА Е.И.*, ПИМАНОВ С.И.**, ВОРОПАЕВ Е.В.*

*УО «Гомельский государственный медицинский университет»,**
*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»***

Резюме. Гастродуоденальные язвы – широко распространенное заболевание. Клинические проявления данной патологии неспецифичны. Применяемые для диагностики фиброгастроскопия и рентгеноскопии желудка и двенадцатиперстной кишки технически достаточно сложны, в известной степени инвазивны, поэтому необходимы дальнейшие исследования для создания новых неинвазивных и высоко экономичных скрининговых методов диагностики этого заболевания. Целью нашего исследования явилось изучение возможности определения калпротектина и скрытой крови в кале в качестве фекальных маркеров в неинвазивной диагностике гастродуоденальных язв. В результате исследования установлено, что уровень фекального калпротектина достоверно выше при гастродуоденальных язвах, чем при функциональной диспепсии, но не отличается от такового при раке желудка. Тест высоко специфичен, а по чувствительности превосходит гемоккульт-тест и иммунохимический тест на скрытую кровь в кале. Гемоккульт-тест обладает большей чувствительностью и специфичностью в диагностике гастродуоденальных язв, чем иммунохимический тест на скрытую кровь в кале. Совместное определение калпротектина и скрытой крови в кале, повышая чувствительность, несколько снижает специфичность метода. Полученные нами данные интересны в плане дальнейших исследований с целью создания скринингового теста для выявления органической патологии желудка.

Ключевые слова: гастродуоденальные язвы, фекальный калпротектин, гемоккульт-тест, иммунохимический тест на скрытую кровь в кале.

Abstract: Gastroduodenal ulcer is a widely prevailing disease. Clinical signs of the pathology are not typical. Fibrogastrosocopy and x-ray used for the diagnostics of the disease are rather complicated technically and small-invasive to a known degree, that is why it is necessary to further investigate new non-invasive and highly economic screening methods of diagnostics. The aim of the present study is to investigate the possibility of combined use of the fecal calprotectin and different methods of occult blood feces analyses (hemoccult and immune-chemical occult blood feces analyses) as a noninvasive method in the diagnostic of gastroduodenal ulcers. It was revealed that level of the fecal calprotectin is reliably higher at gastroduodenal ulcers than at gastric dyspepsia but does not differ from that at gastric cancer. The analysis is highly specific and exceeds hemoccult and immune-chemical occult blood feces analyses by their sensitivity. Hemoccult analysis is much more specific and sensitive than immune-chemical occult blood feces analysis. Combined use of fecal calprotectin and fecal occult blood tests reduces specificity but increases sensitivity of the me-

thod in the diagnostics of gastroduodenal ulcers. The data obtained display advances of the further investigation in this field for the development of a screening test for detection of organic pathology of stomach.

Key words: gastroduodenal ulcers, fecal calprotectin, immunechemical fecal occult blood test.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246 027, г. Гомель, ул. Головацкого, д. 21, кв. 81, тел. 29 646 52 06, e-mail: elena.mikhailova@tut.by - Михайлова Е.И.

Гастродуоденальные язвы широко распространенное заболевание. Полагают, что ими страдает от 7 до 10% взрослого населения земного шара [1]. На вскрытии язвы и рубцовые изменения в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, свидетельствующие об этой патологии, встречаются в 8–10%, а по данным отдельных авторов – даже в 20% случаев [2]. Несмотря на то, что в последние десятилетия появление в клинической практике Н₂-блокаторов, ингибиторов протонной помпы и антигеликобактерной терапии привело к значительным успехам в фармакотерапии гастродуоденальных язв, сохраняется высокая частота острых осложнений язв – кровотечений и перфораций, которые возникают у 25–30% больных гастродуоденальными язвами в течение 5–10 лет заболевания [3].

Кроме медико-социальной проблемы гастродуоденальные язвы вследствие частоты своей встречаемости, периодическим рецидивам и нередко осложнениям представляют и серьезную экономическую проблему, так как на лечение гастродуоденальных язв уходит значительная часть бюджета здравоохранения различных стран. Например, финансовые потери, связанные с гастродуоденальными язвами, только в 1997 году составили в США 5,65 млрд. долларов [4].

Как известно, гастродуоденальные язвы – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание, в механизме которого лежат сложные изменения нервных, гипоталамо-гипофизарных, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых и местных гастродуоденальных процессов, приводящих к изменению трофических процессов в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. В свою очередь, возникающий язвенный дефект представляет собой источник раздражения интерорецепторов, поддерживающий нарушение нейрогормональной регуляции. Таким образом, возникающий «порочный круг» обуславливает хроническое течение заболевания [5].

Ключевое значение в клинических проявлениях совершенно справедливо придается болевому синдрому [6]. «Основным симптомом в клинической картине обострения язвенной болезни являются боли», – писали еще в 1987 г. В.Х.Василенко, А.Л.Гребенев и А.А.Шептулин [7]. Однако обязательная манифестация болевого синдрома при гастродуоденальной язве характерна для пациентов, активно обратившихся к врачу амбулаторно и/или находящихся в стационаре опять же вследствие обращения из-за болей при очередном рецидиве

язвы [6]. В амбулаторных условиях значительно чаще встречаются пациенты, страдающие гастродуоденальными язвами с незначительным болевым синдромом и, возможно, с безболевым формой. Еще В.Х.Василенко и А.Л.Гребенев писали: «Язвенная болезнь не всегда проявляется болями, а иногда только изжогой, чувством переполнения в подложечной области ...» [8]. О.Н.Минушкин и соавт. несколько позже также отмечали: «Уже в описательный период изучения язвенной болезни было известно, что ... у части больных без «типичных» проявлений обнаруживается язва, ... только половина больных с рентгенологически и эндоскопически подтвержденными язвами предъявляют жалобы, свойственные этому заболеванию» [9]. В широко распространенном в мире руководстве для врачей «Гастроэнтерология», написанном известными английскими гастроэнтерологами S.Travis, R.Taylor и J.Misiewicz, указано, что «нельзя диагностировать язву на основании анамнеза или клинического исследования..., «типичная» язвенная боль не является специфичной... » [3].

В настоящее время гастродуоденальная язва еще больше изменила свое лицо, т.е. произошел дальнейший патоморфоз ее клинической картины. Уже около трети всех рецидивов стали бессимптомные или малосимптомные [6]. Установлено, что увеличение частоты диагностики рецидивов гастродуоденальных язв происходит по мере увеличения частоты проведения ФЭГДС: при проведении эндоскопии 2 раза в год рецидивы за год выявлялись у 11% больных, 6 раз в год – почти у 45% больных [10]. Около половины больных с острыми осложнениями язв не лечились ранее вообще, а почти все пациенты из другой половины не лечили адекватно последний рецидив, приведший к катастрофе [6].

Таким образом, для выбора оптимального варианта менеджмента больных для предупреждения развития осложнений гастродуоденальных язв требуется достаточно частое эндоскопическое исследование 2-4 раза в год как составная часть какого-то подобия активного диспансерного наблюдения [6]. В практических условиях такой вариант вряд ли достижим для всех категорий населения. Кроме экономических проблем в этом случае будет иметь значение отсутствие приверженности больных к обследованию. Применяемые для диагностики фиброгастроскопия и рентгеноскопии желудка технически достаточно сложны и обременительны. Поэтому осуществляются дальнейшие исследования для создания новых неинвазивных и высоко экономичных скрининговых методов диагностики желудочно-кишечной патологии. Одним из таких методов является исследование фекального калпротектина, который используется для неинвазивной диагностики воспалительных заболеваний кишечника. Учитывая, что уровень фекального калпротектина повышается при эрозивно-язвенных поражениях кишечника, можно предполагать изменение этого фекального маркера и при дуоденальных язвах. Гастродуоденальные язвы нередко сопровождаются, по крайней мере, минимальными кровотечениями, поэтому возможно получение положительного результата фекальных маркеров скрытой крови.

Целью нашего исследования явилось изучение диагностических возможностей определения калпротектина и скрытой крови в кале в качестве фекальных маркеров при неинвазивной диагностике гастродуоденальных язв.

Материал и методы

Мы изучали 36 пациентов с гастродуоденальными язвами, 43 больных раком желудка и 27 пациентов с функциональной диспепсией в возрасте от 17 и до 80 лет (средний возраст $45 \pm 6,82$ лет).

Среди пациентов с гастродуоденальными язвами было 20 мужчин и 15 женщин. Из них 9 больных относились к возрастной группе от 30 до 40 лет, 6 – от 40 до 50 лет, 10 – 50-60 лет и 1 пациент был старше 60 лет. Клинически у 11 больных преобладала абдоминальная боль, у 9 – дисмоторная диспепсия, у 7 – запоры и у 9 пациентов превалирование какого-то одного синдрома не наблюдалось. Язвы с локализацией в желудке диагностированы у 15 больных, с локализацией в двенадцатиперстной кишке – у 21 пациента. Из них до 0,6 см в диаметре было 12 язвенных дефектов, от 0,6 до 1,5 см – 21 и 1 язвенный дефект имел диаметр более 1,5 см.

Верификация диагнозов проводилась на основе клинической картины с учетом данных, полученных при эндоскопическом исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки, при необходимости осуществлялась гастробиопсия с последующим морфологическим изучением. Для исключения патологии смежных органов больным проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а в ряде случаев и колоноскопия.

Наличия гемоглобина в кале определялось с помощью гемоккульт-теста, произведенного фирмой «gabOkkult», Германия и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.», США.

Калпротектин определяли в образцах кала больных, взятых из одной дефекации, иммунноферментным анализом с использованием стандартных наборов фирмы «Nova Tec Immundiagnostica GmbH», Германия. Нормальными считались значения фекального калпротектина от 5 до 50 мг/кг.

При совместном использовании двух методов диагностики положительным результатом считали наличие позитивного теста, определяемого обоими или одним из применяемых методов.

Статическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6 фирмы StatSoft Inc.(США). Использовались стандартные статические методы, включающие вычисление медианы (Me) и доверительных интервалов (95% ДИ). Сопоставление двух независимых групп по количественному признаку производили с помощью теста Манна-Уитни. Для сравнения частот бинарного признака в двух независимых группах использовался двусторонний тест точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что тесты на скрытую кровь в кале оказались положительными у 11 больных гастродуоденальными язвами, у 25 пациентов с раком желудка и у 5 больных функциональной диспепсией. Это составило 30,56 %, 58,14%, 18,52 % от общего числа обследуемых в каждой из групп соответственно.

Гемоккультет-тест был положительным у 13 из 21 больных раком желудка, у 5 из 12 пациентов с гастродуоденальными язвами и у 1-го из 9 обследованных этим методом больных функциональной диспепсией.

Иммунохимический тест показал скрытую кровь в кале у 6 из 24 больных гастродуоденальными язвами, у 12 из 22 пациентов с раком желудка и у 4 из 18 больных функциональной диспепсией (табл. 1).

Таблица 1

**Результаты определения скрытой крови в кале
у обследованных больных**

Характер патологии	Гемоккульт-тест		Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале	
	Положительный	Отрицательный	Положительный	Отрицательный
Гастродуоденальные язвы	5	7	6	18
Рак желудка	13	8	12	10
Функциональная диспепсия	1	8	4	14

Вычисление точного критерия Фишера показало, что положительная проба на скрытую кровь в кале достоверно чаще встречается у больных раком желудка по сравнению с пациентами, страдающими гастродуоденальными язвами ($p < 0,05$). Частота же выявления положительной пробы на скрытую кровь в кале согласно точного критерия Фишера достоверно не отличается у пациентов с гастродуоденальными язвами и больных функциональной диспепсией ($p > 0,05$).

Положительный иммунохимический тест на скрытую кровь в кале больных раком желудка достоверно чаще встречается по сравнению с пациентами, имеющими гастродуоденальные язвы ($p < 0,05$). Частота положительных проб в группах больных гастродуоденальными язвами и функциональной диспепсией была без статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Гемоккульт-тест не показал достоверных различий в частоте обнаружения положительных проб ни между группами «гастродуоденальные язвы – рак желудка» ($p > 0,05$), ни между группами «гастродуоденальные язвы – функциональная диспепсия» ($p > 0,05$).

Чувствительность гемоккульт-теста в диагностике гастродуоденальных язв оказалась равной 41,7%, специфичность – 88,9%, положительная прогностическая ценность – 83,3%, отрицательная прогностическая ценность – 53,3%, точность – 61,9%; те же показатели, но по отношению к иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале равнялись 25,0%, 77,8%, 60,0%, 43,8% и 47,6% соответственно (рис.1).

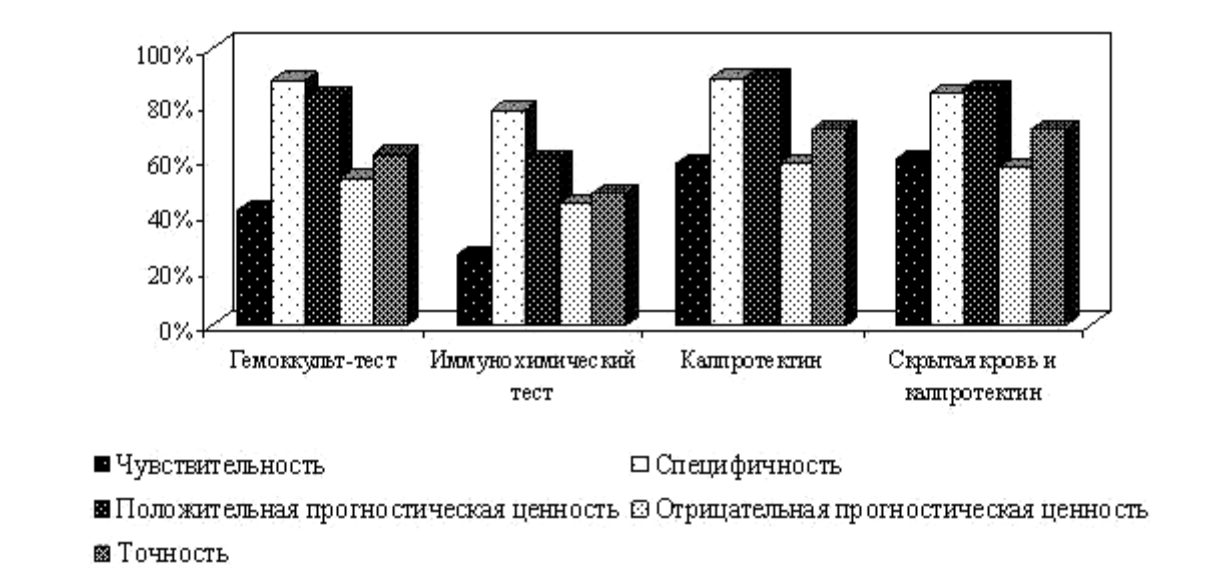


Рис. 1. Диагностические возможности фекальных маркеров в неинвазивной диагностике гастродуоденальных язв.

В результате исследования установлено, что медиана концентрации фекального калпротектина у пациентов с гастродуоденальными язвами составила 104,03 мг/кг (95% ДИ: 11,94 – 363,14 мг/кг), у больных раком желудка – 102,50 мг/кг (95% ДИ: 72,57 – 166,10 мг/кг), у пациентов с функциональной диспепсией – 16,76 мг/кг (95% ДИ: 13,18 – 30,35 мг/кг) (рис. 2).

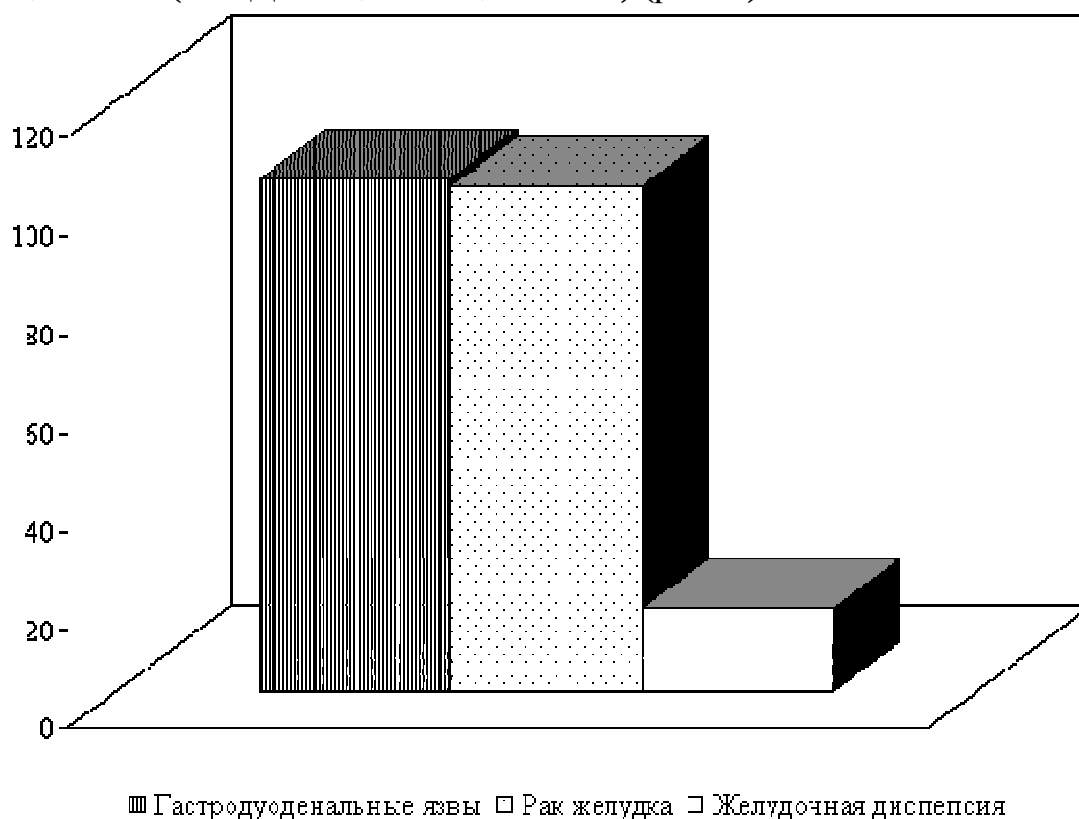


Рис. 2 Медиана концентрации фекального калпротектина при различной патологии желудка (в мг/кг).

Изучаемые показатели у больных гастродуоденальными язвами были достоверно выше, чем у пациентов с функциональной диспепсией ($p < 0,001$) и не отличались от таковых при раке желудка ($p > 0,05$).

Положительный тест на фекальный калпротектин был выявлен у 17 из 29 больных с гастродуоденальными язвами, 19 из 26 пациентов с раком желудка и лишь у 2 из 19 больных функциональной диспепсией от общего числа обследованных пациентов. Следовательно, при наличии такой важнейшей органической патологии желудка и двенадцатиперстной кишки, как рак желудка и гастродуоденальные язвы, оценка уровня фекального калпротектина позволяет их выявить в большинстве случаев.

Чувствительность фекального калпротектина по отношению к выявлению гастродуоденальных язв составила 58,6%, специфичность – 89,5%, положительная прогностическая ценность – 89,5%, отрицательная прогностическая ценность – 58,6%, точность – 70,8% (рис. 1).

Сочетанное определение калпротектина и тестов на скрытую кровь в кале выявили 18 истинноположительных, 11 – ложноотрицательных, 3 – ложноположительных и 16 – истинноотрицательных проб. Чувствительность метода оказалась на уровне 60,0%; специфичность – 84,2%; положительную прогностическую ценность – 85,7%; отрицательную прогностическую ценность – 57,1%, точность – 70,8% (рис. 1).

В соответствии с полученными данными, уровень фекального калпротектина достоверно выше при гастродуоденальных язвах, чем при функциональной диспепсии и не отличается от такового при раке желудка. Тест является высоко специфичным, а по чувствительности согласно точного критерия Фишера имеет статистически незначимую тенденцию к повышению по сравнению с гемоккульт-тестом ($p > 0,05$) и иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале ($p > 0,05$). К сожалению, в литературе мы не нашли данных об эффективности использования фекального калпротектина в диагностике органической патологии желудка, в т.ч. и при гастродуоденальных язвах, и не имеем возможности сравнить собственные данные с литературными.

Гемоккульт-тест статистически незначимо превосходит по чувствительности ($p > 0,05$) и специфичности ($p > 0,05$) иммунохимический тест на скрытую кровь в кале. Действие иммунохимических тестов на скрытую кровь в кале основано на иммунологической реакции антител к антигенам глобина человеческого гемоглобина, для которой не требуется в отличие от гемоккульт-теста, основанного на клее «гваяк», присутствия неизмененного гемоглобина. Так как глобин с помощью энзимов подвергается превращениям в желудке и тонкой кишке, иммунохимические тесты не должны реагировать на кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Это предположение в своем исследовании подтвердил Rokey с соавт., доказав, что гемоккульт-тест чаще, чем иммунохимический тест реагирует на кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Более того, Rokey с соавт. исследовав 10 здоровых добровольцев, которые в течение нескольких дней выпивали по 20 мл собственной крови, получили положительные пробы на гемоккульт-тест и отрицательные – на иммунохимический тест [11]. Мы считаем, что различия в частоте

выявления скрытой крови в кале у здоровых и пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями, можно объяснить скоростью транзита и ферментными возможностями желудочно-кишечного тракта.

Совместное определение калпротектина и скрытой крови в кале имеет статистически незначимые тенденции к повышению чувствительности метода ($p > 0,05$) и снижению специфичности ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные нами данные указывают на возможность использования фекального калпротектина в выявлении гастродуоденальных язв с достаточно высокой специфичностью, что приобретает особую значимость при определении подходов по неинвазивной скрининговой диагностике гастродуоденальных язв у определенных категорий больных, которым затруднено общепринятое эндоскопическое исследование (например, при остром инфаркте миокарда), а также при неинвазивной дифференциальной диагностике гастродуоденальной язвы и функциональной диспепсии.

В последние годы фекальный калпротектин начинает использоваться для диагностики и определения активности воспалительных заболеваний кишечника, особенно язвенного колита [12, 13]. В этой связи важное значение имеет выяснение изменений уровня фекального калпротектина и при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Установленное нами повышение фекального калпротектина при гастродуоденальных язвах следует учитывать, по нашему мнению, также и при ведении больных язвенным колитом и болезнью Крона, так как повышенный уровень фекального калпротектина у таких больных может быть обусловлен и наличием у них язвенных дефектов в гастродуоденальной зоне.

Выводы

1. Уровень фекального калпротектина достоверно выше при гастродуоденальных язвах, чем при функциональной диспепсии и не отличается от такового при раке желудка.
2. Точность диагностики гастродуоденальных язв по уровню калпротектина составляет 70,8%, гемокульт-теста и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале – 61,9% и 47,6%, соответственно.
3. Использование для выявления гастродуоденальных язв сочетанных фекальных маркеров (калпротектина и гемокульт-теста и/или иммунохимического теста на скрытую кровь) не позволяет улучшить точность их диагностики по уровню калпротектина.

Литература

1. Краткое руководство по гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин [и др]; под ред. В. Т. Ивашкина, Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. – М.: М.-Вести, 2001. – 457 с.
2. Ивашкин, В. Т. Решение коллегии МЗ – путь к решению актуальных задач гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин // Болезни органов пищеварения. – 2001. – Т. 3. – № 2. – С. 54-60.
3. Gastroenterology / S. Travis [et al.]. – Oxford: Blackwell Science, 1998. – 498 p.
4. Sonnenberg, A. Health impact of peptic ulcer in the United States / A. Sonnenberg, J. E. Everhant // Am. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 2. – P. 614-620.
5. Гусейнзаде, М. Г. Клинико-экономический анализ применения ранитида и фамотида для лечения язвенной болезни 12-перстной кишки / М. Г. Гусейнзаде // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2005. – № 4. – С. 92-101.
6. Пиманов, С. И. Варианты симптома боли при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко // Клин. медицина. – 2004. – Т. 82, № 7. – С. 40-43.
7. Василенко, В. Х. Язвенная болезнь / В. Х. Василенко, А. Л. Гребенев, А. А. Шептулин. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
8. Василенко, В.Х. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В. Х. Василенко, А. Л. Гребенев. – М.: Медицина, 1981. – 344 с.
9. Язвенная болезнь / О. Н. Минушкин [и др.]. – М.: Мединет, 1995. – 152 с.
10. Мараховский, Ю. Х. Общая гастроэнтерология: Основная терминология и диагностические критерии / Ю. Х. Мараховский. – Минск, 1995. – 172 с – (Препринт / Бел МАПО).
11. Noninvasive Testing for Colorectal Cancer: A Review / L. Daniel [et al.] // Am J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100, № 6. – P. 1393-1403.
12. Normalization of Faecal Calprotectin: a Predictor of Mucosal Healing in Patients with Inflammatory Bowel Disease. / A. Riseth [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2004. – № 10. – P. 10-20.
13. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease / J. A. Tibble [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – № 119. – P. 15-22.