

УДК 616.155.392-085.277-07:616.36-002

Новые методы серологической и эндоскопической диагностики хронического атрофического гастрита и раннего рака желудка

И.В. Маев¹, Е.В. Мельникова², Т.В. Крюкова², С.В. Кашин³, А.С. Надежин³

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет,

² Медицинский центр диагностики и профилактики, г. Ярославль,

³ Ярославская областная клиническая онкологическая больница, Россия

Мельникова Е.В. Эл. почта: melnicovae@mail.ru

Цель. Изучить возможности серологического метода с определением *гастрина-17* (G-17), *пепсиногена 1* (PG1), анти-*H. pylori* IgG в качестве скрининга атрофического гастрита и раннего *рака желудка* (РЖ).

Материал и методы. Обследовано 77 пациентов с симптомами диспепсии в возрасте от 17 до 79 лет и 15 больных с ранним РЖ. Определены концентрации G-17, PG1 и анти-*H. pylori* IgG в сыворотке крови методом *иммуноферментного анализа* (ИФА), используя наборы «GastroPanel» компании «Биохит» (Финляндия). Всем пациентам проводили хромоэндоскопическое исследование с методикой увеличения изображения в 115 раз и NBI-эндоскопии. В гастробиоптатах оценивали выраженность атрофии и метаплазии полуколичественным методом в соответствии с визуально-аналоговой шкалой по модифицированной Сиднейской системе. Определяли степень дисплазии слизистой оболочки, выделяя слабую, умеренную и тяжелую степень.

Результаты. Уровень G-17 был выше у больных с ранним РЖ и неатрофическим гастритом по сравнению с группой пациентов с атрофическим гастритом антрального отдела желудка. При этом при локализации атрофии только в антральном отделе желудка данный показатель был ниже, чем при мультифокальном атрофическом гастрите. В группе пациентов с неатрофическим гастритом отмечалось повышение уровня PG1 по сравнению с больными ранним раком желудка и мультифокальным атрофическим гастритом, причем статистически значимых различий в данном показателе у больных с поверхностным гастритом и атрофическим гастритом антрального отдела получено не было. При наличии участков кишечной метаплазии при хроническом атрофическом гастрите не выявлено статистически значимых изменений PG1 и G-17, имела место положительная корреляционная связь (умеренная, $R_s=0,29$) между степенью атрофии слизистой оболочки желудка и развитием кишечной метаплазии.

Выводы. Результаты проведенного исследования позволяют использовать G-17 и PG1 в качестве маркеров атрофии слизистой оболочки желудка и для оценки риска развития рака желудка в крупнопопуляционных исследованиях.

Ключевые слова: атрофический гастрит, рак желудка, пепсиноген 1, гастрин-17, анти-*H. pylori* IgG.

New methods of serological and endoscopic diagnostics of chronic atrophic gastritis and early stomach cancer

I.V. Mayev, Ye.V. Melnikova, T.V. Kryukova, S.V. Kashin, A.S. Nadezhin

The aim. To study potentials of serological method with assessment of gastrin-17 (G-17), *pepsinogen 1* (PG1), anti-*H. pylori* IgG as screening diagnostics of atrophic gastritis and early *stomach cancer* (SC).

Material and methods. 77 patients with dyspeptic complaints in the age of 17 to 79 years and 15 patients with early SC were investigated. Concentrations of G-17, PG1 and anti-*H. pylori* IgG in blood serum were determined by method of immunoenzyme analysis (ELISA), using panels «GastroPanel» of «Biohit» company (Finland). All patients underwent chromoendoscopic investigation with x115 magnification procedure and NBI-endoscopies. Severity of atrophy and metaplasia was estimated by semiquantitative method in stomach biopsies according to visual-analog scale by modified Sydney system. Degree of mucosa dysplasia, defining mild, moderate and severe degree was determined.

Results. G-17 level was higher in patients with early SC and non-atrophic gastritis in comparison to group of patients with atrophic gastritis of antral region of the stomach. Thus at isolated atrophy only in antral region of the stomach this parameter was lower, than at multifocal atrophic gastritis. In group of patients with non-atrophic gastritis elevation of PG1 level was marked in comparison to patients with early stomach cancer and multifocal atrophic gastritis, and no statistically significant differences in this parameter in patients with superficial gastritis and atrophic antral gastritis has been revealed. At presence of fields of intestinal metaplasia at chronic atrophic gastritis no statistically significant changes of PG1 and G-17 were revealed. Positive correlation between degree of stomach mucosa atrophy and development of intestinal metaplasia (moderate $R_s=0,29$) was found.

Conclusions. Results of original study allow to use G-17 and PG1 as markers of stomach mucosa atrophy and for evaluation of risk of development of stomach cancer in large population studies.

Key words: atrophic gastritis, stomach cancer, pepsinogen 1, gastrin-17, anti-*H. pylori* IgG.

В настоящее время во всем мире заболеваемость *раком желудка* (РЖ) снижается. Однако в ряде регионов Восточной Европы, Китае и Японии он остается одним из лидеров среди злокачественных новообразований.

В России РЖ устойчиво занимает 3-е место по показателям заболеваемости и второй по частоте причиной онкологической смертности. Следует отметить, что 5-летняя выживаемость больных, прооперированных по поводу РЖ, составляет 80–90%, тогда как прооперированных по поводу других форм рака составляет не более 10%.

В Российской Федерации РЖ более чем в 70% случаев выявляется в III–IV стадиях заболевания, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения и плохой прогноз, и лишь около 5–10% случаев диагностируется врачами-эндоскопистами на ран-

ней стадии, несмотря на современные возможности эндоскопии.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) играет ключевую роль в патогенезе РЖ кишечного типа, именно она является причиной развития хронического гастрита, который является обязательным звеном

в цепи процессов, ведущих к РЖ [6, 8]. Этот процесс получил название «каскад Корреа», по имени автора, который впервые подробно описал стадии развития аденокарциномы желудка (табл. 1).

В своей последней публикации он приводит данные о частоте

Таблица 1. Прогрессия и причины предраковых изменений

Этапы	Причины
Инфекция <i>H. pylori</i> ↓ 100%	Модификаторы пищевых продуктов
Хронический поверхностный гастрит ↓ 50%	Бактериальные факторы: <i>sag</i> -патогенный островок, <i>vacA</i>
Хронический атрофический гастрит ↓ 40%	Факторы окружающей среды: – <i>N</i> -нитрозопроизводные; – антиоксиданты; – соль; – токсины внешней среды.
Кишечная метаплазия ↓ 8%	Особенности человека: – нейроэндокринные; – генетически детерминированный иммунный ответ (полиморфизм <i>IL-1b</i> , <i>TNF-α</i>)
Дисплазия ↓ <1%	
Аденокарцинома	

Примечание. Численные значения в процентах соответствуют частоте возникновения патологии.

прогрессирования хронического неатрофического гастрита за 100 человеко-лет: неатрофический гастрит переходит в мультифокальный атрофический гастрит в 7,5 случая, мультифокальный атрофический гастрит в кишечную метаплазию – в 6,7 и кишечная метаплазия в дисплазию – в 3,2 случая [7]. По данным J. Whiting и соавт., при наличии атрофического гастрита с участками кишечной метаплазии риск развития аденокарциномы желудка кишечного типа составляет 11% [13].

Наиболее важным и интересным является вопрос об обратимости атрофии при хроническом гастрите после эрадикации *H. pylori*. Атрофия является не следствием влияния этой инфекции, а геликобактерного гастрита, субстрат которого – инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки желудка – не уменьшается одновременно с исчезновением *H. pylori*, а лишь постепенно, по мере отмирания клона активированных клеток. Следовательно, рассчитывать на быстрый регресс атрофии после эрадикационной терапии не имеет смысла. Имеется относительно небольшое число работ, в которых изучалась обратимость процессов атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии в зависимости от эрадикации *H. pylori*. Результаты этих работ противоречивы. Во всех исследованиях, где динамика атрофических изменений в слизистой оболочке желудка оценивалась в сроки от 6 до 18 мес после лечения, достоверных изменений показателей атрофии обнаружено не было [5, 12]. Однако даже за такой короткий срок наблюдения были получены факты, позволяющие говорить о том, что явление это в принципе обратимо, и нужен лишь более длительный срок наблюдения, чтобы подтвердить регресс атрофии [2]. При этом регрессия со временем отмечается и при отсутствии эрадикации *H. pylori*, хотя и в меньшем объеме по сравнению с пациентами, у которых

осуществлялась успешная эрадикационная терапия. По крайней мере, эрадикация *H. pylori* предупреждает дальнейшее развитие пренеопластических изменений [4]. Согласно аналитическим данным Маастрихтского консенсуса III (2005), наилучшие результаты канцерпревенции достигнуты в группе больных, у которых эрадикация *H. pylori* проводилась до появления первых признаков атрофии слизистой оболочки желудка.

Таким образом, ранняя диагностика поверхностного и атрофического гастрита является профилактической мерой и должна проводиться как при наличии, так и при отсутствии симптомов диспепсии. Гастроскопия с гистологическим исследованием биоптатов является «золотым стандартом» диагностики атрофического гастрита и раннего РЖ, однако она не отвечает требованиям, предъявляемым к скрининговому тесту: высокая эффективность наряду с высокой безопасностью и удобством для пациента.

В последние годы в клинической практике используется серологический скрининг заболеваний желудка, включающий определение в сыворотке крови антител класса G к *H. pylori* (анти-*H. pylori* IgG), пепсиногена I (PG1) и гастрин-17 (G-17). Анти-*H. pylori* IgG являются наилучшим маркером наличия гастрита, но обладают высокой чувствительностью и низкой специфичностью в диагностике атрофического гастрита. PG1 и G-17 указывают на наличие атрофического гастрита с высокой специфичностью и низкой чувствительностью [9]. Комбинация этих трех тестов обладает высокой чувствительностью (83%) и специфичностью (95%) в диагностике атрофического гастрита [1].

Цель работы – изучить возможности серологического метода с использованием G-17, PG1, анти-*H. pylori* IgG в качестве скрининга атрофического гастрита и раннего рака желудка.

Материал и методы исследования

На базах Медицинского центра диагностики и профилактики и Ярославской областной клинической онкологической больницы проведено обследование 77 пациентов с симптомами диспепсии в возрасте 17–79 лет (мужчин – 28 (34,1%), женщин – 54 (65,9%), а также 15 больных с ранним РЖ (мужчин – 10 (66,7%), женщин – 5 (33,3%). Лабораторный этап исследования включал определение в сыворотке крови методом *иммуноферментного анализа* (ИФА) концентрации G-17, PG1, анти-*H. pylori* IgG, используя наборы «GastroPanel» компании «Биохит» (Финляндия). Фирма-производитель предлагает использовать в качестве маркера атрофии тела желудка уровень PG1 <30 мкг/л, маркера атрофии антрального отдела – уровень постпрандиального G-17 <5 пмоль/л, маркера *H. pylori* – уровень анти-*H. pylori* IgG 30 иммуноферментных единиц.

Инструментальный этап обследования пациентов проводился с использованием эндоскопов EVIS-Q140 и Exera 160Z фирмы «Olympus». Последний эндоскоп позволяет увеличить изображение в 115 раз и использовать метод NBI-эндоскопии (осмотр слизистой оболочки в монохроматическом свете).

Данные методики в сочетании с хромоскопией 0,5% метиленовым синим улучшают визуализацию поверхности слизистой оболочки желудка: выявляют нарушения микроархитектоники поверхности эпителия, а также изменения сосудистого рисунка, характерные для метапластических, диспластических и неопластических процессов. Биопсию выполняли из антрального и фундального отделов желудка (по 2 биоптата из каждого отдела). Биоптат фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали по общепринятой методике в парафин, получали срезы толщиной 5 мкм и окрашивали гематокси-

Таблица 2. Уровни сывороточных G-17 и PG 1 в исследуемых группах больных

Диагноз	G-17	PG 1
Хронический поверхностный гастрит (n = 29)	15,26±10,04	120,05±46,38
Хронический антральный атрофический гастрит (n = 36)	7,85±9,38	95,21±49,22
Мультифокальный атрофический гастрит (n = 12)	17,44±14,75	50,03±27,44
Ранний РЖ (n = 15)	19,74±11,30	57,45±23,40

лином и эозином. Выраженность атрофии и метаплазии определяли полуколичественным методом в баллах от 1 до 3 в соответствии с визуально-аналоговой шкалой по модифицированной Сиднейской системе: 1-я степень – начальная, 2-я – умеренная, 3-я – тяжелая. Степень дисплазии оценивали в баллах от 1 до 3 согласно принятому подразделению на слабую, умеренную и тяжелую. Диагностику инфекции *H. pylori* в исследуемых гистобиоптатах осуществляли также полуколичественным методом в соответствии с визуально-аналоговой шкалой. Статистический анализ проведен с помощью программы MedCalc V9 с расчетом параметрических характеристик и тестов.

Результаты и их обсуждение

В зависимости от результатов гистологического исследования все пациенты были разделены на группы: 29 больных с неатрофическим гастритом, 48 – с атрофическим гастритом и 15 пациентов – с ранним РЖ.

В группе лиц с атрофическим гастритом изолированная атрофия антрального отдела желудка встречалась в 36 наблюдениях (75%), мультифокальная атрофия – в 12 случаях (25%), между группами найдены достоверные различия по критерию χ^2 . Для поиска различий у больных с неатрофическим гастритом, антральным атрофическим гастритом, мультифокальным гастритом и ранним РЖ использовали дисперсионный анализ, а для детального выяснения различий

– тест Тьюки для выборок разного объема. Результаты диагностики инфекции *H. pylori* были положительными у 24 (82,8%) пациентов с неатрофическим гастритом, у 35 (97,2%) – с антральным атрофическим гастритом, у 11 (91,7%) – с мультифокальным атрофическим гастритом и у 13 (86,7%) больных с ранним РЖ. Уровень сывороточного G-17 (маркер атрофии антрального отдела желудка) был достоверно выше у больных с ранним РЖ и неатрофическим гастритом по сравнению с группой пациентов с атрофическим гастритом антрального отдела желудка, $p=0,001$ (табл. 2). При локализации атрофии только в антральном отделе значение G-17 было ниже, чем при мультифокальном атрофическом гастрите, $p=0,05$.

В группе пациентов с неатрофическим гастритом отмечалось повышение уровня сывороточного PG1 (маркер атрофии слизистой оболочки тела желудка) по сравнению с больными РЖ и мультифокальным атрофическим гастритом, $p<0,001$, причем статистически значимых различий в данном показателе у больных с поверхностным гастритом и атрофическим гастри-

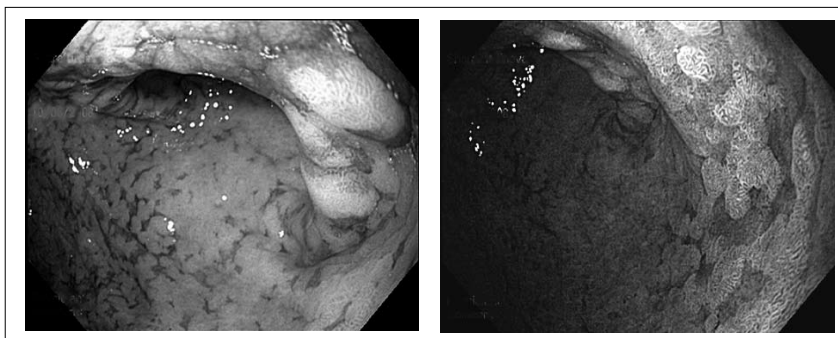
том антрального отдела получено не было.

У 11 больных с атрофическим гастритом (22,9%) в ходе хромоэндоскопии с NBI-методикой и дальнейшим гистологическим исследованием гистобиоптатов выявлена кишечная метаплазия (см. рисунок).

Серологические маркеры у них составили: PG1 – 82,13±55,85, G-17 – 13,43±14,72, при этом статистических различий данных параметров в целом по группе пациентов с атрофическим гастритом получено не было.

По данным С.М. Котелевец [3], дисрегенераторные процессы в слизистой оболочке желудка при хроническом атрофическом гастрите в виде появления очагов кишечной метаплазии не сопровождаются статистически значимыми изменениями PG1 и G-17 на ранних этапах и носят непостоянный характер. Наше исследование подтверждает эти данные. Участки кишечной метаплазии достоверно чаще встречались у больных с мультифокальным атрофическим гастритом (36%) по сравнению с антральным атрофическим гастритом, где она была обнаружена в 16% случаев. Имела место положительная корреляционная связь между степенью атрофии слизистой оболочки желудка и развитием кишечной метаплазии, но сила этой связи умеренная ($R_s=0,29$).

С середины 1990-х годов зарубежными исследователями были предприняты попытки скрининга пациентов с повышенным риском развития РЖ. Речь идет об изолированном определении PG1 в



Участки кишечной метаплазии при мультифокальном атрофическом гастрите (хромоэндоскопия и метод NBI)

сыворотке крови. В Японии, где распространенность этого заболевания высока, проблема его ранней диагностики была решена с помощью общего или селективного скрининга населения с помощью эндоскопии или путем определения сывороточного PG1. При обследовании 5570 человек низкие уровни PG1 в сыворотке крови были обнаружены у 23,6%. Лицам с положительным результатом серологического скрининга выполнялось эндоскопическое исследование, в ходе которого РЖ на ранней стадии диагностировано у 10 человек [10]. В Китае в 2007 г. завершилось исследование, в котором оценивалась возможность использования концентраций PG1, G-17 и антител к инфекции *H. pylori* в сыворотке крови для скрининга пациентов с атрофическим гастритом и РЖ.

Результаты исследования показали:

- PG1 ниже у пациентов с атрофическим гастритом и РЖ в сравнении с больными с язвенной болезнью и неатрофическим гастритом;
- при атрофии слизистой оболочки тела желудка уровень PG1 значительно ниже, чем при ана-

логичных процессах в антральном отделе;

- отмечена отрицательная корреляция между уровнем PG1 и стадией РЖ;

- уровень G-17 ниже у пациентов с мультифокальной атрофией и атрофией слизистой оболочки антрального отдела в сравнении с группой больных, имеющих атрофический гастрит тела желудка;

- пациенты с аденокарциномой желудка имели высокие значения G-17 независимо от стадии и локализации опухоли [11].

В проведенном нами исследовании у больных ранним РЖ и мультифокальным гастритом имела место функциональная недостаточность слизистой оболочки тела желудка (низкий PG1), при этом значения PG1 были достоверно ниже по сравнению с группами больных с антральным атрофическим и поверхностным гастритами. Это свидетельствует о том, что сывороточный PG 1 может рассматриваться в качестве маркера риска развития РЖ. При атрофии антрального отдела желудка происходит снижение выработки постпрандиального G-17. Это подтверждает некоторые предшествующие наблюдения [1, 9]. Нами получены

также более низкие значения G-17 у больных с антральным атрофическим гастритом. У пациентов с ранним РЖ и мультифокальным гастритом наблюдалась небольшая гипергастринемия, которая может быть связана с гиперплазией антральных G-клеток на фоне гипохлоридрии, сопутствующей атрофии слизистой оболочки тела желудка. Локализация аденокарциномы не влияла на уровни G-17 и PG1.

Выводы

1. Серологический метод с определением G-17, PG1 и анти-*H. pylori* IgG может служить методом скрининга атрофического гастрита и рака желудка в крупнопопуляционных исследованиях ввиду его очевидных преимуществ: удобства и безопасности для пациента наряду с высокой эффективностью.

2. Использование для выявления предопухолевой патологии и рака желудка на ранних стадиях серологического теста может способствовать улучшению своевременной диагностики данной патологии, что в итоге должно положительно сказаться на уровне заболеваемости и смертности.

Список литературы

1. Ваананен Х., Ваухконен М., Хэлске Т. и др. Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрин-17 и пепсиногена 1 в сыворотке (Итоги многоцентрового исследования) // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – № 4. – С. 26–32.
2. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: Медпрактика, 2003. – С. 102–105.
3. Котелевец С.М. Морфофункциональные сопоставления при развитии кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка // Росс. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 80–83.
4. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Доказательства *H. pylori*-ассоциированного желудочного канцерогенеза и разработка стратегий профилактики рака желудка //

Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т. 16. – № 5. – С. 82–90.

5. Annibale B., Aprile M.R., D'Ambra G. et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 11. – P. 193–199.

6. Correa P. Chronic gastritis as a cancer precursor // Scand. J. Gastroenterol. – 1984. – Vol. 104. – P. 131–136.

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

8. Gracham D. *Helicobacter pylori* infection is the primary cause of gastric cancer // J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35 (12). – P. 90–97.

9. Kuipers E. In through the out door: serology for atrophic gastritis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 15 (8). – P. 877–879.

10. Miki K., Morita M., Sasajima M et al. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method // Amer. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 735–739.

11. Qin Cao, Zhi Hua Ran, Shu Dong Xiao. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by pepsinogen, gastrin-17 and *Helicobacter pylori* immunoglobulin G antibodies // Chin. J. of Dig. Dis. – 2007. – Vol. 8. – P. 15–22.

12. Savarino V., Mela G.S., Zentilin P. et al. Histological and functional recovery in patients with multifocal atrophic gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* infection // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 31 (1). – P. 4–8.

13. Whiting J.L., Sigurdsson A., Rowlands D.C. et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 378–381.