

На правах рукописи

НОВИКОВА
Валерия Павловна

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА
В РАЗНОМ ВОЗРАСТЕ

14.00.47 - гастроэнтерология

14.00.09 - педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург
2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

ВВЕДЕНИЕ

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Ткаченко Евгений Иванович
доктор медицинских наук, профессор Юрьев Владимир Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Рысс Евгений Симонович
доктор медицинских наук, профессор Голофеевский Вячеслав Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор Корниенко Елена Александровна

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Защита состоится «24» декабря 2009 года в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.086.01 Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (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 « ____ » _____ 2009 года.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Ю.П. Успенский

Актуальность проблемы. Истоки заболевания хроническим гастритом (ХГ) у 40-60% взрослых пациентов находятся в детском возрасте (Shubert M.L., Marhlouf G.H., 1991).

По данным официальной статистики за последние 20 лет распространенность хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей возросла с 99,5 до 159,5, а у подростков - с 90,9 до 157,9 на 1000 детского населения (Баранов А.А., 2002).

Наряду с неуклонным ростом заболеваемости ХГ, сопутствующим дуоденитом и дискинезией желчевыводящих путей (ДЖВП), наблюдается тенденция к утяжелению течения ХГ (Запруднов А.М., 2008), увеличение удельного веса эрозивных, субатрофических и атрофических форм (Мельникова И.Ю., 2004; Белоусов Ю.В., 2006; Авдеева Т.Г. и др., 2009).

Эти тенденции связывают с высокой частотой хеликобактериоза (НР) в детском возрасте. По данным различных авторов, инфицированность НР в разных странах колеблется в пределах 50-80% у детей (Приворотский В.Ф., 2005; Alborzi A., 2006) и возрастает до 90% и более у взрослых (Reshetnicov O.V., 2001; Смолянинов А.Б., 2004).

НР предрасполагает к хроническому воспалительному процессу преимущественно в антральном отделе желудка, который с возрастом приводит к возникновению мультифокального атрофического гастрита (Guagner J., 2004; Sakaki N., 2002) и у ряда больных к раку желудка (Fogman D., 1996). При этом ранее считалось, что на развитие таких изменений уходит около 20 лет (Аруин Л.Н., 1993). В современной литературе встречаются данные о прогрессировании атрофических изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ) в более ранние сроки. Так, у 6% пациентов они выявляются уже через 2 года после инфицирования, а через 10 лет - у 43% пациентов (Sakaki N., 2002). Развитие атрофических перестроек, а также кишечной метаплазии отмечается уже в детском возрасте (Ricuarte O., 2005).

Раннее появление атрофии характерно также для аутоиммунного ХГ (Аруин Л.И., 2001). Возникновение аутоиммунных реакций связывают с наличием перекрестной реактивности между антигенами НР и H^+/K^+ -АТФазой париетальных клеток желудка (Vido R., 1995; Ткаченко Е.И., 2005), что приводит к атрофическим изменениям в СОЖ и развитию гипо-и ахлоргидрии. Эрадикация НР может приводить к излечению аутоиммунного ХГ (Stolte M., 1998). В последние годы роль триггера в запуске аутоиммунного процесса отводится вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) (Волынец Г.В.,

Хавкин А.И., 2004). Сообщается о высокой эффективности противовирусной терапии аутоиммунного хронического гастрита у детей.

- 4 -

В связи с этими данными, с целью оптимизации лечения весьма актуальным является эффективная первичная диагностика НР-статуса, ранняя диагностика герпетических инфекций и в том числе ВЭБ и ранняя диагностика аутоиммунного ХГ в детском и юношеском возрасте, до появления морфологических признаков атрофии.

Необходимость усовершенствования ранней этиологической диагностики ХГ у детей обусловлена также широким распространением у взрослых пациентов атрофических гастритов, неполной кишечной метаплазии и дисплазии эпителия, т.е. предопухолевых состояний, которые сопровождаются риском возникновения неопластической трансформации СОЖ (Аруин Л.И. и соавт., 1998; Василенко И.В. и соавт., 2001).

Между тем, вопросы этиологии, скрининговой диагностики и возрастная динамика гастрита разной этиологии у детей изучены недостаточно, не изучена также прогностическая значимость атрофических гастритов тела желудка у детей.

В терапии предложен микроядерный тест, на основе цитогенетических нарушений и ядерных аномалий, позволяющий формировать группы риска по онкологическим заболеваниям желудка (Rosin, 1992; Белоусова Л.Н., 2003). Появились методы серологического скрининга атрофии слизистой оболочки желудка, основанные на иммуноферментном анализе (гастропанель «Biohit»). У детей неморфологические маркеры атрофии изучены недостаточно.

Тесная анатомическая связь и единые патогенетические механизмы развития патологии приводят к тому, что в большинстве случаев педиатры и терапевты сталкиваются с сочетанным поражением органов пищеварения и других органов и систем, что требует комплексного подхода к лечению этих заболеваний, использованию эрадикационных схем, противовирусных и иммуномодулирующих препаратов.

Снижение удельного веса лекарственной терапии возможно за счет расширения физиотерапевтических лечебных программ, особенно для лечения сопутствующих заболеваний.

Цель исследования. Изучить возрастную динамику хронического гастрита; разработать новые подходы к диагностике и диспансерному наблюдению заболевания у детей для профилактики развития тяжелых атрофических гастритов у взрослых.

Задачи исследования.

1. Оценить чувствительность и специфичность нового неинвазивного метода дыхательной диагностики НР-инфекции (аппарат Helico-

Sense) у лиц разного возраста и рассчитать наиболее информативное сочетание двух разных методов диагностики хеликобактериоза.

- 5 -

2. Охарактеризовать этиологические и клинко-морфологические особенности хронического гастрита у лиц разных возрастных групп, а также возрастную динамику сопутствующих заболеваний органов пищеварения.

3. Выяснить влияние НР-инфицированности и наличия других персистирующих инфекций на клинко-морфологические особенности хронического гастрита у пациентов разного возраста.

4. Выявить частоту обнаружения антипариетальных аутоантител в сыворотке крови, их влияние на клинко-морфологические особенности хронического гастрита у пациентов разного возраста и разработать критерии ранней диагностики аутоиммунного гастрита в доатрофическую стадию у детей.

5. Провести катамнестическое клинко-морфологическое и иммунологическое обследование детей с аутоиммунным гастритом и выявить неблагоприятные прогностические факторы развития аутоиммунного атрофического гастрита у детей и подростков.

6. Изучить эффективность антихеликобактерной терапии у детей и выявить прогностические факторы успешной и неуспешной эрадикации НР.

7. Уточнить значимость определения в сыворотке крови уровней пепсиногена I, пепсиногена II и уровня базального гастрилина-17 для выявления функциональной недостаточности слизистой оболочки желудка и топической диагностики атрофических изменений слизистой оболочки желудка в разном возрасте.

8. Описать цитогенетические особенности хронического гастрита у лиц разного возраста и оценить прогностическую значимость микроядерного теста в детском возрасте.

9. Разработать новые методы сочетанной физиотерапии билиарных дисфункций у детей с хроническим гастродуоденитом и оценить их клиническую эффективность.

10. Создать алгоритм диагностики хронического гастрита и тактики обследования детей на основе концепции этиологической гетерогенности хронического гастрита.

Научная новизна. Впервые проведено клиническое испытание нового прибора «HelicoSense» для неинвазивной дыхательной диагностики НР у пациентов разного возраста, доказана его высокая чувствительность и специфичность, а также рассчитано наиболее информативное сочетание 2-х методов диагностики НР: «HelicoSense» + серологический метод.

Впервые изучена частота выявления маркеров хронических герпетических, энтеровирусных и TORCH-инфекций при ХГ у детей и взрослых и

- 6 -

продемонстрировано, что у детей чаще всего выявляются маркеры ВЭБ, а у взрослых - цитомегаловируса и энтеровирусов.

Впервые выявлены возрастные различия в структуре сочетанных инфекций при ХГ: у детей чаще встречается инфицирование только НР, только герпесвирусами, у взрослых - сочетание НР с инфицированием энтеро- и ЭКХО вирусами. Самый частый вариант сочетанных инфекций - НР+ герпесвирусы - одинаково часто выявляется у детей и у взрослых.

Доказано, что увеличение частоты выявления и нарастание уровня антипариетальных аутоантител при НР с возрастом не связано с наличием НР и его Саg-антигена, однако зависит от сочетанного инфицирования НР и герпесвирусами у детей и сочетание НР с инфицированием энтеро- и ЭКХО вирусами у пациентов всех возрастных групп.

Прослежена динамика морфофункциональных изменений СОЖ при гастрите различной этиологии, начиная с детского возраста, показана их зависимость от наличия антипариетальных аутоантител, а также инфицированности НР, герпесвирусами и их сочетания.

Теоретически обоснованы, разработаны и впервые применены новые способы сочетанной физиотерапии билиарных дисфункций, сопутствующих ХГ у детей: метод электрофореза магния в магнитном поле при гиперкинетических дискинезиях желчевыводящих путей и метод амплипульстерапии в магнитном поле при гипокинетических.

Практическая значимость. Внедрен в практическое здравоохранение прибор неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза - «HelicoSense», имеющий высокую чувствительность и специфичность и «Информационная система поддержки принятия решений врача-гастроэнтеролога «HelicoSense».

Применение разработанного нами вероятностного метода диагностики аутоиммунного гастрита у детей, базирующегося на наиболее информативных признаках заболевания, обеспечивает раннюю диагностику аутоиммунного гастрита в доатрофическую стадию.

Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение новые способы лечения билиарных дисфункций, сопутствующих ХГ у детей: метод электрофореза магния в магнитном поле при гиперкинетических дискинезиях желчевыводящих путей и метод амплипульстерапии в магнитном поле при гипокинетических дискинезиях желчевыводящих путей.

Для выявления начальных проявлений цитогенетических нарушений в эпителиоцитах тела желудка при НР-ассоциированном ХГ у лиц разного

возраста рекомендовано проведение дополнительного диагностического метода - микроядерного теста.

- 7 -

Разработанный нами алгоритм диагностики ХГ и тактики обследования детей позволяет своевременно выявлять группу риска по развитию атрофического гастрита и оптимизировать терапию ХГ у детей с целью профилактики атрофического гастрита у взрослых.

Положения, выносимые на защиту.

1. Клинико-эндоскопическая и функционально-морфологическая картина хронического гастрита характеризуется потерей типичности болевого синдрома, нарастанием гипо- и ахлоргидрии, прогрессированием атрофических изменений в СОЖ с возрастом. Первые проявления атрофии желез СОЖ появляются уже у детей и подростков.

2. Возрастные различия в клинико-морфологической картине хронического гастрита обусловлены прогрессированием сопутствующих заболеваний органов пищеварения и других органов и систем с возрастом, различиями генотипов НР, встречающихся у детей и взрослых, разной структурой сопутствующих хронических инфекций и нарастающей частотой поражения париетальных клеток антипариетальными аутоантителами.

3. Характер гастроэнтерологических жалоб у детей и взрослых сходен при разном НР-статусе, не зависит от инфицированности герпесвирусами и наличия антипариетальных аутоантител. Различия в клинике обусловлены симптомами сопутствующих заболеваний. В то же время, функционально морфологические особенности хронического гастрита зависят от его этиологии, причем в большей степени - в детском возрасте.

4. Для ранней диагностики аутоиммунного хронического гастрита в доатрофическую стадию у детей разработан вероятностный диагностический метод, основанный на оценке клинико-anamnestических и морфофункциональных показателей.

5. Сочетание хеликобактериоза и ВЭБ-инфекции, ухудшающей эрадикацию НР, неэффективная эрадикационная терапия и значительно повышенный уровень антител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток являются факторами прогрессирования аутоиммунного гастрита у детей и подростков.

6. Формирование групп риска по развитию атрофии в СОЖ проводится на основании неморфологических маркеров, таких как показатели гастропанели «Biohit», уровень аутоантител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток желудка и микроядерный тест. Цитогенетические нарушения в эпителии СОЖ появляются раньше, чем атрофические; их количество зависит от наличия НР, но не зависит от возраста пациента.

7. Для дифференцированного подхода к диспансерному наблюдению детей с хроническим гастритом в зависимости от наличия факторов риска развития атрофии СОЖ и профилактики атрофического гастрита у

- 8 -

взрослых разработан алгоритм первичной этиологической диагностики, тактики обследования и диспансерного наблюдения детей с ХГ.

8. Прибор «HelicoSense» - быстрый и эффективный способ диагностики НР, не уступающий по информативности другим методам исследования, как инвазивным, так и неинвазивным. Его сочетание с серологическим тестом наиболее информативно и оптимально для первичной неинвазивной диагностики НР.

Личный вклад автора. Автором составлен план и дизайн исследования, проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации, проведено комплексное обследование 404 больных хроническим гастритом разного возраста. Лично автором проведено клиническое обследование пациентов, определение НР-статуса с помощью прибора «HelicoSense», определение функционального состояния СОЖ (рН-метрия) и гастроимпедансометрия. Под руководством соответствующих специалистов автор принимал участие в морфологической оценке СОЖ и проведении серологического обследования пациентов. Доля автора в сборе информации по теме диссертации составила 80%, в анализе и обобщении результатов работы - 100%.

Апробация работы. Основные положения диссертации заслушаны, обсуждены и одобрены на научно-практической конференции сотрудников и студентов СПбГМА им. И.И. Мечникова «Проблемы укрепления здоровья и профилактики заболеваний» (2004); научно-практической конференции сотрудников и студентов СПбГМА им. И.И. Мечникова «Проблемы укрепления здоровья и профилактики заболеваний», 2005 год; на VI Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург - Гастро-2004», на Славяно-Балтийских форумах Гастро-2006, 2007, 2008 и 2009., на Всероссийском съезде физиотерапевтов 2006, на Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 80-летию академика А.М. Уголева (1926-1991) 3-5 октября 2006 г., на заседании общества педиатров СПб в 2007 г. и детских гастроэнтерологов СПб Диреал в 2007, 2008 и 2009 гг., на Международной научной конференции под эгидой ЮНЕСКО «О роли и месте университетов в устойчивом развитии Арктики и Севера» 20-22 ноября 2007 года, на 16 съезде детских гастроэнтерологов г. Москва, на конференции «Современные проблемы фармакотерапии. г. Санкт-Петербург-2009». Представлены стендовые доклады на

на II Съезде Российского общества патологоанатомов, на Иммунофоруме-2008.

В 2006 г. результаты исследования рассмотрены и одобрены на заседании Российской проблемной комиссии по детской гастроэнтерологии.

- 9 -

Внедрение в практику. Результаты исследования используются в работе КДЦ для детей №2 ГУЗ «Поликлиника 23» г. СПб, КДЦ при СПбГУЗ «ДГП №8» со стационаром дневного пребывания, больницы Святого Георгия в СПб, ДГП №10 ЮЗАО г. Москвы, МУЗ «ДГКБ №2» им. В.П. Бисяриной г. Омска, ЗАО «Санаторий «Предгорья Кавказа» г. Горячий Ключ, Республиканской детской клинической больницы г. Симферополя. Результаты исследования используются в работе кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова, кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ГОУВПО СПбГПМА, кафедры педиатрии №1 ГОУДПО СПбМАПО, кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии Омской государственной медицинской академии, кафедры педиатрии с курсом детских инфекций Крымского государственного медицинского Университета и включены в планы тематических занятий со студентами, врачами-интернами, клиническими ординаторами, слушателями факультета дополнительного профессионального образования.

Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации утверждены методические рекомендации «Применение газоанализаторов серии «HELICOSENSE» для неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза» (2008 г.), Комитетом по Здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга утверждены методические рекомендации «Применение газоанализатора «HELICOSENSE» для неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза» (2005 и 2007 гг.), «Применение сочетанных методов физиотерапии в лечении функциональных билиарных дисфункций на фоне хронического гастродуоденита» (2005г.), Изданы методические пособия для врачей: «Диспансеризация больных с хроническими заболеваниями пищеварительной системы в детской поликлинике» (2006 г.), «Методы диагностики хеликобактериоза» (2008 г.)

В 2005 году получен патент № 2261737 РФ на изобретение «Способ лечения гиперкинетических дискинезий желчевыводящих путей». Получено 3 удостоверения на рационализаторские предложения: «Способ лечения гиперкинетической дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей методом электрофореза магния в магнитном поле» (№1486 от

30.05.2001 г.), «Способ лечения гипокинетических дискинезий желчного пузыря и желчевыводящих путей методом амплипульстерапии в магнитном поле» (№1488 от 30.08.2001 г.), «Алгоритм диагностики аутоиммунного гастрита у детей» (№1682 от 10.06.2004 г.), Получено Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ 2009613872. «Информационная система поддержки принятия решений врача-гастроэнтеролога «HelicoSense». Программа внесена в Реестр программ для ЭВМ 17 июля 2009 г. Москва, Роспатент.

По теме диссертации опубликовано 55 научных работ, из них 16 - в ведущих изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 300 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 46 таблицами и 48 рисунками. Библиография включает 388 источников, из которых 213 - иностранных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач нами было обследовано 404 пациента в возрасте от 6 до 90 лет. Они были разделены на четыре группы. Первая группа (I) состояла из 134 детей в возрасте от 6 до 12 лет, вторая группа (II) включала 150 подростков в возрасте от 13 до 17 лет, третья группа (III) была представлена 55 взрослыми в возрасте от 18 до 60 лет, четвертая (IV) - 65 лицами старше 60 лет.

Обследование проводилось на трех клинических базах: КДЦ № 2 для детей г. СПб, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии и эндоскопии СПбГМА им. И. И. Мечникова и ГБ № 46 г. СПб. Все пациенты (и/или их законные представители), дали добровольное информированное согласие на проведение инвазивных методов обследования; исследования соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации (2000) и Приказу МЗ РФ №266 от 19.06.2003 г.

В обследование не включались лица с ХГ, не подтвержденным морфологически, ХГ на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и раком желудка. Для повышения достоверности дыхательных тестов исключались пациенты с ХПН и ХНЗЛ.

Критериями диагностики НР явились высев чистой культуры НР или совпадение положительных результатов 3-х методов из используемых. Критерием установления отрицательного НР-статуса было совпадение отрицательных результатов всех используемых методов.

Пациенты обследовались по единому протоколу, дизайн которого отображен на рис. 1.

Традиционные методы исследования включали сбор анамнеза и жалоб, объективное обследование, антропометрию, клинический анализ крови, анализ мочи, биохимические анализы крови, анализ кала на определение яиц глистов, скрытой крови, копрограмму, ЭКГ, УЗИ органов брюшной

полости и забрюшинного пространства на аппарате фирмы Siemens, Sonolina SL-1 по общепринятым методикам. Детям также проводилась эхохолестиография с сорбитом.



Рис. 1. Дизайн исследования.

Оценка функционального состояния слизистой оболочки желудка проводилась с помощью суточного мониторинга прибором «Гастроскан-24», (НПО «Исток-Система»).

Интрагастральная импедансометрия проводилась при помощи отечественного прибора «Реогастрограф РГГ-01». Результаты оценивались со-

гласно рекомендациям Ф.Н. Рябчук и соавт. (2001) по среднеарифметическим значениям низкочастотного импеданса из разных зон.

Всем больным проводилась фиброгастроуденоскопия на аппарате «Olympus» (Япония) типа GIF Q 30 по традиционной методике. В ходе эндоскопического исследования происходил забор двух биоптатов из СО антрального отдела желудка (на 2 см. от привратника по большой и малой кривизнам), два из СО тела желудка (средняя треть тела по передней и

- 12 -

задней стенкам) и одного биоптата СО двенадцатиперстной кишки, взятого на 2 см ниже связки Трейца.

Морфологическая оценка биоптатов из СО тела и антрального отдела желудка проводилась по стандартной визуально-аналоговой шкале (зав. патологоанатомическим отделением ГБ№4 - к.м.н. С.В. Азанчевская). У всех больных считали количество париетальных клеток на 100 эпителиоцитов фундальных желез; у 40 пациентов определяли размеры париетальных клеток при помощи морфометрической компьютерной программы ВидеоТест (версия 4.00 Buld 439).

Гистологическое исследование дуоденальных биоптатов проводилось на кафедре пат. анатомии СПбГМА им.И.И. Мечникова к.м.н. Е.А. Калининой. Для оценки хронического дуоденита пользовались классификацией R.Whitehead (1990). Проводилось также морфометрическое исследование биоптатов СО двенадцатиперстной кишки.

Электронномикроскопическое исследование в электронном микроскопе JEM-100S проведено у 5 пациентов с аутоиммунным ХГ и у 7 с ХГ без антипариетальных аутоантител. Исследование проводили в ЦНИЛ (зав. лабораторией - проф. В.Ф. Иванова) СПбГМА им. И.И. Мечникова.

У 18 пациентов, имеющих в сыворотке крови повышенный уровень антител к герпетическим инфекциям, проводилось иммуногистохимическое исследование биоптатов СОЖ. В качестве первых антител использовали поликлональные антитела к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов (производство ДАКО), моноклональные антитела к раннему антигену цитомегаловируса и моноклональные антитела к латентному мембранному протеину вируса Эпштейна-Барр (производство Novocastra). Исследования проводились в лаборатории патоморфологии НИИДИ (рук. - проф. Р.А. Насыров). У 12 пациентов антигены ВЭБ определяли аналогичным методом в дуоденальных биоптатах (кафедра пат.анатомии СПбГМА им. И.И.Мечникова, к.м.н. В.А. Крулевский).

Цитологические исследования проводились в ЦНИЛ СПбГМА им. И.И. Мечникова под руководством с.н.с., к.б.н. Л.В. Китаевой.. Для окрас-

ки мазков использовался краситель азур-эозин по Романовскому в разведении 1:10 с экспозицией 3 минуты и по Сиддмену. При микроскопии проводился микроядерный тест (n=84) и идентификация НР (n=200).

Бактериологическое исследование биоптатов из антрального отдела слизистой оболочки желудка проводилось у 200 пациентов в иммунологической лаборатории НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера г. СПб (с.н.с., к.б.н. Л.Б.Гончарова).

- 13 -

Генотипирование НР с определением *sagA*, *sagC* и *sagH* генов НР проводилось в ГУНИИЭМ РАМН, (д.м.н. А.Н. Суворов и к.м.н Н.В. Барышникова) у 50 пациентов.

Серологическая диагностика НР и его *Sag* антигена проводилась у 200 больных методом ИФА с применением наборов специфических тест-систем, разработанных в НИИ ЭМ им. Л. Пастера: «Анти-*H.pylori* IgG» и институте Пастера в Париже. Исследование проводили в лаборатории НИИ ЭМ им. Л. Пастера г. СПб совместно с с.н.с., к.б.н. Л.Б. Гончаровой. Всем обследованным проводился *Helpil*-test производства ООО «Sintana SM». Нами проводилось клиническое испытание нового прибора - газоанализатора выдыхаемого воздуха «*HelicoSense*» (Патент РФ на полезную модель № 30545. МПК А 61 В 5/00, G01 N 33/497)

Определение антител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток СОЖ и фактору Кастла в сыворотке крови проводились методом ИФА с помощью стандартных наборов фирмы «ORGENTEC» (Германия). Норма антител к H^+/K^+ -АТФазе - не более 10 УЕ /мл. Повышение уровня антител до 2 раз считали умеренным, а более чем в 2 раза - значительно повышенным. Нормальный уровень антител к фактору Кастла - не более 6 УЕ /мл. Анализ проводился в иммунологической лаборатории НИИ ЭМ им. Л. Пастера.

Для неморфологической оценки состояния СО желудка определяли пепсиногены I и II, антитела к *Helicobacter pylori* и гастрин-17 в сыворотке крови методом ИФА с помощью Гастропанели Биохит, Финляндия в сертифицированной лаборатории фирмы Биохит.

Антитела IgG-EA-EBV и IgM-NA-EBN определялись методом ИФА с помощью стандартных наборов фирмы «Вектор Бест». Расчет проводился по уровню негативного контроля, который с расчетом серой зоны составил для антител класса IgG в экстинциях - 0,308, а для антител класса IgM в экстинциях - 0,502. Величины выше этих показателей свидетельствовали о наличии антител к белкам ВЭБ.

Антитела к вирусу ветряной оспы - Herpes-zoster определялись методом ИФА с помощью наборов фирмы «Вектор Бест». Положительной считалась реакция выше уровня отрицательного контроля - 0,350.

Антитела к герпесу 1 и 2 типов, цитомегаловирусу, вирусу краснухи, токсоплазм, микоплазм и хламидиям определялись специальной оригинальной модифицированной реакцией связывания комплемента (РСК), совмещающей в себе реакцию связывания комплемента с ферментным титрованием реакции на конечном этапе (патент № 2034025, 2002 г.).

Определение антигенов из групп Экхо и Коксаки В, а также энтеро 68-71 в сыворотке крови также проводили экспресс-методом, основанным

- 14 -

на постановке модифицированной РСК. Исследования проводили в иммунологической лаборатории НИИДИ (зав. лаб. - д.м.н., проф. В.А. Аксенов).

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась на персональном компьютере IBM PC (Intel Pentium-III), Windows Millennium с помощью программных средств и пакета Statistica for Windows (версия 6.0). Для сравнения средних показателей количественных признаков в исследуемых группах использовался t-критерий Стьюдента с оценкой достоверности различий ($p < 0,05$) по значениям $M \pm m$. При оценке связей качественных показателей применяли критерий достоверности связи ($p < 0,05$) χ^2 Пирсона. Для выявления статистических связей между признаками использовали корреляционный анализ. Измерение корреляционной зависимости осуществляли с использованием ранговой корреляции по Пирсону и Спирмену. Различия и корреляции считали достоверными при $p < 0,05$. Для решения задачи классификации признаков по группирующему показателю, а также для ранжирования признаков по степени влияния на этот показатель использовался линейный пошаговый дискриминантный анализ с использованием стандартного пакета программы SPSS 14 версии. Включение признаков в дискриминантные уравнения и их ранжирование основывалось на величине F-критерия Фишера. Отнесение наблюдения к той или иной группе осуществлялось путем вычисления дискриминантных сумм для каждой из групп и определения максимальной суммы.

Чувствительность тестов диагностики НР рассчитывалась по формуле: $(Se) = a/(a+c)$, где a - число положительных ответов изучаемого теста; $(a+c)$ - общее число обследованных больных с НР. Специфичность тестов рассчитывалась по формуле: $(Sp) = d/(b+d)$, где d - число отрицательных ответов изучаемого теста, $(b+d)$ - общее число обследованных больных без НР (Altman D.G., Bland J.M., 1994).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Метод идентификации НР прибором «HelicoSense».

В ходе клинических испытаний прибора «HelicoSense», нового способа неинвазивной диагностики НР, получены следующие результаты: у детей чувствительность метода составила 93,7%, специфичность - 86,7%; а у взрослых - чувствительность - 94%, специфичность - 85,5%.

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 кон-

- 15 -

такт пациентов с прибором и исключается инфицирование следующих лиц). Метод сопоставим с инвазивными способами диагностики ($p < 0,05$).

Учитывая, что Российские Стандарты диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения предусматривают проведение двух тестов на НР у каждого больного с ХГ, мы рассчитали наиболее информативные пары методов, используя данные о чувствительности и специфичности методов, определенные ранее. (Чувствительность серологического метода - 68,7%; цитологического - 92%, морфологического - 67,5%; Хелпил-теста - 89%. Специфичность серологического метода - 92%; цитологического - 78%, морфологического - 90%; Хелпил-теста - 70%). Для расчетов использовали метод экспертных оценок (Королюк В.С., Порсенко Н.И., 1985), позволяющий ранжировать по возрастанию вниз от наименьшей до наибольшей вероятности постановки ошибочного диагноза для каждой пары методов. Согласно расчетам, наиболее точная диагностика НР осуществляется с помощью сочетания HelicoSense и серологического теста.

2. Частота выявления НР и его генетические особенности у пациентов разного возраста.

Частота хеликобактериоза в изучаемых группах была от 63,8% до 80%, без достоверной разницы между группами ($p > 0,05$). Не выявлено также различий в частоте обнаружения антител к *cag A* в сыворотке крови у пациентов разного возраста. Их частота в исследуемых группах составляла от 31,5% до 38,5%, $p > 0,05$. Результаты представлены на рис. 2.

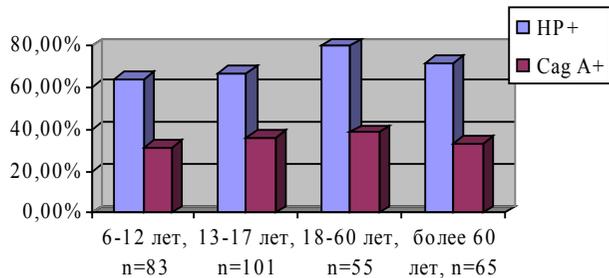


Рис. 2. Частота HP и антител к CagA у обследованных пациентов с ХГ.

При проведении анализа частоты встречаемости генов HP расположенных на *cag PAI* установлено, что по сравнению со взрослыми, у детей чаще присутствовал ген *cagC* (90,9% и 34,2%, $p < 0,05$) и реже встречался

- 16 -

ген *cagH* (18,2% и 52,6%, $p < 0,05$). Четких различий по частоте встречаемости *cagA* гена выявлено не было (54,5% и 68,2%, $p > 0,05$).

При анализе частоты встречаемости комбинаций исследуемых генов острова патогенности выявлено, что у детей чаще, чем у взрослых (36,4% и 23,7%, $p < 0,05$), встречались штаммы HP, содержащие остров патогенности с делециями в регулоне вирулентности (*ureC*, $\Delta cag PAI$ - отсутствие одного или двух генов *cag PAI*). У взрослых чаще выявлялись крайние варианты: как высоко патогенные штаммы, содержащие все исследуемые гены группы *cag* (10,2% и 31,6%, $p < 0,05$), так и низко патогенные штаммы HP, не содержащие генов *cag PAI* (9,4% и 24%, $p < 0,05$). Выявленные различия в генотипах HP у детей и взрослых могут обуславливать различия в клинической картине заболевания в этих возрастных группах.

3. Хронические и персистирующие инфекции при ХГ у лиц разного возраста.

С целью изучения взаимосвязи хронического гастрита с хроническими и персистирующими инфекциями обследовано 50 детей и подростков (средний возраст $12,4 \pm 0,3$ лет) и 30 взрослых и пожилых пациентов (средний возраст $41,6 \pm 0,6$ лет) (рис. 3).

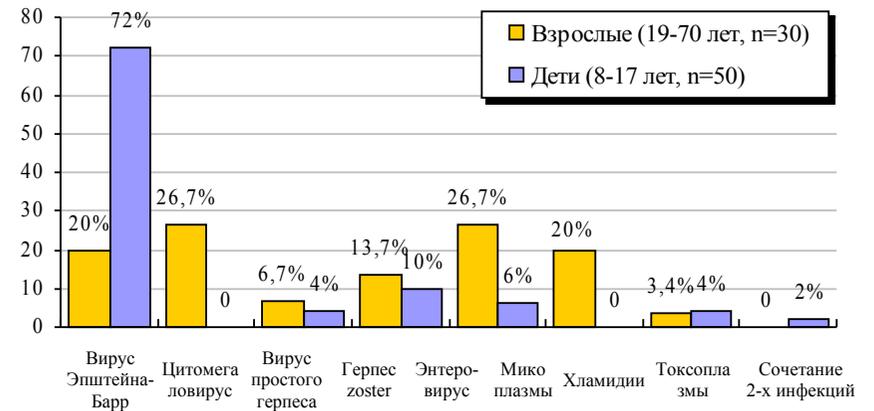


Рис. 3. Маркеры хронических и персистирующих инфекций при ХГ у лиц разного возраста.

Антитела IgG EA к ВЭБ, свидетельствующие об активной репликации вируса, выявлены у 36 детей (72%). Антитела к ВЭБ класса IgG M,

- 17 -

характерные для острой стадии болезни, не обнаруживались ни у одного ребенка. У взрослых пациентов антитела к ВЭБ обнаруживались лишь у 6 обследованных (20%), что достоверно реже, чем у детей ($p < 0,05$), причем антитела класса IgG M обнаруживались у 3 больных, антитела IgG EA - у 2, а у одного пациента - сочетание обоих классов антител.

Антитела к вирусу Herpes-zoster выявлены у 5 детей (10%) и у 4 взрослых (13,4%), $p > 0,05$. Антитела к вирусам простого герпеса 1-2 типов выявлены у 2 детей (4%) и у 2 взрослых (6,7%), $p > 0,05$. Все они относились к подклассу IgG-4, что характерно для хронической инфекции. Антитела к вирусу цитомегалии не выявлены ни у одного ребенка, однако у взрослых выявлялись у 8 обследованных (26,7%, $p < 0,05$).

Установлено, что сочетание маркеров герпетических инфекций не наблюдалось ни у одного ребенка, у 2 взрослых отмечалось выявление антител к вирусу простого герпеса и Herpes-zoster, $p > 0,05$.

Антигены энтеровирусов достоверно чаще выявлялись у взрослых (6% и 26,7%, $p < 0,05$); среди детей были обнаружены только ЭКХО-6 и энтеро-69, у взрослых - энтеро-68, энтеро-69, энтеро-70 и ЭКХО-30.

Антитела к микоплазмам выявлялись только у взрослых больных (0% и 20%, $p < 0,05$). Выявлялись антитела класса IgG 1-2, антитела класса

IgG 3. Антитела к токсоплазмам были только у детей (2% и 0%, $p>0,05$); к хламидиям выявлялись редко и без разницы в возрастных группах (3,4% и 4%, $p>0,05$). Антитела к двум инфекциям также выявлялись с одинаковой частотой у детей и взрослых (20% и 20%, $p>0,05$).

У 18 пациентов, имеющих в сыворотке крови повышенный уровень антител к герпесвирусам, проводилось иммуногистохимическое исследование биоптатов СОЖ на антигены вирусов простого герпеса, цитомегаловируса и ВЭБ. Иммуногистохимическое исследование подтвердило наличие вирусов простого герпеса и цитомегаловирусов в СОЖ у всех обследованных серопозитивных лиц. ВЭБ выявлялся в 71,4% биоптатов желудка детей, у которых выявлялись антитела IgG EA. У детей, серопозитивных по антителам IgG EA ВЭБ, иммуногистохимически в дуоденальных биоптатах в 80% находили антигены ВЭБ.

Таким образом, у лиц разного возраста, страдающих ХГ, с высокой частотой в крови выявляются маркеры герпетических инфекций; при ХГ у детей достоверно чаще, чем у взрослых выявляется ВЭБ, причем не только серологически, но и иммуногистохимически в биоптатах СОЖ; вирусы простого герпеса и Herpes-zoster встречаются при ХГ редко, однако способны персистировать в СОЖ у детей и взрослых.

- 18 -

4. Сочетание хронических инфекций и хеликобактериоза у обследованных лиц.

При анализе сочетания изученных инфекций выявлено, что НР в качестве единственного инфекционного агента встречался лишь у 8% детей и 3,3% взрослых $p<0,05$ (табл.1).

Самым частым вариантом и у детей (52%) и у взрослых (40%) было сочетание НР с инфицированием вирусами герпетической группы, $p>0,05$. У детей достоверно чаще, чем у взрослых, отмечалось инфицирование только герпесвирусами (28% и 10%, $p<0,05$), у взрослых - сочетание НР с инфицированием энтеро- и ЭКХО вирусами (6% и 20%, $p<0,05$).

Таблица 1

Сочетание хронических инфекций у обследованных лиц

Сочетание инфекций	Дети и подростки, n=50		Взрослые и пожилые, n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
НР	4	8	1	3,3*
НР+ вирусы герпетической группы	26	52	12	40

НР+ герпесвирусы + TORCH-инфекции	0	0	2	6,6
НР+ энтеровирусы и ЭКХО	3	6	6	20*
НР+ TORCH-инфекции	0	0	3	10
вирусы герпетической группы	14	28	3	10*
энтеровирусы и ЭКХО	0	0	2	6,6
TORCH-инфекции	2	4	0	0
Инфекций нет	1	2	1	3,3

* $p<0,05$

Остальные, представленные в таблице сочетания, встречались редко и одинаково часто в обеих изучаемых группах. Наиболее редко и у детей и у взрослых встречались неинфицированные пациенты, как дети, так и взрослые (2% и 3,3%, $p>0,05$).

Учитывая серологические и иммуногистохимические данные, можно предположить, что в реальности мы имеем дело не с НР+ и НР-ХГ, а с гастритами смешанной этиологии.

5. Серологическая диагностика аутоиммунного хронического гастрита у пациентов разных возрастных групп.

У 223 пациентов проводилось выявление аутоантител к Н⁺/К⁺-АТФазе париетальных клеток желудка и к фактору Кастла - серологическим маркерам аутоиммунного гастрита.

- 19 -

У большинства обследованных уровень аутоантител к Н⁺/К⁺-АТФазе париетальных клеток СО желудка не превышал норму, однако у детей и подростков (76% и 87%) нормальные показатели уровня этих аутоантител встречались достоверно чаще, чем в III и IV возрастных группах (45,5% и 46,2%, $p_{1,3}<0,05$; $p_{1,4}<0,05$; $p_{2,3}<0,05$; $p_{2,4}<0,05$). Значительное повышение аутоантител чаще выявлялось с возрастом и в III и IV группах составляло 22,2% и 43% соответственно, в I и II группах - 7% и 7%. ($p_{1,3}<0,05$; $p_{1,4}<0,05$; $p_{2,3}<0,05$; $p_{2,4}<0,05$). Умеренно повышенное количество аутоантител чаще выявлялось в I группе - 17% и в III -33,3%, что достоверно чаще, чем во II (6%, $p_{1,2}<0,05$; $p_{2,3}<0,05$).

Значительное повышение уровня аутоантител к Н⁺/К⁺-АТФазе париетальных клеток желудка имело положительную корреляционную взаимосвязь с возрастом пациентов ($r=0,39$; $p<0,05$), умеренное же повышение имело недостоверную обратную корреляционную связь ($r=-0,09$, $p>0,05$) с возрастом.

Частота выявления антител к Н⁺/К⁺-АТФазе париетальных клеток желудка при ХГ составила 23,9% у детей, 13,3% у подростков, 51,5% у взрослых и 38,6% у пожилых ($p_{1,3}<0,05$; $p_{2,3}<0,05$; $p_{2,4}<0,05$).

Выявлено, что частота обнаружения аутоантител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток не зависела от наличия или отсутствия НР во всех изучаемых группах. Нами также не обнаружено достоверных корреляционных связей между наличием антипариетальных аутоантител в крови и *Сag A (+)* штаммами НР ($p > 0,05$). В то же время нами выявлена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь между наличием аутоантител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток желудка и выявлением маркеров герпетических инфекций - IgG EA ВЭБ у детей ($r=0,52$; $p < 0,05$) и цитомегаловируса у взрослых ($r=0,44$; $p < 0,05$). Кроме того установлено, что аутоантитела к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток достоверно чаще выявлялись при сочетании хеликобактериоза и инфицированности вирусами герпетической группы у детей (57,7%) и хеликобактериоза и инфицированностью энтеровирусами и у детей и у взрослых (66,7%), по сравнению с другими вариантами сочетанных инфекций и моноинфекций герпесвирусами (28,6% - 33,3%, $p < 0,05$).

Средний уровень аутоантител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток желудка увеличивался с возрастом; достоверна разница между группами I и III, II и III, I и IV, II и IV ($p < 0,05$). В группе детей он был равен $10,2 \pm 0,6$ ед/мл; у подростков - $7,3 \pm 0,5$ ед/мл; у взрослых - $32,3 \pm 1,8$ ед/мл и у пожилых - $17,3 \pm 0,8$ ед/мл.

Аутоантитела к фактору Кастла определялись во всех возрастных группах. У детей и подростков частота их обнаружения была значительно реже

- 20 -

(3,8% и 3,8% соответственно в группах I и II), чем у взрослых и пожилых пациентов (93,7% и 91,1%) с достоверной разницей между младшими и старшими возрастными группами ($p < 0,01$). С возрастом происходило четкое увеличение среднего уровня аутоантител к фактору Кастла более, чем в 8 раз ($r=0,78$, $p < 0,05$). В группе детей он был равен $1,57 \pm 0,2$ ед/мл; у подростков - $1,5 \pm 0,3$ ед/мл; у взрослых - $17,7 \pm 0,8$ ед/мл и у пожилых - $12,3 \pm 0,3$ ед/мл ($p_{1,3} < 0,05$; $p_{1,4} < 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$, $p_{2,4} < 0,05$).

Эти данные свидетельствуют о гетерогенности ХГ в разном возрасте. Для своевременной и адекватной этиологической диагностики ХГ необходима не только идентификация НР и его генотипа, но и диагностика герпетических инфекций и выявление антипариетальных аутоантител.

6. Жалобы, особенности анамнеза хронического гастрита и сопутствующие заболевания у обследованных лиц.

Длительный анамнез (более 3 лет) выявлялся нами у 42,3% детей и 58,5% подростков. У большинства взрослых и пожилых лиц длительность анамнеза также составляла более 3 лет (III группа - 68,3%, IV группа - 87,6%); они чаще всего отмечали начало заболевания с 14-19 лет. Выявле-

на корреляционная связь между возрастом и длительностью гастритических жалоб более 3-х лет ($r=0,46$; $p < 0,05$).

В анамнезе у детей и подростков с высокой частотой выявлялись отягощенная наследственность (I группа - 76,2%, II группа - 62%), искусственное вскармливание (I группа - 26,8%, II группа - 14,6%), лямблиоз и глистные инвазии (I группа - 30,5%, II группа - 26,6%), острые кишечные инфекции (I группа - 31,3%, II группа - 29,3%). Взрослые и пожилые пациенты появление жалоб 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. Реже, чем у детей и подростков, отмечалась отягощенная наследственность по гастропатологии; чаще - аппендектомия и холецистэктомия.

Нами установлено, что с возрастом при ХГ происходит нивелирование характера болевого синдрома ($p < 0,05$). У детей преобладает язвенноподобный вариант течения заболевания со схваткообразными голодными и ночными болями в эпигастральной области (37,3%), изжогами (31,3%), рвотами (27,6%, $p < 0,05$). У подростков и взрослых заболевание проявляется в большей степени гастритическими жалобами (II группа - 44%, III группа - 40%): тяжестью или дискомфортом в верхних отделах живота после еды, тошно-

- 21 -

той ($p < 0,05$). У лиц старше 65 лет клиническая картина смазана; они не могут дать четкую характеристику болевому синдрому (71%). Нами установлена сопряженность между возрастом пациента и каждым из типов болевого синдрома: отрицательные корреляционные связи при язвенноподобном варианте $r=-0,35$ и гастритическом $r=-0,32$, и положительная при неопределенном $r=0,42$ ($p < 0,05$).

У детей и подростков (56,7% и 46,6% соответственно) достоверно чаще, чем у взрослых и пожилых, болевой синдром отмечался в эпигастральной области ($p < 0,05$). С возрастом локализация болей изменялась и нарастала болезненность по ходу кишечника с достоверной разницей между молодыми и взрослыми пациентами (I группа - 3,7%, II группа - 4,7%, III группа - 20%, IV группа - 19,0%, $p < 0,05$), а также увеличивалось число пациентов, которые не предъявляли жалобы на боли в животе (I группа - 5,7%, II группа - 7,3%, III группа - 24%, IV группа - 31,2%, $p < 0,05$).

Нарастание частоты запоров от группы подростков к группе пожилых пациентов (II группа - 12%, IV группа - 35,3%, $p < 0,05$), может быть следствием нарушения микроциркуляции в СО толстой кишки и развитием

ишемической колопатии, в то время, как наличие запоров у детей и подростков может быть связано с длительным повышением секреторной функции желудка. Высокая частота неустойчивого стула, выявленная нами в группах детей и подростков (I группа - 27,6%, II группа - 26%), связана с большей частотой лямблиоза у детей (30,5%), а также с вегетативным дисбалансом, играющим существенную роль в генезе моторных нарушений ЖКТ в данном возрасте.

Отмечалось достоверное нарастание частоты кардиалгий, сердцебиений (от 0% до 92,1%, $p < 0,05$), головных болей и головокружений с возрастом от 6% до 67,7% ($p < 0,05$), что связано с наличием сопутствующих заболеваний у лиц старше 65 лет, таких как ИБС и ГБ.

Характер течения ХГ у детей и подростков описывался чаще как монотонный (I группа - 59,7%, II группа - 52,7%), а у взрослого контингента чаще был рецидивирующим (III группа - 54,5%, IV - 72,3%). Возможно, это связано с наличием в анамнезе у этих пациентов большого количества неблагоприятных факторов, способствующих обострению заболевания, о чем уже было сказано выше, и со значительным количеством сопутствующих заболеваний.

С возрастом увеличивалось число и тяжесть сопутствующих хронических заболеваний, как органов пищеварения, так и других органов и систем, что делает клиническую картину заболевания более неопределенной.

- 22 -

7. Клинические особенности ХГ у обследованных больных.

При объективном обследовании отмечена высокая частота различных нарушений трофологического статуса среди детей и подростков. Они чаще, чем пожилые лица, имели дефицит массы тела (13,4% и 20,6% соответственно в I и II группах, 4,6% - в IV группе, $p < 0,05$) Ожирение реже всего отмечалось у подростков (9,3% во II группе, во всех остальных 16,3% - 25,5%, $p < 0,05$.) Признаки полигиповитаминозов и дефицитов минералов были у 50% больных. Выявленные нарушения трофологического статуса, по нашему мнению, могут быть связаны с неудовлетворительным питанием современных школьников.

Дети и подростки (69,8% и 79,2%) имели более выраженную, чем пациенты старших возрастных групп (41,8% и 23,4%; $p_{1,3} < 0,05$; $p_{1,4} < 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$; $p_{2,4} < 0,05$), болезненность при пальпации живота, особенно в эпигастриальной области, что облегчало возможность топической диагностики. Болезненность в пилородуоденальной зоне и в правом подреберье также достоверно уменьшалась с возрастом. В то же время болезненность по ходу кишечника не имела между группами достоверных различий и встре-

чалась с частотой 23,4%-32,5%; $p > 0,05$). У взрослых и пожилых наиболее часто при пальпации вообще не отмечалось болезненности (III - 34,5%, IV - 50%) со статистической разницей между младшими группами (10,8% и 8,9%; $p_{1,3} < 0,05$; $p_{1,4} < 0,05$; $p_{2,3} < 0,05$; $p_{2,4} < 0,05$; $p_{3,4} < 0,05$). Возрастная динамика пальпаторного болевого синдрома и субъективных жалоб на боли в животе были аналогичны.

Гепатомегалия одинаково часто встречалась во всех изучаемых группах (9%-11,3%; $p > 0,05$). Гипертрофия миндалин и микрополиадения чаще выявлялись у детей и подростков, чем у взрослых и пожилых пациентов. Наличие этих симптомов не имело корреляционных связей с инфицированностью герпесвирусами во всех изучаемых группах ($p > 0,05$).

Частота эндоскопически позитивной ГЭРБ не отличалась в изучаемых группах и в среднем составляла 14,6%, хотя изжога чаще встречалась у детей и подростков. Несоответствие частоты изжоги и частоты ГЭРБ у пациентов разных возрастных групп может быть связано с особенностями кислотообразования в разные возрастные периоды.

В группе детей и подростков преобладала гиперацидность (45,6 и 52%), которая вообще не встречалась среди пожилых пациентов (0%, $p < 0,05$). Однако почти у каждого пятого ребенка или подростка выявлялась гипоацидность (18,1% и 20,3% соответственно в I и II группах). С возрастом частота гипоацидности нарастала (54,3% - в IV группе, $p < 0,05$) и появились анацидные состояния (4% - в III группе, 25% - в IV группе,

- 23 -

$p < 0,05$). Нормацидность выявлялась с одинаковой частотой во всех группах ($p > 0,05$). Достоверной связи между уровнем кислотности и наличием аутоантител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток СОЖ у детей и подростков не выявлено. У взрослых и пожилых пациентов выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем антител к H^+/K^+ -АТФазе и кислотообразованием в желудке: $r = -0,36$, $p < 0,05$.

О снижении ферментообразования в СОЖ с возрастом свидетельствуют показатели пепсиногена I и пепсиногена II в сыворотке крови. Минимальные уровни PGI и PG II регистрировались у пожилых лиц, при этом различия с группами подростков и взрослых были статистически достоверны ($p_{1,4} < 0,05$; $p_{2,4} < 0,05$). Фундаментальные исследования объясняют эти факты наличием атрофических изменений в СО тела желудка.

8. Эндоскопические особенности ХГ у обследованных больных.

Наиболее часто во всех группах эндоскопически определялся гастрит с поражением антрального отдела желудка (51%-80% без статистической разницы между группами, $p > 0,05$). Далее по частоте следовал гастрит с

поражением обоих отделов желудка (20%-49%, $p > 0,05$). Ни у кого не отмечалось изолированного поражения в теле желудка.

Поверхностное поражение СО тела желудка отмечалось с одинаковой частотой между группами I (29,8%) и II (20%, $p > 0,05$). Лишь III группа достоверно отличалась от остальных высоким выявлением поверхностного фундального гастрита - 49% ($p < 0,05$). В IV группе процент поверхностных изменений уменьшался (9,2%), за счет появления атрофии СОЖ - 17%, что достоверно чаще, чем во всех остальных группах, где атрофия фундального отдела эндоскопически не определялась. Выявленные в фундальном отделе изменения сочетались с поражением антрума и определялись в структуре гастрита с поражением обоих отделов желудка.

С возрастом отмечалось достоверное снижение частоты поверхностного антрального гастрита (I группа - 83,6%, II - 77,9%, III - 52,8%, IV - 7,8%, $p < 0,05$ между I и IV, II и IV, III и IV группами). Характерное для молодого возраста нодулярное поражение достоверно чаще отмечалось в I и II группах - 16,4% и 16,6% соответственно и практически не отмечалось в III и IV группах (0% и 1,5%). Частота атрофического антрального гастрита достоверно нарастала с возрастом от 0,6% у подростков до 70,7% у пожилых. Эрозивные поражения одинаково часто выявлялись во II (4,9%) и III (10,9%) группах и практически не выявлялись у детей ($p < 0,05$). Максимальная частота эрозивных изменений приходилась на пожилую возраст (20%). Нормы при эндоскопии антрума ни у кого не отмечалось.

- 24 -

Обращает на себя внимание высокая частота эндоскопических изменений 12-перстной кишки у обследованных больных (до 70%).

9. Гистологическая картина слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом гастрите у пациентов разных возрастных групп.

Морфологически наиболее часто выявлялся активный гастрит (44,4% - 73,6%, $p > 0,05$) и неактивный гастрит (26,4% - 51,8%, $p > 0,05$) с поражением обоих отделов желудка соответственно, во II - 80% и 3,8%, в III группе - 51% и 5,6% и в IV - 73,8% и 0%; ($p < 0,05$).

Морфологически ХГ выявлялся при эндоскопически неизменной фундальной СОЖ. В I группе частота эндоскопически и морфологически выявленного антрального гастрита составляла 72% и 7% соответственно, во II - 80% и 3,8%, в III группе - 51% и 5,6% и в IV - 73,8% и 0%; ($p < 0,05$).

В фундальном отделе у пациентов всех возрастных групп с высокой частотой регистрировалось воспаление с преобладанием выраженной лим-

фоцитарной инфильтрации (57,2%-75,5%; $p > 0,05$). У детей чаще, чем у подростков, наряду с лимфоцитарной, встречалась плазмоцитарная (15,2% и 2,3% соответственно, $p < 0,05$), которая вообще не выявлялась в группе пожилых ($p < 0,05$ между группами I и II, I и III, I и IV). Эозинофильная инфильтрация не имела различий между группами ($p > 0,05$). Одинаково часто в изучаемых группах выявлялись лимфоидные фолликулы (от 7,2% до 14%, $p > 0,05$). Выраженная активность воспаления была максимальной в IV группе (22,8%).

В антральном отделе выраженная лимфоцитарная инфильтрация реже всего отмечена в группе подростков (35,8%), различия достоверны с группами III и IV, $p < 0,05$. В то же время у детей достоверно чаще, чем у подростков и пациентов старшей возрастной группы выявлялись лимфоидные фолликулы. Также у детей существенно чаще, чем у подростков, взрослых и пожилых лиц выявлялась плазмоцитарная инфильтрация (I группа - 17,9%, II - 3,8%, III - 1,8% и IV группы - 0%, $p > 0,05$). Эозинофилы встречались одинаково часто во всех изучаемых группах (1,7%-4,5%, $p > 0,05$). Во всех возрастных группах одинаково часто встречалась умеренная нейтрофильная инфильтрация СО (37%-44,7%, $p > 0,05$), в то же время выраженная нейтрофильная инфильтрация была максимальной в группе пожилых пациентов (28,2%) с достоверной разницей с остальными группами (4,5%-7,5%, $p < 0,05$). Удельный вес пациентов с отсутствием нейтрофильной инфильтрации СО в антральном отделе был максимальным в группе взрослых пациентов (55,5), разница достоверна с группой пожилых.

- 25 -

С возрастом в обоих отделах СОЖ учащаются нарушения микроциркуляции. Отмечены различия между группами I и II, I и III и I и IV в частоте выраженного отека фундальной СО (I - 6,9%, II - 21,9%, III - 38,8%, IV - 26,3%) ($p < 0,05$); между группами I и II, I и III, I и IV, II и III, II и IV в частоте кровоизлияний (I - 2,7%, II - 17,8%, III - 53,7%, IV - 80,7%) и микротромбозов (I - 0%, II - 12,1%, III - 31,4%, IV - 26,3%) ($p < 0,05$) в теле желудка. Кроме того, в фундальном отделе между группами I и III и I и IV - отмечалась достоверная разница в частоте гиперсекреции слизи (I - 5,5%, II - 12,1%, III - 20,3%, IV - 19,3%, $p < 0,05$).

В антральном отделе выраженный отек реже всего встречался у детей, с достоверной разницей между остальными группами (I - 5,8%, II - 21,9%, III - 38,8%, IV - 22,8%). Как и в теле желудка, выявлялись достоверные различия между группами I и II, I и III, I и IV, II и III, II и IV в частоте кровоизлияний (I - 2,9%, II - 12,1%, III - 53,7%, IV - 85,9%) и микротромбозов (I

- 1,5%, II - 5,1%, III - 31,4%, IV - 38,6%) ($p < 0,05$). Частота гиперсекреции в антральном отделе не имела достоверных различий между группами (I - 5,9%, II - 12,1%, III - 10,2%, IV - 8,8% ($p > 0,05$)). Отмечались достоверные положительные корреляционные связи между возрастом и наличием кровоизлияний, микротромбозов и выраженным отеком в обоих отделах СОЖ.

Фиброз в теле желудка в I группе отмечался с частотой 40,2%, во II - 47,1%, в III - 83,6%, в IV - 94,7% ($p < 0,05$ между группами I и III, II и III, II и IV). Фиброз в СО антрума выявлялся: в I группе 67,1%, во II - 64,6%, в III - 90,7%, в IV - 96,4% ($p < 0,05$ между группами I и III, I и IV, II и III, II и IV). Частота очаговой деструкции желез СО тела желудка у детей не отличалась от показателей у взрослых и пожилых (18,7%-25,1%, $p > 0,05$). Атрофия также выявлялись уже в детском возрасте и у подростков - 2,7% и 5,3% соответственно в СО тела желудка, 8,9% и 20,7% в СО антрального отдела. В группе взрослых и лиц старше 65 лет частота атрофических изменений составляла 38,5% в СО тела желудка и 82,4% - в СО антрума, что достоверно чаще, чем у детей и подростков ($p < 0,05$). Кишечная метаплазия была наиболее выражена в III и IV возрастных группах, но отмечено её появление и у подростков - 1,1% ($p < 0,05$ между группами I и III, I и IV, II и III, II и IV). Дисплазия в СО антрального отдела не встречалась ни у детей, ни у подростков, а в теле желудка - вообще ни у одного больного.

Гистологически дуоденит выявлялся у всех обследованных, что было достоверно чаще, чем при эндоскопическом ($p < 0,05$). У детей и подростков степень дуоденита была выше, чем у пациентов старших возрастных групп (в I группе частота дуоденита 2 степени - 37,1%, во II - 20%, в III - 35,2%, в IV - 8% ($p < 0,05$ между группами I и IV, II и IV, III и IV)). Воспале-

- 26 -

ние вне обострения достоверно чаще диагностировалось у пожилых лиц ($p < 0,05$ между группами I и IV, II и IV, III и IV). При этом частота выраженной лимфоплазматической инфильтрации в дуоденальной слизистой оболочке в первых трех возрастных группах (см. рис. 4) не отличалась от таковой в теле и антруме ($p > 0,05$).

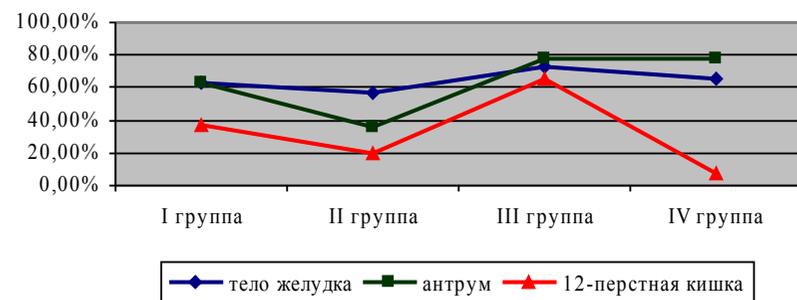


Рис. 4. Частота лимфоплазматической инфильтрации СОЖ и СОДК при ХГ.

Частота атрофии в дуоденальной СО возрастала с возрастом, от 0% у детей до 34,6% в группе пожилых, ($p < 0,05$) и была схожа с частотой атрофии в теле желудка, но отмечалась достоверно реже ($p < 0,05$), чем в антруме у детей, взрослых и пожилых пациентов (рис. 4).

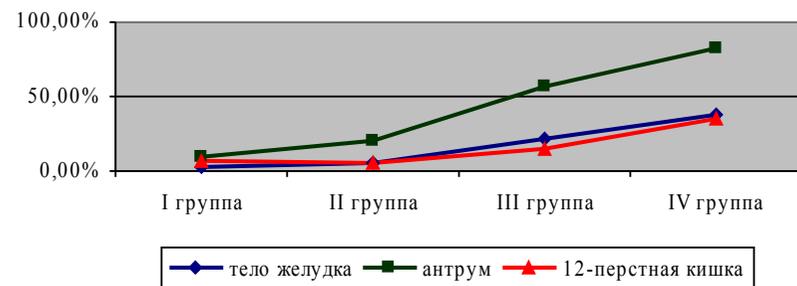


Рис. 5. Частота атрофии СОЖ и СОДК при ХГ.

Частота фиброза стромы в дуоденальной слизистой была высокой во всех группах и увеличивалась с возрастом, от 40% у детей до 84,6% в группе пожилых, ($p < 0,05$). При этом частота фиброза в дуоденуме, в теле

- 27 -

желудка и в антральном отделе у детей, подростков и пожилых пациентов была схожа, $p > 0,05$.

При морфометрическом исследовании СО двенадцатиперстной кишки выявлено, что у больных до 18 лет общая толщина слизистой оболочки, высота ворсин, ширина ворсин, глубина крипт и высота энтероцитов вор-

син достоверно отличаются от таковых в других возрастных группах ($p < 0,05$). С возрастом наблюдается уменьшение общей толщины слизистой оболочки; высоты, ширины и глубины ворсин, коэффициента ворсина/крипта; снижается высота энтероцитов ворсин и крипт; количество МЭЛ ворсин и крипт.

10. Цитогенетические особенности ХГ у пациентов разных возрастных групп.

Достоверной разницы между частотой встречаемости клеток с микроядрами и аномалиями ядер в СО тела желудка у пациентов разных возрастных групп не отмечалось. И у детей, и у лиц старше 65 лет их частота составляла 3,6-5,3%, $p > 0,05$.

В табл. 2 приведена частота цитогенетических нарушений в эпителиоцитах СО тела желудка у пациентов разного возраста в зависимости от наличия или отсутствия НР. Доля желудочных эпителиоцитов с микроядрами у НР+ пациентов во всех изучаемых группах оказалась достоверно выше, чем у НР-отрицательных ($p < 0,05$), однако достоверной разницы между частотой встречаемости клеток с аномалиями ядер в СО тела желудка у пациентов с разным НР-статусом ни в одной из групп не отмечалось ($p > 0,05$).

Таблица 2

Частота выявления ЭК с микроядрами и аномалиями ядра у лиц разного возраста с ХГ

Группы	n	Оценено клеток	ЭК с микроядрами		Клетки с аномалиями ядра		
			Абс.	%	Абс.	%	
I	НР+	6	2837	14	5,0*	10	3,5
	НР-	9	6167	15	2,4*	23	3,7
II	НР+	11	7040	33	4,7*	41	5,0
	НР-	11	6991	20	2,9*	31	4,4
III	НР+	16	10684	54	5,1*	48	4,5
	НР-	7	4447	22	3,6*	20	4,5
IV	НР+	13	8301	42	5,1*	38	4,6
	НР-	11	6754	39	2,8*	33	4,9

* $p < 0,05$

В то же время, оценивая наличие микроядер в СО тела желудка в зависимости от степени инфицированности СО тела желудка Нр, мы выявили положительную корреляционную взаимосвязь между наличием цитогенетических нарушений и степенью инфицированности НР: $r = 0,93$, $p < 0,05$; данные доказывают цитотоксическое действие НР.

11. Клинико-морфологические особенности НР+ХГ у детей и подростков.

Сравнительный анализ групп НР+ и НР- детей с ХГ показал, что клиническая картина ХГ у детей практически не зависела от НР-статуса пациентов. Только тошнота (39,2% и 57,1%, $p < 0,05$) и астенические жалобы (75% и 94%, $p < 0,05$) встречались при НР+ гастрите реже, все остальные симптомы были одинаковы. В анамнезе у НР+ детей чаще отмечались операции в брюшной полости (13,3% и 1,6%, $p < 0,01$), в т.ч. аппендектомия (9,2% и 1,6%, $p < 0,05$), реже - наследственная отягощенность по заболеваниям кишечника (10% и 20,9%, $p < 0,05$) и заболеваниям щитовидной железы (11,6% и 25,4%, $p < 0,05$). Объективное обследование реже выявляло у НР+ пациентов такие симптомы, как гипергидроз ладоней и стоп (29,3% и 39,6%, $p < 0,05$), стрии (0% и 6,3%, $p < 0,05$), увеличение щитовидной железы при пальпации (3,3% и 12,7%, $p < 0,05$), гипертрофия миндалин (19,1% и 49,2%, $p < 0,01$), наличие стигм дисэмбриогенеза (12,5% и 26,9%, $p < 0,05$). Из сопутствующих заболеваний у НР+ пациентов реже диагностировались ГЭРБ (4,2% и 12,7%, $p < 0,05$) и бронхиальная астма (3,3% и 11,1%, $p < 0,05$).

У НР+ детей чаще определялось повышение кислотообразующей функции желудка (27,1% и 7,9%; $p < 0,05$), и более высокие показатели пепсиногена I ($90,9 \pm 1,9$ мг/л и $62,5 \pm 5,3$ мг/л) и пепсиногена II ($12,5 \pm 2,3$ мг/л и $7,4 \pm 0,7$ мг/л), $p < 0,05$.

На фоне сходной клинической картины ХГ в обеих группах наблюдались достоверные различия по эндоскопическим признакам. Так, нодулярность антрального отдела желудка отмечена у 25% НР+ детей и только у 1,6% неинфицированных НР $p < 0,001$. Дуодено-гастральный рефлюкс регистрировался при хеликобактериозе реже (16,6% и 31,7%, $p < 0,05$), а нормальная моторика - чаще (76,6% и 60,3%, $p < 0,05$).

Гистологически в СО тела желудка у НР+ детей реже отмечалось отсутствие нейтрофильной инфильтрации (61,2% и 78,2%, $p < 0,05$) и отека (19,4% и 36,4%, $p < 0,05$). Выраженный отек (13,5% и 1,8%, $p < 0,01$) и кровоизлияния (11,6% и 0%, $p < 0,01$), т.е. микроциркуляторные расстройства в СО тела желудка отмечены достоверно чаще. В слизистой оболочке антрального отдела желудка у НР+ детей выраженный отек (13,5% и 2,2%,

$p < 0,05$) также встречался чаще, наряду со значительной лимфо-плазматической инфильтрацией СО (25% и 4,5%, $p < 0,01$).

Обращает на себя внимание, что при хеликобактериозе в детском возрасте доминирует активный ХГ с поражением обоих отделов желудка

(55,3% и 31,1%, $p < 0,01$), неактивный ХГ с поражением обоих отделов желудка (40,7% и 62,2%, $p < 0,05$) встречается реже, чем у неинфицированных.

Частота выявления в сыворотке крови аутоантител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток желудка и их уровень, а также частота выявления антител к фактору Кастла и их уровень не имеют достоверных различий в изучаемых группах.

12. Клинико-морфологические особенности НР-ассоциированного гастрита у взрослых и пожилых пациентов.

Сравнительный анализ группы НР+ и НР- пациентов с ХГ от 18 до 84 лет показал, что как и у детей, жалобы и анамнез у взрослых не зависел от НР-статуса пациентов. Объективное обследование достоверно реже выявляло у НР-инфицированных пациентов пониженную массу тела (9,8% и 32,1%, $p < 0,05$), бледность (23% и 46,4%, $p < 0,05$), сухость кожи (12% и 42,8%, $p < 0,01$), аллергодерматит (0% и 7,1% $p < 0,05$), обложенность языка (28,7% и 60,8%, $p < 0,01$), увеличение щитовидной железы при пальпации (8,8% и 21,5%, $p < 0,05$). Чаще у НР+ больных пальпация живота была безболезненна (48,3% и 25%, $p < 0,05$). Из сопутствующих заболеваний у НР-инфицированных пациентов реже диагностировались ЛОР-заболевания (13,1% и 32,1%, $p < 0,05$) и хронический панкреатит (23,1% и 50%, $p < 0,01$).

Кислотообразующая функция желудка, показатели гастрина, пепсиногена I и пепсиногена II и их соотношения не имели различий у пациентов с разным НР-статусом. Как и у детей, среди взрослых частота выявления в сыворотке крови антипариетальных аутоантител и их уровень не имели достоверных различий в зависимости от НР-статуса.

13. Клинико-морфологические особенности ХГ у детей и взрослых при инфицировании вирусами герпетической группы.

Особенности ХГ у детей и взрослых при инфицировании герпесвирусами изучены у 64 больных.

Клинической картины острого инфекционного заболевания не выявлено ни у одного больного. Однако в анамнезе и у детей, и у взрослых одинаково часто отмечались острые респираторные заболевания (44% и 33,3% соответственно $p > 0,05$), жалобы на слабость, утомляемость и головные боли (55% и 66,6%, $p > 0,05$), умеренная гепатомегалия (8% и 13%, $p > 0,05$), и спленомегалия по данным ультразвукового исследования (4% и 3,3%, $p > 0,05$).

- 30 -

У 4% детей отмечался длительный субфебрилитет, среди взрослых пациентов больных с субфебрилитетом не было, $p > 0,05$. У детей чаще отмечались

гипертрофия миндалин (28% и 10%; $p < 0,05$), микрополиадения (12% и 3,3%, $p < 0,05$), что связано с особенностями их иммунной системы.

Для сравнения морфологической картины СО желудка у лиц, имеющих маркеры персистирующих инфекций и без таковых, обследуемые были разделены на 4 группы: 1 группу составили дети от 8 до 17 лет, имеющие в крови антитела к герпесвирусам. Группа 2 состояла из 22 антител-негативных детей. 15 взрослых серопозитивных пациентов от 18 до 82 лет составили группу 3. 4 группа состояла из 12 антител-негативных взрослых.

В группе 1 достоверно чаще в теле желудка определялась очаговая деструкция желез (19,9% и 9,9%, $p < 0,05$), выраженная воспалительная инфильтрация слизистой оболочки (20% и 4,54%, $p < 0,05$), высокая активность воспаления (20% и 0%, $p < 0,01$), по сравнению с группой 2. В антральном отделе морфологическая картина в группах 1 и 2 не имела различий.

В группе 3, по сравнению с группой 4, в теле желудка (93,3% и 50%, $p < 0,05$) и антруме (75% и 25%, $p < 0,01$) чаще наблюдалась воспалительная инфильтрация слизистой оболочки высокой степени; чаще выявлялась атрофия фундальных желез (80% и 30%, $p < 0,05$).

Полученные нами данные свидетельствуют о преимущественном поражении СО тела желудка при хронических герпетических инфекциях у детей, что не типично для НР. С ВЭБ-инфекцией у детей (Вольнец Г.В., 2005) связывают развитие аутоиммунного гастрита. В связи с этим, мы решили проанализировать этиологические и клинико-морфологические особенности аутоиммунного хронического гастрита у детей и взрослых.

14. Клинико-морфологические особенности аутоиммунного хронического гастрита у детей и критерии его ранней диагностики.

Основным критерием диагностики аутоиммунного гастрита у детей считают выявление в сыворотке крови пациентов высокого уровня антипариетальных аутоантител (Звягин А.А., 2002).

С целью выявления особенностей ХГ у детей, имеющих в сыворотке крови повышенный уровень антител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток и оптимизации ранней диагностики аутоиммунного гастрита мы сравнивали 2 группы детей. В первую, основную группу вошли 27 детей с ХГ в возрасте от 6 до 17 лет, имеющие повышенный уровень антител к H^+/K^+ -АТФазе. Группу сравнения составили 119 детей аналогичного возраста, имеющих ХГ без антител к H^+/K^+ -АТФазе в сыворотке крови. Сравнение проводили по всем признакам, используя метод анализа таблиц сопряженности и последующий дискриминантный анализ.

- 31 -

Выявленные в процессе анализа таблиц сопряженности различия позволили разработать вероятностный диагностический метод раннего выявления аутоиммунного гастрита у детей и подростков. По вероятности встречаемости каждого из признаков в основной группе и группе сравнения, мы рассчитали диагностический балл для каждого симптома. Критическое значение, разделяющее группы, определено с помощью дискриминантного анализа и анализа таблиц сопряженности. В результате была составлена диагностическая таблица, включающая 21 признак, в том числе анамnestические, клинико-лабораторные и морфологические (табл. 3).

Сумма баллов 60 и более позволяет с высокой долей вероятности диагностировать дебют аутоиммунного гастрита у детей.

Таблица 3

Диагностическая таблица для ранней диагностики аутоиммунного гастрита у детей

№	ПРИЗНАКИ	%	Баллы
1	Гипертрихоз	7	5
2	Повышение артериального давления	7	5
3	Гиперпигментации кожи	6,5	5
4	Эозинофильная инфильтрация СО тела желудка	6,5	5
5	Нарушение осанки	5,5	4
6	Эритематозный пангастрит на ФГДС	5,5	4
7	Выраженная нейтрофильная инфильтрация СО антрального отдела	5,5	4
8	Наследственностьотягощена по аутоиммунным заболеваниям	5,5	4
9	Дистрофия ногтей, волос	5,5	4
10	Гипергастринемия	4,5	4
11	Наличие другого аутоиммунного заболевания	4,5	4
12	Атрофия СО тела желудка морфологически	4,5	4
13	Увеличение щитовидной железы	4,5	4
14	Инфицирование НР+ ВЭБ	4,5	4
15	Атрофический гастрит на эндоскопии	3,3	4
16	Выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки тела желудка	3,3	4
17	Гиперплазия париетальных клеток	3,3	4
18	Нейтрофильная инфильтрация СО тела желудка	3,3	4
19	Выраженная лимфоцитарная инфильтрация СО антрального отдела	3,3	4
20	Снижение кислой секреции натошак	3	3
21	Очаговая деструкция желез тела желудка - «++» и «+++»	3	3

15. Клинико-морфологические особенности аутоиммунного ХГ у взрослых.

Для выявления особенностей ХГ у взрослых и пожилых пациентов, имеющих в крови повышенный уровень антител к Н⁺/К⁺-АТФазе париетальных клеток сравнивали 2 группы пациентов. В первую группу вошли 34 человека с ХГ в возрасте от 18 до 84 лет, имеющие повышенный уровень антител к Н⁺/К⁺-АТФазе париетальных клеток желудка. Группу сравнения составили 43 пациента с ХГ без антител к Н⁺/К⁺-АТФазе. Сравнение проводили по всем признакам, предусмотренным протоколом, используя метод анализа таблиц сопряженности.

Количество достоверно различающихся клинических признаков оказались значительно меньше, чем у детей. При АХГ у взрослых чаще обнаруживалась анемия (52,9% и 25,6%, p<0,05), ортопедические заболевания (61,7% и 26,8%, p<0,05) и реже - хронические ЛОР-заболевания (5,8% и 25,6%, p<0,05). Гастроэнтерологические жалобы, анамнез, данные объективного обследования и частота НР в сравниваемых группах не имели различий. Также не различались показатели кислотообразующей функции желудка и уровни G-17, PGI, PG II и их соотношение.

У взрослых лиц с АХГ в теле желудка чаще выявлялись: нейтрофильная инфильтрация (93,3% и 32%, p<0,05), плазмоциты (6,6% и 0%, p<0,05), эрозии (6,66% и 0%, p<0,05), тромбоз микроциркулярного русла (6,66% и 0%, p<0,05) и выраженный отек слизистой оболочки (66,7% и 32%, p<0,05). В то же время у них реже определялась гиперсекреция слизи (13,3% и 44%, p<0,05). В антральном отделе при аутоиммунном гастрите у взрослых чаще выявлялись плазмоциты (6,6% и 0%, p<0,05), тромбоз в микроциркулярном русле (6,6% и 0%, p<0,05) и реже выявлялась гиперсекреция слизи (0% и 28%, p<0,05). У взрослых частота структурных перестроек (атрофия желез, кишечная метаплазия и дисплазия, фиброз) в изучаемых группах не имела достоверных различий. Это обусловлено присутствием не только аутоиммунных механизмов развития атрофии СОЖ у взрослых (возрастные инволютивные изменения, длительное персистирование НР и, возможно, вирусной инфекции, ишемические нарушения, химические и токсические воздействия и др.)

В группе взрослых пациентов, имеющих антипариетальные аутоантитела, число париетальных клеток на 100 эпителиоцитов фундальных желез было достоверно меньше, чем у больных, не имеющих этих антител (5,0±1,6 и 10,2±0,85; p<0,05), что обусловлено повышенным их разрушением под действием специфических аутоантител. У детей подобных различий не получено, что может быть связано с кратковременностью воз-

действия антител на париетальную клетку у детей, менее высоким, чем у взрослых, уровнем этих антител, а также значительной устойчивостью и большой продолжительностью жизни (1-1,5 года) париетальных клеток. Количество париетальных клеток на 100 эпителиоцитов фундальных желез у взрослых было достоверно меньше, чем у детей, как среди антител-положительных (17,2±1,8 и 5,0±1,6; p<0,05), так и среди антител-негативных (18,9±1,3 и 10,2±0,85; p<0,05) пациентов.

Неуклонное увеличение с возрастом частоты атрофического гастрита и его начало в детском возрасте, требует своевременной диагностики атрофических гастритов именно у детей.

16. Прогностическая значимость ранней неинвазивной диагностики атрофического гастрита у детей.

С целью сравнения диагностических возможностей серологических маркеров Гастропанели «Biohit» и тест-системы для определения уровня антител к H⁺/K⁺-АТФазе париетальных клеток желудка в сыворотке крови в диагностике атрофического гастрита у детей и взрослых, нами обследовано 96 пациентов в возрасте от 6 до 78 лет (57 детей в возрасте от 6 до 15 лет, средний возраст 12±0,3 лет и 39 взрослых в возрасте от 16 до 76 лет, средний возраст 42,6±4,1 года), имеющих верифицированный диагноз хронический гастрит. Сравнительный анализ проводился отдельно у детей, между группой с атрофией антрального отдела желудка (группа n=10) и без атрофии антрума (n= 47). Между группой детей с атрофией слизистой оболочки тела желудка (n=2) и без таковой (n=55) сравнение не проводили ввиду малочисленности группы с фундальной атрофией. У взрослых проводили сравнение между пациентами с атрофией СО тела (n=18) и без атрофии тела желудка (n=21), с атрофией СО антрума (n=20) и без атрофии (n=19). Данные представлены в табл. 4 и 5. Выявлено, что антитела к H⁺/K⁺-АТФазе париетальных клеток желудка в сыворотке крови достоверно чаще встречались у пациентов с фундальной атрофией, чем у пациентов без нее. Средний уровень антипариетальных антител также был выше при атрофии тела желудка. Кроме того, при атрофическом фундальном гастрите были выявлены более низкие уровни PGI, PG II, их соотношения, а также более высокие показатели базального G-17 (p<0,05).

Выявлены положительные корреляционные связи между уровнем аутоантител к H⁺/K⁺-АТФазе и атрофией слабой (r=0,36, p<0,05), умеренной (r=0,48, p<0,05) и тяжелой (r=0,52, p<0,05) степени, между уровнем G-17 и умеренной (r=0,38, p<0,05) и выраженной атрофией тела желудка (r=0,46, p<0,05), отрицательные корреляционные связи между уровнем PG I и умеренной (r=-0,44, p<0,05) и выраженной (r=-0,58, p<0,05) атрофией

тела желудка, а также между уровнем PGI (r=-0,42, p<0,05), отношением PGI / PGII и умеренно выраженной атрофией СО тела желудка, а также между уровнем PGII (r=-0,42, p<0,05), отношением PG I / PGII и выраженной атрофией СО тела (r=-0,38, p<0,05).

Таблица 4

Неморфологические критерии атрофии слизистой оболочки тела желудка у обследованных взрослых

Показатель	Атрофия тела + Взрослые, n=18	Атрофия тела - Взрослые, n=21	p
Гастрин-17(пмоль/л)	15,4±2,7	9,8±1,5	p<0,05
Пепсиноген (мг/л)	72,4±11	116±15	p<0,05
Пепсиноген II (мг/л)	9,2±1,8	13,2±1,6	p<0,05
Пепсиноген I / Пепсиноген II	5,5±0,9	10,3±0,7	p<0,05
Антитела к H ⁺ /K ⁺ -АТФазе (у.е/мл)	14,7±4	9,6±5	p<0,05
Частота выявления антител к H ⁺ /K ⁺ -АТФазе (%)	33,3%	19%	p<0,05

Таблица 5

Неморфологические критерии атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка у обследованных лиц

Показатель	Атрофия антрума+		Атрофия антрума-		p
	1 группа Дети, n=10	2 группа Взрослые, n=20	3 группа Дети, n=47	4 группа Взрослые, n=19	
G-17 (пмоль/л)	3,28±9	5,5±4,3	9±1,8	19,2±6,3	p _{1,3} <0,05 p _{2,4} <0,05 p _{3,4} <0,05
PG I (мг/л)	87±10	68±10,2	71,5±5,7	114,1±15,6	P _{2,4} <0,05
PGII (мг/л)	10,26±1,2	9,06±1,5	8,5±0,9	13,7±1,2	P _{2,4} <0,05
PG I / PGII	9,1±1,1	8,4±2	10,6±0,6	12,8±0,6	p _{2,4} <0,05

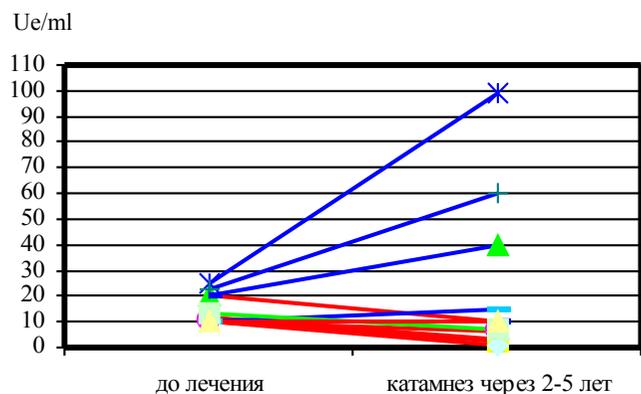
Как следует из табл. 5, при атрофическом антральном гастрите и у детей, и у взрослых базальный уровень гастрин-17 был ниже, чем у пациентов без атрофии СО антрума. В то же время при отсутствии антральной атрофии у взрослых пациентов базальный уровень гастрин-17 был достоверно выше, чем у детей. Содержание PG I, PGII, их соотношение у детей не зависели от наличия атрофии в антруме, в то время, как у взрослых с атрофией все эти показатели были достоверно ниже. Полученные данные могут быть обусловлены тем обстоятельством, что из 20 взрослых больных, имеющих атрофию в антральном отделе желудка, 16 имели еще и атрофию тела, т.е. атрофический гастрит обоих отделов желудка.

Уровень G-17 имел отрицательные корреляционные связи с умеренно выраженной атрофией антрума у детей ($r=-0,39$, $p<0,05$) и взрослых ($r=-0,43$, $p<0,05$) и выраженной атрофией антрума у взрослых ($r=-0,46$, $p<0,05$). У детей значительно выраженной атрофии антрального отдела желудка не отмечалось. Кроме того, выявлено наличие отрицательных корреляционных связей между уровнем PGI ($r=-0,54$, $p<0,05$), PGIII ($r=-0,48$, $p<0,05$), отношением PGI / PGIII ($r=-0,48$, $p<0,05$), и выраженной атрофией антрального отдела у взрослых пациентов, имеющих, как правило, атрофический пангастрит.

Таким образом, проведенные исследования показали, что гастропанель «Biohit» может быть использована для диагностики умеренной и выраженной атрофии СОЖ у пациентов разного возраста.

17. Результаты катамнестического наблюдения за детьми, имеющими в сыворотке крови антипариетальные аутоантитела.

Для изучения прогностической значимости выявления антител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток у детей нами прослежен катамнез 12 детей, имеющих повышенный уровень этих аутоантител в сыворотке крови, т.е. имеющие аутоиммунный гастрит. Срок наблюдения составил от 2 до 5 лет. Средний возраст детей при первичном обследовании составлял $11\pm 1,3$ лет, при повторном морфологическом исследовании - $16\pm 0,9$ лет.



Отсутствие НР _____, НР повторно не выявлен _____, НР выявлен повторно _____

Рис. 6. Динамика уровня антител к H^+/K^+ -АТФазе после эрадикации НР (Ue/мл).

Первичное обследование показало высокую частоту НР (91,6%) и лямблиоза (83,3%) у детей с АХГ, при этом на фоне лечения частота НР (33,3%) и лямблиоза (25%) достоверно снижались ($p<0,05$). Основным направлением лечения НР-инфицированных пациентов было назначение эрадикационной схемы: Омепразол + Амоксициллин + Нифуротель.

При повторном обследовании пациентам было проведено вирусологическое исследование, обнаружившее маркеры хронической ВЭБ-инфекции у 10 из 12 пациентов (83,3%). Вирусологического лечения за период наблюдения дети не получали.

Большинство пациентов, имеющих первоначальный уровень антипариетальных антител от 10 Ue/мл. до 20 Ue/мл. и успешно пролеченных от хеликобактериоза, имели нормальные показатели уровня антител к H^+/K^+ -АТФазе при повторном обследовании в катамнезе. Такая же динамика выявлена у одного неинфицированного НР пациента (рис. 6). В то же время, у 4 больных, с первоначально более высоким уровнем аутоантител (20 Ue/мл-30 Ue/мл) и отрицательными результатами антихеликобактерной терапии, при обследовании в катамнезе выявлялся более высокий уровень антител к H^+/K^+ -АТФазе (от 30 Ue/мл до 100 Ue/мл, $p<0,05$). Среди этих детей, у трех отмечалось наличие очаговой деструкции фундальных желез, как при первичном обследовании, так и в катамнезе. У них же отмечалось прогрессирование атрофии в теле желудка (у двух при первичном обследовании и у трех - в катамнезе) и в антральном отделе (у трех при первичном обследовании и у пяти - в катамнезе). Появление атрофии в СО антрального отдела желудка отмечено как у пациента, неинфицированного НР, так и у одного пациента с успешной эрадикацией НР.

На фоне тенденции к прогрессированию атрофии СОЖ у детей при обследовании в катамнезе снижалась частота воспалительной инфильтрации СО в теле (с 75% до 58,3%) и антруме. Исчезновения воспалительных изменений, даже на фоне успешной эрадикации НР, не отмечено ни у одного пациента, что может быть связано с инфицированностью ВЭБ. Все 4 ребенка с сохраняющимся НР имели высокий уровень антител IgG EA к ВЭБ, что не исключает роли герпесвирусов в отсутствии эффекта эрадикационной терапии НР. Сравнение эффективности эрадикации НР в группе детей с НР, инфицированных ВЭБ ($n=20$) и группе детей без ВЭБ, только с хеликобактериозом ($n=7$), показало, что наличие ВЭБ достоверно ухудшает эрадикацию НР (40% и 85,7%, $p<0,05$).

18. Оценка эффективности эрадикационных схем терапии при НР+ХГ у детей.

Эффективность 6 эрадикационных схем терапии оценивалась в процессе динамического наблюдения за 175 пациентами в возрасте от 7 до 17 лет с НР+ХГ. Всем пациентам проводились эрадикационные схемы, с учетом Маастрихтских консенсусов-2, 3 и рекомендаций ESPGHAN. Нами использовались следующие схемы: схема №1 – Омепразол (20 мг 1 раз в сутки) + Амоксициллин (25 мг/кг/сутки) + Кларитромицин (15 мг/кг) - курс 7 дней; схема №2 – Омепразол (20 мг 1 раз в сутки) + Амоксициллин (25 мг/кг/сутки) + Фуразолидон (20 мг/кг/сутки) - курс 7 дней; схема №3 – Омепразол (20 мг 1 раз в сутки) + Кларитромицин (15 мг/кг) + Тинидазол (500 мг 2 раза в сутки) - курс 7 дней; схема №4 – Омепразол (20 мг 1 раз в сутки) + Флемоксин-соллютаб (25 мг/кг /сутки) + Макмирор (15мг/кг/сутки) – курс 7 дней; схема №5 – Рабепразол (10 мг/сутки) + Флемоксин-соллютаб (25 мг/кг /сутки) + Макмирор (15мг/кг/сутки) - курс 7 дней; схема №6 – Омепразол (20 мг 1 раз в сутки) + Амоксициллин (25 мг/кг/сутки) + Тинидазол (500 мг 2 раза в сутки) + Де-нол (4 мг/кг в сутки) - курс 7 дней. Все пациенты, независимо от применяемой схемы, получали пребиотик лактофильтрум с интервалом не менее 3 часов после приема медикаментов, входящих в схему.

Контроль эрадикации НР проводили прибором неинвазивной дыхательной диагностики- «HelicoSense» через 6 недель после окончания эрадикационной терапии.

Исследования показали, что максимальной эффективностью (85%) обладали схемы 5 (85%) и 6 (86,6%), а минимальной - 1 (66,3%) и 3 (66,6%). Выявлена положительная корреляционная зависимость между наличием в схеме препаратов: флемоксин-соллютаб ($r=0,5$, $p<0,05$), макмирор ($r=0,48$, $p<0,05$) и рабепразол ($r=0,6$, $p<0,05$) и успешной эрадикацией. Полученные результаты объясняются частой резистентностью к кларитромицину в российской популяции.

Следует отметить, что ни у одного пациента эрадикационная терапия не была прервана из-за выраженных побочных эффектов. Наиболее часто встречались тошнота, метеоризм, головная боль, диарея (13,3%-26,6%). При приеме Де-нола в 53,3% отмечено почернение языка.

Невысокую частоту побочных эффектов мы связываем с применением лактофильтрума на фоне эрадикационных схем.

Еще раз подчеркнем, что наши исследования показали, что эффективность эрадикации Нр у детей зависит не только от применяемых препара-

тов, но и от наличия сопутствующей герпетической инфекции. По-видимому, это обстоятельство требует проведения противовирусного лечения до

назначения эрадикационных схем. По данным Г.В. Волынец (2006), противовирусное лечение способствует исчезновению из крови аутоантител и значительному улучшению морфологического состояния СОЖ у детей.

В нашем исследовании у детей и подростков с ХГ отмечен высокий процент выявления функциональных заболеваний билиарного тракта (73,3% и 75,3%) что соответствует данным А.М. Запруднова (2009). Учитывая необходимость проведения многокомпонентной эрадикационной терапии при НР-ассоциированном ХГ, требующей также назначения пребиотиков, а иногда противогрибковых, противовирусных или иммуномодулирующих препаратов, лечение ДЖВП мы сочли целесообразным проводить физиотерапевтическими методами.

19. Эффективность лечения функциональных билиарных дисфункций методами сочетанной физиотерапии у детей с хроническим гастритом.

Известны способы лечения гиперкинетических ДЖВП, заключающиеся в воздействии на область правого подреберья методов электрофореза магния, кальция, гальванизации, а также ультразвука и низкочастотной магнитотерапии. Недостатками всех этих способов является невысокая эффективность. Несмотря на множество лечебных эффектов монофизиотерапии, клиническая практика показывает, что для достижения стойкой ремиссии или выздоровления необходимо применение сочетанных методов лечения, воздействующих на различные звенья патогенеза.

Сегодня накоплен большой опыт использования сочетанных физиотерапевтических методик для лечения целого ряда заболеваний. Учитывая многогранность патогенеза ДЖВП, патологически оправдано использование для их лечения сочетание физиотерапевтических методов с различным механизмом действия. Нами разработан новый метод лечения ДЖВП по гипертоническому типу - лекарственный электрофорез магния в магнитном поле (Патент РФ на изобретение №2261737) и метод сочетанного воздействия на правое подреберье аппаратов «Амплипульс-6» и «Вектор-1» (рац. предложение №1488) для лечения гипотонических ДЖВП.

Эффективность терапии была оценена у 80 детей с ХГД. Показано, что сочетанная физиотерапия ДЖВП у детей с НР+ХГД эффективна и позволяет уменьшить количество принимаемых медикаментов на фоне эрадикационной терапии. Сочетанные методы физиолечения ДЖВП у детей имеют преимущества перед традиционными (электрофорез с $MgSO_4$ при гипертонических ДЖВП и амплипульс при гипотонических ДЖВП), в

скорости купирования болевого и диспепсического синдромов и улучшения качественного состава желчи.

20. Новый алгоритм первичной диагностики и выбора тактики лечения и диспансерного наблюдения при ХГ у детей, основанный на концепции его гетерогенности.

Проведенные исследования позволили нам разработать новый алгоритм первичной диагностики и выбора тактики лечения и диспансерного наблюдения при ХГ у детей, основанный на концепции его гетерогенности. В качестве прототипа использованы рекомендации рабочей группы по изучению НР у детей и схемы диспансерного наблюдения детей с ХГ в амбулаторных условиях. Алгоритм представлен на рис. 7.

Использование данного алгоритма позволит усовершенствовать этиологическую диагностику ХГ у детей, своевременно выявлять группу риска по развитию атрофического ХГ и оптимизировать терапию ХГ у детей с целью профилактики атрофического ХГ у взрослых.

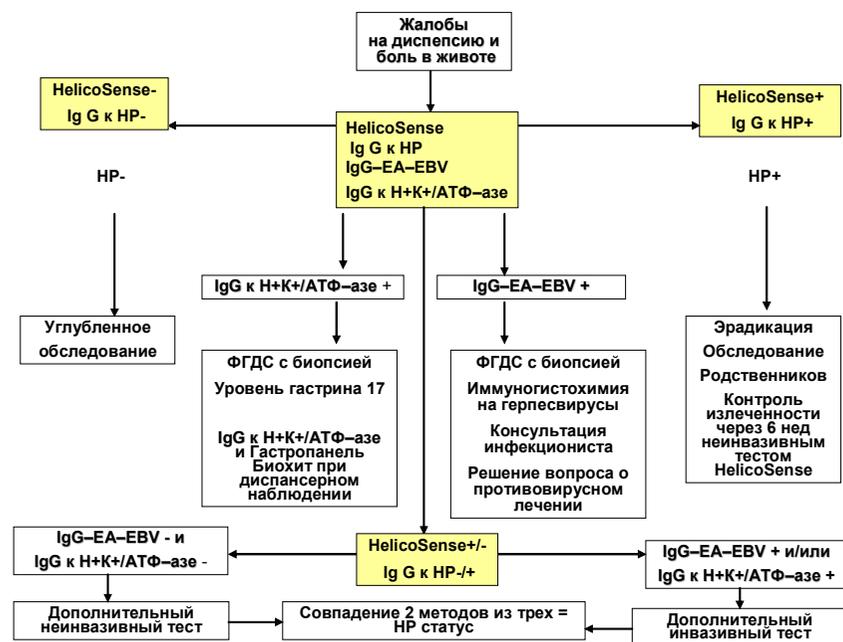


Рис. 7. Алгоритм первичной диагностики хронического гастрита у детей.

ВЫВОДЫ:

1. Метод дыхательной диагностики «HelicoSense» имеет высокую (94%) чувствительность и специфичность (86%) и может быть использован как для первичной диагностики НР-инфекции у детей и взрослых, так

и для контроля эрадикации. Сочетание метода «HelicoSense» с серологическим тестом наиболее информативно и оптимально для первичной неинвазивной диагностики НР.

2. Клиническая картина ХГ с возрастом характеризуется уменьшением частоты язвенноподобного и гастритического вариантов течения и нарастанием неопределенного болевого синдрома к пожилому возрасту наряду с прогрессированием сопутствующих заболеваний органов пищеварения и других органов и систем; различиями генотипов НР, встречающихся у детей и взрослых; разной структурой сопутствующих хронических инфекций и частотой поражения париетальных клеток аутоантителами. Гистологическая картина при ХГ во всех возрастных группах чаще всего выявляет активный гастрит с поражением обоих отделов желудка. С возрастом в СОЖ нарастает активность воспаления, прогрессируют расстройства микроциркуляции, фиброз стромы, атрофия желез и кишечная метаплазия. Атрофия желез СОЖ начинается уже в детском возрасте.

3. Частота хеликобактериоза при хроническом гастрите сравнима у детей и взрослых и составляет 63,8%-80%, при этом у детей и взрослых выявляются различные генотипы возбудителя. НР в качестве единственного инфекционного агента встречается редко, у 52% детей и у 40% взрослых хеликобактериоз сочетается с инфицированием герпесвирусами. Характер гастроэнтерологических жалоб у пациентов разного возраста сходен при разном НР-статусе и инфицированности герпесвирусами. Различия в клинике обусловлены наличием симптомов сопутствующих заболеваний. Функционально морфологические характеристики хронического гастрита зависят от наличия НР, сочетания НР с герпетическими инфекциями, сочетанием НР с энтеровирусными инфекциями и моноинфекции герпесвирусами.

4. Повышенный уровень антител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток желудка выявлен у 23,9% детей и 51,5% взрослых; антител к фактору Кастла - у 3,8% детей и 93,7% взрослых больных ХГ. Частота выявления и уровень аутоантител к H^+/K^+ -АТФазе и к фактору Кастла увеличиваются с возрастом и коррелирует с прогрессированием активности воспаления, нарушениями микроциркуляции, фиброзом стромы и атрофией желез СО тела желудка, а у взрослых пациентов - с прогрессированием гипо- и ахлоргидрии и развитием анемии. Применение разработанного нами вероятностного диагностического метода, основанного на оценке клиничко-ана-

мнестических и морфо-функциональных показателей повышает точность диагностики аутоиммунного хронического гастрита в доатрофическую стадию у детей.

- 41 -

5. К неблагоприятным прогностическим факторам прогрессирования аутоиммунного гастрита у детей и подростков относятся: наличие НР и неэффективная эрадикационная терапия, инфицированность ВЭБ и значительно повышенный уровень антител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток при первичном обследовании.

6. Эффективность современных эрадикационных схем у детей составляет 66,3%-85%, при этом имеется положительная корреляционная зависимость между наличием в схеме препаратов амоксициллин, нифуратель и рабепразол и положительным эффектом терапии и отрицательные корреляционные связи между инфицированностью ВЭБ и эффективностью эрадикации НР.

7. Высокий уровень базального гастрин-17 может быть использован в качестве раннего неморфологического маркера атрофии СО тела желудка при хроническом гастрите у пациентов разного возраста. Низкие показатели пепсиногена I, пепсиногена II и их соотношения свидетельствуют о выраженной атрофии СО тела желудка, что более характерно для взрослых больных. Низкий уровень базального гастрин-17 является маркером умеренно и значительно выраженной атрофии антрального отдела желудка.

8. Цитогенетические нарушения, выявляемый в эпителиоцитах СО тела желудка при хроническом гастрите не зависят от возраста и обусловлены инфицированностью СОЖ пилорическим хеликобактером.

9. Сочетанные методы физиолечения ДЖВП у детей с хроническим НР-ассоциированным гастродуоденитом у детей высоко эффективны и позволяют уменьшить количество принимаемых медикаментов на фоне эрадикации НР.

10. Применение разработанного нами алгоритма первичной этиологической диагностики хронического гастрита и тактики обследования детей с жалобами на диспепсию и боль в животе, позволяет своевременно выявлять группу риска по развитию атрофического гастрита и оптимизировать терапию хронического гастрита у детей с целью профилактики атрофического гастрита у взрослых.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для неинвазивной диагностики НР у лиц разного возраста в гастроэнтерологических отделениях детских и взрослых стационаров, поли-

клиниках, диагностических центрах, в практике семейных врачей и врачей частной практики следует применять прибор «HelicoSense».

2. Для ранней диагностики аутоиммунного гастрита в доатрофическую стадию у детей рекомендован вероятностный метод диагностики.

- 42 -

3. Для терапии гиперкинетических ДЖВП, сопутствующих хроническому гастриту, рекомендован новый способ лечения методом электрофореза магния в магнитном поле.

4. Для терапии гипокинетических ДЖВП, сопутствующих хроническому гастриту рекомендован новый способ лечения методом амплипульстерапии в магнитном поле.

5. В гастроэнтерологических отделениях детских и взрослых стационаров, поликлиниках, диагностических центрах рекомендовано использовать «Информационную систему поддержки принятия решений врача-гастроэнтеролога HelicoSense», включающую новый алгоритм первичной этиологической диагностики хронического гастрита и тактики обследования детей.

6. Для выявления начальных цитогенетических нарушений в эпителиоцитах тела желудка при хеликобактериозе у пациентов любого возраста целесообразно проведение дополнительного диагностического метода – микроядерного теста.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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: Матер. 6-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург - Гастро-2004». - 2004. - №2-3. - С.103.
2. Новикова В.П. Эффективность лекарственного электрофореза магния в магнитном поле в лечении детей с дискинезиями желчевыводящих путей по гипертоническому типу / В.П. Новикова, Т.П. Новикова, А.Г. Шиман, М.Ю. Вигурская // Матер. 3-го Российского конгресса: Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. - Москва, 26-28 октября 2004. - С.68.
3. 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 // Матер. 3-го Российского конгресса: Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. - М., 2004. - С.74.
4. 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.

5. Новикова В.П. Влияет ли НР-инфекция на мутагенез у детей? / Ю.С. Евстратова, В.П. Новикова, Л.В. Китаева, Л.Б. Гончарова, Е.А. Михеева // Матер. XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. Всероссийское совещание «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». - М., 2005. - С.255-256.

- 43 -

6. Новикова В.П. Антитела Н⁺К⁺/АТФ-азе париетальных клеток желудка и медленноперсистирующая герпетическая инфекция при хроническом гастрите у детей

/ В.П. Новикова, Ш. Абдул Саттар, В.В. Юрьев, О.А. Аксенов, Л.Б. Гончарова, С.В. Азанчевская // Медлайн-Экспресс. СПб., 2005. - №3(179). - С.33-35.

7. Новикова В.П. Возрастная динамика мутагенеза и НР-инфицированность / Ю.С. Евстратова, В.П. Новикова, Л.В. Китаева, Л.Б. Гончарова, И.А. Лоева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга: Матер. 7-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург - Гастро-2005». - №1-2. - 2005. - С.45.

8. Новикова В.П. Антитела Н⁺К⁺/АТФ-азе париетальных клеток желудка и медленноперсистирующая герпетическая инфекция у детей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - СПб., 2005. - №1-2. - С.89.

9. Новикова В.П. Особенности соматических заболеваний у пожилых людей, переживших в детстве длительный период голодания / Л.П. Хорошнина, О.Ю. Хочинская, Н.В. Жаворонкова, В.П. Новикова, Т.А. Кочергина, Е.М. Мельникова и др. // Вестник Санкт-Петербургской Государственной медицинской акад. им. И.И. Мечникова. - 2005. - №1. - С.223-226.

10. Новикова В.П. Хроническая вирусная инфекция Эпштейна-Барр у детей, имеющих высокий уровень антител к Н⁺К⁺/АТФ-азе 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 // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. - 2005. - №4. - С.78-80.

11. Новикова В.П. Клиническая оценка эффективности сочетанных физиотерапевтических методов в лечении билиарных функциональных расстройств у детей с НР-ассоциированным хроническим гастритом / В.Г. Радченко, А.Г. Шиман, В.П. Новикова, Т.П. Новикова, Л.П. Жукова // Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова. - 2005. - №2. - С.62-65.

12. 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 // Матер. XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. Всероссийское совещание «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». - М., 2005. - С.276-277.

13. Новикова В.П. 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: Матер. 7-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург - Гастро-2005». - 2005. - №1-2. - С.М45-46.

14. Новикова В.П. Применение газоанализатора «HelicoSense» для неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза / А.В. Козлов, Ю.С. Евстратова, В.П.

Новикова // Методические рекомендации. Комитет по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга. - СПб., 2005. -22 с.

15. Новикова В.П. Применение сочетанных методов физиотерапии в лечении функциональных билиарных дисфункций на фоне хронического гастродуоденита / В.П. Новикова, А.Г. Шиман, В.Г. Радченко, Т.П. Новикова / Метод. рекомендации. Комитет по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга. - СПб., 2005. - 10 с.

- 44 -

16. Новикова В.П. Морфологические особенности аутоиммунного гастрита у детей / В.П. Новикова, С.В. Азанчевская, Ю.С. Евстратова // Матер. XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. - М., 2006. - С.162.

17. Новикова В.П. Клинико-морфологические и иммунологические особенности хронических гастритов разной этиологии у детей / В.П. Новикова, Л.М. Починяева, Т.И. Бурцева, С.В. Азанчевская // Матер. XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. - М., 2006. - С.160-162.

18. Новикова В.П. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у пожилых людей, переживших в детстве алиментарную дистрофию / Л.П. Хорошнина, В.П. Новикова, Е.М. Агеенко, О.Ю. Хочинская, Ю.С. Евстратова и др. // Клинич. геронтология. - М., 2006. - Т.13. - С.9-11.

19. Новикова В.П. Газоанализатор «HelicoSense» как новое средство для диагностики хеликобактерной инфекции / А.В. Козлов, Ю.С. Евстратова, В.П. Новикова, Е.И. Ткаченко, О.Ю. Хочинская // Мед. техника. - М., Медицина, 2006. - Т.40. - №3. - С.44-46.

20. Novikova V.P. Inhaled air analyzer helicose - 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.

21. Новикова В.П. Герпетические инфекции при хроническом гастрите у лиц разного возраста / В.П. Новикова, О.А. Аксенов, Р.А. Насыров, В.А. Крулевский, Ю.С.Евстратова // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. - 2006. - №2. - С.117-120.

22. Новикова В.П. Молекулярно-генетические особенности HELICOBACTER PYLORI у детей старшего возраста, больных хроническим гастродуоденитом / Н.В. Барышникова, Ю.П.Успенский, В.П. Новикова, А.Н.Суворов, А.Г.Бойцов, Е.А. Оришак // Проблемы педиатрии. Матер. конф., посвященной 160-летию проф. А.А. Руссова.- СПб.,2006. - С.124-131.

23. Новикова В.П. Новая стратегия лечения билиарных дисфункций у детей / В.П. Новикова, В.Г. Радченко, Т.П. Новикова, М.Ю. Вигурская, Н.Г. Копылова // Матер. VI Всероссийского съезда физиотерапевтов. - СПб., 2006. - С. 224.

24. Новикова В.П. Хеликобактериоз и персистирующие инфекции при аутоиммунном хроническом гастрите у детей / В.П. Новикова, Ш. Абдул Сатар, В.В. Юрьев, О.А. Аксенов, Л.Б. Гончарова, С.В. Азанчевская // Детская гастроэнтерология. - М., 2006. - №4. - С.12-16.

25. Новикова В.П. Морфологические и ультраструктурные особенности аутоиммунного гастрита / В.П. Новикова, С.В. Азанчевская, В.Ф. Иванова // Здоровье и об-

разование в XXI веке. Матер. VII Международной научно-практической конф. - М.: РУДН, 2006. - С.27.

26. Новикова В.П. Диспансеризация больных с хроническими заболеваниями пищеварительной системы в детской поликлинике: Уч. пособ. (Гриф УМО) / И.Ю. Мельникова, В.П. Новикова // Учебно-методическое объединение по медицинскому и фармацевтическому образованию. - СПб., 2006. - 110 с.

- 45 -

27. Новикова В.П. Методы исследования кишечника у детей и подростков: Уч. пособ. (Гриф УМО) / И.Ю. Мельникова, В.П. Новикова // Учебно-методическое объединение по медицинскому и фармацевтическому образованию. - СПб., 2006. - 82 с.

28. Новикова В.П. Морфологические и ультраструктурные особенности хронического гастрита у лиц разного возраста, имеющих в сыворотке крови маркеры персистирующих герпетических инфекций / В.П. Новикова, В.А. Крулевский, С.В. Азанчевская, О.А. Аксенов, В.Ф.Иванова // Здоровье и образование в XXI веке. Матер. VII Международной научно-практической конференции. - М.: РУДН, 2006. - С.275.

29. Новикова В.П. Применение газоанализаторов серии «HELICOSENSE» для неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза. (Метод. рекоменд.) / А.В. Козлов, В.П. Новикова, Ю.С. Евстратова, А.Г. Акопян, Е.И. Ткаченко // Комитет по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга. - 2007. - 35 с.

30. Novikova V.P. lectures copybook (with disk about methods of objective examinations of children). Gastroenterology (Уч. пособ. для студентов) / V.V. Urjev, V.P. Novikova, A.Y. Puthkova, O. M. Tseh, S.V. Bogushevish // СПбГПМА. - СПб., 2007. - 49 с.

31. Новикова В.П. Этиологические особенности хронического гастроуденита (ХГД) у детей и подростков / В.П. Новикова, О.М. Цех, В.А. Крулевский, А.Н. Петровский, Е.Ю. Калинина // Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург-2008: Сб. матер. II Российского форума 27-28 марта 2008 г. - СПб., 2008. - С.173.

32. Новикова В.П. Новые возможности дыхательной диагностики хеликобактерной инфекции у детей / В.П. Новикова, Е.И.Алешина, Т.М. Григорян, Л.В. Китаева, Л.Б. Гончарова, А.В. Козлов // Областная детская клиническая больница: Клинико-диагностические и организационные проблемы: Сб. науч. трудов. - СПб., 2008. - Т4. - С.193-198.

33. Новикова В.П. Иммуногистохимическое определение герпес-вирусных антигенов в слизистой желудка / В.П. Новикова, В.А. Крулевский, А.Н. Петровский, В.Ф. Иванова // Рос. иммунол. журн. - М., 2008, - Т.2 (11), №2-3. - С.182.

34. Новикова В.П. Диагностика аутоиммунного гастрита в доатрофическую стадию / В.П. Новикова, С.В. Азанчевская, Н.М. Аничков, В.Ф. Иванова, А.О. Сидоркин // Рос. иммунол. журн. - М., 2008, - Т.2 (11), №2-3. - С.236.

35. Новикова В.П. Этиопатогенетические особенности аутоиммунного хронического гастрита / В.П. Новикова // Областная детская клиническая больница: Клинико-диагностические и организационные проблемы: Сб. науч. трудов. - СПб., 2008. - Т4. - С.163-179.

36. Новикова В.П. Вирусные антигены в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастроуденитом (ХГД) / В.П. Нови-

кова, В.А. Крулевский, А.Н. Петровский, В.Ф. Иванова, О.М. Цех // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, проктологии. - М., 2008. - Т.XVIII, №5. - С.33.

37. Новикова В.П. Морфо-функциональные особенности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хроническом гастроудените (ХГД) у пациентов разного возраста / В.П. Новикова, О.М. Цех, А.Н. Рудиченко, Е.Ю. Калинина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, проктологии. - М., 2008. - Т.XVIII, №5. - С.51.

- 46 -

38. Новикова В.П. Иммуногистохимическое выявление вирусных антигенов при хроническом гастроудените и множественном кариесе у детей / В.А. Крулевский, В.П. Новикова, А.Н. Петровский, Д.А. Кузьмина // Аллергология и иммунология. - 2008. - Т9, №3. - С.353.

39. Новикова В.П. Цитогенетические нарушения в буккальном и желудочном эпителии при хеликобактериозе у детей / В.П. Новикова, Л.В. Китаева, Ю.С. Евстратова, А.В. Иванов, Т.М. Григорян, С.В. Азанчевская // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. - 2008. - №1. - С.31-35.

40. Новикова В.П. Эпштейна-Барр вирусная инфекция при нехеликобактерном хроническом гастрите у лиц разного возраста / В.П. Новикова, В.А. Крулевский, А.Н. Петровский // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. - 2008. - №3. - С.87-90.

41. Новикова В.П. Методы диагностики хеликобактериоза : Уч. пособ. для врачей (Гриф УМО) / А.Г. Акопян, Н.В. Барышникова, Т.М. Григорян, Ю.С. Евстратова, А.В. Козлов, И.Ю. Мельникова, В.П. Новикова, Л.П. Хорошина, О.Ю. Хочинская // Учебно-методическое объединение по медицинскому и фармацевтическому образованию. - СПб., 2008. - 88 с.

42. Новикова В.П. Основные клинические симптомы и синдромы от педиатрии до гериатрии: Уч. пособ. для врачей и студентов (Гриф УМО) / В.И. Вишневский, В.П. Новикова, И.Ю. Мельникова, Л.П. Хорошина // Учебно-методическое объединение по медицинскому и фармацевтическому образованию. - СПб., 2008. - 94 с.

43. Новикова В.П. Применение газоанализаторов серии «HELICOSENSE» для неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза (Метод. рекоменд.) / под ред. В.П. Новиковой и А.В. Козлова // Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. - М., 2008. - 112 с.

44. Новикова В.П. Морфологические и ультраструктурные особенности аутоиммунного гастрита у детей / С.В. Азанчевская, В.П. Новикова, В.Ф. Иванова // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. - СПб., 2008. - №4. - С.97-100.

45. Новикова В.П. Клинико-морфологические особенности НР-неассоциированного хронического гастрита у пациентов разных возрастных групп / А.Н. Петровский, В.П. Новикова, С.В. Азанчевская, А.О. Сидоркин // Ученые записки СПбГМУ им. И.П.Павлова - СПб., 2008. - Т.15, №4. - С.48-51.

46. Новикова В.П. Хронический гастрит и гастроуденит у детей / Л.Н. Цветкова, И.Ю. Мельникова, В.П. Новикова // Педиатрия + CD. Национальное руководство. Т.1. Под ред. А.А. Баранова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - С.711-722.

47. Новикова В.П. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) вызывает цитогенетические нарушения в желудочном эпителии у детей / В.П. Новикова, В.А. Крулевский, Л.В. Китаева, А.Н. Петровский // Материалы XVI Конгресса детских гастроэнтерологов России: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. - М., 2009. - С.270-271.

48. Новикова В.П. Связь морфологических особенностей париетальных клеток желудка с концентрацией аутоантител к H^+/K^+ -АТФазе при хроническом гастрите / С.В. Азанчевская, В.Ф. Иванова, В.П. Новикова, Н.М. Аничков, П.В. Антонов // Арх. патологии. - М., 2009. - №.1. - Т.71. - С.18-23.

49. Новикова В.П. Особенности хронического гастрита в разном возрасте / В.П. Новикова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - СПб., 2009. - №.2-3. - С.61.

- 47 -

50. Новикова В.П. Лямблиоз и сопутствующие инфекции у детей при хроническом гастродуодените / В.П. Новикова, И.Ю. Мельникова, Е.Ю. Калинина, В.А. Крулевский, Е.А. Осмаловская, М.М. Горюнова, О.М. Цех // Матер. XVI Конгресса детских гастроэнтерологов России: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. - М., 2009. - С.271-272.

51. Новикова В.П. Неморфологические маркеры атрофии слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у детей / В.П. Новикова, С.В. Азанчевская, Н.М. Аничков, А.О. Сидоркин // Матер. XVI Конгресса детских гастроэнтерологов России: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. - М., 2009. - С.192-193.

52. Новикова В.П. Показания к противовирусной и иммуномодулирующей терапии хронического гастродуоденита у детей / В.П. Новикова, И.Ю. Мельникова, М.М. Горюнова, В.А. Крулевский, Е.Ю. Калинина // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии: Матер. X международного конгресса, посвященного 100-летию со дня рождения академика АМН А.Д. Адо. - Казань, 2009. - С.375-376.

53. Новикова В.П. Запоры у детей / И.Ю. Мельникова, В.П. Новикова, Н.Б. Думова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 137 с.

54. Новикова В.П. Заболевания органов пищеварения / В.П. Новикова // Детские болезни: учебник / под ред. проф. И.Ю. Мельниковой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т.2. - С.280-346.

55. Новикова В.П. Пат. 2261737 РФ. Способ лечения гиперкинетических дискинезий желчевыводящих путей / А.Г. Шиман, В.Г. Радченко, Т.П. Новикова, В.П. Новикова; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования» Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». - Приоритет от 05.05. 2004 г. заяв. №2004113679, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 октября 2005 года.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

G-17	-	гастрин-17
PGI	-	пепсиноген-I
PGII	-	пепсиноген II
ВЭБ	-	вирус Эпштейна-Барр
ДГКБ	-	детская городская клиническая больница
ДГП	-	детская городская поликлиника
ДЖВП	-	дискинезия желчевыводящих путей
КДЦ	-	консультативно-диагностический центр
НР	-	<i>Helicobacter pylori</i>
СПб	-	Санкт-Петербург
СО	-	слизистая оболочка
СОДП	-	слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки

СОЖ	-	слизистая оболочка желудка
ХГ	-	хронический гастрит
ХГД	-	хронический гастродуоденит
ХНЗЛ	-	хронические неспецифические заболевания легких.
ХПН	-	хроническая почечная недостаточность
ЮЗАО	-	юго-западный административный округ

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/