

LATVIJAS UNIVERSITĀTE



LATVIJAS
UNIVERSITĀTE
UNIVERSITY OF LATVIA
ANNO 1919

AGNESE RUSKULE

**BIOMARĶIERU METODE KUŅĀ
ĢĻOTĀDAS ATROFIJAS DIAGNOSTIKĀ**

PROMOCIJAS DARBS

medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai

internās medicīnas un gastroenteroloģijas apakšnozarē

Rīga 2014. gads

Latvijas Universitāte

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē, SIA „Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcā” un SIA „Gremošanas slimību centrā GASTRO” no 2007.līdz 2013.gadam.



LATVIJAS
UNIVERSITĀTE
UNIVERSITY OF LATVIA
ANNO 1919

Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu projektā «Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē» Nr. 2009/0138/1DP/1.1.2.1.2./09/IPIA/VIAA/004

Darbā ir 10 nodaļas, literatūras saraksts un 3 pielikumi.

Darba forma: disertācija medicīnā internās medicīnas un gastroenteroloģijas apakšnozarē.

Darba zinātniskais vadītājs: asoc. profesors *Dr.med.* **Mārcis Leja**

Darba zinātniskā konsultante: asoc. profesore *Dr.med.* **Ilva Daugule**

Oficiālie recenzenti: profesors *Dr.habil.med.* **Immanuels Taivans**

asoc. profesors *Dr.med.* **Juris Pokrotnieks**

profesors *Dr.med.* **Viktors Pasečnikovs**

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2014.gada 17.janvārī plkst. 14.00 Latvijas Universitātes Medicīnas, Farmācijas un Bioloģijas nozaru promocijas padomes sēdē Latvijas Universitātes Mazajā aulā, Rīgā, Raiņa bulvārī 19.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes bibliotēkā Rīgā, Kalpaka bulvārī 4.

LU Medicīnas zinātņu nozares promocijas

padomes priekšsēdētājs _____/ profesors *Dr.med.* Valdis Pīrāgs/
(paraksts)

padomes sekretāre _____/Kristīne Saleniece/
(paraksts)

© Latvijas Universitāte, 2014

© Agnese Ruskule, 2014

Darbā lietotie saīsinājumi

Saīsinājums	Skaidrojums angļiski	Skaidrojums latviski
AGE	Upper endoscopy	Augšējā gastrointestinālā endoskopija
ANOVA	Analysis of Variance	Dispersijas analīze
ĀUT	Radid Urease Test	Ātrais ureāzes tests
CI	Confidence Interval	Ticamības intervāls
COX	Cyclooxygenase	Ciklooksigenāze
Da	Dalton	Daltons
DNS	Deoxyribonucleic Acid	Dezoksiribonukleīnskābe
ECL	Enterochromaffin-like cell	Enterohromafīnā šūna
G-17	Gastrin 17	Gastrīns 17
IARC	International Agency for Research on Cancer	Starptautiskā vēža pētniecības aģentūra
IM	Intestinal Metaplasia	Intestinālā metaplāzija
IL	Interleukin	Interleikīns
KAT	TBV (Total blood volume)	Kopējais asins tilpums
KP	Overall accuracy	Kopējā precizitāte
ĶMI	BMI (Body Mass Index)	Ķermeņa masas indekss
ĶVL	BSA (Body Square Area)	Ķermeņa virsmas laukums
MAG	Multifocal atrophic gastritis	Multifokāls atrofisks gastrīts
MD	Median	Mediāna
MN	Mean	Vidējais aritmētiskais
N	Number of patients	Pacientu skaits
NFκB	Nuclear factor κB	Kodola transkripcijas faktors κB

Darbā lietotie saīsinājumi (tabulas turpinājums)

Saīsinājums	Skaidrojums angļiski	Skaidrojums latviski
NSPL	Non-steroidal anti-inflammatory drug	Nesteroīdie pretsāpju un pretiekaisuma līdzekļi
OLGA	Operative Link for Gastritis Assessment	Noteicošais gastrīta riska novērtējums
<i>P</i>	Significance level	Varbūtība, ar kādu tiek noraidīta nulles hipotēze
PGI	Pepsinogen I	Pepsinogēns I
PGII	Pepsinogen II	Pepsinogēns II
PGI/II	Pepsinogen I and Pepsinogen II ratio	Pepsinogēna I un Pepsinogēna II attiecība
PNV	Negative predictive value	Paredzamā negatīvā vērtība
PPV	Positive predictive value	Paredzamā pozitīvā vērtība
PSI	Proton Pump Inhibitors	Protonu sūkņu inhibitori
ρ [<i>Rho</i>]	Spearman Correlation Coefficient	Spīrmena korelācijas koeficients
RAKUS	REUH (Riga East University hospital)	Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca
SD	Standart deviation	Standartnovirze
sG-17	Stimulated after protein-rich test-meal stimulation Gastrin 17	Gastrīns 17 stimulēts pēc proteīniem bagātinātas maltītes
SIA	Ltd	Sabiedrība ar ierobežotu atbildību
WHO	World Health Organisation	Pasaules Veselības organizācija
χ^2	Chi-squared test	Hī kvadrāta tests

Attēlu saraksts / List of figures

Nr.	Attēla nosaukums / Title of figure	Lpp./Page
1.	Pirmsvēža stāvokļu secīga posmu kaskāde <i>Sequential steps of the precancerous cascade</i>	21
2.	Normāla kuņģa gļotāda <i>Normal gastric mucosa</i>	22
3.	Aktīvs hronisks kuņģa vārtnieka daļas gastrīts <i>Active chronic antral part gastritis</i>	22
4.	Aktīvs hronisks gastrīts kuņģa vārtnieka daļā ar limfoīdiem sakopojumiem <i>Active chronic antral part gastritis with lymphoid follicle</i>	24
5.	Atjaunotās Sidnejas sistēmas biopsiju ņemšanas vietas <i>Biopsy sites for the updated Sydney System</i>	29
6.	Kuņģa bojājumu un pakāpes analogu skala pēc atjaunotās Sidnejas sistēmas <i>Gastric lesions and grade analogue scale of the updated Sydney System</i>	30
7.	Atrofisks kuņģa gļotādas gastrīts ar intestinālo metaplāziju kuņģa vārtnieka daļā <i>Atrophic antral part gastritis with intestinal metaplasia</i>	32
8.	Īstenais kuņģa dziedzeris <i>Oxyntic gastric gland</i>	33
9.	Algoritms plazmas biomarķieru saistībai ar neatrofisku <i>Helicobacter pylori</i> gastrītu un ar atrofisku gastrītu dažādos kuņģa topogrāfiskos fenotipos <i>Algorithm on how the plasma levels of stomach biomarkers are linked with nonatrophic Helicobacter pylori gastritis and with atrophic gastritis of various topographic phenotypes</i>	37

Attēlu saraksts / List of figures (turpinājums)

Nr.	Attēla nosaukums / Title of figure	Lpp./Page
10.	Biomarķieru izmantošanas modelis tālākās diagnostikas izvēlē klīniskā praksē <i>A model for the application of gastric biomarkers panel in clinical practice</i>	41
11.	Gastrīna 17 vidējās aritmētiskās vērtības OLGA gastrīta 0, I, II stadijā un smagās gastrīta stadijās <i>Mean values of gastrin 17 in OLGA gastritis stage 0, I, II and high stage gastritis</i>	62
12.	Stimulētā gastrīna 17 vidējās aritmētiskās vērtības OLGA 0, I, II gastrīta stadijā un smagās gastrīta stadijās <i>Mean values of stimulated gastrin 17 in OLGA gastritis stage 0, I, II and high stage gastritis</i>	62
13.	Korelācijas līkne starp ķermeņa virsmas laukumu un stimulēto gastrīnu 17 neatrofijas pacientu grupā <i>Correlation between body surface area and stimulated gastrin 17 in patients without gastric atrophy</i>	71
14.	Korelācijas līkne starp kopējo asins tilpums un stimulēto gastrīnu 17 neatrofijas pacientu grupā <i>Correlation between total blood volume and stimulated gastrin 17 in patients without gastric atrophy</i>	72

Tabulu saraksts / List of figures

Nr.	Tabulas nosaukums/ Title of table	Lpp./Page
1.	OLGA atrofiju stadiju raksturojums <i>Definition of Operative Link for Gastritis Assessment atrophy stage</i>	31
2.	Biomarķieru standarta normas un robežvērtības <i>Biomarkers standart rate and cutt-off</i>	40
3.	<i>Helicobacter pylori</i> diagnostikas testu salīdzinājums <i>Comparison of Helicobacter pylori diagnostic tests</i>	46-47
4.	Gastrīta klasifikācijas pēc biomarķieru metodes <i>Gastritis classification by biomarkers</i>	51
5.	Pētījumā iekļauto valstu pacientu raksturojums <i>Description of the study population recruited by each of the centers and country</i>	55
6.	Kuņģa gļotādas atrofijas un intestinālās metaplāzijas sastopamība (pēc standarta morfoloģijas datiem) – pacientu skaits un procentuālais sadalījums grupās <i>Presence of atrophy and intestinal metaplasia (according to standard histopathology) – number of patients in the group and the corresponding percentage</i>	56
7.	Biomarķieru rezultātu saistība ar atrofiju (II-III pakāpe) kuņģa korpusa un vārtņieka daļā <i>The results of the biomarker tests and relation to atrophy (grade II-III) in the corpus and antrum</i>	57-58
8.	Samazinātās biomarķieru vērtības atsevišķu kuņģa daļu atrofijas un intestinālās metaplāzijas (II-III pakāpes) noteikšanā <i>Performance of decreased biomarker values to detect atrophy or intestinal metaplasia (grade II-III) in the particular areas of the stomach</i>	60

Tabulu saraksts / List of figures (turpinājums)

Nr.	Tabulas nosaukums/ Title of table	Lpp./Page
9.	Biomarķieru vidējo vērtību (\pm konfidencialitātes intervāla) saistība ar OLGA gastrīta stadijām <i>Mean values (\pmconfidence interval) of Biomarkers in relation to Operative Link for Gastritis Assessment gastritis stage</i>	61
10.	Pacientu skaits pēc OLGA gastrīta stadiju dalījuma un atrofijas diagnosticēšanas ar biomarķieriem <i>Number of patients according to Operative Link for Gastritis Assessment gastritis stages and diagnosis of atrophy by biomarkers</i>	63
11.	Proporcionālais pacientu ar neizmainītu kuņģa gļotādu/neatrofisko gastrītu un atrofiju (izmantojot biomarķieru rezultātus) sadalījums pēc OLGA gastrīta stadijas <i>The proportion of patients with normal mucosa/nonatrophic gastritis and atrophy (biomarker evaluation) in relation to Operative Link for Gastritis Assessment gastritis stage</i>	64
12.	Vidējās gastrīna17 vērtības (95% CI) pirms un pēc stimulācijas ar ēdienu un pacientu skaits ar pazeminātu biomarķiera līmeni grupās <i>Mean gastrin-17 values (with 95% CI) before and after food stimulation and the number of patients with decreased values</i>	65
13.	Atrofiska gastrīta smaguma un <i>Helicobacter pylori</i> inficētības atspoguļojums <i>Distribution of patients with atrophic gastritis per grades of atrophy according to the presence or absence of Helicobacter pylori</i>	66

Tabulu saraksts / List of figures (turpinājums)

Nr.	Tabulas nosaukums/ Title of table	Lpp./Page
14.	Piecu invazīvo un neinvazīvo <i>Helicobacter pylori</i> diagnostikas testu novērtējums atrofijas pacientu grupā <i>Performances of the five invasive and noninvasive diagnostic tests for Helicobacter pylori detection in atrophic group</i>	67
15.	Piecu invazīvo un neinvazīvo <i>Helicobacter pylori</i> diagnostikas testu novērtējums neatrofijas pacientu grupā <i>Performances of the five invasive and noninvasive diagnostic tests for Helicobacter pylori detection in the group without atrophy</i>	68
16.	Fizioloģisko parametru un biomarķieru raksturojums atrofijas un neatrofijas pacientu grupās <i>Characteristics of physiological parameters and biomarkers in patients with and without gastric atrophy</i>	69-70
17.	Ķermeņa virsmas laukuma un ķermeņa masas indeksa korelācijas analīze ar kuņģa biomarķieriem (vienfaktora analīze) <i>Correlation of body mass index and body square index with gastric biomarkers in the univariate analysis</i>	70
18.	Pepsinogēna I vidējo vērtību novērtējums pirms un pēc <i>Helicobacter pylori</i> izskaušanas <i>The mean values of pepsinogen I levels before and after Helicobacter pylori eradication</i>	73
19.	Pepsinogēna II vidējo vērtību novērtējums pirms un pēc <i>Helicobacter pylori</i> izskaušanas <i>The mean values of pepsinogen II levels before and after Helicobacter pylori eradication</i>	73
20.	Pepsinogēnu I/II attiecības vidējo vērtību novērtējums pirms un pēc <i>Helicobacter pylori</i> izskaušanas <i>The mean values of pepsinogens I/II ratio levels before and after Helicobacter pylori eradication</i>	74

Anotācija

Promocijas darbā tika veikta biomarķieru metodes validācija, salīdzinot metodes (pepsinogēns I (PGI), pepsinogēna II (PGII), pepsinogēnu I/II (PGI/II) attiecību un gastrīna 17 (G-17), stimulētā gastrīna 17 (sG-17)) rezultātus ar standartizēti veiktiem morfoloģijas izmeklējumu rezultātiem un OLGA stadijām kuņģa gļotādas atrofiska gastrīta noteikšanā. Papildus tam darbā tika izvērtēta ikdienā lietoto *H.pylori* diagnostikas testu precizitāte kuņģa gļotādas atrofijas gadījumā, noskaidrota ķermeņa masas indeksa (ĶMI), ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) un kopējā asins tilpuma (KAT) saistība ar biomarķieriem, kā arī analizēta kuņģa gļotādas atrofijas reversibilitāte pēc veiksmīgas *H.pylori* izskaušanas terapijas, izmantojot biomarķieru diagnostikas metodi.

Rezultāti

Iegūtie dati apliecināja saistību starp samazināto PGI/II attiecību un kuņģa korpusa daļas atrofiju ($p < 0,0001$) ar pieļaujamu jutību (83,3%), specifiskumu (87,1%) un kopējo precizitāti (86,7%). Mazāk apmierinošas bija samazinātās sG-17 vērtības, kas uzrādīja korelāciju ar kuņģa vārtnieka daļas atrofiju ($p = 0,007$), neskatoties uz ievērojami zemu jutību (36,8%). Nozīmīgs vidējo vērtību samazinājums PGI un PGI/II attiecībai tika noteikts, atbilstoši paaugstinoties OLGA gastrīta stadijām. Procentuālā pacientu sadalījumā ar samazinātu G-17 un sG-17 vidējām vērtībām netika novērota korelācija ar OLGA gastrīta stadijām. Netika atrasta korelācija starp PGII un OLGA gastrīta stadijām. Biomarķiera sG-17 līmenis asinīs uzrādīja negatīvu korelāciju ar ĶVL un KAT ($\rho = -0,215$, $P < 0,05$; $\rho = -0,260$, $P < 0,05$). Atrofijas pacientu grupā, nosakot *H.pylori* infekciju, testu specifiskums bija vienādi pieņemams ātram ureāzes testam (AUT), histoloģijas metodei, ureāzes elptestam (UET) un mikrobioloģiskai uzsējuma noteikšanas metodei, bet zemu rezultātu uzrādīja seroloģijas metode. Visaugstākā kopējā precizitāte bija histoloģijas metodei (100%), tad sekoja UET un mikrobioloģiskai uzsējuma metode (pa 97% abiem), seroloģijas metode (90%) un AUT (81%), kas uzrādīja viszemāko kopējo precizitāti. PGI dinamikā, nosakot ilgtermiņā pēc *H.pylori* izskaušanas, neuzrādīja statistiski nozīmīgu paaugstināšanos, turpretī PGII statistiski samazinājās gan neatrofijas, gan kopējā pacientu grupā. PGI/II attiecība statistiski nozīmīgi paaugstinājās visās pētāmajās grupās.

Secinājumi

PGI/II attiecība ir drošs marķieris kuņģa korpusa daļas atrofijas noteikšanā, turpretim G-17 un sG-17 ir specifisks kuņģa vārtnieka daļas atrofijas noteikšanas biomarķieris, kas savas zemās jutības dēļ nav lietojams klīniskiem mērķiem. Samazinātās PGI un PGI/II attiecības vērtības ir savstarpēji saistītas ar augstākām OLGA gastrīta stadijām un nozīmīgi korelē ar OLGA gastrīta stadijām. PGI un PGI/II attiecības korelācija ar ĶMI, ĶVL un KAT netika novērota nevienā no pacientu grupām, bet sG-17 līmenis asinīs tukšā dūšā uzrādīja saistību ar KAT un ĶVL neatrofijas pacientu grupā. *H.pylori* infekcijas noteikšanai vislabāko testa sniegumu uzrādīja histoloģijas metode, ureāzes elptests un mikrobioloģiskā uzsējuma metode pacientiem ar kuņģa gļotādas atrofiju. Pacientiem pēc *H.pylori* izskaušanas ilgtermiņā PGII vidējais līmenis statistiski nozīmīgi samazinājās. PGI/II attiecības līmenis statistiski nozīmīgi samazinājās.

Annotation

This thesis analyzed gastric biomarkers method validation, comparing pepsinogen I (PGI), pepsinogen II (PGII), pepsinogen I/II ratio (PGI/II) and amidated gastrin-17 (G-17), after stimulation (sG-17) for indirect detection of atrophy of the stomach mucosa versus standard histopathology and OLGA staging system. In addition, the work was evaluated the accuracy of routinely used *H.pylori* tests in atrophic gastritis, evaluated the potential impact of body mass index (BMI), body square area (BSA) and total blood volume (TBV) upon the results of gastric biomarkers and evaluated the long term dynamics of serum pepsinogens after *H.pylori* eradication.

Results

Study data showed correlation between decreased PGI/II and atrophy of the corpus of the stomach ($p < 0.0001$) with acceptable sensitivity (83.3%), specificity (87.1%) and overall accuracy (86.7%). Decreased sG-17 values correlated well to the atrophy in the antral part of the stomach ($p = 0.007$), yet the sensitivity was substantially lower (36.8%). There was a significant decrease of the mean levels of PGI and PGI/II ratio with increasing OLGA gastritis stage. The percentage of patients with decreased G-17 and sG-17 did not correlate with OLGA gastritis stage. No correlation was found between PGII and OLGA gastritis stage. In patients without atrophy sG17 correlated with BSA and TBV ($\rho = -0,215$, $P < 0,05$; $\rho = -0,260$, $P < 0,05$). The specificity for *H.pylori* diagnostic tests was equally good for rapid urea test (RUT), histology, urea breath test (UBT) and culture, but only 50% for serology in gastric atrophy group. The overall accuracy (OA) was the best in histology (100%), followed by UBT and culture (97% each), and serology (90%), with the poorest OA being for RUT (81%) in atrophy group. PGI in dynamics after long-term *H.pylori* eradication didn't showed statistically significant decrease, PGII significantly decreased in non-atrophic and total patient groups. PGI/II ratio statistically significant increased in all patient groups.

Conclusions

PGI/II value is a reliable marker for the detection of atrophy in the corpus part of the stomach. Amidated gastrin-17 is specific for the detection of atrophy in the antral part of the stomach, yet due to the low sensitivity the clinical application of this parameter for the detection of atrophy in antrum is still requiring further evaluation. A significant correlation between the mean levels of PGI, PGI/II ratio and the OLGA stage was observed. Correlation between BSI, TBV and sG-17 levels was observed only in patients without gastric atrophy, while neither body mass parameters showed association with pepsinogen production. Histology, UBT and culture were the 3 best tests for diagnosing *H.pylori* infection. We cannot recommend using serology as a single test in a case of atrophy. The mean levels of PGII was significantly lower 30 months after successful *H.pylori* eradication compared to the mean levels before treatment. PGI/II ratio was significantly higher 30 months after successful *H.pylori* eradication compared to the mean levels before treatment.

Saturs

1.	Ievads	14
1.1.	Problēmas aktualitāte	16
1.2.	Darba novitāte:	18
1.3.	Darba mērķis	18
1.4.	Darba uzdevumi:	18
1.5.	Aizstāvēšanai izvirzītās hipotēzes	19
2.	Teorētiskais pamatojums	19
2.1.	Atrofisks gastrīts un kuņģa vēža risks	19
2.2.	Kuņģa vēža attīstība (karcinoģenēze)	20
2.3.	Kuņģa gļotādas atrofija un tās klasifikācija	25
2.3.1.	Difūzs atrofisks kuņģa korpusa daļas gastrīts	26
2.3.2.	Multifokāls atrofisks gastrīts.....	27
2.3.3.	Difūzs vārtņieka daļas gastrīts	28
2.4.	Pepsinogēnu un gastrīna fizioloģija	32
2.4.1.	Pepsinogēns I un II.....	32
2.4.2.	Gastrīns 17	34
2.5.	Pepsinogēnu un gastrīna patoloģiskā fizioloģija.....	35
2.6.	<i>Helicobacter pylori</i> loma kuņģa gļotādas atrofijas attīstībā.....	43
2.6.1.	<i>Helicobacter pylori</i> kā galvenais cēlonis atrofiska gastrīta attīstībā	44
2.6.2.	<i>Helicobacter pylori</i> diagnostiskas metodes	45
2.6.3.	<i>Helicobacter pylori</i> ārstēšana un tās nozīme tālākā atrofijas attīstībā... ..	48
3.	Materiāls un metodes	48
3.1.	Pacientu raksturojums	48
3.2.	Biomarkieru metodes apraksts	49
3.3.	Morfoloģiskā izmeklēšana	51
3.4.	<i>Helicobacter pylori</i> noteikšanas metodes	52
3.5.	Antropometriskie mērījumi	53
3.6.	Statistiskie aprēķini	53
4.	Rezultāti	54

4.1.	Biomarķieru metodes un standartizētas kuņģa gļotādas morfoloģijas metodes salīdzinājums atrofiska gastrīta diagnostikā	54
4.2.	Plazmas biomarķieru saistība ar OLGA gastrīta stadijām	60
4.3.	Biomarķieris gastrīns 17 vārtnieka daļas atrofijas noteikšanā	64
4.4.	<i>H.pylori</i> infekcijas diagnostikā izmantojamo testu novērtējums atrofiska gastrīta gadījumā.....	66
4.5.	Ķermeņa masas parametru saistība ar biomarķieriem.....	68
4.6.	Pepsinogēnu dinamika ilgtermiņā pacientiem pēc <i>Helicobacter pylori</i> izskaušanas.....	72
5.	Diskusija	74
5.1.	Biomarķieru metodes un standartizētas morfoloģijas metodes salīdzinājums atrofiska gastrīta diagnostikā	75
5.2.	Plazmas biomarķieru saistība ar OLGA gastrīta stadijām	77
5.3.	Biomarķieris gastrīns 17 vārtnieka daļas atrofijas noteikšanā	79
5.4.	<i>H.pylori</i> infekcijas diagnostikā izmantojamo testu novērtējums atrofiska gastrīta gadījumā.....	80
5.5.	Ķermeņa masas parametru saistība ar kuņģa biomarķieriem.....	83
6.	Secinājumi.....	84
7.	Praktiskās rekomendācijas	85
8.	Darba praktiskā nozīme	85
9.	Publikācijas par pētījuma tēmu	86
10.	Ziņojumi par pētījuma tēmu.....	88
11.	Vēres	92
12.	Pielikumi	109
12.1.	Pacienta informētā piekrišanas forma	109
12.2.	Pacienta anketa.....	116
12.3.	Standartizēts kuņģa morfoloģijas protokols.....	118
	Pateicības	119

1. Ievads

Atrofisks gastrīts ir izteikts, neatkarīgs riska faktors distālas lokalizācijas kuņģa vēža attīstībā (Sipponen, Kekki et al. 1985; Correa, Haenszel et al. 1990; Filipe, Munoz et al. 1994; Varis, Sipponen et al. 2000; Ohata, Kitauchi et al. 2004). Kuņģa ķermeņa daļas atrofijas rezultātā samazinās parietālo un galveno šūnu skaits, kas izraisa kuņģa skābes, pepsinogēna un iekšējā faktora samazināšanos. Atbildes reakcija ir saistaudu slāņa fibroze un zarnu un/vai pseidopiloriskā tipa dziedzeru veidošanās. Atrofisks gastrīts veidojas ilgstoši un pakāpeniski, sasniedzot pilnīgu vai gandrīz pilnīgu kuņģa gļotādas dziedzeru izzušanu (Kuipers, Uytterlinde et al. 1995; Kimura, Satoh et al. 1996; Storskrubb, Aro et al. 2008). Somijas kolēģu augšējās gastrointestinālās endoskopijas (AGE) procedūru pētījumā, izvērtējot morfoloģiskos izmeklējumus, neoplastisks bojājums tika konstatēts 63 (4,7%) no 1344 vīriešiem (vecumā 50–69 gadi), kuriem bija zems pepsinogēna I (PGI) līmenis plazmā, kā arī vidējas vai smagas pakāpes atrofisks gastrīts kuņģa korpusa daļā. Minētajos 63 gadījumos agresīvs kuņģa vēzis tika konstatēts 11 gadījumos (7 no tiem – agrīnā stadijā), 7 pacientiem tika konstatēta augstas pakāpes intraepiteliālā neoplāzija (displāzija), zemas pakāpes – 42 vīriešiem (Varis, Sipponen et al. 2000).

Starptautiskās vēžu izpētes aģentūras (*International Agency for Research on Cancer*) ekspertu grupa 1994.gadā secināja, ka *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infekcija ir cilvēka karcinogēneses grupā Nr.1 (*International Agency for Research on Cancer 1994*). *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infekcija izraisa aktīvu hronisku gastrītu, kas, ar laiku attīstoties, daļai inficētu cilvēku izraisa atrofisku gastrītu un „bezsābes” vai hipohlorhidrisku kuņģi (Kuipers, Uytterlinde et al. 1995; Valle, Kekki et al. 1996). Atrofiska gastrīta gadījumā sakopoti neplastiskie bojājumi var parādīties pakāpeniski, progresējot līdz pat agresīvai malignitātei. Autora Korreas piedāvātā patoģenēzes shēma jeb kaskāde skar aptuveni pusi kuņģa vēža gadījumu (Correa, Haenszel et al. 1990). Agrīna infekcijas ārstēšana nosaka turpmākās aktivitātes virzību. Tā var būt lēna un būtiski ietekmēt Korreas kaskādi, apturot to pavisam (Uemura, Okamoto et al. 2001; Malfertheiner, Sipponen et al. 2005).

Kuņģa vēzis attīstās arī pacientiem ar neatrofisku *H.pylori* gastrītu, bet ievērojami retāk atrofiska gastrīta gadījumos (Uemura, Okamoto et al. 2001; Wong, Lam et al. 2004). Agrīna *H.pylori* izskaušana ir pietiekama, lai uzskatītu to kā galveno preventīvo pasākumu distāla kuņģa vēža attīstībai, pārlicinoties, ka kuņģa gļotādas

jaunveidojumi vai pirmsjaunveidojumu bojājumi, atrofisks gastrīts vai intestinālā metaplāzija netiek pieļauta pirms ārstēšanas (Wong, Lam et al. 2004; Kosunen, Pukkala et al. 2011). Pētījumā Ķīnā nesēni tika apstiprināti, ka viens *H.pylori* ārstēšanas kurss var aizkavēt vai pat novērst distālu kuņģa vēzi ceturtajai līdz sestajai daļai eradiceo pacientu (Yeh, Kuntz et al. 2009).

Vidēji pusei ar *H.pylori* inficēto subjektu dzīves gaitā attīstās atrofisks gastrīts kādā no tā pakāpēm, aptuveni 10% inficēto subjektu atrofiskais gastrīts attīstās līdz pat vidējai vai smagai pakāpei (Sipponen, Helske et al. 1994; Kuipers, Uytterlinde et al. 1995; Maaros, Vorobjova et al. 1999), savukārt 2,5–5% gadījumu ir iespējama kuņģa vēža attīstība (Varis, Sipponen et al. 2000).

H.pylori gadījumā gastrīts (hronisks mononukleārais iekaisums) un kuņģa atrofija sākotnēji parādās kuņģa vārtnieka un leņķa daļā, bet pēc tam progresē pilorokardiālajā daļā (Kimura, Satoh et al. 1996). Atrofijas robeža saredzama ikdienas AGE, tā palielinās ar laiku, līdz beidzot atrofisks gastrīts pārņem visu kuņģa gļotādu (Kimura, Satoh et al. 1996).

H.pylori gastrīts bez atrofijas paaugstina kuņģa vēža risku vidēji četrkārtīgi, turpretī atrofisks gastrīts var palielināt risku 15-kārtīgi (Wong, Lam et al. 2004). Pacientiem ar smagas pakāpes panatrofiju (atrofija gan vārtnieka daļā, gan korpusā), neatkarīgi no noritošās *H.pylori* infekcijas vai bez tās, kuņģa vēža risks dažreiz var būt līdz pat 90 reizu lielāks, salīdzinot ar risku tiem subjektiem, kam ir nebojāta kuņģa gļotāda (Sipponen, Kekki et al. 1985).

H.pylori izskaušana uzlabo kuņģa gļotādas stāvokli pacientiem ar *H.pylori* gastrītu bez atrofijas vai pat ar vieglas pakāpes kuņģa atrofiju. A. Janaokas pētījuma dati liecina, ka pesinogēnu līmenis serumā paaugstinās pēc veiksmīgas *H.pylori* izskaušanas (Yanaoka, Oka et al. 2009). Smagas pakāpes pirmsvēža stāvokļi vai bojājumi, piemēram, atrofisks gastrīts, intestinālā metaplāzija vai displāzija, ne vienmēr var regresēt, tie var progresēt līdz pat agresīvam vēzim – par spīti veiksmīgai *H.pylori* izskaušanai (Wong, Lam et al. 2004). Minētais process var notikt pat pēc vairāk nekā desmit gadu intervāla (de Vries, van Grieken et al. 2008; Kosunen, Pukkala et al. 2011).

Atbilstoši P. Malfertheinera (F. Megrauda u.c. autoru) norādītajam, 2012. gadā publicētajā Māstrihtas IV ziņojumā teikts, ka atrofijas diagnostikai apstiprinātie *H.pylori* seroloģiskie testi un biomarķieru metode (piemēram, pepsinogēni) ir labākie

neinvazīvie testi pacientiem ar augstu kuņģa vēža risku (Malfertheiner, Megraud et al. 2012).

Pamatojoties uz seruma PGI mērījumiem, iespējams noteikt pirmsvēža stāvokļus, piemēram, kuņģa gļotādas atrofiju un intestinālo metaplāziju (Miki, Morita et al. 2003). Pētījumos minēts, ka vairumā gadījumu, kad pirmsvēža kuņģa gļotādas bojājumi asimptomātiskiem pacientiem tika atklāti ar biomarķieru metodi, ir piemērojama endoskopiskā novērošana (Miki 2006; Miki and Urita 2007). Seroloģisko vēža savlaicīgas atklāšanas programmu ir lietderīgi izmantot klīniskiem mērķiem valstīs ar augstu kuņģa vēža saslimstību. Pamatojoties uz seroloģisko marķieru izmaiņām, precīzākā atrofiska gastrīta diagnostikā iespējams izmantot AGE izmeklējumu (de Vries and Kuipers 2007).

Māstrihtas IV ziņojumā tiek uzsvērts, ka *H.pylori* infekcijas un atrofiskā gastrīta noteikšana, izmantojot seroloģijas metodi, ir piemērota augsta kuņģa vēža riska populācijā (Malfertheiner, Megraud et al. 2012).

Lai gan atrofisks gastrīts tiek uzskatīts par galveno riska faktoru kuņģa vēža attīstībā, tā diagnostika, stadiju noteikšana un pienācīga izvērtēšana tiek veikta slikti vai – klīniskā praksē netiek veikta vispār. Piemēram, atrofiska gastrīta noteikšanā netiek veikti biomarķieru testi; AGE tiek veikta bez adekvātas kuņģa gļotādas paraugu paņemšanas no kuņģa vārtnieka un korpusa daļas. Tā ir izplatīta prakse vairākās valstīs, t.sk. daudzos zinātnisko pētījumu centros Eiropas Savienībā. Tas nozīmē, ka atrofiskais gastrīts, kā arī *H.pylori* infekcija šiem cilvēkiem visbiežāk netiek diagnosticēti.

1.1. Problēmas aktualitāte

Kuņģa vēzis jeb kuņģa adenokarcinoma ir biežāk sastopamais kuņģa ļaundabīgais audzējs. No visām kuņģa onkoloģiskajām saslimšanām to konstatē 90–95% gadījumu. Pēdējo desmit gadu pētījumos ir novērotas kuņģa vēža anatomiskās lokalizācijas izmaiņas, proti, kuņģa distālās daļas vēža incidence samazinās, bet pieaug kuņģa kardijas un proksimālās kuņģa daļas vēža gadījumu skaits (Devesa and Fraumeni 1999, Shang and Pena 2005). Pēc Starptautiskās vēža izpētes aģentūras (IARC) datiem, pasaulē ik gadu ar kuņģa vēzi saslimst vairāk nekā 600 000 vīriešu un 330 000 sieviešu, un pašreiz pasaulē starp visām onkoloģiskām saslimšanām tam ir 4.

vieta. Lai arī kuņģa vēža incidence pēdējo trīsdesmit gadu laikā ir samazinājusies, tas joprojām ir nozīmīgs nāves iemesls visā pasaulē (Brennan 2005).

Latvijā saslimstība ar kuņģa vēzi ir viena no augstākajām Ziemeļeiropā, proti, statistika liecina, ka 2012.gadā tie ir 27,9 gadījumi uz 100 000 iedzīvotājiem, bet 567 jauni kuņģa vēža gadījumi gadā (Dati iegūti no Latvijas slimību profilakses un kontroles centra). No šī reģiona valstīm visaugstākā saslimstība ir Igaunijā.

Latvijā katru gadu tiek diagnosticēti ap 600 jaunu kuņģa vēža gadījumu, vīriešiem kuņģa vēža saslimstība 2012.gadā bija 21,67, sievietēm – 20,47, mirstība 19,7 uz 100 000 iedzīvotājiem (Dati iegūti no Latvijas slimību profilakses un kontroles centra).

Kuņģa vēža prognoze vairums valstu ir pesimistiska, izņemot Japānu, kur veiksmīgi tiek lietota agrīna pirmsvēža stāvokļu diagnostika. Daudzās valstīs kā kuņģa vēža novēršanas stratēģija tiek izmantota profilakse. Veiksmīga profilakses stratēģija ir atkarīga no pirmsvēža kaskādes stadiju noteikšanas un izpratnes. Visagrāk nosakāmais kuņģa gļotādas bojājums ir iekaisums, kas visbiežāk ir saistīts ar *H.pylori* infekciju. *H.pylori* ir jāizskauž tādā gadījumā, ja baktēriju kolonizāciju pavada kuņģa gļotādas iekaisums – gastrīts vai kāds no pirmsvēža stāvokļiem. Iekaisīga rakstura izmaiņas nav specifiskas un nepaaugstina kuņģa vēža risku. Nākamais posms kuņģa vēža attīstības kaskādē ir dziedzeru skaita samazinājums, kas ar laiku var tikt aizvietots ar zarnu tipa epitēliju – intestinālo metaplāziju. Intestinālās metaplāzijas esamība palielina kuņģa vēža attīstības risku. Daži patologi to traktē kā zemas pakāpes displāziju. Kuņģa gļotādas atrofijas progresija ir indikators paaugstinātam kuņģa vēža riskam. Patlaban atrofijas noteikšanas visvairāk izmantotais zelta standarts ir kuņģa gļotādas morfoloģiska analīze, kas veicama no augšējās endoskopijas laikā iegūta kuņģa gļotādas materiāla. Pie šī izmeklējuma nepilnībām varētu minēt neprecīza atrofijas materiāla iegūšanu, endoskopiju kā invazīvu metodi, kā arī morfoloģijas materiāla izvērtēšanas atšķirības patologu starpā. Kuņģa gļotādas atrofija, kā arī kuņģa gļotādas stāvoklis dinamikā var tikt izvērtēts ar mazinvasīvu metodi – biomarkieru un *H.pylori* antivielu līmeņa noteikšanu asinīs.

Šie ir sākotnējie pētījumi Latvijā, kuros veikta kuņģa gļotādas morfoloģiskā salīdzināšana ar biomarkieru metodi, izvērtējot peptonogēna I (PGI), pepsinogēna II (PGII), pepsinogēna I un II attiecības (PGI/II), kā arī gastrīna 17 (G-17), stimulētā gastrīna 17 (sG-17) un *H.pylori* piecu seroloģisko testu specifiskumu un precizitāti kuņģa atrofijas gadījumā. Biomarkieru testu un ķermeņa fizioloģisko parametru

savstarpējās saistības novērtējums **šajā darbā ir starptautiska līmeņa novitāte**, jo šī problēma līdz šim pasaulē ir maz pētīta.

1.2. Darba novitāte:

- 1) Latvijā pirmo reizi veikta kuņģa biomarķieru un kuņģa gļotādas morfoloģijas datu salīdzinoša analīze;
- 2) pirmo reizi starptautiskā līmenī apkopoti un publicēti dati par ķermeņa virsmas laukumu un kopējā asins tilpuma ietekmi uz kuņģa biomarķieriem;
- 3) pirmo reizi pētīts piecu *Helicobacter pylori* diagnostikas testu precizitātes un jutības salīdzinājums atrofijas grupā;
- 4) analizēti dati par pepsinogēnu dinamiku ilgtermiņā pacientiem pēc *Helicobacter pylori* izskaušanas.

1.3. Darba mērķis

Darba mērķis ir izvērtēt mazinvas biomasas biomarķieru diagnostikas metodes (pepsinogēns I, pepsinogēns II, pepsinogēnu I/II attiecība, gastrīns 17, stimulētais gastrīns 17, *Helicobacter pylori* IgG/IgA grupas antivielas) izmantošanas iespējas atrofiskā gastrīta diagnostikā.

1.4. Darba uzdevumi:

- 1) veikt biomarķieru metodes validāciju, salīdzinot metodes (pepsinogēns I, pepsinogēnu I/II attiecība, gastrīns 17, stimulētais gastrīns 17) rezultātus ar standartizēti veiktiem morfoloģijas izmeklējumu rezultātiem kuņģa gļotādas atrofiska gastrīta noteikšanā dažādām etniskajām grupām;
- 2) noteikt biomarķieru metodes korelāciju ar OLGA atrofijas noteikšanas metodi;
- 3) novērtēt ikdienā lietoto *H.pylori* diagnostisko testu precizitāti kuņģa gļotādas atrofijas gadījumā;
- 4) noskaidrot iespējamo fizioloģisko parametru (ķermeņa masas indekss, ķermeņa virsmas laukums, kopējais asins tilpums) saistību ar biomarķieriem

(pepsinogēns I, pepsinogēns II, pepsinogēnu I/II attiecība, gastrīns 17, stimulētais gastrīns 17);

- 5) analizēt kuņģa gļotādas atrofijas reversibilitātes iespējas pēc veiksmīgas *H.pylori* izskaušanas terapijas, izmantojot biomarķieru diagnostikas metodi.

1.5. Aizstāvēšanai izvirzītās hipotēzes

1. Seroloģiskie biomarķieri – pepsinogēns I, pepsinogēns II, pepsinogēna I/II attiecība, gastrīns 17, stimulētais gastrīns 17 un *H.pylori* antivielu līmenis asinīs – ir precīzi kuņģa atrofijas diagnostikā.

2. Gastroenterologam un ģimenes ārstam biomarķieru pepsinogēns I un pepsinogēnu I/II attiecības līmeņa noteikšana asinīs ir praktiska metode, kas var neinvazīvi kontrolēt atrofiska gastrīta aktivitāti ārstu ikdienas praksē.

2. Teorētiskais pamatojums

2.1. Atrofisks gastrīts un kuņģa vēža risks

Par spīti faktam, ka atrofiskais gastrīts ir vissvarīgākais un neatkarīgais riska stāvoklis kuņģa vēža noteikšanā (Sipponen, Kekki et al. 1985, Correa, Haenszel et al. 1990), vēl joprojām kuņģa vēža risks paaugstinās proporcionāli atrofiska gastrīta stadijai un pakāpei. Tas ir diagnosticējams aptuveni 45–90 reizes vairāk pacientiem ar smagas pakāpes atrofisku gastrītu nekā kuņģa vēža risku pētījuma dalībniekiem ar veselu kuņģi (nav gastrīta, nav atrofijas, nav metaplāzijas) (Sipponen, Kekki et al. 1985).

Papildinot iepriekš minēto, daļa pētījumu apliecina, ka atrofisks gastrīts attīstās tikai pētījuma dalībniekiem ar *H.pylori* infekciju, liekot secināt, ka kuņģa vēža un atrofiskā gastrīta saistība ir cieša, galvenokārt *H.pylori* gastrīta gadījumā. Aptuveni pusei *H.pylori* inficētu cilvēku dzīves laikā attīstīsies vismaz kādas pakāpes vai tipa atrofisks gastrīts (Valle, Kekki et al. 1996, Trey, Marks et al. 1997, Maaroos, Vorobjova et al. 1999).

Analizējot šo problēmu, ir svarīgi pieminēt patologa profesora P.Sipponena un viņa pētnieku grupas endoskopiju un patoloģiskās morfoloģijas pētījuma datus, kuros

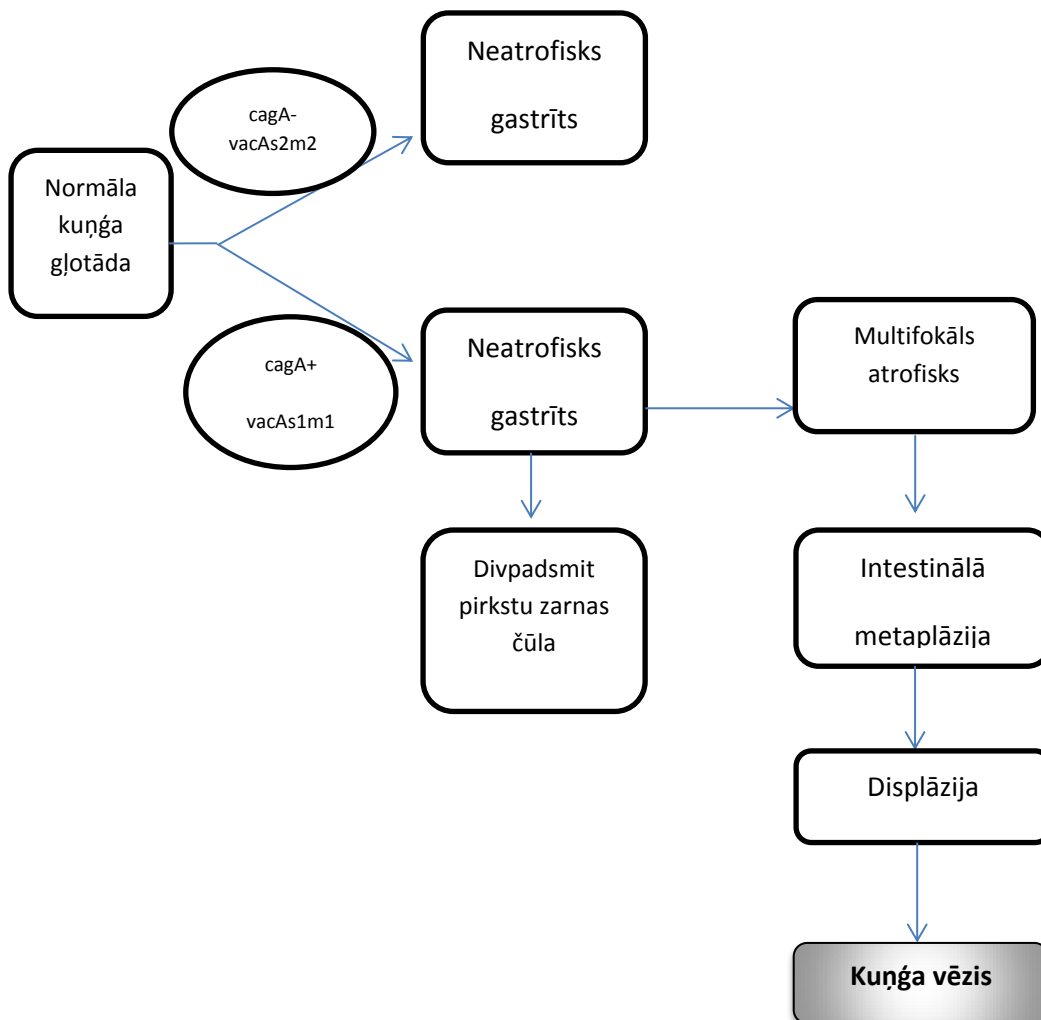
viņš norāda, ka augšējās endoskopijas laikā pētījuma dalībniekiem ar vidējas vai smagas pakāpes atrofisku gastrītu, rūpīgi ievācot kuņģa gļotādas paraugus un veicot to mikroskopisko analīzi, vismaz minimālas kuņģa vēža vai pirmsvēža stāvokļa (adenoma, displāzija/gļotādas neoplāzija) gļotādas izmaiņas tika atklātas līdz 5% minēto pētījumu dalībnieku (Kuipers, Pals et al. 1996, Varis, Sipponen et al. 2000). Profesors P.Sipponens piemin, ka uzbrūkoša kuņģa adenokarcinoma, diagnosticēta „asimptomātiskā” stadijā (t.i., tai nav brīdinošu vai specifisku simptomu), pacientiem ar atrofisku gastrītu ir ārstējama 70–80% gadījumu (Varis, Sipponen et al. 2000). Šie dati norāda, ka, mērķtiecīgi ievērojot diagnostiskos un terapeitiskos „riska” pasākumus, „asimptomātiskiem” pacientiem var uzlabot rezultātus kuņģa vēža slimības ārstēšanā.

Kuņģa vēža risks ir zems cilvēkiem ar veselu kuņģa gļotādu, t.sk. arī gados vecāku indivīdu populācijā. Tomēr daudzfaktoru analīzē, kur atrofiskais gastrīts ir modeļa parametrs, vecums nav neatkarīgs riska faktors saslimstībā ar kuņģa vēzi, neskatoties uz to, ka vēža saslimstība pieaug ar vecumu. To savās atziņās apstiprina arī P.Sipponens un M.Keki, norādot, ka multifaktoriālā analīzē, kurā viens no analizējamiem faktoriem ir atrofisks gastrīts, vecums tiek uzskatīts par zināmu riska faktoru kuņģa vēža attīstībā un to apstiprina arī pētījumi: vēža sastopamība palielinās proporcionāli vecumam (Sipponen, Kekki et al. 1985).

2.2. Kuņģa vēža attīstība (karcinoģenēze)

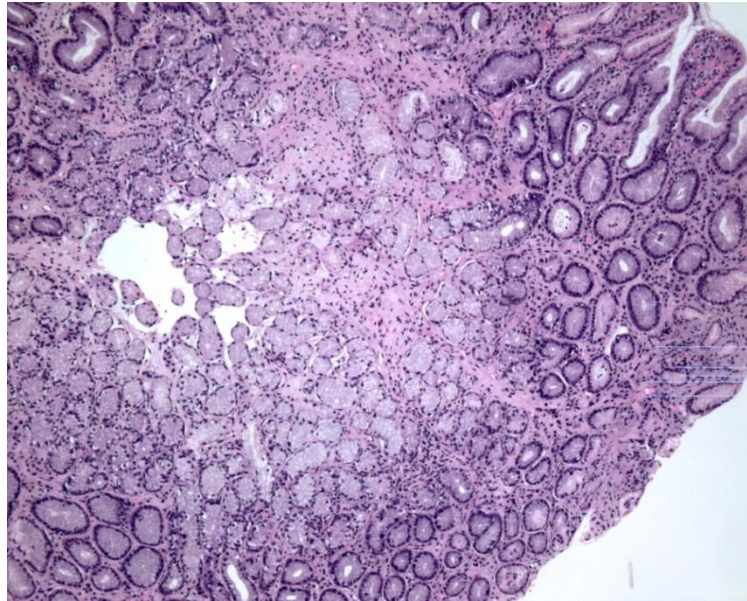
Pamatojoties uz 1962. gada Kali pilsētas (Kolumbijā) apkopotajiem populācijas vēža reģistra datiem, 1975.gadā amerikānis Pelajo Korrea pirmo reizi publicēja kuņģa vēža karcinoģenēzes modeli (Correa, Haenszel et al. 1975), kas postulēja, ka kuņģa vēža intestinālais tips ir kuņģa gļotādas progresīvo izmaiņu rezultāts, kas sākas ar hronisku gastrītu, turpinās kā multifokāls atrofisks gastrīts, kam seko intestināla metaplāzija. Šis kuņģa vēža attīstības modelis tika precizēts 1988. un 1992.gadā (Correa 1988, Correa 1992), kurā tika noteikti šādi soļi: normāla kuņģa gļotāda → virspusējs gļotādas gastrīts (vēlāk pārdēvēts par neatrofisku gastrītu) (Dixon, Genta et al. 1996) → multifokāls atrofisks gastrīts bez intestinālās metaplāzijas → pilnīgs intestinālās metaplāzijas (tievās zarnas) tips → nepilnīgs intestinālās metaplāzijas (resno zarnu) tips → zemas pakāpes displāzija (zemas pakāpes neinvazīva neoplāzija)

→ augstas pakāpes displāzija (augstas pakāpes neinvazīva neoplāzija) → adenokarcinoma (1.attēls).



1. attēls. Pirmsvēža stāvokļu secīga posmu kaskāde

Neizmainīta kuņģa gļotāda var ietvert tikai nelielu izsvaidītu mononukleāro iekaisumu šūnu skaitu.



2.attēls. Neizmainīta kuņģa gļotāda

Gastrītam raksturīgs palielināts mononukleāro leukocītu skaits, kas liecina par hronisku iekaisumu. Tāpat gastrītam raksturīga arī polimorfonukleāro neitrofilu infiltrācija, kas liecina par akūtu iekaisumu gļotādā. Akūta iekaisuma laikā notiek strukturālas izmaiņas asinsvadu sienās un mikrovidē ap asinsvadiem: plazmas proteīnu un leukocītu ekstravazācija, migrācija uz bojājuma vietu un fagocitoze.

Visbiežākais gastrīta rašanās cēlonis ir *H.pylori* infekcija, un iekaisuma smagumu nosaka tas, ar kāda celma baktēriju ir notikusi inficēšanās. Polimorfonukleārā neitrofilo leukocītu infiltrācija parasti ir saistīta ar *H.pylori* infekciju. Abu – mononukleāro un polinukleāro – leukocītu infiltrāciju kuņģa gļotādā var novērot akūta iekaisuma gadījumā, kuru bieži var pavadīt mikroabscesu veidošanās.

Akūta iekaisuma iznākums ir procesa uzsūkšanās (izveseļošanās), fibroze vai hronisks iekaisums.

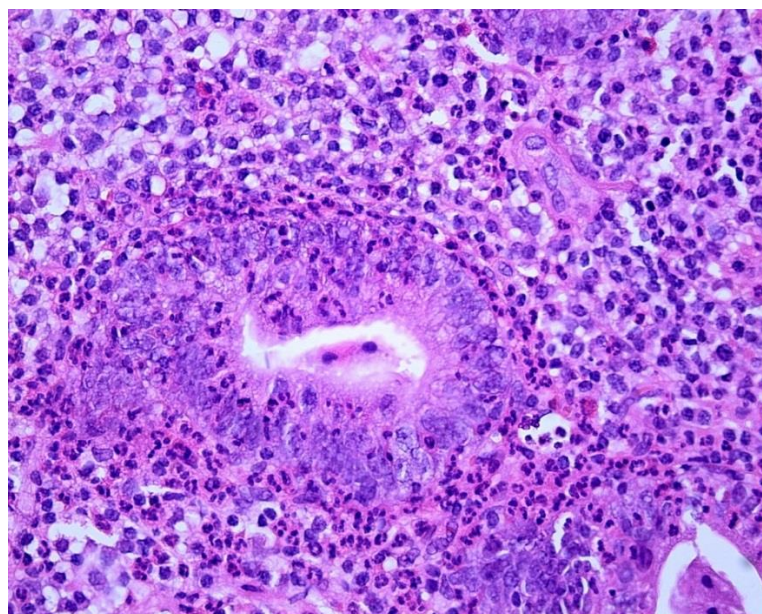
Hronisks iekaisums ir ieilgusi iekaisuma reakcija, kad aktīvs iekaisums, audu destrukcija un bojāto audu atjaunošanās notiek vienlaicīgi.

Hronisks gastrīts var ne tikai sekot aktīvam gastrītam, bet arī izpausties kā neaktīva, asimptomātiska reakcija uz kairinātāju persistējošas infekcijas, ilgstošas toksisku aģentu iedarbības vai autoimūnu procesu dēļ. Hroniska iekaisuma perēklim raksturīga mononukleāro šūnu – makrofāgu, limfocītu, plazmas šūnu –, nevis neitrofilu infiltrācija. Iekaisuma perēklī notiek šūnu nekroze, savukārt bojātie audi

hroniska procesa gadījumā angiogēnēzes un fibrozes rezultātā tiek aizstāti ar saistaudiem.

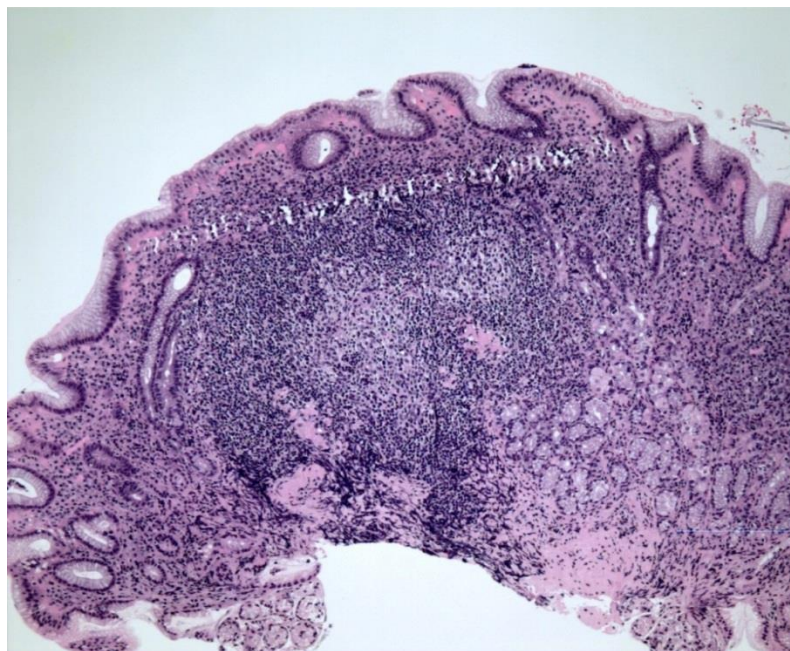
Hroniska iekaisuma laikā, atbrīvojoties lielam daudzumam bioloģiski aktīvu vielu, tiek izjaukts līdzsvars starp šūnu proliferāciju un apoptozi, kas izraisa nekontrolētu šūnu dalīšanos un transformētu šūnu vairošanās iespēju. Aktivēti makrofāgi un limfocīti ir lielākais proinflatamoro citokīnu, augšanas faktoru un angiogēnēzes stimulatoru avots. Citokīni, hemokīni un augšanas faktori mijiedarbojas ar specifiskiem šūnas virsmas receptoriem, šī mijiedarbība dod signālu šūnu proliferācijā iesaistītiem gēniem un ietekmē ļaundabīgi izmainīto šūnu dzīvotspēju, neoangiogēzi un audzēja šūnu migrāciju apkārtējos audos (Schottenfeld and Beebe-Dimmer 2006).

Hroniska iekaisuma laikā noritošā fagocitozes procesā radušies metabolisma produkti veicina pastiprinātu brīvo radikāļu veidošanos, kas spēj bojāt DNS un šūnu membrānu. Iekaisuma procesā iesaistītās šūnas izdala daudz bioloģiski aktīvu vielu (prostaglandīnus, arahidonskābes metabolītus, leukotriēnus), kas spēj ietekmēt kancerogēzi. Aktivētu iekaisuma šūnu un stromas elementu radītājā mikrovidē varētu ātrāk noritēt proliferējošu cilmes šūnu neoplastiska transformācija un turpmāka invāzija apkārtējos audos (Dvorak 2003).



3.attēls. Aktīvs hronisks kuņģa vārtnieka daļas gastrīts

Viena no hroniska gastrīta morfoloģiskām iezīmēm, kas saistīts ar *H.pylori* infekciju, ir limfoīdo folikulu sakopojumi (Correa and Piazeolo 2012).



4.attēls. Aktīvs hronisks gastrīts kuņģa vārtnieka daļā ar limfoīdiem sakopojumiem

Iekaisuma izmaiņas var pavadīt visu pirmsvēža kaskādes procesu, bet to intensitāte samazinās, procesam attīstoties. Kuņģa gļotādas iekaisums, kurā saglabājušies kuņģa gļotādas dziedzeri, tiek definēts kā gastrīts bez atrofijas pazīmēm. Minētais bojājumu iznākums seko epidemioloģiskam cēloņsakarību modelim, kuru ietekmē 3 etioloģiski faktori (Wroblewski, Peek et al. 2010):

- 1) infekcijas aģents;
- 2) slimnieku ģenētiskā uzņēmība;
- 3) apkārtējā vide.

Gastrīts bez atrofijas var tikt izārstēts, atbrīvojot kuņģa gļotādu no *H.pylori* infekcijas. Pretējā gadījumā tas var attīstīties divējādi: tas paliek kā gastrīts bez atrofijas, vai, gastrītam progresējot, rodas atrofija, galvenokārt bojājot kuņģa gļotādas dziedzerus – līdz pat dziedzeru eventuālai izžušanai. Jautājums – kāda būs gastrīta attīstība: vai tas iekļūs pirmsvēža procesā vai neiekļūs? Atšķirīgo *H.pylori* celmu klātesamība, inficējoties ar mikroorganismu, ir zināms noteicošais faktors pirmsvēža attīstības procesā. *H.pylori*, kas izdala vakuolizācijas citokīnu (*vacA*) un citokīna gēna asociēto olbaltumvielu (*cagA*), ir saistīts ar pirmsvēža kuņģa gļotādas bojājumu un kuņģa vēža attīstību, savukārt gastrīts bez atrofijas, kas saistīts ar *cagA* un *vacA*

negatīvu mikroorganismu, nepalielina kuņģa vēža attīstības risku (Uemura, Okamoto et al. 2001).

Turpmāko kuņģa vēža progresiju uz hroniska kuņģa gļotādas iekaisuma fona veicina vēža šūnu un imūnšūnu kompleksā mijiedarbība. Tādas bioloģiski aktīvas vielas kā audzēja nekrozes faktors-alfa, aktīvie skābekļa savienojumi, IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, nukleārais faktors κB, hipoksijas inducētais faktors, ciklooksigenāze-2, matricas metālproteināze-9 un citas veicina ļaundabīgo šūnu izdzīvošanu un augšanu, kā arī angiogēnēzi, kas īpaši nepieciešama audzēja progresijas fāzē (O'Byrne and Dalglish 2001, Schottenfeld and Beebe-Dimmer 2005).

2.3. Kuņģa gļotādas atrofija un tās klasifikācija

1990.gadā pasaules gastroenterologu kongresā Sidnejā (Austrālijā) tika paziņota un 1991.gadā publicēta (Price 1991) Sidnejas sistēmas gastrīta klasifikācija. Laika gaitā šī klasifikācija tika nedaudz mainīta un papildināta, taču saglabāti 3 gastrīta pamatveidi:

- erozīvs hemorāģisks gastrīts;
- nespecifisks neerozīvs gastrīts (hronisks gastrīts);
- specifisks gastrīts.

Erozīvs hemorāģisks gastrīts redzams AGE eroziju un asinsizplūdumu veidā, kas visbiežāk veidojas stresa gadījumā, medikamentu vai toksisku vietu ietekmē, asinsrites traucējumu vai citas gļotādas traumas rezultātā.

Specifisks gastrīts, kas attīstās imūndeficīta pacientiem, kā arī citas sistēmiskas slimības gadījumā, sastopams daudz retāk.

Nespecifisks (neerozīvs) gastrīts

Nespecifiska gastrīta galvenais un izšķirošais cēlonis ir *H.pylori* infekcija. Galvenie šī gastrīta etiopatogēniskie faktori:

- *H.pylori* infekcija;
- autoimūns process:
 - ✓ difūza kuņģa korpusa atrofija,
 - ✓ limfocitārs gastrīts;
- reakīvs iekaisums čūlas vai audzēja tuvumā.

Iedala trīs nespecifiska gastrīta veidus:

- difūzs atrofisks kuņģa korpusa daļas gastrīts;
- multifokāls atrofisks gastrīts;
- difūzs vārtnieka daļas gastrīts.

Jebkurš no šiem gastrīta veidiem lielākā vai mazākā mērā skar visu kuņģa gļotādu, taču visizteiktākos gļotādas bojājumus katrs izraisa raksturīgās kuņģa daļās. Difūza atrofiska kuņģa korpusa gastrīta gadījumā process sākas kuņģa proksimālās daļās, un šajās daļās novērojami šim gastrīta veidam vissmagākie gļotādas bojājumi. Multifokāla atrofiska gastrīta gadījumā iekaisums sākas uz robežas starp kuņģa korpusa un vārtnieka daļas gļotādu (mazā kuņģa izliekuma daļā) un pamazām izplatās uz pārējām kuņģa daļām. Savukārt difūza vārtnieka daļas gastrīta gadījumā iekaisums sākas un pārsvarā persistē kuņģa vārtnieka daļas gļotādā (Skuja, Danilāns et al. 1999).

Kuņģa gļotādas atrofija tiek definēta kā kuņģa gļotādas dziedzeru skaita samazināšanās vai izžušana. Dziedzeru skaita samazināšanās ietekmē sekretorās funkcijas un traucē normālu fizioloģisko procesu norisi kuņģa gļotādā. Kuņģa korpusa atrofijas rezultāts ir zema sālsskābes izdalīšanās, turpretim kuņģa vārtnieka daļas atrofijas rezultātā pavājinās G-17 izdalīšanās. Atrofiska gastrīta gadījumā atgriezeniskās saites kontrolējošās sālsskābes un pepsīna sekrēcija caur gastrīna saiti ir bojāta. Ja atrofija ir kuņģa vārtnieka daļā, var iestāties hipohlorhidrija vai pat ahlorhidrija, kā arī hipo- vai hipergastrinēmija.

Normālo dziedzeru audu zudums kuņģa gļotādā ir pirmais specifiski atpazīstamais posms pirmsvēža kaskādē. Parasti tas ir ilgstoša kuņģa gļotādas iekaisuma procesa rezultāts, kas pārtop multifokālās (perēklainās) gļotādas uzbūves izmaiņās, dodot iespēju sākt attīstīties multifokālam atrofiskam gastrītam. Atrofijas sakopojumi (centri) ir novērojami gan kuņģa gļotādas vārtnieka daļā, gan korpusa daļā, un to paplašināšanās progresē ar laiku (Correa, Cuello et al. 1970). Kuņģa gļotādas dziedzeru skaita samazinājums var turpināties ar gļotādas saistaudu slāņa fibrozi.

2.3.1. Difūzs atrofisks kuņģa korpusa daļas gastrīts

Difūza atrofiska gastrīta izcelsmes pamatā ir autoimūna reakcija, kas vērsta pret parietālām šūnām un iekšējo faktoru – glikoproteīnu. Šo gastrītu, tāpat kā pārējos divus atrofiska gastrīta veidus, izraisa *H.pylori*, bet, lai attīstītos difūzs atrofisks

kuņģa korpusa gastrīts, jābūt izmainītai organisma imūnsistēmai. Kuņģa gļotādas bojājums, kas saistīts ar ļaundabīgo anēmiju un bieži novērojams Skandināvijas un Ziemeļeiropas populācijā, tiek saukts par autoimūno gastrītu jeb A tipa gastrītu un biežāk novērojams sievietēm. Šis ir smagas pakāpes gastrīts, kam raksturīga kuņģa dziedzeru difūza atrofija un hipohlorhidrija ar neizmainītu kuņģa vārtnieka daļas gļotādu. Iekaisums kuņģa gļotādā progresē strauji, un jau 8–10 gadu periodā rodas kuņģa korpusa gļotādas atrofija un līdz ar to izzūd tur esošās parietālās šūnas. Parietālās šūnas sekretē sālsskābi un iekšējo faktoru, kas nodrošina B₁₂ vitamīna uzsūkšanos. Tāpēc raksturīgās šī gastrīta pazīmes ir sālsskābes sekrēcijas zudums, kam vēlāk pievienojas B₁₂ vitamīna deficīta anēmija.

Šis gastrīta veids netiek uzskatīts par pirmsvēža kaskādes posmu. Difūzs atrofisks gastrīts bieži klīniski manifestējas kopā ar citām autoimūnām saslimšanām, piemēram, Hašimoto tiriodītu un *vitiligo*, kā arī ar B₁₂ vitamīna deficīta anēmiju.

Difūzs atrofisks gastrīts sīkāk tiek iedalīts divās formās:

- aktīvā formā, kam galvenokārt morfoloģiski raksturīga periglandulārā limfocītu infiltrācija ar lokālu kuņģa korpusa daļas destrukciju un parietālo šūnu hipertrofiju;

- „izdegusi” forma, kura ietver pilnīgu parietālo šūnu atrofiju ar zemas pakāpes hronisku infiltrāciju.

2.3.2. Multifokāls atrofisks gastrīts

Multifokāls atrofisks gastrīts jeb B tipa gastrīts (MAG) parasti noris asimptomātiski un lokalizējas gan kuņģa korpusa un dibena, gan kuņģa vārtnieka daļā. Galvenais cēlonis šī gastrīta izcelsmē ir *H.pylori* infekcija. Parasti infekcija tiek iegūta bērnībā, un, ja *H.pylori* netiek izskausta, tā var progresēt.

H.pylori gadījumā hronisks gastrīts un kuņģa gļotādas atrofija sākotnēji parādās kuņģa vārtnieka un leņķa daļā, un tikai tad atrofija attīstās kuņģa korpusa un kardiijas daļās (Kimura, Satoh et al. 1996). Atrofijas robeža parasti saredzama ikdienas AGE. Tā var palielināties ar laiku, visbeidzot atrofisks gastrīts var pārņemt visu kuņģa gļotādu (Kimura, Satoh et al. 1996).

MAG tā attīstības sākumposmā nav iespējams šķirt no difūza vārtnieka daļas gastrīta, jo abos gastrīta gadījumos raksturīgs virspusējs kuņģa distālās daļas iekaisums.

Iekaisums sākas, un maksimālās pārmaiņas notiek kuņģa leņķa apvidū. Slimības sākumā novērojams virspusējs iekaisums, kas šajā periodā asociējas ar palielinātu sālsskābes sekrēciju. Slimībai progresējot, novērojams normālo dziedzeru audu zudums kuņģa gļotādā, kas ir pirmais specifiski atpazīstamais posms pirmsvēža kaskādē. Parasti tas ir ilgstošs kuņģa gļotādas iekaisuma procesa rezultāts, kas virzās pārtapt multifokālā (perēkļainā) gastrītā, radot iespēju sākt attīstīties tā sauktajam multifokālajam atrofiskajam gastrītam. Atrofijas sakopojumi (perēkļi) ir novērojami gan kuņģa gļotādas vārtnieka daļā, gan korpusa daļā, un to paplašināšanās laika gaitā progresē (Correa, Cuello et al. 1970). Kuņģa gļotādas dziedzeru skaita samazinājums var turpināties ar gļotādas saistaudu slāņa fibrozi.

Agrīnās attīstības stadijās vārtnieka gļotādas iekaisums visvairāk bojā viena veida endokrīnās šūnas – tā sauktās D šūnas, kas producē somatostatīnu. Somatostatīns ir gastrīnu veidojošo šūnu (G šūnu) inhibitors. Prevalējoša D šūnu bojājuma dēļ gastrīnu producējošās šūnas netiek kavētas, un tās sāk intensīvi izstrādāt gastrīnu, attīstās hipergastrinēmija. Atrofiska gastrīta gadījumā atgriezeniskās saites kontrolējošās sālsskābes un pepsīna sekrēcija caur gastrīna saiti ir bojāta. Sālsskābes hipersekrēcijas apstākļos gastrīna izdale tiek kavēta, tāpēc agrīnam vārtnieka gļotādas iekaisumam raksturīga neliela hipergastrinēmija uz saglabātas vai nedaudz palielinātas sālsskābes sekrēcijas fona (Skuja, Danilāns et al. 1999).

Kuņģa gļotādas atrofija tiek definēta kā normālo kuņģa gļotādas dziedzeru skaita samazināšanās. Minētā dziedzeru skaita samazināšanās ietekmē sekretorās funkcijas un traucē normālu fizioloģisko procesu norisi kuņģa gļotādā. Kuņģa korpusa atrofijas rezultāts ir zema sālsskābes izdalīšanās, turpretim kuņģa vārtnieka daļas atrofijas rezultātā pavājinās G-17 izdalīšanās (Vaananen, Vauhkonen et al. 2003).

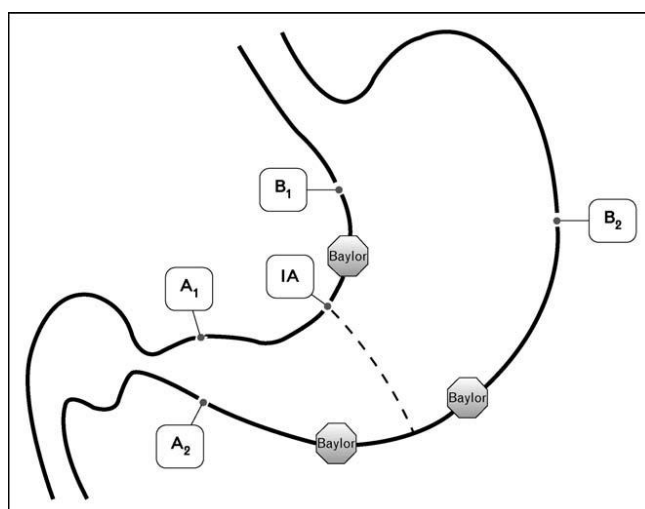
2.3.3. Difūzs vārtnieka daļas gastrīts

Šī gastrīta gaita ir labvēlīga – virspusējs iekaisums persistē gadiem ilgi, un – atšķirībā no multifokāla atrofiska gastrīta – gļotādas atrofija rodas reti vai nerodas nemaz. Šis gastrīta veids neasociējas ar metaplāziju un displāziju. Difūzs vārtnieka daļas gastrīts ir viens no B tipa gastrīta veidiem.

Kuņģa gļotādas morfoloģiskā novērtēšana

Patlaban praksē kuņģa gļotādas stāvokļa morfoloģiskai izvērtēšanai tiek izmantota atjaunotā Sidnejas sistēma (Dixon, Genta et al. 1996), kas nosaka šādu kuņģa gļotādas paraugu paņemšanas shēmu (skatīt 5.attēlu) AGE laikā:

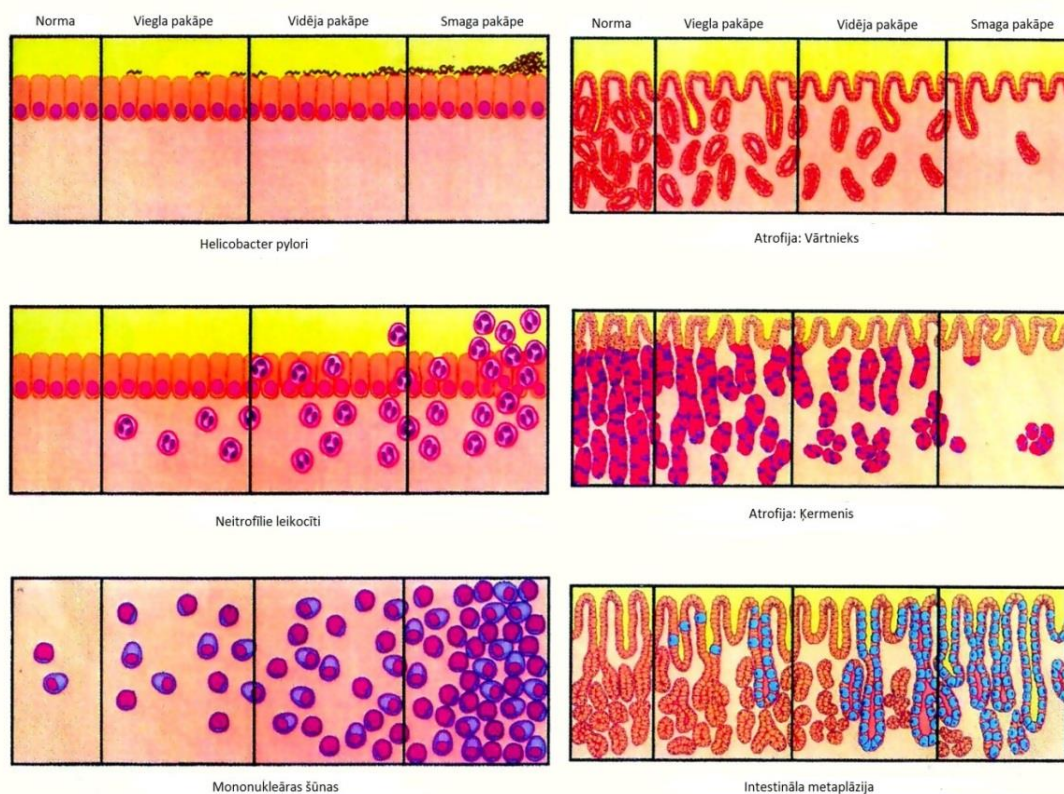
- divi paraugi no kuņģa korpusa daļas (viens paraugs no lielā un viens – no mazā kuņģa izliekuma (B1-B2));
- divi paraugi no kuņģa vārtņieka daļas (viens paraugs no lielā un viens – no mazā kuņģa izliekuma (A1-A2));
- viens paraugs no kuņģa leņķa daļas (IA).



5. attēls. Atjaunotās Sidnejas sistēmas kuņģa gļotādas paraugu ņemšanas vietas

Sidnejas sistēma un tās atjaunotā (Hjūstonas) versija (Dixon, Genta et al. 1996) kuņģa gļotādas bojājumus iedala stadijās, kas palīdz patologiem graduēt dažādu (iekaisums, aktivitāte, metaplāzija, *H. pylori*) iekaisušā kuņģa slimību smagumu. Dažādi gastrītu fenotipi saistīti ar atšķirīgu vēža risku, kuņģa atrofijas izplatība korelē ar vēža sākuma risku (Rugge 2007). Pirmsvēža kuņģa bojājumu veids un pakāpe tiek klasificēti pēc atjaunotās Sidnejas sistēmas ar šādu punktu skalu, kas shematiski attēlota 6.attēlā:

- 0 (neizmainīta kuņģa gļotāda),
- 1 (viegla pakāpe),
- 2 (vidēja pakāpe),
- 3 (smaga pakāpe).



6.attēls. Kuņģa bojājumu un pakāpes analoģu skala pēc atjaunotās Sidnejas sistēmas

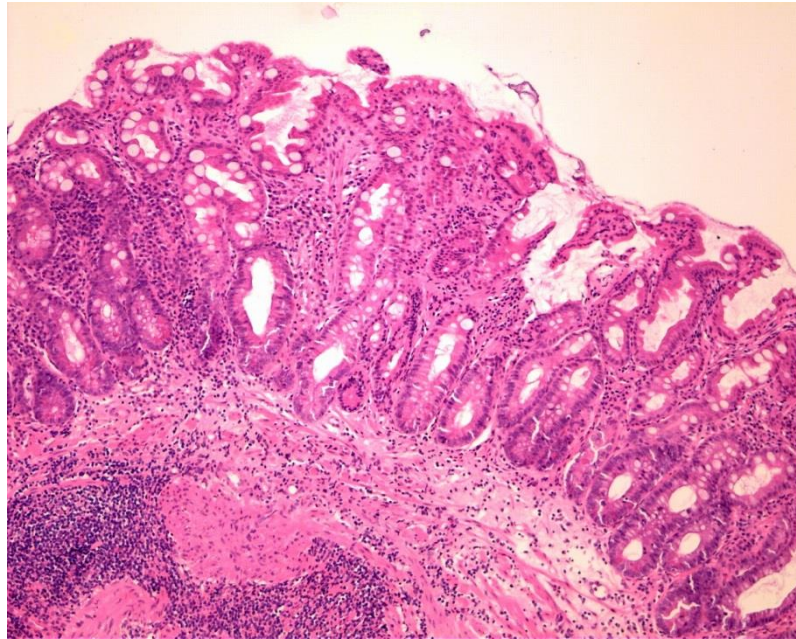
2008. gadā starptautiskā gastroenterologu un patologu grupa izstrādāja kuņģa gļotādas atrofijas stadiju sistematizēšanu (OLGA sistematizēšana), atspoguļojot atrofisku gastrītu augšējo endoskopiju kuņģa gļotādu paraugos no kuņģa vārtnieka un korpusa daļas (Rugge, Correa et al. 2008, Rugge, de Boni et al. 2010). OLGA sistēma dala pacientus piecās stadijās (0–IV), vadoties pēc kuņģa gļotādas atrofiska gastrīta histoloģiskā novērtējuma. Daudzcentru OLGA pētījumā novērots, ka III un IV stadija nozīmīgi ir saistītas ar palielinātu kuņģa vēža risku (Sipponen, Vauhkonen et al. 2005). Vienlaicīgi OLGA sistēmas izvirzītā stadiju sistematizēšana ticami korelē ar plazmas biomarkieru līmeņiem plazmā. PGI/II attiecība samazinās līdz ar sistēmas OLGA stadiju palielināšanos (no 0 līdz IV) (Rugge, de Boni et al. 2010).

1.tabula. OLGA atrofiju stadiju raksturojums

		Kuņģa korpusa daļa			
Kuņģa vārtņieka un leņķa daļa	Atrofija pēc Sidnejas klasifikācijas	Nav atrofijas (korpusā)	Viegla atrofija (korpusā)	Vidēji smaga atrofija (korpusā)	Smaga atrofija (korpusā)
	Nav atrofijas (vārtņieka un leņķa rajonā)	0	I	II	II
	Viegla atrofija (vārtņieka un leņķa rajonā)	I	I	II	III
	Vidēji smaga atrofija (vārtņieka un leņķa rajonā)	II	II	III	IV
	Smaga atrofija (vārtņieka un leņķa rajonā)	III	III	IV	IV

* Tabula kopēta no Rugges et al raksta (Rugge, Meggio et al. 2007)

Lai arī pašlaik zinātniskā literatūrā kuņģa gļotādas atrofijas smaguma stadiju klasificēšanai bieži tiek izmantota OLGA atrofijas stadiju klasifikācija, kā zelta standarts atrofijas smaguma un lokalizācijas raksturojumā tiek izmantots atjaunotās Sidnejas sistēmas gastrīta iedalījums.



7.attēls. Atrofisks kuņģa gļotādas gastrīts ar intestinālo metaplāziju kuņģa vārtnieka daļā

Pētījumos, kur kuņģa gļotāda tiek izvērtēta ar kuņģa gļotādas paraugu palīdzību, ir risks nepaņemt tieši bojātās gļotādas daļas paraugus. Turpretī PGI, PGII un PGI/II attiecības noteikšana asinīs ļauj paredzēt gļotādas atrofiju kuņģa korpusa daļā, neveicot AGE (Samloff, Varis et al. 1982, Kekki, Samloff et al. 1991).

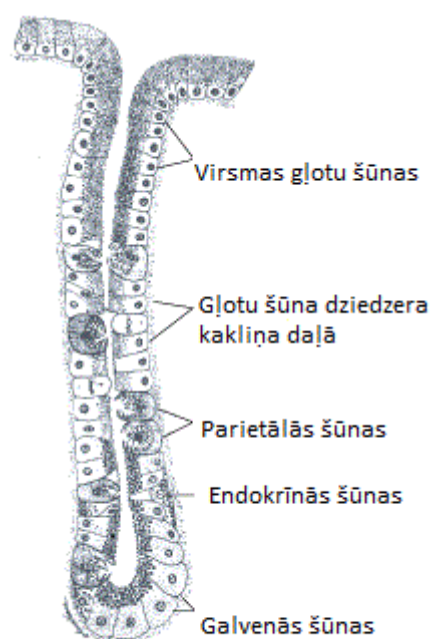
2.4. Pepsinogēnu un gastrīna fizioloģija

2.4.1. Pepsinogēns I un II

Pepsinogēns ir pepsīna proenzīms (neaktīvā formā). Pamatojoties uz elektroforetiskajām un imunoloģiskajām īpašībām, tos iedala PGI (pepsinogēns A) un PGII (pepsinogēns C) (Hersey 1989). Pepsinogēna molekulmasa ir 42000 Da, tam ir trīs disulfīdsaites, un tā izoelektriskais punkts ir 3,7. Pepsinogēns pārvēršās pepsīnā vidē, kurā pH ir mazāks nekā 5, kad selektīvas proteolīzes rezultātā no tā N-termināla gala tiek atšķelts 44-47 aminoskābju garš fragments (Tang 1979). Tam seko konformācijas pārmaiņa, un tās rezultātā veidojas enzīma aktīvais centrs, kuram pievienojas 8 aminoskābju gari peptīdu fragmenti – enzīms ir aktīvajā pepsīna formā. Pepsīna molekulmasa ir 35000 Da, un izoelektriskais punkts ir <1. Pepsīns ir svarīgs enzīms, kurš tiek izdalīts kuņģa lūmenā. Pepsīns ir viena no vissvarīgākajām

proteāzēm, kuras ir atbildīgas par olbaltumvielu šķelšanu kuņģa zarnu traktā. Pēc savas dabas pepsīns ir endopeptidāze (enzīms, kas šķeļ iekšējas peptīdasaites), kas ir aktīva skābajā vidē (pH 1,5-5,0) (Scott, Stear et al. 1995).

PGI galvenokārt tiek veidots un sekretēts no īsteno dziedzeru galvenajām šūnām un nelielā daudzumā no kuņģa dibena dziedzeru kakliņa gļotu šūnām (8.attēls). Savukārt PGII veido un sekretē arī citu audu šūnas: kardiālo dziedzeru, pilorisko dziedzeru, Brunera dziedzeru un prostatas dziedzeru šūnas (Hersey 1989).



Īstenais kuņģa dziedzeris

8.attēls. Īstenais kuņģa dziedzeris

Pēc sintēzes PGI un PGII granulu veidā tiek uzglabāti šūnās. Pepsinogēnu sekrēciju stimulē holīnerģiska stimulācija (vagālie refleksi), netiešā veidā gastrīns u.c. Pepsinogēni galvenokārt tiek sekretēti kuņģa lūmenā, kur tie skābes ietekmē pārvēršas aktīvajā formā – pepsīnā un piedalās gremošanas procesos, bet nelielā daudzumā pepsinogēni nonāk arī asinīs (~1%). No asinīm pepsinogēni tiek filtrēti, reabsorbēti un šķelti nierēs. Veseliem cilvēkiem PGI un PGII koncentrāciju var noteikt asinīs, bet PGI koncentrāciju – arī urīnā (Plebani 1993).

Tā kā PGI un PGII producējošas šūnas atrodas dažādās kuņģa gļotādas daļās, to koncentrāciju izmaiņas var norādīt uz procesa lokalizāciju. Izvērtējot kuņģa gļotādas

stāvokli, ir svarīgi pievērst uzmanību ne tikai PGI un PGII koncentrācijām, bet arī to attiecībai (PGI/II), kas veselam cilvēkam ir >3.

2.4.2. Gastrīns 17

Gastrīns 17 ir 17 aminoskābju garš peptīds, amidēts C-terminālajā galā. Gastrīns un holecistokinīns ir vienīgie gastrīnu saimes pārstāvji. Gastrīnu producē G šūnas, kuras galvenokārt atrodas kuņģa vārtņiekā, bet nelielā daudzumā ir arī divpadsmit pirkstu zarnā un aizkuņģa dziedzerī. Gastrīnu var sintezēt arī daži endokrīnie audzēji, piemēram, gastrinomas Ellisona-Zolingerā sindroma gadījumā.

Gastrīna gēns, kas tiek lokalizēts 17q21, kodē vairākus produktus. Preprogastrīns tiek sintezēts graudainā endoplazmaiskajā tīklā un sastāv no 101 aminoskābes, kas vēlāk pārtop par progastrīnu. Goldži kompleksā progastrīns ir „ieslēgts” transporta vezikulās. Vezikulās progastrīns tiek modificēts endopeptidāžu un karboksipeptidāžu ietekmē, un rezultātā veidojas gastrīna molekula ar glicīna molekulu C-terminālajā galā. Peptidil-alfa-amidējošā monooksigenāzes katalizētajā reakcijā notiek glicīna peptīda amidēšana un veidojas amidētais gastrīns. Visi minētie enzīmi ir aktīvi tieši G šūnās, savukārt endokrīnos audzējos tie nav aktīvi.

Gastrīna izdalīšanos no G šūnām stimulē bombezīns (gastrīna atbrīvotāj-peptīds).

Amīni paaugstina pH G šūnu transporta vezikulās, kas traucē lizīna-lizīna saišu līzi, un pārsvarā tiek sekretēts gastrīns 17 un gastrīns 34, kuram pussabrukšanas periods ir 5 reizes garāks par G-17.

Gastrīna funkcijas

1. Pēc maltītes kuņģa skābes sekrēciju aktivē pastiprināta gastrīna izdāle. Tiek uzskatīts, ka gastrīns paaugstina histamīna sintēzi un izdāli no enterohromafīnām šūnām. Histamīns stimulē skābes izdāli no parietālām šūnām (Dockray 2004).

2. Gastrīns stimulē kuņģa epitēlija šūnu, parietālo šūnu un enterohromafīno šūnu (ECL) proliferāciju (Dockray 2004).

Hipohlorhidrija un ahlorhidrija

G šūnu spēju sekretēt gastrīnu kavē kuņģa skābe, tādēļ ar samazinātu kuņģa skābes sekrēciju paaugstinās cirkulējoša gastrīna līmenis. Paaugstināts skābes līmenis pastiprina vārtnieka D šūnu sintezēta somatostatīna izdali, kas parakrīni inhibē gastrīna sintēzi un izdali G šūnās. Viens no spilgtākiem piemēriem ir B12 vitamīna deficīta anēmija, kur ahlorhidrija dažu gadu laikā izraisa gastrīna līmeņa paaugstināšanos līdz pat 2000 pmol/L. Līdzīgi efektu var panākt, ilgstoši lietojot protonu sūkņa inhibitorus (PSI). Papildus tam gastrīna līmeni var paaugstināt vagotomija un kuņģa apejas anastomoze.

2.5. Pepsinogēnu un gastrīna patoloģiskā fizioloģija

Pepsinogēni

Atbilstoši promocijas darbā izvirzītajai hipotēzei PGI tests un PGI/II attiecība tiek rekomendēts kuņģa korpusa daļas atrofiska gastrīta noteikšanā (Varis, Kekki et al. 1991, Knight, Wyatt et al. 1996, Kitahara, Kobayashi et al. 1999, Bodger, Wyatt et al. 2001, Korstanje, den Hartog et al. 2002, Mardh, Mardh et al. 2002, Broutet, Plebani et al. 2003, Di Mario, Moussa et al. 2003, Kiyohira, Yoshihara et al. 2003, Miki, Morita et al. 2003, Pasechnikov, Chukov et al. 2004, Urita, Hike et al. 2004, Shiotani, Iishi et al. 2005, Di Mario, Cavallaro et al. 2006, Yanaoka, Oka et al. 2008).

H.pylori infekcijas gadījumā PGII līmenis plazmā palielinās un bieži ir augsts (> 10µg/l) *Helicobacter* gastrīta dēļ. Paaugstināts PGII līmenis plazmā ir papildindikators notiekošajai *H.pylori* infekcijai, tātad tā ir netieša minētās infekcijas aktivitātes pazīme (Di Mario, Cavallaro et al. 2006). Biomarķiera PGII līmenis plazmā var paaugstināties arī citu nozīmīgu kairinātāju, piemēram, nesteroido pretiekaisumu līdzekļu (NSPL), ilgstošas lietošanas rezultātā.

P. Sipponens un D. J. Greihems savā pētījumā ir novērojuši kuņģa korpusa daļas atrofijas histoloģisko pakāpi, kas spēcīgi negatīvi korelē ar skābes izdalīšanos un seruma/plazmas PGI vai PGI/II attiecību līmeņiem (Sipponen and Graham 2007).

Atrofiska gastrīta gadījumā iepriekš normāli funkcionējošas kuņģa gļotādas šūnas un dziedzeri skaitliski samazinās un visbeidzot pavisam izzūd. Atrofisks gastrīts

korpusa daļā, sālsskābes producējošās parietālās šūnas un pepsinogēnu sekretējošās galvenās šūnas var izzust, un līdztekus notiekošajam sekmē kuņģa skābes un pepsinogēnu (pepsīna) sekrēcijas un iekšējo faktoru samazināšanos. Šādu procesu rezultātā kuņģis kļūst hipohlorhidrīks un ar laiku pat ahlorhidrīks. Ja kuņģa atrofija noteikta ar histoloģijas metodi, skābes izdalīšanās samazinājums un plazmas PGI un PGI/II attiecību samazinājums atbilstoši izvirzītajam mērķim ticami labi korelē ar korpusa atrofijas stadiju un pakāpi (Varis and Isokoski 1981, Sipponen, Ranta et al. 2002). Āzijas pētījumi pierāda, ka PGI/II attiecība korpusa atrofijas diagnostikā ir ticamāks tests nekā PGI kā monotests (Dinis-Ribeiro, da Costa-Pereira et al. 2004, Miki, Fujishiro et al. 2009).

Gastrīns 17

Paralēla PGI, PGI/II attiecību un sG-17 noteikšana veido precīzu un apstiprinātu komplektu vai biomarķieru paneli (Gastropanel), kas atspoguļo kuņģa gļotādas iekaisuma stāvokli, atrofiskā gastrīta apjomu un pakāpi (Varis and Isokoski 1981, Sipponen, Valle et al. 1990, Varis, Kekki et al. 1991). Šīs biomarķieru izmaiņas asinīs atspoguļo kuņģa gļotādas struktūras un funkciju izmaiņas (attēls Nr.9). Neizmainītu biomarķieru līmenis asinīs liecina par veselu un neizmainītas struktūras kuņģa gļotādu.

Kuņģa korpusa daļa

		Norma	Gastrīts	Atrofisks gastrīts
Kuņģa vārtnieka daļa	Norma	N		
	Gastrīts		Hp + PGI ↑ G-17 ↑	Hp +/- PGI ↓ G-17 ↑
	Atrofisks gastrīts		Hp + PGI ↑ G-17 ↓	Hp +/- PGI ↓ G-17 ↑

N (Norma) – neizmainīta kuņģa gļotāda; Hp – *H.pylori*; PGI – pepsinogēns I, G-17 – gastrīns 17

9.attēls. Algoritms plazmas biomarķieru saistībai ar neatrofisku *Helicobacter pylori* gastrītu un ar atrofisku gastrītu dažādos kuņģa topogrāfiskos fenotipos

Kuņģa vārtnieka daļas gļotādas atrofijas gadījumā ar līdztekus notiekošo gastrīna sintēzes un G šūnu sekrēcijas samazināšanos G-17 līmenis plazmā ir zems ne tikai tukšā dūšā, bet arī pēc kuņģa gļotādas stimulācijas ar proteīniem bagātu maltīti (den Hartog, Jansen et al. 1988, Sipponen, Valle et al. 1990, Varis, Kekki et al. 1991, Sipponen, Ranta et al. 2002). Zinātnieka P.Sipponena veiktajā pētījumā subjektiem ar neizmainītu kuņģa vārtnieka daļas G šūnu skaitu G-17 līmenis plazmā ievērojami palielinās pēc kuņģa gļotādas stimulācijas (Sipponen, Vauhkonen et al. 2005).

G-17 līmenis plazmā ir jutīgs pret dažādiem fizioloģiskiem stimuliem, medikamentiem un diētām. Ilgstoša PSI lietošana paaugstina G-17 līmeni plazmā vidēji divas līdz piecas reizes, paaugstinājums ir atkarīgs no medikamentu devas un to lietošanas (Agreus, Storskrubb et al. 2009). Ilgstoša PSI lietošana un konsekventa

G-17 līmeņa paaugstināšanās var izraisīt divkāršu pepsinogēnu līmeņa paaugstināšanos plazmā. Šo izmaiņu rezultātā iespējama īsteno kuņģa dziedzeru hipertrofija (Agreus, Storskrubb et al. 2009).

Kuņģa vārtnieka daļas gļotādas atrofija (vārtnieka G šūnu zudums) izraisa kuņģa skābes sekrēcijas kontroles atgriezeniskās saites bojājumu. Tādējādi tiek traucēta gastrīna sintēze un tā izdalīšanās no kuņģa vārtnieka daļas gļotādas. Kuņģa vārtnieka daļas atrofijas rezultātā samazinās G-17 līmeņi plazmā, tos nosakot gan tukšā dūšā, gan pēc stimulācijas ar proteīniem bagātu maltīti (Vaananen, Vauhkonen et al. 2003).

Ierobežota kuņģa korpusa daļas atrofiska gastrīta gadījumā G-17 līmenis plazmā vienmēr ir ievērojami paaugstināts līdz pat vairākiem desmitiem pikomolu litrā (norma 2–5 pmo/l) (Pasechnikov, Chukov et al. 2004, Storskrubb, Aro et al. 2008). Augsts G-17 līmenis plazmā kopā ar zemu PGI un/vai zemu PGI/II attiecību līmeni apstiprina atrofiskā gastrīta esamību tikai kuņģa korpusa un fundus daļā. Ja G-17 nav paaugstināts, atrofisks gastrīts noris gan kuņģa vārtnieka daļā, gan korpusa daļā. Šajā situācijā pacientam var būt plašs un multifokāls atrofisks gastrīts (panatrofija; III–IV OLGA atrofiska gastrīta stadija).

Subjektiem bez *H.pylori* infekcijas vai bez atrofiska gastrīta (biomarķieri ir normas robežās) zems G-17 līmenis plazmā liek domāt par augstu kuņģa skābes līmeņa izdalīšanās iespēju un augstu skābes koncentrāciju kuņģī (Sipponen, Vauhkonen et al. 2005).

Hipohlorhidrija un ahlorhidrija

G šūnu spēju sekretēt gastrīnu kavē kuņģa skābe, tādēļ samazinātas kuņģa skābes sekrēcijas gadījumā paaugstinās cirkulējošā gastrīna līmenis. Paaugstināts skābes līmenis pastiprina kuņģa vārtnieka daļas D šūnu sintezēta somatostatīna izdali, kas parakrīni inhibē gastrīna sintēzi un izdali G šūnās. Viens no spilgtākiem piemēriem ir B₁₂ vitamīna deficīta anēmija, kuras dēļ ahlorhidrija dažu gadu laikā rada gastrīna līmeņa paaugstināšanos līdz pat 2000 pmol/L. Līdzīgu efektu var panākt, ilgstoši lietojot PSI.

***H. pylori* un gastrīts 17**

H. pylori kolonizācija vārtnieka daļā ir saistīta ar paaugstinātu cirkulējoša gastrīna koncentrāciju, kas visbiežāk atrisinās pēc baktērijas izskaušanas. *H. pylori* ietekmi uz gastrīna sekrēciju var skaidrot ar proinflatōru citokīnu ietekmi uz G šūnām, kuri paaugstina gastrīna sintēzi, aktivējot kodola transkripcijas faktoru κB. Arī proinflatōrie citokīni inhibē D šūnas, netiešā veidā paaugstinot gastrīna sintēzi. Papildus tam *H. pylori* ureāzes katalizētas reakcijas amonjaks paaugstina pH vārtnieka rajonā, kas vēl vairāk kavē D šūnu funkciju.

Pacienti ar izolētu vārtnieka *H. pylori* infekciju ir paaugstināts cirkulējoša gastrīna līmenis un kuņģa skābes produkcija. Taču pacientiem, kuriem infekcija skar gan kuņģa ķermeni, gan vārtnieku, ir samazināta kuņģa skābes produkcija. G šūnām ir labas kompensācijas spējas, tādēļ gastrīna deficīts ir vērojams tikai spilgtas vārtnieka gļotādas atrofijas gadījumā.

Biomarķieru izmeklēšanas metode un tās lietojums praksē

Lai noteiktu biomarķieru un *H.pylori* līmeni asinīs, tiek izmantotas dažādas metodes. Patlaban Eiropā ir reģistrēta un atzīta ar enzīmu saistīta imūnfermentatīva analīze (IFA) jeb *Enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA) tests, kas ir guvis nozīmīgus panākumus atrofiska gastrīta seroloģiskā diagnostikā. Bioķīmiskais Lateksa aglutinācijas tests jeb *Latex enhanced turbidimetric immunoassay* (LIA) tiek plaši izmantots un atzīts Japānā un Korejā (Kim and Jung 2010). Šobrīd LIA testu precizitāte un jutība ir noteikti aziātu populācijā, bet ir maz pētījumu par šī testa piemērojamību eiropēdu populācijā.

Imūna fermentatīva analīze - IFA (jeb *Enzyme-linked immunosorbent assays* - ELISA) ir imunoloģiska metode, kas pamatojas uz specifisku antigēna-antiviēlas reakciju. Minētā kompleksa (t.i. nosakāmās vielas satura) noteikšanai izmanto fermentu. Par nosakāmās vielas saturu spriež pēc fermentatīvas reakcijas galprodukta daudzuma vai pēc reakcijas ātruma. Lai spriestu par reakcijas ātrumu vai galproduktu kvantitāti, izmanto instrumentālās luminiscences, spektrofotometrijas, elektroķīmiskās metodes.

Metodes priekšrocības:

- augsts jutīgums, kas pamatojas uz fermenta aktivitāti,

- augsta selektivitāte,
- ērta un vienkārša analīzes veikšana.

Biomarķieru normas un robežvērtības norādītas 2.tabulā.

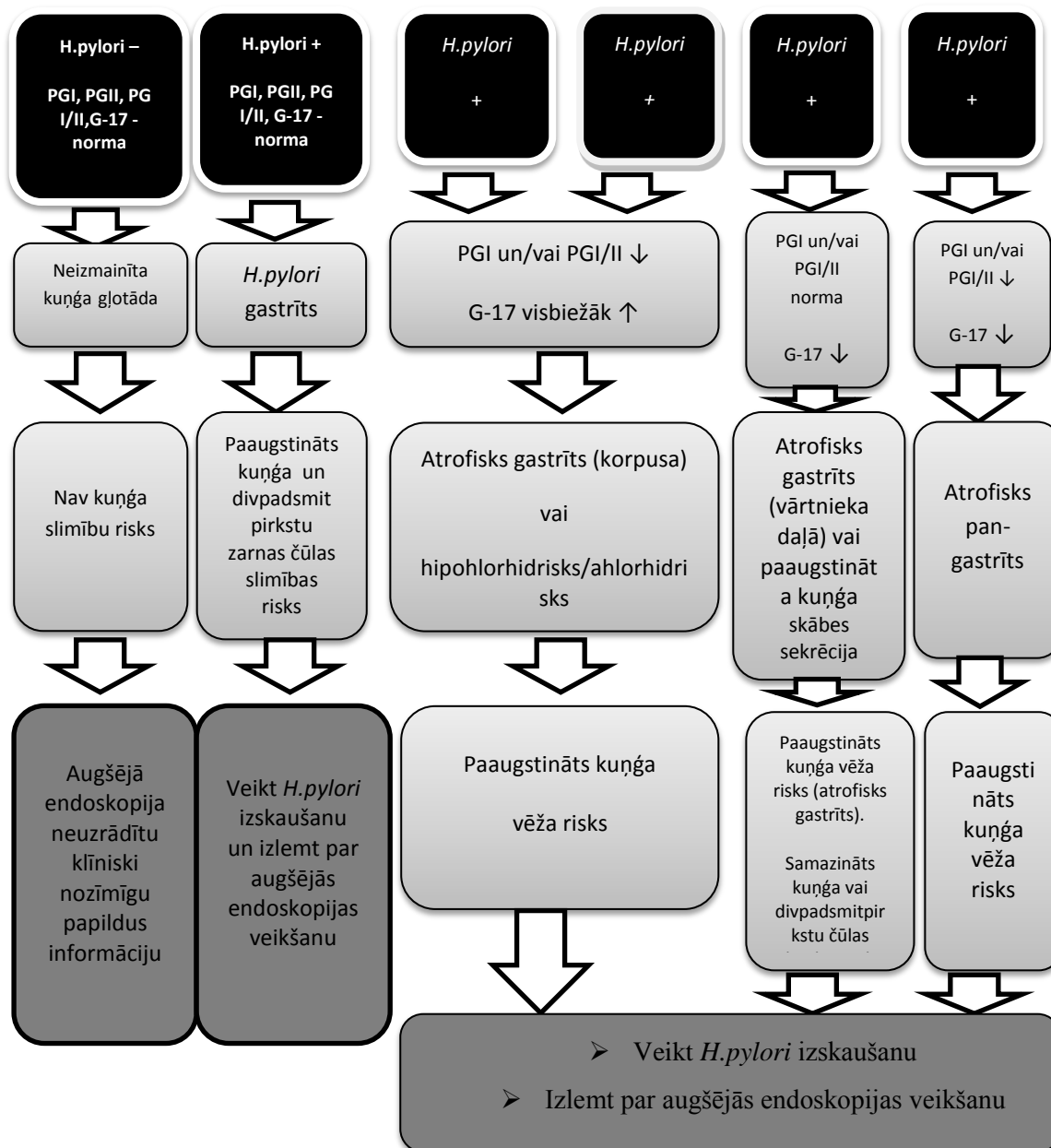
2.tabula. Biomarķieru standarta nomas un robežvērtības

Biomarķieris	Robežvērtība	Standarta normas
Pepsinogēns I	< 25 µg/L	30-165 µg/L*
Pepsinogēns II	3 µg	3-15 µg/L *
Pepsinogēna I/II attiecība	< 3	3-20*
Gastrīns-17		1-10 pmol/L *
Stimulētais gastrīns-17		5 - 30 pmol/L**

*(Vaananen, Vauhkonen et al. 2003, Iijima, Abe et al. 2009); **(Vaananen, Vauhkonen et al. 2003)

Diagnostiskās jutības un specifiskuma paaugstināšanai rekomendē noteikt biomarķieru paneļus. Viens no biomarķieru un *H.pylori* antivielu komerciāli piedāvātajiem testu komplektiem ir *Gastropanel* (Gastropanel®, Helsinki, Somija). Tas tika izvērtēts attiecībā pret histoloģijas metodi. Pētījumā ietvēra 404 dispetisku pacientu un 1000 subjektu no Ziemeļeiropas populācijas AGE biopsiju materiāliem (Vaananen, Vauhkonen et al. 2003, Storskrubb, Aro et al. 2008). Biomarķieru testu paneļa (komplekta) jutība un specifiskums atrofiska gastrīta gadījumā svārstās attiecīgi no 71–83% un no 95–98%. Citā pētījumā autori norāda, ka biomarķieru testa jutība un specifiskums, lai noteiktu neizmainītu (nav *H.pylori* infekcijas, nav atrofiska gastrīta) kuņģa gļotādu, populācijas pētījuma materiālā attiecīgi bija 89% (95% CI 86–92%) un 92% (90–95%) (Storskrubb, Aro et al. 2008).

Pacientiem ar tādiem trauksmes simptomiem kā asiņošana, melna vēdera izeja, svara zudums, pēkšņas vēdera sāpes, obstipācijas u. c. ir jāveic augšējā endoskopija vai nekavējoties jāgriežas pie speciālista bez iepriekšējas biomarķieru testēšanas, bieži vien arī bez iepriekšējās *H.pylori* noteikšanas. Citos gadījumos, lai izvērtētu kuņģa gļotādas stāvokli, to var veikt ar kuņģa gļotādas biomarķieru noteikšanas metodi asinīs (Agreus, Kuipers et al. 2012).



10.attēls. Biomarkieru izmantošanas modelis tālākās diagnostikas izvēlē klīniskā praksē

Pētnieku grupa piedāvā šādas biomarkieru izmeklēšanas metodes vadlīnijas (10.attēls) (Agreus, Kuipers et al. 2012):

- ✓ *Netiek diagnosticēta H. pylori infekcija un atrofisks gastrīts.*

Visi biomarkieru testi ir normas robežās: pēc augšējās endoskopijas izmeklējumiem ir maz ticams, ka tiks atklāta kāda būtiska kuņģa patoloģija, izņemot gadījumus, kad pacients ir ilgstoši lietojis nesteroīdos pretspāju pretiekaisuma līdzekļus (NSPL). Neizmainīti testa rezultāti liecina par neizmainītu kuņģa gļotādas darbību un neizmainītu/normālu kuņģa gļotādas

struktūru. Kuņģa vēža vai peptiskas čūlas slimības risks ir ļoti zems, paredzot, ka pacients nelieto pretiekaisuma medikamentus, nesmēķē, arī ģimenes anamnēzē kuņģa vēzis nav diagnosticēts.

✓ *Diagnosticēta H.pylori infekcija bez atrofiska gastrīta pazīmēm* (hronisks neatrofisks gastrīts). Pozitīvs ir tikai *H.pylori* antivielu tests, – citi biomarķieru testu rezultāti ir normas robežās. Šajā gadījumā par augšējās endoskopijas nepieciešamību ir jāizlemj speciālistam (gastroenterologam vai ģimenes ārstam), uzklusot arī pacienta vēlmes un iespējas. Kuņģa vēža risks ir zems, bet tiek pieļauta īpaši difūza tipa kuņģa vēža attīstības iespējamība neatrofiska gastrīta gadījumā. Neoplāzijas iespējamība tiek novērsta, eradīcējot *H.pylori*.

✓ *Atrofisks gastrīts* (biomarķieri norāda atrofisku gastrītu, neatkarīgi no tā, vai *H.pylori* testi ir negatīvi vai pozitīvi): kuņģī ir samazināta skābes izdalīšanās (hipohlorhidrija/ahlorhidrija) tādā gadījumā, ja kuņģa gļotādas atrofija ir korpusa daļā un tā ir vidējas vai smagas pakāpes. Šādā gadījumā ir kuņģa vēža risks, bet peptiskas čūlas attīstība – tuvu nullei. Konsultējoties ar gastroenterologu, speciālistam ir svarīgi izvērtēt un izvēlēties tālāko ārstēšanas taktiku kuņģa vēža novēršanai. Pacientiem ar *H.pylori* infekciju jāveic mikroorganisma izskaušana. Ja kuņģis ir „no skābes brīvs” (smagas kuņģa korpusa daļas atrofijas gadījumos), PSI vai citu skābi samazinošu medikamentu lietošana nav vēlama.

Informācija par G-17 līmeni plazmā kopā ar PG noteikšanu dod iespēju noteikt plaša atrofiska gastrīta iespējamību visā kuņģī, arī kuņģa vārtnieka daļā, piemēram, pacientiem ar atrofisku pangastrītu. Japānas „gadījumu-kontrolētā” pētījumā visaugstākais kuņģa vēža risks (riska attiecība 25) tika novērots pacientiem ar zemu PGI (vai PGI/II) līmeni plazmā un līdztekus zemu G-17 līmeni. Visiem šiem minētajiem pacientiem, izvērtējot augšējās endoskopijas biopsijas materiāla histoloģiju, tika noteikts multifokāls atrofisks gastrīts gan kuņģa vārtnieka daļā, gan korpusa daļā.

Kuņģa biomarķierus var ietekmēt ne tikai kuņģa gļotādas stāvokļa izmaiņas, bet arī citi faktori. Ir pierādīts, ka PGI/II attiecību līmeni asinīs ietekmē glikozes, triacilglicerīna, kā arī urīnskābes radītāju daudzums asinīs (Tanaka, Fukui et al. 2012).

Autors Kokss pierādīja, ka parietālo šūnu skaits neizmainītā kuņģa gļotādā ir vairāk nekā viens miljons (Perey 1963). Vīriešiem šūnu skaits ir lielāks nekā sievietēm, kas ir atspoguļots arī pētījumos, pierādot, ka kuņģa skābes izdalīšanās sievietēm ir mazāka kuņģa virsmas laukuma un atbilstoši mazāka parietālo šūnu skaita un šūnu aktivitātes dēļ.

Dzīves laikā parietālo šūnu skaits var mainīties šūnu hiperplāzijas vai atrofijas dēļ (Perey 1963). Pētnieks A. Perraso pierādīja negatīvu korelāciju starp galveno šūnu daudzumu un atrofisku gastrītu. Hroniska gastrīta gadījumā parietālo šūnu daudzums var samazināties (Perasso, Testino et al. 1991). Ja atrofisks gastrīts norit kuņģa korpusa daļā, kuņģa skābes izdalīšanās ir būtiski zemāka. Taču, ja atrofija skārusi kuņģa vārtnieka daļu, kuņģa skābes izdalīšanās pastiprinās. Kā iemeslu var minēt gastrīna hipersekrēciju līdz pilnīgai atrofijai, kas izraisa zemu kuņģa skābes izdalīšanos.

Tādu fizioloģisko faktoru kā ķermeņa masas indeksa, ķermeņa virsmas laukuma un kopējā asins tilpuma ietekme uz kuņģa biomarķieriem, īpaši atrofiska gastrīta gadījumā, līdz šim ir maz pētīta. Neizmainītā kuņģa gļotādā ir aptuveni viens miljards parietālo šūnu, vīriešiem šūnu skaits ir lielāks nekā sievietēm, tāpēc sievietēm skābes produkcija ir mazāka nekā vīriešiem (Cox 1952). A. Perraso ar zinātnieku grupu atspoguļoja negatīvu korelāciju starp kuņģa galveno šūnu skaitu un atrofisku gastrītu. Turklāt parietālo šūnu masa var samazināties arī hroniska gastrīta gadījumā (Perasso, Testino et al. 1991).

Japāņu autors Torisu ir secinājis, ka ŪMI statistiski ir nozīmīgi zemāks atrofijas pacientu grupā (23,53), salīdzinot ar neatrofijas grupu (24,17), kā arī to, ka ŪMI uzrāda korelāciju starp PGI/II. Šie rezultāti norāda, ka ŪMI ietekmē atrofisku gastrītu (Torisu, Matsumoto et al. 2008).

2.6. *Helicobacter pylori* loma kuņģa gļotādas atrofijas attīstībā

H. pylori ir gramnegatīva baktērija, kas dzīvo kuņģa korpusa un vārtnieka daļas epitēlijā, un tiek uzskatīts, ka tā ir viens no biežākajiem multifokāla atrofiska gastrīta (MAG), kuņģa un divpadsmit pirkstu zarnas čūlu, kā arī kuņģa adenokarcinomas cēloņiem. Baktērija izraisa iekaisumu kuņģa gļotādā. Iekaisuma procesā iesaistās mononukleārās šūnas, un epitēlijšūnās rodas DNS bojājumi. Izveidojoties MAG,

tālākā virzība ir viegli prognozējama: intestināla metaplāzija, displāzija, neoplastiska transformācija, invazīvs kuņģa vēzis.

Baktērija izdala dažādus enzīmus:

- ureāzi, kas sadala urīnvielu ogļskābē gāzē un amonjakā – kuņģa sālsskābi neitralizējošā vielā, tādējādi paaugstinot pH un pasargājot sevi no kuņģa skābes agresīvās ietekmes;

- neiraminidāzi, fukozidāzi un hemolizīnu, kas šķel gļotas un epitēlijšūnu fosfolipīdu membrānas un veicina audu bojājumu.

H. pylori infekcijas dēļ mainās arī gastrīna sekrēcija, tādējādi baktērijas izraisītā hipregastrinēmija var radīt hiperaciditāti.

2.6.1. *Helicobacter pylori* kā galvenais cēlonis atrofiska gastrīta attīstībā

Iepriekš veiktie pētījumi ir pierādījuši ciešu saistību starp *H.pylori* infekciju un kuņģa vēža attīstību (Forman, Newell et al. 1991, Nomura, Stemmermann et al. 1991, Parsonnet, Friedman et al. 1991, Talley, Zinsmeister et al. 1991, Sipponen, Kosunen et al. 1992, Blaser, Perez-Perez et al. 1995, Huang, Sridhar et al. 1998). *H.pylori* mikroorganisms, vairojoties kuņģa gļotādā, izraisa daudzas iekaisuma reakcijas. Tas tiek uzskatīts par svarīgu hroniska atrofiska gastrīta cēloni (Fukao, Komatsu et al. 1993, Tsugane, Kabuto et al. 1993, Correa and Miller 1995, Kuipers, Uytterlinde et al. 1995, Watanabe, Ozasa et al. 1997). Hronisks atrofisks gastrīts tiek uzskatīts par pirmo posmu gļotādas struktūras izmaiņās kuņģa vēža attīstībā.

H.pylori infekcijas izraisītā secīga kuņģa gļotādas bojājumu kaskāde

1. Kuņģa epitēliju šūnu dalīšanās. *H.pylori* kolonizācija samazina epitēlijšūnas dzīves cikla regulatorā proteīna (p27) izdalīšanos, kas izraisa epitēlijšūnas reģenerācijas aizkavēšanos (Baik, Youn et al. 1996, Ahmed, Smoot et al. 2000). Minētie šūnas dzīves cikla bojājumi var izraisīt epitēlijšūnas DNS bojājumus. Kā viena no organisma atbildes reakcijām uz *H.pylori* infekciju var būt epitēlijšūnu proliferācija. Šis mikroorganisms tiek minēts kā viens no hipregastrinēmijas iemesliem (Levi, Beardshall et al. 1989), kas ir G šūnu radīta gastrīna pārprodukcija.

2. Iekaisums. *H.pylori* aktivizē arī ciklooksigenāzi (COX). Ciklooksigenāzes (COX-1 un COX-2) katalizē iekaisuma prostaglandīnu veidošanos (Williams, Smalley et al. 1997). COX-1 tiek izdalīts nepārtraukti, savukārt COX-2 izdalīšanos no monocītiem un makrofāgiem inducē šādi citokīni – audzēja nekrozes faktors α , interferons γ un interleikīns-1 (Williams, Smalley et al. 1997).

3. Programmētā šūnu nāve (apoptoze). *H.pylori* infekcijas norise tiek raksturota gan ar palielinātu, gan samazinātu kuņģa epitēlija šūnu apoptozi.

Kuņģa gļotādas epitēlija programmēto šūnu nāvi *H.pylori* var regulēt ar vairāku mehānismu palīdzību. Kā viens no iesaistītiem mehānismiem minēta signālu pārnese, izmantojot Cag sekrēcijas sistēmu (bet ne Cag A per se), aktivizējot kodola transkripcijas faktoru – κ B (NF κ B). NF κ B kodolā aktivizē pro-apoptotisko gēnu transkripciju, kā arī *H.pylori* var stimulēt apoptozi, aktivizē šūnas virsmas receptora FAS un tā liganda ekspresiju. *H.pylori* ureāze var inducēt apoptozi, mijiedarbojoties ar II klases audu saderības kompleksa molekulām. *H.pylori* vacA gēna produkti mitohondrijos sekmē citohroma C izdalīšanos, kas aktivizē kaspāzi-3 un apoptozi. Baktērijai pievienojoties epitēlija šūnas virsmai, pastiprināti veidojas arahidonskābe, no kuras tiek veidoti prostaglandīns E₂ un prostaglandīns 15-deoxy Δ 12,14-J₂. Ciklooksigenāzi nomāc nesteroidie pretspāpju un pretiekaisuma līdzekļi. 15-deoxy Δ 12,14-J₂ ir peroksisomas proliferācijas-aktivētāja receptora- γ endogēns ligands (PPAR), kas ir kodola hormonreceptors, kurš heterodimerizējas ar retinoīdu ģimenes kodolu receptoriem, lai aktivizētu mērķa gēnu transkripciju. Šie gēnu produkti inhibē kodola transkripcijas faktora κ B aktivāciju, tādā veidā kavējot apoptozi. Ciklooksigenāzes katalizētās reakcijas produkts – prostaglandīns E₂ arī kavē apoptozi (Hunt and Tytgat 2000).

Tātad *H.pylori* piemīt spēja gan aktivizēt, gan arī kavēt kuņģa epitēlijšūnu apoptozi, kas varētu ietekmēt kuņģa karcioģenēzes risku.

2.6.2. *Helicobacter pylori* diagnostiskas metodes

Kopš *H.pylori* atklāšanas 1983.gadā (Marshall 1983) līdz mūsdienām ir izveidoti un tiek lietoti vairāki infekcijas noteikšanas testi. Atkarībā no testa

materiāla ieguves veida visi *H.pylori* diagnostikas testi tiek iedalīti divās daļās: invazīvie un neinvazīvie.

Invazīvie *H.pylori* noteikšanas testi

Invazīvo testu veikšanai analizējamais materiāls tiek iegūts augšējās endoskopijas laikā. *H.pylori* var tikt noteikts gan kuņģa sulā, gan arī kuņģa gļotādas biopsijas materiālā.

Galvenie *H.pylori* noteikšanas invazīvie testi:

- mikrobioloģijas uzsējuma metode;
- histoloģijas metode (morfoloģijas analīze);
- ātrais ureāzes tests;
- molekulārās metodes (standarta polimerāzes ķēdes reakcijas, reāla laika polimerāzes ķēdes reakcija).

Neinvazīvie *H.pylori* noteikšanas testi

Galvenie *H.pylori* noteikšanas neinvazīvie testi:

- ¹³C ureāzes elptests
- *H.pylori* antivielu noteikšana fēcēs, asinīs, siekalās un urīnā.

Galvenās testu statistiskās raksturīpašības ir jutīgums, specifiskums un kopējā testa precizitāte. Lietojot testus, tiek ņemti vērā citi, taču ne mazāk svarīgi faktori: pieejamība, testa veikšanas ātrums un testa izmaksas.

H.pylori diagnostisko testu jutības un specifiskuma salīdzinājums ir parādīts 3.tabulā.

3.tabula. *Helicobacter pylori* diagnostisko testu salīdzinājums

Tests	Jutība (%)		Specifiskums (%)		Paredzamā pozitīvā vērtība (%)		Paredzamā negatīvā vērtība (%)	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Mikro-bioloģijas metode	98,4	100	100	100	100	100	97,7	100
Histoloģijas metode	96,8	95,6	97,7	100	98,4	100	95,5	96,4

3.tabulas turpinājums. *Helicobacter pylori* diagnostisko testu salīdzinājums

Tests	Jūtība (%)		Specifiskums (%)		Paredzamā pozitīvā vērtība (%)		Paredzamā negatīvā vērtība (%)	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Ātrais ureāzes tests	90,2	88,6	100	100	100	100	87,5	91,5
Polimerāzes ķēdes reakcija	96,7	93,2	100	96,2	100	95,3	95,5	94,3
C ¹³ Ureāzes elptests	100	93,3	100	98,1	100	97,7	100	94,6
Seroloģijas metode	98,4	95,6	88,4	92,6	92,4	91,5	97,4	96,2
Fēču antigēna tests		88,9		94,4		90,9		90,7

A pētījums (Thijs, van Zwet et al. 1996)

B pētījums (Monteiro, de Mascarel et al. 2001)

Saskaņā ar Māstrihtas IV vadlīnijām (Malfertheiner, Megraud et al. 2012) galvenā neinvazīvā *H.pylori* noteikšanas metode ir ureāzes elptests, kam seko *H.pylori* antigēna noteikšana fēču paraugā. Seroloģiskās izmeklēšanas metodes (IgG, IgA antivielu titrs pret *H.pylori*) tiek uzskatītas kā trešā neinvazīvo izmeklējumu iespēja *H.pylori* noteikšanā. Turklāt ¹³C ureāzes elptests, kā arī fēču antigēna tests 40–50% gadījumu uzrāda viltus negatīvu rezultātu kuņģa gļotādas atrofijas grupā, MALT limfomas pacientu grupā, augšējā gremošanas trakta asiņošanas gadījumos, kā arī gadījumos, kad pacients lieto PSI (Varis, Sipponen et al. 2000, Sipponen and Graham 2007). Šie gadījumi prasa papildu izmeklēšanu, īpaši kuņģa gļotādas atrofijas gadījumā.

2.6.3. *Helicobacter pylori* ārstēšana un tās nozīme tālākā atrofijas attīstībā

Pašlaik *H.pylori* izskaušanai tiek izmantotas vairākas shēmas. Pamata shēma ir septiņu dienu ārstēšanās kurss

PSI 20 mg divas reizes dienā
Klaritromicīns 500 mg divas reizes dienā
Amoksicilīns 1000 mg divas reizes dienā

Pētījumi liecina, ka *H.pylori* gastrīts ir paaugstināts kuņģa vēža riska faktors (Group 2001). Ir pierādīts, ka *H.pylori* izskaušana samazina vai pat likvidē mikroorganismu radīto iekaisumu kuņģa gļotādā (Valle, Seppala et al. 1991, Ohkusa, Fujiki et al. 2001). Nesen veiktie pētījumi liecina, ka atrofisks korpusa daļas gastrīts un intestinālā metaplāzija kuņģa vārtnieka daļā uzlabojusies vismaz vienu gadu pēc *H.pylori* izskaušanas (Ohkusa, Fujiki et al. 2001).

Dati par *H.pylori* ārstēšanas ietekmi ir visnotaļ pretrunīgi. Daži pētījumi norāda par ārstēšanas labvēlīgo ietekmi uz kuņģa gļotādas morfoloģiju (Uemura, Mukai et al. 1997, Oberhuber, Wuendisch et al. 1998, Tucci, Poli et al. 1998) vai kuņģa skābes izdalīšanos bez nozīmīgām izmaiņām kuņģa morfoloģijā (El-Omar, Oien et al. 1997), turpretī citi pētījumi liecina, ka uzlabošanās netika novērota vispār (van der Hulst, van der Ende et al. 1997, Satoh, Kimura et al. 1998, Annibale, Aprile et al. 2000). Ilgstošas novērošanas (12–15 mēneši) pētījuma dati norāda, ka atrofisks korpusa daļas gastrīts ir atgriezenisks, izvērtējot to gan morfoloģiski, gan ar biomarķieru metodi (Ohkusa, Miwa et al. 2004).

3. Materiāls un metodes

3.1. Pacientu raksturojums

Pētījumā tika iekļauti pacienti, kas ir vecāki par 55 gadiem, kuri dispeptisku sūdzību dēļ tika nosūtīti uz augšējo endoskopiju trijās valstīs ar augstu kuņģa vēža sastopamību: divi centri ir Baltijas valstīs (Latvijā un Lietuvā), viens centrs Austrumāzijā (Taivānā). Pacienti pētījumā tika iekļauti no 2006.gada līdz 2008.gadam, no 2008. gada līdz 2010.gadam tika veiktas novērošanas vizītes.

Pētījumā netika iekļauti pacienti:

- ar kuņģa čūlu (akūtu vai kuņģa čūlas slimību anamnēzē),
- iepriekš veiktu augšējās gastrointestinālas sistēmas ķirurģiju,
- diagnosticētu kuņģa audzēju pašam pacientam vai pacienta pirmās pakāpes radiniekiem,
- ar iepriekš veiktu *H.pylori* izskaušanu,
- kuri jebkādu iemeslu dēļ pēdējā mēneša laikā bija saņēmuši antibiotikas un/vai protonu sūkņa inhibitorus.

Visiem pacientiem tika veikta AGE un paņemti kuņģa gļotādas paraugi pēc standartizētas atjaunotās Sidnejas sistēmas biopsiju ievākšanas shēmas, kā arī paņemtas asinis turpmākai biomarkķieru noteikšanai.

Pacienti tika anketēti, svērti un mērīti, kā arī tika iegūta informācija par viņu smēķēšanas ieradumiem.

3.2. Biomarkķieru metodes apraksts

Asins paraugi pētījuma mērķim tika paņemti pirms augšējās endoskopijas veikšanas vai ne ātrāk kā 12 stundas un ne vēlāk kā 48 stundas pēc procedūras. No tukšā dūšā paņemtiem asins paraugiem tika noteikts PGI, PGII, G-17 un *H.pylori* infekcijas IgG un IgA tipa antivielas līmenis plazmas paraugā. Tajā pašā dienā papildus tika paņemts asins paraugs sG-17 līmeņa noteikšanai asinīs. Šis paraugs tika paņemts 20 minūtes pēc proteīniem bagāta dzēriena izdzeršanas (sportistiem paredzēts barojošs koncentrāts; tā saturs: proteīni 8,4g, tauki 0,1, enerģētiskā vērtība 153 kJ/36 kcal), pirms tam pacients bija tukšā dūšā vismaz 6 stundas.

Asins paraugi tika savākti firmas Becton Dickenson® EDTA (antikoagulācijai paredzētos) stobros, un 30 minūšu laikā minētie stobri tika centrifugēti, atdalītā plazmas daļa alikvotēta un nekavējoties sasaldēta. Saldētais paraugs tika uzglabāts -20°C ne ilgāk kā vienu nedēļu. Ilgstošai plazmas paraugu uzglabāšanai tika izmantota -80°C temperatūra līdz parauga analizēšanas brīdim. Atbilstoša temperatūra paraugu transportēšanai tika nodrošināta ar sauso ledus granulu palīdzību.

Saldētie plazmas paraugi no visiem pētījumu centriem tika transportēti uz centrālo laboratoriju – *Biohit* kompānijas laboratoriju Helsinkos, Somijā. Centrālajā laboratorijā tika veikta biomarkķieru analizēšana un noteikts PGI, PGII, G17 (gan G-17 tukšā dūšā, gan G-17 pēc stimulācijas), kā arī IgA un IgG *H.pylori* antivielas ar imūn-

fermentatīvās analīzes (IFA jeb ELISA) palīdzību. Visi IFA testu mērījumi tika veikti, lietojot absorbcijas metodi (450 nm) pēc peroksidāzes reakcijas. Starp testa posmiem plātes tika mazgātas, lietojot BW50 mikroplašu strēmeles mazgātāju (*Microplate Strip Washer, Biohit*). Absorbciija tika mērīta, izmantojot mikroplašu lasītāju (*BM800 Microplate Reader, Biohit*).

PGI, PGII, G-17 vērtību noteikšana analizējamā materiālā tika veikta, vadoties pēc standarta koncentrācijas, nosakot koncentrāciju analizējamā paraugā automātiski, ar mikroplašu lasītāju programmatūras palīdzību. *H.pylori* antivielu pieņemtās starptautiskās vienības (SV) tika aprēķinātas no daļēji logaritmiskās kalibrācijas līknes. Katrs paraugs tika analizēts divas reizes, lai nodrošinātu pēc iespējas augstāku rezultāta precizitāti. Pētījuma analīzē izmantotais rezultāts tika aprēķināts pēc abos mērījumos iegūtās vidējās vērtības.

Biomarķieru robežvērtības

Biomarķieru metode kuņģa gļotādas atrofijas diagnostikā tika izmantota, izmantojot ražotāja rekomendētos kritērijus:

- samazināta PGI/II attiecība (zemāka par 3) raksturo vidējas līdz smagas pakāpes kuņģa korpusa daļas atrofiju;
- samazināts sG-17 līmenis (zem 5 pmol/L) raksturo vidēji smagas līdz smagas kuņģa vārtņieka daļas atrofiju;
- ja PGI/II attiecība ir zemāka par 3 un sG-17 līmenis ir zemāks par 5 pmol/L, tiek noteikta kuņģa gļotādas panatrofija.

Gastrīta klasifikācija pēc biomarķieru metodes, salīdzinot ar OLGA gastrīta stadijām, norādīta 4.tabulā.

4.tabula. Gastrīta klasifikācijas pēc biomarkieru metodes

Gastrīta iedalījums	Biomarkieru algoritms
Neizmainīta kuņģa gļotāda	PGI: 30–120µg/l; PGII: 3–15µg/l; PGI/II: 3–20µg/l; G-17: 1–10pmol/l; sG-17: 5–30pmol/l; HP>30SV
<i>H.pylori</i> gastrīts bez atrofijas	HP>30EIU, citi biomarkieri - norma
Vārtnieka daļas atrofisks gastrīts	G-17<1pmol/l un/vai sG-17<5pmol/l
Korpusa daļas atrofisks gastrīts	PGI<30µg/l un/vai PGI/II<3
Vārtnieka un korpusa daļas atrofisks gastrīts (panatrofija)	PGI<30µg/l un/vai PGI/II<3+G<1pmol/l un/vai sG-17<5pmol/l

PGI- pepsinogēns I, PGII – pepsinogēns II, G-17 – gastrīns 17, sG-17 – stimulētais gastrīns 17

Biomarkieru testu rezultāti analizēti atsevišķi katrā pētāmajā apakšgrupā.

3.3. Morfoloģiskā izmeklēšana

Katram pētījuma pacientam augšējās endoskopijas laikā tika paņemti 5 kuņģa gļotādas paraugi morfoloģiskai izmeklēšanai – divi paraugi no kuņģa vārtnieka daļas (viens no lielā izliekuma, otrs – no mazā izliekuma), viens paraugs no kuņģa leņķa daļas (no mazā kuņģa izliekuma) un divi paraugi no kuņģa korpusa daļas (viens no lielā izliekuma, otrs – no mazā izliekuma).

Histoloģiskie paraugi tika krāsoti ar hematoksilīna, eozīna, kā arī ar *Giemsa* krāsojumu. *Giemsa* krāsojums tika izmantots *H.pylori* noteikšanai paraugā. Ja histoloģiskais materiāls nebija atbilstošā kvalitātē, tas netika iekļauts datu analīzē. Morfoloģisko analīzi veica divi neatkarīgi eksperti gastrointestinālie patologi, vadoties pēc uzlabotās Sidnejas klasifikācijas, nosakot atrofiju un intestinālo metaplāziju (Dixon, Genta et al. 1996).

Veicot datu analīzi pēc Eiropas patologu grupas piedāvātās OLGA atrofiska gastrīta stadiju sistematizēšanas, atrofija tika iedalīta piecās gastrīta stadijās, pamatojoties uz Sidnejas klasifikācijas atrofiska gastrīta iedalījumu (Rugge, Meggio et al. 2007). OLGA atrofiju stadiju raksturojums aplūkojams 1.tabulā.

3.4. *Helicobacter pylori* noteikšanas metodes

Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem tika veikti trīs *H.pylori* noteikšanas testi: ātrais ureāzes tests (ĀUT), histoloģijas metode, kombinētas *H.pylori* IgG/IgA antivielu tests (seroloģijas metode). Latvijas pacientu grupai papildus vēl tika papildus veikti divi *H.pylori* diagnostikas testi – ¹³C ureāzes elptestes un mikrobioloģiskā uzsējuma analīze.

Ātrais ureāzes tests – visiem pētījumā pacientiem tika izmantots Somijas laboratorijas *Biohit* ātrais ureāzes tests. Šo testu atbilde tika nolasīta pēc 30 minūtēm no brīža, kad testā tika ievietoti divi kuņģa gļotādas paraugi (viens no kuņģa korpusa daļas un viens no kuņģa vārtnieka daļas), kā to pieprasa *Biohit* laboratorijas ātrā ureāzes testa vadlīnijas.

¹³C ureāzes elptesti tika analizēti ar vācu analizatora IRIS palīdzību, sākotnēji 200 ml apelsīnu sulā izšķīdinot 75 mg ¹³C iezīmētu urīnvielas substrātu. Mērījuma kritēriji: DOB <2,5 – negatīvs rezultāts, > 4 – pozitīvs rezultāts.

H.pylori IgG/IgA antivielas tika noteiktas ar ELISA metodi.

Rezultātu interpretācija: ≥ 30 SV tika uzskatīts par pozitīvu rezultātu, ≤ 30 SV norādīja, ka *H.pylori* antivielas netika konstatētas.

Mikrobioloģiskā uzsējuma analīzē tika izmantoti augšējās endoskopijas laikā paņemti divi kuņģa gļotādas paraugi (viens no kuņģa korpusa daļas, otrs – no kuņģa vārtnieka daļas), nekavējoties sasaldēti un uzglabāti -20⁰ C līdz vienai nedēļai, ilgstošai uzglabāšanai izmantota -80⁰ C temperatūra līdz analizēšanas brīdim. Analīze tika veikta Zviedrijas Infekcijas slimību kontroles institūtā Stokholmā. Paraugu transportēšanā konstantas temperatūras nodrošināšanai tika izmantots sausais ledus. Primārās mikrobioloģiskās uzsējuma analīzes ieguvei katrs gļotādas paraugs tika homogenizēts, 100µl iegūtā homogenizāta uzsēti uz selektīvas barotnes (7% asinis barotnes, kas papildināta ar Skirova piedevu (Skirrow`s supplement: Vancomycin 5mg, Polymyxin 1,250IU, Trimetoprim 2,5mg)) un 7 dienas audzēti 35°C mikroaerofilā atmosfērā. *H.pylori* identifikācija tika veikta, pamatojoties uz testu rezultātiem, kas nosaka ureāzes, katalāzes un oksidāzes esamību, koloniju krāsojumu ar Grama metodi (Gram's method) un tajā iegūto morfoloģisko raksturojumu.

Histoloģijas metodes rezultāts tika noteikts *H.pylori* pozitīvs, ja vienā ar *Giemsa* metodi krāsotā materiālā (no kuņģa vārtņieka un/vai kuņģa korpusa daļas) tika noteikta *H.pylori* klātbūtne.

H.pylori pozitivitātes noteikšana – ja divi no trīs *H.pylori* noteikšanas testiem bija pozitīvi, tika pieņemts, ka *H.pylori* ir pozitīvs.

Helicobacter pylori izskaušanas shēma

H.pylori infekcija pētījuma pacientiem tika izskausta gadījumos, ja tā tika noteikta kāda kuņģa gļotādas daļas (vārtņieka vai korpusa daļā) atrofija (vismaz vieglas pakāpes), kā arī gadījumos, ja vismaz viens no *H.pylori* testiem (ātrais ureāzes, histoloģijas metode, ¹³C ureāzes elptests) bija pozitīvs. Tika izmantots *H.pylori* pamata shēmas izskaušanas septiņu dienu kurss.

3.5. Antropometriskie mērījumi

Visiem pētījumā iesaistītajiem pacientiem atbilstoši sagatavots medicīnas personāls veica svara (kg) un auguma (m) mērījumus.

ĶMI tika aprēķināts pēc šādas formulas:

$$\text{svars (kg)/augums (m)}^2 \quad (1)$$

ĶVL (m²) tika aprēķināts pēc Mosteller formulas:

$$([\text{augums (cm)} \times \text{svars (kg)}] / 3600)^{1/2} \quad (\text{Mosteller 1987}) \quad (2)$$

KAT (L) tika aprēķināts pēc Nadlera formulas (Nadler, Hidalgo et al. 1962)

$$\text{Vīriešiem} = 0,3669 * \text{augums (m)}^3 + 0,03219 * \text{svars (kg)} + 0,6041 \quad (3)$$

$$\text{Sievietēm} = 0,3561 * \text{augums (m)}^3 + 0,03308 * \text{svars (kg)} + 0,1833 \quad (4)$$

3.6. Statistiskie aprēķini

Aprakstošā statistikas metode tika izmantota, lai raksturotu pētījumu grupas – atrofijas, neatrofijas, intestinālās metaplāzijas grupas, grupu sadalījumu pa valstīm, kā arī apkopojot minētās grupas.

Neparametrisku grupu statistikas metode tika izmantota, lai salīdzinātu morfoloģijas un biomarkķieru testu rezultātus. Hī kvadrāta un Spīrmena tests tika lietots, lai raksturotu korelāciju starp morfoloģijas grupām un biomarkķieru testa rezultātiem.

Biomarķieru un *H.pylori* diagnostiskiem testiem tika noteikta testu jutība, specifiskums, kā arī pozitīvā un negatīvā sagaidāmā vērtība un kopējā testa precizitāte, salīdzinot katru testu ar saskaņoto metodi. Biomarķieru metode atrofijas diagnostikā tika salīdzināta ar pieņemto zelta standartu atrofijas noteikšanai – morfoloģijas metodi, bet katrs *H.pylori* tests tika salīdzināts ar specifisku *H.pylori* pozitivitātes noteikšanas kritēriju (Skatīt sadaļā *Helicobacter pylori* noteikšanas metodes). Neatkarīgu paraugu grupā salīdzināšanai tika izmantots t-tests.

Rezultāti tika uzskatīti par statistiski nozīmīgiem, ja P vērtība $\leq 0,05$.

Salīdzinot ķermeņa masas indeksu, ķermeņa virsmas laukumu un kopējo asins tilpumu atrofijas un neatrofijas pacientu grupā, tika izmantots neatkarīgo paraugu t-tests vai Mann-Whitney U tests. Korelācija starp KMI/KVL/KAT un biomarķieru metodi tika noteikta ar pāru korelācijas metodes analīzi, nosakot Spīrmena korelācijas koeficientu.

Statistiskā datu analīze tika veikta ar datorprogrammām SPSS (Versija Nr.16) un *Statistica* (Versija Nr. 6), kas paredzētas *Windows* operētājsistēmas lietošanai.

4. Rezultāti

4.1. Biomarķieru metodes un standartizētas kuņģa gļotādas morfoloģijas metodes salīdzinājums atrofiska gastrīta diagnostikā

Lai izvērtētu biomarķieru metodes atbilstību standarta morfoloģijas metodei kuņģa atrofijas noteikšanā, tika veikts pētījums, kurā piedalījās 241 pacients: 201 pacients tika iekļauts Baltijas valstu pētījumu centros (125 Latvijā un 76 Lietuvā), kā arī 40 pacienti Taivānā. Detalizētāks (dzimumu sadalījums, vidējais vecums, mediāna, vecuma diapazons, *H.pylori* inficētība) grupu apraksts pa valstīm dots 5.tabulā.

5.tabula. Pētījumā iekļauto pacientu raksturojums

	Latvija	Lietuva	Taivāna	Kopā
Iekļauto pacientu skaits	125	76	40	241
Sievietes / Vīrieši (%)	94 (75,2%) /31 (24,8%)	59 (77,6%) /17 (22,4%)	20 (50%) /20 (50%)	173 (71,8%) /68 (28,2%)
Vidējais vecums/Mediāna	67,5/66	66,4/65	62,8/61,5	66,3/65
Vecuma diapazons (min/max)	55/84	55/81	55/78	55/84
<i>H.pylori</i> inficētība (%)	82 (65,6%)	49 (64,5%)	34 (85%)	165 (68,5%)

Pētījumā tika salīdzināta *H.pylori* izplatība (68,5%) dažādās populācijās. *H.pylori* infekcijas izplatība Taivānā bija augstāka (85%) nekā Baltijas valstīs (65,6% Latvijā un 64,5% Lietuvā). Šie rādītāji bija statistiski ticami, salīdzinot katru no Baltijas valstīm un Taivānu ($p=0,02$ katrai no Baltijas valstīm pret Taivānu). *H.pylori* izplatība starp abām Baltijas valstīm statistiski neatšķīrās ($p>0,08$).

Morfoloģijas rezultātu vērtējums kuņģa korpusa, vārtnieka un leņķa daļas kuņģa gļotādas paraugos katrā pacientu pētījumu centrā dots 6.tabulā. Visā kopējā pacientu grupā jebkuras pakāpes atrofija kuņģa korpusa daļā tika konstatēta 25,7% pacientu, kuņģa leņķa daļā – 24,9%, bet kuņģa vārtnieka daļas atrofija bija 19,9% gadījumu. II un III pakāpes kuņģa gļotādas atrofijas izplatība korpusā tika konstatēta 10% gadījumu, kuņģa leņķa daļā – 11,6%, bet vārtnieka kuņģa daļā – 7,9% gadījumu.

Biomarķieru testa rezultāti kopējā pacientu grupā un grupu dalījumā ar II–III pakāpes kuņģa gļotādas korpusa un vārtnieka daļas atrofiju atspoguļoti 6.tabulā.

**6.tabula. Kuņģa gļotādas atrofijas un intestinālās metaplāzijas sastopamība
(vadoties pēc standarta morfoloģijas datiem) – pacientu skaits un procentuālais
sadalījums grupās**

	Latvija	Lietuva	Taivāna	Kopējā grupa
Korpusa daļas atrofija (jebkura pakāpe)	30 (24,0%)	25 (32,9%)	7 (17,5%)	62 (25,7%)
Korpusa daļas atrofija (II-III pakāpe)	13 (10,4%)	8 (10,5%)	3 (7,5%)	24 (10,0%)
IM korpūsā (jebkura pakāpe)	21 (16,8%)	18 (23,7%)	6 (15,0%)	45 (18,7%)
IM korpūsā (II-III pakāpe)	6 (4,8%)	3 (4,0%)	1 (2,5%)	10 (4,1%)
Leņķa daļas atrofija (jebkura pakāpe)	15 (12,0%)	20 (26,3%)	25 (62,5%)	60 (24,9%)
Leņķa daļas atrofija (II-III pakāpe)	5 (4,0%)	7 (9,2%)	13 (32,5%)	25 (10,4%)
IM leņķa daļā (jebkura pakāpe)	19 (15,2%)	31 (40,8%)	23 (57,5%)	73 (30,3%)
IM leņķa daļā (II-III pakāpe)	6 (4,8%)	9 (11,8%)	13 (32,0%)	28 (11,6%)
Vārtņieka daļas atrofija (jebkura pakāpe)	12 (9,6%)	15 (19,7%)	21 (52,5%)	48 (19,9%)
Vārtņieka daļas atrofija (II-III pakāpe)	10 (8,0%)	3 (3,9%)	6 (15,0%)	19 (7,9%)
IM vārtņieka daļā (jebkura pakāpe)	25 (20,0%)	30 (39,5%)	21 (52,5%)	76 (31,5%)
IM vārtņieka daļā (II-III pakāpe)	11 (8,8%)	5 (6,6%)	8 (20,0%)	24 (9,9%)
Korpusa un vārtņieka daļas atrofija (II-III pakāpe)	2 (1,6%)	0	0	2 (0,8%)

*IM – intestinālā metaplāzija

Tikai 2 pacientiem (abiem no Latvijas) bija konstatēta II–III pakāpes atrofija gan kuņģa korpusa, gan vārtnieka daļā, līdz ar to panatrofijas izplatība bija 0,8%. Taivānas pacientu grupā atrofijas biežums kuņģa korpusa un vārtnieka daļā bija zemāks, bet kuņģa vārtnieka un leņķa daļā – augstāks. Līdzīgas atšķirības tika atklātas intestinālās metaplāzijas gadījumā (skatīt 6.tabulu).

Kopējā pētījuma populācijā tika konstatēts, ka nav statistiski atšķirīgu biomarķieru PGI, PGII un sG-17 līmeņu dažādos pacientu iekļaušanas centros, nosakot 95% CI. Kopumā 19,9% no pepsinogēnu veiktajiem mērījumiem PGI/II attiecība bija zem noteiktās robežvērtības (3), kas raksturo kuņģa korpusa atrofiju. Šis indikators bija pazemināts par 18,4% Latvijā dzīvojošiem pacientiem, par 26,3% lietuviešu un attiecīgi par 12,5% taivāniešu. PGI/II attiecības 95% CI pārklāšanās atrofijas un neatrofijas pacientu grupās netika novērota nevienā no pacientu iekļaušanas centriem, kā arī kopējā pacientu grupā.

Biomarķieru rezultātu saistība ar atrofiju kuņģa korpusa un vārtnieka daļās dota 7.tabulā.

7.tabula. Biomarķieru rezultātu saistība ar atrofiju (II–III pakāpe) kuņģa korpusa un vārtnieka daļā

	Latvija	Lietuva	Taivāna	Kopā
PGI – MN (95% CI), μg/L kopējā pacientu grupā	79,31 (71,37; 87,25)	76,68 (62,49; 90,86)	96,31 (81,39; 111,22)	81,30 (74,77; 87,83)
PGI – MN (95% CI), μg/L korpusa daļas atrofijas grupā	40,2 (17,06; 63,34)	14,58 (1,88; 27,29)	29,41 (0; 63,65)	30,31 (17,0; 43,62)
PGI – MN (95% CI), μg/L grupā bez korpusa atrofijas	83,85 (75,71; 91,99)	83,98 (69,11; 98,86)	101,73 (87,04; 116,43)	86,94 (80,23; 93,65)
PGII– MN (95% CI), μg/L kopējā pacientu grupā	13,98 (12,40; 15,57)	15,10 (12,53; 17,68)	15,10 (12,81; 17,39)	14,52 (13,32; 15,73)

**7.tabulas turpinājums. Biomarkieru rezultātu saistība ar atrofiju (II–III pakāpe)
kuņģa korpusa un vārtnieka daļā**

	Latvija	Lietuva	Taivāna	Kopā
PGI/II < 3 – pacientu skaits (%)	23 (18,4%)	20 (26,3%)	5 (12,5%)	48 (19,9%)
PGI/II – MN(95% CI) korpusa daļas atrofijas grupā	2,58 (1,67; 3,48)	1,42 (0,71; 2,13)	1,79 (1,05; 2,54)	2,09 (1,54; 2,65)
PGI/II – MN (95% CI) grupā bez korpusa atrofijas	7,10 (6,45; 7,75)	5,69 (5,01; 6,37)	7,77 (6,56; 8,97)	6,77 (6,32; 7,22)
sG-17 – MN (95% CI), pmol/l kopējā pacientu grupā	57,44 (46,63; 68,25)	43,92 (29,31; 58,53)	14,48 (7,14; 21,82)	46,05 (38,51; 53,58)
sG-17 – MN (95% CI), pmol/L vārtnieka daļas atrofijas grupā	16,09 (0; 38,81)	35,29 (13,6; 57,02)	14,09 (0; 38,81)	23,58 (10,04; 37,11)
sG-17 – MN (95% CI), pmol/L grupā bez vārtnieka daļas atrofijas	59,37 (47,78; 70,95)	45,58 (30,48; 60,68)	14,55 (6,45; 22,65)	47,97 (39,91; 56,03)
sG-17 < 5 pmol/L – pacientu skaits (%)	3 (2,4%)	15 (19,7%)	19 (47,5%)	37 (15,4%)
PGI/II < 3 un sG-17 < 5 pmol/L – pacientu skaits (%)	0	4 (5,3%)	1 (2,5%)	5 (2,1%)

*95%CI – 95% ticamības intervāls (vidējo vērtību ticamības robeža), MN – mainīgā lieluma vidēji aritmētiskā vērtība, PGI - pepsinogēns I, PGII – pepsinogēns II, PGI/II – pepsinogēna I un II attiecība, G-17 – gastrīns 17, sG17 – stimulētais gastrīns 17

sG-17 līmenis zemāks par 5 pmol/L (uzskatāmi raksturo kuņģa gļotādas atrofiju kuņģa vārtnieka daļā) tika noteikts 15,4% pacientu kopējā grupā. Šis rādītājs atšķirās pacientiem dažādos iekļaušanas centros, piemēram, zems sG-17 līmenis tika uzrādīts 47,5% pacientiem Taivānā, bet tikai 2,4% Latvijā un 19,7% – Lietuvā. sG-17 vērtību

pārklāšanās 95% CI netika konstatēts kopējā pacientu grupā, kā arī Latvijas pētāmo subjektu populācijā, lai gan 95% CI pārklāšanos varēja konstatēt Lietuvas un Taivānas pētījuma populācijā (sk. 7.tabulu).

Samazinātu biomarkieru līmeņu (PGI/II un sG-17) noteikšana, nosakot II–III kuņģa gļotādas atrofijas stadiju, ir attēlota 8.tabulā. Papildus atrofijai biomarkieri tika analizēti un izvērtēti IM grupā. PGI/II attiecība mazāka par 3 statistiski ticami saistība ar ($p=0,001$) kuņģa korpusa daļas atrofiju, uzrādot 83,3% jutību, 87,1% specifiskumu un 86,7% kopējo precizitāti atrofijas noteikšanā.

8.tabula. Biomarkieru vērtības atsevišķu kuņģa daļu atrofijas (II–III pakāpes) un intestinālās metaplāzijas gadījumos

	<i>P</i> vērtība	Jutīgums	Specifis kums	PPV	PNV	KP
PGI/II (robežvērtība 3) korpusa atrofijas iespējamībai	$p<0,0001^*$	83,3%	87,1%	41,7%	97,9%	86,7%
sG17 (robežvērtība 5 pmol/L) vārtņieka daļas atrofijas iespējamībai	$p=0,007^*$	36,8%	86,5%	18,9%	94,1%	82,6%
PGI/II (robežvērtība 3) IM korporā noteikšanai	$p=0,015^*$	50%	81,4%	10,4%	97,4%	80,1%
sG-17 (robežvērtība 5 pmol/L) IM vārtņieka daļā noteikšanai	$p=0,048^*$	29,2%	86,2%	18,9%	91,7%	80,5%

8.tabulas turpinājums. Biomarkieru vērtības atsevišķu kuņģa daļu atrofijas (II–III pakāpes) un intestinālās metaplāzijas gadījumos

	<i>P</i> vērtība	Jutīgums	Specifis kums	PPV	PNV	KP
PGI/II (robežvērtība 3) leņķa daļas atrofijas noteikšanai	<i>p</i> =0,59	24%	80,6%	12,5%	90,2%	74,7%
sG-17 (robežvērtība 5 pmol/L) leņķa daļas atrofijas noteikšanai	<i>p</i> <0,001*	40%	87,5%	27%	92,6%	82,6%
PGI/II (robežvērtība 3) IM leņķa daļā noteikšanai	<i>p</i> =0,47	25%	80,8%	14,6%	89,1%	74,3%
sG-17 (robežvērtība 5 pmol/L) IM leņķa daļā noteikšanai	<i>p</i> =0,0015*	35,7%	87,3%	27%	91,2%	81,3%

* - statistiski nozīmīgs; PGI - pepsinogēns I, PGII – pepsinogēns II, PGI/II – pepsinogēns I un II attiecība, G-17 – gastrīns 17, sG17 – stimulētais gastrīns 17, IM – intestinālā metaplāzija

sG-17 ar robežvērtību 5 pmol/L tika atzīta saistība ar kuņģa vārtņieku daļas atrofiju, nosakot to histoloģiski (*p*=0,007), kur biomarkiera testa jutība bija 36,8%, specifiskums 86,5% un kopējā precizitāte 82,6%. Kuņģa leņķa daļas atrofija arī tika sasaistīta ar sG-17 (*p*=0,001), bet ne ar PGI/II vērtībām (*p*=0,47). Līdzīga korelācija tika novērota saistībai ar IM kuņģa leņķa daļā (sk.8.tabulu).

4.2. Plazmas biomarkieru saistība ar OLGA gastrīta stadijām

Lai izvērtētu biomarkieru saistību ar OLGA gastrīta stadijām, pētījumā tika iekļauti 269 pacienti: 127 no Latvijas, 76 – no Lietuvas un 66 – no Taivānas. Vidējais

pacientu vecums bija 64,6 gadi (mediāna 65; vecuma diapazons 57–84; SD±8,5); vīriešu/sieviešu attiecība 82/187.

OLGA 0 stadijas gastrīts tika konstatēts 145/269 (53,9%) pacientiem, I stadijas gastrīts – 60/269 (22,3%) pacientiem, II stadijas gastrīts – 46/269 (17,1%) pacientiem, III stadijas gastrīts – 13/269 (5,2%) pacientiem un IV stadijas gastrīts – 5/269 (1,5%) pacientiem. Smagas stadijas gastrīts (stadija III un IV) tika noteikts 18 pacientiem, tāpēc arī dažu statistisko analīžu veikšanā grupas tika apvienotas. Inficētība ar *H.pylori* kopējā pacientu grupā bija 69,5%. *H.pylori* sastopamības biežums dažādās OLGA gastrīta stadijās bija šāds: stadija 0 – 92/145 (63,5%), stadija I – 48/60 (80%), stadija II – 32/46 (69,6%), stadija III – 10/13(77%), stadija IV – 5/5(100%). Biomarkieru vidējās vērtības dažādās OLGA gastrīta stadijās tika analizētas atsevišķi un uzrādītas 9.tabulā.

9.tabula. Biomarkieru vidējo vērtību (±konfidencialitātes intervāla) saistība ar OLGA gastrīta stadijām

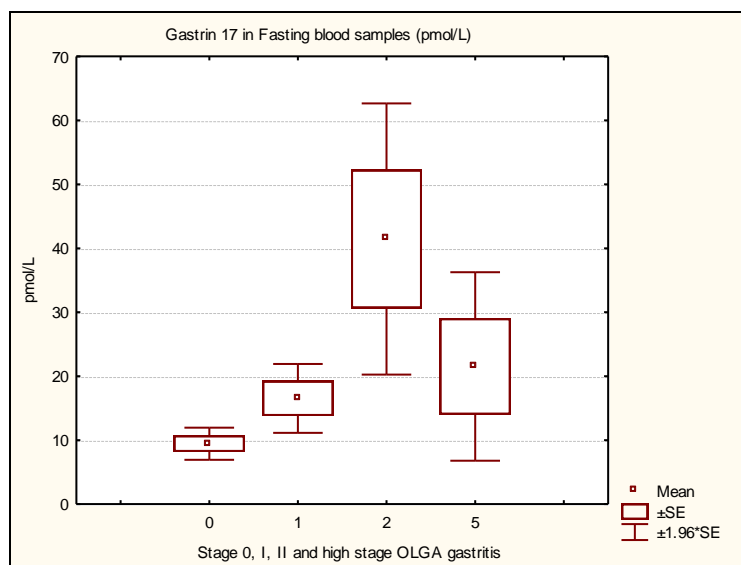
OLGA stadija	PGI	PGII	PGI/II	G17	sG17
0	90,8 (83,1; 98,5)	13,6 (12,3; 15,1)	7,6 (7,0; 8,1)	9,4 (6,9; 11,96)	34,2 (28,6; 40,14)
I	82,1 (66,6; 97,6)	16,3 (12,9; 19,6)	5,8 (4,9; 6,7)	16,5 (11,03; 22,02)	38,31 (24,9; 51,75)
II	61,34 (47,5; 75,1)	13,4 (11,3; 15,4)	4,9 (3,8; 6,1)	41,5 (19,7; 63,2)	72,67 (42,9; 102,4)
III–IV	64,3 (41,0; 87,5)	14,66 (10,6; 18,7)	4,3 (2,8; 5,8)	21,5 (5,6; 37,4)	37,4 (11,5; 63,4)
P vērtība	<0,001	0,4	<0,001	<0,001	<0,01

PGI un PGI/II attiecības vidējās vērtības būtiski samazinājās, paaugstinoties OLGA gastrīta stadijai (Spīrmena korelācija). PGI un PGI/II attiecības vidējās vērtības neatšķīrās starp pacientu grupām ar II stadijas gastrītu un smagas stadijas gastrītu (III un IV). Procentuālais sadalījums pacientiem ar samazinātu PGI un PGI/II attiecību līmeņiem paaugstinājās, pakāpeniski palielinoties gastrīta smaguma stadijām 3,5% un 4,8% 0 gastrīta stadijā; 16% un 25% I stadijā; 35% un 46% II gastrīta stadijā; 39% un 39% attiecīgi smaga gastrīta stadijās (III un IV).

G-17 un sG-17 vidējās vērtības bija statistiski nozīmīgi augstākas pacientiem ar II gastrīta stadiju, salīdzinot ar pacientiem ar 0-I stadijas gastrītu un smaga gastrīta stadijām III un IV (11. un 12. attēls). Procentuālā pacientu sadalījumā ar samazinātu

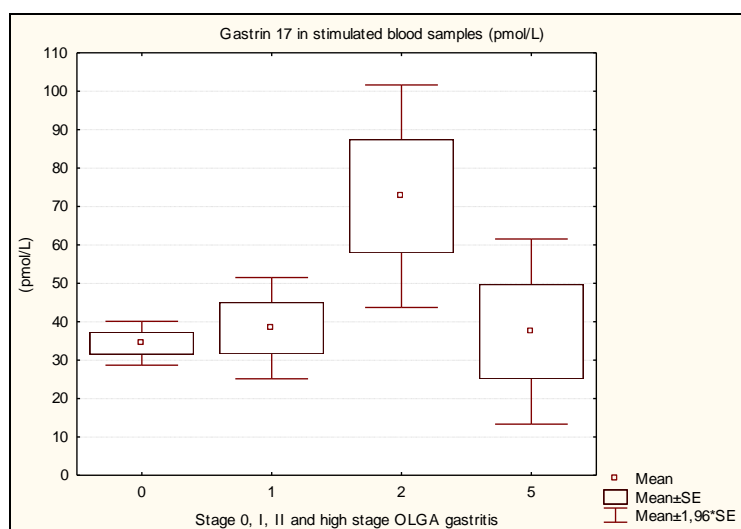
G-17 un sG-17 vidējām vērtībām netika novērota korelācija ar OLGA gastrīta stadijām. Netika atrasta korelācija starp PGII un OLGA gastrīta stadijām.

11.attēls. Gastrīna 17 vidējās aritmētiskās vērtības OLGA gastrīta 0, I, II stadijā un smagā gastrīta stadijās



OLGA stadijas (0, I, II un smagas pakāpes stadijas (III+IV))

12.attēls. Stimulētā gastrīna 17 vidējās aritmētiskās vērtības OLGA gastrīta 0, I, II stadijā un smagās gastrīta stadijās



OLGA stadijas (0, I, II un smagas pakāpes stadijas (III+IV))

Gastrīta iedalījums pēc plazmas biomarķieru saistības ar OLGA gastrīta stadijām

Pacientu skaits atbilstoši OLGA gastrīta stadijām un kuņģa gļotādas atrofijai, nosakot to pēc biomarķieru metodes, parādīts 10.tabulā.

10.tabula. Pacientu skaits, vadoties pēc OLGA gastrīta stadiju dalījuma un diagnosticējot atrofiju pēc biomarķieriem

Biomarķieri OLGA stadija	Neizmainīta gļotāda	Neatrofisks gastrīts	Atrofisks gastrīts vārtnieka daļā	Atrofisks gastrīts korpusa daļā	Atrofisks gastrīts vārtnieka un korpusa daļā	Kopā
0	27	71	37	10	0	145
I	3	28	12	16	1	60
II	3	13	9	18	3	46
III	0	2	4	5	2	13
IV	0	2	1	2	0	5
Kopā	33	116	63	51	6	269

Proporcionāls sadalījums pacientiem ar normālu kuņģa gļotādu un neatrofisku gastrītu, vadoties pēc samazinātiem biomarķieru rezultātiem saistībā ar OLGA gastrīta stadiju, dots 11.tabulā. Procentuālais sadalījums pacientiem ar korpusa atrofiju un panatrofiju izteikti paaugstinājās, proporcionāli samazinoties OLGA gastrīta stadijai.

11.tabula. Proporcionālais pacientu ar neizmainītu kuņģa gļotādu/neatrofisko gastrītu un atrofiju (vadoties pēc biomarķieru rezultātiem) sadalījums atkarībā no OLGA gastrīta stadijas

Biomarķieri OLGA stadija	Normāla kuņģa gļotāda vai neatrofisks gastrīts	Atrofisks gastrīts vārtnieka vai korpusa daļā	Kopā
0	98 (67,6%)	47 (32,4%)	145
I	31 (51,7%)	29 (48,3%)	60
II	16 (34,8%)	30 (65,2%)	46
III–IV	4 (22%)	14 (78%)	18
Kopā	149	120	269

Starp pacientiem ar augstu OLGA gastrīta stadiju (n=18), veicot analīzi ar biomarķieru metodi, netika atrasts neviens gadījums ar neizmainītu kuņģa gļotādu, bet, izmeklējot pēc biomarķieru metodes, 14/18 (78%) pacientiem tika diagnosticēta atrofija kuņģa korpusa vai vārtnieka, vai arī abās kuņģa daļās. Četriem pacientiem no 18 (22%) ar augstu OLGA gastrīta stadiju diagnosticēja neatrofisku gastrītu pēc biomarķieru metodes: diviem pacientiem PGI/II attiecība bija 3,6 un 3,34 (robežvērtība), bet G-17 līmenis – 3,3 un 2,1 pmol/L. Vienam pacientam bija paaugstināts G-17 līmenis.

4.3. Biomarķieris gastrīns 17 vārtnieka daļas atrofijas noteikšanā

Pētījumā, kurā papildus tika veikts biomarķiera G-17 metodes novērtējums kuņģa vārtnieka daļas atrofijas noteikšanā, piedalījās 241 pacients. Pacienti bija no Latvijas, Lietuvas, Taivānas (attiecīgi 125, 76 un 40). No visiem pacientiem kopumā 19 (7,9%) histoloģiski tika konstatēta smagas pakāpes kuņģa vārtnieka daļas atrofija; 13 no tiem (6,5%) bija eiropēdi (LV, LT) un 6 (15,0%) – aziāti.

Vārtnieka daļas atrofijas grupā 2 (10,5%) pacientiem tika konstatēta arī smagas pakāpes korpusa daļas atrofija (panatrofija); 11 pacientiem (57,9%) netika diagnosticēta korpusa atrofija, savukārt 6 (31,6%) gadījumos tika diagnosticēta viegla kuņģa korpusa atrofija.

G-17 (tukšā dūšā un pēc kuņģa gļotādas stimulācijas) vidējās aritmētiskās vērtības ar 95% CI (atkarībā no kuņģa vārtnieka daļas atrofijas vai neatrofijas kopējā grupā un pētījuma subpopulācijās) parādītas 12.tabulā. Tabulā ietverti dati par pacientu skaitu un populācijas proporciju ar pazeminātu G-17 līmeni tukšā dūšā vai pēc stimulācijas.

12.tabula.Vidējās gastrīna 17 vērtības (ar 95% CI) pirms un pēc stimulācijas ar ēdienu un pacientu skaits ar pazeminātu biomarkķiera līmeni grupās

	Kopējā pacientu grupa	Eiropēidi	Aziāti
Tukšā dūšā (atrofijas un neatrofijas grupās)	18,7 (13,9;23,5)	20,7 (15,0;26,4)	8,8 (4,1;13,5) ^{NS}
Tukšā dūšā (atrofijas grupā)	10,4 (3,0;17,8)	11,4 (1,5; 21,2)	8,3 (0; 23,2) ^{NS}
Tukšā dūšā (neatrofijas grupā)	19,5 (14,3;24,7)	21,4 (15,3;27,4)	8,9 (3,7;14,2) ^{NS}
Stimulēts (atrofijas un neatrofijas grupās)	46,1 (38,5;53,6)	52,3 (43,7;61,0)	14,5 (7,1; 21,9)*
Stimulēts (atrofijas grupā)	23,6 (10,0;37,1)	28,0 (10,0;46,0)	14,1 (0;38,8) ^{NS}
Stimulēts (neatrofijas grupā)	48,0 (39,9;56,0)	54,0 (44,9;63,2)	14,6 (6,5;22,7)*
Pazemināts tukšā dūšā (<1 pmol/L)	28 (11,6%)	18 (9,0%)	10 (25,0%)
Pazemināts stimulēts (<5 pmol/L)	37 (15,4%)	18 (9,0%)	19 (47,5%)

Atrofijas grupa – kuņģa vārtnieka daļas atrofijas grupa (II–III pakāpe). Neatrofijas grupa – grupa bez vārtnieka atrofijas un/vai pacienti ar vārtnieka daļas atrofijas I pakāpi. Statistiskā ticamība norādīta, salīdzinot datus ar eiropēiņu rasi; ^{NS} nav statistiski nozīmīgi; * – statistiski nozīmīgi

Vidējais G-17 (95% CI) līmenis tukšā dūšā bija 20,71 (15,02; 26,41) pmol/L kopējā eiropeīdu pacientu grupā un 8,82 (4,11; 13,53) pmol/L – aziātu populācijā; attiecīgi 52,33 (43,66; 61,00) pmol/L un 14,48 (7,14; 21,92) pmol/L pēc stimulācijas ar ēdienu. Atšķirība starp G-17 vērtībām abās grupās tukšā dūšā nebija statistiski nozīmīga ($p=0,07$), bet atšķirība G-17 vērtībām pēc stimulācijas bija statistiski ticama ($p<0,001$).

Statistiskā atšķirība starp G-17 rezultātiem kopējā pacientu grupā bija mazāk izteikta apakšgrupā ar mērenu līdz smagu kuņģa gļotādas vārtņieku daļas atrofiju. Šajā grupā nebija statistiski nozīmīgas atšķirības starp eiropeīdu un aziātu populācijām (G-17 tukšā dūšā $p=0,7$ un $p=0,33$ pēc stimulācijas).

4.4. *H.pylori* infekcijas diagnostikā izmantojamo testu novērtējums atrofiska gastrīta gadījumā

Pētījumā, kurā tika izvērtēts *H.pylori* diagnostisko testu sniegums atrofiska gastrīta gadījumā, tika iekļauti 127 pacienti no Latvijas. No tiem 119 pacienti atbilda *H.pylori* pozitivitātes un negativitātes diagnostiskiem kritērijiem : 28/119 (24%) bija vīrieši un 91/119 (76%) – sievietes ar vidējo vecumu 67 gadi (vecuma diapazons 55–84 gadi).

Kuņģa gļotādas atrofija tika konstatēta 31/119 (26,1%) pacientam. Kuņģa korpusa daļas atrofijas bija 27/31 (87,1%) pacientiem, vārtņieka atrofija – 10/31 (32,3%), bet panatrofija – 6/31 (19,4%) pacientiem. Detalizēti kuņģa gļotādas atrofijas pakāpes un *H.pylori* parādīta 13.tabulā.

13.tabula. Atrofiska gastrīta smaguma un *Helicobacter pylori* inficētības atspoguļojums

Kuņģa gļotādas atrofijas pakāpes	Korpusa daļas atrofija (n=27)		Kuņģa vārtņieka daļas atrofija (n=10)	
	<i>Hp</i> -pozitīvs	<i>Hp</i> -negatīvs	<i>Hp</i> -pozitīvs	<i>Hp</i> -negatīvs
Pakāpe 3	7	2	3	0
Pakāpe 2	2	0	5	0
Pakāpe 1	14	2	2	0
Kopā	23(85%)	4(15%)	10(100%)	0(0%)

Atrofiska gastrīta grupā 6/31 (19,4%) bija vīrieši un 25/31 (80,6%) sievietes ar kopējo vidējo vecumu 68,9 (vecumā no 55 līdz 81 gadam). Pacientu grupā bez atrofijas 22/119 (25,0%) bija vīrieši un 66/119 (75,0%) sievietes ar kopējo vidējo vecumu 66,5 (vecumā no 55 līdz 84 gadiem).

Statistiski lielāka *H.pylori* izplatība bija pacientu grupā ar atrofiju, salīdzinot ar neatrofijas pacientu grupu: 27/31 (87,1%, 95% CI: 74,3% – 99,6%) pret 53/88 (60,2%; 95% CI: 50,4% – 61,1%); p=0,007.

Turklāt katrs *H.pylori* diagnostiskais tests tika izvērtēts katrā pacientu grupā (atrofijas un neatrofijas) atsevišķi. Ar šiem datiem var iepazīties 14. un 15.tabulā.

14.tabula. Piecu invazīvo un neinvazīvo *Helicobacter pylori* diagnostisko testu novērtējums atrofijas pacientu grupā

	Jutība (%)	Specifiskums (%)	Pozitīvā prognozējamā vērtība (%)	Negatīvā prognozējamā vērtība (%)	Kopējā precizitāte (%)
Ātrais ureāzes tests	78	100	100	40	81
Histoloģijas metode	100	100	100	100	100
¹³C ureāzes elptests	96	100	100	80	97
Seroloģijas metode	96	50	93	67	90
Mikrobioloģijas metode	96	100	100	80	97

15.tabula. Piecu invazīvo un neinvazīvo *Helicobacter pylori* diagnostisko testu novērtējums neatrofijas pacientu grupā

	Jutība (%)	Specifiskums (%)	Pozitīvā prognozējamā vērtība (%)	Negatīvā prognozējamā vērtība (%)	Kopējā precizitāte (%)
Ātrais ureāzes tests	81	100	100	78	89
Histoloģijas metode	100	100	100	100	100
¹³C ureāzes elptests	96	100	100	95	98
Seroloģijas metode	96	74	85	93	88
Mikrobioloģijas metode	100	100	100	100	100

Atrofijas pacientu grupā specifiskums bija vienādi līdzīgi augsts AUT, histoloģijas metodei, UET un mikrobioloģiskai uzsējuma noteikšanas metodei, bet zems rādītājs bija seroloģijas metodei (14.tabula). Visaugstākā kopējā precizitāte bija histoloģijas metodei (100%), tad sekoja UET un mikrobioloģijas uzsējuma metode (97% abiem) un seroloģijas metode (90%), bet viszemākā kopējā precizitāte bija AUT (81%) (sk. 15.tabulu).

Testu specifiskums abās grupās bija samērā līdzīgs, bet seroloģijas testa specifiskums bija viszemākais gan atrofijas, gan neatrofijas grupā (attiecīgi 50% un 74%). Testu kopējā precizitāte abās pacientu grupās nebija atšķirīga (sk. 14.un 15.tabulu)

4.5. Ķermeņa masas parametru saistība ar biomarkķieriem

Veiktajā analīzē par tādiem ķermeņa masas parametriem kā ķermeņa masas indekss (ĶMI), ķermeņa virsmas laukums (ĶVL) un kopējais asins tilpums (KAT) un to ietekmi uz biomarkķieru līmeņiem asinīs tika iekļauti 167 pacienti no Latvijas un Lietuvas. Kopējā pacientu grupā bija 39 (23,35%) vīrieši un 128 (76,65%) sievietes,

vidējais vecums bija 67 gadi (diapazonā no 55 līdz 86 gadiem). Vidējais aritmētiskais pacientu KMI bija 27,35 (95%CI 26,03–28,06), KVL – 1,85 (95%CI 1,80–1,90) m^2 , KAT – 4,40 (95%CI 4,21–4,60). Pacientu aptaujas dati parādīja, ka 126 (75,45%) pacienti bija nesmēķētāji, 23 (13,77%) – kādreiz smēķējuši un 18 (10,78%) pacienti patlaban sevi uzskatīja par smēķētājiem. Kopējā pacientu grupā ar *H.pylori* bija inficēti pacienti 108 (64,67%) pacienti.

Vadoties pēc pētījuma protokola, datu apstrādē tika iekļauts 131 pacients bez kuņģa gļotādas atrofijas un 36 pacienti ar kuņģa gļotādas atrofiju (II un III pakāpe). Šajā pētījumā netika iekļauti pacienti ar I pakāpes gļotādas atrofiju.

Veicot analīzi atrofijas un neatrofijas grupā, tika salīdzināti abu grupu rezultāti – ar kuņģa gļotādas II un III pakāpes atrofiju un pacienti bez kuņģa gļotādas atrofijas. $\text{KMI}/\text{KVL}/\text{KAT}$ un dzimumu sadalījums neuzrādīja statistiski nozīmīgu atšķirību grupās. Atrofijas grupā pacientu vidējais aritmētiskais vecums bija nedaudz lielāks nekā pacientu grupā bez kuņģa gļotādas atrofijas. Biomarkieru vidējās aritmētiskās vērtības bija ievērojami atšķirīgas starp grupām, izņemot PGII. Attiecīgos pētījuma datus var aplūkot 16.tabulā.

16.tabula. Fizioloģisko parametru un biomarkieru raksturojums atrofijas un neatrofijas pacientu grupās

Fizioloģiskie parametri/ kuņģa biomarkieri (Vidējās aritmētiskās vērtības, 95% CI)	Kuņģa atrofijas grupa (II un III pakāpe) (n=36)	Neatrofijas grupa (n=131)	P
KMI	26,63; 24,98-28,27	28,06; 27,07-29,04	0,076
KVL (m^2)	1,83; 1,76-1,90	1,87; 1,83-1,90	0,415
KAT (L)	4,36; 4,11-4,60	4,44; 4,31-4,60	0,551
Vidējais vecums	69,06; 66,59-71,52	66,53; 65,35-67,72	0,055
Dzimums (vīrieši/sievietes)	10/26	34/97	0,490
PG I ($\mu\text{g/l}$)	39,99; 26,23-53,75	87,08; 79,14-95,01	<0,001
PG II ($\mu\text{g/l}$)	13,02; 9,93-16,11	13,36; 11,89-14,83	0,723

16.tabulas turpinājums. Fizioloģisko parametru un biomarķieru raksturojums atrofijas un neatrofijas pacientu grupās

Fizioloģiskie parametri/ kuņģa biomarķieri (Vidējās aritmētiskās vērtības, 95% CI)	Kuņģa atrofijas grupa (II un III pakāpe) (n=36)	Neatrofijas grupa (n=131)	<i>P</i>
PGI/II	3,00; 2,16-3,85	7,43; 6.86-8,00	<0,001
G17 (pmol/L)	60,16; 28,97-91,36	9,75; 7,19-12,32	<0,001
sG17 (pmol/L)	104,80; 63,53-146,06	37,60; 31,39-43,82	0,076

*SD – mainīgā lieluma standartnovirze, PGI –pepsinogēns I, PGII – pepsinogēns II, PGI/II – pepsinogēna I/II attiecība, G-17 – gastrīns 17, sG-17 – stimulētais gastrīns 17, ĶMI – ķermeņa masas indekss, ĶVL – ķermeņa virsmas laukums, KAT – kopējais asins tilpums

Fizioloģisko parametru savstarpējā saistība ar kuņģa biomarķieriem dota 17.tabulā.

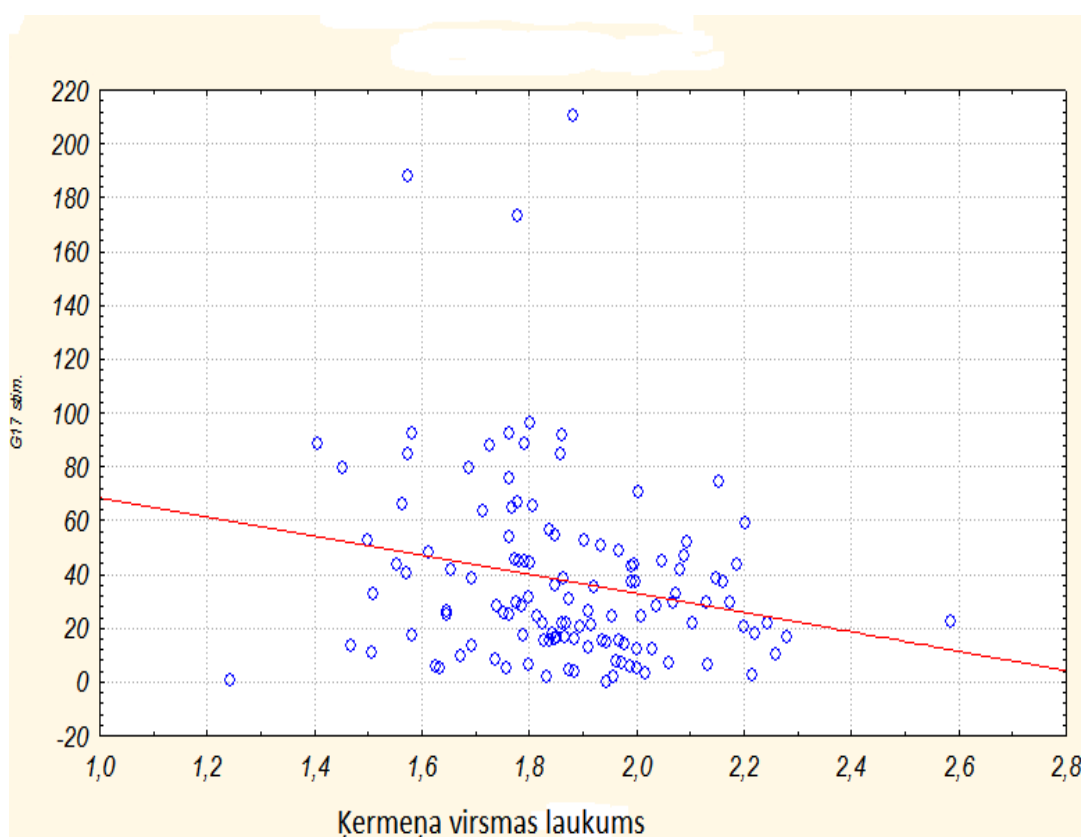
17.tabula. Ķermeņa virsmas laukuma, ķermeņa masas indeksa un kopējā asins tilpuma korelācijas analīze ar kuņģa biomarķieriem (Spīrmena ρ koeficients)

Fizioloģiskais parametrs	Atrofija (+/-)	PGI	PGII	PGI/II	G17	sG17
ĶMI	Nav atrofijas	-0,100	-0,136	0,065	-0,095	-0,133
ĶMI	II-III atrofijas pakāpe	-0,035	-0,064	0,051	0,133	0,85
ĶVL (m²)	Nav atrofijas	-0,091	-0,150	0,095	-0,142	-0,215*
ĶVL (m²)	II-III atrofijas pakāpe	-0,171	-0,195	-0,045	0,229	0,184
KAT (L)	Nav atrofijas	-0,062	-0,156	0,124	-0,153	-0,260*
KAT (L)	II-III atrofijas pakāpe	-0,043	-0,182	0,074	0,070	0,018

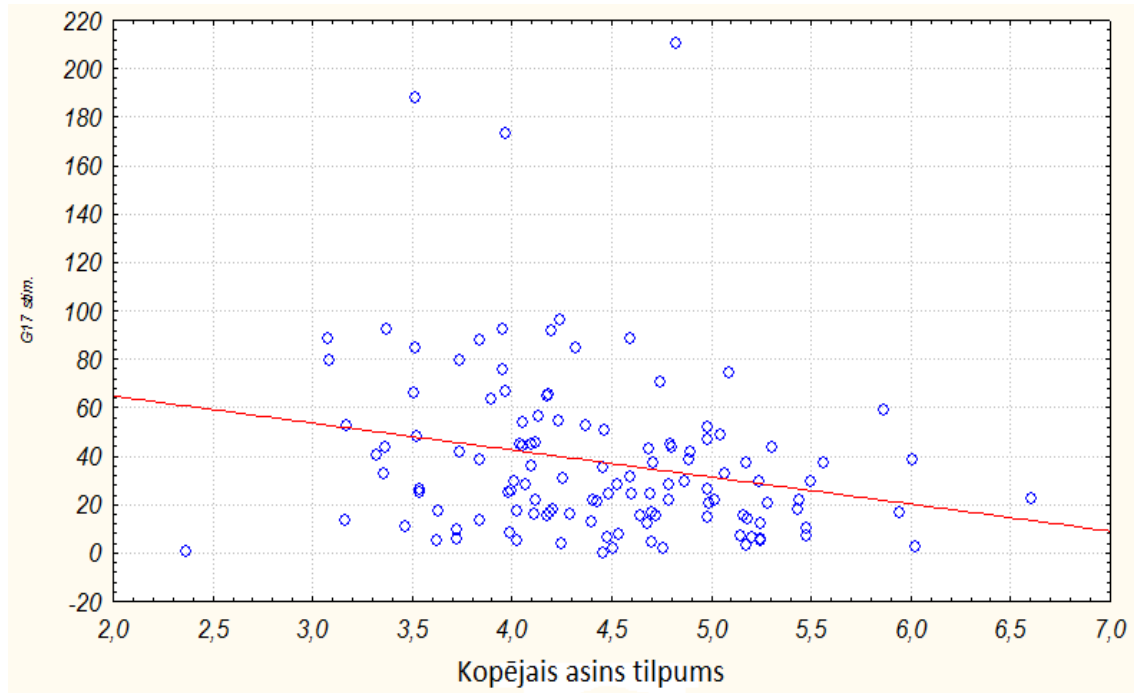
* Statistiski ticama korelācija $p < 0.05$; PGI - pepsinogēns I, PGII – pepsinogēns II, PGI/II – pepsinogēna I/II attiecība, G-17 – gastrīns 17, sG17 – stimulētais gastrīns 17, ĶMI – ķermeņa masas indekss, ĶVL – ķermeņa virsmas laukums, KAT – kopējais asins tilpums

Netika noteikta statistiski nozīmīga korelācija starp KVL/KMI/KAT un biomarkieriem atrofijas pacientu grupā, kā arī starp KMI un biomarkieriem nevienā no pētījuma grupām. Pacientu grupā bez kuņģa gļotādas atrofijas KVL un KAT uzrādīja negatīvu korelāciju ar sG-17 līmeni asinīs ($p=-0,215$, $P<0,05$; $p=-0,260$, $P<0,05$). Skatīt korelācijas līknes 13. un 14. attēlā.

13.attēls. Korelācijas līkne starp ķermeņa virsmas laukumu un stimulēto gastrīnu 17 neatrofijas pacientu grupā



**14.attēls. Korelācijas līkne starp kopējo asins tilpumu un stimulēto gastrīnu 17
neatrofijas pacientu grupā**



Korelācija starp $\text{KMI}/\text{KVL}/\text{KAT}$ un pepsinogēnu līmeņiem asinīs netika noteikta nevienā no pacientu grupām.

4.6. Pepsinogēnu dinamika ilgtermiņā pacientiem pēc *Helicobacter pylori* izskaušanas

Lai novērtētu PGI, PGI un PGI/II attiecību 30 mēnešus pēc *H.pylori* veiksmīgas izskaušanas, pētījumā tika iekļauti 77 *H.pylori* pozitīvi pacienti (33 no Latvijas, 44 – no Lietuvas).

Šajā pacientu grupā kuņģa gļotādas atrofija bija konstatēta 32 no 77 (41,6%) pacientiem.

PGI, PGI un PGI/II attiecības vidējās vērtības kuņģa gļotādas atrofijas, neatrofijas, kā arī kopējā pacientu grupā norādītas 18., 19., 20. tabulā.

18. tabula. PGI vidējo vērtību novērtējums pirms un pēc *Helicobacter pylori* izskaušanas

Pacientu grupa	PGI pirms izskaušanas	PGI pēc izskaušanas	<i>P</i>
Atrofijas grupa (n=32), SD*	62,89+/-65,90	74,65+/-82,49	P=0,36
Neatrofijas pacientu grupa (n=45), SD*	93,11+/-50,40	96,22+/-62,79	P=0,75
Kopējā pacientu grupa (n=77), SD*	80,55+/-58,88	87,25+/-71,52	P=0,53

*SD – mainīgā lieluma standartnovirze, PGI - pepsinogēns I

19. tabula. PGII vidējo vērtību novērtējums pirms un pēc *Helicobacter pylori* izskaušanas

Pacientu grupa	PGII pirms izskaušanas	PGII pēc izskaušanas	<i>P</i>
Atrofijas grupa (n=32), SD*	15,99+/-14,73	9,52+/-10,60	P=0,17
Neatrofijas pacientu grupa (n=45), SD*	15,47+/-7,69	8,32+/-4,91	P<0,01
Kopējā pacientu grupa (n=77), SD*	15,69+/-11,08	8,82+/-7,75	P<0,01

*SD – mainīgā lieluma standartnovirze, PGII – pepsinogēns II

20. tabula. PGI/II attiecības vidējo vērtību novērtējums pirms un pēc *Helicobacter pylori* izskaušanas

Pacientu grupa	PGI/II pirms izskaušanas	PGI/II pēc izskaušanas	<i>P</i>
Atrofijas grupa (n=32), SD*	3,92+/-0,49	8,56+/-0,81	P<0,01
Neatrofijas pacientu grupa (n=45), SD*	6,41+/-0,34	12,10+/-0,63	P=0,02
Kopējā pacientu grupa (n=77), SD*	5,37+/-0,31	10,63+/-0,53	P<0,01

*SD – mainīgā lieluma standartnovirze, PGI/II – pepsinogēna I/II attiecība

5. Diskusija

Nav šaubu, ka speciālistu konsultācija un neatliekamās diagnostiskās procedūras (augšējā un apakšējā enoskopija, laparoskopija) vai citi būtiski klīniski izmeklējumi (ultrasonogrāfija, laboratorijas testi utt.) ir indicēti pacientiem ar smagiem abdomināliem simptomiem, piemēram, asiņošanu, izteiktu svara zudumu vai citiem. Biomarkieri kuņģa gļotādas stāvokļa diagnostikā tiek ieteikti pacientiem ar vieglām sūdzībām par gremošanas trakta darbību vai „asimptomātisko” cilvēku vēža savlaicīgas atklāšanas programmā (Sipponen and Graham 2007).

Pepsinogēnu tests Japānā plaši tiek lietots gan kuņģa atrofijas diagnostikā, gan kā kuņģa vēža skrīninga metode. Iegūtie dati liecina, ka skrīnings pētījumā iekļautajām personām par 76% samazināja kuņģa vēža izraisītās mirstības risku, ja biomarkieru tests tika veikts iepriekšējā gada laikā, pirms personām tika diagnosticēts kuņģa vēzis. Ja pacients tika izmeklēts 2 gadu periodā, pirms tika diagnosticēts kuņģa vēzis, skrīnings vēža izraisītās mirstības risku samazināja par 62% (Yoshihara, Hiyama et al. 2007).

5.1. Biomarkieru metodes un standartizētas morfoloģijas metodes salīdzinājums atrofiska gastrīta diagnostikā

Kuņģa gļotādas atrofijas izmaiņas visā pētījuma populācijā tika novērotas ievērojami augstākas nekā reģionos (Kanāda, Ziemeļeiropa, Amerikas savienotās valstis (Dati no *IARC, Globocan*)) ar zemu kuņģa vēža sastopamību, piemēram, II–III (vidēji smaga vai smagas pakāpes atrofija pēc uzlabotās Sidnejas sistēmas klasifikācijas) pakāpe tika noteikta kuņģa korpusa daļā 10% gadījumu un 7,9% kuņģa vārtnieka daļā. Vadoties pēc biomarkieru līmeņa plazmā, PGI/II attiecība 19,9% bija zem robežvērtības 3 kopējā pacientu grupā, un 26,3% lietuviešu pacientu grupā. Samazinātu pepsinogēnu sastopamība bija būtiski augstāka nekā Eiropas valstīs ar zemu *H.pylori* infekcijas sastopamību un zemāku kuņģa vēža saslimstību, lietojot tādu pašu pētījuma protokolu un izmantojot tādu pašu robežvērtību. *Esther* pētījumā Vācijā kuņģa korpusa atrofija tika noteikta 5,7% 50–74 gadus vecu pacientu grupā (Weck, Stegmaier et al. 2007).

Stingri pacientu atlases kritēriji (pēc 55 gadu vecuma, neiekļaujot pētījumā pacientus ar iepriekš zināmu *H.pylori* izskaušanu) ļāva izveidot mērķa grupu ar paaugstinātu kuņģa vēža attīstības risku un novērst iespējamo veiktās izskaušanas iedarbību uz slimību, kas varētu ietekmēt testu rezultātus (PSI un antibiotiku ietekmi uz PGI, PGII, sG-17 un *H.pylori* rezultātiem).

Neiekļaujot pētījumā pacientus, kuriem anamnēzē ar kuņģa vēzi ir slimojuši pirmās pakāpes radnieki, pētījumā pēc iespējas vairāk tika mēģināts izvairīties no ģenētisko faktoru ietekmes uz rezultātiem.

Tā kā visi pētījumā iekļautie pacienti bija nākuši uz AGE dispeptisku sūdzību dēļ, šis fakts neļauj spriest par situāciju kopējā populācijā katrā no pētījumā iesaistītām valstīm. Pētījumā iekļauto pacientu skaits no Baltijas valstīm (Eiropas) un Āzijas nebija proporcionāls, pacientu no Āzijas bija mazāk, šī iemesla dēļ tas radīja zināmus ierobežojumus, veicot analīzi starp Eiropas un Āzijas populācijām.

Salīdzinot atrofijas (II un III pakāpe) lokalizāciju starp pētījumā iekļautajām valstīm, netika novērota liela atšķirība. Atrofija kuņģa korpusā Latvijā tika noteikta 10,4% gadījumu, Lietuvā – 10,5%, bet Taivānā – 7,5% pacientu. Šie dati būtiski neatšķirās no kopējās pacientu grupas, kurā korpusa daļas atrofija tika noteikta 10% pētījuma pacientu. Atrofija kuņģa vārtnieka daļā Latvijā tika noteikta 8% pētījuma

pacientu, Lietuvā – 3,9%, bet Taivānā – 15% gadījumu. Kuņģa vārtnieka daļas atrofijas procentuālā sadalījuma proporcijas bija atšķirīgas gan Taivānas, gan Lietuvas pacientu grupā, kas varētu būt izskaidrojams ar mazāku subjektu skaitu minētajās grupās, salīdzinot tās ar Latvijas un kopējo pacientu grupu.

Pētījumā iegūtie dati parāda saistību starp samazināto PGI/II attiecību un kuņģa korpusa daļas atrofiju, nosakot morfoloģiski ($p < 0,0001$) ar pieļaujamu jutību (83,3%), specifiskumu (87,1%) un kopējo precizitāti (86,7%); augstu negatīvo sagaidāmo vērtību (97,9%), mazāk pieņemama bija pozitīvā sagaidāmā vērtība (41,7%).

Tāpēc PGI/II attiecība varētu būt kā labs kuņģa korpusa daļas atrofijas indikators un var būt rekomendējams izmantošanai arī nākotnē citā pētījumā atlasītai pacientu grupai, lai noteiktu paaugstinātu iespējamību kuņģa vēža attīstībā. Šī attiecība var turpmāk būt izmantojama atrofijas testēšanai un/vai novērošanai. Šie pētījuma dati pilnībā atbalsta iepriekšējo pētījuma datus (Borch, Axelsson et al. 1989, Dinis-Ribeiro, Yamaki et al. 2004, Germana, Di Mario et al. 2005).

Samazinātās sG-17 vērtības uzrādīja labu korelāciju ar kuņģa vārtnieka daļas atrofiju ($p = 0,007$), neskatoties uz ievērojami zemu jutību (36,8%); savukārt specifiskums (86,5%) un kopējā precizitāte (82,6%) bija pieņemama, pozitīvā sagaidāmā vērtība bija zema (18,9%), kamēr negatīvā sagaidāmā vērtība – pieņemama (94,1%).

Ņemot vērā iepriekš minēto, sG-17 pēc stimulācijas ar proteīnu maltīti varētu būt lietojams indikators kuņģa vārtnieka daļas gļotādas atrofijai ar zināmu piesardzību. G-17 un sG-17 vērtības prasa atsevišķu sīkāku izpēti, jo šajā pētījumā minētais biomarķieru tests uzrādīja zemu testa jutību. Pētījuma rezultāti sG-17 izmantošanai kuņģa vārtnieka daļas atrofijas noteikšanā bija ļoti līdzīgi D.J. Greihema un kolēģu pētījumā iegūtajiem datiem (Graham, Nurgalievā et al. 2006).

Pētījumā atrasto korelāciju starp samazinātu PGI/II attiecību un izteiktu (II–III pakāpe) IM kuņģa korpusa daļā var skaidrot ar biežo metaplāzijas sastopamību atrofiska gastrīta gadījumos, nevis uzskatīt, ka PGI/II attiecība ir drošs IM indikators.

Līdzīgi korelācija starp pazeminātu sG-17 līmeni plazmā un IM kuņģa vārtnieka daļā prasa papildu paskaidrojumus.

Samazināta PGI/II attiecība pētījumā neparādīja statistiski nozīmīgu korelāciju ne ar atrofiju, ne IM kuņģa leņķa daļā. Tajā pašā laikā tika atrasta saistība starp sG-17 un kuņģa leņķa biopsiju materiālu gan atrofijas ($p < 0,001$), gan IM ($p = 0,0015$) grupā.

Rezultāti tikai apstiprināja to, ka leņķa daļā gļotāda ir funkcionāli līdzīgāka vārtnieka gļotādai nekā korpusa daļā.

Lai arī biopsiju morfoloģiskie izmeklējumi pašlaik ir standarta metode atrofiska gastrīta noteikšanai, to nevajadzētu uzskatīt par „zelta standartu”, jo pastāv kļūdīšanās iespējamība kuņģa paraugu ņemšanas vietā, gadījumos, kad gļotādas izmaiņu izplatība ir izklidēta. Bieži ir sastopamas dažādu patologu domstarpības morfoloģijas paraugu izvērtēšanā, sevišķi nosakot vieglas pakāpes atrofiju (el-Zimaity, Graham et al. 1996, Chen, van der Hulst et al. 1999, Offerhaus, Price et al. 1999, Haj-Sheykholeslami, Rakhshani et al. 2008). Tāpēc pētījumā īpaša uzmanība pievērsta vidēji smagas un smagas pakāpes atrofijai (II un III pakāpe). Divu neatkarīgu ekspertu patologu slēdziens šajā svarīgo lēmumu pieņemšanā bija ļoti nozīmīgs.

Atšķirībā no citiem šajā pētījumā tika novērsta iespējamā skābes inhibējošā ietekme uz biomarkieru rezultātiem (galvenokārt sG-17), jo pētījumā netika iekļauti pacienti, kuri bija saņēmuši terapiju mēnesi pirms pētījuma. Pētījumā tika iekļauti pacienti no augstām kuņģa vēžu sastopamības vietām Eiropā un Taivānā, kas ļauj līdzvērtīgi salīdzināt minētās grupas.

Pētījumā tika vērtēts katra biomarkiera testa sniegums atsevišķi, tā ir būtiska atšķirība no citiem pētījumiem, kur visbiežāk tiek izvērtēts testu panelis (komplekts).

5.2. Plazmas biomarkieru saistība ar OLGA gastrīta stadijām

Kopš ieviestas OLGA gastrīta stadijas, kas atspoguļo atrofijas smagumu bez precīzas atrofijas lokalizācijas, nebija prognozes sagaidīt precīzu korelāciju starp biomarkieru metodi un OLGA gastrīta stadiju. Piemēram, gadījumā, kad tiek uzrādīta II stadija, ar to varētu būt maskēta vidēji smagas pakāpes atrofija kuņģa vārtnieka daļā un neizmainīta korpusa daļas gļotāda (ar samazinātiem G-17 līmeņiem un PGI līmeņiem normas robežās). Kā jau tika noteikts šajā pacientu grupā iepriekšējā pētījumā, samazinātas PGI/II attiecības vērtības korelē ar kuņģa korpusa daļas atrofiju, tajā pašā laikā sG-17 precizitāte bija zema (Leja, Kupcinskas et al. 2009). Pamatojoties uz iepriekšējiem pētījumiem, tika paredzēta korelācijas noteikšana starp kuņģa korpusa atrofiju, nosakot to ar biomarkieru metodi, un OLGA stadijām.

Nosakot kuņģa korpusa daļas atrofiju iepriekšējā pētījumā (testa jutība un specifiskums bija 83% un 87%) (Leja, Kupcinskas et al. 2009), tika secināts, ka

vidējais PGI līmenis un PGI/II attiecība ievērojami samazinās atkarībā no OLGA gastrīta stadijas, kas norit vienlaicīgi ar PGI/II attiecības augstu precizitāti. Negatīvu korelāciju starp PGI/II un OLGA gastrīta stadijām apraksta itāļu autors Rudže ar grupu (Rugge, de Boni et al. 2010). Taču vidējā aritmētiskā PGI un PGI/II attiecība būtiski neatšķīrās starp pacientiem ar OLGA II un augstām (III un IV) atrofijas smaguma stadijām. Tas mudina secināt, ka, iespējams, dažiem pacientiem ar II OLGA gastrīta stadiju ir jau attīstījusies smagāka kuņģa gļotādas atrofija. Līdzīgi PGI un PGI/II attiecība samazinās proporcionāli OLGA gastrīta stadijai.

Samazinātais PGI līmenis un PGI/II attiecība tiek lietota kā neinvazīvi marķieri kuņģa korpusa daļas atrofijas noteikšanā, turklāt pepsinogēnu attiecība tiek uzskatīta par veiksmīgāku marķieri, jo tā nepieļauj iespējamo pepsinogēnu paaugstināšanos, kas varētu tikt saistīts ar iespējamo *H.pylori* infekciju (Miki and Urita 2007).

Pētījuma paraugos vidējā aritmētiskā vērtība gan PGI, gan PGI/II attiecībai uzrādīja nozīmīgu korelāciju ar OLGA gastrīta stadijām, taču līdzīgi arī pacientiem ar noteiktu augstu gastrīta stadiju (apmēram 40%) bija samazināts PGI un PGI/II attiecības līmenis. Starp I un II gastrīta stadiju (kuņģa korpusa atrofijas gadījumā) vairumā gadījumu tika noteikts samazināts PGI/II attiecības līmenis, salīdzinot ar samazināto PGI līmeni.

Turpretī samazinātas biomarkķiera G-17 un sG-17 līmeņa izmaiņas asinīs netika konstatētas, palielinoties OLGA gastrīta stadijām. Turklāt vidējās aritmētiskās vērtības starp 0 gastrīta pakāpi bija zemākas salīdzinājumā ar augstas pakāpes gastrītu. Šie rezultāti pilnībā sakrīt ar iepriekšējiem rezultātiem kuņģa vārtnieka daļas atrofijas noteikšanai ar sG-17, kad šis tests uzrādīja zemu diagnostisko precizitāti (jutība un specifiskums kuņģa vārtnieka daļas atrofijas diagnostikai bija 37% un 87% (Leja, Kupcinskā et al. 2009)).

Iespējams, ka samazinātais G-17 un sG-17 līmenis 0 un I gastrīta stadijā var būt saistīts ar paaugstināto kuņģa skābes izdalīšanos drīzāk *H.pylori* pozitīviem un dispeptiskiem pacientiem, nekā pacientiem ar atrofiju. Pētījumi liecina, ka zems G-17 līmenis plazmā ir noteikts pacientiem ar augstu kuņģa skābumu, jo skābe inhibē G-17 izdalīšanos no vārtnieka daļas G šūnām (Sipponen, Harkonen et al. 2002, Vaananen, Vauhkonen et al. 2003). Taču vidējais aritmētiskais G-17 un sG-17 līmenis asinīs pētījumā bija ievērojami augstāks pacientiem ar II OLGA stadijas gastrītu.

Daži autori rekomendē lietot kombinācijā samazinātu PGI/II attiecību ($< \text{vai} = 3$) un paaugstinātu G-17 ($> 17 \text{ pmol/mL}$), lai noteiktu kuņģa korpusa daļas atrofiju (Haj-Sheykholeslami, Rakhshani et al. 2008).

Līdz šim G-17 un sG-17 nav pierādījis sevi kā drošu kuņģa vārtnieka daļas atrofijas marķieri. Tomēr kombinācijā ar samazinātu PGI/II attiecību G-17 varētu tikt lietots kuņģa korpusa daļas atrofijas noteikšanā un iekļauts diagnostiskā algoritmā.

Kā jau tika paredzēts, pētījuma dati apstiprināja iepriekšējā pētījuma datus un uzrādīja korelāciju starp kuņģa korpusa daļas atrofiju, nosakot ar biomarķieru metodi un OLGA gastrīta stadijām (Leja, Kupcinskas et al. 2009). Kuņģa korpusa daļas atrofijas noteikšana pacientiem ar zemu OLGA gastrīta stadiju pētījuma paraugos var tikt klasificēta kā multifokāla kuņģa korpusa daļas atrofija. Tas sakrīt arī ar autora Storskruba norādījumiem, ka biomarķieru metode uzrāda augstu precizitāti, diagnosticējot kuņģa korpusa daļas atrofiju (Storskrubb, Aro et al. 2008).

5.3. Biomarķieris gastrīns 17 vārtnieka daļas atrofijas noteikšanā

Dažādas pieejas G-17 diagnostikā tiek izmantotas citos pētījumos, galvenokārt analizējot sakarības ar vienu no marķiera veidiem – nosakot to tukšā dūšā vai arī pēc stimulācijas ar proteīniem bagātu maltīti. Sākotnējie pētījumi (Sipponen, Ranta et al. 2002, Vaananen, Vauhkonen et al. 2003) rekomendē, ka pēc maltītes ievāktie paraugi veiksmīgi tiek lietoti neinvazīvai vārtnieka daļas atrofijas noteikšanai, ņemot vērā to, ka G šūnu svarīgākā funkcija tobrīd ir sekretēt G-17. No otras puses, pētnieku grupa no Itālijas (Germana, Di Mario et al. 2005, Nardone, Rocco et al. 2005) savos pētījumos atspoguļo, ka G-17 asinīs, nosakot to tukšā dūšā, uzrāda korelāciju ar kuņģa vārtnieka daļas atrofiju.

Daudzi iepriekš veiktie pētījumi neuzrāda atsevišķu G-17 testa analīzi, nosakot kuņģa vārtnieka daļas atrofiju, bet gan iesaka izmantot to kombinācijā ar pepsinogēnu un *H. pylori* antivielu noteikšanu asinīs (Vaananen, Vauhkonen et al. 2003, Germana, Di Mario et al. 2005), tāpēc grūti vērtēt G-17 testa efektivitāti, pamatojoties uz šīm publikācijām. Komplekta (*Gastropanel*) kopējo precizitāti ir publicējis somu pētnieks H. Vēnenens (Vaananen, Vauhkonen et al. 2003), nosakot vidēji smagas pakāpes atrofiju (G-17 analizējot gan pacientiem tukšā dūšā, gan pēc maltītes). Rezultāti bija visnotaļ tuvi pētījuma G-17 rezultātiem.

Promocijas darbā aprakstītā pētījuma G-17 rezultāti bija atšķirīgi starp baltās rases pacientiem un aziātiem. Galvenā atšķirība bija tā, ka G-17 līmeņi bija zemāki aziātu, nevis baltās rases populācijā. Morfoloģiski noteikta atrofija kuņģa vārtņieka daļā bija daudz biežāka baltās rases pārstāvjiem nekā aziātiem (11,9 pret 7,9%). Šīs atšķirības izzuda, kad grupas tika apvienotas. Tas norāda, ka atšķirības nosaka nevis aziātu un baltās rases populācijas, bet citi kuņģa vēža attīstībā iesaistītie faktori, kas varētu būt atbildīgi par G-17 līmeņa izmaiņām.

Tādējādi var arī izskaidrot, kāpēc 5 no 6 pacientiem tika noteikta vidējas kuņģa gļotādas atrofija, bet visi 10 pacienti ar G-17 līmeni zem 1pmol/L (noteiktu tukšā dūšā) un 18 no 19 pacienti ar stimulēto G-17 līmeni virs 5pmol/L bija no aziātu grupas.

Tāpēc ģenētikas un/vai apkārtējās vides faktoru ietekme kuņģa vēža attīstībā drīzāk varētu būt saistīta ar kuņģa vārtņieka daļas atrofijas attīstību, nevis rasi. Šī hipotēze prasa apstiprinājumu, jo esošie biomarkieru dati par augsta kuņģa vēža riska grupā ir pretrunīgi.

5.4. *H.pylori* infekcijas diagnostikā izmantojamo testu novērtējums atrofiska gastrīta gadījumā

H.pylori diagnostisko testu salīdzinājuma pētījumā iekļautie gadījumi ir no augsta kuņģa vēža riska populācijas kopš 2010. gada, kad Latvijā joprojām kopumā tiek konstatēta augsta kuņģa vēža saslimstība (Ferlay, Parkin et al. 2010).

Gados vecākiem cilvēkiem papildus kuņģa gļotādas atrofijai mēdz būt arī zemāks *H.pylori* blīvums, tādējādi radot apgrūtinājumu piemērotai mikroorganisma diagnostikai (Megraud and Lehours 2007).

Pētījumā kopumā tika noteikta laba saistība starp dažādiem infekcijas diagnostikas testiem (gan invazīviem, gan neinvazīviem jeb mazinvasīviem) pacientiem ar kuņģa gļotādas atrofiju. Vienīgais tests, kas netika iekļauts pētījuma protokolā, bija *H.pylori* fēču antigēna tests. Kaut arī visi uz kuņģa gļotādas biopsijām balstītie testi varēja dot nepatiesus negatīvus rezultātus (zema *H.pylori* mikroorganisma blīvuma dēļ, kas bija paraugā) (Calvet, Lehours et al. 2010), gan histoloģijas metode, gan mikrobioloģiskā uzsējuma noteikšanas metode pētījumā uzrādīja labāko sniegumu. Visi kuņģa gļotādas paraugi tika iegūti, izmantojot standartizētu pieeju un divu patologu ekspertu morfoloģiski veiktas analīzes datus.

Pareizā pētījumā izvēlēta biopsiju iegūšanas shēma ļāva veiksmīgi noteikt pirmsvēža stāvokļu izmaiņas kuņģa gļotādā (Dursun, Yilmaz et al. 2004, de Vries, Haringsma et al. 2010), un šī shēma ir ekspertu atzīta (Christensen, Gjorup et al. 1992).

Mikrobioloģijas uzsējuma metode nav pirmās izvēles metode ikdienā rekomendējamo *H.pylori* diagnostisko testu sarakstā (Malfertheiner, Megraud et al. 2007), bet tā ir ļoti svarīga populācijās ar augstu antibakteriālo rezistenci (Glupczynski 1998). Pētījumā minētajai metodei tika noteikta 96% testa jutība un 100% specifiskums. Kā tika paredzēts, kopējā testa precizitāte tika noteikta augstāka neatrofijas grupā, salīdzinot ar atrofijas grupu.

Neskatoties uz to, visu uz biopsijām balstīto testu novērtējums nav vienlīdzīgs – ātrais ureāzes tests (ĀUT) uzrādīja zemu jutību. Daži iepriekšējie pētījumi ir parādījuši viltus negatīvus rezultātus līdz 50% gadījumu pacientiem, kuri vecāki par 60 gadiem (Abdalla, Sordillo et al. 1998). ĀUT viltus pozitīvus rezultātus var dot kontaminācija ar ureāzi producējošiem mikroorganismiem no mutes dobuma (Leodolter, Wolle et al. 2001). Zema ĀUT jutība pētījumā tika noteikta abās grupās – gan atrofijas, gan neatrofijas. Tas liecina, ka atrofijai pašai par sevi nevajadzētu būt faktoram, kas norāda neapmierinošu (zemu) testa izpildījumu. Iespējams, ka ražotāja noteiktais testa nolaišanās laiks ir nepietiekams testa veiksmīgai izpildei, lai gan arī citos pētījumos ĀUT jutība tiek raksturota kā zema un nepietiekama (Megraud 1997).

Elptests starp rekomendējamiem testiem tiek uzskatīts kā viens no primārajiem testiem *H.pylori* diagnostikā (Malfertheiner, Megraud et al. 2007), bet pastāv pretruna par testa precizitāti zema mikroorganisma skaita dēļ. Papildus viltus negatīvus elptesta rezultātus var dot H₂ receptora antagonisti (Graham, Opekun et al. 2003). Daži pētījumi atspoguļo augstu viltus negatīvu elptestu rādījumus dominējoša kuņģa korpusa gastrīta gadījumā (Capurso, Carnuccio et al. 2006).

Elptests japāņu populācijas pētījumā ir atspoguļots kā droša *H.pylori* diagnostikas metode, ja ir augsta atrofiska gastrīta izplatība (Chen, Haruma et al. 2000). Līdzīgi dati atspoguļoti arī Eiropas pētījumā gados vecākiem pacientiem (Pilotto, Franceschi et al. 2000). Tomēr daži Eiropas pētnieki iesaka elptestu kā izvēles testu *H.pylori* noteikšanai atrofijas gadījumā, pieļaujot, ka, kombinējot elptestu ar seroloģijas metodi, tas varētu būt veiksmīgāks infekcijas diagnostikā (Korstanje, van Eeden et al. 2006). Citi pētījumi parāda zemu elptesta sniegumu kuņģa gļotādas korpusa daļas atrofijas gadījumā (Lahner, Vaira et al. 2004, Capurso, Carnuccio et al. 2006). Pētījuma atrofiska gastrīta grupā elptests uzrādīja labu

rezultātu (96% jutība un 100% specifiskums). Jāpiemin, ka rezultāti bija identiski arī neatrofijas pacientu grupā.

Seroloģijas metodes trūkums ir tās nespēja atšķirt šībrīža infekciju no iespējami bijušās *H.pylori* infekcijas, jo šī metode vēl joprojām var dot pozitīvu rezultātu pēc veiksmīgas izskaušanas vai spontānas mikroorganisma izzušanas. Vidēji smagas atrofijas gadījumā seroloģijas metodei vajadzētu būt kā izvēles metodei, ja citas metodes varētu dot viltus negatīvu rezultātu atkarībā no *H.pylori* blīvuma (Kokkola, Rautelin et al. 2000). Tomēr šī promocijas darba pētījuma dati parāda, ka seroloģijas metode varētu uzrādīt labāku precizitāti pacientiem ar kuņģa gļotādas atrofiju: seroloģijas metodes precizitāte bija kritiska gan atrofijas, gan neatrofijas grupā (attiecīgi 90 un 88%).

Pētījumā iekļautais nelielais pacientu skaits radīja šķēršļus sīkākam grupu dalījumam kuņģa korpusa un vārtnieka daļas atrofijas apakšgrupās; smagas atrofijas pakāpes pacientu skaits bija ļoti mazs.

Nav iespējams noliegt, ka ar biopsijām saistīto testu izpildījums, īpaši ĀUT, bija, iespējams, visneprecīzākais pacientu grupā ar smagas pakāpes kuņģa gļotādas atrofiju.

Pētījuma rezultāti neatbalsta seroloģijas metodes lietošanu kā vienīgā testa izmantošanu *H.pylori* diagnostikā. Kuņģa gļotādas atrofijas gadījumā, kā jau iepriekš rekomendēts (Shin, Kim et al. 2009), par racionālāko pieeju *H.pylori* infekcijas diagnostikā varētu ieteikt elptestu vai kādu uz kuņģa gļotādas materiāla bāzētu testu **kopā** ar seroloģijas metodi. Šāda pieeja bija atbalstīta arī Vācijas zinātnisko biedrību asociācijā (Fischbach, Malfertheiner et al. 2009).

Pētījumā histoloģijas metode, elptests un mikrobioloģijas metode uzrādīja vislabāko sniegumu *H.pylori* infekcijas diagnostikā pacientiem ar atrofisku kuņģa gļotādas gastrītu.

Pētījuma dati liecina, ka seroloģijas metodi atsevišķi nevar ieteikt kā vienīgo testu *H.pylori* diagnostikā kuņģa gļotādas atrofijas gadījumā, taču seroloģijas metode varētu tikt izmantota kombinācijā ar histoloģijas metodi, elptestu vai mikrobioloģijas uzsējuma metodi.

5.5. Ķermeņa masas parametru saistība ar kuņģa biomarkšieriem

Ir noteikts, ka kuņģa galveno šūnu skaits var ietekmēt ķermeņa masas parametrus – ĶMI un ĶVL, līdz ar ko var tikt ietekmēta arī biomarkšieru produkcija (Perasso and Testino 1991). Par biomarkšieru produkcijas salīdzināšanu ar ķermeņa masas parametriem ir pieejami tikai daži ziņojumi. Lai gan Japānas pētījumā uzrādīta nozīmīga savstarpēja saistība starp PGI un ĶMI (Torisu, Matsumoto et al. 2008), joprojām ir apšaubāms, vai ĶMI patstāvīgi korelē ar pepsinogēna līmenī asinīs. No otras puses, saistība starp ĶMI un atrofisku gastrītu ir atspoguļota vairākos pētījumos (Forman 1991, Watabe, Mitsushima et al. 2009), kas apstiprina, ka ķermeņa masas parametri varētu būt sākotnēji drīzāk saistīti ar atrofiju nekā ar biomarkšieru izdalīšanos. Lai izvairītos no fizioloģisko parametru ietekmes uz biomarkšieru līmeņiem, tika veikts pētījums par ĶVL, ĶMI un KAT ietekmi uz biomarkšieru produkciju atsevišķi atrofijas (II-III pakāpes atrofija) un neatrofijas pacientu grupā.

Pētījumā vidējais aritmētiskais ĶMI līmenis atrofijas pacientu grupā bija zemāks salīdzinājumā ar neatrofijas grupu (26,63 pret 28,06, $p=0,076$), tieši tāpat kā autora Torisu pētījumā (Torisu, Matsumoto et al. 2008).

Tāpēc saskaņā ar PSO vadlīnijām (Forman, Coletta et al. 1991) pacienti abās pētījuma grupās atbilst palielināta ķermeņa svara kritērijiem. Vidējie aritmētiskie G-17 un sG-17 līmeņi bija ievērojami augstāki pacientiem ar kuņģa gļotādas atrofiju, kas atbilst Zvirskas-Korčālas pētījuma datiem pacientiem ar aptaukošanos (Zwirska-Korzala, Konturek et al. 2007). Promocijas darbā aprakstītajā pētījumā paaugstināti G-17 un sG-17 līmeņi pacientiem ar kuņģa korpusa daļas gļotādas atrofiju varētu būt G šūnu hiperprodukcijas dēļ (Sipponen, Harkonen et al. 2002). PGI un PGI/II attiecības vidējās aritmētiskās vērtības bija statistiski nozīmīgi zemākas atrofijas pacientu grupā, salīdzinot ar neatrofijas grupu, kas atbilst pētījumiem par atrofiju kuņģa gļotādā un samazinātiem pepsinogēna līmeņiem (Daugule, Sudraba et al. 2011). Pētījumā netiek pierādīta dzimuma un smēķēšanas saistība ar pepsinogēna līmeņiem asinīs, tomēr nozīmīga PGII līmeņa paaugstināšanās un PGI/II attiecības līmeņa samazināšanās tiek saistīta ar cilvēka vecumu (Kitahara, Kashiwagi et al. 1996).

Galvenais ieguvums promocijas darbā veiktajā pētījumā bija stimulētā gastrīna 17 līmeņa saistība asinīs ar ĶVL un KAT neatrofijas pacientu grupā ($\rho = -0,215$, $P < 0,05$; $\rho = -0,260$, $P < 0,05$).

Iepriekšējie pētījumi parādīja, ka G-17 ir neprecīzs biomarķieris kuņģa vārtnieka daļas atrofijas noteikšanā (Leja, Kupcinskas et al. 2009, Leja, Kupcinskas et al. 2011). Iespējamā KAT un KVL ietekme uz G-17 izdalīšanos varētu būt viens no iemesliem neatbilstošam biomarķiera rādījumam kuņģa vārtnieka daļas atrofijas noteikšanas gadījumā (Vaananen, Vauhkonen et al. 2003).

Veiktajā pētījumā saistība starp KMI/KVL/KAT un pepsinogēnu līmeni asinīs netika atrasta nevienā no pētījumu grupām. Šie dati apstiprina iepriekšējo pētījumu rezultātus par veiksmīgu PGI un PGI/II attiecības izmantojumu, nosakot kuņģa korpusa daļas atrofiju (Miki, Morita et al. 2003). Tomēr Japāņu populācijas pētījuma (Torisu, Matsumoto et al. 2008) dati apliecina PGI/II attiecības saistību ar KMI ($r=0,143$, $P=0,001$).

6. Secinājumi

1. Pepsinogēnu I/II attiecība ir drošs marķieris kuņģa korpusa daļas atrofijas noteikšanā.
2. Gastrīns 17 un stimulētais gastrīns 17 ir specifisks kuņģa vārtnieka daļas atrofijas noteikšanas marķieris, bet zemās jutības dēļ biomarķieris nav izmantojams klīniskiem mērķiem.
3. Samazināts pepsinogēna I un pepsinogēnu I/II attiecības līmenis asinīs ir savstarpēji saistīts ar augstākām OLGA gastrīta stadijām un nozīmīgi korelē ar OLGA gastrīta stadijām.
4. Pepsinogēna I un pepsinogēnu I/II līmeni asinīs neietekmē ķermeņa masas indekss, ķermeņa virsmas laukums un kopējais asins tilpums.
5. Stimulētā gastrīna 17 līmeni asinīs ietekmē ķermeņa virsmas laukums un kopējais asins tilpums, nosakot to neatrofijas pacientu grupā.
6. Pacientiem ar kuņģa gļotādas atrofiju *H.pylori* infekcijas noteikšanai vislabāko testa precizitāti uzrādīja histoloģijas metode, ureāzes elptests un mikrobioloģiskā uzņēmuma analīze.
7. Pacientiem pēc *H.pylori* izskaušanas ilgtermiņā pepsinogēna II vidējais līmenis statistiski nozīmīgi samazinās, kas liecina par infekcijas aktivitātes redukciju, bet pepsinogēna I/II attiecības vidējais līmenis statistiski nozīmīgi palielinās.

7. Praktiskās rekomendācijas

1. Praktiskai izmantošanai iespējams rekomendēt pepsinogēnu I/II attiecības noteikšanu, taču pašlaik iegūtie dati neliecina, ka gastrīna 17 noteikšana būtu plaši izmantojama paaugstināta kuņģa vēža riska pacientu atklāšanā.
2. Saskaņā ar pētījuma datiem pepsinogēni neuzrāda saistību ar ķermeņa masas parametriem (ķermeņa masas indeksu un ķermeņa virsmas laukumu), šie biomarķieri veiksmīgi var tik izmantoti kuņģa gļotādas korpusa daļas atrofijas noteikšanā.
3. Seroloģijas metode kā monotests nav ieteicams *H.pylori* infekcijas noteikšanai pacientiem ar kuņģa gļotādas atrofiju. Tā ir ieteicama kombinācijās ar histoloģijas metodi, ureāzes elptestu vai mikrobioloģisko uzsējuma analīzi.

8. Darba praktiskā nozīme

1. Pepsinogēns I un pepsinogēnu I/II attiecība var tikt izmantota atrofijas noteikšanā, līdz ar to pastāv iespēja, ka šie rādītāji varētu tikt izmantoti savlaicīgam vēža skrīningam eiropēdu populācijā, t.sk. Latvijā, atklājot paaugstinātu kuņģa vēža riska grupu, kuras izmeklējumi iegūti augšējās endoskopijas laikā.
2. Salīdzinājumā ar histoloģijas metodi atrofiska gastrīta diagnostikā biomarķieru metode ir samērā lētāka un ātrāka, tāpēc to varētu lietot praktiski kā skrīninga un novērošanas metodi kuņģa gļotādas stāvokļa novērošanā.
3. Atbilstoši pareizas *H. pylori* infekcijas diagnostikas metodes izvēle ļautu savlaicīgi novērst nopietnāko kuņģa vēža riska faktoru.

9. Publikācijas par pētījuma tēmu

9.1. Pilna teksta raksti starptautiski citējamās izdevumos

1. Jonaitis, L. V.; Ivanauskas, A.; Jančiauskas, D.; Funka, K.; **Sudraba, A.**; Tolmanis, I.; Krams, A.; Stirna, D.; Vanags, A.; Kupčinskas, L.; Leja, M.; Lin, J-T. Precancerous gastric conditions in high *Helicobacter pylori* prevalence areas: comparison between Eastern European (Lithuanian, Latvian) and Asian (Taiwanese) patients // *Medicina*. - ISSN 1010-660X. - 2007, t. 43, Nr. 8, p. 623-629.
2. M.Leja, L.Kupcinskas, K.Funka, **A.Sudraba**, L.Jonaitis, A.Ivanauskas, D.Janciauskas, G.Kiudelis, H-M. Chiu, J-T. Lin. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standart histopathology. *Dig Dis Sci*. 2009.Nov;54(11):2377-84.
3. Kupcinskas L, Wex T, Kupcinskas J, Leja M, Ivanauskas A, Jonaitis LV, Janciauskas D, Kiudelis G, Funka K, **Sudraba A**, Chiu HM, Lin JT, Malfertheiner P. Interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms are not associated with premalignant gastric conditions: a combined haplotype analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2011.Feb; 23(2):196.
4. I.Daugule, **A.Sudraba**, H.M.Chiu et al. Gastric plasma biomarkers and Operative Link for Gastritis Assessment gastritis stage. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2011, Mar 7.
5. **Sudraba A**, Daugule I, Rudzite D, Funka K, Tolmanis I, Engstrand L, Janciauskas D, Jonaitis L, Kiudelis G, Kupcinskas L, Ivanauskas A, Leja M. Performance of routine *Helicobacter pylori* tests in patients with atrophic gastritis. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2011 Dec;20(4):349-54.
6. Leja M, Kupcinskas L, Funka K, **Sudraba A**, Jonaitis L, Ivanauskas A, Janciauskas D, Kuidelis G, Chiu HM, Lin JT. Value of gastrin-17 in detecting antral atrophy. *Adv Med Sci*. 2011;56(2):145-50.
7. M.Leja, K.Funka, D.Janciauskas, V.Putnins, **A.Ruskule**, I.Kikuste, U.Kojalo, I.Tolmanis, J.Misins, K.Purmalis, S.Pimanov, J.Makarenko, L.Kupcinskas, U.Vikmanis. Interobserver variation in assessing gastric premalignant lesions: better agreement for intestinal metaplasia than

atrophy. Pieņemts publicēšanai žurnālā European Journal of Gastroenterology & Hepatology.

8. **A.Ruskule**, I.Daugule, U.Kojalo, G.Moisejevs, D.Rudzite, I.Liepniece-Karele, I.Tolmanis, K.Purmalis, D.Janciauskas, L. Jonaitis, G.Kiudelis, L.Kupcinskas, S.Pimanov, J.Makarenko, M. Leja. Correlation between body mass parameters and blood levels of gastric biomarkers. Raksts ievietots žurnāla "Medicina" on-line recenzēšanas sistēmā ar ID 643;
9. M.Leja, G.Ancans, I.Lasina, I.Liepniece-Karele, D.Rudzite, A.Sivins, R.Skapars, T.Huttunen, **A.Ruskule**, K.Purmalis, S.Pimanov, J.Makarenko, U.Vikmanis. A minor proportion of gastric adenocarcinoma patients have altered levels of the plasma biomarkers: pepsinogen and gastrin-17. Iesniegts raksts žurnālā European Journal of Gastroenterology & Hepatology, Nr. EJGH-S-13-01090_13072;

9.2. Pilna teksta raksti recenzējamās izdevumos

1. Leja M, Kupcinskas L, Lin J-T, Tolmanis I, **Sudraba A**, Leja J, Boka V. Atrofisks gastrīts gados veciem pacientiem ar dispeptiskām sūdzībām – trilaterāls Latvijas Lietuvas Taivānas pētījums. RSU Zinātniskie Raksti (2006.). Rīga, 2007. p. 10.-11.
2. Leja M, Kupcinskas L, Lin J-T, Tolmanis I, **Sudraba A**, Leja J, Lejniņš A, Boka V, Putniņš V. *H.pylori* izskaušanas terapijas efektivitātes izvērtēšana gados vecākiem pacientiem ar atrofisko gastrītu situācija Latvijā. RSU Zinātniskie Raksti (2006.). Rīga, 2007.p. 8.-9.
3. **A.Sudraba**, K.Funka, L.Engstrand, D.Jančiauskas, L.Jonaitis, L. Kupcinskas, J-T Lin, D.Rudzīte, M. Leja. Ierasto *H.pylori* testu izvērtēšana pacientiem ar un bez kuņģa gļotādas atrofijas. Iesniegts un pieņemts publicēšanai Latvijas Universitātes raksti. 2009, 750.sēj.: Medicīna 146.lpp. – 152.lpp.

10. Ziņojumi par pētījuma tēmu

10.1. Ziņojumi starptautiskās konferencēs

1. Jonaitis, L; Ivanauskas, A; Janciauskas, D; Funka, K; **Sudraba, A**; Tolmanis, I; Stirna, D; Vanags, A; Kupcinskas, L; Leja, M; Lin, J. Precancerous Gastric Conditions in High *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) Prevalence Areas: Between Eastern European and Asian (Taiwan) Patients // *Helicobacter*. - ISSN 1083-4389. - Cambridge. - 2007, vol. 12, iss. 4, August, p. 469, abstract no. P177. - Poster Round 5.2: Pathology and Pathophysiology
2. Jonaitis, LV. ; Ivanauskas, A.; Janciauskas, D.; Funka, K.; **Sudraba, A.**; Tolmanis, I; Stirna, D.; Vanags, A.; Kupcinskas, L.; Leja, M., and Lin, J. Precancerous gastric conditions in high *Helicobacter pylori* prevalence areas: comparison between Eastern European and Asian (Taiwan) patients. *Gut*. 2007; 56 (suppl III)A94.
3. K. Funka, M. Leja, **A. Sudraba**, V. Putnins, I. Tolmanis, D. Janciauskas, A. Ivanauskas, L. Jonaitis, M. Kiudelis, H. M. Chiu, L. Kupcinskas, J. T. Lin. Interobserver variation for detection of atrophy and intestinal metaplasia of the stomach. Supplement to *Gastroenterology*, April 2008 Volume 134, Number 4, Suppl 1, A487
4. M. Leja, H. M. Chiu, K. Funka, L. Jonaitis, G. Kiudelis, L. Kupcinskas, **A. Sudraba**, I. Tolmanis, J. T. Lin. The value of pepsinogen II in the detection of active *H.pylori* infection. *Helicobacter*, Vol 13, Number 5, 2008, 407
5. M. Leja, L. Kupcinskas, J. Lin, K. Funka, **A. Sudraba**, L. Jonaitis, A. Ivanauskas, D. Janciauskas, A. Ivanauskas, H. Chiu The Validity of a biomarker Method for Indirect Detection of Gastric Mucosal Atrophy Versus Standard Histopathology. Supplement to *Gastroenterology*, April 2008 Volume 134, Number 4, Suppl 1, A 478
6. **Sudraba**, H. M. Chui, K. Funka, L. Engstrand, L. Eriksson, D. Janciauskas, L. Jonaitis, G. Kiudelis, L. Kupcinskas, J. T. Lin, D. Rudzite, M. Leja Performance of routine *H.pylori* tests in patients with and without gastric mucosal atrophy in the corpus. *Helicobacter*, Vol 13, Number 5, 2008, 454

7. M.Leja, L.Kupcinskas, J.Lin, K.Funka, **A.Sudraba**, L.Jonaitis, A.Ivanauskas, D.Janciauskas, G.Kuidelis, H.Chiu Performance or Gastrin-17 test for indirect evaluation of atrophy in the antral mucosa of the stomach. – UEGW 2008, Vienna
8. Kupcinskas L, Wex T, Leja M, Kupcinskas J, Funka K, Ivanauskas A, Jonaitis L, Janciauskas D, Kiudelis G. **Sudraba A**, Tolmanis I, Krams A, Stirna D, Vanags A, Chiu HM, Lin JT, P.Malfertheiner The relationship of Interleukin-1B and IL-1 receptor antagonist polymorphisms with premalignant gastric conditions. *Helicobacter*, Vol 13, Number 5, 2008, 392
9. **A.Sudraba**, K.Funka, I.Tolmanis, A.Vanags, I.Daugule, D.Janciauskas, L.Jonaitis, L.Kupcinskas, A.Ivanauskas, J.Lin, H.Chiu, M.Leja. Gastric biomarkers in *H.pylori* positive and negative patients. *Helicobacter*, Vol 15, No 4, 2010, p.353
10. **A.Sudraba**, D.Rudzite, I.Daugule, K.Funka, I.Tolmanis, A.Vanags, L.Engstrand, D.Janciauskas, L.Jonaitis, L.Kupcinskas, A.Ivanauskas, M.Leja. Correlation between the OLGA gastritis stage and *H.pylori* density by culture. *Helicobacter*, Vol 15, No 4, 2010, p.355
11. **A.Sudraba**, D.Rudzite, I.Daugule, K.Funka, I.Tolmanis, L.Engstrand, D.Janciauskas, L.Jonaitis, L.Kupcinskas, A.Ivanauskas, J.Lin, H.Chiu, M.Leja. The performance of routine *H.pylori* tests in patients with atrophic gastritis. *Helicobacter*, Vol 15, No 4, 2010, p.359
12. D.Rudzite, **A.Sudraba**, I.Daugule, K.Funka, I.Tolmanis, A.Vanags, L.Engstrand, D.Janciauskas, L.Jonaitis, L.Kupcinskas, A.Ivanauskas, M.Leja. Antimicrobial susceptibility pattern of *H.pylori* strains isolated from adult dyspeptic patients in Latvia. *Helicobacter*, Vol 15, No 4, 2010, p.392
13. L.Kupcinskas, T.Wex, J.Kupcinskas, G.Kiudelis, L.Jonaitis, D.Janciauskas, A.Ivanauskas, **A.Sudraba**, K.Funka, H.Chiu, M.Leja, J.Lin, P.Malfertheiner. Interleukin-1B and IL1 receptor antagonist gene polymorphisms are not associated with premalignant gastric conditions: a combined haplotype analysis. *Helicobacter*, Vol 15, No 4, 2010.
14. **A.Sudraba**, D.Rudzite, I.Daugule, I.Tolmanis, L.Engstrand, D. Janciauskas, L.Jonaitis, L.Kupcinskas, A.Ivanauskas, J.-T. Lin, H.-M. Chiu, M. Leja. The performance of routine *H.pylori* tests in patients with atrophic gastritis. EHSG 2010 Roterdama (Nīderlande);

15. I.Daugule, **A.Sudraba**, K.Funka, I.Tolmanis, A.Vanags, D.Janciauskas, L.Jonaitis, L.Kupcinskas, A.Ivanauskas, J.-T. Lin, H.-M. Chiu, M.Leja. Gastric biomarkers in *H.pylori* positive and negative patients. EHSO 2010 Roterdama, Nīderlande;
16. **A.Sudraba**, D. Rudzite, I.Daugule, K.Funka, I.Tolmanis, A.Vanags, L. Engstrand, D.Janciauskas, L.Jonaitis, L.Kupcinskas, A.Ivanauskas, M. Leja. Correlation between the OLGA gastritis stage and *H.pylori* density by culture. EHSO 2010 Roterdama, Nīderlande;
17. D.Rudzite, **A.Sudraba**, I.Daugule, K.Funka, I.Tolmanis, A.Vanags, L.Engstrand, D.Janciauskas, L.Jonaitis, L.Kupcinskas, A.Ivanauskas, M. Leja. Antimicrobial susceptibility pattern of *Helicobacter pylori* strains isolated from adult dyspeptic patients in Latvia. EHSO 2010 Roterdama, Nīderlande;
18. **A.Sudraba**, I.Kikuste, I.Daugule, K.Funka, I.Tolmanis, A.Vanags, D.Janciauskas, L. Jonaitis, L.Kupcinskas, A.Ivanauskas, M.Leja. Improvement in pepsinogens long-term monitoring after eradication of *Helicobacter pylori*. EHSO 2011, 11.-14.septembris, Dublina, Īrija;
19. **A.Sudraba**, I.Kikuste, I.Daugule, K.Funka, I.Tolmanis, A.Vanags, D.Janciauskas, L. Jonaitis, L.Kupcinskas, A.Ivanauskas, M.Leja. Serum pepsinogen concentrations dynamic after *H. pylori* eradication in long term follow up. Stenda referāts UEGW (Apvienotā Eiropas Gastroenteroloģijas Nedēļas konference) konference Stokholmā (Zviedrijā), 2011.gads. Stenda referāts izvirzīts nominācijai labākais stenda referāts un labākais stenda referāts valts mērogā.
20. G. Moisejevs, I. Daugule, **A.Ruskule**, D. Rudzite, D. Janciauskas, I. Liepniece-Karele, L. Panina, A. Vanags, I. Tolmanis, G. Chuy, M. Leja. Gastric corpus atrophy, but no *Helicobacter pylori* colonization is associated with gastroesophageal reflux disease. Prezentēts stenda referāts EHSO (Eiropas Helicobaktērijas pētniecības grupas konference) Ļubļanā (Slovēnijā), 2012.
21. G. Moisejevs, I. Daugule, **A.Ruskule**, D. Rudzite, D. Janciauskas, L. Panina, A. Vanags, I. Tolmanis, M. Leja. Association of decreased gastrin-17 level with erosive reflux disease. Pieņemts stenda referāts UEGW (Apvienotā Eiropas Gastroenteroloģijas Nedēļas konference) konference Amsterdamā (Nīderlandē), 2012. Stenda referāts.

10.2. Ziņojumi vietēja mēroga konferencēs

1. M.Leja, L.Kupcinskas, J.-T.Lin, I.Tolmanis, **A.Sudraba**, J.Leja, A.Lejnieks, V.Boka, V.Putninš. *H.pylori* izskaušanas terapijas efektivitātes izvērtēšana gados vecākiem pacientiem ar atrofisko gastrītu situācija Latvijā. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference. 2006.gada 3.martā. (plakāta prezentācija);
2. M.Leja, L.Kupcinskas, J.-T.Lin, I.Tolmanis, **A.Sudraba**, J.Leja, V.Boka. Atrofisks gastrīts gados veciem pacientiem ar dispeptiskām sūdzībām situācija Latvijā, Lietuvā un Taivānā. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference. 2006.gada 3.martā. (mutiska prezentācija);
3. M.Leja, L.Kupcinskas, J.-T.Lin, **A.Sudraba**. Atrofiska gastrīta sastopamība pacientiem ar dispeptiskām sūdzībām kas vecāki par 55 gadiem situācija Latvijā, Lietuvā un Taivānā Taiwan. Latvijas Universitātes Medicīnas nozares Zinātniskā konference. Rīga. 2006.gada 3.februārī. (mutiska prezentācija);
4. D.Rudzīte, **A.Sudraba**, I.Daugule, K.Funka, I.Tolmanis, A.Vanags, L.Engstrand, D.Janciauskas, L.Jonaitis, L.Kupcinskas, A.Ivanauskas, M.Leja. Antimicrobial susceptibility pattern of Helicobacter pylori strains isolated from adult dyspeptic patients in Latvia. LU 69. zinātniskās konferences Medicīnas sekcijas sēde, 2011.gada 3.februārī, stenda referāts;
5. I.Daugule, **A.Sudraba**, K.Funka, I.Tolmanis, A.Vanags, D.Janciauskas, L.Jonaitis, L.Kupcinskas, A.Ivanauskas, G.Kiudelis, J.-T.Lin, H.-M.Chiu, M.Leja. Correlation between the OLGA gastritis stages and biomarkers for gastric mucosal atrophy. LU 69. zinātniskās konferences Medicīnas sekcijas sēde, 2011.gada 3.februārī, stenda referāts;
6. I.Daugule, **A.Sudraba**, K.Funka, I.Tolmanis, A.Vanags, D.Janciauskas, L.Jonaitis, L.Kupcinskas, A.Ivanauskas, J.-T.Lin, H.-M.Chiu, M.Leja. Gastric biomarkers in H.pylori positive and negative patients. LU 69. zinātniskās konferences Medicīnas sekcijas sēde, 2011.gada 3.februārī, stenda referāts;
7. **A.Sudraba**, D.Rudzīte, I.Daugule, K.Funka, I.Tolmanis, A.Vanags, L.Engstrand, D.Janciauskas, L.Jonaitis, L.Kupcinskas, A.Ivanauskas, M.Leja. Correlation between the OLGA gastritis stage and H.pylori density by culture.

LU 69. zinātniskās konferences Medicīnas sekcijas sēde, 2011.gada 3.februārī, stenda referāts;

8. **A. Ruskule**, I. Kikuste, I. Daugule, K. Funka, I. Tolmanis, A. Vanags, D. Janciauskas, L. Jonaitis, L. Kupcinskas, A. Ivanauskas, M. Leja Serum pepsinogen concentration dynamics after H.pylori eradication in long term follow up. LU 70. zinātniskās konferences Medicīnas sekcijas sēde, 2012.gada 2.februārī, stenda referāts.

11. Vēres

1. Abdalla, A. M., E. M. Sordillo, Z. Hanzely, G. I. Perez-Perez, M. J. Blaser, P. R. Holt and S. F. Moss (1998). "Insensitivity of the CLOtest for H. pylori, especially in the elderly." Gastroenterology **115**(1): 243-244.
2. Agreus, L., E. J. Kuipers, L. Kupcinskas, P. Malfertheiner, F. Di Mario, M. Leja, V. Mahachai, N. Yaron, M. van Oijen, G. Perez Perez, M. Rugge, J. Ronkainen, M. Salaspuro, P. Sipponen, K. Sugano and J. Sung (2012). "Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers." Scandinavian journal of gastroenterology **47**(2): 136-147.
3. Agreus, L., T. Storskrubb, P. Aro, J. Ronkainen, N. J. Talley and P. Sipponen (2009). "Clinical use of proton-pump inhibitors but not H2-blockers or antacid/alginate raises the serum levels of amidated gastrin-17, pepsinogen I and pepsinogen II in a random adult population." Scandinavian journal of gastroenterology **44**(5): 564-570.
4. Ahmed, A., D. Smoot, G. Littleton, R. Tackey, C. S. Walters, F. Kashanchi, C. R. Allen and H. Ashktorab (2000). "Helicobacter pylori inhibits gastric cell cycle progression." Microbes Infect **2**(10): 1159-1169.
5. Annibale, B., M. R. Aprile, G. D'Ambra, P. Caruana, C. Bordi and G. Delle Fave (2000). "Cure of Helicobacter pylori infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia." Alimentary pharmacology & therapeutics **14**(5): 625-634.

6. Baik, S. C., H. S. Youn, M. H. Chung, W. K. Lee, M. J. Cho, G. H. Ko, C. K. Park, H. Kasai and K. H. Rhee (1996). "Increased oxidative DNA damage in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa." Cancer Res **56**(6): 1279-1282.
7. Blaser, M. J., G. I. Perez-Perez, H. Kleanthous, T. L. Cover, R. M. Peek, P. H. Chyou, G. N. Stemmermann and A. Nomura (1995). "Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach." Cancer Res **55**(10): 2111-2115.
8. Bodger, K., J. I. Wyatt and R. V. Heatley (2001). "Variation in serum pepsinogens with severity and topography of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis in dyspeptic patients referred for endoscopy." Helicobacter **6**(3): 216-224.
9. Borch, K., C. K. Axelsson, H. Halgreen, M. D. Damkjaer Nielsen, T. Ledin and P. B. Szesci (1989). "The ratio of pepsinogen A to pepsinogen C: a sensitive test for atrophic gastritis." Scandinavian journal of gastroenterology **24**(7): 870-876.
10. Brennan, M. F. (2005). "Current status of surgery for gastric cancer: a review." Gastric Cancer **8**(2): 64-70.
11. Broutet, N., M. Plebani, C. Sakarovitch, P. Sipponen and F. Megraud (2003). "Pepsinogen A, pepsinogen C, and gastrin as markers of atrophic chronic gastritis in European dyspeptics." British journal of cancer **88**(8): 1239-1247.
12. Calvet, X., P. Lehours, S. Lario and F. Megraud (2010). "Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection." Helicobacter **15 Suppl 1**: 7-13.
13. Capurso, G., A. Carnuccio, E. Lahner, F. Panzuto, F. Baccini, G. Delle Fave and B. Annibale (2006). "Corpus-predominant gastritis as a risk factor for false-negative ¹³C-urea breath test results." Aliment Pharmacol Ther **24**(10): 1453-1460.
14. Chen, X., K. Haruma, T. Kamada, M. Mihara, K. Komoto, M. Yoshihara, K. Sumii and G. Kajiyama (2000). "Factors that affect results of the ¹³C urea breath test in Japanese patients." Helicobacter **5**(2): 98-103.
15. Chen, X. Y., R. W. van der Hulst, M. J. Bruno, A. van der Ende, S. D. Xiao, G. N. Tytgat and F. J. Ten Kate (1999). "Interobserver variation in the

- histopathological scoring of *Helicobacter pylori* related gastritis." Journal of clinical pathology **52**(8): 612-615.
16. Christensen, A. H., T. Gjorup, J. Hilden, C. Fenger, B. Henriksen, M. Vyberg, K. Ostergaard and B. F. Hansen (1992). "Observer homogeneity in the histologic diagnosis of *Helicobacter pylori*. Latent class analysis, kappa coefficient, and repeat frequency." Scand J Gastroenterol **27**(11): 933-939.
 17. Correa, P. (1988). "A human model of gastric carcinogenesis." Cancer Res **48**(13): 3554-3560.
 18. Correa, P. (1992). "Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention." Cancer Res **52**(24): 6735-6740.
 19. Correa, P., C. Cuello and E. Duque (1970). "Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants." J Natl Cancer Inst **44**(2): 297-306.
 20. Correa, P., W. Haenszel, C. Cuello, S. Tannenbaum and M. Archer (1975). "A model for gastric cancer epidemiology." Lancet **2**(7924): 58-60.
 21. Correa, P., W. Haenszel, C. Cuello, D. Zavala, E. Fontham, G. Zarama, S. Tannenbaum, T. Collazos and B. Ruiz (1990). "Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up." Cancer Res **50**(15): 4737-4740.
 22. Correa, P. and M. J. Miller (1995). "*Helicobacter pylori* and gastric atrophy--cancer paradoxes." J Natl Cancer Inst **87**(23): 1731-1732.
 23. Correa, P. and M. B. Piazuelo (2012). "The gastric precancerous cascade." J Dig Dis **13**(1): 2-9.
 24. Cox, A. J. (1952). "Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer." AMA Arch Pathol **54**(5): 407-422.
 25. Daugule, I., A. Sudraba, H. M. Chiu, K. Funka, A. Ivanauskas, D. Janciauskas, L. Jonaitis, G. Kiudelis, I. Tolmanis, A. Vanags, J. T. Lin, L. Kupcinkas and M. Leja (2011). "Gastric plasma biomarkers and Operative Link for Gastritis Assessment gastritis stage." Eur J Gastroenterol Hepatol **23**(4): 302-307.
 26. de Vries, A. C., J. Haringsma, R. A. de Vries, F. Ter Borg, N. C. van Grieken, G. A. Meijer, H. van Dekken and E. J. Kuipers (2010). "Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions." Helicobacter **15**(4): 259-264.

27. den Hartog, G., J. B. Jansen, D. J. Schaardenburg, E. J. Lamferts, R. M. van de Boomgaard, J. Kreuning and C. B. Lamers (1988). "Plasma gastrin responses to bombesin and antral gastrin concentrations in patients with the intestinal type of gastric cancer." Cancer Res **48**(8): 2296-2298.
28. Devesa, S. S. and J. F. Fraumeni, Jr. (1999). "The rising incidence of gastric cardia cancer." J Natl Cancer Inst **91**(9): 747-749.
29. Di Mario, F., L. G. Cavallaro, A. M. Moussa, P. Caruana, R. Merli, A. Maini, S. Bertolini, N. Dal Bo, M. Rugge, G. M. Cavestro, G. Aragona, M. Plebani, A. Franze and G. Nervi (2006). "Usefulness of serum pepsinogens in *Helicobacter pylori* chronic gastritis: relationship with inflammation, activity, and density of the bacterium." Digestive diseases and sciences **51**(10): 1791-1795.
30. Di Mario, F., A. M. Moussa, P. Caruana, R. Merli, L. G. Cavallaro, G. M. Cavestro, N. Dal Bo, V. Iori, A. Pilotto, G. Leandro, A. Franze and M. Rugge (2003). "'Serological biopsy' in first-degree relatives of patients with gastric cancer affected by *Helicobacter pylori* infection." Scandinavian journal of gastroenterology **38**(12): 1223-1227.
31. Dinis-Ribeiro, M., A. da Costa-Pereira, C. Lopes, J. Barbosa, M. Guilherme, L. Moreira-Dias, H. Lomba-Viana, R. Silva, N. Abreu and R. Lomba-Viana (2004). "Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma." Neoplasia **6**(5): 449-456.
32. Dinis-Ribeiro, M., G. Yamaki, K. Miki, A. Costa-Pereira, M. Matsukawa and M. Kurihara (2004). "Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening." J Med Screen **11**(3): 141-147.
33. Dixon, M. F., R. M. Genta, J. H. Yardley and P. Correa (1996). "Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994." The American journal of surgical pathology **20**(10): 1161-1181.
34. Dockray, G. J. (2004). "Clinical endocrinology and metabolism. Gastrin." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab **18**(4): 555-568.
35. Dursun, M., S. Yilmaz, V. Yukselen, N. Kilinc, F. Canoruc and A. Tuzcu (2004). "Evaluation of optimal gastric mucosal biopsy site and number for

- identification of *Helicobacter pylori*, gastric atrophy and intestinal metaplasia." Hepatogastroenterology **51**(60): 1732-1735.
36. Dvorak, H. F. (2003). "Rous-Whipple Award Lecture. How tumors make bad blood vessels and stroma." Am J Pathol **162**(6): 1747-1757.
37. El-Omar, E. M., K. Oien, A. El-Nujumi, D. Gillen, A. Wirz, S. Dahill, C. Williams, J. E. Ardill and K. E. McColl (1997). "Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion." Gastroenterology **113**(1): 15-24.
38. el-Zimaity, H. M., D. Y. Graham, M. T. al-Assi, H. Malaty, T. J. Karttunen, D. P. Graham, R. M. Huberman and R. M. Genta (1996). "Interobserver variation in the histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis." Hum Pathol **27**(1): 35-41.
39. Ferlay, J., D. M. Parkin and E. Steliarova-Foucher (2010). "Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008." Eur J Cancer **46**(4): 765-781.
40. Fischbach, W., P. Malfertheiner, J. C. Hoffmann, W. Bolten, J. Bornschein, O. Gotze, W. Hohne, M. Kist, S. Koletzko, J. Labenz, P. Layer, S. Miehle, A. Morgner, U. Peitz, J. Preiss, C. Prinz, U. Rosien, W. Schmidt, A. Schwarzer, S. Suerbaum, A. Timmer, G. Treiber and M. Vieth (2009). "S3-guideline "helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease" of the German society for digestive and metabolic diseases (DGVS) in cooperation with the German society for hygiene and microbiology, society for pediatric gastroenterology and nutrition e. V., German society for rheumatology, AWMF-registration-no. 021 / 001." Z Gastroenterol **47**(12): 1230-1263.
41. Forman, D. (1991). "Helicobacter pylori infection: a novel risk factor in the etiology of gastric cancer." J Natl Cancer Inst **83**(23): 1702-1703.
42. Forman, D., D. G. Newell, F. Fullerton, J. W. Yarnell, A. R. Stacey, N. Wald and F. Sitas (1991). "Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation." BMJ **302**(6788): 1302-1305.
43. Forman, D. E., D. Coletta, D. Kenny, B. D. Kosowsky, J. Stoukides, M. Rohrer and J. O. Pastore (1991). "Clinical issues related to discontinuing digoxin therapy in elderly nursing home patients." Arch Intern Med **151**(11): 2194-2198.

44. Fukao, A., S. Komatsu, Y. Tsubono, S. Hisamichi, H. Ohori, T. Kizawa, N. Ohsato, N. Fujino, N. Endo and M. Iha (1993). "Helicobacter pylori infection and chronic atrophic gastritis among Japanese blood donors: a cross-sectional study." Cancer Causes Control **4**(4): 307-312.
45. Germana, B., F. Di Mario, L. G. Cavallaro, A. M. Moussa, P. Lecis, S. Liatoupolou, G. Comparato, C. Carloni, G. Bertiato, M. Battiestel, N. Papa, G. Aragona, G. M. Cavestro, V. Iori, R. Merli, S. Bertolini, P. Caruana and A. Franze (2005). "Clinical usefulness of serum pepsinogens I and II, gastrin-17 and anti-Helicobacterpylori antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care." Dig Liver Dis **37**(7): 501-508.
46. Glupczynski, Y. (1998). "Microbiological and serological diagnostic tests for Helicobacter pylori: an overview." Acta Gastroenterol Belg **61**(3): 321-326.
47. Graham, D. Y., Z. Z. Nurgalieva, H. M. El-Zimaity, A. R. Opekun, A. Campos, L. Guerrero, A. Chavez and V. Cardenas (2006). "Noninvasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America." Clin Gastroenterol Hepatol **4**(3): 306-314.
48. Graham, D. Y., A. R. Opekun, F. Hammoud, Y. Yamaoka, R. Reddy, M. S. Osato and H. M. El-Zimaity (2003). "Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors." Am J Gastroenterol **98**(5): 1005-1009.
49. Group, H. a. C. C. (2001). "Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts." Gut **49**(3): 347-353.
50. Haj-Sheykholeslami, A., N. Rakhshani, A. Amirzargar, R. Rafiee, S. M. Shahidi, B. Nikbin, F. Khosravi and S. Massarrat (2008). "Serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin 17 in relatives of gastric cancer patients: comparative study with type and severity of gastritis." Clin Gastroenterol Hepatol **6**(2): 174-179.
51. Hersey, S. L. (1989). Cellular basis pepsinogen secretion. Handbook of Physiology. Alimentary canal. The gastrointestinal system. Maryland.
52. Huang, J. Q., S. Sridhar, Y. Chen and R. H. Hunt (1998). "Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer." Gastroenterology **114**(6): 1169-1179.

53. Hunt and Tytgat (2000). Helicobacter pylori basic mechanisms to clinical cure 2000.
54. Iijima, K., Y. Abe, R. Kikuchi, T. Koike, S. Ohara, P. Sipponen and T. Shimosegawa (2009). "Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach." World J Gastroenterol **15**(7): 853-859.
55. Kekki, M., I. M. Samloff, K. Varis and T. Ihamaki (1991). "Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of severe atrophic corpus gastritis." Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement **186**: 109-116.
56. Kim, N. and H. C. Jung (2010). "The role of serum pepsinogen in the detection of gastric cancer." Gut Liver **4**(3): 307-319.
57. Kitahara, F., A. Kashiwagi, T. Kanai, T. Idesawa, I. Takayama, Y. Yoda, K. Kobayashi, M. Ootaka, R. Shimazaki, T. Sato, T. Nakamura, Y. Kojima, A. Morozumi, K. Akahane and M. A. Fujino (1996). "[An investigation of the factors influencing serum pepsinogen levels--sex, age, smoking, drinking]." Nihon Shokakibyō Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology **93**(12): 867-875.
58. Kitahara, F., K. Kobayashi, T. Sato, Y. Kojima, T. Araki and M. A. Fujino (1999). "Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations." Gut **44**(5): 693-697.
59. Kiyohira, K., M. Yoshihara, M. Ito, K. Haruma, S. Tanaka and K. Chayama (2003). "Serum pepsinogen concentration as a marker of Helicobacter pylori infection and the histologic grade of gastritis; evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels." J Gastroenterol **38**(4): 332-338.
60. Knight, T., J. Wyatt, A. Wilson, S. Greaves, D. Newell, K. Hengels, M. Corlett, P. Webb, D. Forman and J. Elder (1996). "Helicobacter pylori gastritis and serum pepsinogen levels in a healthy population: development of a biomarker strategy for gastric atrophy in high risk groups." British journal of cancer **73**(6): 819-824.
61. Kokkola, A., H. Rautelin, P. Puolakkainen, P. Sipponen, M. Farkkila, R. Haapiainen and T. U. Kosunen (2000). "Diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology." Scand J Gastroenterol **35**(2): 138-141.

62. Korstanje, A., G. den Hartog, I. Biemond and C. B. Lamers (2002). "The serological gastric biopsy: a non-endoscopical diagnostic approach in management of the dyspeptic patient: significance for primary care based on a survey of the literature." Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement(236): 22-26.
63. Korstanje, A., S. van Eeden, G. J. Offerhaus, L. J. Sabbe, G. den Hartog, I. Biemond and C. B. Lamers (2006). "The 13carbon urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in subjects with atrophic gastritis: evaluation in a primary care setting." Aliment Pharmacol Ther **24**(4): 643-650.
64. Kuipers, E. J., G. Pals, A. S. Pena, C. W. van Uffelen, A. Kok, B. D. Westerveld and S. G. Meuwissen (1996). "Helicobacter pylori, pepsinogens and gastrin: relationship with age and development of atrophic gastritis." European journal of gastroenterology & hepatology **8**(2): 153-156.
65. Kuipers, E. J., A. M. Uytterlinde, A. S. Pena, R. Roosendaal, G. Pals, G. F. Nelis, H. P. Festen and S. G. Meuwissen (1995). "Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis." Lancet **345**(8964): 1525-1528.
66. Lahner, E., D. Vaira, N. Figura, E. Piloizzi, A. Pasquali, C. Severi, F. Perna, G. Delle Fave and B. Annibale (2004). "Role of noninvasive tests (C-urea breath test and stool antigen test) as additional tools in diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with atrophic body gastritis." Helicobacter **9**(5): 436-442.
67. Leja, M., L. Kupcinskas, K. Funka, A. Sudraba, L. Jonaitis, A. Ivanauskas, D. Janciauskas, G. Kiudelis, H. M. Chiu and J. T. Lin (2009). "The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standard histopathology." Digestive diseases and sciences **54**(11): 2377-2384.
68. Leja, M., L. Kupcinskas, K. Funka, A. Sudraba, L. Jonaitis, A. Ivanauskas, D. Janciauskas, G. Kiudelis, H. M. Chiu and J. T. Lin (2009). "The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standard histopathology." Dig Dis Sci **54**(11): 2377-2384.
69. Leja, M., L. Kupcinskas, K. Funka, A. Sudraba, L. Jonaitis, A. Ivanauskas, D. Janciauskas, G. Kuidelis, H. M. Chiu and J. T. Lin (2011). "Value of gastrin-17 in detecting antral atrophy." Advances in medical sciences **56**(2): 145-150.
70. Leodolter, A., K. Wolle and P. Malfertheiner (2001). "Current standards in the diagnosis of Helicobacter pylori infection." Dig Dis **19**(2): 116-122.

71. Levi, S., K. Beardshall, G. Haddad, R. Playford, P. Ghosh and J. Calam (1989). "Campylobacter pylori and duodenal ulcers: the gastrin link." Lancet **1**(8648): 1167-1168.
72. Maaros, H. I., T. Vorobjova, P. Sipponen, R. Tammur, R. Uibo, T. Wadstrom, R. Keevallik and K. Villako (1999). "An 18-year follow-up study of chronic gastritis and Helicobacter pylori association of CagA positivity with development of atrophy and activity of gastritis." Scandinavian journal of gastroenterology **34**(9): 864-869.
73. Malfertheiner, P., F. Megraud, C. O'Morain, F. Bazzoli, E. El-Omar, D. Graham, R. Hunt, T. Rokkas, N. Vakil and E. J. Kuipers (2007). "Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report." Gut **56**(6): 772-781.
74. Malfertheiner, P., F. Megraud, C. A. O'Morain, J. Atherton, A. T. Axon, F. Bazzoli, G. F. Gensini, J. P. Gisbert, D. Y. Graham, T. Rokkas, E. M. El-Omar and E. J. Kuipers (2012). "Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report." Gut **61**(5): 646-664.
75. Mardh, E., S. Mardh, B. Mardh and K. Borch (2002). "Diagnosis of gastritis by means of a combination of serological analyses." Clin Chim Acta **320**(1-2): 17-27.
76. Marshall, B., Warren, JR (1983). "Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis." Lancet.
77. Megraud, F. (1997). "A growing demand for Helicobacter pylori culture in the near future?" Ital J Gastroenterol Hepatol **29**(6): 574-576.
78. Megraud, F. and P. Lehours (2007). "Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing." Clin Microbiol Rev **20**(2): 280-322.
79. Miki, K., M. Fujishiro, S. Kodashima and N. Yahagi (2009). "Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population." Dig Endosc **21**(2): 78-81.
80. Miki, K., M. Morita, M. Sasajima, R. Hoshina, E. Kanda and Y. Urita (2003). "Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method." Am J Gastroenterol **98**(4): 735-739.
81. Miki, K. and Y. Urita (2007). "Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice." J Dig Dis **8**(1): 8-14.

82. Monteiro, L., A. de Mascarel, A. M. Sarrasqueta, B. Bergey, C. Barberis, P. Talby, D. Roux, L. Shouler, D. Goldfain, H. Lamouliatte and F. Megraud (2001). "Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests." Am J Gastroenterol **96**(2): 353-358.
83. Mosteller, R. D. (1987). "Simplified calculation of body-surface area." The New England journal of medicine **317**(17): 1098.
84. Nadler, S. B., J. H. Hidalgo and T. Bloch (1962). "Prediction of blood volume in normal human adults." Surgery **51**(2): 224-232.
85. Nardone, G., A. Rocco, S. Staibano, E. Mezza, G. Autiero, D. Compare, G. De Rosa and G. Budillon (2005). "Diagnostic accuracy of the serum profile of gastric mucosa in relation to histological and morphometric diagnosis of atrophy." Aliment Pharmacol Ther **22**(11-12): 1139-1146.
86. Nomura, A., G. N. Stemmermann, P. H. Chyou, I. Kato, G. I. Perez-Perez and M. J. Blaser (1991). "Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii." The New England journal of medicine **325**(16): 1132-1136.
87. O'Byrne, K. J. and A. G. Dalglish (2001). "Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy." British journal of cancer **85**(4): 473-483.
88. Oberhuber, G., T. Wuendisch, S. Rappel and M. Stolte (1998). "Significant improvement of atrophy after eradication therapy in atrophic body gastritis." Pathol Res Pract **194**(9): 609-613.
89. Offerhaus, G. J., A. B. Price, J. Haot, F. J. ten Kate, P. Sipponen, R. Fiocca, M. Stolte and M. F. Dixon (1999). "Observer agreement on the grading of gastric atrophy." Histopathology **34**(4): 320-325.
90. Ohkusa, T., K. Fujiki, I. Takashimizu, J. Kumagai, T. Tanizawa, Y. Eishi, T. Yokoyama and M. Watanabe (2001). "Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated." Ann Intern Med **134**(5): 380-386.
91. Ohkusa, T., H. Miwa, T. Nomura, D. Asaoka, A. Kurosawa, N. Sakamoto, S. Abe, M. Hojo, T. Terai, T. Ogihara and N. Sato (2004). "Improvement in serum pepsinogens and gastrin in long-term monitoring after eradication of

- Helicobacter pylori: comparison with H. pylori-negative patients." Alimentary pharmacology & therapeutics **20 Suppl 1**: 25-32.
92. Parsonnet, J., G. D. Friedman, D. P. Vandersteen, Y. Chang, J. H. Vogelman, N. Orentreich and R. K. Sibley (1991). "Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma." The New England journal of medicine **325**(16): 1127-1131.
 93. Pasechnikov, V. D., S. Z. Chukov, S. M. Kotelevets, A. N. Mostovov, V. P. Mernova and M. B. Polyakova (2004). "Possibility of non-invasive diagnosis of gastric mucosal precancerous changes." World J Gastroenterol **10**(21): 3146-3150.
 94. Perasso, A. and G. Testino (1991). "Advanced gastric cancer of the antrum: anatomic-functional correlation between chief cell mass and serum pepsinogen I." Gastroenterologia Japonica **26**(5): 588-592.
 95. Perasso, A., G. Testino, P. de Angelis, C. Augeri and R. de Grandi (1991). "Gastric chief cell mass in chronic gastritis. Count and relationships to parietal cell mass and functional indices." Hepatogastroenterology **38 Suppl 1**: 63-66.
 96. Perasso, A., G. Testino, P. de Angelis, C. Augeri and R. de Grandi (1991). "Gastric chief cell mass in chronic gastritis. Count and relationships to parietal cell mass and functional indices." Hepato-gastroenterology **38 Suppl 1**: 63-66.
 97. Perey, B. J. (1963). "Recent Advances in the Physiology of Gastric Acid Secretion." Can Med Assoc J **89**: 1183-1188.
 98. Pilotto, A., M. Franceschi, G. Leandro, M. Rassa, R. M. Zagari, L. Bozzola, F. Furlan, F. Bazzoli, F. Di Mario and G. Valerio (2000). "Noninvasive diagnosis of Helicobacter pylori infection in older subjects: comparison of the 13C-urea breath test with serology." J Gerontol A Biol Sci Med Sci **55**(3): M163-167.
 99. Plebani, M. (1993). "Pepsinogens in health and disease." Crit Rev Clin Lab Sci **30**(3): 273-328.
 100. Price, A. B. (1991). "The Sydney System: histological division." Journal of gastroenterology and hepatology **6**(3): 209-222.
 101. Rugge, M. (2007). "Secondary prevention of gastric cancer." Gut **56**(12): 1646-1647.
 102. Rugge, M., P. Correa, F. Di Mario, E. El-Omar, R. Fiocca, K. Geboes, R. M. Genta, D. Y. Graham, T. Hattori, P. Malfertheiner, S. Nakajima, P.

- Sipponen, J. Sung, W. Weinstein and M. Vieth (2008). "OLGA staging for gastritis: a tutorial." Dig Liver Dis **40**(8): 650-658.
103. Rugge, M., M. de Boni, G. Pennelli, M. de Bona, L. Giacomelli, M. Fassan, D. Basso, M. Plebani and D. Y. Graham (2010). "Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study." Aliment Pharmacol Ther **31**(10): 1104-1111.
104. Rugge, M., M. de Boni, G. Pennelli, M. de Bona, L. Giacomelli, M. Fassan, D. Basso, M. Plebani and D. Y. Graham (2010). "Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study." Alimentary pharmacology & therapeutics **31**(10): 1104-1111.
105. Rugge, M., A. Meggio, G. Pennelli, F. Pisciole, L. Giacomelli, G. De Pretis and D. Y. Graham (2007). "Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system." Gut **56**(5): 631-636.
106. Samloff, I. M., K. Varis, T. Ihamaki, M. Siurala and J. I. Rotter (1982). "Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia." Gastroenterology **83**(1 Pt 2): 204-209.
107. Satoh, K., K. Kimura, T. Takimoto and K. Kihira (1998). "A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*." Helicobacter **3**(4): 236-240.
108. Schottenfeld, D. and J. Beebe-Dimmer (2006). "Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia." CA Cancer J Clin **56**(2): 69-83.
109. Schottenfeld, D. and J. L. Beebe-Dimmer (2005). "Advances in cancer epidemiology: understanding causal mechanisms and the evidence for implementing interventions." Annu Rev Public Health **26**: 37-60.
110. Scott, I., M. J. Stear and Q. A. McKellar (1995). "Comparison of four methods for the determination of plasma pepsinogen concentration." Res Vet Sci **59**(3): 234-237.
111. Shang, J. and A. S. Pena (2005). "Multidisciplinary approach to understand the pathogenesis of gastric cancer." World J Gastroenterol **11**(27): 4131-4139.
112. Shin, C. M., N. Kim, H. S. Lee, H. E. Lee, S. H. Lee, Y. S. Park, J. H. Hwang, J. W. Kim, S. H. Jeong, D. H. Lee, H. C. Jung and I. S. Song (2009).

- "Validation of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* with regard to grade of atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia." Helicobacter **14**(6): 512-519.
113. Shiotani, A., H. Iishi, N. Uedo, M. Kumamoto, Y. Nakae, S. Ishiguro, M. Tatsuta and D. Y. Graham (2005). "Histologic and serum risk markers for noncardia early gastric cancer." Int J Cancer **115**(3): 463-469.
114. Sipponen, P. and D. Y. Graham (2007). "Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers." Scandinavian journal of gastroenterology **42**(1): 2-10.
115. Sipponen, P., M. Harkonen, A. Alanko and O. Suovaniemi (2002). "Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample." Clin Lab **48**(9-10): 505-515.
116. Sipponen, P., M. Kekki, J. Haapakoski, T. Ihamaki and M. Siurala (1985). "Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data." Int J Cancer **35**(2): 173-177.
117. Sipponen, P., T. U. Kosunen, J. Valle, M. Riihela and K. Seppala (1992). "Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in gastric cancer." Journal of clinical pathology **45**(4): 319-323.
118. Sipponen, P., P. Ranta, T. Helske, I. Kaariainen, T. Maki, A. Linnala, O. Suovaniemi, A. Alanko and M. Harkonen (2002). "Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study." Scand J Gastroenterol **37**(7): 785-791.
119. Sipponen, P., P. Ranta, T. Helske, I. Kaariainen, T. Maki, A. Linnala, O. Suovaniemi, A. Alanko and M. Harkonen (2002). "Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study." Scandinavian journal of gastroenterology **37**(7): 785-791.
120. Sipponen, P., J. Valle, K. Varis, M. Kekki, T. Ihamaki and M. Siurala (1990). "Fasting levels of serum gastrin in different functional and morphologic states of the antrofundal mucosa. An analysis of 860 subjects." Scandinavian journal of gastroenterology **25**(5): 513-519.
121. Sipponen, P., M. Vauhkonen, T. Helske, I. Kaariainen and M. Harkonen (2005). "Low circulating levels of gastrin-17 in patients with Barrett's esophagus." World J Gastroenterol **11**(38): 5988-5992.
122. Skuja, N., A. Danilāns and G. Geldnere (1999). Praktiskā gastroenteroloģija un hepatoloģija, Apgāds Zvaigzne ABC.

123. Storskrubb, T., P. Aro, J. Ronkainen, P. Sipponen, H. Nyhlin, N. J. Talley, L. Engstrand, M. Stolte, M. Vieth, M. Walker and L. Agreus (2008). "Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study." Scand J Gastroenterol **43**(12): 1448-1455.
124. Storskrubb, T., P. Aro, J. Ronkainen, P. Sipponen, H. Nyhlin, N. J. Talley, L. Engstrand, M. Stolte, M. Vieth, M. Walker and L. Agreus (2008). "Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study." Scandinavian journal of gastroenterology **43**(12): 1448-1455.
125. Talley, N. J., A. R. Zinsmeister, A. Weaver, E. P. DiMagno, H. A. Carpenter, G. I. Perez-Perez and M. J. Blaser (1991). "Gastric adenocarcinoma and Helicobacter pylori infection." J Natl Cancer Inst **83**(23): 1734-1739.
126. Tanaka, M., M. Fukui, M. Kuroda, M. Yamazaki, G. Hasegawa, Y. Oda, Y. Naito, H. Toda, T. Yoshikawa and N. Nakamura (2012). "Pepsinogen I/II ratio is related to glucose, triacylglycerol, and uric acid levels." Nutrition **28**(4): 418-421.
127. Tang, J. (1979). "Evolution in the structure and function of carboxyl proteases." Mol Cell Biochem **26**(2): 93-109.
128. Thijs, J. C., A. A. van Zwet, W. J. Thijs, H. B. Oey, A. Karrenbeld, F. Stellaard, D. S. Luijt, B. C. Meyer and J. H. Kleibeuker (1996). "Diagnostic tests for Helicobacter pylori: a prospective evaluation of their accuracy, without selecting a single test as the gold standard." Am J Gastroenterol **91**(10): 2125-2129.
129. Torisu, T., T. Matsumoto, Y. Takata, T. Ansai, I. Soh, S. Awano, I. Nakamichi, S. Kagiya, K. Sonoki, A. Yoshida, T. Hamasaki, M. Iida and T. Takehara (2008). "Atrophic gastritis, but not antibody to Helicobacter pylori, is associated with body mass index in a Japanese population." J Gastroenterol **43**(10): 762-766.
130. Trey, G., I. N. Marks, J. A. Louw, K. Jaskiewicz, P. Sipponen, B. H. Novis, S. Bank and N. A. Tigler-Wybrandi (1997). "Changes in acid secretion over the years. A 30-year longitudinal study." Journal of clinical gastroenterology **25**(3): 499-502.

131. Tsugane, S., M. Kabuto, H. Imai, F. Gey, Y. Tei, T. Hanaoka, K. Sugano and S. Watanabe (1993). "Helicobacter pylori, dietary factors, and atrophic gastritis in five Japanese populations with different gastric cancer mortality." Cancer Causes Control **4**(4): 297-305.
132. Tucci, A., L. Poli, C. Tosetti, G. Biasco, W. Grigioni, O. Varoli, C. Mazzoni, G. F. Paparo, V. Stanghellini and G. Caletti (1998). "Reversal of fundic atrophy after eradication of Helicobacter pylori." Am J Gastroenterol **93**(9): 1425-1431.
133. Uemura, N., T. Mukai, S. Okamoto, S. Yamaguchi, H. Mashiba, K. Taniyama, N. Sasaki, K. Haruma, K. Sumii and G. Kajiyama (1997). "Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **6**(8): 639-642.
134. Uemura, N., S. Okamoto, S. Yamamoto, N. Matsumura, S. Yamaguchi, M. Yamakido, K. Taniyama, N. Sasaki and R. J. Schlemper (2001). "Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer." The New England journal of medicine **345**(11): 784-789.
135. Urita, Y., K. Hike, N. Torii, Y. Kikuchi, E. Kanda, M. Sasajima and K. Miki (2004). "Serum pepsinogens as a predictor of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis." Digestive diseases and sciences **49**(5): 795-801.
136. Vaananen, H., M. Vauhkonen, T. Helske, I. Kaariainen, M. Rasmussen, H. Tunturi-Hihnala, J. Koskenpato, M. Sotka, M. Turunen, R. Sandstrom, M. Ristikankare, A. Jussila and P. Sipponen (2003). "Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study." Eur J Gastroenterol Hepatol **15**(8): 885-891.
137. Vaananen, H., M. Vauhkonen, T. Helske, I. Kaariainen, M. Rasmussen, H. Tunturi-Hihnala, J. Koskenpato, M. Sotka, M. Turunen, R. Sandstrom, M. Ristikankare, A. Jussila and P. Sipponen (2003). "Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study." European journal of gastroenterology & hepatology **15**(8): 885-891.

138. Valle, J., M. Kekki, P. Sipponen, T. Ihamaki and M. Siurala (1996). "Long-term course and consequences of Helicobacter pylori gastritis. Results of a 32-year follow-up study." Scandinavian journal of gastroenterology **31**(6): 546-550.
139. Valle, J., K. Seppala, P. Sipponen and T. Kosunen (1991). "Disappearance of gastritis after eradication of Helicobacter pylori. A morphometric study." Scandinavian journal of gastroenterology **26**(10): 1057-1065.
140. van der Hulst, R. W., A. van der Ende, F. W. Dekker, F. J. Ten Kate, J. F. Weel, J. J. Keller, S. P. Kruizinga, J. Dankert and G. N. Tytgat (1997). "Effect of Helicobacter pylori eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective 1-year follow-up study." Gastroenterology **113**(1): 25-30.
141. Varis, K. and M. Isokoski (1981). "Screening of type A gastritis." Ann Clin Res **13**(3): 133-138.
142. Varis, K., M. Kekki, M. Harkonen, P. Sipponen and I. M. Samloff (1991). "Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of atrophic pangastritis with high risk of gastric cancer." Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement **186**: 117-123.
143. Varis, K., P. Sipponen, F. Laxen, I. M. Samloff, J. K. Huttunen, P. R. Taylor, O. P. Heinonen, D. Albanes, N. Sande, J. Virtamo and M. Harkonen (2000). "Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia. Helsinki Gastritis Study Group." Scandinavian journal of gastroenterology **35**(9): 950-956.
144. Watabe, H., T. Mitsushima, M. H. Derakhshan, Y. Yamaji, M. Okamoto, T. Kawabe, M. Omata and K. E. McColl (2009). "Study of association between atrophic gastritis and body mass index: a cross-sectional study in 10,197 Japanese subjects." Digestive diseases and sciences **54**(5): 988-995.
145. Watanabe, Y., K. Ozasa, A. Higashi, K. Hayashi, S. Mizuno, M. Mukai, H. Inokuchi, K. Miki and K. Kawai (1997). "Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis. A case-control study in a rural town of Japan." Journal of clinical gastroenterology **25**(1): 391-394.
146. Weck, M. N., C. Stegmaier, D. Rothenbacher and H. Brenner (2007). "Epidemiology of chronic atrophic gastritis: population-based study among

- 9444 older adults from Germany." Alimentary pharmacology & therapeutics **26**(6): 879-887.
147. Williams, C. S., W. Smalley and R. N. DuBois (1997). "Aspirin use and potential mechanisms for colorectal cancer prevention." J Clin Invest **100**(6): 1325-1329.
148. Wroblewski, L. E., R. M. Peek, Jr. and K. T. Wilson (2010). "Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk." Clin Microbiol Rev **23**(4): 713-739.
149. Yanaoka, K., M. Oka, N. Yoshimura, C. Mukoubayashi, S. Enomoto, M. Iguchi, H. Magari, H. Utsunomiya, H. Tamai, K. Arii, N. Yamamichi, M. Fujishiro, T. Takeshita, O. Mohara and M. Ichinose (2008). "Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and Helicobacter pylori antibody levels." Int J Cancer **123**(4): 917-926.
150. Yoshihara, M., T. Hiyama, S. Yoshida, M. Ito, S. Tanaka, Y. Watanabe and K. Haruma (2007). "Reduction in gastric cancer mortality by screening based on serum pepsinogen concentration: a case-control study." Scandinavian journal of gastroenterology **42**(6): 760-764.
151. Zwirska-Korczala, K., S. J. Konturek, M. Sodowski, M. Wylezol, D. Kuka, P. Sowa, M. Adamczyk-Sowa, M. Kukla, A. Berdowska, J. F. Rehfeld, W. Bielanski and T. Brzozowski (2007). "Basal and postprandial plasma levels of PYY, ghrelin, cholecystokinin, gastrin and insulin in women with moderate and morbid obesity and metabolic syndrome." Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society **58 Suppl 1**: 13-35.

12. Pielikumi

12.1. Pacienta informētā piekrišanas forma

INFORMĀCIJA PACIENTIEM

par pētījumu “Seroloģiska atrofiska gastrīta noteikšana un tā dinamikas izvērtē pēc *H.pylori* infekcijas likvidēšanas”

Ļ.cien. kundze! / A.god. kungs!

Jūsu vecums ir virs 55 gadiem, un Jūsu ārsts ieteicis Jums veikt kuņģa izmeklēšanu jeb augšējo endoskopiju. Šī izmeklējumā laikā plānots tiks vizuāli novērtēts kuņģa gļotādas stāvoklis, kā arī iegūti gļotādas paraugi mikroskopiskai izmeklēšanai. Piedāvājam zinātniska pētījuma ietvaros veikt Jums dažas papildus analīzes ar mērķi noteikt kuņģa gļotādas stāvokli ar asins analīzes palīdzību. Gadījumā, ja Jums apstiprināsies būtiskas izmaiņas (kuņģa gļotādas atrofija jeb atrofisks gastrīts), un tiks atrasts to izraisītājs – kuņģī mītoša baktērija (helikobaktērija), iespējams, varēsim Jums piedāvāt pētījuma organizatoru apmaksātu ārstēšanu baktērijas izskaušanai. Šajā situācijā plānosim arī kontroles izmeklējumus nākamo 2 gadu laikā. Šajā dokumentā Jūs saņemsit informāciju par šī pētījuma mērķiem un norises kārtību. Lūdzu, izlasiet šo dokumentu ļoti uzmanīgi. Ja jums rodas jautājumi vai neskaidrības, lūdzat papildus informāciju ārstam, kas atbildīgs par šo pētījumu.

Pētījuma pamatojums

Kuņģa vēzis ir pasaulē otrā visbiežāk sastopamākā ļaundabīgā saslimšana. Attīstītās valstīs saslimstība ar šo slimību būtiski samazinās, taču Latvijā un pārējās Baltijas valstīs saslimstība ar šo slimību saglabājas augsta un ir viena no visaugstākajām Austrumeiropā. Kuņģa vēža izveidošanās risks ir ievērojami augstāks pacientiem ar atrofisku gastrītu, t.i. kuņģa gļotādas slāņa sarukumu iekaisuma rezultātā. Ir pierādīts, ka kuņģī mītošai baktērijai (helikobaktērija) var izraisīt atrofisku gastrītu un kuņģa vēzi. Eiropā pieņemtās vadlīnijas nosaka, ka pacientiem ar atrofisku gastrītu un helikobaktēriju nepieciešams šo infekciju likvidēt. Helikobaktērijas izskaušanai

parasti tiek izmantots 7 dienas ilgs ārstēšanas kurss ar pavisam trim medikamentiem, no kuriem divas ir antibiotikas, bet viens – kuņģa sāļsskābi samazinošs līdzeklis. Ir zināms, ka atrofisks gastrīts un kuņģa vēzis attīstās tikai nelielam skaitam no tiem cilvēkiem, kas inficēti ar šo baktēriju. Vairums cilvēku, kas inficēti ar helikobaktēriju, daudzu gadu desmitu laikā nekādā veidā neizjūt infekcijas klātbūtni, un jūtas veseli. Saslimšana acīmredzot atkarīga gan no pašas baktērijas paveida, gan arī inficētā cilvēka reakcijas, ko nosaka arī katra organisma ģenētiskās īpatnības. Šie faktori visā pasaulē tiek izziņāti daudzos pētījumos, arī šajā pētījumā. Līdz šim atrofiska gastrīta noteikšanai vienmēr bijis nepieciešams veikt kuņģa zondēšanu ar sekojošu gļotādas paraudziņu mikroskopisku izmeklēšanu. Pēdējo gadu laikā ir radīti testi, kas atļauj kuņģa gļotādas atrofiju diagnosticēt, izmeklējot asins paraugu.

Pētījuma mērķi un uzdevumi

Pētījuma mērķis ir izvērtēt jaunā asins testa lietderību atrofiska gastrīta noteikšanai praktiskiem mērķiem Latvijas apstākļos, kā arī iegūt papildus zinātniskus datus par atrofisku gastrītu, helikobaktēriju un inficētā cilvēka organisma faktoriem, kas varētu būt saistīti ar gastrīta un kuņģa vēža attīstību. Šo mērķu sasniegšanai tiks izvērtēta asins testa un endoskopijas laikā iegūtā biopsiju materiāla analīzes rezultātu atbilstība. Iegūtajā biopsiju materiālā tiks analizēta baktēriju klātbūtne, t.sk. ar molekulārās diagnostikas metodēm. No iegūtajiem asins paraugiem tiks veikta to ģenētisko faktoru analīze, kam iespējams varētu būt saistība ar atrofiska gastrīta un kuņģa vēža attīstību.

Sākotnējo izmeklējumu plāns un procedūra

Pētījuma laikā atbilstoši starptautiski pieņemtiem standartiem tiks veikta kuņģa zondēšana jeb augšējā endoskopija ar biopsiju materiāla iegūšanu (mikroskopiskai analīzei histoloģiskā preparātā, baktēriju analīzei, ātrā ureāzes testa veikšanai helikobaktērijas klātbūtnes noteikšanai) un elptests, lai varētu pārliecināties par helikobaktērijas klātbūtni kuņģī. Papildus šiem ikdienas praksē veicamajiem izmeklējumiem tiks paņemti arī asins paraugi (atrofiska gastrīta izvērtēšana no asins parauga un ar atrofiskā gastrīta attīstību saistīto rādītāju analīzei). Sākotnējie izmeklējumi parasti tiks veikti divās dienās (izmeklējumu sadalījums pa dienām var būt atšķirīgs):

1. dienā: vispārējā fizikālā izmeklēšana (ķermeņa svars, augums, pulss u.c. rādītāji) un slimības vēstures datu dokumentācija, asins paraugu ņemšana un elptests;
2. dienā: endoskopiskā izmeklēšana ar nepieciešamo gļotādas paraudziņu ņemšanu.

Datu dokumentācija par iepriekš pārslimotajām slimībām un agrāk saņemtajām ārstēšanām nepieciešama, lai varētu objektīvi izvērtēt iegūto izmeklējumu datu rezultātus un adekvāti plānot turpmāko ārstēšanu.

Elptests helikobaktērijas noteikšanai ir visprecīzākā metode baktērijas klātbūtnes izvērtēšanai. Sakarā ar to, ka atrofiska gastrīta gadījumā baktēriju skaits kuņģa gļotādā var samazināties, paralēli šīs baktērijas identifikācijai tiks izmantoti divi testi – ātrais ureāzes tests un elptests. Bez tam vēl raksturīgās izmaiņas kuņģa gļotādā tiks vērtētas pēc histoloģijas izmeklējuma rezultātiem.

Augšējā endoskopija, kuru jau nozīmējis Jūsu ārsts neatkarīgi no Jūsu piedalīšanās šajā pētījumā ir visprecīzākā metode gremošanas sistēmas augšējā stāva organiska bojājuma (t.sk. čūlas, erozijas, vēzis) izslēgšanai. Izmeklējuma laikā tiek iegūti gļotādas paraugi turpmākai mikroskopiskai (histoloģiskai) izmeklēšanai, kas atļauj pierādīt gastrītu un tā izplatību, ātrā ureāzes testa veikšanai, kas atļauj noteikt helikobaktērijas klātbūtni, un bakterioloģiskai izmeklēšanai, t.sk. lai iegūtu datus par helikobaktērijas noturību pret antibiotikām.

Asins paraugu ņemšana pētījuma mērķu sasniegšanai ir vienīgais izmeklējums, kas pētījuma ietvaros Jums tiks nozīmēts papildus ikdienas praksē pieņemtajiem standartiem. Šī procedūra sīkāk aprakstīta turpmākajā sadaļā.

Asins paraugu ņemšana izmeklēšanai

Sākotnējās izmeklēšanas laikā analīzes tiks ņemtas divas reizes vienas dienas laikā ar intervālu vidēji 30 min. starp šīm asins ņemšanas reizēm. Vispirms tukšā dūšā tiks paņemti asins paraugi trijos 6 ml asins ņemšanas stobriņos. No šiem asins paraugiem tiks veikti izmeklējumi atrofiska gastrīta noteikšanai (pepsinogēns-I, pepsinogēns-II, gastrīns-17, *H.pylori* IgG grupas antivielas), analīzes saimnieka faktoru lomas noteikšanai slimības izcelsmē (piemēram, interleikīnu polimorfisma noteikšanai, u.c.). Atlikušais asins paraugs tiks saglabāts papildus analīžu veikšanai.

Pēc sākotnējā asins parauga ņemšanas pētījuma dalībnieki saņems uzturu imitējošu dzērienu. 20 minūtes pēc dzēriena iedzeršanas tiks iegūts papildus asins paraugs –

viens 6 ml stobriņš, lai noteiktu gastrīnu-17 pēc uztura stimulācijas (šī parametra noteikšanai visbūtiskākais ir tā līmeņa pieaugums pēc uztura kairinātāja).

Pacientiem, kuriem tiks apstiprināts atrofisks gastrīts līdzīgi izmeklējumi tiks veikti sekojošo divu gadu laikā ar 6 mēnešu intervālu.

Helikobaktērijas izskaušana

Saskaņā ar Eiropas vadlīnijām pacientiem ar atrofisku gastrītu, kuri ir inficēti ar helikobaktēriju, ir pamats šo mikroorganismu izskaust. Tālab tiem pacientiem, kuriem apstiprināsies atrofisks gastrīts un helikobaktērijas klātbūtne, bez tam, ja viņi jau iepriekš nebūs saņēmuši terapiju šīs baktērijas izskaušanai, piedāvāsim ārstēšanas kursu helikobaktērijas izskaušanai. Minētajam kursam šie pacienti saņems 7 dienu ārstēšanu ar Nexium (esomeperazolu), Klacid (klaritromicīnu) un amoksicilīnu. Dažiem pacientiem, kas saņems šādu ārstēšanu, var būt vērojamas blakusparādības, biežāk – slikta dūša vai vēdera izejas traucējumi. Visi medikamenti tiks nozīmēti saskaņā ar Eiropas vadlīnijām un Latvijā reģistrētām indikācijām.

Kopējais novērošanas ilgums

Kopējais paredzētais novērošanas laiks pētījuma ietvaros ir divi gadi. Novērošana būs atkarīga no pirmreizējās izmeklēšanas atrades.

Pacientiem, kas saņems ārstēšanu helikobaktērijas izskaušanai, kontroles elptests tiks nozīmēts ne ātrāk kā 30 dienas pēc jebkuras antibiotiku vai omeprazola grupas preparātu lietošanas kursa pabeigšanas.

Pacientiem ar pilnu novērošanas programmu asins testi tiks veikti ar 6 mēnešu intervāliem, bet kontroles augšējā endoskopija – 2 gadus pēc sākotnējā izmeklējuma.

Pētījumā iekļaujamo pacientu skaits un pētījumā iesaistītie centri

Latvijā paredzams pētījumā iekļaut aptuveni 150 pacientus. Līdzīgs pacientu skaits pēc šīs pašas metodikas tiks iekļauts arī Lietuvā un Taivānā, tādējādi kopējais pacientu skaits būs ap 450.

Pētījuma veikšanu Latvijā organizē Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte, tā veikšanu atbalsta LR Izglītības un zinātnes ministrija. Endoskopiskie izmeklējumi tiks veikti Gremošanas slimību centrā GASTRO, biopsiju preparātu analīze – Akadēmiskajā histoloģijas laboratorijā. Pētījuma ietvaros paredzēta izmeklējamā materiāla transportēšana centralizētai analīžu veikšanai, t.sk. uz ārzemēm.

Izmeklējamo materiālu (asins paraugus, biopsiju paraugus parafīna blokos) paredzams saglabāt, lai papildus analīzes būtu iespējams veikt arī vēlākā laika posmā.

Papildus medicīnas centriem, kas iesaistīti pacientu iekļaušanā (Latvija, Lietuva, Taivāna), pētījuma izstrādē iesaistīti arī Zviedrijas Infekciju slimību kontroles institūts un Magdeburgas Universitāte Vācijā. Iespējama arī papildus sadarbības partneru piesaiste.

Pētījuma finansēšana

Pētījums tiek daļēji finansēts no LR Izglītības un zinātnes ministrijas un Taivānas Zinātņu padomes fondiem, t.i. no šiem fondiem tiek segtas tās izmaksas, kas pētījuma veikšanai rodas papildus, ārpus ikdienas izmeklējumu veikšanai. Ikdienas praksē veicamie izmeklējumi, t.sk. endoskopija un biopsiju paraugu histoloģiskā izmeklēšana tiek apmaksāti parastā kārtā. Plānota arī papildus līdzekļu piesaiste speciālo izmeklējumu veikšanai (piemēram, bakterioloģiskiem izmeklējumiem).

Pētījuma ietvaros noteiktai pacientu grupai ar atrofisku gastrītu un helikobaktērijas infekciju no pētījumu līdzekļiem tiks apmaksāta arī standarta medikamentu shēma baktērijas izskaušanai. Papildus izmeklējumi, medicīnas izdevumi, t.sk. citi medikamenti no pētījuma finansēšanas avotiem apmaksāti netiks.

Šis ir akadēmisks pētījums, tas nav farmācijas industrijas pasūtījuma pētījums.

Konfidencialitāte

Šis pētījums tiks vadīts un realizēts atbilstoši visiem Latvijas Republikā pastāvošajiem datu aizsardzību regulējošiem normatīvajiem aktiem. Visi Jūsu un pārējo dalībnieku medicīniskie dati un izmeklējumu rezultāti, kas tiks iegūti pētījuma laikā, tiks apkopoti un apstrādāti bezpersoniskā veidā (šādā formātā tie būs pieejami arī citām pētījumā iesaistītajām iestādēm). Jūsu personiskā informācija tiks glabāta stingri konfidenciali, un tā nebūs publiski pieejama. Taču gadījumā, ja būs nepieciešams veikt izmaiņas Jūsu turpmākajā ārstēšanā, Jums optimālas taktikas izvēlei būs iespējams izmantot pētījuma gaitā iegūtos rezultātus.

Brīvprātīguma princips dalībai vai atteikumam

Ir ļoti svarīgi lai Jūs apzinātos, ka dalība šajā pētījumā ir brīvprātīga. Ja Jūs nevēlaties piedalīties, Jums tas nav jādara. Jūs variet izstāties no pētījuma jebkurā laikā, un tas neatstās nevēlamas sekas uz Jūsu tālāko aprūpi, Jūsu attiecībām ar ārstu un medicīnas

iestādi. Ja Jūs esat izlēmis atteikties no dalības pētījumā, informējiet par to atbildīgo ārstu vai pētnieku savlaicīgi. Pirms parakstīt piekrišanas lapu Jums ir tiesības uzdot jebkādu jautājumu un pieprasīt nepieciešamo informāciju, kas attiecas uz pētījumu. Jūsu ārsts ir tiesīgs pārtraukt Jūsu dalību pētījumā, ja tas ir saistīts ar nepieciešamību mainīt Jūsu tālākās ārstēšanas gaitu, vai arī, ja tas ir saistīts ar pētījuma vadīšanu (piemēram, pacients nesadarbojas atbilstoši pētījuma prasībām).

Paldies Jums par sadarbību!

Ja saistībā ar šo pētījumu Jums ir nepieciešama papildus informācija, lai noskaidrotu radušos jautājumus, kā arī neatliekamajos gadījumos lūdzam kontaktēties ar pētījuma vadītāju ārstu **Mārci Leju** (tel. 7040348) vai atbildīgo pētnieku ārstu **Agnesi Sudrabu** (tel. 9139447).

PACIENTA PIEKRIŠANAS APLIECINĀJUMS

Ar šo Es apliecinu to, ka šī pētījuma veicēji man pilnībā ir izskaidrojuši konkrētā pētījuma nozīmi, apjomu, noteikumus, kā arī iespējamās sarežģītības un ierobežojumus, kādi var rasties, veicot pētījumā nepieciešamās papildus izmeklēšanas manipulācijas. Pirms izdarīju lēmumu par piedalīšanās pētījumā no pētnieku puses man tika veltīts pietiekami daudz laika, lai atbildētu uz maniem jautājumiem, un man bija pietiekami daudz laika, lai izdarītu skaidru lēmumu.

Es piekrītu piedalīties pētījumā.

Esmu informēts, ka pētījuma realizācijas un izvērtēšanas gaitā anonīmā veidā būs nepieciešams apkopot manus personiskos medicīniskos datus un man veikto izmeklējumu rezultātus. Zinu, ka tas ietver arī informācijas nodošanu trešajām personām (piemēram, ētikas komisijai, kompetentām veselības institūcijām), ievērojot visus Latvijā pastāvošos datu aizsardzības likumus.

Šis dokuments sastādīts divos eksemplāros, no kuriem viens atrodas pie pētījuma veicēja, bet otrs - pie pacienta.

Aizpilda pacients personiski!

pacienta vārds, uzvārds

datums

paraksts

Ar šo Es apliecinu, ka esmu pacientam sniedzis visu nepieciešamo informāciju par pētījumu

pētnieka vārds, uzvārds

datums

paraksts

12.2. Pacienta anketa

Pacienta dati

--	--	--	--	--	--

1. Pacienta uzvārds _____
2. Pacienta vārds _____
3. Personas kods _____
4. Telefona numurs _____
5. Vecums (pilni gadi uz anketēšanas brīdi)
6. Dzimums (1- vīrietis, 2 –sieviete)
7. Svars (kg)
8. Augums (cm)
9. **GI sūdzības** (atzīmēt **pēdējā mēneša** klīniski nozīmīgākās sūdzības)

- Vēdera sāpes
- Diskomforts
- Slikta dūša
- Vemšana
- Dedzināšana aiz krūšu kaula. Vidēji cik reizes nedēļā? *
- Regurgitācija ar proksimālu izplatību. Vidēji cik reizes nedēļā?
- Meteorisms/vēdera uzpūšanās
- Caureja/bieža vēdera izeja
- Aizcietējumi/reta vēdera izeja
- Svara samazināšanās: Cik kg pēdējo **6 mēnešu** laikā _____
- Citas, precizēt _____
- Izsitumi uz ādas, precizēt kādi _____

10. Smēķēšanas vēsture

- Nekad nav smēķējis
- Bijušais smēķētājs (pārtraucis pirms _____ gadiem,
cik cigaretes aptuveni nosmēķēja dienā _____

Šobrīd smēķē (cik cigaretes dienā?) _____

11. Slimību vēsture

Kuņģa operācijas, precizēt (kāda, kurā gadā) _____

Nopietnas ķirurģiskās operācijas, precizēt _____

Kuņģa vēzis anamnēzē

Cits vēzis anamnēzē, precizēt _____

Citas hroniskas saslimšanas _____

12. Gimenes anamnēze

Radniecības pakāpes	Audzēja lokalizācija	Vecums, kurā tika konstatēts

13. Iepriekšējo medikamentu lietošana

Medikaments	Nekad	Nav zināms	Reti	Dažreiz (2-3 x nedēļā)	Bieži (biežāk kā 4 x nedēļā)	Pēdējā mēneša laikā	Pēdējā deva (kad ieņemta)	Piezīmes (ieskaitot preparātu nosaukumus, devas)
Aspirīns								
NSAID								
PPI								
H ₂ R blokatori								
Antibiotikas								
Citi medikamenti kādi _____								

14. H.pylori izskaušana

Veikta, kurš gads _____ Nav veikta Nav zināms

15. Augšējā endoskopija veikta (datums, laiks): _____

16. Asins analīzes panemtas (datums, laiks): _____

17. Ureāzes elptests veikts (datums, laiks) _____

Anketētājs: _____

Datums: _____

12.3. Standartizēts kuņģa morfoloģijas protokols

	AKADĒMISKA HISTOLOĢIJAS LABORATORIJA Ves. apr. uzņ. reģ. nr. 0191-64063 Vien.reģ.nr. 50003514371 LV-1073.Rīga,Ilūkstes 45 Tālrunis: 67136060,fakss: 67136075 e-pasts:histol@latnet.lv	 Laboratorija akreditēta Latvijas Nacionālajā akreditācijas birojā						
Izmeklēšanas pārskats Nr.								
Vārds , Uzvārds	Adrese :							
Personas kods	Atbildes							
Vecums	e-pasts							
Dzimums								
Materiāls ģemts								
Reģistrēts laboratorijā	kopija :							
Testēšana uzsākta	kopija :							
Nosūtītājs								
Maksātājs								
1/5 .Materiāls : biopsija - 1) antrums ML/1; 2) antrums LL/1; 3) leņķis/1; 4) korpuss ML/1; 5) korpuss LL/1								
Makroskopija								
1. 1 biopsijas gabaliņš, vidēji 2 mm, (A1) 2. 1 biopsijas gabaliņš, vidēji 2 mm, (B1) 3. 1 biopsijas gabaliņš, vidēji 2 mm, (C1) 4. 1 biopsijas gabaliņš, vidēji 2 mm, (D1) 5. 1 biopsijas gabaliņš, vidēji 2 mm, (E1)								
Mikroskopija								
Preparāta numurs	Lokācija	H.pylori	Neirofilie leikocīti	Mononukl. šūnas	Atrofija	Intestinālā metaplāzija	Displāzija	Citas izmaiņas
1.	antrums ML	-	-	-	-	-	-	-
2.	antrums LL	-	-	-	-	-	-	-
3.	leņķis	-	-	-	-	-	-	-
4.	korpuss ML	-	-	-	-	-	-	-
5.	korpuss LL	-	-	-	-	-	-	-
Nav - 0 pakāpe (-); Nedaudz - 1 pakāpe (+); Vidēji - 2 pakāpe (++); Isteikti - 3 pakāpe (+++) ML-mazais loks, LL lielais loks								
Slēdziens								
5/5 .Manipulācijas kods: _____								
Arhīvs: Makro <input type="checkbox"/> Bloki <input type="checkbox"/> Stikli <input type="checkbox"/> Krāsojums <input type="checkbox"/>								
Testēšanas pārskata beigās.								
Ārsts patologs								
[RSP]142233 1/1>e-pasts			veidiapa nr. V-22-02/01					

Pateicības

Pirmkārt, vislielāko pateicību vēlos izteikt savam vīram **Raivim Ruskulim** un savai ģimenei par sapratni un atbalstu.

Īpaši vēlos pateikties promocijas darba vadītājam prof. **Mārcim Lejam** un zinātniskajai konsultantei asoc.profesorei **Ilvai Daugulei** – šī darba tapšana nebūtu iedomājama bez viņu ieteikumiem, padomiem un nesavtīgas līdzdalības.

Paldies maniem kolēģiem, kas atbalstīja un palīdzēja darba izstrādes laikā: **Mairitai Krūkai-Zalcmanei**, dr. **Georgijam Moisejevam**, **Līgai Paņinai**, doc. **Intai Liepniecei-Karelei**, dr. **Dacei Rudzītei**, **Arnim Kiršneram** un **Gremošanas slimību GASTRO** kolektīvam.

Paldies kolēģim patologam dr. Dainum Jančauskam (*Dainius Jančiauskas*) **Dainusam Janciauskas** no Lietuvas par morfoloģisko datu analīzi pētījuma pacientiem un kuņģa gļotādas krāsainajām bildēm darba izstrādes procesā.

Liels paldies **Inesei Jurkovskai**, **Elmīrai Zariņai** un **Kristīnei Salenieci** par nenovērtējamo palīdzību dokumentācijas sagatavošanā.

Promocijas darbs tapis ar daļēju tri-laterālā Latvijas-Lietuvas-Taivānas projekta “Seroloģiska atrofiska gastrīta noteikšana un tā dinamikas izvērtēšana pēc *H.pylori* infekcijas likvidēšanas” un Eiropas Sociālā fonda atbalstu projekta «Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē» Nr. 2009/0138/1DP/1.1.2.1.2./09/IPIA/VIAA/004 ietvaros.