УДК: 616.33-002-006.6]-07

СОСТОЯНИЕ СЕКРЕТОРНОЙ И РЕГЕНЕРАТОРНОЙ ФУНКЦИЙ ЖЕЛУДКА ПРИ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Л.В. Матвеева, Л.М. Мосина

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», медицинский институт, г. Саранск
430032, г. Саранск, ул. Ульянова, 30, e-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Проведено комплексное обследование 32 больных раком желудка, проходивших лечение в Мордовском республиканском онкологическом диспансере в 2010–2011 гг. Для дифференциации в исследование включены пациенты с обострением хронического гастрита и язвенной болезни желудка. Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови обследуемых определяли концентрации пепсиногена-1, -2 и их соотношение. Выявлены изменения маркеров секреции слизистой оболочки желудка, обратно взаимосвязанные со стадией опухолевого процесса. Низкие значения соотношения пепсиногенов у большинства больных раком желудка свидетельствуют о роли атрофических изменений слизистой оболочки в канцерогенезе.

Ключевые слова: рак желудка, атрофический гастрит, язвенная болезнь, пепсиноген-1, пепсиноген-2.

SECRETORY AND REGENERATIVE FUNCTIONS OF THE STOMACH IN CARCINOGENESIS

L.V. Matveeva, L.M. Mosina
N.P. Ogarev Mordovia State University
Medical Institute, Saransk
30, Ulyanova Street, Russia, 430032-Saransk, e-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

A comprehensive examination of 32 gastric cancer patients treated at the Mordovia Republic Cancer Center between 2010 and 2011 was carried out. For differentiation, the study included patients with chronic gastritis exacerbation and patients with gastric ulcer disease. Serum pepsinogen -1, -2 levels were determined by the method of hard-phase immunoenzyme analysis. Changes in gastric mucosa markers inversely correlated with the tumor stage were found. Low values of pepsinogen I/II ratio are indicative of the role of atrophic changes of the gastric mucosa in carcinogenesis.

Key words: gastric cancer, atrophic gastritis, gastric ulcer, pepsinogen I, pepsinogen II.

Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний, сопровождающихся высокой летальностью, что во многом обусловлено поздней диагностикой – более 70 % случаев РЖ выявляется при III–IV стадии. Ежегодно в мире регистрируется 989,6 тыс. новых случаев рака желудка и 738 тыс. смертей от него. В России в 2009 г. смертность от злокачественных новообразований желудка составила 13 % у мужчин и 11,3 % – у женщин [3].

Известно, что процесс канцерогенеза сопровождается изменением свойств клеток. Для определения секреторной функции, состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ) и степени ее поражения многими исследователями [1, 2, 7–11] рекомендовано оценивать в сыворотке крови концентрации пепсиногена-1, -2 и их соотношение. Комплексное исследование указанных маркеров служит для выявления и дифференциальной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, поверхностного и атрофического гастритов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рака желудка. Считается, что хронический атрофический гастрит является обязательным звеном в «каскаде Корреа» и обнаруживается у 90 % больных раком желудка [1, 2, 4, 6]. Однако часто рецидивирующие и длительно не рубцующиеся язвы также способны приводить к малигнизации клеток слизистой оболочки желудка. Поэтому серологическая диагностика предраковых состояний и рака желудка является актуальным направлением современной профилактической медицины.

Цель исследования – определить у больных раком желудка сывороточные концентрации пепсиногена-1, -2 в зависимости от основных клинико-морфологических характеристик заболевания.

Материал и методы

Было обследовано 32 больных раком желудка (основная группа), проходивших лечение в Мордовском республиканском онкологическом диспансере в 2010–2011 гг. Среди них мужчин было 23 (71,9 %), женщин – 9 (28,1 %). Средний возраст больных составил 57,7 ± 3,9 года. Рак желудка II стадии был выявлен у 7 пациентов (21,9 %), РЖ III стадии – у 12 (37,5 %), РЖ IV стадии – у 13 (40,6 %). При гистологическом исследовании в 87,5 % случаев обнаруживалась аденокарцинома разной степени дифференцировки, в 12,5 % – перстневидноклеточный рак.

Для достоверной интерпретации результатов обследования онкологических больных в исследование включены 118 пациентов с обострением хронического гастрита и язвенной болезни желудка, проходивших лечение в 2010–2011 гг. в лечебно-профилактических учреждениях г. Саранска. Больные хроническим гастритом (мужчины – 53,4 %, женщины – 46,6 %) в зависимости от стадии атрофии, выявленной морфологически, и нарушения желудочной секреции были разделены на следующие группы:

– 1-я группа – 42 пациента с хроническим неатрофическим гастритом с сохраненной секреторной функцией;

– 2-я группа – 40 больных очагово-атрофическим гастритом с умеренной секреторной недостаточностью;

– 3-я группа – 36 пациентов с распространенным атрофическим гастритом с выраженным нарушением секреции.

Средний возраст обследуемых – 42,6 ± 8,1 года. Длительность заболевания в среднем составила 12,4 ± 4,5 года.

Пациенты с обострением язвенной болезни желудка (мужчины – 57,5 %, женщины – 42,5 %) были объединены в 4-ю группу (n=40). Средний возраст больных составил 52,5 ± 10,1 года, длительность заболевания – 16,4 ± 8,6 года.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых жителей г. Саранска, подобранных по принципу случайной выборки, не имеющих на момент обследования клинических, анамнестических и лабораторных признаков гастро- и онкопатологии. Контрольная группа от групп обследуемых пациентов по полу и возрасту достоверно не отличалась.

Кровь на обследование забиралась при получении информированного согласия до проведения оперативного вмешательства в утренние часы натощак из локтевой вены в объеме 5 мл в пробирку без консервантов. Время коагуляции в пробирке не превышало 30 мин при комнатной температуре (20–25ºС). Сыворотка выделялась центрифугированием в течение 10 мин и помещалась в отдельные стерильные пробирки. Образцы хранились при температуре не выше –20ºС до комплектации, необходимой для заполнения микропланшета тест-системы для иммуноферментного анализа.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови обследуемых определяли концентрации пепсиногена (ПГ)-1, -2, раково-эмбрионального антигена (РЭА), канцерного антигена 19-9 (СА-19-9), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с применением наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия), следуя приложенным инструкциям.

Статистическую обработку полученных результатов обследования проводили на компьютере с использованием пакета специальных прикладных программ Microsoft Excell 7.0 с вычислением значений средней арифметической (M), средней ошибки средней арифметической (m). О статистической значимости различий в группах судили по вычислению критерия Стьюдента (t) и степени вероятности (p). Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Для оценки взаимосвязи величин рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В зависимости от знака (+) или (–) корреляция оценивалась как прямая или обратная соответственно. Сила взаимосвязи оценивалась по величине коэффициента: при r=0,01–0,29 – слабая; при r=0,3–0,69 – умеренная; при r=0,7–1 – сильная. Достоверность коэффициента корреляции определялась сравнением его с величиной вычисляемой средней ошибки.

Результаты и обсуждение

Во всех группах обследованных больных определялись изменения сывороточных концентраций пепсиногенов-1 и -2 (табл. 1). У больных хроническим гастритом относительно контрольной

группы отмечалось обратно взаимосвязанное с распространенностью и тяжестью атрофии СОЖ уменьшение уровня ПГ-1: в 1-й группе – на 15 %, во 2-й группе – на 29,5 % ($p<0,01$), в 3-й группе – на 61,6 % ($p<0,001$). Количество ПГ-1 в 3-й группе значимо отличалось от значений 1-й и 2-й групп: снижено на 54,8 % и 45,6 % соответственно. Данные изменения подтверждают научные данные о целесообразности использования ПГ-1 в качестве серологического маркера атрофии СОЖ [1, 2, 5, 7, 11]. Ранее установлено, что у людей с сывороточной концентрацией ПГ-1 менее 70 мкг/л и отношением ПГ-1/ПГ-2 менее 3, риск развития рака желудка в течение последующих 14 лет увеличивается в 4 раза по сравнению с лицами без атрофических изменений СОЖ [8]. У больных язвенной болезнью желудка наблюдались тенденция к повышению уровня ПГ-1 относительно контрольной и 1-й групп, достоверное увеличение показателя относительно 2-й и 3-й групп больных – на 50,9 % и 177,5 % соответственно.

Сывороточная концентрация ПГ-1 в среднем по основной группе была достоверно снижена относительно значений контрольной, 1-й и 4-й групп – на 34,6; 23 и 38,6 % соответственно, проявляла тенденцию к снижению при сравнении с аналогичным показателем 2-й группы и превышала данные больных распространенным атрофическим гастритом на 70,5 % ($p<0,001$). Указанные изменения согласуются с общепринятым научным мнением [5, 7–11] о роли атрофических изменений СОЖ в канцерогенезе. В то же время увеличение ПГ-1 у больных раком желудка относительно значений у больных 3-й группы можно объяснить развитием онкозаболевания у части пациентов на фоне хронической язвы и исходно более высоким уровнем ПГ-1.

У больных хроническим гастритом при сравнении с контрольной группой отмечалась тенденция к увеличению уровня ПГ-2 в 1-й группе на 13,4 %, обусловленная воспалительным процессом в СОЖ, снижение уровня данного показателя, обратно взаимосвязанное с распространенностью и тяжестью атрофии СОЖ, во 2-й группе – на 25 %, в 3-й группе – на 40,1 % ($p<0,05$). Количество ПГ-2 в 3-й группе отличалось от значений в 1-й и 2-й группах: уменьшено на 47,2 % ($p<0,05$) и 20,1 % соответственно. Данные изменения согласуются с научными данными о целесообразности использования ПГ-2 в качестве серологического маркера воспаления и атрофии СОЖ [2, 8–10].

У больных язвенной болезнью желудка наблюдалось повышение концентрации ПГ-2 относительно контрольной группы на 52 % ($p<0,05$), относительно 1-й, 2-й и 3-й групп больных – на 34 %, 102,7 % ($p<0,01$) и 153,6 % ($p<0,001$) соответственно. Полученные результаты можно объяснить способностью пепсиногенов, особенно ПГ-1, усиливать активность лизосомальных ферментов фагоцитирующих клеток, способствовать внутри-

Таблица 1

Уровень пепсиногена-1, -2 в сыворотке обследованных больных

Показатель / Группа	Пепсиноген-1, пг/мл	Пепсиноген-2, пг/мл
Контрольная группа (n=30)	74,3 ± 6,1	12,7 ± 1,63
1-я группа (n=42)	63,1 ± 5,2	14,4 ± 2,32
2-я группа (n=40)	52,4 ± 4,7 $p_к<0,01$	9,52 ± 2,16
3-я группа (n=36)	28,5 ± 4,5 $p_к<0,001$, $p_1<0,001$, $p_2<0,001$	7,61 ± 1,85 $p_к<0,05$, $p_1<0,05$
4-я группа (n=40)	79,1 ± 9,2 $p_2<0,01$, $p_3<0,001$	19,3 ± 2,88 $p_к<0,05$, $p_2<0,01$, $p_3<0,001$
Основная группа (n=32)	48,6 ± 4,2 $p_к<0,001$, $p_1<0,05$, $p_3<0,001$, $p_4<0,001$	15,8 ± 2,1, $p_2<0,05$, $p_3<0,01$,

Примечание: $p_к$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой, p_1 – по сравнению с 1-й группой больных, p_2 – по сравнению с 2-й группой больных, p_3 – по сравнению с 3-й группой больных, p_4 – по сравнению с 4-й группой больных.

тканевому протеолизу и, тем самым, ульцерогенезу СОЖ [4].

Сывороточная концентрация ПГ-2 в среднем по основной группе была увеличена относительно значений контрольной группы, 1-й, 2-й и 3-й групп больных – на 24,4; 9,7; 66 % ($p<0,05$) и 107,6 % ($p<0,01$) соответственно, что может быть обусловлено опухолевой гиперплазией клеток СОЖ, проявляла тенденцию к снижению при сравнении с аналогичным показателем 4-й группы.

В основной группе выявлена умеренной силы обратная взаимосвязь стадии опухолевого процесса с количеством пепсиногена-1 (r_s=–0,571; $p<0,01$) и пепсиногена-2 (r_s=–0,398; $p<0,05$). С прогрессированием опухолевого процесса уровень ПГ-2 проявлял тенденцию к снижению, хотя на всех стадиях превышал данные контрольной группы (рис. 1).

Диагностически ценным является определение соотношения количества ПГ-1 и ПГ-2, в контрольной группе оно было больше чем 3:1, чаще 4:1. Линейное уменьшение соотношения ПГ-1/ПГ-2 наблюдалось при увеличении выраженности атрофии в области тела желудка: менее 2:1 – при тяжелой атрофии, при данных условиях повышается риск развития рака желудка [7, 10]. У 27,5 % больных 4-й группы соотношение ПГ-1/ПГ-2 было в пределах 5:1–16:1, в 3-й группе у 41,7 % обследованных – меньше чем 3:1. В основной группе соотношение ПГ-1/ПГ-2 у 59,4 % больных было в пределах 2,1–2,8, у 3,1 % – меньше 2, что дополнительно подтверждает важное значение атрофии СОЖ в канцерогенезе, у 18,75 % – 3,3–4,4, у 18,75 % – 5–7,8.

У больных основной группы выявлена обратная корреляция уровня пепсиногенов с сывороточной концентрацией онкомаркеров – РЭА, СА-19-9, VEGF (табл. 2).

Таким образом, у больных раком желудка определяются изменения маркеров секреции СОЖ, обратно взаимосвязанные со стадией опухолевого

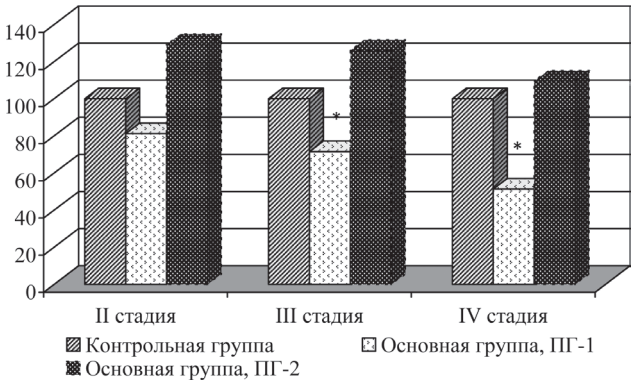

Рис. 1. Изменения уровня пепсиногенов-1, -2 у больных раком желудка (в %).
Примечания: значения контрольной группы приняты за 100 %; * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой

процесса. Наблюдающееся снижение сывороточной концентрации пепсиногена-1 может быть обусловлено прогрессирующим уменьшением количества главных клеток вследствие нарастания выраженности атрофии и метаплазии слизистой оболочки. Тенденция к увеличению уровня пепсиногена-2 может быть связана с воспалительными реакциями в стенке желудка, а снижение его концентрации, скорее всего, объясняется поражением антрального отдела желудка. Низкие значения соотношения пепсиногенов у большинства больных раком желудка свидетельствуют о роли атрофических изменений слизистой оболочки в канцерогенезе. Таким образом, учитывая патологические изменения секреции желудка, определение сывороточных концентраций пепсиногена-1, -2, их соотношения малоинвазивным иммуноферментным методом способствует облегчению дифференциальной диагностики предраковых состояний и рака желудка.

Работа поддержана Союзом инновационно-технологических центров России (договор Гранта № 18–11).

Таблица 2

Взаимосвязь показателей у больных раком желудка

Показатель	Стадия РЖ	РЭА	СА-19-9	VEGF
Пепсиноген-1, пг/мл	–0,571 p<0,01	–0,422 p<0,05	–0,455 p<0,01	–0,390 p<0,05
Пепсиноген-2, пг/мл	–0,398 p<0,05	–0,361 p<0,05	–0,316	–0,293

Примечание: «-» – обратная связь.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Маев И.В., Мельникова Е.В., Крюкова Т.В. и др.* Новые методы серологической и эндоскопической диагностики хронического атрофического гастрита и раннего рака желудка // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2009. № 6. С. 30–34.

2. *Молчанова А.Р., Сорокина Н.Н., Рукавишников М.Ю.* Диагностическая значимость комплексного лабораторного исследования пепсиногенов // Новости «Вектор-Бест». 2010. № 2 (56). С. 7–10.

3. *Статистика* злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22, № 3 (прил. 1). 172 с.

4. *Соколова Г.Н., Потапова В.Б.* Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка. М.: Анахарсис, 2009. С. 8–16.

5. *Янкин А.В.* Скрининг рака желудка // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 2. С. 96–101.

6. *Correa P., Houghton J.* Carcinogenesis of Helicobacter pylori // Gastroenterology. 2007. Vol. 133. P. 659–672.

7. *Hallissey M.T., Dunn J.A., Fielding J.W.* Evaluation of pepsinogen A and gastrin-17 as markers of gastric cancer and high-risk pathologic conditions // Scand. J. Gastroenterol. 1994. Vol. 29. P. 1129–1134.

8. *Oishi Y., Kiyohara Y., Kubo M. et al.* The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer // Am. J. Epidemiol. 2006. Vol. 163. P. 629–637.

9. *Sipponen P., Härkönen M., Alanko A.* Diagnosis of Atrophic Gastritis from a Serum Sample // Clin. Lab. 2002. Vol. 48. P. 505–515.

10. *Sipponen P.* Gastric cancer: pathogenesis, risks, and prevention // J. Gastroenterol. 2002. Vol. 37. P. 39–44.

11. *Väänänen H., Vauhkonen M., Helsce 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.

Поступила 26.06.12