

Оценка прогностической значимости секреторных и морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей с гастродуоденальной патологией

Е.А.Корниенко, Е.Л.Игуменова, П.В.Антонов

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Целью работы явилась оценка уровней пепсиногена (ПГ1, ПГ2) и гастрин-17 (Г-17), сравнение их с морфологическими данными у детей с HP-ассоциированной гастродуоденальной патологией при наличии наследственной отягощенности по язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или раку желудка. Обследовано 112 детей в возрасте от 9 до 17 лет, в том числе 86 HP(+) и 26 HP(-) пациентов. С учетом наследственной отягощенности HP(+) пациенты были разделены на 3 группы: 1-ую группу составил 31 ребенок с отягощенной наследственностью по язвенной болезни, 2-ую – 28 детей с отягощенной наследственностью по раку желудка, 3-ю – 27 детей с неотягощенным семейным анамнезом. Всем пациентам проводили ФЭГДС с биопсией из антрального отдела и тела желудка, гистологическое исследование, быстрый уреазный тест, дыхательный Хелик-тест, исследование анти-HP-IgG в сыворотке крови. Уровни ПГ1, ПГ2 и Г-17 оценивали иммуноферментным методом (ELISA). Уровни ПГ1, ПГ2 и Г-17 у HP(+) больных были достоверно выше, чем в контрольной группе. Все показатели при язвенной болезни были несколько выше, чем при хроническом гастрите, они были наиболее высокими в 1-й группе, а во 2-й – достоверно ниже, чем в 1-й и 3-й. Показана умеренная связь атрофии антрального отдела и снижения постпрандиального Г-17 ($r_s = 0,67$, $p < 0,05$). И морфологически (36%), и по данным ELISA (64%) выявлена наибольшая частота атрофии слизистой оболочки во 2-й группе.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, атрофия слизистой оболочки желудка, пепсиноген, гастрин

Estimation of prognostic significance of secretory and morphological changes in stomach mucous membrane in children with gastroduodenal pathology

E.A.Kornienko, E.L.Igumenova, P.V.Antonov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy

The aim of this study was to evaluate the levels of pepsinogen (PGN1, PGN2) and gastrin-17 (G-17), their comparison with morphological data in children with HP-associated gastroduodenal pathology and hereditary susceptibility to duodenal ulcer or stomach cancer. 112 children aged from 9 to 17, including 86 HP(+) and 26 HP(-) patients were observed. With consideration of hereditary susceptibility to HP(+), all the patient were sorted into 3 groups: the first group consisted of 31 children with hereditary susceptibility to duodenal ulcer, the second group – of 28 children with hereditary susceptibility to stomach cancer, the third group – of 27 children with unburdened familial anamnesis. The fibro-esophago-gastroduodenoscopy with biopsy from corpus and antrum of the stomach, histological examination, crystallographic ligand orientation test (CLO-test), breath test for *Helicobacter pylori*, study of anti-HP-IgG in blood serum were carried out in all patients. PG1, PG2 and G-17 levels were estimated using immunoenzyme method (ELISA). PG1, PG2 and G-17 levels in HP(+) patients were reliably higher than in control group. All indices in patients with duodenal ulcer were a few higher than in chronic gastritis. They were most high in the first group, but in the 2-nd group – reliably lower than in 1-st and 3-rd. The moderate bond of antrum atrophy with postprandial decreasing of G-17 ($r_s = 0,67$, $p < 0,05$) was shown. Maximum prevalence of the mucosal atrophy was detected in the 2-nd group morphologically (36%) and using ELISA (64%).

Key words: *Helicobacter pylori*, stomach mucous membrane atrophy, pepsinogen, gastrin

В начале 1980-х гг. американский гастроэнтеролог M.Samloff [1] предложил серологическое определение пепсиногена (проэнзима пепсинов) как простой неинвазивный метод оценки желудочной секреции. Им была показана тесная корреляция между уровнем сывороточного пепсиногена и тяжестью поражения слизистой оболочки желудка, подтвер-

жденной морфологически, что позволило рассматривать сывороточный пепсиноген в качестве маркера атрофии слизистой оболочки желудка [2, 3].

Пепсиноген, секретируемый в желудке, можно разделить на 2 группы в соответствии с иммунологическими свойствами: пепсиноген 1 (ПГ1) и пепсиноген 2 (ПГ2). ПГ1 вырабатывается исключительно главными клетками дна и тела желудка, в то время как ПГ2 секретируется муцинообразующими клетками всех отделов желудка, а также дуоденальных Бруннеровских желез [2]. Поэтому исследование уровня ПГ1 дает информацию о состоянии желез тела и фундального отдела желудка, а ПГ2 – всех отделов желудка, а соотношение ПГ1/ПГ2 может отражать функциональный статус желудка.

Для корреспонденции:

Корниенко Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Телефон: (812) 340-4577

Статья поступила 14.07.2005 г., принята к печати 16.12.2005 г.

Гастрин по сути неоднороден и включает карбоксиамидированные гастрины (71, 52, 34, 14 и 6). Они циркулируют в крови в сульфатированной и несulfатированной формах. Основными циркулирующими формами гастрина являются гастрин-17 (Г17) и гастрин-34, состоящие соответственно из 17-ти и 34-х аминокислот. В слизистой оболочке антрального отдела желудка гастрин представлен на 90% в виде Г-17, а Г-34, в основном, образуется в тонкой кишке. Уровень Г-17, являющегося основным регулятором продукции соляной кислоты, с одной стороны, может меняться в зависимости от уровня желудочной секреции (повышаться при ее снижении и снижаться при повышении), с другой – косвенно отражать функциональные возможности антрального отдела желудка [4]. Если базальный уровень Г-17, в основном, зависит от секреции соляной кислоты, то постпрандиальный в большей степени указывает на морфологическое состояние слизистой оболочки антрального отдела.

Серологические маркеры изменений слизистой оболочки желудка (ПГ1, ПГ2, Г-17) были изучены у взрослых пациентов, и в целом в ряде работ [5, 6] показаны их высокая информативность и прогностическая значимость. У детей исследования касались, в основном, концентрации ПГ1 в моче как фактора риска развития язвенной болезни [7, 8]. В недавно опубликованной работе N.Kalach et al. показано достоверное повышение секреции ПГ1 и ПГ2 у детей при *Helicobacter pylori* (HP)-ассоциированных гастритах [9]. Однако взаимосвязь уровня ПГ и Г-17 с морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка у детей в популяции с высоким уровнем инфицированности HP не изучалась.

Целью данной работы была оценка уровня ПГ1, ПГ2 и Г-17, сравнение их с морфологическими данными у детей с HP-ассоциированной гастродуоденальной патологией при наличии наследственной отягощенности по язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или раку желудка.

Пациенты и методы

Обследованы 112 детей в возрасте от 9 до 17 лет (средний возраст $14,2 \pm 2,3$ г.), 86 из которых страдали HP-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями (HP+). Контрольную группу составили 26 HP(–) детей того же возраста, которые предъявляли жалобы на периодические боли в животе, поэтому были направлены на обследование, но эндоскопически и морфологически у них были обнаружены лишь минимальные признаки гастродуоденальной патологии. Для диагностики HP-инфекции всем пациентам проводили фиброзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС), быстрый уреазный тест с биоптатами из антрального отдела и тела желудка, гистологическое исследование биоптатов из этих же отделов и дыхательный Хелик-тест. Исследовали также уровень анти-HP-IgG методом ELISA с помощью входящего в GastroPanel BIONIT (Финляндия) диагностического набора, положительным считали рекомендованный фирмой-производителем уровень антител выше 38 у.е. Пациент считался инфицированным при положительном результате 2-х методов, HP-негативным – при отрицательном результате всех методов.

С учетом наследственной отягощенности HP(+) пациенты были разделены на 3 группы: 1-ую составил 31 ребенок, ближайшие родственники которого страдали язвенной болезнью,

2-ую – 28 детей, в семьях которых были случаи рака желудка, 3-я группа включала 27 детей с неотягощенным семейным анамнезом по язвенной болезни и раку желудка.

Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка проводилось после окраски гематоксилин-эозином и азур-эозином по Гимзе с полук количественной оценкой характера воспалительного инфильтрата по визуально-аналоговой шкале Сиднейской системы [10].

Уровень ПГ1, ПГ2 и Г-17 оценивали с помощью коммерческого набора GastroPanel BIONIT (Финляндия) иммуноферментным методом (ELISA). Забор крови для исследования ПГ1 и ПГ2 осуществляли утром натощак, а для исследования постпрандиального Г-17 – через 20 мин после приема белкового напитка, содержащего 10 г белка (Biohit Plc., Финляндия). Поскольку в исследование были включены дети старшего возраста, у которых показатели желудочной секреции находятся на уровне взрослых, при оценке результатов исследования мы принимали за норму предварительно разработанные фирмой-производителем нормативы взрослых, а именно: ПГ1 = 40–130 мг/л, постпрандиальный Г-17 = 6–45 пмоль/л. Поскольку четких норм для ПГ2 нет, мы оценивали его значения по его отношению к ПГ1, которое составляет 4 : 1. Для суждения о соответствующих морфологических изменениях антрального и фундального отделов желудка мы использовали алгоритм диагностики [11], согласно которому косвенными признаками атрофии слизистой оболочки антрального отдела у HP(+) пациентов считали снижение уровня постпрандиального Г-17 ниже 5 пмоль/л и повышение ПГ1/ПГ2 выше 10, признаками атрофии слизистой оболочки тела желудка – снижение уровня ПГ1 ниже 40 мг/л. Снижение уровня ПГ1 и ПГ2 в сочетании со снижением уровня постпрандиального Г-17 расценивалось как признак атрофического пангастрита.

Исследование проводилось у всех пациентов на фоне обострения заболевания, во время исследования и в предшествующие 2 нед больные не получали антисекреторных препаратов из групп ингибиторов протонной помпы и H₂-гистаминоблокаторов, а также нестероидных противовоспалительных средств.

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи компьютерной программы «Статистика 6.0» с вычислением среднего значения и стандартной ошибки среднего значения, коэффициента корреляции Спирмена (rs), 95% доверительного интервала для медианы (95% CI). Достоверность различий между исследуемыми группами определяли с помощью рангового критерия Вилкоксона–Манна–Уитни (U).

Результаты исследования

Эндоскопически у 20 HP(+) пациентов диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, у 66 – хронический гастродуоденит. У всех 26 HP(–) детей контрольной группы эндоскопически и морфологически диагностированы минимальные явления гастрита.

Уровень ПГ1 имел достаточно широкие колебания во всех рассматриваемых группах больных. Среднее его значение (рис. 1) в сыворотке крови HP(+) больных было достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При язвенной болезни уровень ПГ1 был несколько выше, чем у пациентов с хроническим гастритом и составил $148,8 \pm 24,1$ (151–185) и

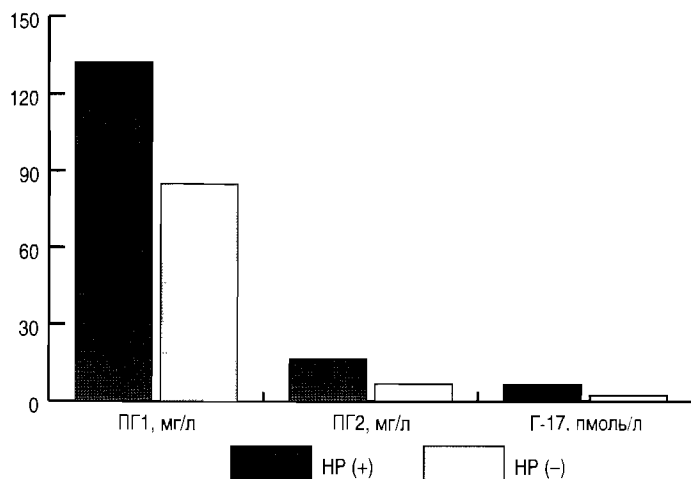


Рис. 1. Уровни пепсиногена 1, 2 (ПГ1, 2) и гастрина-17 (Г-17) у HP(+) и HP(-) пациентов (ELISA).

126 ± 39,6 (113–150) мг/л соответственно, но различие было недостоверным ($p > 0,05$). Средний уровень ПГ1 был самым высоким в 1-й группе, у детей 2-й группы он оказался достоверно ниже, чем в 1-й и 3-й группах, в которых показатели были близкими и не отличались достоверно (см. таблицу).

Поскольку уровень ПГ1 отражает уровень ферментообразования в теле желудка, а следовательно, и состояния главных желудочных желез в целом, на основании полученных данных можно сделать заключение о наиболее высокой их функциональной активности у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и с отягощенной наследственностью по этому заболеванию.

Уровень ПГ2 у HP(+) больных значительно превышал показатели детей контрольной группы (см. рис. 1), разница высоко достоверна ($p < 0,01$). Наиболее высокий уровень ПГ2 имели больные с дуоденальной язвой, он достоверно отличался от такового при хроническом гастрите ($p < 0,05$). При этом нам не удалось обнаружить различий в уровне ПГ2 у детей с дуоденальной язвой 1 и 3 групп, их показатели были близкими и составили $22,5 \pm 5,0$ (16,5–28) и $21,8 \pm 7,5$ (14,5–29,1) мг/л соответственно. Средний уровень ПГ1 в 1-й и 3-й группах также оказался примерно равным, у детей 2 группы он был достоверно ниже (см. таблицу).

Соответствие распределения средних уровней ПГ1 и ПГ2 в зависимости от нозологии свидетельствует о сходных изменениях желудочной секреции в разных отделах желудка при определенной форме гастродуоденальной патологии. Примечательно, что наиболее высокий уровень ПГ1 и ПГ2 наблюдался у больных язвенной болезнью и не имел различий в 1-й и 3-й группах, то есть не обязательно зависел от факта наследственной предрасположенности к ней. Учитывая широкие индивидуальные колебания показателей ПГ у пациентов обеих групп, их повышение скорее является индивидуальной особенностью, которая может предрасполагать к формированию язвенной болезни. В то же время, достоверно более низкие показатели ПГ1 и ПГ2 у детей с отягощенной наследственностью по раку желудка могут указывать на возможность более раннего угнетения секреторной функции у этой категории больных.

Средний уровень постпрандиального Г-17, у HP-инфицированных пациентов также был достоверно выше, чем в контрольной группе (см. рис. 1). Уровень Г-17 был наиболее высок

Таблица. Уровни пепсиногена 1, 2 (ПГ1, 2) и гастрина-17 (Г-17) в исследуемых группах (ELISA)

Показатели	Основная группа (n = 86)			Контрольная группа, n = 26
	1-я группа, n = 31	2-я группа, n = 28	3-я группа, n = 27	
ПГ1, мг/л	145,7 ± 42,9 (116–171)	112,3 ± 20,4* (78–122)	143,5 ± 39,7 (85–155)	85,0 ± 39,6** (55–115)
ПГ2, мг/л	19,5 ± 7,16 (14,1–22,8)	13,1 ± 1,46* (8,7–15,7)	18,9 ± 7,5 (14–23)	6,8 ± 4,8** (4,9–7,5)
Г-17, пмоль/л	7,1 ± 2,0 (5,0–9,2)	7,0 ± 1,5 (5,3–8,7)	5,8 ± 1,1 (4,3–7,3)	2,3 ± 1,4** (0,12–3,4)

* $p < 0,05$ в сравнении с 1-й и 3-й группами;

** $p < 0,05$ в сравнении с HP(+) пациентами 1-й, 2-й и 3-й групп.

у детей 1-й группы, но не отличался достоверно от показателей 2-й и 3-й групп (см. таблицу).

Как указывалось выше, постпрандиальный Г-17 косвенно свидетельствует о функционально-морфологическом состоянии антрального отдела желудка. Поэтому при инфицировании HP, который, как известно, преимущественно поражает именно этот отдел, снижение содержания Г-17 ниже 5 пмоль/л может расцениваться как признак атрофии антрального отдела. Сравнение индивидуальных данных и уровня Г-17 у каждого больного показали умеренную связь атрофии антрального отдела и снижения постпрандиального Г-17 в крови ($rs = 0,67$, $p < 0,05$).

Сопоставление морфологических данных с результатами оценки по GastroPanel показало, что частота гистологического обнаружения атрофии антрального отдела была ниже и составила при язвенной болезни 33%, а при хроническом гастрите – 23%. Атрофия тела и антрального отделов желудка была выявлена у 1-го пациента с дуоденальной язвой и у 2-х пациентов с хроническим гастритом, во всех случаях морфологические изменения сопровождались снижением уровней ПГ1, ПГ2 и Г-17, то есть совпадали с результатами GastroPanel. Изолированная атрофия тела желудка ни морфологически, ни по данным серологического метода в нашем исследовании не была выявлена ни у одного пациента, возможно, потому, что подобная локализация патологического процесса не свойственна HP-ассоциированным гастродуоденальным заболеваниям.

Сходные тенденции морфологических и серологических признаков атрофии выявлены нами в группах больных с учетом наследственной отягощенности (рис. 2). Пользуясь вышеописанным алгоритмом оценки показателей GastroPanel, наибольшую частоту атрофии антрального отдела мы выявили у больных 2-й группы (64,2%), в 1-й и 3-й группах ее косвенные признаки обнаружены примерно у половины пациентов (51,6 и 51,8% соответственно). Гистологически атрофия в антральном отделе также наблюдалась чаще у больных 2-й группы (36%), в 1-й группе – 26% и в 3-й – 22%. Таким образом, и морфологические данные, и данные GastroPanel свидетельствуют о более высокой вероятности развития атрофии слизистой оболочки желудка у детей с отягощенной наследственностью по раку желудка.

Обсуждение

Инфекция HP является не только причиной хронического воспаления, но и существенно изменяет секреторную функцию желудка. Нами показаны достоверно более высокие пока-

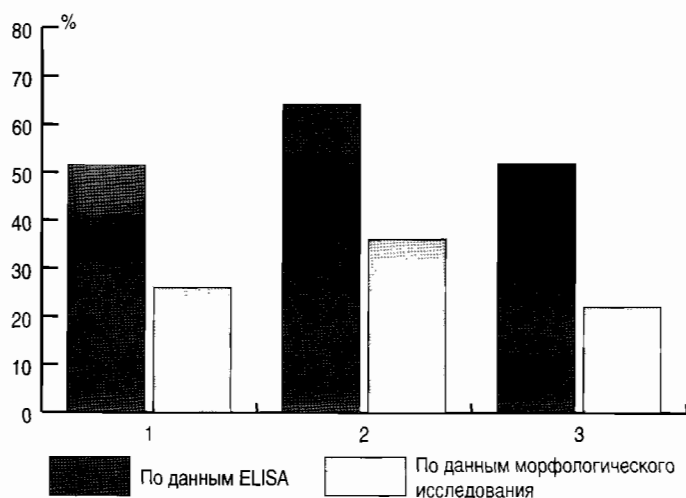


Рис. 2. Частота атрофии в антральном отделе по данным GastroPanel (ELISA) и морфологического исследования в 1-й, 2-й и 3-й группах.

затели выработки ПГ1 и ПГ2 у НР-инфицированных пациентов. Уровень Г-17 также достоверно превышал показатели контрольной группы, но все три исследованных показателя имели довольно широкие колебания среди НР(+) больных в зависимости от характера патологии и наследственной отягощенности.

Поскольку инфекция НР представляет собой медленную хроническую инфекцию, которая может прогрессировать от поверхностного гастрита в более тяжелые формы патологии – язвенную болезнь и рак желудка, важным вопросом является прогнозирование и ранняя оценка этого риска. Полученные нами данные подтверждают возможность подобной оценки путем исследования уровней ПГ1, ПГ2 и Г-17 в сыворотке крови у детей. Так, у детей с язвенной болезнью мы определили достоверно более высокие показатели ПГ1 и ПГ2, чем при хроническом гастрите, что отражает более высокий уровень желудочной секреции в целом и большую сохранность и активность секретирующих клеток. Мы получили более высокие показатели пепсинообразования в группе детей с отягощенной наследственностью по язвенной болезни. Но больные с дуоденальной язвой в 3-й группе также имели высокие уровни ПГ1 и ПГ2. Поэтому как отягощенный семейный анамнез, так и индивидуально высокий уровень ПГ является важным прогностическим признаком риска язвообразования.

У детей с отягощенной наследственностью по раку желудка уровень ПГ1 и ПГ2 был достоверно ниже, чем в других группах, при этом у 64,2% по GastroPanel имели место признаки атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка. Морфологическое исследование биоптатов выявило ту же тенденцию при значительно меньшей частоте. Это, вероятно, связано с тем, что атрофические изменения в детском и подростковом возрасте имеют очаговый характер и гистологически могут выявляться не всегда, так как площадь обычного биоптата, полученного при эндоскопии, составляет всего 0,005–0,01% площади поверхности желудка и далеко не всегда соответствует состоянию всей слизистой оболочки. Серологические биомаркеры интегративно отражают состояние секретирующих клеток, что позволяет осуществить неинвазивную диагностику атрофии. Выявленная нами корреляция между морфологическими данными, с одной стороны, и данными

GastroPanel – с другой, подтверждает диагностические возможности последней.

Таким образом, исследование в сыворотке крови у детей ПГ1, ПГ2 и Г-17 позволяет провести комплексную структурно-функциональную оценку состояния слизистой оболочки и топографически точно указать вероятный характер ее поражения. Чувствительность этого метода в диагностике начальных стадий атрофии превышает возможности традиционного эндоскопического и морфологического обследования. Полученные нами данные подтверждают важность генетических факторов в формировании определенной патологии – дети из семей больных язвенной болезнью и раком желудка требуют более пристального внимания и своевременного комплексного обследования. Широкое использование иммуноферментного метода определения ПГ1, ПГ2 и Г-17 у детей дает возможность прогнозировать дальнейшее течение заболевания и выделить группы риска развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и рака желудка среди больных с хроническим гастритом. Обнаруженное нами 2–3-кратное повышение пепсинообразования у НР-инфицированных детей, по нашему мнению, указывает, что именно инфекция НР является главным фактором агрессии, который реализует генетическую предрасположенность в болезнь. Высокий уровень ПГ1 у НР-инфицированного ребенка может указывать на риск развития язвенной болезни. Если же у больного снижен постпрандиальный уровень Г-17, то высока вероятность атрофии антрального отдела, при снижении всех показателей – обоих отделов желудка, что, как известно, является фактором риска возникновения рака желудка. И те, и другие пациенты групп риска требуют пристального наблюдения и обязательной эрадикации НР.

Литература

- Samloff M.L. A study of the relationship between serum group pepsinogen levels and gastric acid secretion. *Gastroenterol* 1975; 69: 1196–2002.
- Samloff M.L. Relationship among serum pepsinogen 1, serum pepsinogen 2 and gastric mucosal histology. A study of relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterol* 1982; 83: 204–9.
- Sipponen P. Update on the pathologic approach to the diagnosis of gastritis, gastric atrophy and *Helicobacter pylori* and its sequelae. *Gastroenterol* 2001; 32: 196–202.
- Sipponen P., Ranta P., Kaaiainen I., et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen 1 in atrophic gastritis: an observational case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2002; 32: 196–202.
- Piloto A., Di Mario F., Franceschi M., et al. The clinical usefulness of serum pepsinogens, specific IgG anti-Hp antibodies and gastrin for monitoring *Helicobacter pylori* treatment in older people. *J Am Geriatric Soc* 1996; 44: 665–670.
- Kekki M., Samloff M.L., Varis K., Ihamaki T. Serum pepsinogen 1 and serum gastrin in the screening of severe atrophic corpus gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1991; 186(suppl): 109–16.
- Новик А.В., Бандурина Т.Ю. Генетические аспекты формирования гиперпепсиногенемической дуоденальной язвы. *Педиатрия* 1991; 4: 28–31.
- Бандурина Т.Ю. Язвенный диатез. СПб.: Элби-СПб, 2004; 202.
- Kalach N., Legeogues J., Wann A., et al. Serum levels of pepsinogen 1, pepsinogen 2 and gastrin-17 in the course of *Helicobacter pylori* gastritis in pediatrics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(1): S255.
- Dixon et al. Classification and grading of gastritis. The update Sydney system. *J Surg Patol* 1996; 10: 1161–81.
- Di Mario F., Franze A., Cavallaro L.G. Non-invasive diagnosis for gastric diseases. OGM, Milano, 2004; 48.