

# НЕИНВАЗИВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

Л.Б. Дрыгина, В.Н. Эллиниди, Н.А. Бардышева, М.М. Богословский

ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России,  
Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Эффективная эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* является важным направлением снижения риска развития предраковых изменений слизистой оболочки желудка и профилактики рака желудка. Поиск неинвазивных методов диагностики *Helicobacter pylori*-инфекции, оценки эффективности эрадикации остается актуальным направлением. Цель исследования: оценить информативность определения пепсиногена I и II, антител к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови для оценки эффективности лечения хронического хеликобактерного гастрита и выявления пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка. В исследование включено 113 пациентов с хроническим гастритом — мужчин в возрасте от 41 до 76 лет, средний возраст — (56,7±0,7) года. Обследование пациентов проводили при поступлении в клинику, через 2 и 12 месяцев после окончания стандартной эрадикационной терапии. *Helicobacter pylori*-инфекция была выявлена у 101 (89,4%) пациента. Выделены группы пациентов с эффективной эрадикацией. В динамике после лечения у пациентов исследовался уровень антител к *Helicobacter pylori*, определялись концентрации пепсиногена I и II. Проводилось сопоставление этих лабораторных показателей с результатами гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка и экспрессией онкопротеинов Ki-67, Vcl-2, c-erbB-2, p16 в слизистой оболочке желудка в зависимости от эффективности эрадикационной терапии. Показано, что эффективная эрадикационная терапия характеризуется достоверным снижением уровня антител класса IgG к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови уже через 2 месяца лечения. Достоверное снижение пепсиногена II и антител класса IgG к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови на фоне эрадикационной терапии сопровождается значимым снижением экспрессии Ki-67 в покровном эпителии. Снижение концентрации пепсиногена II в течение 1 года после эрадикации *Helicobacter pylori* обусловлено в большей степени уменьшением активности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка, чем динамикой ее атрофических и метапластических изменений. Выявлена обратная зависимость уровня пепсиногена I в сыворотке крови от наличия атрофии и кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка.

**Ключевые слова:** слизистая оболочка желудка, *Helicobacter pylori*, эрадикация, антитела, пепсиноген I, пепсиноген II, онкопротеины Ki-67, Vcl-2, c-erbB-2, p16.

---

**Адрес для переписки:**

Дрыгина Лариса Борисовна  
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 4/2,  
ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной  
медицины имени А.М. Никифорова МЧС России.  
Тел.: 8 (812) 702-63-45, доб. 2-304 (служебн.).  
E-mail: drygina@arcerm.spb.ru

**Contacts:**

Larisa B. Drygina  
194044, Russian Federation, St. Petersburg, Academica  
Lebedeva str., 4/2, Nikiforov Russian Center of Emergency  
and Radiation Medicine.  
Phone: +7 (812) 702-63-45, add. 2-304 (office).  
E-mail: drygina@arcerm.spb.ru

**Библиографическое описание:**

Дрыгина Л.Б., Эллиниди В.Н., Бардышева Н.А., Богословский М.М. Неинвазивные лабораторные маркеры эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 3–4. С. 523–530. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-523-530

**Citation:**

Drygina L.B., Ellenidi V.N., Bardysheva N.A., Bogoslovskiy M.M. Non-invasive laboratory markers assessing efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 3–4, pp. 523–530. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-523-530

## NON-INVASIVE LABORATORY MARKERS ASSESSING EFFICACY OF *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION THERAPY

Drygina L.B., Ellenidi V.N., Bardysheva N.A., Bogoslovskiy M.M.

*The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, St. Petersburg, Russian Federation*

**Abstract.** Effective eradication of *Helicobacter pylori* infection is an important means to reduce the risk of precancerous changes in the gastric mucosa and prevention of gastric cancer. A search for non-invasive diagnostic tools for *Helicobacter pylori* infection, evaluation of the effectiveness of eradication remains of high importance. The aim of the study was to assess an informative value of detecting pepsinogen I and II as well as serum antibodies to *Helicobacter pylori* while assessing an efficacy of treated chronic *Helicobacter* gastritis and identifying preneoplastic changes in the stomach mucosa. There enrolled 113 male patients with chronic gastritis aged 41 to 76, average age- (56.7±0.7) years. Examination of patients was carried out at admission to the clinic, as well as at 2 and 12 months after administering a standard eradication therapy. It was found that *Helicobacter pylori* infection was detected in 101 (89.4%) patients. Groups of patients with effective eradication therapy were noted. A time-dependent level of antibodies to *Helicobacter pylori*, as well as measured concentration of pepsinogen I and II after the onset of eradication treatment were determined. Which were analyzed in connection with the results of histology examination of gastric mucosa biopsy specimens and expression of oncoproteins Ki-67, Bcl-2, c-erbB-2, p16 in the gastric mucosa depending on efficacy of eradication therapy. It is shown that effective eradication therapy was characterized by significantly decreased serum level of IgG antibodies to *Helicobacter pylori* 2 months after the onset of treatment. Moreover, a significantly decreased pepsinogen II and serum IgG antibodies to *Helicobacter pylori* during eradication therapy were accompanied by a significant decrease in Ki-67 expression in the gastric epithelium. Decreased concentration of pepsinogen II within the first year after *Helicobacter pylori* eradication therapy was due to a greater decrease in activity of inflammatory changes in the gastric mucosa than to dynamic changes in gastric atrophy and metaplasia. An inverse relation between the serum level of pepsinogen I and atrophy as well as intestinal metaplasia within the gastric mucosa were found.

**Key words:** gastric mucosa, *Helicobacter pylori*, eradication, antibodies, pepsinogen I, pepsinogen II, oncoproteins Ki-67, Bcl-2, c-erbB-2, p16.

### Введение

Несмотря на успехи в диагностике и лечении, хронический гастрит (ХГ) остается широко распространенным заболеванием. Хронический гастрит в основном ассоциирован с инфекцией *Helicobacter pylori* (Нр), в 85% случаев выявляется при заболеваниях желудка [1, 3, 4, 5]. В настоящее время доказана канцерогенность Нр, показана связь инфекции с развитием атрофических и пренеопластических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ), раком желудка [9]. Маастрихтским консенсусом 2005 г. эрадикация Нр-инфекции признана важным направлением снижения риска развития предраковых изменений СОЖ и профилактики рака желудка [7].

Основными методами диагностики Нр-инфекции считаются морфологический, бактериологический, серологический и уреазные дыхательные тесты. Для ранней диагностики пренеопластических процессов и рака желудка главное значение отводится динамическому эндоскопическому исследованию, дополненному прицельной биопсией с последующим гистологическим исследованием [6]. Однако поиск неинвазивных методов диагностики *Helicobacter pylori*-инфекции, оценки эффективности эрадикации, выявления атрофических и пренеопластических изменений СОЖ остается одним из перспективных направлений гастроэнтерологии и клинико-лабораторной диагностики, что и является целью данной работы.

### Материалы и методы

Обследовано 113 пациентов — мужчин в возрасте от 41 до 76 лет, средний возраст — 56,7±0,7 лет с хроническим гастритом, которые проходили лечение в ФГУЗ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (начальник отдела — профессор О.А. Саблин).

Клинико-лабораторное обследование пациентов проводили при поступлении в клинику, через 2 и 12 месяцев после окончания стандартной эрадикационной терапии (Megraud F., 2005).

Диагностику Нр-инфекции проводили с помощью прямых методов — полимеразная цепная реакция (ПЦР), гистологического и иммуноцитохимического (ИЦХ) в гастробиоптатах из тела и антрального отдела желудка, и серологическим методом определения антител IgG к Нр в сыворотке крови. Выявление Нр серологическим методом с помощью определения уровня IgG-антител к Нр проводилось всем обследованным пациентам, однако результаты данного теста не были определяющими в диагностике хеликобактериоза, а сравнивались с прямыми методами. При этом Нр был выявлен у 101 (89,4%) пациента.

В первую контрольную группу (Нр-отрицательные) вошли 12 пациентов с функциональной диспепсией и отсутствием Нр-инфекции. Этим пациентам эрадикационная терапия не назначалась.

Разделение пациентов на остальные группы осуществляли через 2 месяца после окончания эрадикационной терапии.

Во вторую группу (эффективная эрадикация) вошли 43 пациента с эндоскопическими признаками ХГ хеликобактерной этиологии, у которых произошла эрадикация *Hp*, что подтвердилось отрицательными результатами ПЦР, ИЦХ и гистологического исследования.

В третью группу (неполная эрадикация) вошли 28 пациентов с эндоскопическими признаками ХГ хеликобактерной этиологии. Через 2 месяца после окончания лечения в этой группе *Hp*-инфекция выявлялась только ПЦР-методом, при отрицательных результатах ИЦХ и гистологического исследования.

Четвертую группу (неэффективная эрадикация) составили 30 пациентов с эндоскопическими признаками ХГ хеликобактерной этиологии, у которых не произошла эрадикация, что проявлялось выявлением *Hp*-инфекции методом ПЦР и любым другим прямым методом, включенным в исследование.

Выделение пациентов с неполной эрадикацией *Hp*-инфекции в отдельную группу было обусловлено следующим: с одной стороны, по результатам ИЦХ и гистологического исследования пациенты могли быть отнесены к группе пациентов с успешной эрадикацией *Hp*. При этом подтверждение результата эрадикации в соответствие с современными стандартами было осуществлено 2 прямыми методами. С другой стороны — бактерия выявлялась методом ПЦР. Необходимо заметить, что если первые два метода позволяют обнаружить, в первую очередь, скопления и реже — единичные бактерии в ткани СОЖ, то метод ПЦР обладает большей чувствительностью и позволяет выявлять единичные бактерии как в вегетативной, так и кокковой форме. Таким образом, выделенную группу больных с неполной эрадикацией мы расценивали как пациентов с минимальным обсеменением СОЖ бактерией *Hp*.

Гистологическое исследование гастробиоптатов проводилось с использованием окраски микропрепаратов гематоксилин-эозином и дополнительных гистохимических окрасок: по Гимзе — для выявления *Hp*, альциановым синим — для выявления кишечной метаплазии.

Иммуногистохимическое исследование гастробиоптатов для выявления в них *Hp* выполняли с применением поликлональных антител («Vector Lab», США) и авидин-биотиновой системы ферментного усиления (ABC Kit, «Vector Lab», США).

Для исследования *Hp* в биоптатах СОЖ с помощью метода ПЦР использовали тест-систему «АмплиСенс *Helicobacter pylori*» ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (Москва).

Оценку морфологических изменений СОЖ через 1 год после лечения проводили у 74 из 113 обследованных пациентов. Из исследования были исключены 39 пациентов, у которых по какой-либо причине не удалось получить гастробиоптаты и провести их гистологическое исследование в динамике.

Для определения Ki-67 — маркера пролиферативной активности, Bcl-2 — антиапоптотического белка, онкопротеинов p16 и c-erbB-2 в СОЖ использовали иммуногистохимический метод с применением высокочувствительного метода En Vision со специфическими мышечными моноклональными антителами к Ki-67 (RTU; Dako Cytomation, Дания), к Bcl-2 (разведение 1:1, Dako Cytomation, Дания), к p16 (разведение 1:50, Dako Cytomation, Дания) и онкопротеину c-erbB-2 (разведение 1:500, Dako Cytomation, Дания).

Количественное определение пепсиногена I (ПГ I), пепсиногена II (ПГ II) и антител класса IgG к *Hp* в сыворотке крови человека проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем фирмы «BIONIT», (Финляндия). Оптическую плотность образцов измеряли на многоканальном спектрофотометре ELx 800 «Bio-Tek» (США) при длине волны 450 нм.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» с определением средних значений, стандартной ошибки среднего, стандартного отклонения, максимальных и минимальных значений. Достоверность различия средних показателей оценивали с помощью *t*-критерия по Стьюденту и критерия сравнения Вилкоксона. Для многомерного статистического анализа использовали корреляционный (методы Спирмена, гамма) и дисперсионный (метод Краскела—Уоллеса) виды анализа.

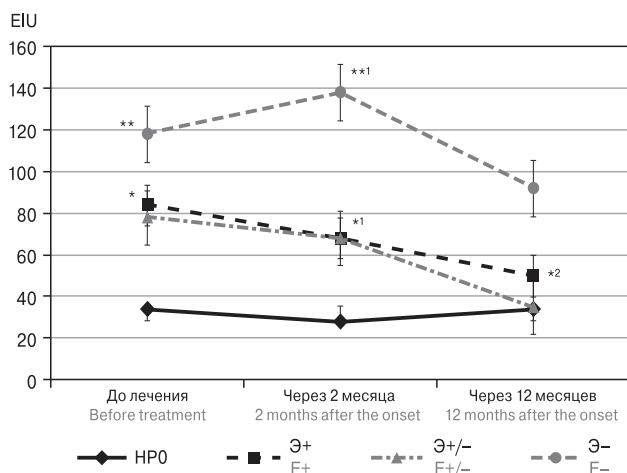
## Результаты и обсуждение

В группе пациентов с неэффективной эрадикацией уровень IgG-антител к *Hp* был высоким на всех этапах и достоверно отличался от других обследованных *Hp*-положительных групп (рис. 1). Через 2 месяца у пациентов этой группы отмечалась тенденция к нарастанию уровня антител, который в 2 раза превышал значения в группах пациентов с эффективной и неполной эрадикацией.

Через 1 год в группе пациентов с неэффективной эрадикацией было зарегистрировано незначительное снижение, до 90 относительных единиц (EIU), но уровень антител по-прежнему достоверно отличался от значений в группах пациентов с эффективной и неполной эрадикацией.

В группе пациентов с эффективной эрадикацией уже через 2 месяца выявили снижение в 1,3 раза уровня антител, а в группе Нр-положительных с неполной эрадикацией — в 1,1 раза, хотя уровень антител в этих подгруппах оставался достоверно более высоким по отношению к НР0 ( $p < 0,05$ ). Через 12 месяцев в группе с эффективной эрадикацией уровень антител снизился в 1,7 раза, в группе с неполной эрадикацией — в 2,4 раза от первоначального и был близок к референтному значению 42 ЕІU и значениям уровня антител в контрольной группе НР0.

Таким образом, определение уровня антител класса IgG к Нр в сыворотке крови при проведении эрадикационной терапии имеет важное значение для оценки ее эффективности. Снижение уровня антител класса IgG к Нр в сыворотке крови через 2 месяца после проведения эрадикационной терапии у пациентов с ХГ можно рассматривать в качестве критерия ее эффективности. Прямые методы диагностики: ПЦР, гистологический и иммуноцитохимический анализ целесообразно проводить в более поздний период — через 12 месяцев после лечения.



**Рисунок 1. Уровень IgG антител к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови в группах пациентов до и после лечения**

Figure 1. Serum level of *Helicobacter pylori*-specific IgG antibodies before and after eradication treatment

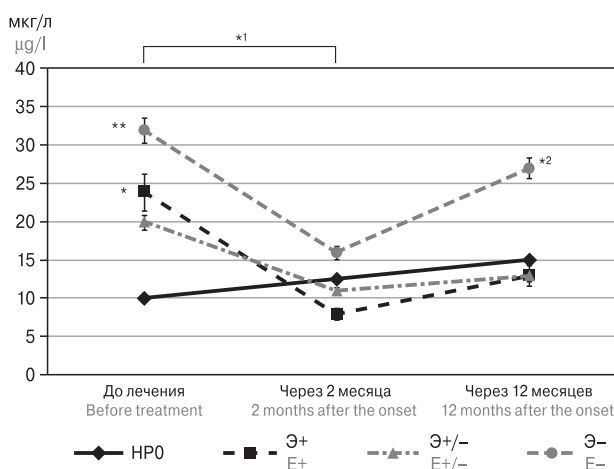
**Примечания.** Нр0 — Нр-отрицательные; Э+ — эффективная эрадикация; Э+/- — неполная эрадикация; Э- — неэффективная эрадикация. \*, \* $p < 0,05$  между группой Нр0 и группами Э+, Э+/-; \*\*, \*\*\* $p < 0,001$  между группой Нр0 и группой Э-; \* $p < 0,05$  между группой Э- и группами Нр0, Э+, Э+/-.  
Notes. Нр0 — Нр-negative; E+ — efficient eradication; E+/- — incomplete eradication; E- — inefficient eradication. \*, \* $p < 0.05$  by comparing group Нр0 vs. groups E+, E+/-; \*\*, \*\*\* $p < 0.001$  by comparing group Нр0 vs. group E-; \* $p < 0.05$  by comparing group E- vs. group Нр0, E+, E+/- groups.

Изменения ПГ II в сыворотке крови в обследуемых группах пациентов в динамике представлены на рисунке 2. Исходно у Нр-отрицательных пациентов концентрация ПГ II была значительно ниже ( $p < 0,05$ ), чем у Нр-положительных. Уровень ПГ II в группах Нр-положительных пациентов более чем в 2 раза превышал референтные значения 3–10 мкг/л.

Через 2 месяца после лечения в группах пациентов с эффективной и неполной эрадикацией отмечалось значимое ( $p < 0,05$ ) снижение ПГ II до верхней границы референтного диапазона (менее 10 мкг/л). Понижение уровня ПГ II также отмечалось в группе с неэффективной эрадикацией и составляло  $16,3 \pm 2,2$  мкг/л.

Через 12 месяцев в группах пациентов с эффективной и неполной эрадикацией концентрация ПГ II не превышала 15 мкг/л. В группе пациентов с неэффективной эрадикацией концентрация ПГ II составляла  $26,8 \pm 0,56$  мкг/л и была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в остальных группах.

При оценке динамики уровня ПГ II был охарактеризован еще один критерий, позволяющий в определенной степени прогнозировать исход эрадикационной терапии у больных



**Рисунок 2. Уровень пепсиногена II в сыворотке крови у пациентов до и после лечения**

Figure 2. Serum pepsinogen II level in patients before and after treatment

**Примечания.** Нр0 — Нр-отрицательные; Э+ — эффективная эрадикация; Э+/- — неполная эрадикация; Э- — неэффективная эрадикация. \* $p < 0,05$  между группой Нр0 и группами Э+, Э+/-; \* $p < 0,05$  в группах Э+, Э+/-, Э- до и через 2 мес. после лечения; \* $p < 0,05$  между группой Э- и группами Нр0, Э+, Э+/-; \*\* $p < 0,001$  между группой Нр0 и группой Э-.  
Notes. Нр0 — Нр-negative; E+ — efficient eradication; E+/- — incomplete eradication; E- — inefficient eradication. \* $p < 0.05$  by comparing group Нр0 vs. groups E+, E+/-; \* $p < 0.05$  by comparing group E+ vs. E+/- vs. E- before and 2 months after treatment; \* $p < 0.05$  by comparing group E- vs. groups Нр0, E+, E+/-; \*\* $p < 0.001$  by comparing group Нр0 vs. group E-.

с хроническим Нр-ассоциированным гастритом. Высокая концентрация ПГ II в сыворотке крови через 2 месяца после лечения является критерием неэффективной эрадикационной терапии, в то время как снижение ПГ II менее 15 мкг/л — предиктором успешной эрадикационной терапии.

На следующем этапе исследования было проведено сопоставление выявленных нами критериев эффективности эрадикационной терапии (уровень антител к Нр-инфекции и ПГ II) с рядом морфологических показателей СОЖ.

Было установлено, что до лечения у большинства пациентов преобладала выраженная степень инфильтрации мононуклеарами СОЖ в антральном отделе и в теле желудка. Через 1 год в группах пациентов с успешной и неполной эрадикацией Нр выраженность инфильтрации как в антральном отделе, так и в теле желудка снижалась. На фоне неудачной эрадикации данных изменений не происходило. Показано, что сохранение инфильтрации мононуклеарами коррелировало с неэффективностью лечения.

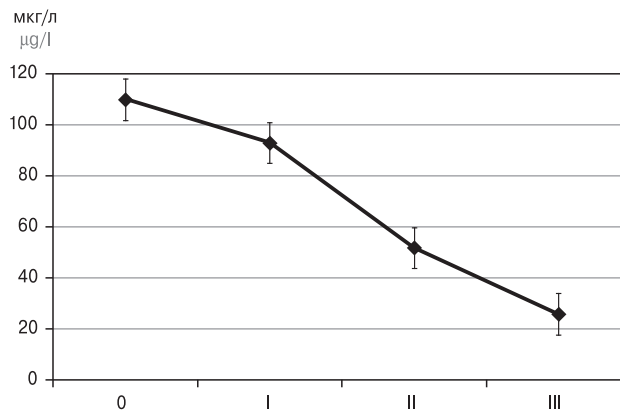
Инфильтрация нейтрофилами антрального отдела желудка встречалась у 68 (91,8%) больных до лечения, а после лечения — только у 35 (47,0%). Наиболее значимое ( $p < 0,05$ ) снижение инфильтрации нейтрофилами слизистой оболочки в антральном отделе и теле желудка выявлено у пациентов с успешной эрадикацией: до лечения выраженная степень нейтрофильной инфильтрации СОЖ выявлялась в 7 случаях (22,6%), а через 2 мес. и через 1 год — не выявлялась.

До лечения была установлена положительная корреляция между степенью инфильтрации нейтрофилами слизистой оболочки антрального отдела желудка и уровнем ПГ II ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ), а также степенью инфильтрации мононуклеарами слизистой оболочки антрального отдела желудка и уровнем ПГ II ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,05$ ).

Определялась положительная корреляция между степенью инфильтрации нейтрофилами в слизистой оболочке тела желудка и уровнем ПГ II ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ), и между степенью инфильтрации мононуклеарами с уровнем ПГ II ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ) до лечения.

Таким образом, полученные результаты показывают, что уровень ПГ II является клинико-лабораторным критерием активности воспалительного процесса в СОЖ.

По результатам гистологического исследования выявили, что до лечения атрофические изменения локализовались преимущественно в антральном отделе желудка (у 31,1% пациентов), чаще встречалась атрофия умеренной степени. Значительно реже эти изменения выявлялись в теле желудка — у 9 (12,1%) человек. Через

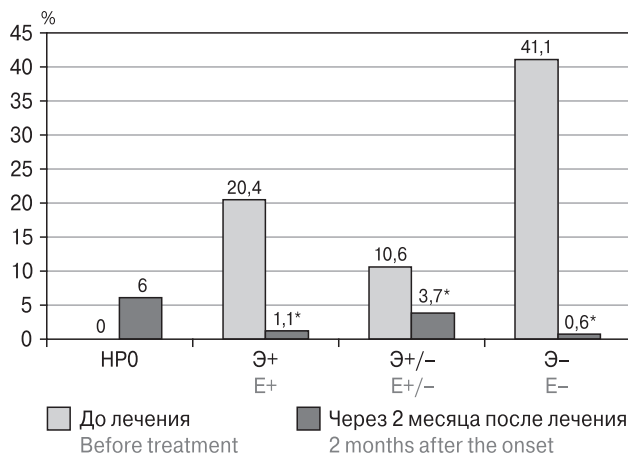


**Рисунок 3. Зависимость средних значений пепсиногена I от степени атрофии (0–III) в теле желудка до лечения**

Figure 3. A relation between average pepsinogen I level and degree of stomach body atrophy (0–III) before treatment

1 год после проведения эрадикационной терапии не было установлено значимых изменений распространенности и выраженности атрофии СОЖ.

До начала лечения была установлена отрицательная корреляция между наличием атрофии в теле желудка и уровнем ПГ I ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,05$ ). Наиболее низкие значения ПГ I наблюдались у пациентов с выраженной степенью атрофии (рис. 3).



**Рисунок 4. Экспрессия Ki-67 в эпителиоцитах СОЖ, среднее значение (%)**

Figure 4. Expression of Ki-67 marker in gastric mucosa epithelial cells, mean values (%)

**Примечания.** Нр0 — Нр-отрицательные; Э+ — эффективная эрадикация; Э+/- — неполная эрадикация; Э- — неэффективная эрадикация. \* $p < 0,05$  в группах пациентов до и через 2 месяца после лечения.  
Notes. Нр0 — Нр-negative; E+ — efficient eradication; E+/- — incomplete eradication; E- — inefficient eradication. \* $p < 0.05$  by comparing groups before and 2 months after treatment.

**Таблица. Корреляция между показателями функциональной активности СОЖ, уровнем антител к Hp и Ki-67 до лечения**

Table. Correlation between indices of functional activity of the coolant, the level of antibodies to Hp and Ki-67 before treatment

Показатели Parameters	ПГ I PGI	ПГ II PGII	IgG к Hp
Ki-67 (покровный эпителий/surface epithelium)	0,01	0,3*	0,41*
Ki-67 (желудочные ямки/gastric pits)	0,03	0,21*	0,02
Ki-67 (донные отделы желез/fundic region of glands)	0,05	0,42*	0,53*

Примечание. \* Значимые корреляции ( $p < 0,05$ ).Note. \* Significant correlations ( $p < 0.05$ ).

У 46 (40,7%) пациентов на фоне атрофических изменений слизистой оболочки антрального отдела и в теле желудка выявлялась кишечная метаплазия. Наиболее распространенным типом кишечной метаплазии была тонкокишечная метаплазия. До лечения метапластические изменения СОЖ выявлены у 21 (18,5%) пациента в антральном отделе, у 9 (7,96%) пациентов — в теле желудка и у 16 (14,1%) — в антральном отделе и теле желудка. Через 1 год после эрадикационной терапии частота обнаружения кишечной метаплазии имела тенденцию к снижению. В антральном отделе желудка кишечная метаплазия выявлялась у 18 (15,9%) пациентов, у 7 (6,2%) — в теле желудка, а у 10 (8,8%) — в обоих отделах.

При анализе результатов гистологического исследования необходимо учитывать не только наличие метаплазии, но и ее тип, так как неполная метаплазия (толстокишечный тип) относится к предраковым изменениям СОЖ [2, 8]. Толстокишечная метаплазия в антральном отделе была выявлена у 3 (4,1%) пациентов до лечения и у 2 (2,7%) — после лечения. В теле желудка толстокишечная метаплазия была выявлена только у 1 (1,38%) пациента.

При сравнительном анализе до начала лечения была установлена отрицательная корреляция между кишечной метаплазией в теле желудка и уровнем ПГ I ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ). Через 2 месяца после лечения отрицательная связь с концентрацией ПГ I в сыворотке крови ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ) сохранялась.

Подтверждением отрицательной корреляции между снижением ПГ I и неопластическими состояниями явилось наблюдение за 2 пациентами, у одного из них была выявлена дисплазия эпителия низкой степени в антральном отделе желудка, у другого — рак желудка. При этом важно отметить, что у больного раком желудка определялось выраженное снижение сывороточной концентрации ПГ I, которое составляло до лечения 5,3 пмоль/л, а через 2 и 12 месяцев после лечения — 4,4 и 7,3 пмоль/л соответственно.

Таким образом, низкий уровень концентрации ПГ I в сыворотке крови сочетается с повышенным риском развития пре- и неопластических изменений слизистой оболочки желудка.

Нами проведена оценка экспрессии онкопротеинов Ki-67, Vcl-2, c-erbB-2, p16 в слизистой оболочке желудка в зависимости от эффективности эрадикационной терапии.

Экспрессия Vcl-2 в эпителиоцитах СОЖ не обнаружена. В исследовании во всех случаях наблюдалась экспрессия Vcl-2 в лимфоцитах мантийной зоны лимфоидного фолликула: до лечения степень экспрессии Vcl-2 у всех пациентов составляла 74,9%, через 2 месяца после лечения значимая динамика не определялась, степень экспрессии была 88,2%.

До лечения выраженность экспрессии Vcl-2 положительно коррелировала с нейтрофильной инфильтрацией в антральном отделе ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,05$ ) и в теле желудка ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ). Также была выявлена положительная взаимосвязь между экспрессией Vcl-2 и инфильтрацией мононуклеарами в антральном отделе ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ) и в теле желудка ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

Экспрессия p16 была обнаружена у 20 пациентов с кишечной метаплазией (24,3%), с дисплазией ( $n = 1$ ) и при раке желудка ( $n = 1$ ). Значимых корреляций между экспрессией онкобелка p16 и сывороточными маркерами функциональной активности СОЖ не установлено.

Слабая экспрессия c-erbB-2 встречалась у 25 (33,7%) пациентов. Выявлена положительная корреляция c-erbB-2 с нейтрофильной инфильтрацией в антральном отделе ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ) и в теле желудка ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ). В то же время была выявлена положительная связь между уровнем экспрессии c-erbB-2 и степенью инфильтрации моноцитами в антральном отделе ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,05$ ) и в теле желудка ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ). Значимых корреляций между тканевой экспрессией онкобелка c-erbB-2 и клинико-лабораторными показателями функциональной активности СОЖ в сыворотке крови не выявлено.

Экспрессию маркера пролиферации Ki-67 оценивали в эпителиоцитах покровного эпите-

лия, в желудочных ямках и донных отделах желез слизистой оболочки желудка.

Через 2 месяца после лечения у пациентов в группах с хеликобактерной инфекцией отмечалось значимое ( $p < 0,05$ ) снижение экспрессии Ki-67 в покровном эпителии (рис. 4).

При сопоставлении сывороточной концентрации показателей функциональной активности СОЖ и экспрессии маркера пролиферации Ki-67 у обследованных лиц до лечения выявлены значимые корреляции между уровнем ПГ II и экспрессией Ki-67 в донных отделах желез и покровном эпителии (табл.).

Также была установлена взаимосвязь между уровнем экспрессии антигена Ki-67 в покровном эпителии и донных отделах желез с уровнем антител к Hр.

Через 2 месяца и 1 год после лечения значимых корреляций между экспрессией Ki-67 и лабораторными показателями сыворотки крови не определялось. Снижение экспрессии Ki-67 в покровном эпителии указывает на уменьшение пролиферативной активности в слизистой оболочке желудка.

## Заключение

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Эффективная эрадикационная терапия характеризуется достоверным снижением уровня антител класса IgG к *Helicobacter*

*pylori* в сыворотке крови уже через 2 месяца лечения, а у пациентов с неэффективной эрадикацией уровень специфических антител остается высоким даже через 12 месяцев.

2. Достоверное снижение пепсиногена II и антител класса IgG к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови на фоне эрадикационной терапии сопровождается значимым снижением экспрессии Ki-67 в покровном эпителии, что указывает на уменьшение пролиферативной активности в слизистой оболочке желудка.
3. Прямая достоверная корреляция между концентрацией пепсиногена II и наличием нейтрофильной и лимфоплазмочитарной инфильтрацией в слизистой оболочке желудка является свидетельством того, что снижение концентрации пепсиногена II в течение 1 года после эрадикации *Helicobacter pylori* обусловлено в большей степени уменьшением активности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка, чем динамикой ее атрофических и метапластических изменений.
4. Выявлена обратная корреляция уровня пепсиногена I в сыворотке крови с наличием атрофии и кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка, что позволяет использовать этот показатель для оценки риска пре- и неопластических изменений СОЖ у больных с хроническим хеликобактерным гастритом.

## Список литературы/References

1. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика-М, 2003. 412 с. [Isakov V.A., Domaradsky I.V. *Helicobacter pylori*. Moscow: Medical Practice-M, 2003. 412 p. (In Russ.)]
2. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. № 4. С. 38–48. [Maev I.V., Zairatyants O.V., Kucheryavy Yu. A. Intestinal metaplasia of the gastric mucosa in the practice of the gastroenterologist: a modern view on the problem. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2006, no. 4, pp. 38–48. (In Russ.)]
3. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Хронический гастрит // Лечащий врач. 2003. № 5. С. 24–31. [Minushkin O.N., Zverkov I.V. Chronic gastritis. *Lechashchiy vrach = The Attending Physician*, 2003, no. 5, pp. 24–31. (In Russ.)]
4. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Доказательства *H. pylori*-ассоциированного желудочного канцерогенеза и разработка стратегий профилактики рака желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16, № 5. С. 82–89. [Pasechnikov V.D., Chukov S.Z. Evidence of *H. pylori*-associated gastric carcinogenesis and development of strategies for prevention of gastric cancer. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2006, vol. 16, no. 5, pp. 82–89. (In Russ.)]
5. Слохова Н.К., Тотров И.Н. Изменения костной ткани при хронических заболеваниях желудка и тонкой кишки // Вестник молодого ученого. 2014. № 3–4. С. 13–15. [Slochova N.K., Totrov I.N. Changes of bone in chronic diseases of the stomach and small intestine. *Vestnik molodogo uchenogo = Bulletin of Young Scientist*, 2014, no. 3–4, pp. 13–15. (In Russ.)]
6. Успенская М.Н., Калиновский В.П., Ткаченко Е.И. Биохимические и иммунологические критерии оценки состояния слизистой оболочки желудка при ее опухолевой и неопухолевой патологии // Вопросы онкологии. 2007. Т. 53, № 3. С. 304–310. [Uspenskaja M.N., Kalinowski V.P., Tkachenko E.I. Biochemical and immunological criteria for assessing the condition of the mucous membrane of the stomach in its oncological and non-oncological disease. *Voprosy onkologii = Problems of Oncology*, 2007, vol. 53, no. 3, pp. 304–310. (In Russ.)]
7. Megraud F. Management of *Helicobacter pylori* infection. Maastricht-3. Guidelines for *Helicobacter pylori*. 13 United European Gastroenterology Week. *Copenhagen*, 2005, 64 p.

8. Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M. Eradication *H. pylori* infection significantly slows down the progression of precancerous lesions in high risk population: a 5 year prospective randomized study. *Gastroenterology*, 2001, vol. 122 (suppl. 1), p. A588.
9. Xia H.H., Wong B.C. Nitric oxide in *Helicobacter pylori*-induced apoptosis and its significance in gastric carcinogenesis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, vol. 18, pp. 1227–1230.

---

**Авторы:**

**Дрыгина Л.Б.**, д.б.н., профессор, зав. клинико-диагностической лабораторией, ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;  
**Эллиниди В.Н.**, к.м.н., доцент, зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;  
**Бардышева Н.А.**, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики отдела лабораторной диагностики ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;  
**Богословский М.М.**, д.б.н., старший научный сотрудник НИО организации научной деятельности ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Drygina L.B.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory; Leading Researcher, Laboratory Diagnostics Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Ellinidi V.N.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Anatomic Pathology Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Bardysheva N.A.**, PhD (Medicine), Pathologist, Laboratory Diagnostics Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russian Federation;  
**Bogoslovskiy M.M.**, PhD, MD (Biology), Senior Researcher, Department of Scientific Activity Organization, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russian Federation.

---

Поступила в редакцию 08.10.2018  
Отправлена на доработку 18.03.2019  
Принята к печати 12.04.2019

---

Received 08.10.2018  
Revision received 18.03.2019  
Accepted 12.04.2019