

На правах рукописи

ЕВСТРАТОВА
Юлия Сергеевна

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
HELICOBACTER PYLORI – АССОЦИИРОВАННОГО
ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

14.00.47 – гастроэнтерология

14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

САНКТ - ПЕТЕРБУРГ

2007

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Ткаченко Евгений Иванович**;
кандидат медицинских наук, доцент **Новикова Валерия Павловна**.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Радченко Валерий Григорьевич**;
доктор медицинских наук, профессор **Мельникова Ирина Юрьевна**.

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно – медицинская академия им. С.М. Кирова».

Защита состоится «_____» мая 2007 года в _____ на заседании Диссертационного Совета Д 208.086.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУВПО «СПбГМА им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47).

Автореферат разослан «____» _____ 2007 года.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета

доктор медицинских наук, профессор

М.С. Команденко

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

Одной из причин возникновения и развития заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта является инфицирование слизистой оболочки желудка (СОЖ) *Helicobacter pylori* (НР). По данным различных авторов, инфицированность НР в разных странах колеблется в пределах 50% – 80% у детей (Приворотский В.Ф., 2005, Alborzi A., 2006) и достигает 90 % у взрослых (Reshetnicov O.V., 2001, Смолянинов А.Б., 2004).

Согласно рекомендациям Европейской группы по изучению НР (ESHPG) 2000 г., у детей наиболее предпочтительно диагностировать эту инфекцию неинвазивными методами. В Маастрихтском Консенсусе III (2005 г.) также говорится о преимущественном использовании в педиатрической практике «одного неинвазивного обследования, которого будут достаточно перед началом лечения». Затруднительна инвазивная диагностика и у взрослых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма). Поэтому поиск новых методов неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью остается актуальным и на сегодняшний день.

НР – инфекция предрасполагает к хроническому воспалительному процессу преимущественно в антральном отделе желудка, который с возрастом приводит к возникновению мультифокального атрофического гастрита (Sakaki N., 2002, Guarner J, 2004), а в последствии к раку желудка (Forman D., 1996). При этом считалось, что на развитие таких изменений уходит около 20 лет (Аруин Л.Н., 1993). В современной литературе встречаются данные о прогрессировании атрофических изменений в СОЖ в более ранние сроки. Так, у 6% пациентов они выявляются уже через 2 года, а через 10 лет – у 43% пациентов (Sakaki N., 2002). В последние годы отмечается нарастание частоты тяжелых форм гастритов у детей, сопровождающихся поражением обоих отделов СОЖ, развитием субатрофических и атрофических перестроек, а также кишечной метаплазии (Волков А.И., 1999, Riquarte O., 2005).

Диагностика морфологических нарушений в СОЖ при НР – ассоциированном хроническом гастрите у взрослых пациентов в 2003 году была дополнена анализом цитогенетических нарушений в эпителиоцитах (Белоусова Л.Н., 2003). Было доказано увеличение количества клеток с цитогенетическими нарушениями при инвазии НР, что позволило сформировать группы повышенного риска по раку желудка. Подобных исследований у детей не проводилось.

Развитие пангастрита с поражением фундального отдела связывают с аутоиммунными реакциями, где существенную роль отводят НР – инфекции (Parente F., 2001). Так, у 30% детей при НР – инвазии выявляется аутоиммунный гастрит (Звягин А.А., 2002, Волюнец Г.В.,

2004). Возникновение аутоиммунных реакций связывают с наличием перекрестной реактивности между антигенами НР и Н/К-АТФ-азой париетальных клеток желудка (Vido R., 1995, Ткаченко Е.И., 2005), что приводит атрофическим изменениям в СОЖ и развитию гипо-и ахлоргидрии. Активное изучение возможных аутоиммунных механизмов действия НР на макроорганизм позволили S. EIGHT и соавт. в 1996 году выделить особую форму аутоиммунного гастрита – активный аутоиммунный гастрит на фоне НР - инфекции.

Большое внимание уделяется CagA – продуцирующим штаммам НР, т.к. доказано, что именно они через ряд морфологических изменений в СОЖ приводят к развитию рака желудка (Wu А.Н., 2003). Предполагают, что продукция антипариетальных аутоантител при НР – инфекции зависит от антигенного статуса микроба (Аруин Л. Н. и соавт. 1998, Новикова В.П., 2003). В 2004 году проведено большое популяционное исследование по выявлению роли CagA - продуцирующих штаммов НР в развитии гастроинтестинальных симптомов у лиц разного возраста, где были выявлены различия в клинической симптоматике НР – инфекции в зависимости от наличия CagA – антигена (Решетников О.В. и соавт., 2004). В тоже время аутоиммунные эффекты у CagA – продуцирующих штаммов НР не изучались.

В 1998 году M.Stolte и соавт. описали пример полного излечения пациента молодого возраста с аутоиммунным гастритом на фоне НР – инфицирования после успешно проведенной эрадикации микроба. Известно также, что у пациентов с атрофическим гастритом эрадикация НР приводит к улучшению морфологических показателей слизистой оболочки желудка (Larkin С.Ј., 2001, Корниенко Е.А., 2001), хотя полного излечения на этой стадии достигнуть не удастся. Именно поэтому в настоящее время с целью оптимизации лечения весьма актуальным является эффективная первичная диагностика НР – статуса и ранняя диагностика аутоиммунного хронического гастрита в детском и юношеском возрасте, до появления морфологических признаков атрофии.

Цель исследования.

Выявить возрастные особенности клинического течения, функциональных, морфологических изменений в желудке при наличии аутоиммунных нарушений у больных НР – ассоциированным хроническим гастритом.

Задачи исследования.

1. Провести сравнительный анализ клинико-эндоскопических, функционально-морфологических и цитогенетических особенностей НР – ассоциированного хронического гастрита у пациентов разных возрастных групп.
2. Установить связь клинических, функциональных, морфологических и цитогенетических показателей с наличием антипариетальных аутоантител у пациентов разных возрастных групп при НР – ассоциированном хроническом гастрите.

3. Оценить динамику частоты выявления и уровня антител к Н/К-АТФазе париетальных клеток желудка и к фактору Кастла в зависимости от возраста у лиц с НР – ассоциированным хроническим гастритом, не имеющих аутоиммунных заболеваний.
4. Проанализировать зависимость выявления частоты и уровня антипариетальных аутоантител от наличия CagA – антигена НР.
5. Оценить диагностические возможности нового неинвазивного метода идентификации НР газоанализатором «HelicoSense» у пациентов разных возрастных групп.

Научная новизна.

Впервые при НР – ассоциированном хроническом гастрите, начиная с детского возраста, произведена оценка клинических, функциональных, цитогенетических и морфологических изменений в сопоставлении с аутоиммунными маркерами.

Впервые при НР – ассоциированном хроническом гастрите определены антитела к фактору Кастла у детей и оценена их динамика у пациентов разных возрастных групп.

Проведена оценка сопряженности CagA – антигена НР с частотой выявления и уровнем антипариетальных аутоантител.

Изучены диагностические возможности нового метода неинвазивной диагностики хеликобактериоза газоанализатором «HelicoSense» у пациентов разных возрастных групп.

Практическая значимость.

В целях клинической практики для раннего выявления аутоиммунных нарушений при НР – ассоциированном хроническом гастрите актуальным является проведение иммунологических проб с определением аутоантител к Н+/К+ АТФазе париетальных клеток желудка и аутоантител к фактору Кастла у лиц разного возраста

Дополнение морфологической оценки слизистой оболочки желудка при НР – ассоциированном хроническом гастрите у лиц разного возраста проведением микроядерного теста является важным в целях ранней диагностики цитогенетических нарушений в эпителиоцитах тела желудка.

Актуальным в практическом здравоохранении является разработка и внедрение нового метода неинвазивной диагностики хеликобактериоза газоанализатором «HelicoSense».

Положения, выносимые на защиту.

1. При НР – ассоциированном хроническом гастрите по мере увеличения длительности течения заболевания происходит нивелирование болевого синдрома, нарастает

гипо- и ахлоргидрия. и выраженность атрофических изменений желез в слизистой оболочке тела желудка, начиная с детского возраста.

2. При НР – ассоциированном хроническом гастрите у пациентов всех возрастных групп выявляются как аутоантитела к H⁺/K⁺АТФазе париетальных клеток желудка, так и аутоантитела к фактору Кастла, уровень которых нарастает с увеличением возраста. Наличие антипариетальных аутоантител и аутоантител к фактору Кастла тесно коррелирует с клиническими, функциональными и морфологическими показателями, но не зависит от CagA – антигена НР.
3. Количество и степень выраженности цитогенетических нарушений в эпителиоцитах слизистой оболочки тела желудка связаны со степенью инфицирования НР, но не зависят от возраста пациента.
4. Метод неинвазивной диагностики НР газоанализатором «HelicoSense» по быстроте, эффективности и информативности сопоставим с другими методами исследования, как инвазивными, так и неинвазивными.

Личный вклад автора.

Автором проведено комплексное обследование 211 больных разного возраста с хроническим гастритом, ассоциированным с НР. Лично автором проведено клиническое обследование пациентов, определение НР – статуса с помощью прибора «HelicoSense», определение функционального состояния СОЖ (pH – метрия). Под руководством соответствующих специалистов автор принимал участие в морфологической оценке СОЖ и проведении иммунологического обследования пациентов. Осуществлена статистическая обработка и анализ полученных данных.

Апробация работы.

Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции сотрудников и студентов СПбГМА им. И.И. Мечникова «Проблемы укрепления здоровья и профилактики заболеваний», 2003 год; научно-практической конференции сотрудников и студентов СПбГМА им. И.И. Мечникова «Проблемы укрепления здоровья и профилактики заболеваний», 2004 год; на VI Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2004».

Внедрение в практику.

Результаты исследования используются в работе кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова и включены в план тематических занятий со студентами, врачами-интернами, клиническими ординаторами кафедры терапии медицинского факультета СПбГУ.

Комитетом по Здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга утверждены методические рекомендации “Применение газоанализатора «HelicoSense» для неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза” (2005 г.).

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 12 рисунками. Библиография включает 316 источников, из которых 177 - иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Обследование проводилось на трех клинических базах: КДЦ № 2 для детей г. СПб, кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии и эндоскопии СПбГМА им. И. И. Мечникова, больница № 46 г. СПб. Пациенты отбирались для исследования методом случайной выборки при установлении эндоскопическим способом диагноза хронический гастрит. Все пациенты были инфицированы НР. В исследование не включались лица, имеющие сопутствующие аутоиммунные заболевания, заболевания мочевыделительной системы с нарушениями функции почек, хронические неспецифические заболевания легких и кишечника, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак желудка. Все пациенты (или их законные представители) дали информированное согласие на участие в исследовании.

Для решения задач, поставленных в диссертации, нами было обследовано 211 больных в возрасте от 6 до 90 лет. В зависимости от возраста пациенты были разделены на четыре группы: I группу составили 53 ребенка в возрасте от 6 до 12 лет (средний возраст – $9,86 \pm 0,54$), II группу – 67 подростков от 13 до 17 лет (средний возраст – $15,19 \pm 0,34$), III группу – 44 взрослых от 18 до 65 лет (средний возраст – $43,5 \pm 4,73$), IV группу – 47 пожилых пациентов от 66 до 90 лет (средний возраст – $71,4 \pm 1,29$).

На всех пациентов была заполнена анкета, включающая ряд параметров: анамнестические данные, жалобы и данные объективного осмотра. При сборе информации проводилось собеседование либо с самим пациентом, либо с его родителями, а также работа с медицинской документацией.

Методы исследования включали в себя: клинический минимум, обязательный для каждого пациента, фиброгастродуоденоскопию («Olympus» (Япония) типа GIF Q 30), во время которой производился забор двух биоптатов из слизистой оболочки (СО) тела желудка и

трех биоптатов из СО антрального отдела желудка, гистологическое исследование биоптатов СО тела и антрального отдела желудка для верификации типа гастрита по визуально – аналоговой шкале в соответствии с «Сиднейской системой» (пат. анатомическое отделение ГБ№4, к.м.н. С.В. Азанчевская), pH – метрию («Гастроскан – 24», НПП «Исток-Сиситема»). Идентификация НР включала бактериологический (НИИ ЭМ им. Л. Пастера, к.б.н. Л.Б.Гончарова), серологический (ИФА наборами, разработанными в НИИ ЭМ им. Л. Пастера «Анти –H.pylori IgG» и предоставленными m-me Agnes Labinge из института Пастера в Париже), цитологический (ЦНИЛ СПбГМА им. И. И. Мечникова, к.б.н. Л.В.Китаева), гистологический способы, биохимический хелпил-тест (ООО «Sintana SM») и неинвазивную дыхательную диагностику НР с помощью газоанализатора «HelicoSense» (НТП «ТКА»). Большинству пациентов проводилось иммунологическое исследование сыворотки крови с определением антител к СаgА – антигену НР, аутоантител к Н+/К+АТФ-азе париетальных клеток СОЖ и к фактору Кастрла (ИФА с помощью стандартных наборов фирмы «ORGENTEC», Германия), цитогенетическое исследование мазков – отпечатков из СО тела желудка (ЦНИЛ СПбГМА им. И. И. Мечникова, к.б.н. Л.В. Китаева).

Все зарегистрированные показатели у больных НР – ассоциированным хроническим гастритом были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного математико-статистического анализа в программе STATISTICA for Windows (версия 6.0).

Результаты исследования.

Неинвазивный метод диагностики хеликобактериоза газоанализатором «HelicoSense».

Проведены клинические испытания прибора «HelicoSense» (HS) для неинвазивной диагностики хеликобактериоза. В ходе испытания получены следующие результаты: чувствительность метода у детей составила 93,7%, а у взрослых – 94%. Метод является точным, неинвазивным, простым в исполнении, не требует высокой квалификации персонала, экспрессным (выполняется в течение 10 минут), безопасным и комфортным для обследуемого пациента (используется мочевины нормального изотопного состава, исключен контакт пациентов с прибором и т.о. исключается инфицирование следующих пациентов). Метод сопоставим с инвазивными способами диагностики ($p < 0,05$) (рис.1).

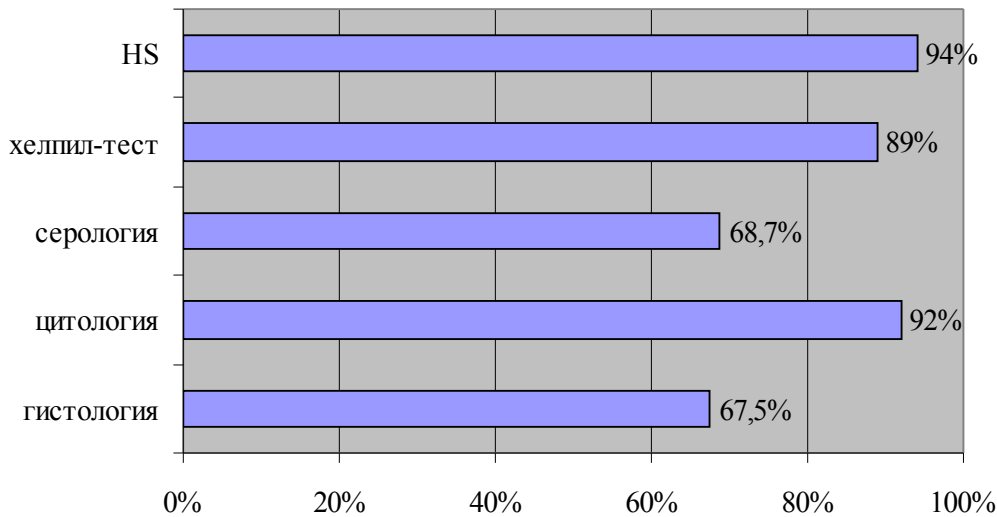


Рис.1. Сравнение чувствительности различных методов диагностики хеликобактериоза (%)

Клиническая характеристика обследованных пациентов.

При изучении клинико-anamnestических особенностей выявлена тенденция к увеличению с возрастом длительности существования гастритических жалоб (возможно, длительности персистирования НР в СОЖ). Так, отмечен высокий процент детей и подростков, имеющих гастритические жалобы более трех лет, начиная с 6-8 лет (I группа – 45,2%, II группа – 53,7%). У большинства взрослых и пожилых лиц длительность анамнеза также составляла более трех лет (III группа – 60,4%, IV группа – 78,7%) и начало заболевания чаще всего отмечалось со школьных или студенческих лет (14 -19 лет).

Возникновение заболевания связано с наличием факторов риска, описанных для пациентов с НР – инфицированием (Мальков А.В., 2005). У детей и подростков с высокой частотой выявлялись отягощенная наследственность по гастропатологии (I группа – 77%, II группа – 67%), искусственное вскармливание (I группа – 26,4%, II группа – 34,3%), лямблиоз и глистные инвазии (I группа – 30,1%, II группа – 16,4%), острые кишечные инфекции (I группа – 32%, II группа – 28,3%). Взрослые пациенты появление жалоб или обострение заболевания связывали с неправильным режимом питания, со стрессовыми факторами, курением, употреблением алкогольных напитков, наличием профессиональных вредностей, а лица старше 65 лет – с продолжительным приемом лекарственных средств по поводу сопутствующих заболеваний, с длительным голоданием во время блокады Ленинграда. В старших возрастных группах реже, чем у детей и подростков, отмечалась отягощенная наследственность по гастропатологии; чаще – оперативные вмешательства на органах брюшной полости, в т.ч. холецистэктомия.

Клиническая картина НР – ассоциированного хронического гастрита у детей преимущественно характеризовалась язвенноподобной симптоматикой со схваткообразными, голодными и ночными болями (43,3%), выраженными проявлениями желудочной диспепсии: изжогой (43,3%), рвотой (30,1%) ($p < 0,05$). С увеличением возраста, начиная с подросткового периода, происходило нивелирование характера болевого синдрома ($p < 0,05$). У подростков и взрослых заболевание проявлялось в большей степени гастритическими жалобами (II группа – 50,7%, III группа – 36,3%): тяжестью или дискомфортом в верхних отделах живота после еды, тошнотой ($p < 0,05$). У лиц старше 65 лет клиническая картина была смазана, и они не могли дать четкую характеристику болевому синдрому (71,7%). Полученные данные подтверждались выявлением корреляционной связи между возрастом пациента и каждым из типов болевого синдрома: язвенноподобный вариант – ($r = \leftarrow\rightarrow 0,25, p < 0,05$), гастритический – ($r = 0,17, p < 0,05$), неопределенный – ($r = 0,37, p < 0,05$). Уменьшение выраженности клинических проявлений у лиц пожилого возраста могло быть связано с увеличением сопутствующих хронических заболеваний как органов пищеварения (хиатальная грыжа: в I группе – 1,8%, во II группе – 0%, в III группе – 31,8%, в IV группе – 17,4%, желчно-каменная болезнь: в I и II группах – 0%, в III группе – 9%, в IV группе – 40,4%, $p < 0,05$), так и других органов и систем (гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца в I и II группах – 0%, в III группе – 70,5%, в IV группе – 100%, сахарный диабет в I и II группах – 0%, в III группе – 2,2%, в IV группе – 14,8%, $p < 0,05$). Симптомы хронического гастрита, наслаиваясь на проявление сопутствующих заболеваний, делали клиническую картину гастрита более неопределенной.

Выраженность болей у детей объяснялась вегето-сосудистым дисбалансом с активацией факторов агрессии и нарушением моторики желудка. Это подтверждалось преобладанием в клинической картине в первых двух группах астеновегетативных жалоб (до 32%, $p < 0,05$) и наличием гиперхлоргидрии (68%).

У детей боли локализовались преимущественно в эпигастральной области (56,6%), у подростков в пилородуоденальной (59,4%), а у пациентов старших возрастных групп боли локализовались либо по ходу кишечника (в III группе – 20,4%), либо вообще отсутствовали (в IV группе – 31,9%) ($p < 0,05$).

Характер течения заболевания у детей и подростков описывался чаще как монотонный (в I группе – 54,7%, во II группе – 52,2%), а у взрослого контингента – как непрерывно-рецидивирующий (11,4%, $p < 0,05$).

Также с увеличением возраста отмечалось отчетливое нарастание анемического синдрома от 1,9% в I группе до 42,5% в IV группе ($r = 0,45, p < 0,05$). Анемия чаще носила нор-

мохромный, реже гипохромный характер и лишь в IV группе 8,5% пациентов имели гиперхромную, что позволяло говорить о B12-дефицитной анемии.

При изучении функциональных особенностей у подростков и взрослых (изучение у пациентов в других группах было связано с техническими трудностями и разной оснащённостью клинических баз, на которых проводились исследования), нами выявлено достоверное уменьшение с увеличением возраста частоты гиперацидного состояния (II группа – 68%) и нарастание гипо- и анацидности (в III группе гипоацидность – 35%, анацидность – 4%, $p < 0,05$).

Полученные нами данные наглядно свидетельствуют, что проблема коморбидности при хроническом гастрите является сегодня одной из важнейших, как в педиатрии, так и в терапии. Коморбидность затрудняет диагностику заболевания, приводит к уменьшению частоты обращаемости к гастроэнтерологу, снижает процент адекватной терапии и влияет на статистические данные.

Динамическое исследование показателей трофологического статуса показало существование сопряженности между возрастом пациента и трофологическими нарушениями. Так, преобладающее число пациентов с белково-калорийной недостаточностью отмечалось среди детей и подростков (13,2% в I группе, 20,9% – во II группе), при этом в IV группе белково-калорийная недостаточность встречалась всего в 2,4% случаев ($r = \llcorner\lrcorner 0,27$, $p < 0,05$). Аналогичные изменения отмечались при выявлении пациентов с повышенной массой тела (в I группе – 18,8%, во II группе – 4,4%, в III группе – 4,5%, в IV группе – 8,5%, корреляционная связь: $r = \llcorner\lrcorner 0,25$, $p < 0,05$). Большое количество нарушений трофологического статуса у детей и подростков может быть связано со значительным ухудшением питания в настоящее время.

Дети и подростки имели более выраженную болезненность при пальпации живота, особенно в эпигастральной области, что значительно облегчало возможность топической диагностики воспалительного процесса (75,4% – в I группе, 73,1% – во II группе, в III группе – 38,6%, в IV группе – 17%, $p < 0,05$). Корреляционный анализ показал наличие связи между возрастом пациента и выраженностью болевого синдрома при пальпации: с увеличением возраста отмечалось достоверное увеличение числа пациентов с отсутствием болезненности при пальпации живота ($r = \llcorner\lrcorner 0,96$, $p < 0,05$).

Иммунологические особенности НР – ассоциированного хронического гастрита у обследованных пациентов.

Прогрессирование атрофических изменений представляет особый интерес в свете полученных нами сведений о частоте выявления антипариетальных аутоантител у обследованных больных с НР – ассоциированным хроническим гастритом. С увеличением возраста на-

растала частота выявления в сыворотке крови аутоантител к Н+/К+АТФазе париетальных клеток желудка (в I группе – 23,3%, во II группе – 14,9%, в III группе – 58,3% и в IV группе – 35,3%, $p < 0,05$) (таб.1). При этом отмечалось четкое нарастание частоты выявления значительно повышенного уровня этих аутоантител с увеличением возраста пациента ($p < 0,05$).

Таблица 1

Частота выявления аутоантител к Н+/К+АТФазе париетальных клеток желудка у пациентов с НР – ассоциированным хроническим гастритом разного возраста

Группы	I группа (n=43)		II группа (n=54)		III группа (n=26)		IV группа (n=34)		P
	p1		p2		p3		p4		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
В пределах нормы	33	76,7	46	85,1	12	46,2	22	64,7	p1,3<0,05 p2,3<0,05 p2,4<0,05
Значительно повышенный	2	4,6	5	9,3	10	38,5	9	26,5	p1,3<0,05 p1,4<0,05 p2,3<0,05 p2,4<0,05
Умеренно повышенный	8	18,7	3	5,6	4	15,3	3	8,8	p1,2<0,05

Также с увеличением возраста пациента происходило нарастание среднего уровня аутоантител к Н+/К+АТФазе париетальных клеток желудка (в I группе – 8,29 у. е. /мл., во II – 8,9 у. е./мл , в III – 29,1 у. е. /мл. и IV – 17,2 у. е. /мл., $p < 0,05$) (рис.2).

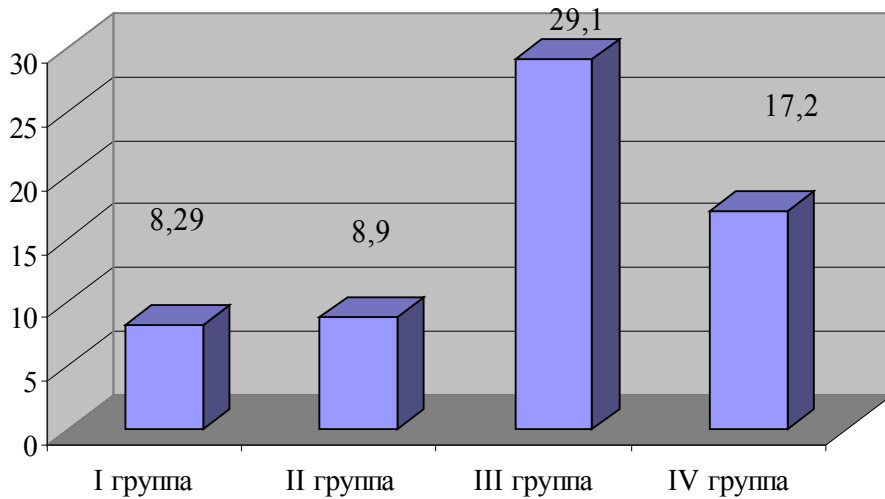


Рис.2. Среднее количество аутоантител к Н+/К+АТФазе париетальных клеток желудка у пациентов разного возраста (УЕ/мл)

В ходе корреляционного анализа отмечено наличие сопряженности между значительным повышением уровня аутоантител к Н+/К+АТФазе париетальных клеток и нарушениями микроциркуляции в СО тела желудка (кровоизлияниями: $r = 0,14$ и микротромбозами: $r = 0,22$, $p < 0,05$), а также между значительным повышением уровня аутоантител к Н+/К+АТФазе париетальных клеток и наличием фиброза ($r = 0,17$, $p < 0,05$) и атрофии желез ($r = 0,26$, $p < 0,05$) в СО тела желудка. Мы не получили достоверной связи между наличием повышенных цифр аутоантител с уровнем кислотности у детей и подростков, но выявили таковую у взрослых и пожилых лиц ($r = 0,26$, $p < 0,05$).

Аутоантитела к фактору Кастла, являющиеся критерием аутоиммунного гастрита с пернициозной анемией, выявлялись не только у взрослых и пожилых (92,8% и 91,6% соответственно), но и у детей, и подростков (5,5% и 5,4% соответственно) (таб.2).

Таблица 2

Частота выявления аутоантител к фактору Кастла у пациентов с НР – ассоциированным хроническим гастритом разного возраста

Группы	I группа (n=18)		II группа (n=37)		III группа (n=14)		IV группа (n=24)		p
	p1		p2		p3		p4		
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Признак									
Частота выявления аутоантител к фактору Кастла	1	5,5	2	5,4	13	92,8	22	91,6	p1,3<0,05; p1,4<0,05; p2,3<0,05; p2,4<0,05;

Отмечалось четкое нарастание среднего уровня аутоантител более, чем в 8 раз с увеличением возраста пациентов ($r = 0,78$, $p < 0,05$) (рис.3).

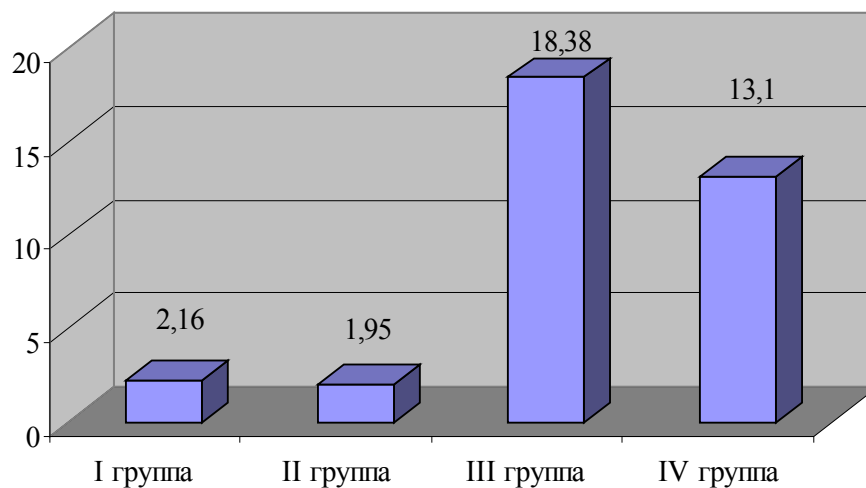


Рис. 3. Среднее количество аутоантител к фактору Кастла у пациентов разного возраста (УЕ/мл)

С уровнем аутоантител к фактору Кастла коррелировала частота выявления анемического синдрома ($r = 0,32$, $p < 0,05$).

Выявленная сопряженность между наличием аутоантител к фактору Кастла и неопределенным болевым синдромом показала, что при увеличении уровня аутоантител происходит снижение болевой чувствительности ($r = 0,32$, $p < 0,05$).

Уровень аутоантител к фактору Кастла прямо коррелировал с признаками нарушения микроциркуляции: с микротромбозами ($r = 0,23$, $p < 0,05$) и кровоизлияниями ($r = 0,52$, $p < 0,05$), а также с выраженной активностью воспалительного процесса ($r = 0,35$, $p < 0,05$), дистрофическими перестройками (фиброзом: $r = 0,37$, $p < 0,05$), атрофией желез ($r = 0,62$, $p < 0,05$) гиперсекрецией слизи ($r = 0,23$, $p < 0,05$) в СО тела желудка.

Не удалось выявить связи между частотой и уровнем антипариетальных аутоантител, аутоантител к фактору Кастла и наличием СаgА-антигена НР.

Эндоскопические особенности НР – ассоциированного хронического гастрита у обследованных пациентов.

У всех пациентов с наибольшей частотой при эндоскопическом обследовании встречался гастрит с поражением антрального отдела желудка (I группа – 73,5%, II группа – 85%, III группа – 43,1%, IV группа – 72,3%, $p > 0,05$). Далее по частоте выявлялся гастрит с поражением обоих отделов СОЖ, что является неблагоприятным в отношении дальнейшего течения заболевания (26,4% – в I группе, 14,9% – во II группе, 56,8% – в III группе, 27,6% – в IV, группе, $p > 0,05$). Сведения о редкости изолированного фундального гастрита (Эйберман А.С., 2000) подтверждены нашими данными, т.к. ни у одного пациента такой тип гастрита не выявлялся. Антральный гастрит у детей и подростков был представлен «нодулярным» типом (41,5% и 26,8% соответственно), чего не встречалось у взрослых и пожилых лиц (корреляционная связь с возрастом пациента: $r = \leftarrow\rightarrow 0,31$, $p < 0,05$).

Не смотря на установленную корреляционную зависимость между возрастом пациента и частотой выявления атрофических изменений в СО обоих отделов желудка во время эндоскопического исследования ($r = 0,85$, $p < 0,05$), необходимо отметить, что атрофическое поражение СО антрального отдела выявлялось уже в подростковом возрасте с частотой 3%. По мере нарастания с увеличением возраста частоты атрофического гастрита (в теле желудка в I, II и III группах – 0%, в IV группе – 15%, $p < 0,05$; в антральном отделе желудка в I группе – 0%, в III группе – 43,1%, в IV группе – 74,4%, $p < 0,05$) уменьшалась частота поверхностного гастрита; частота эрозивного гастрита была выше во II (8,9%) и III (11,4%) группах, чего практически не выявлялось у детей и пожилых лиц ($p < 0,05$). У пациентов всех групп с высокой частотой выявлялся дуоденит, что не противоречит литературным источникам (Приворотский В.Ф., 2005). При анализе корреляций между возрастом пациента и эндоскопической картиной двенадцатиперстной кишки выявлены отрицательные связи с поверхностным и «нодулярным» поражением. «Нодулярный» дуоденит, как и «нодулярный» антральный гастрит, встречался лишь у детей (9,4%) и не встречался у взрослых и пожилых лиц (0%) ($p < 0,05$). В то же время эрозивные поражения не отмечались у детей (0%) и встречались практически с одинаковой частотой у пациентов остальных групп. Атрофические изменения

выявлялись уже у детей и подростков (I группа – 1,9%, II группа – 8,9%) и с такой же частотой у взрослых (4,5%) и пожилых лиц (6,8%).

Морфологические особенности НР – ассоциированного хронического гастрита у обследованных пациентов.

Сведения современной литературы об омоложении и утяжелении хронического гастрита у детей (Волков А.И., 1999) наглядно подтверждаются нашими данными. Верифицированный при гистологическом исследовании тип хронического гастрита у пациентов всех возрастных групп был одинаков: часто выявлялись как активный гастрит (53,5% - 75%, $p > 0,05$), так и неактивный гастрит (25% - 44,7%, $p > 0,05$) с поражением СО обоих отделов желудка. Обращало на себя внимание, что морфологически хронический гастрит выявлялся при эндоскопически неизменной СО в обоих отделах желудка (от 14,9% до 56,8%, $p < 0,05$), что лишний раз подтверждает необходимость морфологической верификации диагноза в любом возрасте.

У пациентов всех возрастных групп в СО обоих отделах желудка выявлялось преобладание лимфоцитарной инфильтрации ($p > 0,05$), при этом у детей и подростков с такой же частотой встречалась плазмоцитарная инфильтрация, что было существенно выше, чем у взрослых и пожилых лиц (I группа – 17,4%, II группа – 3,4%, III и IV группы – 0%, $p < 0,05$). Лимфоидные фолликулы в СО антрального отдела также встречались наиболее часто у детей (15,2%) со статистической разницей между пациентами других возрастных групп, а в СО тела желудка достоверной разницы не было. Выявление лимфоидных фолликулов сочеталось с «нодулярным» типом антрального гастрита, обнаруженным в ходе эндоскопического исследования и трактовалось как следствие иммунологического ответа на инфицирование НР.

Несмотря на выраженный воспалительный процесс в СОЖ у пациентов всех возрастных групп, в обоих отделах с увеличением возраста нарастала умеренная активность процесса, а в СО фундального отдела у лиц пожилого возраста существенно нарастала и выраженная активность процесса. Так, количество больных, имеющих умеренно выраженную нейтрофильную инфильтрацию в СО тела желудка составило от 25,5% в группе I до 47,7% в IV группе ($p < 0,05$) и в СО антрального отдела желудка от 6,5% в группе I до 29,5% в IV группе ($p < 0,05$). Частота выраженной нейтрофильной инфильтрации в СО тела желудка возрастала с 5,3% в группе II до 25,0% в IV группе ($p < 0,05$). Отсутствие нейтрофильной инфильтрации в СО тела желудка одинаково часто отмечалось у детей, подростков и взрослых (56,9% – 61%), что было достоверно чаще, чем у пожилых (27,3%, $p < 0,05$). При этом удельный вес пациентов с отсутствием нейтрофильной инфильтрации в СО антрального отдела желудка во всех группах существенно не различался.

Нарушения микроциркуляции (отек, кровоизлияния, микротромбозы) также имели свои возрастные особенности. С увеличением возраста происходит четкое нарастание всех показателей, характеризующих нарушение микроциркуляции. Эта тенденция отмечалась в СО обоих отделов желудка ($p < 0,05$).

Неутешительные результаты мы получили при изучении «структурных перестроек» в СОЖ. Доатрофические элементы перестройки, тесно связанные с избыточным разрастанием соединительной ткани при атрофии желез у пожилых пациентов, такие как фиброз стромы, в СО антрального отдела желудка выявлялись с высокой частотой уже у детей (36,1%) и подростков (50%), достигая с увеличением возраста 95,5% ($p < 0,05$). Очаговая деструкция желез в СО тела желудка, как один из критериев диагностики аутоиммунного гастрита в доатрофическую фазу, встречалась с одинаковой частотой у пациентов всех возрастных групп от 10,7% до 25,5% ($p > 0,05$) на фоне нарастания уровня антипариетальных аутоантител.

Атрофия желез встречалась достоверно чаще у взрослых и пожилых лиц (в III группе – 66%, в IV группе – 77,2% в СО тела желудка, в СО антрального отдела желудка в III группе – 59%, в IV группе – 84%). Не смотря на то, что в литературе встречаются сведения об отсутствии атрофических гастритов в детском возрасте, нами выявлены атрофические изменения в СО обоих отделов желудка и у детей, и у подростков: 2,1% и 5,3% в СО тела желудка соответственно, в СО антрального отдела желудка – 10,8% и 22,4% соответственно. Более того, отмечено появление совсем не характерных изменений для молодого возраста – кишечной метаплазии в СО тела желудка у подростков – 1,7%. Лишь дисплазия СО не встречалась ни у детей, ни у подростков.

Впервые исследуя цитогенетические особенности клеток желудочного эпителия, как предикторов мутагенеза у детей, мы не выявили статистически значимых различий в количестве эпителиальных клеток (ЭК) с микроядрами у пациентов разных возрастных групп (таб. 3).

Таблица 3

Частота выявления эпителиальных клеток с микроядрами и морфологическими аномалиями в зависимости от возраста

Группы	N	Проанализировано клеток	ЭК с микроядрами		Клетки с аномалиями ядра		P
			Абс.	‰	Абс.	‰	
I	6	2837	14	5,0	10	3,5	p>0,05
II	11	7040	33	4,7	41	5,0	p>0,05
III	16	10684	54	5,1	48	4,5	p>0,05
IV	13	8301	42	5,1	38	4,6	p>0,05

Также не выявлено достоверной связи между цитогенетическими нарушениями и наличием у пациента аутоантител к Н+/К+АТФазе париетальных клеток желудка и атрофических изменений в СО тела желудка ($p > 0,05$). В то же время мы обнаружили достоверную положительную корреляционную связь со степенью обсемененности СО тела желудка НР ($r = 0,93$, $p < 0,05$). Сравнительный анализ данных морфологических и цитогенетических нарушений показал, что при выраженной степени НР – инфицирования цитогенетические нарушения появляются раньше, чем морфологические.

Подводя итог нашей работе, можно с большой вероятностью говорить, что инфицирование организма НР происходит в молодом возрасте. При длительном инфицировании НР функциональные и морфологические изменения в СОЖ обусловлены как патогенными свойствами самого микроба, так и присоединением аутоиммунных механизмов, что проявляется в выявлении у пациентов всех возрастных групп высоких титров аутоантител к Н+/К+АТФазе париетальных клеток желудка и аутоантител к фактору Кастла. Выявление аутоантител отмечено у лиц, не имеющих сопутствующих аутоиммунных заболеваний, что не исключает роли НР в инициации аутоиммунных эффектов. Наличие СagА-антигена НР не влияет на появление аутоиммунных эффектов, но не исключает, что эти эффекты могут быть вызваны другими антигенами. Присутствие аутоиммунного компонента в патогенезе заболевания ускоряет повреждение СОЖ, приводя в более краткие сроки к необратимым изменениям. Это диктует необходимость широкого использования таких точных и быстрых методов диагностики НР – ассоциированного хронического гастрита, как апробированный нами неинвазивный метод с помощью газоанализатора «HelicoSense», использование иммунологических и цитогенетических методов диагностики с целью формирования групп риска по развитию «активного аутоиммунного гастрита» уже в детском и подростковом возрасте.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-эндоскопические особенности *Helicobacter pylori* – ассоциированного хронического гастрита в зависимости от возраста пациентов выражаются в том, что с увеличением возраста происходит уменьшение выраженности клинических проявлений болевого абдоминального и диспептического синдромов; регрессирует «нодулярный» характер поражения слизистой оболочки антрального отдела желудка и 12-перстной кишки с нарастанием частоты атрофических изменений слизистой оболочки как антрального отдела, так и тела желудка.
2. Гистологическая картина *Helicobacter pylori* – ассоциированного хронического гастрита у пациентов всех возрастных групп характеризуется преимущественным выявлением активного гастрита с поражением обоих отделов желудка. С увеличением возраста в слизистой оболочке желудка частота выявления плазмоцитарной инфильтрации и лимфоидных фолликулов уменьшается, а нейтрофильной инфильтрации, фиброза стромы, атрофии желез, гиперсекреции слизи, микротромбозов и кровоизлияний увеличивается. При этом первые проявления атрофии желез слизистой оболочки желудка появляются уже у детей (2,1% - в слизистой оболочке тела желудка, 10,8% - в слизистой оболочке антрального отдела желудка) и подростков (5,3% - в слизистой оболочке тела желудка, 22,4% - в слизистой оболочке антрального отдела желудка).
3. Частота выявления и уровень аутоантител к Н+/К+АТФ-азе париетальных клеток желудка и к фактору Кастла нарастают с увеличением возраста и коррелируют с прогрессированием активности воспаления, нарушениями микроциркуляции, фиброзом стромы и атрофией желез слизистой оболочки тела желудка, а у взрослых пациентов – с прогрессированием гипо- и ахлоргидрии и развитием анемии. Наличие СаgА – антигена НР не оказывает влияния на частоту выявления и уровень антипариетальных аутоантител.
4. Количество цитогенетических нарушений в эпителиоцитах желудка нарастает при увеличении степени инфицирования слизистой оболочки желудка пилорическим хеликобактером. Возраст пациента, также как и наличие антипариетальных аутоантител, не влияет на частоту выявления в слизистой оболочке желудка эпителиальных клеток с микроядрами или аномалиями ядра.
5. Метод неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза с помощью газоанализатора «HelicoSense» имеет высокую (до 94%) чувствительность и может быть использован для первичной диагностики НР – инфекции у детей и взрослых.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики НР – ассоциированного хронического гастрита и оценки его прогностической значимости, помимо обязательного морфологического исследования, необходимо проведение иммунологических проб с определением аутоантител к Н+/К+ АТФазе париетальных клеток желудка и аутоантител к фактору Кастла у пациентов всех возрастных группах.
2. Для выявления начальных проявлений цитогенетических нарушений в эпителиоцитах тела желудка при хеликобактериозе можно рекомендовать проведение дополнительного диагностического метода – микроядерного теста, что позволяет сформировать группы повышенного риска по раку желудка.
3. Для первичной неинвазивной диагностики хеликобактериоза у лиц разного возраста в гастроэнтерологических отделениях детских и взрослых стационаров, поликлиниках, диагностических центрах, в практике семейных врачей и врачей частной практики может применяться метод неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза с помощью газоанализатора «HelicoSense».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Евстратова Ю.С. Влияет ли НР – инфекция на мутагенез у детей? / Ю.С. Евстратова, В.П. Новикова, Л.В.Китаева, Л.Б. Гончарова, Е.А. Михеева // Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. Всероссийское совещание «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – М. – 2005. – С. 255 – 256.
2. Новикова В.П. Медленноперсистирующие инфекции и аутоиммунный гастрит у детей / В.П. Новикова, Ш. Абдул Сатар, О.А. Аксенов, Ю.С. Евстратова, Е.А. Михеева, Л.Б. Гончарова, В.В. Юрьев, З.А. Осипова, Е.А. Мурина // Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. Всероссийское совещание «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – М. – 2005. – С. 276-277.
3. Евстратова Ю.С. Возрастная динамика атрофических изменений у больных хроническим гастритом / Ю.С. Евстратова, В.П. Новикова, С.В. Азанчевская, И.А. Лоева, Е.А. Михеева // Материалы научно-практической конференции сотрудников и студентов СПбГМА им. И.И. Мечникова, посвященной 60-летию Победы в ВОВ. «Человек и его здоровье – 2005». – СПб. – 2005. – С. 85.
4. Китаева Л.В. Генотоксическое действие НР на эпителиоциты слизистой оболочки фундального отдела желудка в зависимости от возраста / Л.В. Китаева, Ю.С. Евстратова, В.П. Новикова // Материалы научно-практической конференции сотруд-

- ников и студентов СПбГМА им. И.И. Мечникова, посвященной 60-летию Победы в ВОВ. «Человек и его здоровье – 2005». – СПб. – 2005. – С. 116-117.
5. Евстратова Ю.С. Возрастная динамика мутагенеза и НР – инфицированность / Ю.С. Евстратова, В.П. Новикова, Л.В. Китаева, Л.Б. Гончарова, И.А. Лоева // Гастроэнтерология Санкт – Петербурга: Материалы 7-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт – Петербург – Гастро – 2005». – 2005. – №1-2. – С. М45.
 6. Евстратова Ю.С. Морфологические особенности хронического гастрита у лиц разного возраста / Ю.С. Евстратова, В.П. Новикова, И.А. Лоева, С.В. Азанчевская, О.Ю. Хочинская // Гастроэнтерология Санкт – Петербурга: Материалы 7-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт – Петербург – Гастро – 2005». – 2005. – №1-2. – С. М45-46.
 7. Евстратова Ю.С. Газоанализатор «HelicoSense» в диагностике геликобактериоза / Ю.С. Евстратова, В.П. Новикова, О.Ю. Хочинская, Л.В. Китаева, А.В. Козлов // Материалы Санкт – Петербургской ассамблеи - 2004 «Врач – провизор – пациент». – СПб. – 2004. – С. 37-38.
 8. Новикова В.П. Диспансерное наблюдение пациентов с НР – ассоциированным хроническим гастритом должно включать исследование уровня антител к СОЖ / В.П. Новикова, Ю.С. Евстратова, О.Ю. Хочинская, Л.Б. Гончарова, Л.В. Китаева // V съезд Научного Общества Гастроэнтерологов России. XXXII сессия Центрального Научно-Исследовательского института гастроэнтерологии. – М. – 2005. – С. 133-134.
 9. Козлов А.В. Применение газоанализатора «HelicoSense» для неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза (методические рекомендации) / А.В. Козлов, Ю.С. Евстратова, В.П. Новикова – СПб. – 2005. – С. 22.
 10. Новикова В.П. Диагностика хеликобактериоза с помощью газоанализатора выдыхаемого воздуха «HelicoSense» / В.П. Новикова, Ю.С. Евстратова, Е.И. Алешина, Л.Б. Гончарова, А.В. Козлов // Гастроэнтерология Санкт – Петербурга: Материалы 6-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт – Петербург – Гастро – 2004». – 2004. – №2-3. – С. 103.
 11. Ткаченко Е.И. Хроническая вирусная инфекция Эпштейн – Бара у детей, имеющих высокий уровень антител к Н+/К+-АТФазе париетальных клеток желудка в сыворотке крови / Е.И. Ткаченко, В.П. Новикова, Ш. Абдул Сатар, О.А. Аксенов, Е.А. Михеева, Л.Б. Гончарова, В.В. Юрьев, Ю.С. Евстратова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – №4. – С. 78-80.

12. Kozlov A.V. Inhaled air analyzer helicoseNSE – A new device for respiration diagnosis of infection with helicobacter pylori / A.V. Kozlov, Yu. S. Evstratova, V.P. Novikova, E.I. Tkachenko, O. Yu. Khochinskaya //Biomedical Engineering. Springer New York. – Vol. 40. – №3. – P. 155-157.
13. Козлов А.В. Газоанализатор «HelicoSense» как новое средство для диагностики хеликобактерной инфекции / А.В. Козлов, Ю.С. Евстратова, В.П. Новикова, Е.И. Ткаченко, О.Ю. Хочинская // Медицинская Техника. Издательство «Медицина». – М. – 2006. – №3.
– Том 40. – С. 44-46.
14. Новикова В.П. Сравнительная оценка неинвазивных методов диагностики хеликобактериоза «HelicoSense» и «Helpil-test» / В.П. Новикова, Ю.С. Евстратова, А.В. Козлов, О.Ю. Хочинская // Материалы 3-го Российского Конгресса: «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М. – 2004. – С. 74.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/