

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет

УДК 616. 33. - 002.44. - 003.233. - 097

МИХАЙЛОВА

Елена Ивановна

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ
МАРКЕРОВ В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ЖЕЛУДКА.

14.00.47 - Гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Витебск - 2000

Работа выполнена в Гомельском государственном медицинском институте

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Лоллини В.А.**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Крылов Ю.В.**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Сушко Е.П.**

доктор медицинских наук, профессор **Броновец И.Н.**

Оппонирующая организация - **Гродненский государственный медицинский институт**

Защита состоится « » _____ 2000 г. в 16-00 на заседании Совета Д 03.16.03 по защите диссертаций при Витебском государственном медицинском университете (210602, г. Витебск, проспект Фрунзе, 27). Тел/факс (0212)22-40-84.

Автореферат разослан « » _____ 1999 г.

Ученый секретарь Совета
о защите диссертаций
профессор

ДИВАКОВ М.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Актуальность разрабатываемой проблемы заключается в широкой распространенности язвенной болезни (ЯБ) среди взрослого населения, в том числе с локализацией в желудке, достигающей в настоящее время 10% (Sirponen P., 1995). В то время как в ряде развитых стран мира с конца 60-х годов и по настоящее время отмечается уменьшение заболеваемости этой патологией (Sonnenberg A., 1995), в странах бывшего СССР такая тенденция отсутствует. Если в 1970 г. в Советском Союзе было зарегистрировано 3,86 случаев заболевания ЯБ на 100000 населения, то в 1977 г. эта цифра составила уже 5,76 (Аруин Л.И. с соавт., 1998). Более того, появились данные об увеличении частоты этой патологии в регионах загрязненных радионуклидами после аварии на Чернобыльской атомной станции (в нашей республике это Гомельская и Могилевская области) (Малаева Л.П. с соавт., 1997). Возрос и удельный вес желудочных язв в общей структуре причин смертности. В 1971 году он равнялся 0,3%, в 1975 г. - 0,4%, в 1980 - 0,7%, а в 1981 составил уже 0,9% (Аруин Л.И. с соавт., 1998).

Несмотря на большой арсенал современных противоязвенных препаратов, который постоянно пополняется новыми, частота рецидивов этого заболевания, по-прежнему, остается высокой, что приводит к значительным финансовым потерям, составившим, например, в США в 1997 году 5,65 млрд. долларов (Sonnenberg A., 1998).

По общепринятому мнению, 8-10% доброкачественных язв желудка со временем малигнизируются. Однако в последние годы все чаще можно услышать мнение, что истинная частота малигнизации пептических язв этого органа не превышает 1% (Antonioli D.A., 1994). Тем не менее, это не должно снижать онкологической настороженности к хронической язве желудка, так как ранний рак этого органа, маскируясь под доброкачественную язву, может существовать на протяжении многих лет, периодически подвергаясь то рубцеванию, то изъязвлению (Nagayo T., 1986). Тем более, что биопсия, метод который является основным при мониторинге язвенных поражений желудка, не всегда позволяет избежать диагностических ошибок, особенно в случае взятия небольшого количества гастробиоптатов (Соколов Л.К., Вощанова Н.П., 1978).

Это требует поиска новых возможностей в проведении своевременной диагностики рака желудка (РЖ), одним из перспективных направлений которого является определение опухолевых маркеров в желудочном соке (ЖС) больных, как наиболее полно отражающего процессы, происходящие в этом органе. Опухолевые маркеры получили в последние годы довольно широкое распространение. К настоящему времени разработаны высокочувствительные методики выявления антигенов в сыворотке крови, гистологических препаратах с использованием поли- и моноклональных антител, описано большое количество маркеров при различных физиологических и патологических состояниях желудка (Франк Г.А., Пугачев К.К., 1990; Pelayo C., 1988). Наиболее перспективными для проведения таких исследований являются онкофетальные, мекониальные и онкоплацентарные антигены (Франк Г.А., Пугачев К.К., 1990). Особенно подробно изучены карбангидратный антиген (СА-19-9), раково-эмбриональный антиген (РЭА) и ферритин. Довольно значительная серия исследований по определению антигенов выполнена при РЖ как для решения фундаментальных проблем, так и для задач практической онкоморфологии (Франк Г.Я. с соавт., 1997; Пугачев К.К., 1988; Шимбирева И.Б., 1997). Больные с неопухолевой патологией желудка входили, как правило, в контрольные группы и по этой причине подробно не анализировались. Тем не менее, в ряде случаев авторы отмечают повышение концентрации маркеров и при этих со-

стояниях желудка (Tatsuta M. с соавт., 1988).

Однако такие исследования касаются в основном РЖ и проводятся с использованием сывороточных проб. Данные по определению опухолевых маркеров в ЖС немногочисленны. Работы в этих случаях посвящены изучению отдельных антигенов и выполнены в основном с использованием РЭА (Юшков П.В., 1997; Zea-Iriarte W.L., Sekine I. с соавт., 1997; Улановский А.В., Корнеев С.В., Миненко В.Ф., 1992). Исследования с сочетанным определением опухолевых маркеров в ЖС единичны (Крылов Ю.В., 1994; Yuan M., 1993). Тем не менее, в них подчеркивается более высокая диагностическая значимость определения уровня антигенов в этой среде по сравнению с сывороточными пробами.

Сообщений, посвященных определению концентраций маркеров в динамике заживления язвенного дефекта на фоне проводимой терапии, нам найти не удалось, хотя, по нашему мнению, подобное наблюдение с учетом других патогенетических факторов, например, *Helicobacter pylori* (Hр) и дуоденогастрального рефлюкса (ДГР), не только окажет помощь в диагностике раннего РЖ, но и позволит осуществлять мониторинг процессов заживления язвенного дефекта, а также эффективности противоязвенной терапии с целью ее своевременной коррекции для успешного завершения лечения обострений ЯБ и выздоровления больных с этой патологией желудка.

Связь работы с крупными научными программами и темами. Диссертация выполнялась в рамках темы НИР кафедры госпитальной терапии № 1 Витебского государственного медицинского университета «Особенности и прогностическая значимость гуморальных (гормональных и иммунологических) изменений в процессе развития дуоденита, сочетанной гастродуоденальной патологии», утвержденной Ученым Советом Витебского государственного медицинского университета (ВГМУ), регистрационный номер 19962555.

Цель исследования. Совершенствовать диагностику язвенной болезни желудка (ЯБЖ) путем изучения концентрации опухолевых маркеров (СА-19-9, ферритина и РЭА) в ЖС больных с этой патологией.

Задачи исследования.

1. Определить радиоиммунным методом концентрацию СА-19-9, РЭА и ферритина в ЖС здоровых лиц и пациентов с различной патологией желудка для установления пороговых концентраций этих антигенов и их диагностической значимости.

2. Оценить эффективность использования при лечении неосложненных медиастральных язв блокаторов Н+К+АТФазы в сочетании при необходимости с антибактериальной терапией.

3. Изучить динамику концентрации исследуемых опухолевых маркеров в ЖС больных ЯБЖ с учетом эндоскопических и морфологических особенностей случаев, а также степени обсемененности слизистой оболочки желудка (СОЖ) Hр на фоне проводимой противоязвенной терапии для оценки возможности использования антигенов при мониторинге процессов заживления пептических язв желудка и ранней диагностике рака этого органа.

Объект и предмет исследования. Объект исследования; здоровые люди, а также больные раком и неопухоловой патологией желудка; биопсийный материал (гистологические препараты, парафиновые блоки); журналы регистрации биопсийного материала за 1997-1998 гг. патологоанатомического отделения Гомельской областной клинической больницы, Гомельского областного клинического онкологического диспансера и Витебского областного патологоанатомического бюро; журналы регистрации фиброгастродуоденоскопий, а так- лости за 1997 - 1998 гг. Гомельской областной клинической больницы, клинического терри-

ториально-медицинского объединения (ТМО) № 2 г. Гомеля и Витебской областной клинической больницы; истории болезни пациентов с медиогастральными язвами за 1997 - 1998 гг. гастроэнтерологического отделения клинического ТМО № 2 г. Гомеля.

Предмет исследования: предраковые заболевания, в том числе и ЯБЖ, а также РЖ.

Гипотеза. Учитывая различную выраженность основных процессов, происходящих в стенке желудка в ходе рубцевания язвы, а также зависимость от них некоторых опухолевых маркеров (ферритина, РЭА), можно предположить изменение концентрации этих антигенов в ЖС больных с медиогастральными язвами на фоне современной противоязвенной терапии. Данное обстоятельство указывает на возможность применения сочетанного определения ферритина и РЭА при мониторинге процессов заживления пептических язв желудка и их дифференциальной диагностике с ранними формами рака этого органа, в то время как однократное или раздельное их определение малоинформативно и не позволит ответить на данные вопросы.

Основываясь на зависимости уровня СА-19-9 в ЖС больных с патологией желудка от наличия заброса желчи в этот орган, можно предположить, что данный антиген будет полезен для диагностики ДГР, рефлюкс-гастрита, а также мониторинга их терапии средствами, нормализующими моторику желудочно-кишечного тракта.

Методология и методы проведенного исследования. В работе использована методология клиники внутренних болезней, патологической анатомии и иммунологии. Методы исследования: инструментальные (ФГДС, ультразвуковое исследование органов брюшной полости); лабораторные (уреазный тест на присутствие *Нр* в СОЖ, внутрижелудочная рН-метрия, гистологический и гистохимический, радиоиммунный анализы); статистические.

Научная новизна и значимость полученных результатов. Впервые проведено сочетанное определение опухолевых маркеров (СА-19-9, РЭА и ферритина) в ЖС больных ЯБ и другой патологией желудка, в том числе и в динамике заживления неосложненных медиогастральных язв на фоне современной противоязвенной терапии (омепразол, амоксициллин, метронидазол). Установлено, что уровень СА-19-9 определяется наличием у пациентов ДГР, что снижает его диагностическую ценность при мониторинге процессов заживления язвенного дефекта и дифференциальной диагностике пептической язвы и раннего РЖ; концентрация ферритина отражает степень выраженности процессов альтерации, а повышение содержания РЭА соответствует усилению пролиферативной активности в желудке, то есть, данные антигены (ферритин и РЭА) характеризуют основные процессы (альтерацию и пролиферацию), происходящие в стенке этого органа при заживлении пептических язв. Наличие сочетанно высоких уровней маркеров (ферритина и РЭА) и отсутствие их снижения на фоне формирования рубца на месте язвенного дефекта диктует необходимость активной диагностической тактики, в том числе и более тщательного эндоскопического обследования больного с взятием большого количества гастробиоптатов с целью своевременного выявления РЖ.

Таким образом, одновременное определение ферритина и РЭА в пробах ЖС может быть использовано при мониторинге процессов лечения пептических язв желудка и их дифференциальной диагностике с изъязвленными формами рака этого органа, а определение концентрации СА-19-9 - для выявления ДГР и рефлюкс-гастрита, а также мониторинга эффективности их терапии препаратами, нормализующими моторику желудочно-кишечного тракта.

Практическая значимость полученных результатов. По материалам исследования разработаны следующие методы диагностики: сочетанное определение уров-

ней опухолевых маркеров, (ферритина и РЭА) в ЖС больных при мониторинге процессов лечения пептических язв желудка с целью оценки эффективности проводимой терапии и своевременного выявления изъязвленных форм рака этого органа, а также определение концентрации СА-19-9 в той же среде для выявления ДГР и рефлюкс-гастрита, а также мониторинга эффективности их терапии препаратами, нормализующими моторику желудочно-кишечного тракта.

Методы внедрены в гастроэнтерологических отделениях клинического ТМО № 2 г. Гомеля, Гомельской областной клинической больницы, в эндоскопических отделениях Гомельского областного клинического онкологического диспансера, клинического ТМО № 3 г. Витебска, а также в учебный процесс кафедр внутренних болезней № 2 Гомельского государственного медицинского института (ГомМИ) и факультетской терапии ВГМУ.

Их применение позволило улучшить диагностику изъязвленных форм РЖ, облегчить выявление ДГР; дало возможность осуществлять мониторинг процессов заживления медиогастральных язв, а также оценивать эффективность как противоязвенной, так и терапии, нормализующей моторику желудочно-кишечного тракта.

Экономическая значимость работы. В результате проведенных исследований установлено, что используемая в работе схема лечения медиогастральных язв позволяет добиться заживления язвенных дефектов в короткие сроки в $65,5 \pm 10,9\%$ случаев и в средние сроки рубцевания язв желудка - в $92,9 \pm 5\%$ случаев. Средний процент эрадикации Нр при проведении «тройной терапии» с кислотным подавлением, по нашим данным, составил $57,1 \pm 14,3\%$. Определение концентрации СА-19-9, ферритина и РЭА в пробах ЖС больных облегчает выявление ДГР, позволяет осуществлять мониторинг процессов заживления язвенных дефектов, своевременно корректировать проводимую терапию как ДГР и рефлюкс-гастрита, так и противоязвенную, способствует раннему выявлению изъязвленных форм РЖ, что сокращает сроки временной нетрудоспособности, а в ряде случаев снижает смертность и предотвращает выход пациентов на инвалидность.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Экспрессия СА-19-9 в ЖС больных обусловлена присутствием ДГР и развитием в ряде случаев элементов рефлюкс-гастрита, что снижает диагностическую ценность антигена при анализе динамики процессов заживления язвенных дефектов и их дифференциальной диагностике с изъязвленными формами РЖ.

2. Уровень ферритина отражает процессы деструкции и воспаления в стенке желудка, в то время как концентрация РЭА - процессы пролиферации.

3. Сочетанное определение ферритина и РЭА в ЖС пациентов характеризует направленность и выраженность основных процессов (альтерацию и пролиферацию), происходящих в стенке желудка при различных патологических процессах, в т.ч. и при заживлении медиогастральных язв, что предполагает возможность их применения для оценки эффективности противоязвенной терапии.

4. Одновременно высокие уровни обоих маркеров (РЭА и ферритина) и отсутствие их снижения на фоне формирования рубца на месте язвенного дефекта диктуют необходимость активной диагностической тактики, в том числе и более тщательного эндоскопического обследования больного с взятием большого количества гастробиоптатов, с целью своевременного выявления РЖ.

Личный вклад соискателя. Автором диссертации проведен клинический отбор больных с патологией желудка. На каждого пациента заполнена первичная документация. Автор принимала непосредственное участие в проведении инструментальных и лаборатор-

ных исследований совместно с сотрудниками клинического ТМО № 2 г. Гомеля. Курировала во время лечения группу больных с медиогастральными язвами.

За период проведения исследований автором проанализировано более 800 литературных источников по теме диссертации, часть из которых использовано в работе.

Ею выполнены статистическая обработка данных исследования, анализ и интерпретация полученных результатов.

Апробация результатов диссертации. Материалы исследований и основные положения работы доложены и обсуждены на заседаниях Областных терапевтического и хирургического обществ Гомельской области (1998-99 гг.), на научно-практических конференциях сотрудников ГоГМИ (1998-99 гг.).

Опубликованность результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 2 статьи в научных журналах («Здравоохранение», «Медицинские новости») и 1 статья в научном сборнике, где изложены основные положения выполненных исследований, 7 тезисов в материалах республиканских и международных научных съездов; изданы утвержденные МЗ РБ методические рекомендации (регистрационный № Ц9-9911).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 138 страницах машинописи, содержит 30 иллюстраций, 11 таблиц и библиографический указатель. Диссертация включает введение, общую характеристику работы, обзор литературы, клиническую характеристику больных и методы исследования, две главы собственных исследований, анализ и обобщение результатов исследований, заключение и список использованных источников, включающих 52 отечественные и 168 зарубежных работ.

СОДЕРЖАНИЕ

Материал и методы исследования. Проведено комплексное клинко-лабораторное и инструментальное обследование 100 пациентов, которые в зависимости от выявленной в желудке патологии были распределены на несколько групп: «норма» (n=14), «атрофический гастрит» (n=16), «поверхностный гастрит» (n= 23), «рак желудка» (n= 18); «язвенная болезнь желудка» (n=29).

При поступлении все пациенты тщательно обследовались не только клинически, но и инструментально, куда кроме эндоскопического обследования желудка входили УЗИ органов брюшной полости, а по показаниям и рентгенологическое исследование желудка для определения характера патологии в этом органе и исключения как осложненного течения ЯБ, так и сопутствующих заболеваний органов брюшной полости. При проведении ФГДС у каждого больного бралось по 5 - 7 гастробиоптатов из краев и дна язвенного дефекта и по 2 кусочка из противоположных стенок антрального отдела и тела желудка для морфологической идентификации гастрита и постановке уреазного теста на Hp. Присутствие микроорганизма в СОЖ определялось уреазным тестом с помощью тест-набора, выпускаемого МП "SEMPER" (г. Минск), согласно прилагаемой к нему инструкции. Гистологическую диагностику морфологического типа гастрита осуществляли согласно Сиднейской системе с учетом дополнений, сформулированных в Хьюстенской классификации. Гастробиоптаты фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине при pH 7,0 по Лилли и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоклисин-эозином. Гистохимическую оценку слизеобразования проводили окрашивая срезы ШИК реактивом с альтиановым синим при pH 2,5; 1,0.

Радиоиммунным анализом с помощью наборов РИО - РЭА - I¹²⁵ - М производства

ХОП ИБОХ (г. Минск), ИРМО-ферритин (г. Минск), ELSA - CA-19-9 (Франция) с изотопом йод-125 в соответствии с прилагаемыми к наборам инструкциям проводилось определение концентрации опухолевых маркеров (CA-19-9, ферритина и РЭА) в пробах ЖС исследуемых пациентов. ЖС забирали при проведении эндоскопического исследования желудка путем аспирации через инструментальный канал эндоскопа одноразовой ловушкой собственной конструкции, представляющий собой аналог аппарата Боброва, по 1 мл в каждую из 3-х пробирок. Все три пробы доводили до pH 7,2-8,0 путем добавления 0,1 мл 2-х - молярного раствора трис-HCL буфера, после чего консервировали добавлением 0,02 мл 5% азида натрия (NaN_3). Хранили обязательно в морозильной камере. После размораживания ЖС разводили в 20 раз изотоническим раствором NaCl и центрифугировали при 3000 оборотов в минуту.

Больным из группы «ЯБЖ», которую составили пациенты с неосложненными медиогастральными язвами, при поступлении в стационар проводилась внутрижелудочная рН-метрия с помощью рН-метра производства завода "Медтехника" (г. Рига.) и двухходовых рН-зондов. Пациенты с медиогастральными язвами обследовались эндоскопически с взятием биопсии, постановкой уреазного теста на присутствие в СОЖ Нр и радиоиммунным определением концентрации РЭА и ферритина в ЖС еще дважды на фоне проведения противоязвенной терапии (спустя 2 недели и 3 месяца от момента ее начала). Лечение предусматривало назначение стандартной схемы современной противоязвенной терапии: омепразол в лечебной дозе 40 мг в сутки в течение 1 месяца, а далее в поддерживающей дозе 20 мг в сутки еще 2 месяца. При выявлении Нр в СОЖ лечение дополняли амоксициллином в суточной дозе 2 г и метронидазолом по 1 г в сутки при 4-х - кратном приеме препаратов. Курс антибактериальной терапии - 2 недели.

Статистическая обработка материала и построение графиков проводились на персональном компьютере «Pentium 100», вычислялись значения среднеарифметических величин, средняя ошибка средней арифметической. Достоверность разности определялась параметрическими (по критерию достоверности Стьюдента) и непараметрическими (по критерию χ^2 -хи-квадрат) методами статистического анализа. При определении степени вероятности (p) допускалась точность 0,05, что соответствует вероятности различия 95%.

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе результатов по однократному определению CA-19-9 в ЖС обследуемых пациентов нами установлено, что средние значения его концентраций в группе «РЖ» ($394,8 \pm 105,5$ ед/мл) достоверно выше по сравнению с группами «норма» - «Н» ($39,2 \pm 13,1$ ед/мл; $p < 0,01$), «поверхностный гастрит» - «ПГ» ($89,9 \pm 13,8$ ед/мл; $p < 0,01$), «атрофический гастрит» - «АГ» ($153,4 \pm 19,8$ ед/мл; $p < 0,01$). В то же время уровень маркера в исследуемой среде больных ЯБЖ ($205,0 \pm 26,6$ нг/мл) не отличался от такового в группах «РЖ» и «АГ» ($p > 0,05$), однако был достоверно выше по сравнению с группами «Н» ($p < 0,001$) и ПГ» ($p < 0,001$). Мы не выявили различий между концентрациями антигена в группах «АГ» и «ПГ» ($p < 0,05$).

При анализе полученных результатов обращал на себя внимание довольно широкий диапазон значений CA-19-9: «ПГ» - от 29,7 до 279,6 ед/мл; «АГ» - от 37,3 до 307,2 ед/мл; «ЯБЖ» - от 59,0 до 491,5 ед/мл. Исходя из данных отдельных авторов (Крылов Ю.В., 1994) о том, что высокий уровень антигена в ЖС больных РЖ определяется присутствием у них ДГР, мы изучили влияние этого фактора на концентрацию CA-19-9 в изучаемых нами группах пациентов и обнаружили, что при наличии заброса желчи в желудок значения маркера достоверно выше. У больных с явлениями поверхностного гастрита и эндоскопически выявленном ДГР концентрация антигена составила $159,1 \pm 32,4$ ед/мл, а при

отсутствии онога - $59,6 \pm 4,6$ ед/мл ($p < 0,01$); у пациентов, входящих в группу «АГ» без признаков заброса желчи в желудок, уровень маркера оказался равным $76 \pm 12,9$ ед/мл, а при их наличии - $213,4 \pm 22,9$ ед/мл ($p < 0,001$); у больных язвенной болезнью желудка значения маркера были соответственно $86,3 \pm 10,3$ и $284,2 \pm 36,8$ ед/мл ($p < 0,001$).

Одновременно на данном этапе мы отметили статистически достоверно более высокий уровень СА-19-9 в ЖС пациентов с РЖ по сравнению с группой «ЯБЖ» ($p < 0,05$) и не выявили различий между концентрациями антигена в группах «ПГ» и «АГ» ($p > 0,05$), чего мы не обнаружили при анализе подобных величин без учета присутствия заброса желчи в желудок. Эти данные свидетельствуют о наличии зависимости уровня маркера в исследуемой среде от присутствия у пациентов ДГР.

При сопоставлении полученных нами данных с литературными необходимо прежде всего отметить, что этот широко используемый как в сывороточных пробах, так и в иммуноморфологии антиген локализуется в желудке в клетках шеек желез и при РЖ иммуноморфологически обнаруживается, по данным многих авторов, в 90% случаев (Вага J. с соавт., 1986; Itzkowitz S.H., 1986). СА-19-9 присутствует в ткани нормальной поджелудочной железы в протоковых и centroациназных клетках, а также в большинстве клеток рака этого органа. Маркер не обнаружен в ткани нормальной толстой кишки, но отмечен в слизистой фетальной толстой кишки, в большинстве гиперпластических и практически во всех аденоматозных полипах независимо от размеров аденомы и степени диспластических изменений (Itzkowitz S.H., 1988). Суммируя приведенные факты, мы заключаем, что экспрессия СА-19-9 происходит на ранних этапах дифференцировки стволовых клеток желудочно-кишечного тракта.

Значит, высокий уровень маркера в ЖС при появлении ДГР может быть обусловлен как развитием рефлюкс-гастрита, при котором происходит усиление пролиферации и расширение генеративной зоны, то есть клеток шеек желез, так и поступлением антигена из 12-перстной кишки при забросе желчи в желудок.

Это обстоятельство предполагает возможность использования определения концентрации антигена в пробах ЖС больных с патологией желудка для диагностики ДГР и рефлюкс-гастрита, а также мониторинга эффективности их терапии препаратами, нормализующими моторику желудочно-кишечного тракта и снижает диагностические возможности СА-19-9 как в дифференциальной диагностике ЯБ и РЖ, так и при мониторинге заживления пептических язв этого органа в случаях использования его без учета влияния заброса желчи в желудок.

При анализе результатов по однократному определению ферритина в ЖС обследуемых пациентов мы обнаружили, что при отсутствии патологии в желудке все пробы не содержали антигена. Установлен значительно более высокий уровень маркера при раковом поражении желудка ($235,4 \pm 70,8$ нг/мл) по сравнению с группами «ПТ» ($51,0 \pm 23,2$ нг/мл; $p < 0,05$) и «АГ» ($23,7 \pm 13,7$ нг/мл; $p < 0,01$).

Одновременно концентрация антигена на стадии «активной» медиогастральной язвы ($123,9 \pm 15,5$ нг/мл) достоверно не отличалась от таковой, в группе больных со злокачественным процессом в желудке ($p > 0,05$), хотя в некоторых случаях последнего заболевания значения ферритина и превышали установленный нами дискриминационный уровень (25 нг/мл) в 20-40 раз (610,6; 731,2 и 1000,2 нг/мл).

В этом наши данные согласуются с результатами исследований других авторов, которые указывает на значительное повышение концентрации маркера в сывороточных пробах больных при обострении ЯБ, а также на отсутствие достоверных различий в уров-

нях антигена в ЖС пациентов, страдающих ЯБ и РЖ (Ивашкина С.Г., 1998; Крылов Ю.В., 1994).

Следовательно, однократное определение ферритина в данной среде является малоинформативным тестом для диагностики злокачественного процесса в желудке, несмотря даже на наличие единичных проб с очень высокой концентрацией этого маркера.

Мы не выявили зависимости содержания ферритина в ЖС исследуемых групп от пола пациентов, хотя на наличие таковой в сывороточных пробах и указывают некоторые авторы (Чиркин А.А., О कोरोков А.Н., Гончарик И.И., 1992). Так, в группе больных, страдающих поверхностным гастритом, концентрация антигена у мужчин составила $95,0 \pm 79,5$ нг/мл, а у женщин - $43,3 \pm 21,5$ нг/мл ($p > 0,05$); у пациентов с признаками атрофического гастрита - $48,3 \pm 33,0$ нг/мл и $8,9 \pm 7,5$ нг/мл ($p > 0,05$); у больных со злокачественным процессом в желудке - $267,1 \pm 93,5$ нг/мл и $172,0 \pm 106,9$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$).

Следовательно, экспрессия ферритина в исследуемой среде по сравнению с сывороточными пробами в большей степени отражает характер местных патологических изменений в желудке.

Ни в одной из исследуемых нами групп не отмечена связь между уровнем ферритина в ЖС и наличием заброса желчи в желудок. ДГР присутствовал в 20 ($34,5 \pm 10,7\%$) из 58 случаев в общем количестве наблюдений и в 7 ($28 \pm 16,97\%$) из 25 случаев в группе «ЯБЖ», где концентрация антигена была выше дискриминационной; в 14 ($35 \pm 7,5\%$) из 40 наблюдений ($p > 0,05$) и в 2 ($50 \pm 35,4\%$) из 4 случаев ($X^2 = 0,08$; $p > 0,05$) соответственно, где его уровень был ниже 25 нг/мл.

В то же время установлено, что присутствие Нр в СОЖ достоверно влияет на концентрацию ферритина в пробах ЖС обследуемых больных. Так, у мужчин при наличии микроорганизма в желудке уровень маркера составил $190,6 \pm 25,3$ нг/мл, при его отсутствии - $66,3 \pm 28,9$ нг/мл ($p < 0,001$).

Содержание ферритина в пробах ЖС больных ЯБЖ с наличием язвенных дефектов более 2 см в диаметре достоверно отличалось от такового у пациентов, имеющих пептические язвы желудка небольших размеров ($247,7 \pm 62,1$ и $86,5 \pm 40,1$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$).

Эти данные, по нашему мнению, определяют ферритин как острофазовый белок, отражающий выраженность воспалительных и деструктивных изменений в стенке желудка.

В пользу этого говорит и тот факт, что по мере заживления язвенного дефекта концентрация антигена в исследуемой среде больных прогрессивно снижалась, приближаясь к нормальной на стадии «белого рубца». Например, у мужчин при формировании рубца на месте язвы уровень маркера достигал $20,6 \pm 9,7$ нг/мл и оставался высоким ($85,2 \pm 46,4$ нг/мл), достоверно не отличаясь от исходного ($140,3 \pm 21,9$), при сохранении язвенного дефекта ($p < 0,05$).

Наши данные подтверждают мнение других авторов, указывающих на повышение уровня ферритина, но в сывороточных пробах больных при различных воспалительных и деструктивных заболеваниях, например, легких, печени, желчевыделительной системы (Ивашкина С.Г., 1988).

Это обстоятельство предполагает возможность использования определения концентрации антигена в исследуемой среде пациентов для мониторинга процессов заживления язвенных дефектов, а выявленный нами клинический случай, когда на фоне противоязвенной терапии эндоскопически определялся формирующийся рубец на месте яз-

венного дефекта, а морфологически выявлен низкодифференцированный перстневидноклеточный РЖ, указывает на то, что сохраняющиеся в динамике высокие уровни ферритина в ЖС при, казалось бы, благоприятной эндоскопической картине позволяют заподозрить наличие в желудке злокачественного процесса.

Целью большинства исследований, посвященных изучению содержания РЭА в ЖС пациентов, являлась диагностика РЖ, в основном раннего. Иванов П.К. и Комаров И.Г. (1985) обнаружили превышение маркером уровня в 100 нг/мл, а Zmudsinski J.Z. с соавт. (1988) - концентрации в 200 нг/мл в изучаемой среде всех больных со злокачественным процессом в желудке. По нашим данным, средние значения РЭА при этой патологии составили $399,8 \pm 39,3$ нг/мл, а в 3-х случаях эти показатели оказались очень высокими и достигли 714,1; 613,6; 601,2 нг/мл, что, по всей вероятности, связано с тем, что эти опухоли были представлены аденокарциномами, развившимися на фоне кишечной метаплазии. Эти результаты согласуются с данными Tatsuta M. с соавт. (1988), которые, сопоставляя средние уровни РЭА в данной среде больных аденокарциномой и пациентов с наличием метаплазии, выявленной эндоскопически с помощью метиленового синего, обнаружили влияние метаплазии на концентрацию РЭА в данной среде в сторону ее повышения.

Многие авторы отмечают, что средние значения РЭА в ЖС больных РЖ достоверно выше, чем при другой патологии желудка (Иванов П.К., Комаров И.Г., 1985; Saito D с соавт., 1986; Castelli M. с соавт., 1986; Zmudzinski J. с соавт., 1988). В наших исследованиях мы также выявили достоверное различие концентраций маркера в группе «РЖ» по сравнению с группами «Н» ($24,3 \pm 15,3$ нг/мл; $p < 0,001$), «ИГ» ($120,4 \pm 11,2$ нг/мл; $p < 0,001$) и «АГ» ($57,5 \pm 8,9$ нг/мл; $p < 0,001$).

В большинстве проведенных исследований по определению РЭА в ЖС больных РЖ пациенты, страдающие ЯБЖ, входили в контрольную группу, и по этой причине ни клинико-лабораторные, ни инструментальные особенности этой патологии подробно не анализировались. Возможно поэтому данные о соотношениях уровней маркера в пробах изучаемых больных с этими патологиями противоположны. Ряд авторов (Amadori D. с соавт., 1987; Zmudzinski J. с соавт., 1988) указывает на более высокие значения РЭА у пациентов со злокачественным процессом в желудке по сравнению с таковыми у больных с пептическим язвами этого органа, в то время как другие (Крылов Ю.В., 1994) такой тенденции не отмечают.

По этой причине мы попытались проанализировать средние значения антигена в ЖС пациентов с ЯБЖ в зависимости от стадии язвенного процесса. Достоверное различие концентраций РЭА в исследуемой среде больных обнаружено, по нашим данным, между группой «РЖ» и группой пациентов с ЯБЖ на стадии «активной язвы» ($63,9 \pm 7,5$ нг/мл, $p < 0,001$). От группы «РЖ» существенно отличались и данные группы больных ЯБЖ на стадии «белого рубца» ($78,3 \pm 14,6$ нг/мл; $p < 0,001$). В то же время у пациентов с формирующимся рубцом на месте язвы уровень РЭА в изучаемых пробах был достаточно высок ($207,6 \pm 13,9$ нг/мл), что, по нашему мнению, обусловлено активизацией пролиферативной активности эпителия СОЖ в процессе заживления язвенного дефекта.

Важно отметить, что уровень этого маркера не зависит ни от пола больного, ни от наличия ДГР, ни от обсемененности СОЖ Нр, ни от размеров язвенного дефекта. Так, например, в группе «РЖ» концентрация РЭА у мужчин и женщин были соответственно $408,8 \pm 53,2$ и $390,7 \pm 70,8$ нг/мл ($p > 0,05$); в группе «ЯБЖ» в случаях с наличием заброса желчи в желудок содержание антигена составило $64,6 \pm 11,1$ нг/мл, а без него - $64,0 \pm 13,2$ нг/мл ($p > 0,05$); у мужчин с присутствием Нр в СОЖ уровень маркера оказался равным $68,5 \pm$

12,4 нг/мл, а при его отсутствии - $59,0 \pm 19,7$ нг/мл ($p > 0,05$); содержание РЭА в пробах ЖС у лиц мужского пола, имеющих язвенные дефекты диаметром до 0,5 см, составило $53,1 \pm 9,2$ нг/мл, с размерами язв от 1 до 2 см - $72,3 \pm 15,5$ и более 2 см в диаметре - $62,2 \pm 28,6$ нг/мл ($p > 0,05$). Следует заметить, что Castelli M. с соавт. (1986) также обнаружили отсутствие зависимости концентрации данного антигена от пола больного.

Таким образом, обобщая анализ результатов средних значений концентрации РЭА в ЖС больных раком и неопухолевой патологией желудка, в том числе и ЯБЖ как до лечения, так и под его влиянием, можно сделать важный вывод о возможности использования маркера в качестве теста при мониторинге эффективности противоязвенной терапии. Как и в предыдущем случае, однократное определение этого антигена хотя и более информативно, чем ферритина, однако также мало пригодно для диагностики РЖ вследствие зависимости уровня маркера от стадии язвенного процесса в этом органе. Однако выявленный нами случай, когда на фоне формирующегося рубца на месте язвенного дефекта морфологически определялся низкодифференцированный перстневидноклеточный РЖ, указывает на то, что изначально высокие значения РЭА, не изменяющиеся в процессе заживления язвенного дефекта, как и при определении ферритина, позволяют заподозрить наличие в желудке злокачественного процесса.

С целью мониторинга процессов заживления язвенных дефектов и эффективности противоязвенной терапии нами была исследована группа из 29 больных с медиогастральными язвами как наиболее частой локализацией желудочных язв. Тем более, что, согласно общепринятому мнению, в среднем 8-10% доброкачественных медиогастральных язв с течением времени переходят в рак (Гогин Е.Е. с соавт., 1991). Среди наблюдаемой нами в течение 3 месяцев группы больных ЯБЖ также гистологически выявлен 1 (3,45%) случай малигнизированной язвы этого органа.

Появившиеся не так давно блокаторы Н+К+АТФазы по праву считаются в настоящее время «золотым стандартом» в терапии «желудочных» болезней. Поддерживая уровень интрагастрального рН более 3,0 в течение 18-20 часов, препараты позволили в кратчайшие сроки заживлять язвенные дефекты, часто до сих пор резистентные к терапии (Blum A. L. с соавт., 1995).

В наших исследованиях мы также не обнаружили статистически достоверной зависимости сроков заживления язв от исходной кислотопродукции в желудке, что, безусловно, подтверждает этот факт ($X^2=0,11$).

Открытый в 1982 г. Marshall B.J. и Warren J.R. Hp признан сейчас большинством гастроэнтерологов главным фактором патогенеза ЯБ (Creutzfeldt W. с соавт., 1995). Встречаемость микроорганизма при ЯБЖ по данным различных авторов колеблется в пределах 75-92% (ai-Assi M.T. с соавт., 1996), по нашим данным - $75,9 \pm 9,1\%$.

Уничтожение Hp приводит не только к заживлению язвенного дефекта, но и к выздоровлению большинства больных ЯБ. Для этой цели используются различные лекарственные препараты, наиболее важными из которых являются антибиотики и препараты висмута (Blum A.L. с соавт., 1995). Однако несмотря на их высокую эффективность лечение ими в отдельности не может дать стойкого эффекта (Carmine A.A., 1985). Естественный выход из этого положения - применение комбинаций различных препаратов и режимов их применения (Гогин Е. Е с соавт., 1991). В зависимости от количества используемых при этом антибактериальных средств принято выделять «двойную», «тройную терапию» и так далее (Burget D.W., 1990). Большинство исследователей отдадут при этом предпочтение «тройным» схемам как наиболее эффективным (Bell G.D. с соавт., 1996). В результате такой терапии

удаётся добиться заживления язвенного дефекта в среднем в 85% случаев (Nagasawa Y., 1997), что согласуется с полученными нами результатами, согласно которым язвенные дефекты в короткие сроки (2 недели) закрылись в $65,5 \pm 10,9\%$ случаев, а в средние сроки рубцевания язв желудка (3 месяца) - в $92,9 \pm 5\%$.

Эти сроки находятся в статистически достоверной зависимости от размеров (результаты заживления больших язв достоверно хуже через 2 недели после начала терапии, чем язвенных дефектов небольших размеров; $p < 0,001$), глубины (язвы глубиной до 0,2 см на том же этапе закрылись полностью у всех больных, а более глубокие язвенные дефекты лишь у $58,8 \pm 15,6\%$; $p < 0,01$) и локализации язв в теле желудка (язвенные дефекты, расположенные в верхней трети тела желудка, достоверно лучше поддаются лечению, чем язвы в его нижней трети - $81,8\%$ против 0% ; $p < 0,001$) и не зависят от проекции язвенного дефекта на стенку желудка ($X^2 = 0,19$; $p > 0,05$). Нами также определена достоверная зависимость сроков заживления медиогастральных язв от выраженности периульцерозного воспаления. Активный гастрит наблюдался в случае формирования рубца в $72,2 \pm 12,4\%$ случаев, а при сохранении язвенного дефекта - в 100% ($X^2 = 4,2$; $p < 0,05$).

Следует отметить и то, что процент заживления медиогастральных язв ниже в группах больных старше 40 лет, хотя мы и не выявили при этом достоверной зависимости сроков заживления язвенных дефектов от возраста пациентов. У больных в возрасте до 40 лет язвенные дефекты закрылись в $78,8 \pm 12,5\%$ случаев, а у лиц старше 40 лет - в $53,3 \pm 17,6\%$ ($X^2 = 1,04$; $p > 0,05$). Вероятно, немаловажную роль в увеличении сроков рубцевания медиогастральных язв у пациентов старше 40 лет играли замедление репаративных процессов в СОЖ, возникновение ишемии в зоне язвенного дефекта вследствие развития атеросклеротических изменений в сосудах стенки желудка, чему способствовали фоновые заболевания этого возраста (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ИБС и др.).

При анализе динамики периульцерозного воспаления на фоне проводимой терапии мы получили статистически достоверное влияние с вероятностью ошибки, составляющей 1% и X^2 равном $12,7$, длительности противоязвенного лечения на степень выраженности этих проявлений. Активный гастрит отмечен в 100% случаев, а через 3 месяца после его начала - в $64,3 \pm 11,3\%$. Поэтому в отличие от Labenz J. с соавт. (1996), которые считают, что после эрадикации Нр противоязвенная терапия необходима только при сохранении у больного клиники заболевания или же в случаях, если пациент вынужден принимать нестероидные противовоспалительные препараты, мы считаем, исходя из вышеуказанного наблюдения, что (это согласуется с предложениями Григорьева П.Я., 1998) необходима длительная противоязвенная терапия антисекреторными средствами (не менее 3 месяцев) с целью купирования периульцерозного воспаления вне зависимости от того, закрылся язвенный дефект или нет. Хотя надо заметить, что некоторые авторы (Khulusi S с соавт., 1996) и отмечают, что угнетение кислотопродуцирующей функции желудка мало влияет на активность гастрита при ЯБЖ.

Средний процент элиминации Нр при проведении «тройной терапии» с кислотным подавлением в желудке составляет $77,5\%$ (Treiber G. с соавт., 1996), а по результатам наших исследований - $57,1 \pm 14,3\%$. Сохранение Нр-позитивных проб у меньшинства больных можно объяснить наличием устойчивых штаммов микроба к данной терапии и, особенно, к метронидазолу. По данным Legard F. с соавт. (1997), у метронидазол-резистентных пациентов процент эрадикации Нр составляет 77% , в то время как у метронидазол-чувствительных он достигает 96% . В нашем исследовании процент отрицательных уреазных проб спустя 2 недели после начала терапии ($90,9 \pm 4,7\%$) значительно превышает таковой спустя 3 месяца

(57,1±14,3%), что, вероятно, связано с наличием ложноотрицательных проб в связи с угнетением, а не элиминацией микроорганизма из СОЖ. На эти факты указывают и результаты исследований Jonkers D. с соавт. (1997), которыми бактериологически отмечено снижение присутствия Нр в гастробиоптатах и значительное увеличение не Нр-флоры в ЖС. На возможность ингибирования уреазной активности микроба на фоне даже антисекреторной терапии лансопразолом указывают и Kawano S. с соавт. (1997). Поэтому говорить об элиминации Нр сразу после завершения антибактериальной терапии рано, однако контрольные исследования в этот период все же необходимы с целью определения эффективности проводимой терапии и ее своевременной коррекции. В этом наше мнение согласуется с данными Пасечникова В.Д. с соавт. (1998).

Khulusi S. с соавт. (1996) указывают, что эрадикация Нр приводит к уменьшению воспалительных явлений в желудке. Мы же не обнаружили, что присутствие микроорганизма в желудке достоверно увеличивает активность гастрита. При эрадикации Нр активность гастрита отмечена в 100% наблюдений, а при ее отсутствии - в 58,3±18,7% ($X^2=2,8$), однако в случаях с незакрывшимися язвенными дефектами через 3 месяца после начала терапии сохраняющееся присутствие возбудителя в СОЖ сопутствует высоким степеням активности гастрита. Активность гастрита у этих больных снижалась до 1-ой степени, совпадая с отрицательным уреазным тестом на присутствие Нр в желудке через 2 недели после начала терапии, и возрастала снова, совпадая с появлением положительного теста на бактерию в момент 2-го контрольного обследования. Это обстоятельство, безусловно, указывает на тот факт, что микроб вызывает усиление воспалительных процессов в стенке желудка и замедляет сроки рубцевания медиогастральных язв у этих больных. Тем более, что в 71,4±20,3% случаев с признаками активного гастрита и без наличия Нр в СОЖ выраженность морфологических изменений в периульцерозной зоне поддерживает присутствующий ДГР, что затрудняет статистическую проверку вышеуказанной гипотезы.

В наших исследованиях статистически достоверна при X^2 равном 8,8, зависимость между исходной кислотопродукцией в желудке и эрадикацией Нр из СОЖ (при повышенной кислотопродукции элиминация возбудителя более успешна), что возможно определено разной патогенностью штаммов микроба и его устойчивостью к проводимой терапии. Поэтому мы согласны с de-Korwin-JD с соавт. (1997), которые считают, что выбор лекарственного средства при антибактериальной терапии Нр-ассоциированной ЯБЖ, определяется не только характеристикой Нр-заражения, чувствительностью Нр к антибиотикам, глубиной поражения СОЖ, но и физико-химическими свойствами желудочной среды, прежде всего рН желудка.

На активность воспалительного процесса в СОЖ даже после элиминации Нр, по мнению Пасечникова В.Д. с соавт. (1998), оказывают влияние и другие патогенетические факторы, например, ДГР. Nagasawa Y. с соавт. (1997) также отмечают частое присутствие заброса желчи в желудок у больных при проведении антибактериальной терапии. Мы же в наших исследованиях хоть и не нашли достоверной зависимости между наличием ДГР и активностью гастрита ($X^2=0,29$), однако присутствие заброса желчи в желудок в 80,0±20,0% случаев сопровождалось морфологически активным гастритом.

Не отмечена нами и достоверная зависимость сроков заживления медиогастральных язв от наличия ДГР. При формировании рубца на месте язвы заброс желчи в желудок встречался в 15,7±21,2% случаев, а при сохранении язвенного дефекта - в 20,0±28,3% ($X^2=0,21$). Однако в подгруппе с формирующимися рубцами через 2 недели после начала терапии, с одной стороны, и с незакрывшимися язвенными дефектами, с другой, количество

случаев с наличием ДГР хоть и было приблизительно равным, однако выраженность заброса желчи в желудок в 1-ой подгруппе была несколько ниже.

Одновременно при анализе результатов исследования мы не отметили и достоверной зависимости присутствия ДГР от продолжительности лечения. Заброс желчи в желудок наблюдался до лечения в 31,03±15,4% наблюдений, через 2 недели - в 17,9±17,2% случаев и через 3 месяца - в 32,1±15,5% наблюдений ($X^2=0,76$; $p>0,05$). Эти данные указывают на необходимость, согласуясь с мнением вышеуказанных авторов, дополнения в ряде случаев проводимой нами терапии препаратами, нормализующими моторику ЖКТ (церукал, мотилюм, цизаприд и др.). Необходимо отметить также, что на фоне противоязвенного лечения заброс желчи в желудок присутствует достоверно чаще при X^2 , равном 4,7 с вероятностью ошибки, составляющей несколько менее 5%, в группе больных до 40 лет (77,8±15,7% наблюдений с присутствием ДГР относились к группе до 40 лет).

Явления дисплазии эпителия сопутствовали высокой степени активности процесса. В наших исследованиях мы не отметили достоверной зависимости между продолжительностью противоязвенной терапии и частотой встречаемости дисплазии эпителия (31,03±15,4% случаев с явлениями дисплазии до лечения; 28,6±16,0% - через 2 недели и 17,9 ±17,2% - через 3 месяца; $X^2=0,7$; $p>0,05$) при сравнении показателей, полученных в процессе противоязвенной терапии, однако количество случаев дисплазии через 3 месяца после начала лечения все-таки наводит на мысль, что для ликвидации дисплазии большое значение имеет продолжительность проводимой терапии. Отметим, что при 2-ом контрольном обследовании в случаях наличия явлений дисплазии эпителия желудка им сопутствовали высокая степень активности гастрита (не ниже 2-ой) на фоне или неудачной антибактериальной терапии, или отсутствия лечения, направленного на нормализацию моторики желудочно-кишечного тракта, и поэтому сохранения ДГР.

Исходя из вышеизложенного, мы считаем необходимым, в отличие от предложений Московской группы по изучению Нр (1998), рекомендовать повторные эндоскопические обследования больных на фоне проводимой терапии для своевременной коррекции антибактериальной терапии, а также для гистологического контроля за состоянием язвенного дефекта и раннего выявления ее осложненных форм, прежде всего дисплазии тяжелой степени и малигнизации язв желудка.

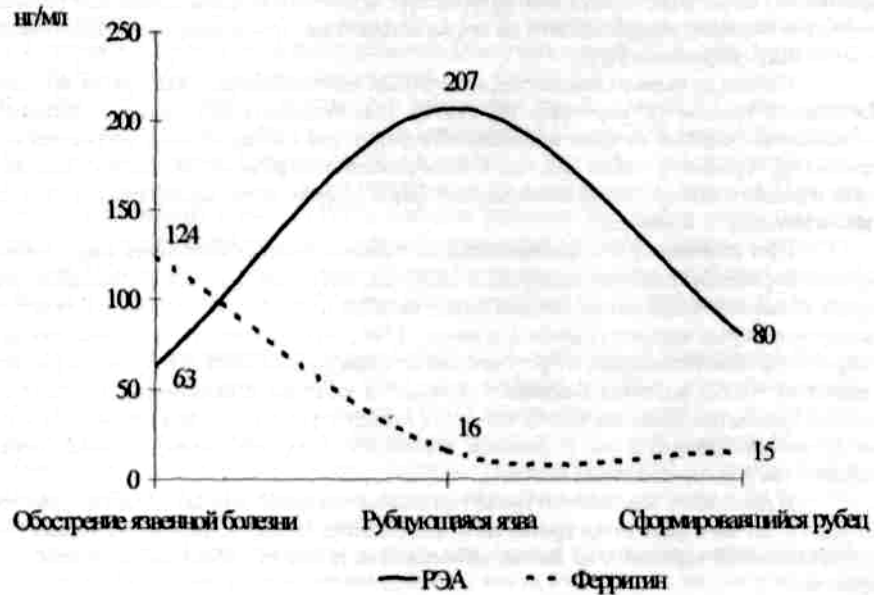
При наличии ДГР противоязвенную терапию следует дополнять назначением препаратов, нормализующих моторику ЖКТ (церукал, мотилюм и др.), а в старшей возрастной группе возможно назначение репаративных средств и антагонистов кальция. В отличие от мнения некоторых авторов (Labenz J. с соавт., 1996), мы считаем, что длительность антисекреторной терапии независимо от результатов лечения должна быть достаточной (не менее 3-х месяцев), чтобы добиться снижения активности гастрита и исчезновения в ряде случаев явлений дисплазии эпителия СОЖ, что будет наряду с успешной элиминацией Нр способствовать как предотвращению рецидивов язвообразования, появлению раковых поражений желудка, так и выздоровлению больных ЯБ.

В доступной нам литературе мы не нашли сведений о наблюдении за уровнем ферритина и РЭА ни в сыворотке крови, ни в ЖС больных медиогастральными язвами на фоне противоязвенной терапии и не имеем возможности сравнить собственные данные с литературными.

При исследовании концентрации маркеров в ЖС больных этой группы обнаружено, что до начала лечения уровень ферритина был, как правило, высокий (140,3±21,9 нг/мл), близкий к оному у пациентов со злокачественным процессом в желудке, в то время как кон-

центрация РЭА ($65,3 \pm 9,6$ нг/мл), напротив, незначительно превышала показатели лишь пациентов, не имеющих патологии в этом органе, достоверно отличаясь при этом от группы «РЖ». Через 2 недели после начала терапии при формировании на месте язвы рубца уровень ферритина снижался до нормальных значений ($15,8 \pm 7,2$ нг/мл) и оставался в пределах нормы ($20,6 \pm 9,7$ нг/мл) и через 3 месяца после ее начала; в то время как со стороны РЭА в этом случае сначала имело место достоверное увеличение его концентрации ($208,5 \pm 24,0$ нг/мл), а затем (к моменту 2-го контрольного обследования) уровень маркера значительно снижался ($79,6 \pm 16,0$ нг/мл), приближаясь к исходным цифрам. В тех случаях, когда язвенный дефект к моменту 1-го контрольного исследования сохранялся, концентрация ферритина оставалась высокой ($85,2 \pm 46,4$ нг/мл) и не отличалась от предыдущей. Если в последующем у этих больных наблюдалось рубцевание язвы, уровень маркера снижался ($12,2 \pm 7,2$ нг/мл), как и в предыдущем случае. В этой ситуации концентрация РЭА сохранялась на прежнем уровне и через 2 недели ($69,0 \pm 20,1$ нг/мл), и через 3 месяца ($79,0 \pm 24,7$ нг/мл) после начала противоязвенной терапии, даже несмотря на формирование рубца на месте язвы. По всей вероятности, пик подъема уровня антигена, соответствующий активизации пролиферативных процессов в зоне язвенного дефекта при формировании рубца, нами был просто не зафиксирован ввиду длительного временного интервала между двумя обследованиями.

Сочетанные изменения концентрации ферритина и РЭА в динамике заживления язвенного дефекта.



Таким образом, анализ динамики сочетанного определения ферритина и РЭА в ЖС больных с неосложненными медиогастральными язвами позволяет сделать ряд важных заключений:

- описанная выше тенденция к снижению высоких концентраций ферритина в исследуемой среде по мере рубцевания язвенного дефекта свидетельствует о том, что этот тест характеризует степень выраженности воспалительных и деструктивных процессов в перилульцерозной зоне;

- подъем уровня РЭА в начальных стадиях формирования рубца позволяет считать концентрацию этого маркера показателем пролиферации;

- отмеченные нами в одном наблюдении сочетанно высокие значения ферритина и РЭА как до, так и после курса противоязвенной терапии при эндоскопически зажившей язве, а гистологически верифицированном раке, свидетельствуют о возможности использования теста «ферритин - РЭА» в динамике для диагностики изъязвленных форм РЖ, в то время как однократное их определение в пробах ЖС малоинформативно и не позволит осуществлять дифференциальную диагностику рака от доброкачественной язвы желудка;

- сочетанно высокие уровни маркеров в динамике заболевания являются показанием к тщательному обследованию больного, в том числе и эндоскопическому с набором большого количества гастробиоптатов.

Исходя из вышеизложенных фактов, мы приходим к заключению о возможности использования теста «ферритин - РЭА» в ЖС больных ЯБЖ в динамике заживления язвенных дефектов для мониторинга эффективности противоязвенной терапии и своевременного выявления изъязвленных форм РЖ.

ВЫВОДЫ:

1. При определении концентрации опухолевых маркеров (СА-19-9, ферритина и РЭА) в ЖС здоровых лиц и пациентов с различной патологией желудка установлено, что карбангидратный антиген (СА-19-9) не пригоден для мониторинга процессов заживления язвенных дефектов, так как экспрессия данного маркера обусловлена присутствием у больных ДГР и развитием у них рефлюкс-гастрита. [1; 4].

2. При изучении динамики содержания опухолевых маркеров (ферритина и РЭА) в исследуемой среде больных ЯБЖ на разных стадиях ее развития доказано, что концентрация ферритина является показателем тяжести деструктивных и воспалительных процессов в этом органе, а уровень РЭА - пролиферативной активности в зоне язвенного дефекта, т.е. одновременное определение данных антигенов отражает направленность и выраженность основных процессов (альтерацию, пролиферацию), происходящих в желудке при заживлении пептических язв этого органа, что предполагает возможность их применения для оценки эффективности противоязвенной терапии [4; И].

3. Сочетанная экспрессия обоих антигенов (ферритина и РЭА), сохраняющаяся при формировании рубца на месте язвенного дефекта, указывает на необходимость более тщательного эндоскопического обследования пациента с взятием большого количества гастробиоптатов с целью своевременной диагностики изъязвленных форм РЖ [4; 11].

4. При анализе эффективности блокаторов Н+К+АТФазы (омепразола) в сочетании при необходимости с антибактериальной терапией (амоксциллином и метронидазолом) при лечении пептических язв желудка установлено, что данная схема противоязвенной терапии позволяет в 92,9 % случаев добиться заживления язвенного дефекта и в 57,1% - эрадикации Нр [2; 3; 8].

5. Изучение динамики выраженности периульцерозного воспаления и частоты встречаемости ДГР на фоне противоязвенной терапии доказало, что длительная антисекреторная терапия способствует снижению активности периульцерозного воспаления и не влияет на присутствие ДГР [3; 8].

6. При анализе эффективности антибактериальной терапии установлено, что говорить об эрадикации *Нр* сразу после завершения антибактериальной терапии рано ввиду возможного появления ложноотрицательных результатов вследствие подавления, а не элиминации *Нр* [3; 8].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня СА-19-9 в ЖС больных с патологией желудка рекомендуем использовать в качестве дополнительного теста для диагностики ДГР и рефлюкс-гастрита, а также для мониторинга эффективности их терапии препаратами, нормализующими моторику желудочно-кишечного тракта.

2. Тест «ферритин-РЭА» целесообразно применять для наблюдения за ходом заживления пептических язв желудка и оценки эффективности противоязвенной терапии.

3. Сочетанная экспрессия обоих антигенов (ферритина и РЭА), сохраняющаяся и при формировании рубца на месте язвенного дефекта, а также сведения об очень высоких уровнях данных маркеров в ряде случаев РЖ, указывают на необходимость более тщательного эндоскопического обследования пациента с взятием большого количества гастробιοп-татов с целью своевременной диагностики изъязвленных форм РЖ

4. Рекомендуем использовать в терапии неосложненных медиогастральных язв, как высокоэффективную, использованную нами схему лечения (омепразол в сочетании при необходимости с амоксициллином и метронидазолом). При выявлении ДГР лечение следует дополнять назначением средств, нормализующих моторику желудочно-кишечного тракта. Необходим длительный курс антисекреторной терапии даже при наличии у пациента формирующегося рубца на месте язвы с целью дальнейшего снижения активности гастрита, что будет способствовать так же, как и ликвидация *Нр*, развитию стойкой ремиссии, а в ряде случаев и выздоровлению больных ЯБЖ.

< 5. Считаём необходимым предложить повторные эндоскопические обследования больного с последующим гистологическим и микробиологическим исследованием биоптатов, а также определением уровней предложенных опухолевых маркеров в ЖС пациентов не только с целью мониторинга заживления язвенного дефекта и выявления изъязвленных форм РЖ, но и для своевременной коррекции проводимой терапии, в том числе и антибактериальной, хотя говорить об эрадикации *Нр* сразу после ее завершения рано ввиду возможного появления ложноотрицательных результатов вследствие подавления, а не элиминации *Нр*.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Михайлова Е.И., Платошкин Э.Н., Беляковская В.С., Гриб Т.П., Жаворонок С.В. Определение карбаангидратного антигена СА-19-9 в желудочном соке больных некоторыми формами хронического гастрита. // Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии. - Минск., 1998. - С.115-118.
2. Михайлова Е.И., Лоллини В.А., Платошкин Э.Н., Беляковская В.С. Эффективность использования омепразола в сочетании с антигеликобактерной терапией у больных с медиогастральными язвами. // Медицинские новости. - 1998. - № 9. - С. 60-61.
3. Михайлова Е.И., Лоллини В.А., Платошкин Э.Н., Беляковская В.С. Гистологический и микробиологический контроль эффективности метода «тройной терапии» в лечении медиогастральных язв. // Здравоохранение. - 1999. - № 10. - С. 34.
4. Михайлова Е.И., Жаворонок С.В., Лисица П.Н. Диагностическая значимость определения онкофетальных антигенов в желудочном соке при патологии желудка. // Тезисы докладов съезда специалистов клинической лабораторной диагностики РБ.- Минск., 1997. - С. 147.
5. Конрев М.Р., Литвяков А.М., Жаворонок С.В., Матвеев М.Е., Михайлова Е.И. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* у лиц, подвергшихся радиационному воздействию после аварии на ЧАЭС. // Экология человека в постчернобыльский период. - Минск., 1998. - С. 57 - 58.
6. Михайлова Е.И., Лоллини В.А., Платошкин Э.Н., Беляковская В.С. Побочные эффекты при использовании антибактериальной терапии у больных язвенной болезнью желудка. // Материалы научно - практической конференции сотрудников Гомельского государственного медицинского института. - Гомель, 1998. - С. 49 - 50.
7. Михайлова Е.И., Лоллини В.А., Платошкин Э.Н., Беляковская В.С. Влияние курения на эффективность «тройной» терапии у больных с медиогастральными язвами. // Материалы научно-практической конференции сотрудников Гомельского государственного медицинского института. - Гомель., 1998. - С.50 - 52.
8. Михайлова Е.И., Лоллини Е.И., Платошкин Э.Н., Беляковская В.С. Метод («тройной» терапии медиогастральных язв: микробиологический и гистологический контроль эффективности. // Тезисы к докладам 10-го пленума Белорусского общества терапевтов. - Минск - Гомель., 1999. - Т.2 - С. 160-161.
9. Платошкин Э.Н., Михайлова Е.И., Зайцева В.И. Связь пилорического геликобактериоза с заболеваниями желудка и 12- перстной кишки у взрослых пациентов по данным стационаров г. Гомеля. // Тезисы к докладам 10-го пленума Белорусского общества терапевтов. - Минск - Гомель., 1999. - Т. 2. - С. 31-32.
10. Михайлова Е.И., Лоллини В.А., Платошкин Э.Н., Беляковская В.С. Эффективность использования омепразола в сочетании с двумя антибиотиками у больных с медиогастральными язвами в гериатрии. // Фундаментальные и прикладные вопросы медицины и фармации. - Тезисы докладов 54-ой научной сессии ВГМУ. - Витебск., 1999. - С. 157.
11. Диагностика, лечение и диспансеризация язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки: Методические рекомендации; Регистрационный № 119 - 9911; Гомельский государственный медицинский институт; Составители: Михайлова Е.И., Лоллини В.А., Крылов Ю.В., Платошкин Э.Н., Малашенко С.В. - Минск., 1999. - 22 с.

РЭЗЮМЕ
ДЫСЕРТАЦЫІ МІХАЙЛАВАЙ А.І.

«ДЫЯГНАСТЫЧНАЯ ЗНАЧНАСЦЬ ВЫЯЎЛЕННЯ ПУХЛІННЫХ МАРКЕРАЎ У
СТРАЎНІКАВЫМ СОКУ ПАЦЬЕНТАЎ З ЯЗВЕННАЙ ХВАРОБАЙ СТРАЎНІКА».

Ключавыя словы: пухлінныя маркеры, рак страўніка, язвенная хвароба, страўнікавы сок, медыкаментознае тэрапія.

Абследавана 14 здаровыя чалавекі, 18 хворых ракам страўніка, 16 – атрафічным гастрытам, 29 – язвеннай хваробай і 23 пацыента з павярхоўным гастрытам.

Мэта працы: удасканалванне дыягностыкі язвеннай хваробы страўніка шляхам вывучэння ўзроўню пухлінных маркераў (СА-19-9, РЭА і ферытына) у страўнікавым соку хворых з гэтай паталогіяй.

Метады даследавання: інструментальныя (ФГДС, ультрагукавое даследаванне органаў брушной поласці) і лабараторныя (урэазны тэст на прысутнасць Нр у слізгістай страўніка, унутрыстраўнікавая рН-метрыя, гісталагічны, гістахімічны і радыёмунны аналізы).

Высветлена, што канцэнтрацыя карбангідратнага антыгену (СА-19-9) у пробах страўнікавага соку вызначана прысутнасцю ў хворых ДГР. Пухлінныя маркеры (ферытын і РЭА) характарызуюць асноўныя працэсы (альтэрацыю і праліферацыю), якія адбываюцца ў сценцы страўніка пры рубцаванні медыагастральных язваў. Адначасова высокі ўзровень абодвух маркераў на фоне загойвання язвеннага дэфекту указвае на вялікую імавернасць наяўнасці ў хворага злаякаснага працэсу. Выкарыстаная ў працы схема супрацьязвеннай тэрапіі ў 92,9 % выпадкаў прыводзіць да рубцавання язвеннага дэфекту і ў 57,1% - эрадыкацыі Нр.

Па матэрыялах дысертцыі выданы метадычныя рэкамендацыі. Вынікі даследаванняў выкарыстаны ў клінічным ТМА № 2 г. Гомеля, Гомельскай абласной клінічнай бальніцы, Гомельскім абласным клінічным анкалагічным дыспансэры, клінічным ТМА № 3 г. Віцебска, а таксама ў вучэбным працэсе кафедраў унутраных захворванняў № 2 ГодМІ і факультэцкай тэрапіі ВДМУ.

Вобласць выкарыстання: медыцына. Мэтагодна выкарыстоўваць вынікі даследавання ў аддзяленнях гастрэнтэралагічнага і анкалагічнага профілю.

8225

РЕЗЮМЕ

ДИССЕРТАЦИИ МИХАЙЛОВОЙ Е.И.

«ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ В ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА».

Ключевые слова: опухолевые маркеры, рак желудка, язвенная болезнь желудка, желудочный сок, медикаментозное лечение.

Обследовано 14 здоровых лиц, 29 больных язвенной болезнью желудка, 16 - атрофическим гастритом, 18 - раком желудка и 23 пациента с явлениями поверхностного гастрита.

Цель работы: Совершенствовать диагностику язвенной болезни желудка путем изучения концентрации опухолевых маркеров (СА-19-9, РЭА и ферритина) в желудочном соке больных с этой патологией.

Методы исследования: инструментальные (ФГДС, ультразвуковое исследование органов брюшной полости); лабораторные (уреазный тест на присутствие Нр в слизи желудка, внутрижелудочная рН-метрия, гистологический, гистохимический и радиоиммунный анализы).

Установлено, что концентрация карбангидратного антигена (СА-19-9) в пробах желудочного сока предопределена присутствием у больных ДПР. Опухолевые маркеры (ферритин и РЭА) характеризует основные процессы (альтерацию и пролиферацию), происходящие в стенке желудка при рубцевании медиогастральных язв. Одновременно высокий уровень обоих маркеров на фоне заживления язвенного дефекта указывает на большую вероятность наличия у пациента злокачественного процесса. Используемая в работе схема противоязвенной терапии в 92,9 % случаях приводит к рубцеванию язвенного дефекта и в 57,1% - эрадикации Нр.

По материалам диссертации изданы методические рекомендации. Результаты исследования внедрены в клиническом ТМО № 2 г. Гомеля, Гомельской областной клинической больнице, Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере, клиническом ТМО № 3 г. Витебска, а также в учебный процесс кафедр внутренних болезней № 2 ГоГМИ и факультетской терапии ВГМУ.

Область применения: медицина. Целесообразно использовать результаты исследования в отделениях гастроэнтерологического и онкологического профиля.

THE SUMMARY THE
DISSERTATION OF MICHAILOVA E.I.

«THE DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF TUMOUR MARKERS DEFINITION IN GASTRIC
JUICE OF THE PATIENTS WITH ULCER ILLNESS OF STOMACH».

Key words: tumor markers, gastric cancer, ulcer illness of a stomach, gastric juice, pharmaceutical treatment.

29 patients with ulcer illness of stomach, 16 - atrophic gastritis, 18 - gastric cancer, 23 - superficial gastritis and 14 healthy persons were surveyed.

The purpose of work: to improve diagnose of ulcer illness of stomach by studies concentration of tumor markers (CA-19-9, CEA, ferritin) in gastric juice of patients with this pathology.

Methods of research: instrumental (endoscopy, abdomen ultrasonography) and laboratory (urease test for Hp presence in gastric mucosa, gastric pH-metry, histologic, histochemic and radioimmune analyses).

It is established, that the concentration of CA-19-9 in tests of gastric juice was predetermined by presence at the patients of DGR. Tumor markers (ferritin, CEA) characterizes the basic processes (alteration and proliferation), occurring in a wall of a stomach with scarring of mediogastral ulcers. Simultaneously high level of both markers on a background of ulcer defect healing specifies large probability of presence at a patient of malignant process. The antiulcer therapy, used in a work, in 92,9% cases results to healing of ulcer defect and in 57,1% - eradication Hp.

According to the thesis findings the methodical recommendations are affirmed by the Ministry of Health Care. The results of the research work are applied at the Second Gomel Territorial Clinical Association, Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel Regional Clinical Oncological Prophylactic Centre, Vitebsk Territorial Clinical Association № 3 and curriculum of the Chair of Internal Diseases № 2 of Gomel Medical Institute and the Department of Therapy of the Vitebsk State Medical University.

The field of application is medicine. It is advisable to apply the results of the research work at the gastrointestinal and oncological departments.