

*На правах рукописи*

**С И Д О Р К И Н  
А Л Е К С А Н Д Р О Л Е Г О В И Ч**

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ  
АТРОФИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ**

**14.03.02-патологическая анатомия**

**14.01.28-гастроэнтерология**

**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:**

член-корреспондент РАМН,  
заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Аничков Николай Мильевич**

доктор медицинских наук

**Новикова Валерия Павловна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук,  
профессор  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Рыбакова Маргарита Григорьевна**

**Голофеевский Вячеслав Юрьевич**

**Ведущая организация:**

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

Защита состоится "16 " сентября 2011 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 084.601.02 в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" по адресу: 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Автореферат разослан " \_\_ " \_\_\_\_\_ 2011 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

**В. Ф. Митрейкин**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – атрофический гастрит  
МКРА – многофакторный корреляционно-регрессионный анализ  
СВ – средний возраст  
СО – слизистая оболочка  
СОЖ – слизистая оболочка желудка  
ХГ – хронический гастрит  
G-17 – гастрин-17  
НР – Helicobacter Pylori  
PG-I – пепсиноген I  
PG-II – пепсиноген II

### Актуальность темы

Атрофический гастрит является одним из основных факторов риска развития рака желудка (Sipponen P. et al., 1985; Rugge M. et al., 2008). У пациентов с атрофическим гастритом тела желудка рак последнего (по сравнению с остальной популяцией) встречается в 5 раз чаще; при атрофическом гастрите антрального отдела риск развития рака желудка увеличивается в 20 раз; при наличии диффузного атрофического гастрита с поражением как тела, так и антрального отдела вероятность развития карциномы желудка увеличивается почти в 90 раз (Sipponen P. et al., 1985). Кроме того, у пациентов с атрофическим гастритом значительно увеличивается риск развития язвенной болезни, а атрофические изменения слизистой оболочки приводят к нарушению физиологических функций желудка: к гипо- и ахлоргидрии, мальабсорбции витамина В12, вплоть до развития железодефицитной, а также пернициозной анемии (Annibale B. et al., 1999; Картап К. et al., 2000). В свою очередь, нарушение метаболизма витамина В12 может явиться предрасполагающим фактором развития не только атеросклероза, но и нарушений деятельности нервной системы в виде деменций, депрессивных состояний и полинейропатий (Shevell M.I., Rosenblatt D.S., 1992; Clarke I. et al., 1998).

Ранее считалось, что для развития атрофического гастрита требуются десятилетия (Correa P., 1992). Согласно более современным данным атрофические изменения у больных с хроническим гастритом начинают формироваться уже через 2 года, а через 10 лет выявляются уже у 43 % пациентов (Sakaki N. et al., 2002). Считается, что атрофический гастрит не является редкостью уже в детском возрасте. Имеющиеся в литературных источниках сведения о частоте этой патологии весьма противоречивы. Так, по некоторым данным, в антральном отделе желудка данная патология выявляется у 29 %, а в теле желудка – у 14 % пациентов детского возраста (Корниенко Е.А., 1999). По другим данным, всего 5 % случаев приходится на атрофический гастрит у детей. У взрослых частота последнего варьирует в значительном диапазоне – от 30 до 70 % (Минушкин О.Н., Зверков И.В., 2003; Correa P., 1995; Valle J. et al., 1996).

В связи с этим наиболее важным для оптимизации лечения и возможности предотвращения развития рака желудка является как можно более ранняя диагностика атрофических изменений слизистой оболочки на начальных этапах их развития. В последнее время появились различные новые классификационные подходы, целью которых является алгоритмизировать и упростить морфологическую диагностику атрофического гастрита (Аруин Л.И. с соавт., 2009; Rugge M. et al., 2008). Развиваются и "неинвазивные" серологические методы, основанные на определении уровней так называемых маркеров атрофии: пепсиноген I, пепсиноген II, гастрин-17, а также антител к париетальным клеткам слизистой оболочки желудка (Сиппонен П. с соавт., 2002; Новикова В.П., 2003). В то же время при исследовании гастробиоптатов необоснованно редко применяется такой важный метод диагностики, как морфометрия, но при этом

отсутствуют четкие объективные количественные показатели атрофии желудочных желез (Лысиков Ю.А. с соавт., 2006).

Таким образом, несмотря на имеющееся большое количество работ отечественных и зарубежных авторов, направленных на изучение как морфологических, так и биохимических особенностей атрофического гастрита, вопрос постановки диагноза атрофии того или иного отдела желудка зачастую вызывает определенные сложности. Еще большие вопросы возникают при диагностике данной патологии у детей. Имеющиеся способы морфологической оценки наличия/отсутствия, а также выраженности атрофических процессов в слизистой оболочке желудка представляются нам достаточно субъективными, а четкие морфометрические показатели атрофического гастрита отсутствуют. Критерии серологической диагностики также неоднозначны. Неясны механизмы фиброобразования собственной пластинки слизистой желудка при хроническом гастрите, а также роль полиморфизма гена CollA1 (ответственного за синтез коллагена типа I) в развитии фиброза. Разработка наиболее простого и объективного метода диагностики атрофического гастрита, основанного на морфометрии, установление факторов, ответственных за развитие фиброза слизистой оболочки желудка, а также уточнение критериев оценки серологических маркеров атрофического гастрита будут иметь важное научно-практическое значение.

### **Цель работы**

Усовершенствование диагностики атрофического гастрита у детей и взрослых с использованием морфологических, морфометрических и неинвазивных серологических методов.

### **Задачи исследования**

1. Описать клинико-функциональные и морфологические особенности атрофического гастрита у пациентов разного возраста.
2. Провести сопоставления частоты атрофических и фиброзных изменений слизистой оболочки желудка у детей и взрослых и выявить генетические маркеры выраженного фиброза слизистой оболочки желудка у детей.
3. Оценить степень и стадию атрофического гастрита у детей и взрослых в соответствии с модифицированной визуально-аналоговой шкалой, утвержденной решением III съезда Российского общества патологоанатомов.
4. Разработать объективный способ диагностики атрофического гастрита на основании многофакторного корреляционно-регрессионного анализа различных морфометрических показателей слизистой оболочки желудка.
5. Уточнить значимость определения в сыворотке крови уровней пепсиногена I и II, базального гастрин-17, а также антител к  $H^+K^+$  /АТФ-азе париетальных клеток желудка для топической диагностики атрофических изменений слизистой оболочки желудка в различном возрасте.

### **Научная новизна**

1. Впервые определены генотипы гена CollA1 у детей с хроническим гастритом, ответственные за развитие выраженного фиброза слизистой оболочки желудка.
2. Впервые проведена оценка стадии и степени атрофического гастрита у детей с использованием модифицированной визуально-аналоговой шкалы.
3. Впервые определены морфометрические показатели для оценки слизистой оболочки желудка, наиболее значимые в диагностике атрофического гастрита антрального отдела и тела желудка.

## **Практическая значимость**

1. Предложен и внедрен в практическое здравоохранение неинвазивный скрининговый метод определения генотипов ss и Ss гена CollA1, являющихся факторами риска в развитии фиброза слизистой оболочки желудка у детей.

2. Предложен объективный способ диагностики наличия и степени выраженности атрофии антрального отдела и тела желудка с применением метода морфометрии и расчетом показателей в регрессионных уравнениях. Получено решение о выдаче патента на изобретение "Способ определения степени атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка" от 29.03.2011 г. (заявка 2010102397).

3. Апробирован и внедрен в практическое здравоохранение неинвазивный серологический метод топической диагностики атрофического гастрита у детей и взрослых.

4. Апробирован и внедрен в практическое здравоохранение метод определения степени и стадии атрофического гастрита у детей и взрослых в соответствии с модифицированной визуально-аналоговой шкалой, утвержденной решением III съезда Российского общества патологоанатомов.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Клинико-функциональные и морфологические особенности при атрофическом гастрите у пациентов различного возраста характеризуются утратой типичного болевого синдрома, появлением гипо- и ахлоргидрии только у пожилых пациентов и лиц с выраженными атрофическими изменениями, появлением преатрофических изменений в виде фиброза собственной пластинки слизистой оболочки желудка и деструкции желез у детей, а также преобладанием у последних фиброзных изменений над атрофическими.

2. ГастроПанель "Biohit" эффективна в диагностике умеренной и выраженной атрофии слизистой оболочки желудка; при слабовыраженной атрофии возможности ГастроПанели ограничены.

3. При использовании морфометрического метода в диагностике степени выраженности антрального атрофического гастрита наиболее значимым показателем является глубина антральных желез, для тела желудка – глубина шеек желез, количество клеток в желудочной ямке, количество добавочных клеток и толщина слизистой оболочки.

4. У пациентов детского возраста, в связи с необходимостью проведения множественных биопсий и частыми ложноположительными результатами, использование модифицированной визуально-аналоговой шкалы, предложенной и утвержденной решением III съезда Российского общества патологоанатомов, представляется затруднительным.

5. Генотипы ss и Ss гена CollA1 являются факторами риска в развитии фиброза слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом.

## **Личный вклад автора**

Весь материал, представленный в работе отобран, исследован, проанализирован и статистически обработан лично автором.

## **Апробация работы**

Результаты исследования доложены и обсуждены на международном форуме "Санкт-Петербург – Гастро 2009" (Санкт-Петербург, май 2009 г.) и заседании Санкт-Петербургской Ассоциации патологоанатомов (Санкт-Петербург, март 2010 г.). Получено решение о выдаче патента на изобретение "Способ определения степени атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка" от 29.03.2011 г. (заявка 2010102397).

## Внедрение в практику

Основные положения и результаты исследования нашли применение в практической работе кафедры патологической анатомии и кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии и эндоскопии ГОУ ВПО СПб ГМА им. И. И. Мечникова. Кроме того, результаты исследования используются в работе патологоанатомических отделений, входящих в состав городского и областного патологоанатомических бюро, а также на отделении гастроэнтерологии городской многопрофильной больницы № 2.

## Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 24 рисунками. Библиографический список состоит из 217 источников, в том числе 74 отечественных и 143 зарубежных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе КДЦ № 2 (для детей Санкт-Петербурга) и Санкт-Петербургского городского патологоанатомического бюро.

Обследованы 224 пациента с морфологически верифицированным хроническим гастритом (ХГ) в возрасте от 6 до 77 лет. Производилось изучение клинико-анамнестических данных, включавших жалобы больных, анамнез, данные клинического осмотра и эндоскопического исследования; 91 пациенту выполнялась pH-метрия желудочного сока с помощью суточного мониторинга прибором "Гастроскан-24" (НПО "Исток-Система"). Эндоскопическое исследование было выполнено с использованием аппарата фирмы "Olympus" (Япония) типа GIF3. При фиброгастроскопии производилась биопсия слизистой оболочки желудка (СОЖ) (от 2 до 5 фрагментов из различных отделов желудка). Морфологическая оценка гастробиоптатов выполнялась согласно Сиднейской визуально-аналоговой шкале. Все пациенты были разделены на четыре группы:

- 1) дети с ХГ (122 пациента; средний возраст (СВ)  $11,6 \pm 0,3$  года);
- 2) дети с хроническим атрофическим гастритом (АГ) (16 пациентов; СВ  $12,4 \pm 1$  год);
- 3) взрослые с ХГ (36 пациентов; СВ  $31,1 \pm 3,3$  года);
- 4) взрослые с хроническим АГ (50 пациентов; СВ  $68,4 \pm 1,4$  года).

У 70 детей с ХГ в возрастном интервале 12–17 лет проводилось исследование полиморфизма гена Col1A1. При этом пациенты были разделены на три группы: 26 пациентов – с умеренным фиброзом собственной пластинки СОЖ, 27 – с выраженным фиброзом и 16 – без фиброза.

У 25 пациентов (взрослые ( $n = 14$ ), СВ  $73,5 \pm 2,3$  года, а также дети ( $n = 11$ ), СВ  $13,2 \pm 0,3$  года) выполнялась оценка стадии и степени ХГ с использованием модифицированной визуально-аналоговой шкалы, утвержденной решением III съезда Российского общества патологоанатомов.

У 96 пациентов определялся уровень содержания в сыворотке крови пепсиногена I (PG-I), пепсиногена II (PG-II), гастрилина-17 (G-17), антител к HP и антител к  $H^+K^+$ /АТФ-азе париетальных клеток желудка. Определение PG-I, PG-II, G-17 и антитела к HP выполнялось методом иммуноферментного анализа в сертифицированной лаборатории фирмы "Biohit". Антитела к  $H^+K^+$ /АТФ-азе париетальных клеток определялись с использованием стандартных наборов фирмы "Orgintex" (Германия) в иммунологической лаборатории НИИ ЭМ им. Л. Пастера. Пациенты были разделены на следующие группы:

1. Дети:

- 1) с атрофией слизистой оболочки (СО) тела желудка (2 пациента; СВ 12,5 года);
- 2) без атрофии тела желудка (55 пациентов; СВ  $12 \pm 0,1$  года);

- 3) с атрофией СО антрального отдела желудка (10 пациентов; СВ  $12,8 \pm 0,7$  года);
- 4) без атрофии антрума (47 пациентов; СВ  $11,8 \pm 0,3$  года).

2. Взрослые:

- 1) с атрофией СО тела желудка (18 пациентов; СВ  $63,3 \pm 3,7$  года)
- 2) без атрофии тела желудка (21 пациент; СВ  $24,8 \pm 3,8$  года);
- 3) с атрофией СО антрального отдела желудка (20 пациентов; СВ  $62,8 \pm 4,1$  года);
- 4) без атрофии антрума (19 пациентов; СВ  $21,3 \pm 2,3$  года).

Морфометрическому анализу были подвергнуты гастробиоптаты 37 пациентов, из них: 17 – с наличием АГ в антральном отделе и теле желудка (СВ  $46,7 \pm 3,4$  года); 20 (группа сравнения) – без атрофических изменений СО (СВ  $38,4 \pm 2,1$  года) (рис. 1). При морфометрии определялись: толщина СОЖ, глубина желез, глубина ямок и шеек (в т. ч. совместная), высота поверхностного и ямочного эпителия, количество клеток в железах и ямках (с определением железисто-ямочного индекса), а также число главных, обкладочных, шеечных и добавочных клеток. На основании полученных данных были рассчитаны регрессионные уравнения (см. ниже) и разработан способ определения степени атрофии слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка. Получено решение о выдаче патента на изобретение "Способ определения степени атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка" от 29.03.2011 г. (заявка 2010102397).

Для статистической обработки показателей использовались методы описательной статистики, вычисление средних значений, среднеквадратичных отклонений и средних ошибок статистических величин.

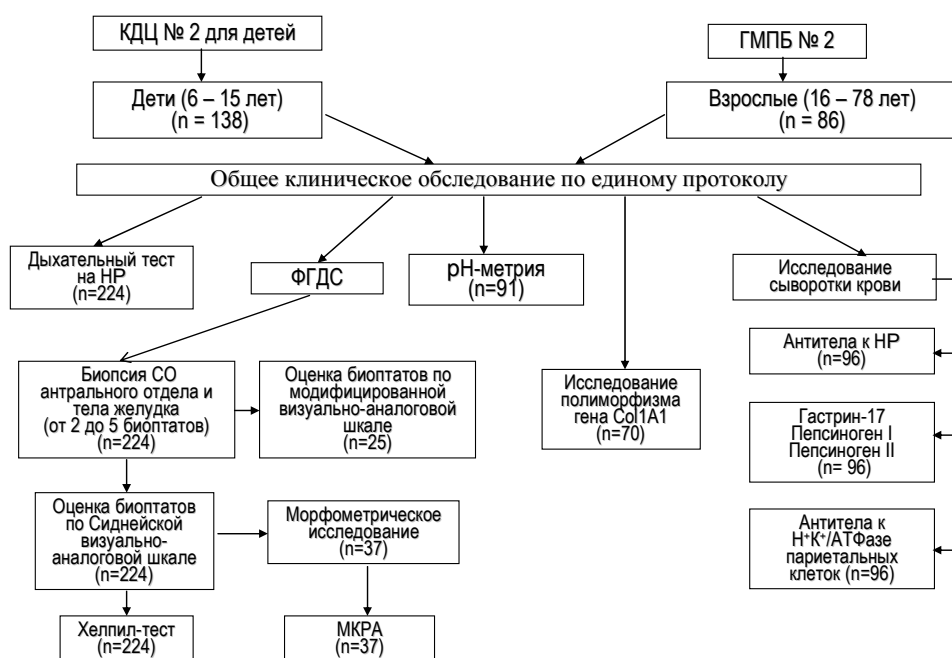


Рис. 1. Схема исследования

Для оценки достоверности различий нескольких относительных величин, связанных между собой каким-либо признаком, использовался показатель соответствия  $\chi^2$ , в том числе максимально точный критерий с поправкой Йетса (для малых выборок) и критерий Фишера (для числа наблюдений меньше 20). Все показатели выражали в виде среднего арифметического, а также максимального и минимального значений статистической выборки. Оценку значимости различий между средними величинами в различных группах производили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента, непараметрического U-критерия Манна–Уитни (для проверки различия в положении двух независимых выборок) и двухвыборочного критерия Колмогорова–Смирнова (для определения различия общих форм распределения двух выборок).

Установление связи между изучаемыми признаками проводили методом параметрического корреляционного анализа, с вычислением коэффициента линейной корреляции ( $r$ ) Пирсона. Силу и значимость связи между анализируемыми признаками оценивали с помощью многофакторного корреляционно-регрессионного анализа (МКРА) как с построением стандартной (линейной) модели, так и с использованием метода пошагового включения переменных в регрессионную модель и пошагового исключения предикторов из последней (Боровиков В., 2003). МКРА подлежали следующие морфологические признаки: толщина СОЖ, толщина ямок и шеек желез, глубина желез, отдельно толщина ямок и толщина шеек, толщина поверхностного эпителия, толщина эпителия ямок, количество клеток в железе, количество клеток в ямке, железисто-ямочный индекс, а также количество главных, обкладочных, шеечных и добавочных клеток СО антрального отдела и тела желудка. С учетом величин коэффициентов, имеющих статистическую значимость ( $p < 0,05$ ), было получено регрессионное уравнение:

$$Y = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_nX_n,$$

где  $B_0$  – свободный коэффициент,  $B_n$  – коэффициенты, полученные на основе корреляционно-регрессионного анализа,  $X_n$  – морфометрические показатели СОЖ.

Анализ зависимости остатков проводили с использованием статистики Дарбина–Уотсона (Durbin–Watson), вычисления коэффициента сериальной корреляции ( $r_s$ ), а также путем построения графиков нормальности и гистограмм остатков.

Критерием статистической достоверности считался общепринятый в медицинской статистике уровень значимости  $p < 0,05$  (Гублер Е.В., Генкин А.А., 1973; Стрелков Р.Б., 1986; Боровиков В., 2003). Статистический анализ полученных данных выполнялся на персональном компьютере с использованием статистической программы NCSS Statistical and Data analysis Software 2004 (<http://www.ncss.com/>), а также пакета программ Statistica для Microsoft Windows, версия 6.0, StatSoft Inc., США (<http://www.statsoft.ru/>).

### Результаты исследования

1. При анализе жалоб пациентов с АГ и ХГ без атрофии было установлено, что у детей они не зависели от наличия или отсутствия атрофических изменений СО. В то же время, при АГ у взрослых чаще, чем при гастрите без атрофии, боли в области живота отсутствовали (56 % и 22,2 % соответственно;  $p < 0,05$ ). При АГ у детей боли в животе отмечались чаще, чем при АГ у взрослых (100 % и 44 % соответственно;  $p < 0,05$ ). Отмечались различия и в жалобах на нарушения стула. Так, среди взрослых запорами чаще страдали больные с наличием АГ ( $p < 0,05$ ), а неустойчивый стул чаще встречался при АГ у детей, чем в аналогичной группе у взрослых (2-я группа – 25 %, 4-я группа – 2 %;  $p < 0,05$ ). Достоверных различий в локализации болей у пациентов во всех группах выявлено не было. Были отмечены некоторые отличия в характере болевого синдрома у пациентов с АГ и не имевших атрофических изменений. Так, "язвенноподобный" вариант болей чаще наблюдался у детей с АГ, чем у взрослых, имевших схожие морфологические изменения СОЖ ( $p < 0,05$ ). Гастритические жалобы во всех группах пациентов отмечались с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ).

Наиболее полный анамнез был установлен лишь у пациентов детского возраста. Взрослые пациенты в большей части случаев затруднялись предоставить сведения о неблагоприятных факторах, характерных для раннего детского возраста, которые могли способствовать развитию ХГ. У детей, страдавших ХГ как с наличием атрофии СОЖ, так и без таковой, чаще всего выявлялись отягощенная наследственность по гастропатологии (75 % и 67,2 % соответственно;  $p > 0,05$ ), наличие пищевой и медикаментозной аллергии (37,5 % и 42,6 %;  $p > 0,05$ ), а также частые простудные заболевания (75 % и 41 %;  $p > 0,05$ ).

Структура сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта выглядела следующим образом. Во всех группах с одинаковой частотой был отмечен достаточно высокий процент функциональных нарушений желчевыводящих путей (от 54 % до 75,5 %;



$p > 0,05$ ). У взрослых с АГ, по сравнению с группой гастрита без атрофии, чаще выявлялся хронический холецистит (28 % и 8,3 %;  $p < 0,05$ ), желчекаменная болезнь (30 % и 11,1 %;  $p < 0,05$ ), хронический панкреатит (30 % и 11,1 %;  $p < 0,05$ ), а также синдром "раздраженной кишки" (46 % и 19,4 % соответственно;  $p < 0,05$ ), в то же время у пациентов детского возраста данные заболевания практически не выявлялись.

Из сопутствующей патологии других органов и систем наибольший процент пришелся на гипертоническую болезнь и ишемическую болезнь сердца, что присутствовало лишь у взрослых пациентов в группах с гастритом без атрофии и АГ (41,7 % и 96 % соответственно;  $p < 0,05$ ). Кроме того, у данных пациентов чаще выявлялась патология мочевыделительной системы, представленная в основном мочекаменной болезнью и хроническим пиелонефритом (64 % и 27,8 % соответственно;  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что анемия у взрослых пациентов с АГ выявлялась достоверно чаще, чем в остальных группах, и наблюдалась в 48% случаев ( $p < 0,05$ ). Заболевания центральной нервной и дыхательной систем во всех группах встречались одинаково часто ( $p > 0,05$ ).

2. Особенности объективного статуса пациентов, страдающих атрофическим гастритом и хроническим гастритом без атрофии.

У детей (группы 1 и 2) одинаково часто отмечались такие симптомы, как болезненность при пальпации в эпигастральной области (73,8 % и 87,5 %;  $p > 0,05$ ), правом подреберье (51 % и 75 %;  $p > 0,05$ ) и пилородуоденальной зоне (44,3 % и 50 %;  $p > 0,05$ ), что встречалось достоверно чаще, чем у взрослых пациентов ( $p < 0,05$ ). Частота больных как с дефицитом массы тела, так и с ожирением была одинакова ( $p > 0,05$ ). Высокая частота обложенности языка наблюдалась среди первых трех групп (88,5 %, 100 % и 69,4 % соответственно), тогда как в четвертой группе она встречалась реже (лишь в 26 % случаев;  $p < 0,05$ ).

У 91 пациента изучалась [кислотообразующая функция желудка](#). У детей наиболее часто встречалась нормохлоргидрия (группы 1 и 2 – 43,5 % и 62,5 % соответственно;  $p > 0,05$ ), а у взрослых пациентов с АГ преобладало состояние гипоацидности, что выявлялось достоверно чаще, чем в первой группе (41,7 % и 21,7 % соответственно;  $p < 0,05$ ). Ахлоргидрии у пациентов детского возраста выявлено не было, данное состояние определялось лишь в третьей и четвертой группах, без статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

3. При эндоскопическом исследовании желудка у всех больных наиболее часто отмечалась картина изолированного антрального гастрита, без статистической разницы между группами ( $p > 0,05$ ). Изолированный гастрит тела желудка встречался только у взрослых (группа 3 – 19,5 % и группа 4 – 18 %).

Поверхностное поражение СО тела желудка во всех группах встречалось с одинаковой частотой (30 %, 25 %, 36,1 % и 30 % соответственно;  $p > 0,05$ ), а изменения в виде АГ тела желудка выявлялись лишь в четвертой группе (56 %). Поверхностный антральный гастрит наблюдался у подавляющего большинства пациентов всех групп (72,1 %, 50 %, 80,5 % и 52 % соответственно) с достоверной разницей лишь между группами 3 и 4 ( $p < 0,05$ ). АГ наблюдался в группах 2 и 4 (25 % и 48 % соответственно;  $p > 0,05$ ). Нодулярный характер поражения чаще отмечался у молодых пациентов в первой (18 %) и второй (25 %) группах, что достоверно отличалось от показателей четвертой группы (2 %) ( $p < 0,05$ ).

4. При морфологическом исследовании гастробиоптатов у всех больных наиболее часто отмечался неактивный ХГ с поражением обоих отделов желудка, при этом в третьей группе он выявлялся в 72,3 % случаев, что было достоверно чаще, чем у пациентов остальных групп ( $p < 0,05$ ). Вторым по частоте являлся активный пангастрит, выявленный в 24,6 %, 31,3 %, 16,7 % и 40 % соответственно, без статистически значимых различий между группами. Изолированный гастрит тела желудка не был зарегистрирован ни у одного пациента.

При оценке воспалительного инфильтрата было установлено, что у детей (группы 1 и 2) преобладала умеренная лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки СО тела желудка (80,3 % и 62,5 % соответственно;  $p > 0,05$ ), что выявлялось достоверно чаще, чем

у взрослых (группы 3 и 4), у которых преобладала выраженная инфильтрация лимфоцитами (72,3 % и 72 %;  $p > 0,05$ ). В группах 3 и 4 одинаково часто наблюдалась умеренная активность воспаления (44,5 % и 52 % соответственно;  $p > 0,05$ ). Выраженная активность в третьей группе отсутствовала, а в остальных группах наблюдалась без достоверных различий ( $p > 0,05$ ). Лимфоидные фолликулы выявлялись только у первых трех групп с одинаковой частотой (12,3 %, 6,3 % и 16,6 % соответственно;  $p > 0,05$ ), плазмочитарная инфильтрация отмечалась лишь у детей (10 % и 6,3 %;  $p > 0,05$ ), а эозинофилы в инфильтрате были обнаружены только в первой группе (6,5 % случаев).

Изменения в антральном отделе несколько отличались от тех, что имелись в теле желудка. Во всех группах с одинаковой частотой отмечалась как умеренная, так и выраженная лимфоцитарная инфильтрация ( $p > 0,05$ ). Умеренная нейтрофильная лейкоцитарная инфильтрация преобладала у пациентов четвертой группы (22,1 %, 25 %, 11,1 % и 36 % соответственно;  $p < 0,05$ ). Лимфоидные фолликулы выявлялись с одинаковой частотой во всех группах (16,4 %, 12,5 %, 11,1 % и 12 % соответственно;  $p > 0,05$ ). Плазмочитарная инфильтрация в первой и четвертой группах выявлялась чаще, чем во второй и третьей (29,5 %, 16 %, 6,3 % и 2,8 % соответственно;  $p < 0,05$ ). Эозинофилы были обнаружены только в первой и третьей группах (14,7 % и 5,5 %;  $p > 0,05$ ).

Анализ нарушений микроциркуляции в СОЖ показал наличие сходных изменений в обоих отделах желудка. Отмечалось преобладание умеренного отека СО, причем в старших возрастных группах данный признак, равно как и кровоизлияния, а также микротромбозы, был выявлен достоверно чаще ( $p < 0,05$ ).

Из полученных данных о структурных изменениях СОЖ обращает на себя внимание прежде всего то, что изолированный АГ как тела желудка (5,8 %), так и антрального отдела (10,4 %) у взрослых пациентов встречался достоверно реже, чем АГ с вовлечением обоих отделов желудка, который был диагностирован в 42 % случаев ( $p < 0,05$ ). У детей атрофия антрума встречалась достоверно чаще, чем атрофия тела желудка и атрофический пангастрит (8,8 %, 1,4 % и 1,4 % соответственно;  $p < 0,05$ ). Изолированные атрофические изменения в теле и антральном отделе желудка у детей и взрослых выявлялись с одинаковой частотой, тогда как атрофический пангастрит достоверно преобладал у пациентов старшей возрастной группы (1,4 % и 42 % соответственно;  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Установлена достаточно высокая частота фиброзных изменений собственной пластинки СОЖ, выявленная у детей, не имевших атрофии СО. Так, в теле желудка у этих пациентов фиброз выявлялся в 24,6 % случаев, что было достоверно реже, чем у взрослых в аналогичной группе ( $p < 0,05$ ). В антральном же отделе желудка данный признак имелся уже у 42,6 % детей и 41,6 % взрослых ( $p > 0,05$ ). Различий в частоте фиброза собственной пластинки СО тела желудка между первой и второй группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Кишечная метаплазия эпителия как антрума, так и тела желудка встречалась только у пациентов взрослого возраста, причем достоверно чаще в четвертой группе, чем в третьей ( $p < 0,05$ ). Дисплазия желудочного эпителия наблюдалась лишь в группе 3 (в 5,5 % случаев). Очаговая деструкция желез чаще встречалась в детском возрасте, с достоверной разницей между группами 1 и 3 (19,7 % и 5,5 % соответственно;  $p < 0,05$ ).

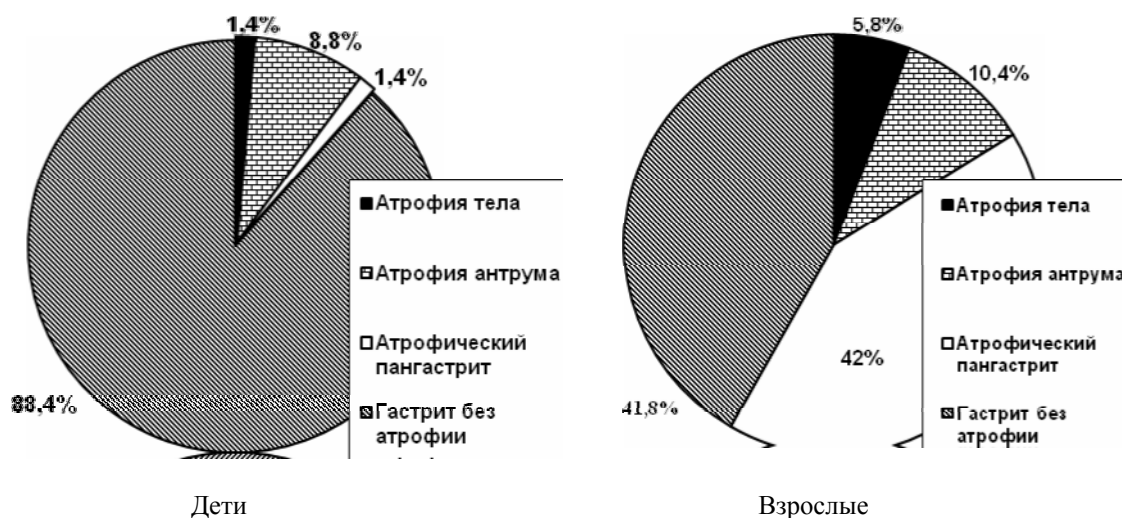


Рис. 2. Процентное соотношение атрофии слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка у больных с хроническим гастритом

5. Учитывая тот факт, что частота фиброза собственной пластинки СОЖ у детей с ХГ превышала частоту атрофических изменений в последней, у данных пациентов было проведено исследование +12545G/T полиморфизма гена *Coll1A1*. Установлено, что у детей с выраженным фиброзом стромы СОЖ, по сравнению с пациентами без фиброза, наиболее редко регистрируются генотипы SS (33,4 % против 72 %) и чаще – генотипы Ss (42,6 % против 28 %;  $p < 0,05$ ) и ss (24 % против 0 %;  $p < 0,05$ ). Различий в частоте встречаемости генотипов гена *Coll1A1* при умеренном фиброзе, по сравнению с пациентами без фиброза, не установлено. Различия в распределении генотипов гена *Coll1A1* у детей с ХГ с выраженной степенью фиброза СО и контрольной группы (без фиброза) указывают на то, что в развитии выраженного фиброза имеет значение носительство генотипов Ss и ss.

6. При оценке степени и стадии ХГ по модифицированной визуально-аналоговой шкале было установлено, что у всех взрослых больных с ХГ отмечалась атрофия СОЖ той или иной стадии с наличием пилорической и кишечной метаплазии. В то же время у 81,8 % детей также была выявлена атрофия СОЖ. Таким образом, показатели частоты атрофии при исследовании множественных биопсий (не менее пяти) во всех возрастных группах превышали таковые, полученные при использовании Сиднейской визуально-аналоговой шкалы, между тем почти у всех лиц взрослого возраста выявлялась истинная атрофия, а у детей (за исключением одного случая) атрофия имела так называемый "неопределенный характер" и выявлялась достоверно чаще, чем у взрослых ( $p < 0,05$ ). Данное обстоятельство объясняется тем, что в биоптатах у детей, при оценке по новой классификации, в собственной пластинке СО имела смешанноклеточная воспалительная инфильтрация, которая в сочетании с отеком приводила к смещению желез в стороны, создавая впечатление об уменьшении их количества и наличии атрофии СО. Однако ни у одного пациента не было выявлено признаков метаплазии эпителия или склероза собственной пластинки СО, что подтверждает "неопределенный характер" атрофии согласно новой классификации.

7. С целью сравнения диагностических возможностей ГастроПанели "Biohit" и тест-системы для определения уровня антител к  $H^+K^+$ /АТФ-азе париетальных клеток желудка в сыворотке крови "Orgintex" при АГ у детей и взрослых проводилось определение серологических маркеров атрофии СОЖ.

Результаты анализа маркеров атрофии СО тела желудка у взрослых показали, что антитела к  $H^+K^+$ /АТФ-азе париетальных клеток желудка в сыворотке крови достоверно чаще встречались у пациентов с фундальной атрофией, чем у пациентов без таковой (33,3 % и 19 %;  $p < 0,05$ ). Средний уровень антипариетальных антител также был достоверно

выше при атрофии тела желудка ( $14,7 \pm 4$  у.е./мл и  $9,6 \pm 5$  у.е./мл соответственно;  $p < 0,05$ ). Кроме того, для фундального АГ были характерны более низкие уровни PG-I, PG-II, их соотношения, а также более высокие показатели базального G-17 ( $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ между наличием неморфологических критериев атрофии СО тела желудка и степенью атрофии выявил наличие положительных корреляционных связей между уровнем аутоантител к  $H^+K^+/ATP$ -азе и атрофией любой степени (слабая, умеренная и выраженная атрофия:  $r = 0,36$ ,  $r = 0,48$  и  $r = 0,52$  соответственно;  $p < 0,05$ ), между уровнем G-17 и умеренной, а также выраженной атрофией тела желудка ( $r = 0,38$  и  $r = 0,46$  соответственно;  $p < 0,05$ ), а кроме того, отрицательной корреляции между уровнем PG-I и умеренной, выраженной атрофией тела желудка ( $r = -0,44$  и  $r = -0,58$  соответственно;  $p < 0,05$ ), а также между уровнем PG-II, отношением PG-I /PG-II и выраженной атрофией тела желудка ( $r = -0,42$  и  $r = -0,38$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Фундальная атрофия у детей была выявлена лишь в двух случаях, в связи с этим сравнительный анализ маркеров атрофии тела желудка в детских группах не проводился.

При антральном АГ как у детей, так и у взрослых базальный уровень G-17 был ниже, чем у пациентов без атрофии СО антрума. В то же время при отсутствии антральной атрофии у взрослых пациентов базальный уровень G-17 был достоверно выше, чем у детей ( $p < 0,05$ ).

Содержание PG-I, PG-II и их соотношение у детей не зависело от наличия или отсутствия атрофии в антруме, в то время как у взрослых все эти показатели были достоверно ниже в группе пациентов с атрофией СО антрального отдела. Полученные данные могут быть обусловлены тем обстоятельством, что из 20 лиц взрослого возраста с атрофией СО в антральном отделе 16 больных имели еще и атрофию тела желудка, т. е. АГ обоих отделов желудка.

Установлена обратная корреляция между уровнем G-17 и умеренно выраженной атрофией антрума (у детей и взрослых  $r = -0,39$  и  $r = -0,43$  соответственно;  $p < 0,05$ ) и выраженной атрофией антрума (у взрослых  $-r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ).

У детей выраженной атрофии антрального отдела желудка не отмечено. Кроме того, выявлено наличие отрицательных корреляционных связей между уровнем PG-I, PG-II, отношением PG-I/PG-II и выраженной атрофией антрального отдела у взрослых пациентов, имеющих, как правило, атрофический пангастрит ( $r = -0,54$ ,  $r = -0,48$  и  $r = -0,48$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

8. Морфометрическое исследование биоптатов слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка.

В результате МКРА были выявлены следующие независимые факторы, наиболее значимые для определения: 1) степени атрофии антрума – глубина желез ( $p = 0,0000001$ ); 2) степени атрофии тела желудка – глубина шеек ( $p = 0,000076$ ), количество клеток в желудочной ямке ( $p = 0,000807$ ) и добавочных клеток ( $p = 0,005212$ ), а также толщина СОЖ ( $p = 0,02065$ ). Остальные морфометрические показатели, такие как высота поверхностного эпителия, количество главных, обкладочных и шеечных клеток, а также железисто-ямочный индекс не являлись независимыми предикторами для определения наличия/отсутствия атрофического процесса и степени его выраженности в антральном отделе и теле желудка ( $p > 0,05$ ).

На основании МКРА были получены следующие регрессионные уравнения:

1) для определения степени выраженности атрофии антрального отдела желудка (СтАА):

$$\text{СтАА} = 5,03 - 0,02X_1,$$

где  $X_1$  – глубина желез;

2) для определения степени выраженности атрофии тела желудка (СтАТ):

$$СтАТ = 2,75 - 0,031X_1 + 0,02X_2 + 0,024X_3 - 0,0025X_4,$$

где  $X_1$  – глубина шеек,  $X_2$  – количество клеток в желудочной ямке,  $X_3$  – количество добавочных клеток,  $X_4$  – толщина СОЖ.

Все коэффициенты уравнений значимы ( $p = 0,000001$ ), а учетные факторы имеют высокий вклад и объясняют 89,2 % ( $R^2 = 0,8923$ ) и 99 % ( $R^2 = 0,9899$ ) вариации зависимых переменных соответственно. Средняя ошибка для СтАА – 0,459, для СтАТ – 0,154.

По полученным уравнениям были рассчитаны показатели СтАА и СтАТ, позволяющие установить степень выраженности атрофии СО антрального отдела и тела желудка (см. табл. 1 и 2).

Таблица 1

Показатели для определения степени выраженности атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка

Показатель ( $Y_{СтАА}$ )	Степень атрофии	Р-уровни различий между группами					
		I–II	I–III	I–IV	II–III	II–IV	III–IV
$\leq -1,6$	0	0,03	0,03	0,001	0,04	0,04	0,04
-1,5 – 0,61	1						
0,62 – 1,2	2						
> 1,2	3						

Таблица 2

Показатели для определения степени выраженности атрофии слизистой оболочки тела желудка

Показатель ( $Y_{СтАТ}$ )	Степень атрофии	Р-уровни различий между группами					
		I–II	I–III	I–IV	II–III	II–IV	III–IV
$\leq 0,54$	0	0,03	0,03	0,01	0,04	0,03	0,03
0,55 – 1,5	1						
1,6 – 3,23	2						
> 3,23	3						

## **Выводы**

1. Клиническая картина атрофического гастрита у детей характеризуется отсутствием специфичности. Клинические проявления в виде гипо- и ахлоргидрии выявляются только у взрослых пациентов при выраженной степени атрофии слизистой оболочки желудка. Атрофические и преатрофические изменения в виде фиброза собственной пластинки слизистой оболочки желудка обнаруживаются уже в детском возрасте, причем частота фиброза (24,6 % в слизистой оболочке тела желудка, 42,6 % в слизистой оболочке антрального отдела желудка) значительно превышает частоту атрофии (1,4 % в слизистой оболочке тела желудка, 8,8 % в слизистой оболочке антрального отдела желудка). У детей атрофический гастрит локализуется преимущественно в антральном отделе (8,8 %), тогда как у взрослых атрофия чаще поражает оба отдела желудка (42 %).

2. Одним из факторов риска в развитии выраженного фиброза собственной пластинки слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом является полиморфизм гена Col1A1, отвечающего за синтез коллагена I типа.

3. Особенностью атрофического гастрита у детей при оценке гастробиоптатов по модифицированной визуально-аналоговой шкале является так называемая "неопределенная" атрофия, обусловленная выраженной воспалительной инфильтрацией и отеком собственной пластинки слизистой оболочки. У детей последняя выявляется в 72,7 %, у взрослых – в 28,6 % случаев. Высокий процент ложноположительных результатов у пациентов детского возраста, а также необходимость проведения множественных биопсий ограничивают использование данной классификации при оценке хронического гастрита у детей.

4. Высокий уровень антител к  $H^+K^+$ /АТФ-азе париетальных клеток желудка и высокий уровень базального гастрин-17 могут быть использованы в качестве ранних неморфологических маркеров атрофии слизистой оболочки тела желудка у пациентов различных возрастных групп. Низкие показатели пепсиногена I, пепсиногена II и их соотношения свидетельствуют о выраженной атрофии слизистой оболочки тела желудка, что более характерно для взрослых. Низкий уровень базального гастрин-17 является маркером умеренно и значительно выраженной атрофии антрального отдела желудка. Отсутствие связей между показателями гастрин-17, пепсиногена I и II, а также их соотношением и слабовыраженной атрофией как в слизистой оболочке тела, так и антрального отдела желудка, свидетельствует, что возможности ГастроПанели "Biohit" в диагностике слабовыраженной атрофии обоих отделов желудка у пациентов любого возраста ограничены.

5. Метод диагностики атрофического гастрита с использованием морфометрии и регрессионных уравнений позволяет с большой вероятностью определять наличие и степень выраженности атрофии в теле и антральном отделе желудка.

## **Практические рекомендации**

1. При морфологической диагностике хронического атрофического гастрита, с целью установления степени выраженности атрофии, можно рекомендовать использование морфометрического метода исследования с последующим расчетом показателей на основании полученных регрессионных уравнений.

2. При диагностике атрофического гастрита у пациентов всех возрастных категорий, помимо морфологического исследования, необходимо определение серологических маркеров атрофии слизистой оболочки желудка, таких как пепсиноген I и II, гастрин-17, а также антител к  $H^+K^+$ /АТФ-азе париетальных клеток желудка.

3. Для оценки значимости атрофического гастрита как предшественника рака желудка у взрослых, можно рекомендовать использование модифицированной визуально-аналоговой шкалы.

4. Для выявления генетических факторов риска в развитии фиброза слизистой оболочки желудка у детей может применяться неинвазивный скрининговый метод определения генотипов ss и Ss гена CollA1.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

**1. Новикова В.П., Азанчевская С.В., Аничков Н.М., Иванова В.Ф., Сидоркин А.О. Диагностика аутоиммунного гастрита в доатрофическую стадию // Российский иммунологический журнал. – 2008. – № 2–3. – С. 236.**

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

3. Азанчевская С.В., Новикова В.П., Аничков Н.М., Сидоркин А.О. Неморфологические маркеры атрофии слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2009. – № 2–3. – С. 2.

4. Новикова В.П., Азанчевская С.В., Аничков Н.М., Сидоркин А.О. Неморфологические маркеры атрофии слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у детей // Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России "Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей". – М., 2009. – С. 192–193.

**5. Сидоркин А.О. Определение наличия и степени атрофического гастрита с помощью многофакторного анализа // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 5. – С. 38.**

6. Сидоркин А.О., Азанчевская С.В. Определение степени атрофического гастрита с использованием наиболее значимых морфометрических показателей слизистой оболочки желудка // Материалы Всероссийской конференции "100-летие Российского общества патологоанатомов". – СПб., 2009. – С. 288–290.

7. Сидоркин А.О., Новикова В.П., Аничков Н.М., Азанчевская С.В. Атрофический хронический гастрит и неморфологические маркеры атрофии слизистой оболочки желудка // Материалы III съезда Российского общества патологоанатомов "Актуальные вопросы патологической анатомии". – Самара, 2009. – С. 460–462.

8. Сидоркин А.О., Новикова В.П., Аничков Н.М., Азанчевская С.В. Диагностика атрофического гастрита с использованием неморфологических маркеров // Материалы научной конференции, посвященной 150-летию кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова "Современные проблемы общей и частной патологической анатомии". – СПб., 2009. – С. 121–122.

9. Азанчевская С.В., Сидоркин А.О., Фадеева Д.В., Новикова В.П. Неопределенная атрофия слизистой оболочки у детей // Материалы Российского форума "Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения". – СПб., 2010. – С. 32.

10. Кузьмина Д.А., Москаленко М.В., Костик М.М., Азанчевская С.В., Сидоркин А.О., Мороз Б.Т., Новикова В.П., Ларионова В.И. Ассоциация генотипов CollA1 с развитием фиброза в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените и сопутствующем кариесе у детей // Клинико-лабораторный консилиум. – 2010. – № 2–3. – С. 159–160.

**11. Сидоркин А.О. Многофакторный анализ оценки наличия и степени выраженности атрофического гастрита // Медицинский академический журнал. – 2010. – № 2. – С. 64–68.**

12. Сидоркин А.О., Азанчевская С.В., Фадеева Д.В., Новикова В.П. Диагностика атрофии слизистой оболочки желудка различными методами у пациентов разного возраста // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2010. – № 4. – С. 35.

13. Сидоркин А.О., Новикова В.П., Азанчевская С.В., Аничков Н.М. Неинвазивные и морфологические методы диагностики атрофического гастрита. – СПб.: ВВМ, 2010. – 22 с.

14. Kuzmina D.A., Moskalenko M.V., Kostik M.M., Azanchevskaya S.V., Sidorkin A.O., Moroz B.T., Novikova V.P., Larionova V.I. Association between +12545GT genotypes with different stages of caries in children with chronic gastroduodenitis // Abstracts of European human genetics conference. – Sweden, 2010. – P. 214.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

<http://www.gastroscan.ru/literature/>