

На правах рукописи

ПЕТРОВСКИЙ
Андрей Николаевич

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
НР-НЕАССОЦИИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА
У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

14.01.28 – гастроэнтерология
14.03.02 – патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2011

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук

доцент

член-корреспондент РАМН,

заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук

профессор

Новикова Валерия Павловна

Аничков Николай Мильевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

профессор

вич

доктор медицинских наук

профессор

Гриневич Владимир Борисович

Насыров Руслан Абдуллаевич

Ведущая организация:

Государственное учреждение здравоохранения г. Москвы «Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии» департамента здравоохранения г. Москвы.

Защита состоится «28_» апреля 2011 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 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).*

Автореферат разослан « _____ » _____ 2011 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Л.А. Соколова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

За последнее десятилетие отмечено увеличение частоты заболеваемости хроническим гастритом (ХГ), которая составляет в популяции 22,4% (Романович И.К., 1998; Аруин Л.И. и др., 1998). По данным различных авторов, частота хронических гастритов, неассоциированных с НР, в разных странах колеблется в пределах 30% – 50% у детей (Приворотский В.Ф., 2005, Цветкова Л.Н. и др., 2009, Alborzi A., 2006,) и около 10% у взрослых (Исаков В.А., Домарадский И.В., 2003, Лазебник, Л.Б., 2010). Часто этиология этих заболеваний остается неуточненной и диагностируется идиопатический хронический гастрит.

В последние годы возродился интерес к аутоиммунному хроническому гастриту, предложены морфологические критерии его диагностики в доатрофическую фазу (Аруин Л.И., 2001, В.П. Новикова 2004). Изучаются триггерные факторы запуска аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке (СО) желудка, причем роль триггеров отводится вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ, EBV) (Волынец Г.В., Хавкин А.И., 2004, Новикова В.П. и др., 2005). Появляются работы, посвященные изучению механизмов развития гастритов герпесвирусной этиологии. (Нелюбин В.Н., 2011, Gonelli A., Voccia S., Boni M. et al. 2001; Ogata T, Yoshimura A, Kurihara Y, et al. 2002; Tsamakidis K., Panotopoulou E., Demitroulopoulos D. et al., 2005) В то же время морфологические особенности вирусных гастритов и методы их диагностики в возрастном аспекте не изучены.

Известно, что частота аутоиммунного хронического гастрита увеличивается с возрастом (Аруин Л.И., 2001). Вопросы этиологии, патогенеза, клинико-морфологических особенностей аутоиммунного гастрита у детей изучены недостаточно.

Аутоиммунный хронический гастрит является одним из вариантов атрофического гастрита (Аруин Л.И., 2001). В последние годы отмечено широкое распространение атрофических гастритов, неполной кишечной метаплазии и дисплазии эпителия, т.е. предопухолевых состояний и изменений, которые сопровождаются значительным риском возникновения неопластической трансформации слизистой оболочки желудка (Аруин Л.И. и др., 1998; Василенко И.В. и др., 2001). Заслуживает также внимания тот факт, что у 40–60 % взрослых данного профиля истоки заболевания находятся в детском возрасте (Shubert M.L., Marhlouf G.H., 1991), наблюдается тенденция к утяжелению его течения (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,), в том числе, атрофических поражений тела желудка у детей. В то же время прогностическая значимость атрофических гастритов тела желудка в аспекте канцерогенеза у детей не изучена.

У взрослых пациентов предложен микроядерный тест на основе цитогенетических нарушений и ядерных аномалий, позволяющий формировать группы риска по онкологическим заболеваниям желудка (Rosin, 1992; Белоусова Л.Н., 2003). У детей таких исследований не проводилось.

В настоящее время с целью оптимизации лечения весьма актуальной является ранняя точная этиологическая диагностика хронического нехеликобактерного гастрита в детском и юношеском возрасте, до появления морфологических признаков атрофии.

Цель исследования. Определить этиопатогенетические и клинико-функциональные особенности НР-неассоциированного хронического гастрита в разных возрастных группах.

Задачи исследования:

1. Описать возрастные клинические особенности хронического гастрита, неассоциированного с *Helicobacter pylori*.
2. Выявить возрастные морфологические особенности хронического гастрита, неассоциированного с *Helicobacter pylori*.
3. Оценить роль вируса Эпштейна-Барр в генезе морфологических, функциональных и аутоиммунных изменений слизистой оболочки желудка у лиц с НР-неассоциированным хроническим гастритом в различных возрастных группах.
4. Проанализировать показатели мутагенеза, как предиктора канцерогенеза в разных возрастных группах при НР-неассоциированном хроническом гастрите.
5. Оптимизировать этиологическую диагностику хронического гастрита - апробировать новый аппарат для дыхательной диагностики отсутствия хеликобактериоза у лиц разных возрастных групп.

Научная новизна. Впервые прослежена динамика морфо-функциональных и цитогенетических изменений при НР-неассоциированном хроническом гастрите, начиная с детского возраста и показана их зависимость от наличия антипариетальных аутоантител в сыворотке крови больных.

Впервые, на основании комплексного (серологического и иммуногистохимического) обследования установлена частота выявления маркеров ВЭБ-инфекции при НР-неассоциированном хроническом гастрите у детей и взрослых.

Впервые продемонстрировано влияние ВЭБ-инфекции на частоту выявления морфологических и цитогенетических изменений, а также на уровень антипариетальных аутоантител при НР-неассоциированном хроническом гастрите у лиц разного возраста.

Впервые разработан способ дифференциальной диагностики герпетических поражений слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта и пульпы зуба у пациентов разных возрастных групп.

Практическая значимость. Предложено проведение иммуногистохимической диагностики ВЭБ-инфекции в слизистой оболочке желудка во всех возрастных группах для уточнения вирусной этиологии НР-неассоциированного хронического гастрита.

Внедрен в практическое здравоохранение способ дифференциальной диагностики герпетических поражений слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта и пульпы зуба.

Предложено проведение иммунологических проб с определением аутоантител к H^+/K^+ АТФазе париетальных клеток желудка и аутоантител к фактору Кастла во всех возрастных группах для диагностики аутоиммунного хронического гастрита и оценки его прогностической значимости.

Для выявления начальных проявлений мутагенеза в эпителиоцитах тела желудка при НР-неассоциированном хроническом гастрите вирусной этиологии у лиц разного возраста рекомендовано проведение дополнительного диагностического метода – цитогенетического.

Внедрен в практическое здравоохранение прибор неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза - «HelicoSense», имеющий высокую специфичность.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Клинико-функциональные особенности и эндоскопическая картина при НР-неассоциированном хроническом гастрите характеризуются потерей типичности болевого синдрома, нарастанием гипо- и ахлоргидрии, увеличением частоты выявления и повышением уровня антипариетальных аутоантител, прогрессированием атрофических изменений в слизистой оболочке желудка с возрастом.

2. Морфологическая картина при НР-неассоциированном хроническом гастрите характеризуется нарастанием нейтрофильной и выраженной лимфоцитарной инфильтрации, усилением расстройств микроциркуляции, прогрессированием деструктивных и атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, при этом морфологические изменения коррелируют с наличием у пациентов ВЭБ в слизистой оболочке желудка.

3. Морфологические, клинические и функциональные показатели у больных всех возрастов при НР-неассоциированном хроническом гастрите тесно связаны с наличием антипариетальных аутоантител и аутоантител к фактору Кастла.

4. Количество цитогенетических нарушений в эпителиоцитах слизистой оболочки желудка (неморфологических предикторов мутагенеза и канцерогенеза) зависит от наличия ВЭБ в слизистой оболочке желудка, но не зависит от возраста пациента.

Личный вклад автора. Автором составлен дизайн исследования (план и алгоритм) и проведен анализ комплексного обследования 110 больных с хроническим гастритом, неассоциированным с *Helicobacter pylori*, разного возраста. Автор принимал участие в клиническом обследовании пациентов, определении НР-статуса с помощью прибора «HelicoSense» и проведении иммунологического обследования пациентов. Лично автором проведены морфологическая оценка СО желудка и иммуногистохимическое обследование пациентов. С помощью программы Statistica for Windows (версия 6.0) осуществлен статистический анализ полученных данных.

Апробация работы. Основные положения диссертации заслушаны, обсуждены и одобрены на совместном заседании кафедры патологической анатомии и проблемной комиссии СПбГМА им И.И. Мечникова 08 ноября 2010 г., на научной конференции «Объединенный иммунологический форум» (Санкт-Петербург, июнь 2008 г.), на 11-м Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2009»; на XVI конгрессе детских гастроэнтерологов России «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей», Москва (2009); на заседании общества детских гастроэнтерологов СПб Диреал 28 апреля 2010 года, на IV Российском форуме «Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург».

бург – 2010», на Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные проблемы педиатрической науки и практики» (Курск, 2010). Представлен стендовый доклад на Иммунофоруме-2008.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного 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 патологической анатомии ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова и включены в план тематических занятий со студентами, врачами-интернами, клиническими ординаторами, слушателями факультета дополнительного профессионального образования. Также результаты исследования используются в работе патологоанатомических отделений ГБ №2, больницы Святого Георгия и ГУ «Северо-западный окружной медицинский Центр МЗ и СЗ РФ».

Комитетом по Здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга утверждена новая медицинская технология «Дифференциальная диагностика герпетических поражений слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта и пульпы зуба» (2008г.). Получено удостоверение №1779 на рационализаторское предложение «Способ дифференциальной диагностики герпетических поражений слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта и пульпы зуба» от 29.05.2008г и патент 2401072 Российская Федерация, МПК А61В 10/02; G01N 1/28 (заявитель и патентообладатель ГОУВПО "СПбГМА им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и соц. развитию" - 2009100510; заявл. 11.01.09; опубл. 10.10.10, Бюл. 28).

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 23 рисунками. Библиография включает 312 источников, из которых 173 – иностранных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика обследованных пациентов

Обследование проводилось на трех клинических базах: КДЦ для детей № 2 ГУЗ «Поликлиника №23», кафедра пропедевтики внутренних болезней (ПВБ) с курсом гастроэнтерологии и эндоскопии СПбГМА им. И.И. Мечникова, больница № 46 г. Санкт-Петербурга. Пациенты отбирались для исследования методом случайной выборки при установлении эндоскопическим способом диагноза хронический гастрит. В последствие, при отсутствии подтверждения диагноза хронического гастрита морфологическим методом, пациенты из обследования исключались. Все пациенты не были инфицированы НР. Критерием отсутствия хеликобактериоза явилось совпадение отрицательных результатов бактериологического, серологического, цитологического, гистологического методов исследования и уреазного теста (Хелпил-тест). В исследование не включались лица, имеющие сопутствующие аутоиммунные заболевания, хронические неспецифические заболевания легких и кишечника, язвенную

болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак желудка. 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.

Обследовано 110 больных в возрасте от 6 до 80 лет. Они были разделены на две группы. Первая группа (I) состояла из 82 детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст $12,86 \pm 0,54$), вторая группа (II) была представлена 28 взрослыми в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст $57,5 \pm 4,73$).

Обязательный комплекс диагностических методов

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. Оценка функционального состояния слизистой оболочки желудка проводилась с помощью суточного мониторинга прибором «Гастроскан-24», (НПО «Исток-Система»). Всем больным проводилась фиброгастродуоденоскопия на аппарате «Olympus» (Япония) типа GIF Q 30 по традиционной методике. В ходе эндоскопического исследования выполнялась прицельная биопсия слизистой оболочки желудка со взятием двух биоптатов из тела желудка (средняя треть тела по передней и задней стенкам) и двух биоптатов из антрального отдела желудка (на 2 см. от привратника по большой и малой кривизнам) с обязательной маркировкой материала.

Материал фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина в течение 12–24 часов, заливался в парафин по общепринятой методике под контролем правильности ориентации биоптата для исключения возможности поперечных или тангенциальных срезов. Изготавливались серийные парафиновые срезы (от 20 до 30 с каждого биоптата) толщиной 3 – 5 мкм.

Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизона (для выявления коллагена), альциановым синим при pH 1,0 (для обнаружения гликозаминогликанов), проводилась реакция ШИК (для выявления гликопротеидов), проводилась окраска по методу Романовского-Гимза (для выявления НР) и толуидиновым синим (для верификации клеток инфильтрата).

Морфологическая оценка биоптатов из СО тела и антрального отдела желудка проводилась по стандартной визуально-аналоговой шкале.

Всем пациентам проводилось иммуногистохимическое исследование биоптатов СОЖ. В качестве первых антител использовали моноклональные антитела к латентному мембранному протеину вируса Эпштейна-Барр (производство ДАКО). В качестве позитивного контроля использовалась ткань лимфомы Ходжкина, в качестве негативного – блокирующая сыворотка. Из исследования исключались пациенты, имеющие микст-инфекцию другими вирусами герпетической группы, что диагностировалось с помощью разработанного нами способа дифференциальной диагностики герпетических поражений слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта и пульпы зуба, Патент 2401072 Российской Федерации.

Цитологические исследования проводились в ЦНИЛ СПбГМА им. И.И. Мечникова под руководством с.н.с., к.б.н. Л.В. Китаевой. Для окраски мазков использовался краситель азур-эозин по Романовскому в разведении 1:10 с экспозицией 3 минуты и по Стивиду. При микроскопии проводился микроядерный тест и идентификация НР.

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

Серологическая диагностика НР проводилась 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 - газо-анализатора 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. Антитела IgG-EA-EBV и IgM-NA-EVN 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. Исследования проводили в иммунологической лаборатории НИИДИ (зав. лаб. – д.м.н., проф. В.А. Аксенов). Пациенты обследовались по единому протоколу, дизайн которого отображен на рис. 1.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

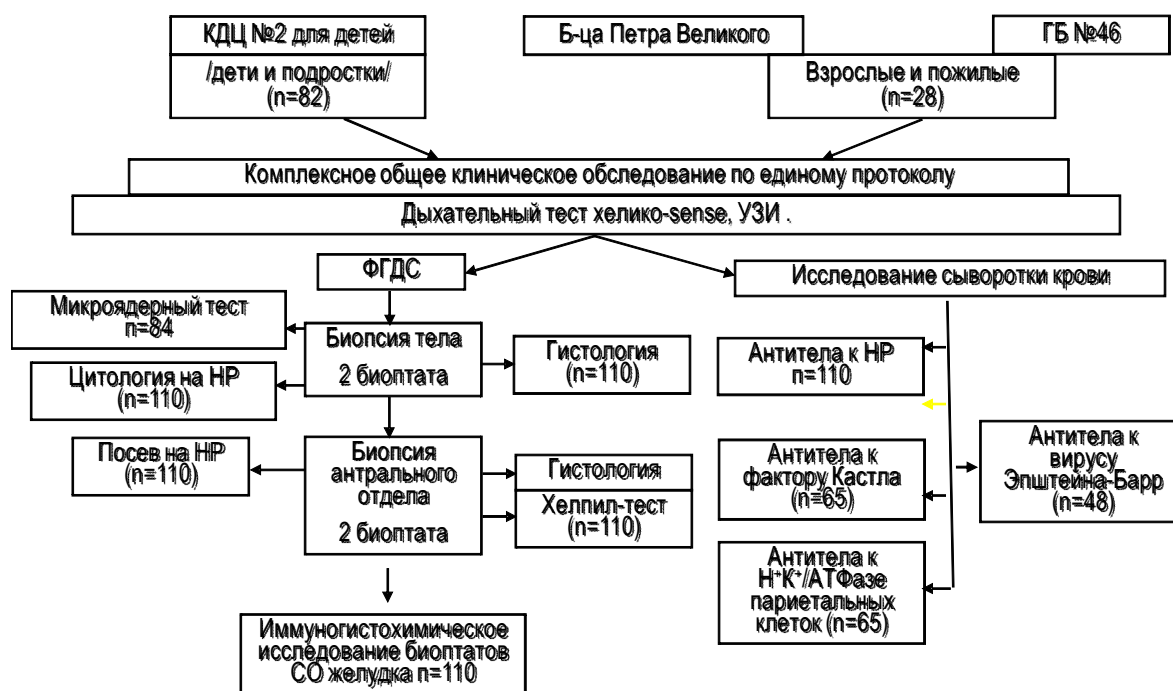


Рис.1. Дизайн исследования.

Статистические методы

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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Неинвазивный метод диагностики хеликобактериоза прибором «HelicoSense»

В ходе проведенных клинических испытаний прибора «HelicoSense» (HS) для неинвазивной диагностики НР, получены следующие результаты: прибор диагностирует отсутствие НР-инфекции в 86,7% случаев у детей и в 85,5% у взрослых. Метод является точным, неинвазивным, простым в исполнении, не требует высокой квалификации персонала, экспрессным (выполняется в течение 10 минут), безопасным и комфортным для обследуемого пациента (используется мочевины нормального изотопного состава, исключен контакт пациентов с прибором и т.о. исключается

инфицирование следующих пациентов). Показатели прибора сопоставимы с инвазивными способами диагностики ($p < 0,05$) (рис. 2).

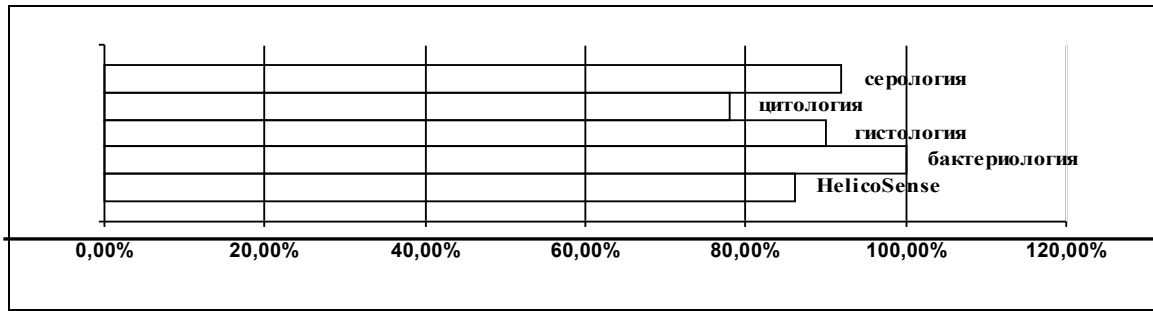


Рис. 2. Возможности разных методов диагностики отсутствия хеликобактериоза у обследованных лиц.

2. Жалобы и особенности анамнеза у больных разного возраста, страдающих НР-неассоциированным хроническим гастритом.

Анализируя анамнестические данные, выявленные в нашем исследовании, мы отметили высокий процент (52 %) детей, болеющих НР-неассоциированным хроническим гастродуоденитом (имеющих гастритические жалобы) более трех лет, начиная с 6 - 8 лет. У большинства взрослых лиц (53%) длительность анамнеза также составляла более трех лет, в то же время они чаще всего отмечают начало заболевания со школьных или студенческих лет (14 – 19 лет).

Нами обнаружено, что в анамнезе у детей с высокой частотой выявлялись отягощенная наследственность по гастропатологии (74,3 %), частые простудные заболевания (56,1 %), перенесенные острые кишечные инфекции (32,9 %) и глистные инвазии (23,2 %), раннее искусственное вскармливание (30,4 %), пищевая аллергия (32,9 %), гипотрофия на первом году жизни (23,2 %). Обращает на себя внимание, что у одного и того же ребенка чаще всего выявлялось в среднем не менее двух неблагоприятных факторов анамнеза.

Взрослые и пожилые пациенты появление жалоб или обострение заболевания связывали с неправильным режимом питания, со стрессовыми факторами, курением, употреблением алкогольных напитков, наличием профессиональных вредностей, а лица старше 65 лет – с продолжительным приемом лекарственных средств по поводу сопутствующих заболеваний, с длительным голоданием во время блокады Ленинграда. Реже, чем у детей отмечалась отягощенная наследственность по гастропатологии (21,6 %); чаще – оперативные вмешательства на органах брюшной полости (1,2 % и 14,4 %, $p < 0,05$), в т.ч. – холецистэктомия (0% и 7,2 %, $p < 0,05$).

Наши исследования показали, что с возрастом при НР-неассоциированном ХГ происходит нивелирование характера болевого синдрома ($p < 0,05$). У детей преобладали гастритический (42 %) и язвенноподобный варианты (41 %) течения заболевания. С возрастом боли становились менее выраженные, во II группе преобладал неопределенный болевой синдром. Гастритические жалобы с тяжестью или дискомфортом в эпигастральной области после еды отмечались у 33 % взрослых пациентов. Различия в структуре болевого синдрома между изучаемыми группами достоверны ($p < 0,05$). Выявлена корреляционная зависимость между возрастом и каждым из типов болевого синдрома: отрицательные корреляционные связи при язвенноподобном $r = -0,28$ и гастритическом $r = -0,29$, и положительная при неопределенном вари-

анте течения $r = 0,4$ ($p < 0,05$). Считается, что нивелирование болевого синдрома с возрастом связано с развитием пангастрита.

У детей достоверно чаще, чем у взрослых, болевой синдром отмечался в эпигастриальной области (45,9 % и 18 %, $p < 0,05$). В то же время среди взрослых пациентов отмечено увеличение числа пациентов, которые не предъявляли жалобы на боли в животе (14,7 % и 50 %, $p < 0,05$). Высокая частота отсутствия болевого синдрома у взрослых пациентов лишний раз подтверждает современную точку зрения на критерии диагностики ХГ (не клинические, а морфологические).

У детей чаще, чем у взрослых, встречались диспепсические жалобы на рвоту (23,2 % и 3,6 %, $p < 0,05$) и неустойчивый стул (30,4 % и 7,2 %, $p < 0,05$). Высокая частота неустойчивого стула у детей на фоне одинаковой частоты глистно-паразитарных инвазий во всех изучаемых группах, по нашему мнению, связана с вегетативным дисбалансом, играющим существенную роль в генезе моторных нарушений ЖКТ в детском и подростковом возрасте. Этими же причинами можно объяснить более высокую частоту встречаемости рвоты у детей.

Разная частота гастроэнтерологических жалоб у пациентов разных возрастных групп может быть связана также с различиями в структуре сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта в разном возрасте. Так, полученные нами данные свидетельствуют о более высокой частоте сопутствующих функциональных нарушений желчевыводящих путей у детей (67,1 % и 32,2 % соответственно, $p < 0,05$) и утяжелении патологии гепатобилиарной системы у взрослых: нарастании частоты выявления хронического холецистита (1,2 % и 32,2 % соответственно, $p < 0,05$) и желчно-каменной болезни (0 % и 25 % соответственно, $p < 0,05$). У взрослых отмечалось наибольшее количество случаев выявления сопутствующего панкреатита (6,1 % и 50 %, $p < 0,05$) и хиатальной грыжи (0 % и 14,4 %, $p < 0,05$). С возрастом отмечалось появление геморроя с частотой 21,6%, у детей геморроя не отмечалось ни у одного пациента ($p < 0,05$). У 3 пожилых лиц были выявлены полипы двенадцатиперстной кишки (11,6 %, $p < 0,05$).

Среди патологии других органов и систем гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца выявлялись только среди взрослых, причем с очень высокой частотой (64,5 %). При этом клинически в группе взрослых пациентов достоверно нарастала частота кардиалгий и сердцебиений (от 7,2 % до 53,6 %, $p < 0,05$). Существенно увеличивалась с возрастом частота заболеваний мочевыделительной системы (26,8 % и 64,5 %, $p < 0,05$), отмечалось нарастание анемии от 6,1 % до 32,2 % ($p < 0,05$). Лишь у 2 пациентов старше 65 лет отмечался гиперхромный характер анемии и диагностирована V_{12} -дефицитная анемия. В остальных случаях анемия носила нормохромный, реже гипохромный характер. Частота сахарного диабета также нарастала с возрастом (0 % – у детей и подростков, 10,9 % – у взрослых, $p < 0,05$). Заболевания центральной нервной системы в обеих группах встречались одинаково часто, однако в детском возрасте преобладали астеновегетативный синдром и последствия черепно-мозговой травмы, а у взрослых нарушения мозгового кровообращения, особенно у пожилых пациентов.

При этом у взрослых нередко симптомы других тяжелых заболеваний преобладали над симптомами хронического гастродуоденита и делали клиническую картину гастрита более неопределенной.

3. Особенности объективного статуса у больных разного возраста, страдающих НР-неассоциированным хроническим гастритом.

При объективном обследовании обращала на себя внимание высокая частота различных нарушений трофологического статуса среди детей и подростков. Так дети, достоверно чаще, чем взрослые, имели различные нарушения питания: белково-калорийную недостаточность (24 % и 10,9 %, $p < 0,05$) и ожирение (23,2 % и 10,9 %, $p < 0,05$). Выявленные нарушения трофологического статуса, по нашему мнению, могли быть связаны с крайне неудовлетворительным питанием современных школьников, что было продемонстрировано в работах отечественных педиатров.

Анализируя объективные данные, мы отмечали высокий процент пальпаторной болезненности верхних отделов живота в группе детей, особенно при пальпации эпигастральной области (74,3 % и 43,2 %, $p < 0,05$) и пилородуоденальной зоны (43,9 % и 14,4 %, $p < 0,05$), что достоверно выше, чем у взрослых. Возрастная динамика выявленного при пальпации живота болевого синдрома и субъективных жалоб на боли в животе были аналогичны, что значительно облегчало возможность топической диагностики воспалительного процесса у детей.

Нами выявлены возрастные особенности кислотообразующей функции желудка: в группе подростков преобладала гиперацидность (64,5 % и 32,2 %, $p < 0,05$), тогда как в группе взрослых пациентов нарастала частота гипоацидности (6,1 % и 16,6 %, $p < 0,05$), и, особенно, анацидности (0 % и 32,2 %, $p < 0,05$). Нормацидность выявлялась с одинаковой частотой в обеих группах ($p > 0,05$).

4. Иммуногистохимическое выявление вируса Эпштейна-Барр в СО желудка при хроническом НР-неассоциированном гастрите у пациентов разных возрастных групп.

Иммуногистохимическое выявление ВЭБ в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите у пациентов разных возрастных групп выявило, что антигены ВЭБ в слизистой оболочке желудка (СОЖ) обнаружены у 70 % детей и 50 % взрослых ($p > 0,05$). У всех пациентов антигены выявлялись и в фундальном и в антральном отделах, причем выраженность экспрессии антигенов в обоих отделах желудка была одинакова. На рис. 3 представлена выраженность экспрессии вирусных антигенов у пациентов, страдающих хроническим нехеликобактерным гастритом.

Как следует из рисунка, у детей чаще, чем у взрослых, отмечалась умеренная экспрессия антигена в слизистой оболочке желудка; выраженная экспрессия антигена чаще выявлялась у взрослых. Антигены вируса Эпштейна-Барр в слизистой оболочке желудка имели преимущественно периваскулярное расположение; встречалась также внутриклеточная и периневральная локализация вируса.

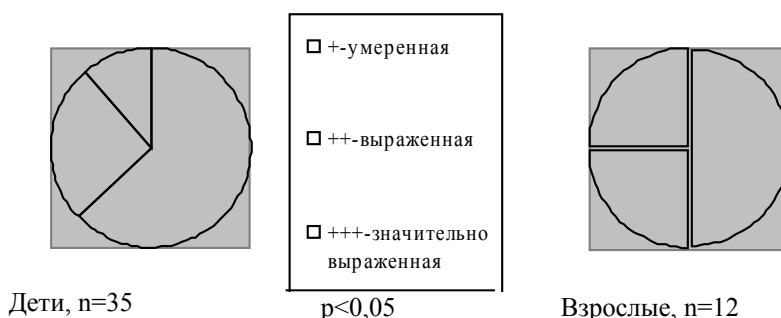


Рис. 3. Выраженность экспрессии антигенов ВЭБ у лиц разного возраста, страдающих хроническим нехеликобактерным гастритом.

У ВЭБ-инфицированных детей достоверно чаще, чем у детей неинфицированных ВЭБ диагностированы хронический тонзиллит (50% и 16,6%, $p < 0,05$), гепатомегалия (22,8% и 0%, $p < 0,05$), микрополиадения (16,7% и 0%, $p < 0,05$). Частота гепатомегалии, микрополиадении и хронического тонзиллита у взрослых больных не зависела от инфицированности ВЭБ. И у детей, и у взрослых клиническая картина, характер кислотообразования при НР-негативном хроническом гастрите не зависели от инфицированности ВЭБ.

5. Иммунологические особенности у больных разного возраста, страдающих НР-неассоциированным хроническим гастритом.

Обследовано 36 детей и подростков (средний возраст $12,4 \pm 0,3$ лет) и 12 взрослых и пожилых пациентов (средний возраст $58,6 \pm 1,6$ лет). Всем обследованным определяли антитела IgG–EA–EBV и IgM–NA–EBN. Установлено, что антитела IgG EA к ВЭБ, свидетельствующие об активной репликации вируса, выявлены у 26 детей (72%). Антитела к ВЭБ класса IgG M, характерные для острой стадии болезни, не обнаруживались ни у одного ребенка. В то же время у взрослых пациентов антитела к ВЭБ обнаруживались лишь у 4 обследованных (33,3%), что достоверно реже, чем у детей ($p < 0,05$), причем у 2 больных выявлялись антитела класса IgG M, а у других двух -антитела IgG EA. В целом же, с возрастом маркеры ВЭБ выявлялись реже: выявлены отрицательные корреляционные связи между возрастом и частотой обнаружения антител IgG EA ВЭБ ($r = -0,4$; $p < 0,05$). Частота иммуногистохимического выявления вируса Эпштейна-Барр в слизистой оболочке желудка совпадала с частотой серологического обнаружения антител к ВЭБ как у детей (70% и 72%, $p > 0,05$), так и у взрослых (50% и 33,3%, $p > 0,05$).

У 47 детей и 18 взрослых пациентов с хроническим гастритом, неассоциированным с НР, проводилось выявление аутоантител к H^+/K^+ АТФазе париетальных клеток желудка и к фактору Кастла (табл. 1). У большинства обследованных (50 % и 78,8 %, $p > 0,05$) уровень аутоантител к H^+/K^+ АТФазе париетальных клеток слизистой оболочки желудка не превышал нормальных величин, умеренно повышенный уровень антител встречался у 13,7% - 11% обследованных, $p > 0,05$. Значительное повышение аутоантител достоверно чаще выявлялось у взрослых (8,5% и 39%, $p < 0,05$). Частота встречаемости значительного повышения уровня аутоантител к H^+/K^+ АТФазе париетальных клеток желудка имела положительную корреляционную взаимосвязь с возрастом пациентов ($r = 0,23$; $p < 0,05$), частота же выявления умеренного повышения имело недостоверную обратную корреляционную связь ($r = - 0,06$, $p > 0,05$).

Таблица 1.

Частота выявления антител к H^+/K^+ АТФазе париетальных клеток желудка у пациентов с НР-неассоциированным хроническим гастритом разного возраста

Уровень аутоантител к H^+/K^+ АТФазе	n, %			
	I группа (n=47)	II группа (n=18)	Всего (n=65)	P
В пределах нормы (<10 у.е./мл.)	37 (78,8 %)	9 (50 %)	46 (71,9 %)	$p > 0,05$

Умеренно повышенный (10–20 у.е./мл.)	6 (13,7 %)	3 (11 %)	9 (13,8 %)	p>0,05
Значительно повышенный (>20 у.е./мл.)	4 (8,5 %)	6 (39 %)	10 (14,3 %)	p<0,05

Средний уровень аутоантител к H⁺/K⁺АТФазе париетальных клеток желудка в группе детей составил 8,86±0,06 у.е./мл., у взрослых он был равен 26,45±0,71 (p<0,05). Количество аутоантител имело положительную корреляционную связь с возрастом пациента (r = 0,16, p<0,05).

Проводя корреляционный анализ между уровнем кислотности и уровнем аутоантител к H⁺/K⁺АТФазе париетальных клеток слизистой оболочки желудка у детей и подростков, мы не выявили достоверной взаимосвязи между изучаемыми признаками (r = -0,06, p>0,05). В тоже время у взрослых пациентов выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем аутоантител к H⁺/K⁺АТФазе париетальных клеток и уровнем кислотообразования в желудке (r = - 0,24, p<0,05).

Повышенный уровень аутоантител к фактору Кацла определялся только у взрослых пациентов (0 % и 92 % соответственно) с достоверной разницей между группами (p<0,001).

Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем аутоантител к фактору Кацла и возрастом (r = 0,8, p<0,05). С возрастом происходило четкое увеличение уровня аутоантител к фактору Кацла более, чем в 30 раз (0,29 у.е./мл. у детей и 10,9 у.е./мл. у взрослых (p<0,001).

Частота выявления повышенного уровня аутоантител к фактору Кацла имело положительную корреляционную связь с анемическим синдромом (r = 0,34, p<0,05). Также отмечалась достоверная положительная корреляционная связь между наличием аутоантител и неопределенным болевым синдромом, который встречался чаще у взрослых лиц (r = 0,32, p<0,05).

6. Эндоскопические особенности у больных разного возраста, страдающих НР-неассоциированным хроническим гастритом.

У всех пациентов с наибольшей частотой при эндоскопическом обследовании встречался гастрит с поражением антрального отдела желудка (67,1 % и 61,6 %) без статистической разницы между группами (p>0,05). Частота гастрита обоих отделов желудка составила 32,9 % и 38,4 %, также без статистической разницы между группами (p>0,05). Сведения о редкости изолированного фундального (Эйберман А.С., 2000) гастрита подтверждены нашими данными, т.к. ни в одной возрастной группе такой тип гастрита не выявлялся. Одинаково часто в обеих группах на фоне гастрита регистрировался эзофагит (12,2 % и 11,6 %, p>0,05). В то же время среди детей, имеющих более высокую кислотообразующую функцию желудка, чаще диагностировался эрозивный эзофагит (7,3 % и 3,5 %, p<0,05).

Поверхностное поражение слизистой оболочки тела желудка отмечалось с одинаковой частотой между группами: первая – 32,9 % и вторая – 24 %, (p>0,05). Атрофия встречалась только у взрослых пациентов в 15 % случаев, со статистической разницей между группой детей. Нодулярных изменений слизистой оболочки тела желудка не отмечалось ни у одного больного. Также у подавляющего большинства детей отмечалось поверхностное поражение слизистой оболочки антрального отдела желудка; с возрастом достоверно снижалась частота поверх-

ностного антрального гастрита (I гр. – 94 %, II гр. – 28,6 %, $p < 0,05$), нарастание атрофических (2,4 % и 56,2 %, $p < 0,05$) и эрозивных изменений (1,2 % и 11,6 %, $p < 0,05$). Характерное для НР-ассциированного гастрита нодулярное поражение антрального отдела встречалось редко в обеих группах (2,4 % и 3,6 %, $p > 0,05$). Нормальной эндоскопической картины антрального отдела ни у кого не было.

Обращает на себя внимание высокая частота эндоскопических изменений двенадцатиперстной кишки у обследованных больных. Более, чем у половины обследованных во всех группах отмечались поверхностные изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (56,1 % – 56,2 %, $p > 0,05$). Нодулярный бульбит и дуоденит встречались лишь у детей (2,4 %) и не встречался у взрослых (0 %, $p > 0,05$), хотя разница между группами недостоверна. Частота эрозивных поражений у взрослых оказалась достоверно выше (2,4 % и 7,2 %, $p < 0,05$). Атрофические изменения не выявлялись у детей, но с частотой 11,6% встречались у взрослых ($p < 0,05$). Дуоденогастральный рефлюкс одинаково часто отмечался в обеих группах – 12,0 % и 11,6 %, ($p > 0,05$).

7. Морфологические особенности у больных разного возраста, страдающих НР-неассциированным хроническим гастритом.

Сведения современной литературы об омоложении и утяжелении хронического гастрита у детей (Волков А.И., 2004) наглядно подтверждаются нашими данными. Верифицированный при гистологическом исследовании тип хронического гастрита во всех возрастных группах был одинаков. Изолированное поражение тела желудка не отмечено ни у одного больного, а изолированное воспаление антрального отдела встречалось только у детей с частотой 2,2 %. Во всех остальных случаях выявлялся гастрит с поражением тела и антрального отдела (гастрит или по прежней терминологии-пангастрит), причем у детей чаще отмечался неактивный гастрит (71,6 % и 38,4 %, $p < 0,05$), а у взрослых – активный (25,2 % и 51,6 %, $p < 0,05$).

При исследовании клеточного состава инфильтрата выявлено, что более, чем у половины больных во всех возрастных группах в слизистой оболочке тела желудка одинаково часто (51,3 % и 53,6 %, $p < 0,05$) отмечалось выраженное воспаление с преобладанием лимфоцитарной инфильтрации. В группе взрослых пациентов достоверно чаще встречались выраженная нейтрофильная (1,2 % и 11,6 %, $p < 0,05$), резко выраженная лимфоцитарная (2,4 % и 14,2 %, $p < 0,05$) и плазмоцитарная инфильтрация (1,6 % и 3,6 %, $p < 0,05$). Количество эозинофилов в инфильтрате было одинаковым в обеих группах (4,8 % и 3,6 %, $p > 0,05$). Также одинаково часто в изучаемых группах выявлялись лимфоидные фолликулы (12,2 % в I, 18 % во II группах, $p > 0,05$) (табл. 2, 3).

Таблица 2.

Клеточный состав инфильтрата в слизистой оболочке фундального отдела желудка

Клеточный состав		n (%)			P
		I группа (n=82)	II группа (n=28)	Всего (n=110)	
Нейтрофильная инфильтрация	умеренная	19 (25 %)	11 (38,4 %)	30 (27,4 %)	$p > 0,05$
	выраженная	1 (1,2 %)	3 (11,6 %)	4 (3,6 %)	$p < 0,05$
	отсутствует	62 (73,8 %)	14 (50 %)	76 (69 %)	$p > 0,05$

Лимфоцитарная инфильтрация	умеренная	36 (43,9 %)	9 (32,2 %)	45 (40 %)	p>0,05
	выраженная	42 (51,3 %)	15 (53,6 %)	57 (51,8 %)	p>0,05
	резко выраженная	2 (2,4 %)	4 (14,2 %)	6 (5,4 %)	p<0,05
	отсутствует	2 (2,4 %)	0	2 (1,8 %)	p>0,05
Лимфоидные фолликулы		10 (12,2 %)	5 (18 %)	15 (13,2 %)	p>0,05
Плазматические клетки		1 (1,2 %)	1 (3,6 %)	2 (1,8 %)	p<0,05
Эозинофилы		4 (4,8%)	1 (3,6%)	5 (4,5%)	p>0,05

Изменения в антральном отделе желудка были схожи с теми, что отмечались в теле желудка. В группе взрослых пациентов достоверно чаще имели место выраженная нейтрофильная (1,2 % и 11,6 %, p<0,05) и резко выраженная лимфоцитарная (1,2 % и 11,6 %, p<0,05) инфильтрация, определялось увеличение числа лимфоидных фолликулов (4,8 % и 18 %, p<0,05). При этом удельный вес пациентов с отсутствием нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка в антральном отделе в изучаемых группах существенно не различался (73,8 % и 53,6 %, p>0,05). Количество эозинофилов в инфильтрате также было одинаковым в обеих группах (1,2 % и 0 %, p>0,05).

Таблица 3.

Клеточный состав инфильтрата в слизистой оболочке антрального отдела желудка

Клеточный состав		n, (%)			P
		I группа (n=82)	II группа (n=28)	Всего (n=110)	
Нейтрофильная инфильтрация	умеренная	19 (24,8 %)	9 (32,2 %)	28 (25,4 %)	p>0,05
	выраженная	1 (1,2 %)	4 (14,2 %)	5 (4,6 %)	p<0,05
	отсутствует	62 (74 %)	15 (53,6 %)	77 (70 %)	p>0,05
Лимфоцитарная инфильтрация	умеренная	36 (44 %)	12 (42 %)	48 (43,6 %)	p>0,05
	выраженная	45 (54,8 %)	13 (46,4 %)	58 (52,8 %)	p>0,05
	резко выраженная	1 (1,2 %)	3 (11,6 %)	4 (3,6 %)	p<0,05
	отсутствует	0	0	0	p>0,05
Лимфоидные фолликулы		4 (4,8 %)	5 (18 %)	9 (8,2 %)	p<0,05
Плазматические клетки		5 (6,1 %)	1 (3,6 %)	6 (5,5 %)	p>0,05
Эозинофилы		1 (1,2 %)	0	1 (0,9 %)	p>0,05

Таблица 4.

Признаки нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке фундального отдела желудка

Признак		I группа (n=82)	II группа (n=28)	Всего (n=110)	P
Отек	отсутствует	27 (33 %)	8 (28,1 %)	35 (31,7 %)	p>0,05
	умеренный	51 (62,2 %)	9 (32,2 %)	60 (54,6 %)	p<0,05
	выраженный	2 (2,4 %)	8 (28,1 %)	10 (9,1 %)	p<0,05
	значительно	2 (2,4 %)	3 (11,6 %)	5 (4,6 %)	p<0,05

	выраженный				
Кровоизлияния		0	23 (82,2 %)	23 (20 %)	p<0,05
Микротромбозы		0	3 (11,6 %)	3 (2,7 %)	p<0,05

Таблица 5.

Признаки нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке желудка антрального отдела желудка

Признак		I группа (n=82)	II группа (n=28)	Всего (n=110)	P
Отек	отсутствует	11 (13,4 %)	4 (14,1 %)	15 (13,6 %)	p>0,05
	умеренный	61 (74,4 %)	8 (28,3 %)	69 (62,7 %)	p<0,05
	выраженный	3 (3,7 %)	8 (28,3 %)	11 (10,1 %)	p<0,05
	значительно выраженный	7 (8,5 %)	8 (28,3 %)	15 (13,6 %)	p<0,05
Кровоизлияния		6 (7,4 %)	19 (68 %)	25 (22,7 %)	p<0,05
Микротромбозы		3 (3,7 %)	8 (28,3 %)	11 (10,1 %)	p<0,05

При оценке частоты и выраженности нарушений микроциркуляции выявлено, что в группе взрослых пациентов, по сравнению с детьми, происходит четкое нарастание всех показателей, характеризующих нарушение микроциркуляции. Эта тенденция отмечается в обоих отделах желудка. Отмечается достоверная разница между I и II группами в случае выявления выраженного и значительно выраженного отека (p<0,05), кровоизлияний и микротромбозов (p<0,05) (табл. 4, 5).

При изучении распределения стромально-эпителиальных перестроек в слизистой оболочке желудка выявлено, что у многих детей, неинфицированных пилорическим хеликобактером, возникают дистрофические перестройки в слизистой оболочке тела желудка, такие как фиброз стромы и очаговая деструкция желез. Так, фиброз в I группе отмечался с частотой 45,4 %, во II – 89,4 %, p<0,05. В антральном отделе частота фиброза стромы не имела достоверных различий у обеих групп. Очаговая деструкция желез в теле желудка у взрослых выявлялась достоверно чаще, чем у детей (10,9 % и 25 %, p<0,05). У подавляющего большинства обследованных она отнесена нами ко второй степени выраженности (++) , у одного ребенка – к первой степени (+); деструкция третьей степени не была выявлена ни у одного пациента (табл. 6).

Таблица 6.

Распределение стромально-эпителиальных перестроек в слизистой оболочке желудка у пациентов с НР-неассоциированным хроническим гастритом

Признак		I группа (n=82)	II группа (n=28)	Всего (n=110)	P
Очаговая деструкция желез СО тела желудка		9 (10,9 %)	7 (25 %)	16 (14,5 %)	p<0,05
Фиброз стромы	тело	38 (45,4 %)	25 (89,4 %)	64 (58,2 %)	p<0,05
	анtrum	56 (68,3 %)	23 (82,2 %)	79 (71,8 %)	p>0,05
Атрофия желез	тело	1 (1,2 %)	25 (89,4 %)	26 (23,6 %)	p<0,05
	анtrum	10 (12,2 %)	18 (64,4 %)	28 (25,4 %)	p<0,05

Кишечная метаплазия	тело	0	7 (25 %)	7 (6,4 %)	p<0,05
	анtrum	0	5 (18 %)	5 (4,6 %)	p<0,05
Дисплазия	тело	0	0	0	p>0,05
	анtrum	0	3 (11,6 %)	3 (2,7 %)	p<0,05

Атрофические изменения также выявлены у больных детей и составили 1,2 % в теле желудка, 12,2 % в антральном отделе. В группе взрослых частота атрофических изменений достигала высоких цифр и составляла 89,4 % случаев в слизистой оболочке тела и 64,4 % случаев – в антральном отделе, что достоверно чаще, чем у детей (p<0,05). У взрослых достоверно чаще, чем у детей, выявлялась гиперсекреция слизи в эпителиальных структурах тела желудка (8,5 % и 25 %, p<0,05). Кишечная метаплазия не была выявлена ни у одного ребенка; у взрослых больных – в 25 % случаев в теле желудка, в 18 % – в антральном отделе (p<0,05). Дисплазия в эпителии тела желудка не встречалась ни у детей, ни у взрослых, а в антральном отделе достоверно чаще встречалась у взрослых (0 % и 11,6 %, p<0,05).

Выявлены достоверные положительные корреляционные связи между возрастом и наличием отека слизистой оболочки, кровоизлияний, микротромбозов в обоих отделах СОЖ, фиброзом стромы СО тела желудка, атрофическими изменениями в обоих отделах СОЖ, кишечной метаплазией в обоих отделах СОЖ. Также выявлены достоверные положительные корреляционные связи между выраженной активностью воспалительного процесса (нейтрофильной инфильтрацией), нарушениями микроциркуляции (выраженным отеком, микротромбозами и кровоизлияниями), доатрофическими перестройками (фиброзом стромы), гиперсекрецией слизи, атрофией желез СО тела желудка и наличием аутоантител к фактору Кастла (p<0,05). Также нами выявлена положительная корреляционная связь между значительным повышением уровня аутоантител к H⁺/K⁺ АТФазе париетальных клеток и выраженной активностью воспалительного процесса (нейтрофильной инфильтрацией), нарушениями микроциркуляции (выраженный отек, микротромбозы и кровоизлияния), доатрофическими перестройками (фиброзом стромы), очаговой деструкцией желез тела желудка, гиперсекрецией слизи, атрофией желез тела желудка (p<0,05).

Таблица 7.

Корреляционный анализ между морфологическими изменениями в слизистой оболочке желудка и наличием антигенов ВЭБ в желудочном эпителии

Признак	r	p
Отек тела желудка выраженный	0,26	p<0,05
Отек антрального отдела желудка выраженный	0,33	p<0,05
Кровоизлияния в теле желудка	0,68	p<0,05
Кровоизлияния в антральном отделе желудка	0,66	p<0,05
Микротромбозы в теле желудка*	0,38	p<0,05
Микротромбозы в антральном отделе желудка*	0,42	p<0,05
Регенераторные изменения шеечного эпителия слизистой оболочки желудка	0,32	p<0,05
Гиперсекреция слизи в теле желудка	0,28	p<0,05
Фиброз СО тела желудка	0,46	p<0,05
Атрофия желез СО тела желудка	0,65	p<0,05

Атрофия антральных желез СОЖ	0,52	p<0,05
Пилоризация фундальных желез	0,5	p<0,05
Гиперплазия париетальных клеток	0,62	p<0,05
Кишечная метаплазия в СО тела желудка	0,29	p<0,05
Кишечная метаплазия в СО антрального отдела желудка	0,18	p<0,05
Дисплазия в СО антрального отдела желудка	0,32	p<0,05
Очаговая деструкция желез СО тела желудка	0,26	p<0,05
Эрозии в теле желудка	0,47	p<0,05
Эрозии в антральном отделе желудка	0,36	p<0,05

Примечание: * – имеется ввиду тромбоз в сосудах микроциркуляторного русла (венулы, капилляры).

Исследуя цитогенетические особенности клеток желудочного эпителия у больных с НР-отрицательным гастритом, мы не отметили выявления статистически значимых различий в количестве эпителиальных клеток с микроядрами у разных возрастных групп. И у детей, и у взрослых лиц их частота составляла 2,6–4,9%, $p > 0,05$. Достоверной корреляционной связи между наличием морфологических изменений в теле желудка, частотой выявления аутоантител к H^+/K^+ АТФазе ($r = 0,24$, $p > 0,05$), к фактору Кастла ($r = -0,14$, $p > 0,05$) и количеством клеток с микроядрами выявлено не было. В то же время выявлены корреляционные связи между выраженной, а также значительно выраженной степенью экспрессии антигена ВЭБ в слизистой оболочке желудка и значительно повышенным уровнем аутоантител к H^+/K^+ АТФазе и фактору Кастла.

Учитывая наличие внутриклеточной локализации вируса Эпштейна-Барр в эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка мы проанализировали частоту встречаемости цитогенетических нарушений в клетках желудочного эпителия у обследованных лиц. Оказалось, что клетки с микроядрами в слизистой оболочке тела желудка при ВЭБ-инфекции обнаруживались достоверно чаще, чем у неинфицированных, как у детей (3,2 % и 1,4 %, $p < 0,05$), так и у взрослых (3,8 % и 1,6 %, $p < 0,05$). Выявлена также корреляционная связь между наличием клеток с микроядрами и иммуногистохимическим выявлением вируса Эпштейна-Барр в фундальном отделе желудка у НР-неинфицированных больных хроническим гастритом ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

Морфологическое состояние СОЖ у НР-негативных пациентов зависело от наличия в ней вируса Эпштейна-Барр (табл. 7).

ВЫВОДЫ

1. Возрастные клинические особенности *Helicobacter pylori* – неассоциированного хронического гастрита выражаются в том, что с увеличением возраста происходит уменьшение выраженности характерных для гастрита клинических проявлений болевого абдоминального и диспептического синдромов, снижение кислотообразующей функции желудка, утяжеление сопутствующих заболеваний органов пищеварения и других органов и систем, причем прогрессирование гипо- и ахлоргидрии и развитие анемии коррелируют с частотой выявления и уровнем аутоантител к H^+/K^+ АТФазе париетальных клеток желудка и к фактору Кастла.

2. Морфологическая картина слизистой оболочки желудка у пациентов всех возрастных групп характеризуется преимущественным выявлением гастри-

та с поражением обоих отделов желудка. С увеличением возраста увеличивается частота выявления в слизистой оболочке желудка лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации, фиброза стромы, деструкции и атрофии желез, кишечной метаплазии, гиперсекреции слизи, микротромбозов и кровоизлияний. При этом первые проявления атрофии желез слизистой оболочки желудка появляются уже у детей (1,2 % в слизистой оболочке тела желудка, 12,2 % в слизистой оболочке антрального отдела желудка).

3. Вирус Эпштейна-Барр играет этиологическую роль в развитии нехеликобактерных гастритов у 70 % детей и 50 % взрослых. Морфологическая картина хронического гастрита у ВЭБ-инфицированных пациентов отличается более высоким уровнем лимфоцитарной, нейтрофильной и эозинофильной инфильтрации, расстройств микроциркуляции, деструкции желез, фиброза, атрофии и кишечной метаплазии и эрозивных изменений. При этом инфицированность вирусом Эпштейна-Барр коррелирует с частотой выявления и уровнем аутоантител к H^+K^+ АТФазе париетальных клеток желудка и к фактору Кастла.

4. Количество цитогенетических нарушений в эпителиоцитах желудка нарастает при инфицировании слизистой оболочки желудка вирусом Эпштейна-Барр. Возраст пациента, также как и наличие антипариетальных аутоантител, не влияет на частоту выявления в слизистой оболочки желудка эпителиальных клеток с микроядрами или аномалиями ядра.

5. Метод неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза диагностирует отсутствие НР-инфекции в 86,7% случаев у детей и в 85,5% у взрослых и может быть использован как для первичной диагностики НР-инфекции, так и для контроля эрадикации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике НР-неассоциированного хронического гастрита для уточнения его этиологии и оценки прогностической значимости, помимо обязательного морфологического исследования, необходимо проведение серологического и иммуногистохимического обследования слизистой оболочки желудка на вирус Эпштейна-Барр и определение аутоантител к H^+/K^+ АТФазе париетальных клеток желудка и фактору Кастла у пациентов всех возрастных групп.

2. Для повышения точности иммуногистохимического обследования слизистой оболочки желудка на вирус Эпштейна-Барр следует использовать предложенный нами способ дифференциальной диагностики герпетических поражений слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта и пульпы зуба.

3. Для выявления начальных проявлений цитогенетических нарушений в эпителиоцитах тела желудка при гастрите, ассоциированном с инфекцией вирусом Эпштейна-Барр рекомендуется проведение дополнительного диагностического метода – микроядерного теста, что позволяет сформировать группы повышенного риска по раку желудка.

4. Для первичной неинвазивной диагностики хеликобактериоза и контроля эрадикации у лиц разного возраста в гастроэнтерологических отделениях детских и взрослых стационаров, поликлиниках, диагностических центрах, в практике семей-

ных врачей и врачей частной практики может применяться газоанализатор «HelicoSense».

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Петровский А.Н. Влияние ВЭБ-инфекции на клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита у детей с atopическим дерматитом / Мельникова И.Ю., Горюнова М.М., Фадеева Д.В., Петровский А.Н. // Материалы конференции Современные проблемы клинической цитоморфологии.- СПб., 2007. - С. 72.
2. Петровский А.Н. Взаимосвязь ВЭБ-инфекции с хроническим гастродуоденитом и atopическим дерматитом у детей / Горюнова М.М., Мельникова И.Ю., Фадеева Д.В., Петровский А.Н. // Аллергология и иммунология. М. - 2008. - Т. 9, № 3. - С. 351.
3. Петровский А.Н. Иммуногистохимическое выявление вирусных антигенов при хроническом гастродуодените и множественном кариесе у детей / Крулевский В.А., Новикова В.П., Петровский А.Н., Кузьмина Д.А. // Аллергология и иммунология. М., 2008. - Т. 9. № 3. - С. 353.
4. Петровский А.Н. Роль ВЭБ-инфекции в генезе хронического гастродуоденита у детей с atopическим дерматитом / Мельникова И.Ю., Горюнова М.М., Фадеева Д.В., Петровский А.Н. // Материалы XXXXI Научной конференции «Хлопинские чтения». СПб, 2008. - С. 168.
5. Петровский А.Н. Иммуногистохимическое определение герпес-вирусных антигенов в слизистой желудка / Новикова В.П., Крулевский В.А., Петровский А.Н., Иванова В.Ф. // Российский иммунологический журнал. М.- 2008. - Т.2(11), №2-3.- С.182.
6. Петровский А.Н. Этиологические особенности хронического гастродуоденита (ХГД) у детей и подростков / Новикова В.П., Цех О.М., Крулевский В.А., Петровский А.Н., Калинина Е.Ю. // Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург – 2008. Сборник материалов II Российского форума 27–28 марта 2008 года. СПб. - 2008. - С. 173.
7. **Петровский А.Н. Эпштейн-Барр вирусная инфекция при нехеликобактерном хроническом гастрите у лиц разного возраста / Новикова В.П., Крулевский В.А., Петровский А.Н. // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. СПб.- 2008. - №3. - С.87-90.**
8. Петровский А.Н. Возрастные особенности нехеликобактерного хронического гастрита / Петровский А.Н. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья (приложение №1). Материалы научной конференции Неинфекционные заболевания и здоровье населения России: Москва – 20-21 ноября 2008. 2009., №6. С.60.
9. Петровский А.Н. Дифференциальная диагностика герпетических поражений слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта и пульпы зуба (Усовершенствованная медицинская технология.) / Аничков Н.М., Новикова В.П., Крулевский В.А., Петровский А.Н., Кузьмина Д.А. // СПб. - 2008 - 40 с.
10. Петровский А.Н. Вирусные антигены в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД) / Новикова В.П., Крулевский В.А., Петровский А.Н., Иванова В.Ф., Цех О.М. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, проктологии. М. - 2008. - Т. XVIII, №5. - С.33.

11. **Петровский А.Н. Клинико-морфологические особенности НР-неассоциированного хронического гастрита у пациентов разных возрастных групп / Петровский А.Н., Новикова В.П., Азанчевская С.В., Сидоркин А.О. // Ученые записки СПбГМУ им И.П. Павлова. СПб. - 2008. - Т.15, №4. - С.48-51.**
12. Петровский А.Н. Хронический гастрит и герпетические инфекции у детей / Крулевский В.А. , Новикова В.П. , Петровский А.Н. // Материалы XVI Конгресса детских гастроэнтерологов России. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. М. - 2009. - С.183-185.
13. Петровский А.Н. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) вызывает цитогенетические нарушения в желудочном эпителии у детей / Новикова В.П. , Крулевский В.А. , Китаева Л.В., Петровский А.Н. // Материалы XVI Конгресса детских гастроэнтерологов России. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. М. - 2009. С.270-271.
14. Петровский А.Н. Хронический гастрит и герпес-вирусные инфекции / Крулевский В.А., Новикова В.П., Петровский А.Н.// Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. СПб. - 2009. - №.2-3. - С.43.
15. Петровский А.Н. Микст-инфекции герпетической природы у больных хроническим гастритом / Крулевский В.А. , Петровский А.Н. , Аничков Н.М., Новикова В.П. // Актуальные проблемы патологической анатомии: Мат. III съезда Российского общества патологоанатомов. Самара, 2009. - Т.2. - С.269-270.
16. Петровский А.Н. Биоценоз разных биотопов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при хроническом гастрите у детей / Крулевский В.А. , Новикова В.П. , Шабалов А.М., Кузьмина Д.А., Цех О.М., Петровский А.Н. , Оришак Е.А. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 6-й Объединенной научной сессии и 2-го Международного конгресса по пробиотикам «Санкт-Петербург-Пробиотики 2009» (28-30 октября 2009 года). СПб. - 2009. - №.4. С 73.
17. Петровский А.Н. Морфологические особенности хронического гастрита у больных хроническим гастритом, инфицированных цитомегаловирусом / Крулевский В.А. , Новикова В.П. , Петровский А.Н. // 100-летие российского общества патологоанатомов: Материалы Всероссийской конференции с международным участием. 9-10 октября 2009г. СПб.: ViOVitrum, 2009. - С.168-169.
18. Петровский А.Н. Нормализация биоценоза желудочно-кишечного тракта и реабилитация при хроническом гастрите / Крулевский В.А. , Петровский А.Н. , Новикова В.П. , Цех О.М. // Современные аспекты реабилитации в медицине: Материалы IV международной конференции. 22-24 сентября 2009., г. Ереван-Агверан. Армения, 2009. - С.379.
19. Петровский А.Н. Множественный кариес зубов у детей с герпетическими поражениями верхних отделов органов пищеварения / Кузьмина Д.А., Пихур О.Л., Крулевский В.А., Новикова В.П., Петровский А.Н., Аничков Н.М.// Вестник Военно-медицинской академии. СПб., 2009. Приложение 1 (25). С.458.
20. **Петровский А.Н Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста / Крулевский В.А., Петровский А.Н., Аничков Н.М., Новикова В.П.// Архив патологии. М. - 2010. - Т.72, №1. - С.33-35.**
21. Патент 2401072 Российская Федерация, МПК А61В 10/02; G01N 1/28. Способ дифференциальной диагностики герпетических инфекций слизистой оболочки желудка или пульпы зуба / Аничков Н.М., Крулевский В.А., Петровский А.Н., Новикова В.П. , Кузьмина Д.А.. Заявитель и патентообладатель ГОУВПО "СПбГМА им.

И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" - 2009100510; заявл. 11.01.09; опубл. 10.10.10, Бюл. 28.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

«HS» – прибор «HelicoSense»
НР – Helicobacter pylori
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
ИФА-иммуно-ферментный анализ
КДЦ-консультативно-диагностический центр
ПВБ – пропедевтика внутренних болезней
СО – слизистая оболочка
СОЖ – слизистая оболочка желудка
УЗИ-ультразвуковое исследование
ХГ-хронический гастрит
ЭКГ-электрокардиограмма

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии
www.gastroscan.ru/literature/