

Maokorpuse limaskesta atroofia, seerumpepsinogeen I ja vagotoomia: duodenaalhaavandiga patsientide pikaajaline uuring

Margot Peetsalu¹, Julio Valle², Matti Härkönen³, Ants Peetsalu¹ – ¹TÜ Kliinikumi kirurgiakliinik, ²Toledo de la Saludi haigla, ³Biohit Plc, Helsingi

duodenaalhaavand, vagotoomia, krooniline aktiivne gastriit, maolimaskesta atroofia, seerumpepsinogeen I

Uurimus näitab seoseid maokorpuse limaskesta kroonilise aktiivse gastriidi, atroofia ning seerumpepsinogeen I taseme vahel duodenaalhaavandi haigetel vagotoomia järel 14 aasta jooksul sõltuvalt vagotoomia täielikkusest.

On teada, et *H. pylori* infektsioon maolimaskestas võib põhjustada nii duodenaalhaavandi (DU) kui ka maovähi teket, kusjuures need kaks orgaanilist muutust on teineteist välistavad ehk üldjuhul DU kaitseb maovähi tekke eest (1). Valdavalt mao antrumis esineva gastriidi tulemusena areneb eeskätt DU. Seevastu mao korpuses või samal ajal nii korpuses kui ka antrumis esineva gastriidi (pangastriit) korral võib areneda maohaavand või ka maovähk maolimaskesta atroofia ja intestinaalse metaplaasia süvenemise kaudu (2). Opereerimata DU-patsientidel esineb teadaolevalt *H. pylori* poolt põhjustatud antrumi gastriit ja maokorpuse limaskest on valdavalt normaalne, jäädes selliseks kõrge vanuseni (3). Võimalik, et stabiilselt normaalne maokorpuse limaskest ongi üheks teguriks, miks DU-patsientidel ei teki maovähki.

Meie varasemad uuringud on näidanud, et vagotoomia põhjustab keskmiselt 14 aasta jooksul pärast operatsiooni dünaamilisi muutusi nii mao antrumi kui ka korpuse limaskesta morfoloogias, *H. pylori* kolonisatsioonis ja seerumpepsinogeen I (S-Pgl) tasemes, mis sõltuvad vagotoomia täielikkusest endoskoopilise Kongo punase testi (EKPT) alusel. Need andmed näitavad, et 14 aasta jooksul põhjustab täielik vagotoomia DU-patsientidel oluliselt enam maokorpuse limaskesta atroofiat kui mittetäielik vagotoomia, vastavalt 46% ja 18%

juhtudest (4). Samas on teada, et maovähi risk on 4–5 korda suurem korpuse limaskesta raske atroofia korral (5). Kuna S-Pgl väärtused korreleeruvad maokorpuse atroofia raskusega, võivad väiksed S-Pgl väärtused olla maovähi varajases diagnostikas olulise väärtusega (6, 7). Ülaltoodust lähtudes oli töö **eesmärgiks** uurida vagotomeeritud DU-patsientidel pikaajase jälgimise tulemusi: 1) hinnata seost *H. pylori*'st põhjustatud aktiivse kroonilise gastriidi ning maolimaskesta atroofia tekke vahel mao antrumis ja korpuses ning 2) uurida, kuidas vagotoomia täielikkus mõjutab maokorpuse limaskesta atroofia arenemist samal ajal intestinaalse metaplaasia ja S-Pgl madalate väärtuste tekkega. Need küsimused võiksid olla olulised maovähi võimalikus tekkes DU-patsientidel pärast vagotoomiat.

Uurimismaterjal ja meetodid

122 DU tõttu vagotomeeritud patsienti uuriti kahel korral pärast operatsiooni: keskmiselt 9 aastat (5–12 aastat) ja 14 aastat (12–17 aastat) pärast vagotoomiat. Uuritute hulgas oli 105 meest ja 17 naist, nende keskmine vanus uurimise ajal oli vastavalt 49 (27–69 a) ja 54 aastat (31–74 a). Kõiki uuritavaid oli opereeritud TÜ kirurgiakliinikus aastatel 1976–1983. Operatsioonimeetodina kasutati 97 juhul proksimaalset vagotoomiat, sellest 21 juhul

ilma dreneeriva operatsioonita ja ülejäänud 76 juhul koos dreneeriva operatsiooniga. 25 juhul oli operatsioonimeetodiks trunkaalne vagotoomia koos dreneeriva operatsiooniga. Kõikidel juhtudel saadi patsientidelt uuringute teostamiseks informeeritud nõusolek.

Uuringud tehti ambulatoorselt ning need sisaldasid patsiendi ankeetküsitlust, veenivere kogumist ja seedetrakti ülaosa endoskoopilist uuringut. Ankeetküsitluses tehti kindlaks kõik patsiendi kaebused, nii nende esinemine kui ka puudumine. Veeniverest eraldati tsentrifuugimisel vereseerum, mis säilitati $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures kuni S-Pgl määramiseni. Endoskoopilisel uuringul dokumenteeriti söögitoru, mao ja kaksteistsõrmiku limaskesta visuaalne leid ning võeti proovitükid mao korpusest ja antrumist, seejärel tehti EKPT vagotoomia täielikkuse hindamiseks. EKPT tehti ilma mao-sekretsiooni stimuleerimata: positiivne EKPT näitas mittetäielikku vagotoomiat, negatiivne EKPT aga täielikku vagotoomiat (8). Retsidiivhaavandeid leiti 9 aastat pärast operatsiooni 5 juhul ja 14 aastat pärast operatsiooni 22 juhul. Maolimaskesta histoloogilise leiu hindamiseks, samuti *H. pylori* kolonisatsiooni ja selle astme määramiseks võeti 2 bioptaati antrumist ja 2 bioptaati korpusest. Biopsiatükid fikseeriti formaliinis, sisestati parafiini ning valmistati histoloogilised preparaadid, mida värviti hematoksüliini-eosiiniga ja modifitseeritud Giemsa meetodil. Maolimaskesta histoloogilist seisundit antrumis ja korpuses, nagu krooniline aktiivne gastriit, limaskesta atroofia ning intestinaalne metaplaasia, hinnati vastavalt Sydney klassifikatsioonile (9): 0 – ei ole muutunud, 1 – kerged muutused, 2 – keskmised muutused, 3 – rasked muutused. *H. pylori* kolonisatsiooni antrumis ja korpuses hinnati mikroskoopilisel uuringul poolkvantitatiivselt nagu varem kirjeldatud (10). *H. pylori* positiivseid esines 9 ja 14 aastat pärast operatsiooni vastavalt 92% (112/122) ja 98% (120/122) juhtudest. S-Pgl määrati immuunkeemiliselt Elisa meetodil Biohit Plc laboratooriumis Helsingis (normiväärtused 25–100 µg/l).

Selleks et hinnata mao korpuses ja antrumis eraldi kroonilise aktiivse gastriidi seost atroofia tekkega ning maokorpuse atroofia ja madala S-Pgl taseme koosinemisest, jaotati sõltuvalt vagotoomia täielikkusest kõik 122 uuritut kahte rühma sõltuvalt EKPT tulemustest.

I rühm – 35 patsienti, kellel 14 aasta jooksul oli EKPT negatiivne. Patsientide keskmine iga 9 ja 14 aastat pärast vagotoomiat oli vastavalt 51 ± 10 aastat (keskmine \pm SD) ja 56 ± 10 aastat; S-Pgl oli määratud 33 juhul 35st vastavalt 9 ja 14 aastat pärast operatsiooni.

II rühm – 87 patsienti, kellel 14 aastat pärast vagotoomiat EKPT osutus positiivseks. Patsientide keskmine vanus 9 ja 14 aastat pärast operatsiooni oli vastavalt 48 ± 10 aastat ja 53 ± 10 aastat. S-Pgl oli määratud 83 juhul 87st 9 ja 14 aastat pärast operatsiooni. Kõik retsidiivhaavandid olid EKPT-positiivsed.

Statistiline andmeanalüüs teostati statistikapaketiga SAS 8.1. Rühmade võrdlemisel kasutati Studenti t-testi, Manni-Whitney U-testi ja Wilcoxon testi. Riskide suhe (OR) arutati Manteli-Haenzeli statistilisel meetodil. Erinevust rühmade vahel peeti oluliseks $p < 0,05$ korral.

Uurimistöös saadi luba Tartu Ülikooli inim-uuringute eetikakomiteelt.

Tulemused

Andmed tabelis 1 näitavad, et 14 aasta jooksul atroofia progresseerus I rühmas nii korpuses (9 aastaga 31% (11/35) ja 14 aastaga 46% (16/35), $p = 0,021$; Wilcoxon test) kui ka antrumis (9 aastaga 8,5% (3/35) ja 14 aastaga 31% (11/35), $p = 0,003$; Wilcoxon test). 14 aastat pärast operatsiooni esines selles rühmas maokorpuse 16 atroofiajuhtu, 8 kerge ja 8 keskmise raskusega atroofiajuhtu. Mao antrumis oli 11st 9 juhul tegemist kerge atroofiaga.

II rühmas seevastu jäi atroofia esinemissagedus samal ajavahemikul nii antrumis kui ka korpuses 17–19% piiridesse ($p > 0,05$) ning nii korpuses kui antrumis oli valdavalt tegemist kerge atroofiaga. Rühmade võrdlusel esineb I rühmas maokorpuse

Tabel 1. Mao antrumis ja korpuses aktiivse gastriidi (AKG), atroofilise gastriidi (AG) ja intestinaalse metaplaasia (IM) esinemine ning selle raskusaste 9 ja 14 aastat pärast vagotoomiat: I rühm – 35 patsienti negatiivse EKPTga 14 aasta jooksul; II rühm – 87 patsienti, kellel EKPT muutus positiivseks 14 aasta jooksul

AKG, AG ja IM raskusaste	I rühm						II rühm					
	9 a pärast operatsiooni			14 a pärast operatsiooni			9 a pärast operatsiooni			14 a pärast operatsiooni		
	AKG	AG	IM	AKG	AG	IM	AKG	AG	IM	AKG	AG	IM
Antrumis												
0	25	32	30	16	24	25	38	72	72	16	70	69
1 (kerge)	8	2	3	9	9	8	44	14	13	38	10	13
2 (keskmise)	2	1	2	7	1	1	5	1	2	30	7	3
3 (raske)	0	0	0	3	1	1	0	0	0	3	0	2
Kokku (1–3)	10/35	3/35	5/35	19/35	11/35	10/35	49/87	15/87	15/87	71/87	17/87	18/87
Korpuses												
0	18	24	33	12	19	29	58	71	80	48	71	80
1 (kerge)	12	9	1	12	8	6	26	13	6	25	14	7
2 (keskmise)	5	2	1	11	8	0	3	2	1	14	2	0
3 (raske)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Kokku (1–3)	17/35	11/35	2/35	23/35	16/35	6/35	29/87	16/87	7/87	39/87	16/87	7/87

Tabel 2. Atroofilise gastriidi dünaamika 14 aasta jooksul duodenaalhaavandiga patsientidel mao antrumis ja korpuses sõltuvalt vagotoomia täielikkusest endoskoopilise Kongo punase testi (EKPT) alusel: I rühm – 35 patsienti, kellel EKPT oli 14 a jooksul negatiivne; II rühm – 87 patsienti, kellel 14 a pärast operatsiooni EKPT muutus positiivseks

Atroofia 9 a → 14 a pärast vagotoomiat	I rühm n = 35		II rühm n = 87	
	Antrum n (%)	Korpus n (%)	Antrum n (%)	Korpus n (%)
Atroofiat ei arenenud/tekinud	24 (68)	16 (46)	64 (73,5)	62 (71,2)
Atroofia tekkimine	8 (23)	8 (23)	8 (9,2)	9 (10)
Atroofia ei muutunud	1 (3)	5 (14)	4 (4,6)	1 (1)
Atroofia progresseerumine	2 (6)	2 (6)	5 (5,7)	4 (5)
Atroofia regressioon	–	1 (3)	–	2 (2)
Atroofia kadumine	–	3 (8)	6 (6,9)	9 (10)
Kokku	35 (100)	35 (100)	87 (100)	87 (100)

atroofiat 14 aastat pärast vagotoomiat oluliselt sagedamini kui II rühmas (vastavalt 46% (16/35) ja 18% (16/87), $p < 0,05$). I ja II rühmas ei esinenud 14 aasta jooksul üldjuhul raskeastmelist maokorpuse atroofiat ega ka keskmist ja raskeastmelist intestinaalset metaplaasiat.

14 aasta jooksul atroofia tekkimise, stabiilse esinemise ja progresseerumise foonil esineb ka atroofia regressiooni ning isegi kadumist: I rühmas 16% (3/19) atroofiajuhtudest ning II rühmas 36% (9/24) atroofiajuhtudest (vt tabel 2).

Tabelis 3 toodud andmed näitavad, et nii I kui ka II rühmas esineb oluline seos atroofilise gastriidi arenemise ja kroonilise aktiivse gastriidi vahel valdavalt mao korpuses nii 9 kui ka 14 aastat pärast vagotoomiat. Antrumi osas sellist seost esile ei tule.

Tulemused tabelis 4 näitavad, et normist madalamaid S-Pgl väärtusi esineb sagedamini I rühmas kui II rühmas nii 9 kui ka 14 aastat pärast operatsiooni: 15% (5/33) ja 18% (6/33) I rühmas ning 10% (8/33) ja 2% (2/83) II rühmas. 14 aastat pärast operatsiooni on andmed I ja II rühma vahel statistiliselt erinevad ($p < 0,05$).

Keskmise raskusastmega maokorpuse atroofiat koos madala S-Pgl tasemega esines ainult I rühmas nii 9 kui ka 14 aastat pärast operatsiooni, vastavalt 3% (1/33) ja 12% (4/33) juhtudest. II rühmas keskmise raskusastmega atroofiat ei esinenud (vt tabel 5).

Arutelu

Meie varasemad uuringud 187 mitteopereeritud DU-patsiendil on näidanud, et antrumi limaskesta

Tabel 3. Atroofilise gastriidi (AG) arenemise ja aktiivse gastriidi (AG) vaheline seos antrumis ning korpuses 9 ja 14 aastat pärast vagotoomiat sõltuvalt vagotoomia täielikkusest endoskoopilise Kongo punase testi (EKPT) alusel: I rühm – 35 patsienti, kellel EKPT oli 14 a jooksul negatiivne; II rühm – 87 patsienti, kellel EKPT muutus positiivseks 14 a jooksul

Rühm	Lokalisatsioon	AG	Aktiivne gastriit 9 a pärast vagotoomiat					Aktiivne gastriit 14 a pärast vagotoomiat				
			Raskusaste 1–3*	Raskusaste 0*	Kokku	OR** (95% UI)	Erinevus p	Raskusaste 1–3*	Raskusaste 0*	Kokku	OR** (95% UI)	Erinevus p
I rühm n = 35	antrum	AG ei ole	10	22	32	1	0,69	14	10	24	1	0,48
		AG teke	0	3	3	1,4		5	6	11	0,6	
	korpus	AG ei ole	8	16	24	1	0,007	10	9	19	1	0,07
		AG teke	9	2	11	9,0		13	3	16	3,9	
II rühm n = 87	antrum	AG ei ole	37	35	72	1	0,04	57	13	70	1	0,93
		AG teke	12	3	15	3,8		14	3	17	1,1	
	korpus	AG ei ole	20	51	71	1	0,03	24	47	71	1	0,001
		AG teke	9	7	16	3,3		15	1	16	29,4	
						1,1–13,5					0,8–16,9	
						1,1–9,7					4,5–63,4	

* aktiivse gastriidi raskusastmed (vt meetodika);

** OR (odds ratio) = riskide suhe; UI = usaldusintervall.

Tabel 4. Seerumpepsinogeen I (S-Pg I) väärtused mitteatroofilise ja atroofilise korpusgastriidi korral 9 ning 14 aastat pärast vagotoomiat sõltuvalt vagotoomia täielikkusest endoskoopilise Kongo punase testi (EKPT) alusel: I rühm – 33 patsienti, kellel EKPT oli 14 a jooksul negatiivne; II rühm – 83 patsienti, kellel EKPT muutus positiivseks 14 a jooksul

	S-Pg I väärtused	9 aastat		14 aastat	
		atroofiat ei ole n (%)	atroofia n (%)	atroofiat ei ole n (%)	atroofia n (%)
I rühm n = 33	alla 25 ng/l	1 (4)*	4 (40)**	1 (6)*	5 (31) °°
	üle 25 ng/l	22 (96)	6 (60)	16 (94)	11 (69)
	kokku	23 (100)	10 (100)	17 (100)	16 (100)
II rühm n = 83	alla 25 ng/l	6 (9)	2 (14)	1 (1)	1 (7)
	üle 25 ng/l	63 (81)	12 (86)	68 (99)	13 (93)
	kokku	69 (100)	14 (100)	69 (100)	14 (100)

** > * p < 0,05

°° > * p < 0,05

Tabel 5. Mao korpuse atroofiline gastriit (AG) ja intestinaalne metaplaasia (IM) koos samaaegse madala seerumpepsinogeen I tasemega (<25 ng/l) 9 ja 14 aastat pärast vagotoomiat duodenaalhaavandiga patsientidel sõltuvalt vagotoomia täielikkusest endoskoopilise Kongo punase testi (EKPT) alusel: I rühm – 33 patsienti, kellel EKPT oli 14 a jooksul negatiivne; II rühm – 83 patsienti, kellel EKPT muutus positiivseks 14 a jooksul

Rühm	AG ja IM raskusaste	9 aastat pärast vagotoomiat		14 aastat pärast vagotoomiat	
		atroofia	IM	atroofia	IM
I rühm n = 33	kerge	3	3	1	5
	keskmine	1	1	4	–
	raske	–	–	–	–
II rühm n = 83	kerge	2	1	1	1
	keskmine	–	1	–	–
	raske	–	–	–	–

atroofiat esines 4% ja maokorpuse atroofiat vaid 1% juhtudest (10). Selles töös ilmnes, et vagotoomia põhjustab DU-patsientidel pikema aja jooksul operatsiooni järel mao limaskesta atroofia tekke, eeskätt täieliku vagotoomia korral. Meie töö näitab esimest korda, et sõltuvalt vagotoomia täielikkusest on atroofia teke ja progresseerumine antrumis ning korpuses 14 aasta jooksul erinev: EKPT-negatiivsetel juhtudel areneb 9 aasta jooksul atroofia kiiremini mao korpuses võrreldes antrumiga, vastavalt 31% ja 9%. Järgneva 5 aasta jooksul progresseerub atroofia nii mao korpuses kui ka antrumis, kusjuures antrumis nüüd mõnevõrra kiiremini, saavutades 14. aastaks korpuses 46% (pooltel juhtudest keskmise raskusastmega) ja antrumis 31% (valdavalt kerge raskusastmega). EKPT-positiivsetel juhtudel sellist

atroofia teket ja progresseerumist limaskestas ei esinenud. Nii antrumis kui ka korpuses esines nendel atroofiat 17–19% juhtudest 9 aastat pärast operatsiooni, mis järgneva 5 aasta jooksul jäi praktiliselt samale tasemele, olles valdavalt kergeastmeline. Miks mao korpuses ja antrumis on limaskesta muutused erinevad ja miks EKPT-negatiivsetel juhtudel maokorpuses areneb atroofia oluliselt sagedamini, progresseerudes kuni keskmise astme atroofiani erinevalt EKPT-positiivsetest juhtudest, pole veel selge. Ühelt poolt saab seda seletada täieliku vagotoomia korral EKPT alusel magu innerveerivate uitnärviudude troofilise toime kadumisega mao korpusele pikemaks ajaks või siis mittetäieliku vagotoomia korral uitnärviudude regeneratsiooni ja reinnervatsiooni tekkimisega mao limaskestale (11).

Teiselt poolt näitab meie töö esimest korda, et atroofia tekkel mao korpuses DU-patsientidel pärast vagotoomiat pikema aja jooksul on oluline seos aktiivse kroonilise gastriidiga, seda nii EKPT-positiivsetel kui ka EKPT-negatiivsetel juhtudel. Antrumis seda seost tavaliselt esile ei tule. Analoogseid tulemusi on kirjeldanud ka H.-I. Maarosjt (12), uurides 18 aasta jooksul kroonilise gastriidiga patsiente. Leiti samuti, et atroofiaga oli aktiivne gastriit oluliselt seotud mao korpuses, mitte aga antrumis. Võimalik, et selline erinevus aktiivse gastriidi osas mao korpuses ja antrumis atroofia tekkel DU-patsientidel pärast operatsiooni on seotud ühelt poolt *vagus*-innervatsiooniga, teiselt poolt aga *H. pylori*'st tingitud aktiivse gastriidi osakaalu vähenemisega antrumis ning suurenemisega mao korpuses eeskätt EKPT-negatiivsetel juhtudel (4). On teada, et *H. pylori* infektsioon mao limaskestas on kõige tähtsam aktiivse kroonilise gastriidi põhjustaja. Analoogselt vagotoomia toimega on *H. pylori*'st tingitud aktiivse gastriidi lokaliseerimise dünaamikas antrumis ja korpuses kirjeldatud DU-patsientidel ka konservatiivse ravi tulemusena. Histamiinireseptorite blokaatorite või prootonpumba inhibiitorite toimele väheneb aktiivse gastriidi osakaal antrumis ja suureneb korpuses ilma maokorpuse limaskesta atroofia tekketa (13, 14).

Pärast konservatiivse ravi lõppemist ühe aasta möödumisel on enamikul DU-patsientidest täheldatud reversiibelseid aktiivse gastriidi muutusi. Neid muutusi seostatakse eeskätt ravi käigus ja selle järel tekkinud *H. pylori* kolonisatsiooni ümberpaiknemisega (13).

Erinevalt konservatiivsest ravist põhjustab vagotoomia maokorpuse atroofia tekke DU-patsientidel. DU-patsientide maokorpuse limaskest muutub eriti pärast täielikku vagotoomiat pikema aja jooksul enam sarnaseks üldrahvastikus esineva mao limaskesta või maohaavandi korral esineva mao limaskestaga, mis erinevalt opereerimata DU-patsientidest allub ka edasi muutustele atroofia suunas.

Ülaltoodu seletab, miks täieliku vagotoomiaga DU-patsientidel, kellel esineb maokorpuse atroofia, on retsidiivhaavandite teke ebatõenäoline. Nendel juhtudel, nagu oleme seda varem näidanud, on maohappesus oluliselt maha surutud võrreldes mittetäieliku vagotoomia juhtudega (15) ja seda ilmselt vagotoomia toime stabiilsuse ning selle foonil tekkinud maokorpuse atroofia tõttu.

Mõlemad, nii maokorpuse atroofia kui ka intestinaalse metaplaasia arenemine, tekitavad funktsioneerivate parietaalrakkude ja pearakkude kaotuse, see omakorda maohappe produktsiooni ja S-Pgl vähenemise, mis on proportsionaalne atroofia raskusega (16). Edasi tekib väga oluline küsimus: kas sellised muutused maokorpuses nagu aktiivne gastriit ja sellest tingitud maokorpuse limaskesta atroofia võiksid olla DU-patsientidel vagotoomia järel seotud maovähi tekkega. On näidatud, et vagotoomia võib suurendada maovähi riski (17). Veelgi enam, maokorpuse atroofia *H. pylori* kontekstis võib olla maovähi suurenenud tekkeriskiks (18, 19).

Meie andmed näitavad, et keskmiselt 14 aastat pärast vagotoomiat ei esine DU-patsientidel maokorpuses veel selliseid muutusi, mis viitaksid otseselt maovähi tekkele. On teada, et ainult raskekujuline ekstensiivne atroofia omab olulist maovähi tekkeriski võrreldes mitteatroofilise

gastriidiga (20–22). Maovähi tekkerisk on proportsionaalne atroofia ja intestinaalse metaplaasia (IM) ulatusega (20). Meie andmed näitavad, et 14 aasta jooksul pärast vagotoomiat ei esine EKPT-negatiivsetel ega ka EKPT-positiivsetel patsientidel raskekujulist maokorpuse limaskesta atroofiat. Samuti ei esine maokorpuses keskmist ega raskekujulist intestinaalset metaplaasiat. Esineb ainult kerges astmes IM 17% juhtudest EKPT-negatiivsetel ja 8% juhtudest EKPT-positiivsetel patsientidel. Oluline on, et keskmise raskusastmega maokorpuse atroofiat esines EKPT-negatiivsetel patsientidel oluliselt sagedamini kui EKPT-positiivsetel, vastavalt 23% ja 2% juhtudest. See tähendab, et täieliku vagotoomia puhul on hiljem kui 14 aastat pärast operatsiooni maokorpuse raskekujulise atroofia tekke võimalus ilmselt suurem kui mittetäieliku vagotoomia korral. Seda seost pole varem kirjeldatud, kuid alles edasised uuringud peavad näitama, kas ja millal selline atroofia tekib.

Kuna on teada, et madalad S-Pgl väärtused seerumis, mis peegeldavad pearakkude hulka ja funktsiooni maokorpuses, on reaalseks skriining-meetodiks korpuse raske atroofilise gastriidi diagnostikas asümptomaatilistel tervetel isikutel rahvastikus (23), on oluline teada, kuivõrd vagotoomia järel pikema aja jooksul esineb koos maokorpuse atroofiaga madalaid S-Pgl väärtusi. Meie varasemad uuringud on näidanud, et S-Pgl tase mitteopereeritud DU-patsientidel oli 53%-l normaalne ja 47%-l juhtudest normist kõrgem (24). On teada, et pärast vagotoomiat S-Pgl keskmine tase langeb ühe aasta jooksul pärast operatsiooni ja hiljem hakkab tõusma. Hoolimata sellest jääb 14 aastat pärast vagotoomiat keskmine S-Pgl tase ikkagi oluliselt madalamaks keskmisest preoperatiivsest tasemest (25). Meie hiljutised uuringud näitavad, et pärast vagotoomiat S-Pgl keskmine tase võib tõusta EKPT-positiivsetel juhtudel ka edaspidi, s.o kuni 14 aastani postoperatiivselt (4) analoogselt maohappesuse tõusuga EKPT-positiivsetel patsientidel (26).

Meie töö näitab, et 14 aasta jooksul pärast vagotoomiat kujuneb olukord, kus erinevalt EKPT-positiivsetest patsientidest areneb EKPT-negatiivsetel patsientidel 12% juhtudest (4/38) maokorpuse keskmise raskusega atroofia koos kergeastmelise intestinaalse metaplaasia ja madala S-Pgl tasemega. Madalat S-Pgl taset tuleb seejuures käsitleda neil juhtudel kombineerituna: ühelt poolt põhjustab seda täieliku vagotoomia stabiilselt pärssiv toime olemasolevate pearakkude funktsioonile ning teiselt poolt pearakkude kaotus maokorpuses atroofia tulemusena. EKPT-positiivsetel patsientidel toimuvad aga maolimaskestas reversiibelsed morfoloogilis-funktsionaalsed muutused, sarnanedes taas opereerimata DU-patsientide maolimaskestaga.

Kas EKPT-negatiivsetel juhtudel keskmise raskusastmega maokorpuse atroofia jääb samale tasemele või progresseerub veelgi hiljem kui 14 aastat pärast operatsiooni ja kuidas muutub sellega koos S-Pgl tase, pole veel teada. Et selgitada neid muutusi ja nende dünaamikat maovähi tekke suunas, oleks vaja korraldada mao limaskesta kompleksne uuring veel pikema aja jooksul kui 14 aastat. Vaatluse alla tuleks võtta nii korpuse kui ka antrumi limaskest koos vastavate näitajatega, S-Pgl ja S-PgII ning gastriin-17 tase vereseerumis paneelina, nagu seda on soovitatud erinevate maohaiguste diagnostikas (27). Seda enam, et maovähi sagedasemaks lokaliseerimiseks on teadaolevalt mao antrum ning samaaegne maokorpuse ja antrumi atroofia esinemine on veelgi olulisem maovähi riskitegur kui maokorpuse muutus isoleeritult (5). Samas pole välistatud võimalus, et EKPT-negatiivsetest juhtudest muutuvad osa ka veel edaspidi EKPT-positiivseteks sagedusega 6% aastas, nagu oleme seda varem näidanud (26). Sellisel juhul võib maolimaskesta morfoloogilis-funktsionaalne seisund aeglaselt taastuda ka hiljem kui 14 aastat pärast vagotoomiat analoogselt muutustega EKPT-positiivsetel enne 14 aastat pärast operatsiooni (4, 26). Need võimalikud muutused *H. pylori* kontekstis vajavad veel edaspidiseid uuringuid.

Kokkuvõte

Duodenaalhaavandi tõttu vagotomeeritud haigete pikaajaline uuring näitab, et 14 aasta jooksul tuleb esile tõepärane seos kroonilise aktiivse gastriidi ja maolimaskesta atroofia tekke vahel üldjuhul maokorpuse, mitte antrumi osas. Võrreldes mitetäieliku vagotoomiaga põhjustab täielik vagotoomia sagedamini maokorpuse limaskesta

atroofiat, sealhulgas ka keskmise raskusastmega atroofiat koos väiksemate S-Pgl väärtustega. Raskeastmelist atroofiat ega ka keskmise- ja raskeastmelist intestinaalset metaplaasiat 14 aasta jooksul vagotoomia järel maokorpuses ei täheldatud.

Uuringut on toetanud Eesti Teadusfond (grant nr 24).

Kirjandus

1. Bjorkholm B, Falk P, Engstrand L, Nyren O. Helicobacter pylori: resurrection of the cancer link. *J Intern Med* 2003;253(2):102–19.
2. Israel DA, Salama N, Krishna U, Rieger UM, Atherton JC, Falkow S, Peek RM Jr. Helicobacter pylori genetic diversity within the gastric niche of a single human host. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(25):14625–30.
3. Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamaki T, Siurala M. Long-term course and consequences of Helicobacter pylori gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(6):546–50.
4. Peetsalu M, Valle J, Härkönen M, Maaros HI, Peetsalu A. Changes in the histology and function of gastric mucosa and in Helicobacter pylori colonization during a long-term follow-up period after vagotomy in duodenal ulcer patients. *Hepatogastroenterology* 2003 (accepted for publication).
5. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamaki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer* 1985;35(2):173–7.
6. Varis K, Sipponen P, Laxen F, Samloff IM, Huttunen JK, Taylor PR, et al. Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia. Helsinki Gastritis Study Group. *Scand J Gastroenterol* 2000;35(9):950–6.
7. Knight T, Wyatt J, Wilson A, Greaves S, Newell D, Hengels K, et al. Helicobacter pylori gastritis and serum pepsinogen levels in a healthy population: development of a biomarker strategy for gastric atrophy in high risk groups. *Br J Cancer* 1996;73(6):819–24.
8. Donahue PE, Maroske D, Roeher HD, Nyhus LM. Experience with the endoscopic test for completeness of vagotomy. Results of application in two medical centers. *Zentralbl Chir* 1987;112(19):1208–15.
9. Misiewicz JJ. The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6(3):207–8.
10. Peetsalu A, Maaros HI, Sipponen P, Peetsalu M. Long-term effect of vagotomy on gastric mucosa and Helicobacter pylori in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;186:77–83.
11. Cuesta Valentin MA, Doblaz Dominguez M, Rodriguez Alonso M, Bengoechea Gonzalez E. Vagal regeneration after parietal cell vagotomy: an experimental study in dogs. *World J Surg* 1987;11(1):94–100.
12. Maaros HI, Vorobjova T, Sipponen P, Tammur R, Uibo R, Wadstrom T, et al. An 18-year follow-up study of chronic gastritis and Helicobacter pylori association of CagA positivity with development of atrophy and activity of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(9):864–9.
13. Meining A, Kiel G, Stolte M. Changes in Helicobacter pylori-induced gastritis in the antrum and corpus during and after 12 months of treatment with ranitidine and lansoprazole in patients with duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(8):735–40.
14. Lamberts R. Morphological changes of the human gastric mucosa under long-term proton pump inhibitor therapy and their clinical relevance. *Microsc Res Tech* 2000;48(6):357–66.
15. Peetsalu A, Peetsalu M. Interpretation of postvagotomy endoscopic Congo red test results in relation to ulcer recurrence 5 to 12 years after operation. *Am J Surg* 1998;175(6):472–6.
16. Sande N, Nikulin M, Nilsson I, Wadstrom T, Laxen F, Harkonen M, et al. Increased risk of developing atrophic gastritis in patients infected with CagA+ Helicobacter pylori. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(9):928–33.
17. Lundegardh G, Ekblom A, McLaughlin JK, Nyren O. Gastric cancer risk after vagotomy. *Gut* 1994;35(7):946–9.
18. Tatsuta M, Iishi H, Nakaizumi A, Okuda S, Taniguchi H, Hiyama T, et al. Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer. *Int J Cancer* 1993;53(1):70–4.

19. Sakaki N, Momma K, Egawa N, Yamada Y, Kan T, Ishiwata J. The influence of *Helicobacter pylori* infection on the progression of gastric mucosal atrophy and occurrence of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7(Suppl 1):S59-62.
20. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamaki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer* 1985;35(2):173-7.
21. Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Chiaravalli AM, Capella C, Solcia E. Epithelial cytotoxicity, immune responses, and inflammatory components of *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;205:11-21.
22. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118(4):661-9.
23. Kekki M, Samloff IM, Varis K, Ihamaki T. Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of severe atrophic corpus gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;186:109-16.
24. Peetsalu A, Tamm A, Harkonen M, Varis K, Sipponen P, Karonen SL, et al. The effect of vagotomy and antrectomy on serum pepsinogens I and II. *Scand J Gastroenterol* 1990;25(5):455-61.
25. Feldman M, Blair AJ, Richardson CT, Samloff IM. Effect of proximal gastric vagotomy on serum pepsinogen I and II concentrations and acid secretion in duodenal ulcer patients. *Dig Dis Sci* 1988;33(7):824-7.
26. Peetsalu M, Maarooos HI, Peetsalu A. Completeness of vagotomy, *Helicobacter pylori* colonization and recurrent ulcer 9 and 14 years after operation in duodenal ulcer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(4):305-11.
27. Sipponen P, Harkonen M, Alanko A, Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab* 2002;48(9-10):505-15.

Summary

Gastric corpus mucosa atrophy, serum pepsinogen I and vagotomy: a long-term study of duodenal ulcer patients

The aim of this work was to study the relationship between chronic active gastritis and gastric mucosa atrophy as well as how vagotomy affects simultaneous development of gastric mucosa atrophy and intestinal metaplasia (IM) together with the appearance of low serum pepsinogen I (S-Pgl) values, depending on completeness of vagotomy, in duodenal ulcer (DU) patients during an average of 14-year follow-up. A total of 122 vagotomised patients underwent outpatient investigations on average 9 and 14 years after operation: upper gastrointestinal endoscopy plus taking of samples from the corpus and antrum mucosa for histology and performing of endoscopic Congo red test (ECRT) for assessment of completeness of vagotomy. S-Pgl was determined from the blood serum using radioimmunological method.

Depending on the ECRT results, the 122 patients were divided into two groups: I - 35 patients in whom ECRT was negative (complete vagotomy) during 14 years, II - 87 patients in whom ECRT proved positive (incomplete vagotomy) 14 years after operation.

In group I corpus mucosa atrophy developed in 46% of the cases, among them moderate atrophy in half of the cases; antrum mucosa atrophy, in most cases mild atrophy, developed in 31% of the cases. In group II mostly mild atrophy developed in 17 - 19% of the

cases both in the antrum or corpus. There occurred a significant correlation between progression of chronic active gastritis and mucosa atrophy in the corpus but not in the antrum.

Fourteen years after vagotomy, low S-Pgl values were recorded more frequently in group I than in group II, 18% and 2% ($p < 0.05$), respectively, while in group I low values were observed in 12% of the cases, together with moderate corpus atrophy and mild IM, which was not noted in group II. Fourteen years after vagotomy, neither severe atrophy nor moderate or severe IM were observed, as a rule, in neither group.

Fourteen years after vagotomy, a significant correlation occurred between progression of chronic active gastritis and gastric atrophy in the corpus but not in the antrum of the duodenal ulcer patients. Unlike incomplete vagotomy, complete vagotomy causes more frequently gastric corpus atrophy, including moderate atrophy together with mild IM and low S-Pgl. As a rule, vagotomy does not lead either to severe atrophy of the gastric mucosa, or to moderate or severe intestinal metaplasia during 14 years.

margot.peetsalu@kliinikum.ee