

ИЗМЕНЕНИЯ ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА ПРИ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ



Л.В. Матвеева, Р.Х. Капкаева, А.Н. Чудайкин, А.А. Солдатова, Л.М. Мосина, Ю.А. Костина, Г.А. Солодовникова

ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Республика Мордовия, Россия

Резюме. Инфицированность населения *Helicobacter (H.) pylori* является общеглобальной проблемой. Колонизация *H. pylori* слизистой оболочки гастродуоденальной зоны может инициировать развитие ряда заболеваний с гипер- или гипоплазией эпителиоцитов слизистой оболочки, секретирующих васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF). Цель работы — определение сывороточного уровня, диагностической и прогностической ценности VEGF при заболеваниях гастродуоденальной зоны. **Материалы и методы.** После получения информированного согласия обследовано 180 пациентов с обострением хронического гастрита, язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и 30 здоровых добровольцев. Больные были разделены на группы в зависимости от степени контаминации слизистой оболочки *H. pylori*. У обследованных лиц при эзофагогастродуоденоскопии проводили забор материала при прицельной биопсии для микроскопического и гистологического исследований. Кровь на иммунологическое обследование забиралась в утренние часы натощак из локтевой вены в объеме 5 мл, сыворотка выделялась центрифугированием. Иммуноферментным методом в сыворотке крови обследуемых определяли уровень VEGF, пепсиногенов, титр суммарных антител к цитотоксин-ассоциированному протеину *H. pylori*. Отдаленный прогноз анализировали в течение 2 лет. Полученные данные были статистически обработаны. **Результаты.** У больных выявлено превышение сывороточного уровня VEGF по сравнению со здоровыми добровольцами. При язвенной болезни желудка, ассоциированной с *H. pylori*, в 80% случаев определено превышение дискриминационного уровня VEGF. У больных выявлены прямые взаимосвязи сывороточного уровня VEGF и степени, стадии гастрита, степени обсемененности слизистой оболочки *H. pylori*, сывороточного уровня пепсиногенов. При регрессионном анализе установлено, что у больных с заболеваниями гастродуоденальной зоны при сывороточном уровне VEGF, равном или большем 231 пг/мл, в 60% случаев верно прогнозируется нарастание атрофии слизистой оболочки. При количестве VEGF ≥ 373 пг/мл в 91,5% случаев развивается ульцерация желудочного эпителия, при ≥ 396 пг/мл в 89% — ульцерация кишечного эпителия. Вероятность гастродуоденального кровотечения при сывороточном уровне VEGF 408 пг/мл и более верно предсказывается в 96% случаев. **Заключение.** У более 54% больных с *H. pylori*-ассоциированными хроническим гастритом, язвенной

Адрес для переписки:

Матвеева Любовь Васильевна
430032, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск,
ул. Ульянова, 26а, ФГБОУ ВО Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева.
Тел.: 8 (8342) 35-25-16. Факс: 8 (8342) 32-19-83.
E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Contacts:

Ljubov V. Matveeva
430032, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk,
Ulyanov str., 26a, National Research Mordovia State University.
Phone: +7 (8342) 35-25-16. Fax: +7 (8342) 32-19-83.
E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Для цитирования:

Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Солдатова А.А., Мосина Л.М., Костина Ю.А., Солодовникова Г.А. Изменения васкулоэндотелиального фактора роста при *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 1. С. 165–171. doi: 10.15789/2220-7619-CIV-1654

Citation:

Matveeva L.V., Kapkaeva R.H., Chudaikin A.N., Soldatova A.A., Mosina L.M., Kostina Yu. A., Solodovnikova G.A. Changes in vascular endothelial growth factor level in *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 165–171. doi: 10.15789/2220-7619-CIV-1654

болезнью количество VEGF достоверно превышает значения у здоровых добровольцев и дискриминационный уровень, отражает морфофункциональное состояние желудка, двенадцатиперстной кишки. Определение сывороточного уровня VEGF при заболеваниях гастродуоденальной зоны можно рекомендовать для прогнозирования развития атрофии, ulcerации желудочного, кишечного эпителия, гастродуоденального кровотечения.

Ключевые слова: васкулоэндотелиальный фактор роста, *Helicobacter pylori*, пепсиноген, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, корреляция, прогноз.

CHANGES IN VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVEL IN *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED GASTRODUODENAL DISEASES

Matveeva L.V., Kapkaeva R.H., Chudaikin A.N., Soldatova A.A., Mosina L.M., Kostina Yu.A., Solodovnikova G.A.

National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

Abstract. A populational infection with *Helicobacter (H.) pylori* poses a global problem. Mucosal colonization of *H. pylori* in the gastroduodenal area can initiate development multiple diseases with hyper- or hypoplasia of mucosal epithelial cells secreting vascular endothelial growth factor (VEGF). The aim of the study was to assess VEGF serum level, its diagnostic and prognostic value in diseases affecting the gastroduodenal area. **Materials and methods.** 180 patients with exacerbated chronic gastritis, gastric ulcer, duodenal ulcer as well as 30 healthy volunteers were examined after providing an informed consent. Patients were divided into groups depending on the degree of mucous contamination with *H. pylori*. In the subjects examined during esophagogastroduodenoscopy, a biological material was collected during targeted biopsy for microscopic and histological studies. Blood samples for immunological examination were obtained in the morning on an empty stomach from the ulnar vein in the volume of 5 ml, and the serum was isolated by centrifugation. The level of VEGF, pepsinogens, and titer of total antibodies against the *H. pylori* cytotoxin-associated protein were determined in the blood serum from the subjects by using the enzyme immunoassay method. The long-term prognosis was analyzed for up to 2 years. The data obtained were processed statistically. **Results.** Patients were found to have excessive serum VEGF levels in healthy volunteers. For gastric ulcer associated with *H. pylori*, 80% of cases had increased discriminatory VEGF level. In patients, direct relationships between the serum VEGF level and degree, stage of gastritis, the degree of contamination with *H. pylori*, the serum pepsinogens level were uncovered. Regression analysis found that patients with diseases targeting gastroduodenal area had serum VEGF level equal to or greater than 231 pg/ml in 60% of cases that correctly predicted an increase in mucosal atrophy. If the amount of VEGF ≥ 373 pg/ml in 91.5% of cases, then ulceration of gastric epithelium developed, whereas for ≥ 396 pg/ml level it was observed in 89% cases with ulceration of the intestinal epithelium. The probability of gastroduodenal bleeding at a serum VEGF level of 408 pg/ml or higher was predicted correctly in 96% of cases. **Conclusion.** More than 54% of patients with *H. pylori*-associated chronic gastritis, peptic ulcer disease had level of VEGF significantly exceeding magnitude found in healthy volunteers and the discriminatory level reflects the morphofunctional state of the stomach and duodenum. Assessing serum VEGF level in gastroduodenal diseases can be recommended for predicting development of atrophy, ulceration of the gastric and intestinal epithelium, and gastroduodenal bleeding.

Key words: vascular endothelial growth factor, *Helicobacter pylori*, pepsinogen, chronic gastritis, gastric ulcer, duodenal ulcer, correlation, prognosis.

Введение

Для инфекции *Helicobacter (H.) pylori* характерно повсеместное распространение с поражением более 50% населения стран мира, при этом отмечаются территориальные различия заболеваемости, определяемые социально-экономическим уровнем, возрастные особенности [8, 10]. Колонизация *H. pylori* слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны (ГДЗ) может приводить к развитию хронического гастрита (ХГ), язвенной болезни (ЯБ), кишечной метаплазии, дисплазии, рака желудка (РЖ) [2, 9].

Среди факторов патогенности *H. pylori* большое значение имеет цитотоксин-ассоциированный протеин (CagA). Установлено [11], что

инфицированность CagA⁺-штаммами *H. pylori* увеличивает риск развития язвенного дефекта желудка.

Имеются сведения [4] о связи инфекции *H. pylori* с предраковыми состояниями – атрофическим гастритом, аденоматозными полипами, РЖ кишечного типа, сопровождающейся гиперплазией клеток-продуцентов васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF).

Ранее предложено исследовать сывороточный уровень VEGF для иммунодиагностики атрофического гастрита [5], РЖ [6]. Интерес для практического здравоохранения имеет изучение значимости VEGF при диагностике заболеваний ГДЗ, прогнозировании осложнений ХГ, ЯБ желудка, двенадцатиперстной кишки.

Цель работы — установление сывороточного уровня, диагностической и прогностической ценности VEGF при заболеваниях ГДЗ.

Материалы и методы

В группы сравнения вошли 180 больных с обострением ХГ, ЯБ желудка, двенадцатиперстной кишки, пациентов Мордовской республиканской клинической больницы, Рузаевской межрайонной больницы, поликлиники № 4 г. Саранска, в контрольную группу — 30 клинически здоровых добровольцев. Все обследуемые дали письменное согласие на участие в работе и соответствовали критериям включения. В исследование не включали больных с сопутствующими заболеваниями инфекционной и неинфекционной этиологии, с множественными язвами, с предшествующей антибактериальной и/или антисекреторной терапией. Дизайн исследования был позитивно оценен внутривузовой экспертной комиссией.

Распределение больных по группам сравнения осуществляли по локализации, характеру патологического процесса, степени контаминации СО *H. pylori*. 30 *H. pylori*-положительных больных с обострением ХГ вошли в I группу, 30 пациентов с обострением ХГ, не ассоциированного с *H. pylori*, — во II группу. III группу составили 30 *H. pylori*-положительных больных с обострением ЯБ желудка, IV группу — 30 больных с обострением ЯБ желудка, не ассоциированной с *H. pylori*. Пациентов с обострением ЯБ двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori* ($n = 30$) и не ассоциированной с *H. pylori* ($n = 30$), распределили в V и VI группы соответственно. Когорты обследованных лиц были сопоставимы по половому и возрастному признакам.

У обследованных лиц при эзофагогастродуоденоскопии проводили прицельную биопсию.

Забор 5 мл крови для иммунологического исследования осуществляли в утренние часы натощак из кубитальной вены в пробирку без консервантов с последующим отделением сыворотки при центрифугировании.

Инфекцию *H. pylori* диагностировали инвазивными (Хелпил-тест (ООО «АМА», Россия), цитологическое исследование мазков-отпечатков биоптатов с оценкой степени контаминации *H. pylori*, гистологическое исследование биоптатов) и неинвазивными (Хелик-тест (ООО «АМА», Россия), иммуноферментный анализ (ИФА) титра суммарных антител (САТ) к CagA *H. pylori*) методами. Гистологическое исследование биоптатов осуществляли в лаборатории Мордовского республиканского онкологического диспансера.

При ИФА у обследованных определяли сывороточные уровни VEGF, пепсиногена (PG)-1, PG-2, САТ к CagA *H. pylori*, используя тест-

системы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). По рекомендации производителя диагностических наборов считали нормальным количество VEGF в диапазоне 10–246 пг/мл, PG-1 — 50–130 мкг/л, PG-2 — 4–22 мкг/л, титр САТ к CagA *H. pylori* оценивали как сомнительный ($< 1:5$), слабоположительный (1:5), положительный (1:10–1:20), сильноположительный (1:40–1:80) либо как отрицательный результат.

Для статистической обработки результатов исследования применяли методы непараметрического анализа программы Microsoft Excel 7.0, данные отражали в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q₁; Q₃]). Для сравнения показателей использовали критерий Манна–Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s), межгрупповые различия считали значимыми при $p \leq 0,05$. Сила взаимосвязи показателей при $r_s < 0,19$ оценивалась как очень слабая, $r_s = 0,2–0,29$ — слабая, $r_s = 0,3–0,49$ — умеренная, $r_s = 0,5–0,69$ — средняя, $r_s = 0,7–1$ — сильная. С помощью программы MedCalc Version 18.11 вычисляли чувствительность (Se), специфичность (Sp) показателей, уравнения логистической регрессии, строили ROC-кривые с определением индекса согласованности модели по площади под ROC-кривыми (AUC), доверительного интервала (95% ДИ).

Для оценки отдаленного прогноза в течение 2 лет анализировали результаты эзофагогастродуоденоскопии, гистологического исследования биоптатов больных (по данным контактов с пациентами, их родственниками, амбулаторных карт).

Результаты

При гистологическом и цитологическом исследовании биоптатов здоровых добровольцев морфофункциональная сохранность СО желудка и двенадцатиперстной кишки подтверждалась отсутствием признаков воспалительной инфильтрации, атрофических, дис- и метапластических изменений, инфекции *H. pylori*. Результаты Хелик- и Хелпил-тестов были отрицательными.

У больных при верификации инфекции *H. pylori* значимых различий результатов инвазивных и неинвазивных методов исследования не наблюдалось. В I группе у 5 (16,7%) больных отмечалась слабая степень обсемененности СО *H. pylori*, у 12 (40%) — средняя, у 13 (43,3%) — высокая. В III и V группах слабая степень контаминации СО *H. pylori* наблюдалась у 4 (13,3%) и 9 (30%) больных, средняя степень — у 12 (40%) и 11 (36,7%) больных, высокая степень — у 14 (46,7%) и 10 (33,3%) больных соответственно. Во II, IV, VI группах хеликобактерии в биоптатах не обнаруживались.

Таблица 1. Сывороточный уровень васкулоэндотелиального фактора роста при гастродуоденальных заболеваниях

Table 1. Serum level for vascular endothelial growth factor in gastroduodenal diseases

VEGF, пг/мл VEGF, pg/ml	I группа Group I	II группа Group II	III группа Group III	IV группа Group IV	V группа Group V	VI группа Group VI
Me [Q ₁ ; Q ₃]	189 [168; 283,5] *	135 [120; 202,5] *#	306 [272; 459] *#§	229,5 [204; 344,2] *#§♦	261 [232; 391,5] *#§	162 [144; 243] *♦■●

Примечания. Значимые отличия от контрольной группы — *, I группы — #, II группы — §, III группы — ♦, IV группы — ■, V группы — ●.

Note. Significant differences from the control group — *, group I — #, group II — §, group III — ♦, group IV — ■, group V — ●.

Количество VEGF в сыворотке крови больных достоверно превышало значения у здоровых лиц (90 [80; 135] пг/мл) (табл. 1, рис.).

Сывороточный уровень VEGF в III группе (при обострении *H. pylori*-ассоциированной ЯБ желудка) был больше значений I, II, IV и VI групп — на 61,9, 126,7, 33,3 и 88,9% ($p < 0,05-0,01$). При обострении ЯБ двенадцатиперстной кишки у *H. pylori*-позитивных больных показатель превосходил данные I, II и VI групп — на 38,1, 93,3 и 61,1% ($p < 0,05-0,01$) соответственно.

Превышение дискриминационного уровня VEGF обнаружилось у 49 (54,4%) *H. pylori*-позитивных больных ХГ, ЯБ: у 9 (30%) больных в I, 24 (80%) в III, 16 (53,3%) в V группе; у 14 (23,3%) больных с *H. pylori*-неассоциированной ЯБ: у 9 (30%) в IV группе и 8 (26,7%) больных в VI группе.

У 8 (26,7%) здоровых добровольцев выявили САТ к *CagA H. pylori*, при этом в 16,7% случа-

ев наблюдался сомнительный результат, в 10% случаев — слабоположительный. Изменения показателя у больных с обострением ХГ, ЯБ желудка, двенадцатиперстной кишки представлены в табл. 2.

Сывороточный уровень пепсиногенов у здоровых добровольцев находился в диапазоне нормальных значений — 74 [67; 80] мкг/л, тогда как у больных наблюдались изменения ферментопродукции. При сравнении с контрольной группой уровень PG-1 во II группе был меньше на 30,9% ($p < 0,05$). У больных III группы наблюдалось увеличение показателя (100 [88; 131] мкг/л, $p < 0,05-0,01$) относительно контрольной, I, II, V и VI групп больных. В IV группе показатель — 89 [80; 100] мкг/л — превышал ($p < 0,05-0,01$) значения контрольной, I, II и VI групп больных.

Сывороточный уровень PG-2 в сравнении со значениями здоровых добровольцев (13 [8; 16] мкг/л) у больных с обострением ХГ, ЯБ, неассоциированными с *H. pylori*, был меньше, а при *H. pylori*-ассоциированной ЯБ желудка больше на 57% ($p < 0,01$). В VI группе показатель был меньше, чем при обострении *H. pylori*-ассоциированных ХГ, ЯБ.

При корреляционном анализе у обследованных больных ХГ, ЯБ желудка, двенадцатиперстной кишки выявлены прямые взаимосвязи сывороточного уровня VEGF и показателей морфофункционального состояния слизистой желудка: степени гастрита ($r_s = +0,784$, $p < 0,0001$), стадии гастрита ($r_s = +0,344$, $p < 0,0001$), степени обсемененности СО *H. pylori* ($r_s = +0,571$, $p < 0,0001$), сывороточного уровня PG-1 ($r_s = +0,713$, $p < 0,0001$), PG-2 ($r_s = +0,757$, $p < 0,0001$).

Титр САТ к *CagA H. pylori* коррелировал со степенью гастрита ($r_s = +0,605$, $p < 0,0001$), степенью обсемененности СО *H. pylori* ($r_s = +0,892$, $p < 0,0001$), количеством PG-1 ($r_s = +0,349$, $p < 0,0001$), PG-2 ($r_s = +0,750$, $p < 0,0001$).

В общем массиве у обследованных больных ($n = 180$) выявлена взаимосвязь сывороточного уровня PG-1 и степени контаминации СО *H. pylori* — $r_s = +0,248$ ($p = 0,0008$), увеличивающаяся при *H. pylori*-ассоциированных ХГ, ЯБ — $r_s = +0,355$ ($p = 0,0006$). Корреляция PG-2 и степени обсемененности СО *H. pylori* была более значимой: $r_s = +0,691$ ($p < 0,0001$) при $n = 180$,

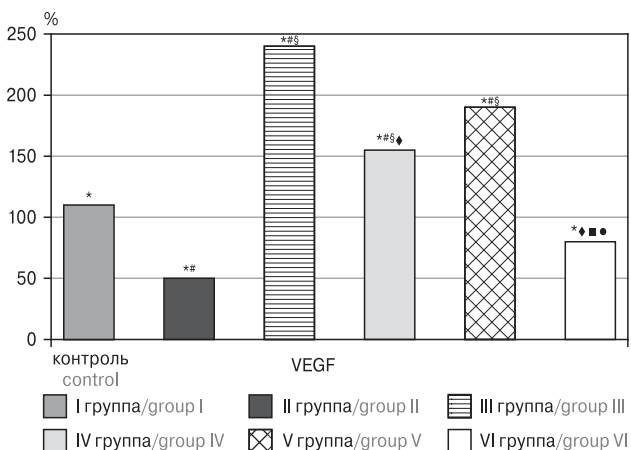


Рисунок. Изменения сывороточного уровня васкулоэндотелиального фактора роста при гастродуоденальных заболеваниях (% от контроля)

Figure. Changes in serum levels for vascular endothelial growth factor in gastroduodenal diseases (% of control)

Примечание. Отличия от контрольной группы — *, I группы — #, II группы — §, III группы — ♦, IV группы — ■, V группы — ●.

Note. Significant differences from the control group — *, group I — #, group II — §, group III — ♦, group IV — ■, group V — ●.

Таблица 2. Выявляемость и титры САТ к CagA *Helicobacter pylori* при гастродуоденальных заболеваниях (абс.; %)Table 2. Detection rate and serum titres for anti-*Helicobacter pylori* CagA SAB in gastroduodenal diseases (abs.; %)

Показатель Parameter	Титр САТ к CagA <i>H. pylori</i> Anti- <i>H. pylori</i> CagA SAB titer				
	отрицательный negative	< 1:5	1:5	1:10–1:20	1:40
I группа/group I	2; 6,7%	3; 10%	12; 40%	12; 40%	1; 3,3%
II группа/group II	25; 83,3%	5; 16,7%	0	0	0
III группа/group III	0	2; 6,7%	6; 20%	16; 46,7%	6; 20%
IV группа/group IV	24; 80%	6; 20%	0	0	0
V группа/group V	3; 10%	2; 6,7%	10; 33,3%	12; 40%	3; 10%
VI группа/group VI	25; 83,3%	5; 16,7%	0	0	0

при *H. pylori*-ассоциированных ХГ, ЯБ — $r_s = +0,796$ ($p < 0,0001$).

При построении ROC-кривой сопоставление сывороточного уровня VEGF и степени контаминации СО *H. pylori* определило Se VEGF 64,7%, Sp 63,3%, диагностический критерий > 214 пг/мл, AUC 0,627, 95% ДИ 0,536–0,713, $p = 0,0204$.

Среди клинико-морфологических исходов ХГ, ЯБ в течение 2 лет наблюдали нарастание атрофии желудочного эпителия, ulcerацию желудочного, кишечного эпителия, кровотечения из язвенного дефекта (табл. 3). Инфицированность *H. pylori* увеличивала частоту развития осложнений заболеваний ГДЗ в 1,2–2,8 раза.

У больных ХГ, ЯБ клинико-морфологические исходы заболеваний сопоставили с сывороточным уровнем VEGF. При регрессионном анализе данных полученные предиктивные модели имели очень хорошее (AUC $> 0,8$) и отличное (AUC $> 0,9$) качество, за исключением модели по прогнозированию атрофического процесса.

Для прогнозируемого признака «нарастание атрофии желудочного эпителия» было составлено следующее уравнение логистической регрессии:

$\text{logit}(p) = -1,5922 + 0,0069 \times \text{VEGF}$,
при этом χ^2 был равен 4,240, $p = 0,0395$, 59,82% верно предсказанных случаев, AUC 0,605, 95% ДИ 0,508–0,696.

Уравнение логистической регрессии для прогнозируемого признака «ulcerация желудочного эпителия» имело следующий вид:

$\text{logit}(p) = -8,4165 + 0,0226 \times \text{VEGF}$,
при этом $\chi^2 = 45,886$, $p < 0,0001$, 91,52% верно предсказанных случаев, AUC 0,898, 95% ДИ 0,842–0,940.

Для прогнозируемого признака «ulcerация кишечного эпителия» уравнение логистической регрессии имело следующий вид:

$\text{logit}(p) = -6,4468 + 0,0163 \times \text{VEGF}$,
при этом $\chi^2 = 37,280$, $p < 0,0001$, 89,09% верно предсказанных случаев, AUC 0,882, 95% ДИ 0,822–0,927.

Для прогнозируемого признака «кровотечение из язвенного дефекта» было составлено следующее уравнение логистической регрессии:

$\text{logit}(p) = -10,995 + 0,027 \times \text{VEGF}$,
при этом $\chi^2 = 39,532$, $p < 0,0001$, 95,83% верно предсказанных случаев, AUC 0,937, 95% ДИ 0,889–0,969.

Обсуждение

У больных *H. pylori*-ассоциированными ХГ, ЯБ желудка значимых межгрупповых различий по степени обсемененности СО *H. pylori* не наблюдалось. При обострении ЯБ двенадцатиперстной кишки количество больных со слабой степенью контаминации СО *H. pylori* было

Таблица 3. Клинико-морфологические исходы гастродуоденальных заболеваний (абс.; %)

Table 3. Clinical and morphological outcomes for gastroduodenal diseases (abs.; %)

Показатель Parameter	Нарастание стадии гастрита Increase at gastritis stage	Ульцерация эпителия Epithelium ulceration		Кровотечение Bleeding
		желудка stomach	кишечника intestines	
I группа/group I	18; 60%	6; 20%	8; 26,7%	0
II группа/group II	15; 50%	5; 16,7%	4; 13,3%	0
III группа/group III	19; 63,3%	12; 40%	5; 16,7%	8; 26,7%
IV группа/group IV	16; 53,3%	6; 20%	4; 13,3%	2; 6,7%
V группа/group V	15; 50%	3; 10%	10; 33,3%	9; 30%
VI группа/group VI	12; 40%	2; 6,7%	5; 16,7%	4; 13,3%

большим, с высокой степенью — меньшим при сравнении с заболеваниями желудка, что может быть обусловлено особенностями тропизма патогена.

Превышение сывороточного уровня VEGF здоровых добровольцев у обследованных больных отражает нарушения морфологической целостности СО желудка, двенадцатиперстной кишки и необходимость васкуляризации для репарации.

Превалирование сывороточного уровня VEGF при *H. pylori*-ассоциированных ЯБ желудка, двенадцатиперстной кишки над значениями больных *H. pylori*-неассоциированными ХГ, ЯБ может быть обусловлено мультифакториальным повреждающим действием высокопатогенных CagA⁺-штаммов инфекта [1, 3, 7, 8] и последующим нарастанием процесса репаративной регенерации. Некоторое несоответствие полученных нами результатов и имеющихся научных данных [4] о гипоплазии эпителиоцитов СО, секретирующих VEGF, при ЯБ желудка, вероятно, является следствием различий выраженности атрофического процесса СО у обследованных больных.

Превышение дискриминационного уровня VEGF в 80% случаев при ЯБ желудка, ассоциированной с *H. pylori*, определяет его высокую диагностическую ценность.

Повышенные титры САТ к CagA *H. pylori* при *H. pylori*-ассоциированных ХГ, ЯБ желудка, двенадцатиперстной кишки и отрицательный результат в 80% случаев при отсутствии инфекции *H. pylori* позволяют активно использовать данный показатель для серологической дифференциальной диагностики.

Выявленные прямые взаимосвязи сывороточного уровня VEGF и показателей морфофункционального состояния слизистой желудка у обследованных больных ХГ, ЯБ желудка, двенадцатиперстной кишки являются дополнительным свидетельством диагностической ценности показателя.

При регрессионном анализе данных установлено, что у больных с заболеваниями ГДЗ при сывороточном уровне VEGF, равном или большем 231 пг/мл в 60% случаев, верно прогнозируется нарастание атрофии СО, что вполне согласуется с полученным ранее результатом [7]. При количестве VEGF ≥ 373 пг/мл в 91,5% случаев развивается ульцерация желудочного эпителия, при ≥ 396 пг/мл в 89% — ульцерация кишечного эпителия. Вероятность гастродуоденального кровотечения при сывороточном уровне VEGF ≥ 408 пг/мл верно предсказывается в 96% случаев.

Заключение

У более 54% больных с *H. pylori*-ассоциированными ХГ, ЯБ количество VEGF достоверно превышает значения здоровых добровольцев и дискриминационный уровень, прямо взаимосвязано со степенью, стадией гастрита, степенью обсемененности СО *H. pylori*, сывороточными уровнями пепсиногенов и отражает морфофункциональное состояние желудка, двенадцатиперстной кишки.

Определение сывороточного уровня VEGF при заболеваниях ГДЗ можно рекомендовать для прогнозирования атрофических, эрозивно-язвенных изменений желудочного, кишечного эпителия, гастродуоденального кровотечения.

Список литературы/References

- Исаева Г.Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018. Т. 20. № 1. С. 14–23. [Isaeva G.Sh., Valieva R.I. Biological characteristics and virulence of *Helicobacter pylori*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2018, vol. 20, no. 1, pp. 14–23. (In Russ.)]
- Кононов А.В., Мозговой С.И., Маркелова М.В., Шиманская А.Г. Морфогенез атрофии слизистой оболочки желудка как основа фенотипа хронического гастрита // Архив патологии. 2011. № 3. С. 26–31. [Kononov A.V., Mozgovoi S.I., Markelova M.V., Shimanskaya A.G. Morphogenesis of gastric mucosal atrophy as a basis of a phenotype of chronic gastritis. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*, 2011, no. 3, pp. 26–31. (In Russ.)]
- Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Новикова Л.В. Значение факторов патогенности в инициации иммунного ответа при инфекции *Helicobacter pylori* // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24, № 1. С. 105–114. [Matveeva L.V., Kapkaeva R.H., Chudajkin A.N., Novikova L.V. Significance of pathogenicity factors in initiation of immune response in *Helicobacter pylori* infection. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Journal of Medicine*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 105–114. (In Russ.)] doi: 10.22363/2313-0245-2020-24-1-105-114
- Осадчук М.А., Балашов Д.В., Осадчук А.М., Кветной И.М. Роль эпителиоцитов, секретирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста, панкреатический полипептид и глюкагон, в возникновении опухолевых заболеваний желудка // Клиническая медицина. 2012. Т. 90, № 2. С. 44–49. [Osadchuk M.A., Balashov D.V., Osadchuk A.M., Kvetnoy I.M. The role of epitheliocytes secreting vascular endothelial growth factor, pancreatic polypeptide and glucagon in the development of oncological diseases of the stomach. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*, 2012, vol. 90, no. 2, pp. 44–49. (In Russ.)]
- Патент № 2474824 Российская Федерация, МПК G01N33/53 (2006.01). Способ диагностики атрофического гастрита: № 2011146839/15; заявлено 2011.11.17; опубликовано 2013.02.10/Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Патентообладатель: ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева. 5 с. [Patent

- No. 2474824 Russian Federation, Int. Cl. G01N33/53 (2006.01). Method for diagnosing atrophic gastritis. No. 2011146839/15; application: 2011.11.17; date of publication 2013.02.10 / Matveeva L.V., Mosina L.M. Proprietors: Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovanija "Mordovskij osudarstvennyj Universitet im. N.P. Ogareva". 5 p.]
6. Патент № 2580309 Российская Федерация, МПК G01N 33/50 (2006.01). Способ иммунодиагностики рака желудка: № 2014150804/15; заявлено 2014.12.15; опубликовано 2016.04.10 / Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Стенина М.А., Солдатова А.А. Патентообладатель: ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева. 7 с. [Patent No. 2580309 Russian Federation, Int. Cl. G01N 33/50 (2006.01). Method of immunoassay of gastric cancer. No. 2014150804/15; application: 2014.12.15; date of publication 2016.04.10 / Matveeva L.V., Mosina L.M., Stenina M.A., Soldatova A.A. Proprietors: Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe chrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovanija "Mordovskij osudarstvennyj Universitet im. N.P. Ogareva". 7 p.]
 7. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. I. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 3. С. 273–283. [Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E. Mechanisms of interaction of *Helicobacter pylori* with epithelium of gastric mucosa. I. Pathogenic factors promoting successful colonization. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 273–283. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-273-283
 8. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. *Toxins*, 2019, vol. 11, pp. 677–703. doi: 10.3390/toxins11110677
 9. Ford A.C., Forman D., Hunt R.H., Yuan Y., Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. Med. J.*, 2014, vol. 348, pp. 3174–3178. doi: 10.1136/bmj.g3174
 10. Hirayama Y., Kawai T., Otaki J. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection with healthy subjects in Japan. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, vol. 29, no. 4, pp. 16–19. doi: 10.1111/jgh.12795
 11. Kim N. Immunological reactions on *H. pylori* infection (Book Chapter). In: *Helicobacter pylori*. Singapore: Springer Publishing, 2016, pp. 35–52.

Авторы:

Матвеева Л.В., д.м.н., доцент, профессор кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии медицинского института ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Республика Мордовия, Россия;

Капкаева Р.Х., к.м.н., ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии медицинского института ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Республика Мордовия, Россия;

Чудайкин А.Н., аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии медицинского института ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Республика Мордовия, Россия;

Солдатова А.А., аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии медицинского института ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Республика Мордовия, Россия;

Мосина Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии медицинского института ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Республика Мордовия, Россия;

Костина Ю.А., к.м.н., доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии медицинского института ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Республика Мордовия, Россия;

Солодовникова Г.А., к.х.н., доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии медицинского института ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Республика Мордовия, Россия.

Authors:

Matveeva L.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Medical Institute, National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation;

Kapkaeva R.H., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Medical Institute, National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation;

Chudaikin A.N., Postgraduate Student, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Medical Institute, National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation;

Soldatova A.A., Postgraduate Student, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Medical Institute, National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation;

Mosina L.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Medical Institute, National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation;

Kostina Yu.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Medical Institute, National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation;

Solodovnikova G.A., PhD (Chemistry), Associate Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Medical Institute, National Research Mordovia State University, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation.

Поступила в редакцию 16.12.2020
Отправлена на доработку 31.10.2021
Принята к печати 31.10.2021

Received 16.12.2020
Revision received 31.10.2021
Accepted 31.10.2021