

Опыт использования наборов «Гастропанель» (ВЮНИТ) для диагностики и контроля лечения гастритов, вызванных инфекцией *Helicobacter pylori*

Станкевич Л.И.

Лаборатория «Дитрикс», Москва

Открытие на рубеже 80–90 годов прошлого столетия J.R.Warren и В.J.Marshall микроорганизма *Helicobacter pylori* было одним из революционных событий в гастроэнтерологии. Значение *Helicobacter pylori*, как одной из основных причин хронического гастрита, в последнее время не подвергается сомнению [1]. В международную классификацию гастритов хеликобактерный гастрит внесён в 1990 г. как гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* (гастрит типа «В», активный хронический гастрит) [2].

С одной стороны, с определёнными оговорками, *Helicobacter pylori* можно рассматривать, как часть нормальной бактериальной флоры желудочно-кишечного тракта, которая не всегда должна быть элиминирована со слизистой оболочки желудка, этой инфекцией заражена почти половина человечества [3]. С другой стороны, почти у 50% лиц, инфицированных *Helicobacter pylori*, развивается атрофический гастрит, который в большинстве случаев приводит к раку желудка и в 90% случаев является причиной развития язвенной болезни. Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* приводит к излечению атрофического гастрита. Соответственно, уменьшается или полностью исчезает риск развития заболеваний, связанных с атрофическим гастритом [4,5].

Ситуация на сегодняшний день такова, что мы не имеем четких критериев диагноза *Helicobacter pylori* и в большом проценте случаев пациентам назначается необоснованное лечение. Это приводит к появлению устойчивости бактерий к антибиотикам и негативным последствиям ненужного лечения для пациента. С другой стороны, очень часто при жалобах пациентов на симптомы диспепсии (а их в течение жизни испытывает примерно треть человечества), сразу назначается гастроскопия

с диагностическими целями. Это инвазивный метод, использование которого предполагает большой риск ятрогенной передачи инфекции *Helicobacter pylori* во время процедуры [3,6]. Результаты обследования методом гастроскопии свидетельствуют, что примерно у 1/3 пациентов, имеющих симптомы функциональной диспепсии, состояние слизистой оболочки желудка было в норме.

Учитывая вышесказанное, становится очевидным, что для правильной постановки диагноза и обоснованного назначения лечения в случае хеликобактерного гастрита, необходима разработка точных, неинвазивных методов исследования, позволяющих с большой достоверностью оценить состояние слизистой желудка и факт инфицирования *Helicobacter pylori*. Результатом десятилетиями фундаментальных медицинских исследований, проведённых в Финляндии, стало создание тестовой панели «Гастропанель» компании «Biohit», основанной на технологии иммуноферментного анализа (ИФА). С её помощью, по анализу крови, можно определить состояние и функциональную активность всей слизистой оболочки желудка. Этот новый метод исследования является неинвазивным, безопасным и удобным для пациента. В большинстве случаев, с помощью «Гастропанели» получают результаты исследования состояния и функциональной активности слизистой оболочки желудка, аналогичные результатам эндоскопии с биопсийным исследованием. С помощью тестовой панели «Гастропанель» в плазме крови определяются 4 показателя: наличие антител IgG к *Helicobacter pylori* и их количество, уровни пепсиногена I, пепсиногена II и гастрин-17. Данные исследования этих параметров позволяют выявить факт инфицирования *Helicobacter pylori*, наличие атрофии, оценить степень и локализацию процесса.

Цель настоящей работы – практическая оценка значимости указанного исследования при скрининге пациентов для назначения эрадикационной терапии в случае инфицирования *Helicobacter pylori* и эффективности проведенного лечения.

На базе лаборатории «Дитрикс» (г. Москва) проводились исследования с использованием тестовой панели «Гастропанель» крови пациентов, обследовавшихся с профилактическими целями и по рекомендации врачей: при подозрении на гастрит или уже имевшие этот диагноз в анамнезе. Пациенты принимали решение об обследовании самостоятельно. В панель исследования включали минимум 3 показателя: количественное определение уровня IgG антител к *Helicobacter pylori*, уровни пепсиногена I и гастрин -17 (базальный уровень). При желании и возможности пациента в исследование добавлялось определение уровней пепсиногена II и гастрин-17 после белковой стимуляции. Для написания заключения и постановки диагноза по результатам исследования «Гастропанель» использовался программный продукт «ГастроСофт®» компании «Biohit». Программное обеспечение «ГастроСофт®» на основании результатов, полученных с помощью «Гастропанели», позволяет поставить диагноз инфекции *Helicobacter pylori* и атрофического гастрита, определить риск развития рака желудка и язвенной болезни. Кроме того, даются рекомендации по лечению инфекции *Helicobacter pylori*, основываясь на 2-ом Маастрихтском соглашении (2000). Также «ГастроСофт®» даёт рекомендации о необходимости проведения гастроскопии с биопсийным исследованием.

Результаты, полученные при обследовании пациентов – уровни пепсиногенов I и II, гастрин-17 (базального и стимулированного), количества IgG антител к *Helicobacter pylori* – вносились в программу «ГастроСофт®» и, основываясь на этих измерениях, программа выдвигала отчет в обычной и в стохастической версии, показывая на специальной диаграмме процент вероятности наличия различных состояний слизистой желудка (норма, атрофический гастрит антрального отдела, атрофический гастрит тела желудка и антрального отдела, атрофический гастрит тела желудка и неатрофический гастрит). На основании полученного с помощью этой программы заключения проводился отбор пациентов, которым предлагалось пройти курс эрадикационной терапии. Кроме этого, всем пациентам с высокими уровнями антител IgG к *Helicobacter pylori*, предлагалось определение концентрации маркера рака желудка СА 72-4 в сыворотке крови.

Для измерения уровней пепсиногенов I и II, гастрин-17 и количественного определения антител IgG к *Helicobacter*

pylori использовались наборы для ИФА компании «Biohit». Исследования выполнялись на автоматическом роботе «NexGen» фирмы «Adaltis». Указанная аппаратура позволяет проводить тестирование аналитов, входящих в исследование «Гастропанель» по четырём различным протоколам ИФА одновременно. Для определения уровня СА 72-4 использовалась тест система компании Roche «Elecsis®» (наборы + анализатор «Elecsis® 2010» фирмы Roche). Измерение проводилось методом электрохемилюминисцентного анализа.

В случае подтверждения диагноза гастрита, вызванного инфекцией *Helicobacter pylori*, пациентам назначался курс эрадикации по стандартному протоколу тройной терапии на основе блокаторов протонной помпы париетальных клеток [6]: омепразол (блокатор протонной помпы), 20 мг × 2 р./день + комбинация антибиотиков (амоксциллин, 1000 мг × 2 р./день и кларитромицин, 500 мг × 2 р./день). Продолжительность лечения составляла от 7 до 10 дней в зависимости от анамнеза и клинических симптомов. Контрольные исследования крови, как правило, проводились в период от 3-х до 6-ти месяцев после окончания курса терапии.

Представляем результаты исследования пациентов в рамках исследования «Гастропанель»:

- Пациент №1 (муж., 36 лет) – проходил исследование по рекомендации лечащего врача. Имел жалобы на чувство тяжести в желудке, неприятный привкус во рту, неустойчивый стул и др. диспепсические расстройства. В результате обследования поставлен диагноз: неатрофический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*. В соответствии с заключением «Гастрософт» пациенту рекомендовано проведение эрадикационной терапии. Кроме этого, было выявлено повышение уровня онкомаркера СА 72-4 (маркер рака желудка), что тоже явилось дополнительным аргументом для незамедлительного назначения курса лечения. Контрольное обследование было проведено через 6 месяцев после окончания курса терапии (по указанной выше схеме). В результате лечения была получена положительная динамика состояния пациента: достоверное снижение титра антител к *H. pylori* и онкомаркера СА 72-4, исчезновение симптомов; заключение «Гастрософт»: слизистая желудка в норме.

- Пациент №2 (жен., 30 лет) – супруга пациента №1. Проходила обследование в связи с попаданием в группу риска (инфицированный супруг), жалобы и симптомы отсутствовали. Факта инфицирования *H. pylori* и патологии слизистой желудка выявлено не было. Терапия не проводилась.

- Пациент №3 (муж., 46 лет) – имел жалобы на тяжесть и периодические боли в желудке, диспепсические

расстройств. Проходил обследование по назначению врача. В результате обследования факта инфицирования выявлено не было. Тем не менее, заключение «Гастрософт»: атрофический гастрит тела желудка (наличие инфицирования *H. pylori* маловероятно). Эрадикационная терапия не рекомендовалась и не проводилась. Пациенту было предложено пройти дополнительное обследование желудка.

- Пациент №4 (муж., 33 года) – пожелал добровольно, с целью профилактики, на фоне отсутствия каких-либо жалоб и симптомов, пройти обследование на наличие онкомаркёров. Среди исследованных показателей обратило внимание повышение концентрации маркёра СА 72-4. Для выяснения причин этого факта, пациенту было рекомендовано пройти обследование «Гастропанель». Результаты были «ожидаемыми»: несмотря на отсутствие каких-либо жалоб и симптомов, заключение «Гастрософт» гласило: атрофический гастрит антрального отдела желудка, вызванный инфекцией *H. pylori*. Пациенту рекомендовано проведение эрадикационной терапии. Пациент, ссылаясь на отсутствие симптомов, отказался от курса терапии. Спустя 3 месяца он пришел на контрольное измерение уровня антител к *H. pylori* и уровня СА 72-4. Никакой положительной динамики обнаружено не было, уровень онкомаркёра по-прежнему оставался повышенным. К сожалению, у нас нет данных, проводилась эрадикационная терапия или нет, и какова была динамика результатов.

- Пациент №5 (жен., 34 года) – супруга пациента №4. Проходила обследование по факту попадания в группу риска (инфицированный супруг), жалобы и симптомы отсутствовали. Заключение «Гастрософт»: неатрофический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*. Пациентке рекомендовано проведение эрадикационной терапии. Данные о факте проведения терапии и наблюдения результатов в динамике нет.

- Пациент №6 (муж., 39 лет) – проходил исследование по рекомендации лечащего врача. Имел жалобы на чувство тяжести в желудке, неприятный привкус во рту, неустойчивый стул и др. диспепсические расстройства. Периодически отмечались болевые приступы в эпигастрии. При первичном обследовании был выявлен факт инфицирования *H. pylori*, заключение «Гастрософт»: неатрофический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*. Одновременно лечащим врачом было заказано в лаборатории «Дитрикс» исследование содержания аутоиммунных антител к желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) («Гастро-иммуноблот», компании «Orgentec»), в результате которого были выявлены антитела к глиадину в высоком титре и была рекомендована безглютеновая диета. Лечащий

врач принял решение: вести пациента на безглютеновой диете, проведение эрадикационной терапии отложить. Повторное тестирование через 2 месяца показало нарастание титра антител к *H. pylori*, в связи с чем было принято решение о начале терапии. Повторные обследования пациента в динамике (после проведения курса эрадикационной терапии) с интервалом в 2 месяца показали достоверное снижение титра антител к *H. pylori* вплоть до отрицательного результата (через 6 месяцев). Полученные данные полностью подтверждают факт эрадикации *H. pylori*. Тем не менее, низкий уровень базального гастрина-17 (менее 1 пмоль/л) указывает на высокий базальный выброс и высокую кислотность в желудке. У пациента повышен риск гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и др. кислотозависимых заболеваний (из заключения «Гастрософт»). Пациент остаётся под наблюдением гастроэнтеролога по поводу аутоиммунного процесса в желудочно-кишечном тракте (наблюдение в течение 6 месяцев не выявили положительной динамики в титре аутоиммунных антител).

- Пациент №7 (жен., 59 лет) – проходила обследование по рекомендации врача в связи с периодическими болями приступами в брюшной полости, которые связывала с нарушением диеты (потреблением жирной пищи и/или большими порциями пищи за один приём). Лечащий врач подозревал наличие хронического панкреатита, однако обследование в этом направлении (УЗИ + определение активности ферментов в крови) не подтвердило диагноза. Исследование же по протоколу «Гастропанель» выявило наличие неатрофического гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori*. Пациентке была назначена эрадикационная терапия. Контрольное обследование было проведено через 6 месяцев после окончания курса терапии. Результат лечения – положительная динамика (достоверное снижение титра IgG антител к *H. pylori*, исчезновение симптомов, заключение «Гастрософт»: слизистая желудка в норме).

- Пациент № 8 (муж., 35 лет) – сын пациентки №7. Проходил обследование по факту попадания в группу риска (совместное проживание с инфицированным лицом). Отмечал периодически чувство тяжести в желудке, другие симптомы отсутствовали. Факта инфицирования *H. pylori* и патологии слизистой желудка выявлено не было. Терапия не проводилась.

- Пациент № 9 (жен., 34 года) – невестка пациентки №7. Проходила обследование по факту попадания в группу риска (совместное проживание с инфицированным лицом), жалобы и симптомы отсутствовали. Факта инфицирования *H. pylori* и патологии слизистой желудка выявлено не было. Терапия не проводилась.

• Пациент № 10 (муж., 15 лет) – внук пациентки №7. Проходил обследование по факту попадания в группу риска (совместное проживание с инфицированным лицом). Кроме этого, у подростка были жалобы на периодические боли в эпигастрии и чувство тяжести в желудке, периодические приступы тошноты. Факта инфицирования *H. pylori* и патологии слизистой желудка выявлено не было. Эрадикационная терапия не проводилась. Учитывая наличие жалоб, пациенту было назначено исследование наличия аутоиммунных антител к ЖКТ («Гастро-иммуно-блот», «Orgentec»), в результате которого были выявлены антитела к внутреннему фактору в пограничном титре. Пациент находится под наблюдением гастроэнтеролога.

• Пациент №11 (жен., 37 лет) – проходила обследование с «профилактическими» целями на фоне отсутствия жалоб и симптомов со стороны ЖКТ. Однако, при подробной беседе с лечащим врачом, вспомнила факт подозрения на гастрит 4 года назад (острые боли в эпигастрии, которые связывала с периодом стресса на работе; симптомы исчезли после преодоления стрессовой ситуации, никакой терапии не проводилось) и периодические диспепсические явления. В результате обследования, заключение по «Гастропанели» указало на наличие неатрофического гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori*. Пациентка согласилась на проведение эрадикационной терапии. Повторное определение уровня антител через 4 месяца после окончания эрадикационной терапии не выявило достоверного снижения уровня антител, однако пациентка отмечает улучшение общего самочувствия (появилось чувство «лёгкости» на желудке), какие-либо диспепсические явления за указанный период отсутствовали. Контрольное обследование «Гастропанель» будет проведено через 6 месяцев.

• Пациент №12 (муж., 43 года) – супруг пациентки №11. Проходил обследование по факту попадания в группу риска (инфицированная супруга), жалобы и симптомы отсутствовали (иногда пациент отмечал неприятный привкус во рту). В результате обследования заключение по «Гастропанели» указало на наличие неатрофического гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori*. Пациент согласился на проведение эрадикационной терапии одновременно с супругой. Повторное определение уровня антител через 4 месяца после окончания эрадикационной терапии выявило достоверное снижение титра антител, что подтверждает факт успешной эрадикации *H. pylori*. Никаких симптомов за указанный период пациент не отмечал. Контрольное обследование «Гастропанель» будет проведено через 6 месяцев.

• Пациент №13 (муж., 34 года) – проходил обследование в рамках профилактического обследования на фоне

отсутствия жалоб и симптомов со стороны ЖКТ. Тем не менее, при проведении исследования «Гастропанель» был выявлен неатрофический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*. Пациент согласился на проведение эрадикационной терапии. Повторное определение уровня антител через 5 месяцев после окончания эрадикационной терапии выявило достоверное снижение титра антител, что подтверждает факт успешной эрадикации *H. pylori*. Пациент отмечает улучшение общего самочувствия (появления чувства «лёгкости» на желудке). Контрольное обследование «Гастропанель» будет проведено через 6 месяцев.

• Пациент №14 (жен., 34 года) – супруга пациента № 13. Проходила обследование по факту попадания в группу риска (инфицированный супруг), жалобы и симптомы отсутствовали. Заключение «Гастрософт»: неатрофический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*. Пациентке рекомендовано проведение эрадикационной терапии. Однако, в связи с планированием и наступлением беременности, было принято решение о переносе курса эрадикации на период после родов. У пациентки проводились наблюдения за титром антител в динамике через 8 и через 11 месяцев. Никакого значимого изменения титра антител к *H. pylori* за указанный период отмечено не было.

• Пациент №15 (муж., 33 года) – проходил обследование по рекомендации лечащего врача. Имел жалобы на чувство тяжести в желудке, неприятный привкус во рту, неустойчивый стул и др. диспепсические расстройства. В результате обследования поставлен диагноз: неатрофический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori* и, в соответствии с заключением «Гастрософт», рекомендовано проведение эрадикационной терапии. Контрольное обследование было проведено через 4 месяца после окончания курса терапии. При повторном обследовании отмечена положительная динамика титра антител к *H. pylori*. Однако пациент отмечал лишь временное улучшение самочувствия. Спустя 3 месяца после терапии вновь появилось чувство тяжести в желудке. Пациенту рекомендовано обследование через 6 месяцев после окончания терапии, по результатам которого будет решаться вопрос об успешной/неуспешной эрадикации *H. pylori* и необходимости повторного курса терапии.

Также проведено обследование 7 детей (в возрасте от 3-х до 15 лет) инфицированных пациентов. Учитывая полное отсутствие каких-либо жалоб и симптомов у появившихся в группу риска детей, им проводилось только измерение титра антител класса IgG к *H. pylori*. Не было выявлено ни одного положительного результата (титры IgG антител к *H. pylori* в этой группе не превышали 5 ЕІU).

Полученные результаты исследования позволяют сделать следующие выводы

1. Исследование «Гастропанель» является идеальным инструментом не только для скрининга и диагностики инфекции *Helicobacter pylori*, но и для отбора пациентов, которым необходимо назначение курса эрадикационной терапии. Рекомендуется проводить эрадикацию инфекции *Helicobacter pylori* во всех возрастных группах только в том случае, если у пациента диагностирован факт гастрита и/или язвенная болезнь наряду с высокой концентрацией антител к *Helicobacter pylori*.

2. Количественное определение уровня антител класса IgG к *Helicobacter pylori* в динамике – единственный точный инструмент для контроля излеченности от *Helicobacter pylori*. Падение уровня антител до нормальных/пограничных значений в течение 6 месяцев после окончания терапии является четким критерием эрадикации *Helicobacter pylori*. Ни качественные, ни полуколичественные методы определения антител не могут применяться с этой целью.

3. У определённой группы пациентов инфицирование *Helicobacter pylori* приводило к повышению уровней маркера рака желудка СА 72-4 в сыворотке крови. Никаких других признаков злокачественного роста у этих лиц обнаружено не было. Успешная эрадикационная терапия у таких пациентов приводила к нормализации уровня СА 72-4. Вероятно, пациенты, отвечающие на колонизацию желудка *Helicobacter pylori* повышением уровня СА 72-4, представляют собой группу риска по развитию рака желудка в ответ на инфицирование этим микроорганизмом. Назначение эрадикационной терапии таким пациентам представляется обязательным. Успех терапии в данном случае необходимо констатировать не только по результатам «Гастропанели», но и по факту нормализации уровня СА 72-4. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

4. Значимое снижение титра IgG антител к *Helicobacter pylori* происходило в течение 4–6 месяцев после окончания терапии. У небольшого процента обследованных не выявлено снижения титра антител в указанные сроки. В каждом таком случае вопрос об успешности терапии необходимо решать с использованием других диагностических критериев (исчезновение симптомов, дыхательный тест, выявление антигена в кале и др.) и повторными исследованиями через 9 месяцев.

5. В случае обнаружения факта инфицирования *Helicobacter pylori*, пациентам предлагалось обследование для членов семьи (супругов и детей), проживающих совместно. Среди пациентов лаборатории «ДИТРИКС» было обследовано 5 семей по факту выявления инфекции

у одного из супругов. В четырёх случаях из пяти супруги также оказались инфицированными *Helicobacter pylori*. Только в одной семье инфицированным был один из супругов. Среди обследованных детей в этих семьях не было выявлено ни одного факта заражения. Полученные результаты полностью согласуются с данными о повышении частоты хеликобактерной инфекции с возрастом [7] и подтверждают гипотезу В. Marshall о передаче инфекции в быту и через поцелуи. Одним из объяснений такого феномена может быть тот факт, что *Helicobacter pylori* персистирует в зубном налёте [9]. Супруги чаще инфицируют друг друга, чем детей при соблюдении правил гигиены [8] (все семьи, проходившие обследование в лаборатории «Дитрикс», были обеспеченными и социально благополучными). Как правило, все члены семьи бывают поражены одним и тем же штаммом *Helicobacter pylori* [10].

6. Учитывая всё вышесказанное, представляется целесообразной следующая схема диагностики гастритов, вызванных *Helicobacter pylori*: в качестве тестов для скрининга использовать количественное определение уровня IgG антител к *Helicobacter pylori* всем лицам из группы риска и пациентам, обращающимся с жалобами к гастроэнтерологам. В группу риска обязательно включаются лица, проживающие совместно с пациентами, инфицированными *Helicobacter pylori*. Пациентам с титрами антител выше пороговых значений, обязательно назначение исследования «Гастропанель» и маркера СА 72-4. В соответствии с заключением «Гастрософт» и по факту повышения уровня маркера СА 72-4, необходимо проводить отбор пациентов, которым необходимо назначение эрадикационной терапии (учитывать данные анамнеза и симптоматику). Факт успешной эрадикации *Helicobacter pylori* следует подтверждать повторным проведением исследования «Гастропанель» через 6 месяцев после окончания терапии.

Таким образом, обследование с помощью «Гастропанели» – простой, эффективный и безопасный способ наблюдения за возможным развитием атрофического гастрита и обусловленных гастритом заболеваний (рак желудка, язвенная болезнь и др.) у лиц, инфицированных *Helicobacter pylori*. Панель тестов можно применять два раза в год для наблюдения за восстановлением атрофически изменённой слизистой оболочки желудка после эрадикации *Helicobacter pylori*. «Гастропанель» – достаточно чувствительный количественный метод для диагностики небольших изменений (отрицательная/положительная динамика) в состоянии слизистой желудка¹.

¹ Список литературы находится в редакции