Диагностическая ценность показателей кислотообразующей и пепсинообразующей функций желудка в выявлении предраковых изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Установлено, что у больных хроническим атрофическим гастритом низкие показатели секреторной функции желудка имеют место при локализации атрофии в слизистой оболочке тела желудка с тенденцией к уменьшению показателей по мере увеличения степени атрофии и не связаны с наличием дисрегенераторных изменений слизистой оболочки желудка (кишечной метаплазии и дисплазии). Сниженные показатели уровня пепсина в желудочном соке и пепсиногена в ткани слизистой оболочки тела желудка достоверно отражают наличие выраженной атрофии слизистой оболочки тела желудка. Однако ни концентрация пепсиногена в ткани слизистой оболочки тела желудка, ни уровень пепсина в желудочном соке не позволяют дифференцировать степень атрофии слизистой оболочки желудка. У половины обследуемых пациентов с признаками хронического атрофического гастрита обнаружена кишечная метаплазия. Наиболее глубокие дисрегенераторные изменения слизистой оболочки желудка, такие как толстокишечная метаплазия и дисплазия, были выявлены у 18,4 и 10,5% больных соответственно. Наличие кишечной метаплазии или дисплазии обуславливает низкую активность пепсиногена-пепсина. При наличии кишечной метаплазии и дисплазии различия в концентрации пепсиногена-пепсина достоверно отличались от показателей у больных хроническим гастритом, но без дисрегенераторных изменений слизистой оболочки. Установлена взаимосвязь между выраженностью дисрегенераторных изменений слизистой оболочки желудка и степенью снижения пепсинообразующей функции.

Ключевые слова: хронический гастрит, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия, рак желудка, функции желудка, пепсин, пепсиноген, желудочный сок, слизистая оболочка желудка.

Введение. В настоящее время рак желудка остается ведущей причиной смерти больных онкологического профиля во всем мире [1], являясь одной из наиболее актуальных проблем медицины. Он занимает 4-е место в структуре заболеваемости и 2-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире [4]. Однако в течение последних 50 лет заболеваемость и смертность от этой патологии снижаются, особенно в экономически развитых странах [3].

Хронический атрофический гастрит, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), является предраковым заболеванием и играет важную роль в развитии кишечной формы рака желудка [6, 12, 15]. Взаимосвязь между атрофическим гастритом и риском неоплазий слизистой оболочки желудка основана на том, что *H. pylori* инициирует воспаление и атрофические изменения, меняет процессы контроля за пролиферацией и дифференцировкой эпителиальных клеток [6, 14, 16]. Сложность ранней диагностики атрофического гастрита заключается в том, что на начальных этапах и в течение длительного времени он может протекать бессимптомно или иметь неяркие клинические проявления. У лиц с тотальной атрофией (атрофический гастрит в антральном отделе и в теле, выраженный мультифокальный атрофиче-

ский гастрит), в независимости от присутствия или отсутствия инфекции *H. pylori*, риск развития рака повышается в 90 раз в сравнении с риском для субъектов с нормальной слизистой оболочкой [15]. При инфекции *H. pylori* функция поверхностно-ямочного эпителия стимулируется повреждающими факторами, а также соляной кислотой, продукция которой возрастает при инфицировании. Железистый эпителий представлен высокодифференцированными glanduloцитами, составляющими эпителиальную выстилку желудочных желез. Последние состоят из главных клеток, продуцирующих пепсиноген, париетальных клеток, секретирующих соляную кислоту, мукоцитов (добавочных клеток), синтезирующих слизь и бикарбонаты и эндокринных клеток, продуцирующих гастрин, соматостатин, гистамин. [9].

Пепсиногены – функционально неактивные белки-предшественники фермента пепсина, который образуется из них в присутствии соляной кислоты желудочного сока. В организме человека синтезируются два профермента пепсина: пепсиноген I и пепсиноген II. Они различаются молекулярной массой, последовательностью аминокислот, физической конформацией молекул, антигенными детерминантами. Пепсиноген I продуцируется главными клетками желез дна и тела

желудка, секреция его в 3–4 раза выше, чем пепсиногена II, продуцируемого пилорическими железами желудка [1, 2].

Результатом атрофических изменений слизистой оболочки желудка является уменьшение выделения соляной кислоты и пепсиногенов [2].

В последнее время эпидемиологические исследования проводятся с использованием определения уровня пепсиногенов, низкие уровни которых служат маркером атрофических и дисрегенераторных изменений слизистой оболочки желудка [8, 11].

Цель исследования. Изучить диагностическую ценность показателей pH желудочного содержимого и пепсиногена-пепсина в выявлении предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

Материалы и методы. В клинике госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова было обследовано 228 больных хроническим атрофическим гастритом: 117 мужчин и 111 женщин (средний возраст – $59,4 \pm 1,6$ лет). Контрольную группу составили 123 больных хроническим неатрофическим гастритом (средний возраст – $47,6 \pm 3,9$ лет).

Диагноз заболевания формулировали на основании характерных жалоб, анамнеза, результатов объективного обследования и инструментальных исследований. Решающими в постановке окончательного диагноза были данные эзофагогастродуоденоскопии и морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка.

Эндоскопическое исследование проводили с помощью фиброгастродуоденоскопа фирмы «Olympus GIF-E» (Япония) по общепринятой методике. Выполняли прицельную биопсию слизистой оболочки тела желудка, брали четыре прицельных биоптата из средней трети желудка (два из передней и два из задней стенки).

Также осуществляли количественное определение пепсиногена-пепсина в желудочном соке и в слизистой оболочке тела желудка с помощью фотопленок. Методика основана на том, что протеолитические ферменты вызывают разрушение желатинового слоя фотопленок. Действие исследуемого образца (желудочный сок или экстракт белков слизистой оболочки) в различных разведениях сопоставляли с действием стандартного раствора пепсина. Растворимые белки слизистой оболочки желудка из биоптата получали экстракцией, равной объему 0,9 % раствора NaCl при температуре $+4^\circ\text{C}$. Желудочный сок и экстракт белков слизистой оболочки разводили 0,1 N соляной кислотой в соотношении 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 (в зависимости от протеолитической активности пепсина) и наносили на фотопленку в линейные ряды в виде небольших капель (0,01 мл) из каждого разведения. Параллельно аналогичным образом наносили калибровочный раствор пепсина. Фотопленки с каплями пробы и стандартного пепсина ставили в термостат при 37°C на 70 мин, после чего ополаскивали холодной водой. Для определения содержания пепсина в исследуемой пробе

на фотопленке находили пробу, которая гидролизует желатин. Сопоставив результаты с аналогичными пробами серии стандартного пепсина, где концентрация фермента известна, устанавливали содержание пепсиногена-пепсина в желудочном соке и экстракте белков слизистой оболочки желудка.

В пробах желудочного сока проводили одновременное измерение pH. Забор проб желудочного сока проводили натошак во время проведения фиброгастродуоденоскопии.

Статистическую обработку данных проводили вариационно-статистическим методом с использованием программы STATISTICA 10.0.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что снижение содержания пепсиногена до $48,3 \pm 7,8$ мг/100 мл в желудочном соке и до $60,1 \pm 12,2$ мг/г в ткани слизистой оболочки тела желудка имеется при хроническом гастрите уже в группе больных с начальными проявлениями атрофии слизистой оболочки желудка (табл. 1). При этом более сильная степень атрофии в

Таблица 1

Показатели pH желудочного сока и пепсиногена-пепсина у больных хроническим гастритом

Степень атрофии	pH желудочного сока	Концентрации	
		Пепсина в желудочном соке (мг/100 мл)	Пепсиногена в слизистой оболочке (мг/г ткани)
Нет	$1,9 \pm 0,4$	$96,2 \pm 16,9$	$111 \pm 25,4$
Слабая	$2,3 \pm 0,5$	$48,3 \pm 7,8$	$60,1 \pm 12,2$
Умеренная	$2,5 \pm 0,3$	$29,4 \pm 12$	$18,1 \pm 9,1$
Выраженная	$3,5 \pm 0,4$	$24,7 \pm 8,5^*$	$16,4 \pm 5,4$

Примечание: * – различия по сравнению с показателями больных с отсутствием атрофии слизистой оболочки желудка, $p < 0,001$.

большинстве случаев сопровождается еще более выраженным снижением уровня пепсиногена-пепсина. Так, при выраженном атрофическом гастрите уровень пепсина в желудочном соке составил в среднем $24,7 \pm 8,5$ мг/100 мл и $16,4 \pm 5,4$ мг/г ткани – уровень пепсиногена в слизистой оболочке желудка, что достоверно ($p < 0,001$) ниже по сравнению с больными в группе неатрофического гастрита.

Полученные результаты свидетельствуют об угнетении секреции пепсиногена у больных во взаимосвязи с различной тяжестью атрофических изменений в слизистой оболочке тела желудка. Следовательно, характер поражения слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите, по-видимому, является основным фактором, влияющим на содержание в желудочном соке как пепсина, так и соляной кислоты.

У больных хроническим гастритом чаще всего отмечалось снижение показателей кислотности желудочного сока по сравнению с нормой, при этом

снижение показателей содержания протеолитических ферментов прямо коррелировало со снижением концентрации ионов H^+ в желудочном соке. При pH желудочного сока, равном $1,9 \pm 0,4$, уровень пепсиногена в слизистой оболочке желудка составил $111 \pm 25,4$ мг/г ткани, а при pH $3,5 \pm 0,4$ – $16,4 \pm 5,4$ мг/г ткани, что соответствует морфологической картине выраженного атрофического гастрита. Эти факты свидетельствуют о наличии взаимосвязи между кислотностью желудочного сока и активностью ферментов при хроническом гастрите (рисунок).

Рис. Уровень pH желудочного сока и пепсина в зависимости от степени атрофии слизистой оболочки желудка

Таким образом, атрофические изменения слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите, вероятно, являются основным фактором, влияющим на содержание в желудочном соке и в слизистой оболочке желудка как пепсиногена-пепсина, так и соляной кислоты. При этом с увеличением степени атрофии снижается содержание пепсина в желудочном соке и концентрация пепсиногена в слизистой оболочке желудка. Однако значимого различия ($p < 0,001$) показатели достигают только при выраженных атрофических изменениях слизистой оболочки желудка.

В соответствии с общепринятой концепцией канцерогенеза помимо атрофии слизистой оболочки желудка к предраковым изменениям относят кишечную метаплазию и дисплазию желудочного эпителия. Поэтому нами была оценена функциональная активность слизистой оболочки желудка в зависимости от наличия кишечной метаплазии и дисплазии на фоне атрофических изменений.

Так, кишечная метаплазия была обнаружена у 117 (51,3%) пациентов с признаками хронического атрофического гастрита. Однако важным является не только факт выявления кишечной метаплазии, но и ее тип, так как только метаплазию по толстокишечному типу (неполную) считают предраковым изменением слизистой оболочки желудка. Чаще всего в препаратах наблюдали тонкокишечную (полную) метаплазию (32,9% больных), а в ряде случаев – очаги толстокишечной (неполной) метаплазии (18,4%) с наличием бокаловидных клеток, разделенных высокими призматическими эпителиальными клетками и с высоким содержанием сульфомуцинов. Значительно реже у больных хроническим атрофическим гастритом наблюдались диспластические изменения слизистой оболочки желудка (10,5% больных). При этом была только неотяжелая дисплазия (1 и 2 степени). Установлено, что у больных хроническим гастритом существует взаимосвязь между кислотностью желудочного сока и активностью системы пепсиноген-пепсин, с одной стороны, и кишечной метаплазией или дисплазией – с другой. Так, при наличии кишечной метаплазии или дисплазии наблюдается наиболее низкая активность пепсиногена-пепсина (при неполной метаплазии – $13 \pm 7,8$ мг/г ткани, а при дисплазии 2 степени – $6 \pm 0,2$ мг/г ткани), что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от показателей у больных хроническим гастритом, но без дисрегенераторных изменений слизистой оболочки (табл. 2).

Таким образом, нарушения дифференцировки эпителия желудка и снижение пепсинообразующей функции тесно коррелируют друг с другом, что может служить ценным неморфологическим критерием диагностики атрофического процесса, как предракового состояния желудка.

Выводы

1. У больных хроническим атрофическим гастритом при выраженной степени атрофии слизистой снижается кислотообразующая функция желудка, при этом она не коррелирует с наличием дисрегенераторных изменений (кишечной метаплазии и дисплазии) слизистой оболочки желудка.

2. Низкие показатели уровня пепсина в желудочном соке ($24,7 \pm 8,5$ мг/100 мл) и пепсиногена в слизистой оболочке желудка ($16,4 \pm 5,4$ мг/г ткани) достоверно отражают наличие выраженной атрофии слизистой

Таблица 2

Взаимосвязь pH желудочного сока и пепсиногена с дисрегенераторными изменениями эпителия желудка

Показатель	Атрофия	Метаплазия		Дисплазия	
		полная	неполная	1 степень	2 степень
pH	$4,4 \pm 0,8$	$5,7 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,3$	$7,2 \pm 0,3$
Пепсиноген мг/г ткани	$45 \pm 12,9$	$16,6 \pm 5,2^{**}$	$13 \pm 7,8^{**}$	$22,4 \pm 5$	$6 \pm 0,2^*$

Примечание: * – различия по сравнению с дисплазией 1 степени; ** – по сравнению с отсутствием метаплазии, $p < 0,05$.

оболочки тела желудка. Однако ни концентрация пепсиногена в ткани слизистой оболочки тела желудка, ни уровень пепсина в желудочном соке не дают возможность дифференцировать степень атрофии слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом.

3. Сниженные показатели уровня пепсиногена в ткани слизистой оболочки тела желудка и пепсина в желудочном соке отражают наличие кишечной метаплазии слизистой оболочки тела желудка у больных хроническим гастритом. При этом концентрация пепсиногена-пепсина дает возможность констатировать факт наличия кишечной метаплазии слизистой оболочки тела желудка, но не позволяет дифференцировать тип кишечной метаплазии.

4. В качестве одной из скрининговых методик риска опухолевой трансформации слизистой оболочки желудка у больных хроническим атрофическим гастритом можно использовать показатели уровня пепсиногена-пепсина в слизистой оболочке желудка и в желудочном соке.

Литература

1. Аксель, Е.М. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов, Т.И. Ушакова // Современная онкология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 142–143.
2. Белковец, А.В. Опыт неинвазивной диагностики атрофического гастрита / А.В. Белковец [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – Т. 33, № 4 – С. 71–76.
3. Вернигородский, С.В. Предраковые изменения слизистой оболочки желудка и инфекция *Helicobacter pylori* / С.В. Вернигородский, М.В. Мнихович // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2015. – № 4. – С. 4–7.
4. Калиновский, В.П. Белки желудочного сока больных раком и другими заболеваниями желудка / В.П. Калиновский // Вопросы онкологии. – 1968. – Т. 14, № 6. – С. 572–577.
5. Катчиева, П.Х. Клиническая характеристика больных атрофическим гастритом / П.Х. Катчиева // Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации. Сборник статей Международной научно-практической конференции. – 2018. – С. 138–141.
6. Павлович, И.М. Влияние *Helicobacter pylori* на морфологическое состояние слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите / И.М. Павлович [и др.] // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – № 2. – С. 32–35.
7. Поддубный, Б.К. Современные эндоскопические методики диагностики и лечения предопухолевой патологии и раннего рака желудка / Б.К. Поддубный [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – Т. XII, № 3. – С. 52–56.
8. Стилиди, И.С. Рак желудка / И.С. Стилиди, С.Н. Неред, А.Б. Рябов // Пробл. клин. мед. – 2005. – № 4. – С. 16–20.
9. Успенская, М.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* в свете современных представлений о гастроинтестинальном канцерогенезе и пепсин-пепсиноген-образующей функции желудка / М.Н. Успенская [и др.] // Вопросы онкологии: Научно-практический журнал. – 2005. – Т. 51, № 5. – С. 533–539.
10. Минушкин, О.Н. Эпидемиология хронического гастрита и некоторые лечебные подходы / О.Н. Минушкин, Т.Б. Топчий // Практическая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 4, № 34. – С. 5–11.
11. Agrus, L. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers / L. Agrus [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 47. – P. 136–147.
12. Correa, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process / P. Correa // Cancer Res. – 1992. – Vol. 52. – P. 6735–6740.
13. Kuipers, E.J. *Helicobacter pylori*, MALT lymphoma and gastric cancer / E.J. Kuipers // Chemother. – 1997. – Vol. 11 (Suppl 2). – P. 25.
14. Sipponen, P. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers / P. Sipponen, D.Y. Graham // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42. – P. 2–10.
15. Sipponen, P. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis / Sipponen P. [et al.] // Gut. – 1999. – Vol. 30, № 7. – P. 922–929.
16. Suzuki, S. Morphologic and histologic changes in gastric adenomas after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term prospective analysis / S. Suzuki [et al.] // Helicobacter. – 2015. – Vol. 20 (6). – P. 431–437.
17. Valle, J. Longterm course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study / J. Valle [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31. – P. 546–550.

I.M. Pavlovich, G.A. Alper, A.V. Gordienko

The diagnostic value of indicators of acid-forming and pepsinogen functions of the stomach in the detection of precancerous changes of the gastric mucosa in patients with chronic gastritis

Abstract. It was found that in patients with chronic atrophic gastritis, low gastric secretory functions are present in the localization of atrophy in the mucous membrane of the body of the stomach with a tendency to decrease in indices as the degree of atrophy increases and are not associated with the presence of dysregenerative changes in the gastric mucosa (intestinal metaplasia and dysplasia). Reduced levels of pepsin in gastric juice and reduced levels of pepsinogen in the mucous membrane of the body of the stomach reliably reflect the presence of severe atrophy of the mucous membrane of the body of the stomach. However, neither the concentration of pepsinogen in the tissues of the mucous membrane of the body of the stomach nor the level of pepsin in the gastric juice make it possible to differentiate the degree of atrophy of the gastric mucosa. The most profound dysregenerative changes in gastric mucosa such as colonic metaplasia or dysplasia were detected, accordingly in 18,4 and 10,5% of patients. The presence of intestinal metaplasia or dysplasia causes a low activity of pepsinogen-pepsin. It is worth noting that in case of the presence of intestinal metaplasia and dysplasia there is a significant difference between indicators of the concentration of pepsinogen-pepsin and those at patients with chronic gastritis, but without dysregenerative changes of the mucous membrane. Also was found an association between the severity of dysregenerative changes in the gastric mucosa and the degree of the reduction of pepsin-forming function.

Key words: chronic gastritis, atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, stomach cancer, stomach functions, pepsinogen, pepsin, gastric juice, mucous membrane of the body of the stomach.

Контактный телефон: 8-903-094-58-85; e-mail: vmeda@mil.ru