

В.В. ЦУКАНОВ¹, Ю.Л. ТОНКИХ¹, А.В. ВАСЮТИН¹, О.В. ПЕРЕТЯТКО¹, А.С. ПУЛИКОВ¹, И.И. БАРОН²¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (НИИ МПС), г. Красноярск, Россия² КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия

СТРУКТУРА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ КОНЦЕНТРАЦИЯМИ И СООТНОШЕНИЯМИ ПЕПСИНОГЕНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Цель исследования. Определить структуру слизистой оболочки желудка у пациентов с различными концентрациями и соотношением пепсиногенов в сыворотке крови. Материал и методы. Клинический осмотр и определение пепсиногена-1, пепсиногена-2 и антител к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови при помощи «Гастропанели» («Биохит», Финляндия) проведены у 801 человека (387 мужчин, 414 женщин). У 161 лица с различной степенью выраженности атрофии по серологической методике была выполнена фиброэзофагогастроуденоскопия (Olimpus-10) с биопсией и последующим морфологическим исследованием слизистой оболочки желудка с использованием визуально-аналоговой шкалы, разработанной на основе Сиднейской системы. У 107 пациентов была осуществлена морфометрия слизистой оболочки желудка с определением количества главных, обкладочных и добавочных клеток. Результаты. Распространенность выраженного атрофического гастрита тела желудка составила 10,9%. *H. pylori* определялась у 90,0% человек. Атрофия по результатам морфологического исследования диагностирована у 94,4–95,8% лиц с серологически определенным атрофическим гастритом тела желудка. Выводы. У пациентов с выраженным атрофическим гастритом тела желудка, диагностированным при помощи определения пепсиногенов, превалировала атрофия слизистой оболочки желудка по результатам морфологического исследования.

Ключевые слова: атрофический гастрит, пепсиноген, *Helicobacter pylori*, морфология.

V.V. TSUKANOV¹, Yu.L. TONKIKH¹, A.V. VASYUTIN¹, O.V. PERETYATKO¹, A.S. PULIKOV¹, I.I. BARON²¹ Federal Research Center "Krasnoyarsk Research Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, the separate subdivision of Research Institute for Medical Problems in the North (NII MPS), Krasnoyarsk² V.F. Voino-Yasenetsky KrasGMU of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

GASTRIC MUCOSA STRUCTURE IN PATIENTS WITH DIFFERENT SERUM PEPSINOGEN LEVELS AND RATIOS

Purpose of the study. Determine the gastric mucosa Structure in patients with different serum pepsinogen levels and ratios. **Material and methods.** 801 people (387 men, 414 women) underwent clinical examination and determination of pepsinogen-1, pepsinogen-2 and serum anti-*Helicobacter pylori* antibodies using GastroPanel (Biokhit, Finland). 161 patients with different levels of atrophy determined by serological screening method underwent a fibroesophagogastroduodenoscopy (Olimpus-10) with biopsy and subsequent morphological examination of the gastric mucosa performed using a visual analogue scale according to the Sydney Staging System. 107 patients had morphometry of the gastric mucosa with the determination of the number of central, parietal and mucoid cells. **Results.** The prevalence of severe atrophic gastritis in the stomach accounted for 10.9%. *H. pylori* was detected in 90.0% of the subjects. The morphological study showed atrophy in 94.4–95.8% of subjects with atrophic gastritis of the corpus mucosa of the stomach as defined by serological testing. **Conclusions.** Atrophy of the stomach mucous membrane as determined by morphological examination was prevalent in patients with severe atrophic gastritis of the corpus mucosa of the stomach, diagnosed using the method for determining serum pepsinogen levels.

Keywords: atrophic gastritis, pepsinogen, *Helicobacter pylori*, morphology.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностике, лечению и профилактике атрофического гастрита уделяется большое внимание, так как эта патология является независимым фактором риска некардиального рака желудка [1]. В этой связи активно ведется поиск методов скрининга атрофического гастрита [2], которые одновременно могут выполнять функции скрининга рака желудка [3]. Ведущие международные гайдлайны полагают, что определение в сыворотке крови содержания пепсингенов и инфекции *H. Pylori* является оптимальным методом для этой цели [4, 5], но верифика-

ция значимости серологического скрининга гастрита по-прежнему является актуальной [6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в Советском районе г. Красноярск на базе МБУЗ городская поликлиника №14 на основании случайной выборки пациентов. Конкретный список лиц для исследования был определен при помощи таблицы случайных чисел на основании списков взрослого населения, прикрепленного к поликлинике. При этом выборка осуществлялась отдельно для мужчин

и женщин и также отдельно для каждой из возрастных групп.

Всего клинический осмотр с интервьюированием и фиксацией полученной информации в стандартных анкетах, которые позволяли регистрировать данные жалоб, анамнеза, объективного обследования и социального статуса, определение пепсиногена-1, пепсиногена-2 и антител к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови проведены у 801 человека (387 мужчин, 414 женщин) с охватом 94,2%. Средний возраст пациентов составил 55,3 лет.

Согласно Хельсинской Декларации, регламентирующей проведение научных исследований, обследование пациентов осуществлялось при подписании информированных согласий. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИИМПС» СО РАМН, протокол № 9 от 15 мая 2014 г.

Венозная кровь для исследования забиралась после 12-часового голодания с использованием системы для взятия крови (производитель Becton Dickinson S.A.), которая включала в себя иглу Flashback Needle с прозрачной камерой, одноразовый держатель для иглы и пробирку Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания (кремнезем) объемом 8,5 мл. После 30-минутного отстаивания пробирки центрифугировались в центрифуге Liston C 2204 Classic при скорости 3000 оборотов в течение 30 минут. Далее из пробирок забиралась сыворотка в пробирки типа Eppendorf (производитель Axugen Scientific Inc.) по 0,5–1,0 мл в каждую, в которых замораживалась и хранилась при температуре -20°C до проведения анализа.

В сыворотке крови определялись пепсиноген-1, пепсиноген-2 и антитела к *Helicobacter pylori* с помощью иммуоферментного анализа на ИФА-анализаторе «СтатФакс-3000», используя тест-систему «Гастропанель» (производитель «Биохит», Финляндия). В соответствии с инструкцией фирмы-производителя, маркером выраженной атрофии слизистой оболочки тела желудка считали уровень пепсиногена-1 менее 25 мкг/л и значение отношения пепсиноген-1/пепсиноген-2 меньше 3. Показатели концентрации пепсиногена-1 от 25 до 50 мкг/л относили к слабо- и средневыраженной атрофии тела желудка. Титры антител к *H. pylori* от 30 и более считали положительным результатом, менее 30 EIU – отрицательным результатом определения *H. pylori*.

Диагностике, лечению и профилактике атрофического гастрита уделяется большое внимание, так как эта патология является независимым фактором риска некардиального рака желудка

После определения пепсиногенов в сыворотке крови пациенты были приглашены для прохождения фиброэзофагогастродуоденоскопии и морфологического исследования слизистой оболочки желудка. Согласились на это обследование 161 человек (71 пациент, у которых серологическим методом был выявлен выраженный атрофи-

ческий гастрит тела желудка, 43 пациента с атрофическим гастритом слабой и средней выраженности и 47 лиц без атрофии СОЖ). Во время эндоскопического исследования осуществлялась прицельная биопсия из антрального отдела, большой и малой кривизны тела желудка. Для качественной гистологической оценки срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Всего были выполнены исследования у 161 человека (76 мужчин, 85 женщин). Для оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка использовали разработанную на основе Сиднейской системы визуально-аналоговую шкалу для определения выраженности воспаления, наличия атрофии, кишечной метаплазии и степени обсемененности *H. pylori* [7].

Серологическая диагностика продемонстрировала высокую распространенность *H. pylori*, которая составила 90,0% (у мужчин – 89,7%, у женщин – 90,3%). Распространенность выраженного атрофического гастрита тела желудка была равна 10,9% (у мужчин – 11,9%, у женщин – 9,9%)

Для верификации изменений слизистой оболочки желудка мы провели морфометрическое исследование слизистой оболочки желудка у 51 пациента с выраженным атрофическим гастритом тела желудка, у 32 пациентов с атрофией легкой и средней степени и у 24 лиц с неатрофическим гастритом, установленным по серологическому определению пепсиногенов. Для морфометрии главных, обкладочных и добавочных клеток, а также для гистохимических целей мы использовали селективный метод окраски по В.А. Самсонову (1975) [8]. Морфометрический анализ был осуществлен путем наложения окулярной линейки и точечной сетки Г.Г. Автандилова (1990) [9].

Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Statistica» (версия 7,0) и SPSS v.12.0. Вычислялись средняя арифметическая (M), среднее квадратичное отклонение (s), средняя ошибка средней арифметической (m). Достоверность различий средних определялась в доверительном интервале более 95% с помощью T -критерия Стьюдента. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовалось вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ. Достоверным считался уровень значимости при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Серологическая диагностика продемонстрировала высокую распространенность *H. pylori*, которая составила 90,0% (у мужчин – 89,7%, у женщин – 90,3%). Распространенность выраженного атрофического гастрита тела желудка была равна 10,9% (у мужчин – 11,9%, у женщин – 9,9%). Сопоставимые результаты распространенности *H. pylori* были получены в Москве – 88,0% [10] и Санкт-Петербурге – 76,7% [11]. Серологический скрининг фун-

Таблица 1. Структура СОЖ по малой и большой кривизне в зависимости от уровня пепсиногенов в сыворотке крови

Диагноз		Малая кривизна			Большая кривизна		
		Норма	Неатроф. гастрит	Атрофия всего	Норма	Неатроф. гастрит	Атрофия всего
1. Выраженная атрофия тела желудка (ПГ-1 <25 мкг/л, ПГ-1/ПГ2<3), n = 71	Абс.	0	4	67	0	3	68
	%	0,0	5,6	94,4	0,0	4,2	95,8
2. Легкая и средняя атрофия тела желудка (ПГ-1 = 25–50 мкг/л), n = 43	Абс.	0	10	33	0	8	35
	%	0,0	23,3	76,7	0,0	18,6	81,4
3. Нет атрофии в теле желудка, (ПГ-1>50 мкг/л), n = 47	Абс.	6	36	5	8	35	4
	%	12,8	76,6	10,6	17,0	74,5	8,5
ОШ	0,04;	0,02;	115,91;	0,03;	0,02;	189,19;	
ДИ	0,00–0,81;	0,01–0,07;	31,48–426,84;	0,00–0,58;	0,01–0,06;	44,48–804,62;	
P ₁₋₃	0,008	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	
ОШ	0,07;	0,10;	24,65;	0,05;	0,08;	40,37;	
ДИ	0,00–1,34;	0,04–0,26;	7,99–76,06;	0,00–1,96;	0,03–0,23;	11,85–137,52;	
P ₂₋₃	0,04	<0,001	<0,001	0,01	<0,001	<0,001	

Примечания: ПГ-1 – Пепсиноген-1; ПГ-2 – Пепсиноген-2; достоверность различий показателей вычислена с использованием отношения шансов.

Таблица 2. Формула главных желез по большой кривизне в зависимости от уровня пепсиногенов в сыворотке крови

Диагноз	Кол-во главных клеток (%) М ± m	Кол-во обкладоч. клеток (%) М ± m	Кол-во добавоч. клеток (%) М ± m	Плотность желез в 1мм ² М ± m
1. Выраженная атрофия тела желудка (ПГ-1 <25 мкг/л, ПГ-1/ПГ2<3), n = 51	26,51 ± 1,36	16,49 ± 0,77	53,21 ± 2,62	179,32 ± 7,12
2. Легкая и средняя атрофия тела желудка (ПГ-1 = 25–50 мкг/л), n = 32	32,59 ± 1,38	23,29 ± 1,43	39,46 ± 2,12	277,28 ± 5,39
3. Нет атрофии в теле желудка (ПГ-1>50 мкг/л), n = 24	38,64 ± 1,22	30,82 ± 1,51	32,17 ± 1,97	330,15 ± 6,27
P ₁₋₂	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
P ₁₋₃	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂₋₃	0,001	<0,001	0,01	<0,001

Примечания: ПГ-1 – Пепсиноген-1; ПГ-2 – Пепсиноген-2; достоверность различий показателей вычислена с использованием критерия Стьюдента.

дальнего атрофического гастрита обнаружил патологию у 14,0% пациентов в Москве [12] и у 10,1% обследованных лиц в Новосибирске [13]. Следует учитывать, что этнические и географические факторы оказывают значительное влияние на распространенность *H. pylori* и гастрита [14–16].

По малой и по большой кривизне желудка морфологическое исследование показало, что у лиц с выраженной атрофией тела желудка, выявленной по серологической методике, гистологическая атрофия выявлялась в 94–96% случаев. У пациентов с легкой и средней атрофией тела по серологической методике гистологическая атрофия определялась в 76–81% случаев. У лиц с отсутствием атрофии по серологическому методу морфологически атрофия по малой и по большой кривизне желудка регистрировалась у 8–11% пациентов (табл. 1). При суммировании показателей малой и большой кривизны выражен-

ная атрофия морфологическим методом диагностировалась у 94,4% лиц с выраженной атрофией тела желудка по серологическому методу. Мы полагаем, что полученные результаты полностью верифицируют идею применения определения пепсиногенов в сыворотке крови для скрининговой диагностики атрофического гастрита.

Следующим этапом подтверждения точности серологической методики было вычисление формулы желез у пациентов с различными уровнями пепсиногена в сыворотке крови. Для определения формулы желез мы провели гистохимическое исследование препаратов слизистой оболочки тела желудка по большой и малой кривизне. Нами было выявлено, что по большой кривизне желудка у пациентов с выраженным атрофическим гастритом тела желудка количество главных клеток было снижено на 30%, а количество обкладочных клеток и плотность желез – на 45% в сравнении с лицами с неа-

трофическим гастритом (табл. 2). По малой кривизне желудка выявлялась аналогичная закономерность: у больных с серологически верифицированным выраженным атрофическим гастритом было снижено количество главных, обкладочных клеток, плотность желез и увеличено содержание добавочных клеток в сравнении с пациентами с атрофией легкой и средней тяжести и лицами без атрофии.

Выполненное нами морфологическое исследование слизистой оболочки тела желудка полностью подтвердило диагностическую значимость применения определе-

ния содержания пепсиногенов в сыворотке крови. Это позволяет констатировать, что серологический скрининг предраковых изменений в желудке является рациональной методикой. Необходимо подчеркнуть, что в соответствии с современными российскими и международными рекомендациями эрадикация НР является методом профилактики рака желудка, но лечение необходимо выполнять до развития атрофических изменений [4, 5, 17].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Rugge M, Genta RM, Graham DY, Di Mario F, Vaz Coelho LG, Kim N, Malfertheiner P, Sugano K, Tsukanov V, Correa P. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*, 2016, 65(5): 721-725.
- Huang YK, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ, Ye X, Tian SB, Yan C. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142080.
- Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(7): 657-667.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- Syrjänen KA. Panel of Serum Biomarkers (GastroPanel®) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis. Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res*, 2016, 36(10): 5133-5144.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH. Histological classification of gastritis and Helicobacter pylori infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis. *Helicobacter*, 1997, 2(1): 17-24.
- Самсонов В.А. Язвенная болезнь. Новые материалы к патоморфологии основных ее форм. Петрозаводск: Карелия, 1975: 261. / Samsonov VA. Peptic ulcer disease. New materials towards the pathomorphology of its basic forms. Petrozavodsk: Karelia, 1975: 261.
- Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. М.: Медицина, 1990: 382. / Avtandilov GG. Medical Morphometry: A Guide. M.: Medicine, 1990: 382.
- Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2010, 2: 25-30. / German SV, Zyкова IE, Modestova AV, Ermakov NV. Prevalence of *H. pylori* infection among the population of Moscow. *Ros. Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Coloproctologii*, 2010, 2: 25-30.
- Roman LD, Lukyanchuk R, Sablin OA, Araslanova EI, Eklund C, Hendolin P et al. Prevalence of *H. pylori* Infection and Atrophic Gastritis in a Population-based Screening with Serum Biomarker Panel (GastroPanel®) in St. Petersburg. *Anticancer Res*, 2016, 36(8): 4129-4138.
- Леонтьева Н.И., Грачева Н.М., Новикова Л.И. Клиническая оценка диагностики хеликобактериоза у больных с хронической патологией желудочно-кишечного тракта диагностической тест-системой «Гастропанель». *Эксперим. и клинич. гастроэнтерология*, 2009, 2(1): 80. / Leontyeva NI, Gracheva NM, Novikova LI. Clinical evaluation of the diagnosis of Helicobacteriosis in patients with chronic gastrointestinal pathology using the GastroPanel diagnostic test. *Experim. i Clinica. Gastroenterologiya*, 2009, 2 (1): 80.
- Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А. Распространенность атрофического гастрита в разных популяциях Сибири по данным серологического исследования. *Клиническая медицина*, 2008, 7: 35-38. / Reshetnikov OV, Kurilovich SA, Krotov SA. The prevalence of atrophic gastritis in different populations of Siberia according to the serological examination results. *Clinicheskaya Meditsina*, 2008, 7: 35-38.
- Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Рязанцева Н.В., Цуканов В.В. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования *Helicobacter Pylori* у жителей республики Хакасия. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2010, 20(4): 16-21. / Ageeva ES, Shtygashева OV, Ryazantseva NV, Tsukanov VV. Molecular genetic factors that influence the outcome of *Helicobacter pylori* infection in residents of the Republic of Khakassia. *Ros. Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Coloproctologii*, 2010, 20 (4): 16-21.
- McMahon BJ, Bruce MG, Koch A, Goodman KJ, Tsukanov V, Mulvad G et al. The diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: Expert Commentary. *Epidemiol Infect*, 2016, 144(2): 225-33.
- Tsukanov VV, Kasparov EV, Tonkikh JL, Shtygashева OV, Butorin NN, Amelchugova OS, Vasyutin AV, Bronnikova EP, Fassan M, Rugge M. Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* Infection in Different Siberian Ethnicities. *Helicobacter*, 2017, 22(1).
- Цуканов В.В., Амелчугова О.С., Каспаров Э.В., Буторин Н.Н., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. и др. Роль эрадикации *Helicobacter Pylori* в профилактике рака желудка. *Терапевтический архив*, 2014, 86(8): 124-127. / Tsukanov VV, Amelchugova OS, Kasparov EV, Butorin NN, Vasyutin AV, Tonkikh YuL, et al. The role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Terapevticheskiy Archive*, 2014, 86 (8): 124-127.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Цуканов Владислав Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. Красноярск, Россия

Тонких Юлия Леонгардовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. Красноярск, Россия

Васютин Александр Викторович – к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. Красноярск, Россия

Перетяtko Ольга Викторовна – научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. Красноярск, Россия

Пуликов Анатолий Степанович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. Красноярск, Россия

Барон Ирина Иосифовна – к.м.н., КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО. Красноярск, Россия