УДК 612.67 + 616.33-002.5

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР

Крулевский В.А.

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург, e-mail: info@gerontology.ru

В статье изложены данные о клинико-морфологических особенностях хронического гастрита при инфицировании вирусом Эпштейна – Барр у больных разных возрастных групп. При этом использовались специальные методы оценки кислотообразующей функции желудка, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое и электронномикроскопическое исследования биоптатов слизистой оболочки желудка, иммунологическое исследование с определением антител IgG–EA–EBV и IgM–NA–EBN, микроядерный тест. Полученные результаты показали, что у инфицированных лиц пожилого возраста чаще, чем у больных среднего возраста, отсутствовала регенерация донного эпителия и реже выявлялась слабая степень его регенерации. Значительный уровень регенерации донного эпителия не зафиксирован ни у одного больного. Показано, что у лиц среднего возраста в антральном отделе желудка реже, чем у неинфицированных, отмечалась слабая степень фиброза стромы и чаще – умеренная степень фиброза, как в теле, так и в антральном отделе желудка. У инфицированных пожилых слабая степень фиброза в антральном отделе желудка встречалась достоверно реже, а умеренная – чаще, чем у неинфицированных. Кроме того, выраженный фиброз в теле желудка у пожилых лиц при инфицировании вирусом Эпштейна – Барр отмечался чаще, чем у неинфицированных. По ультраструктурным данным, для данной инфекции в слизистой оболочке желудка характерна выраженная плазмоцитарная инфильтрация, активация плазматических клеток, нарушение клеточного обновления эпителиальных клеток, разрушение апикальной мембраны париетальных клеток, нарушение эндотелия сосудов и усиление коллагеногенеза.

Ключевые слова: пожилые, гериатрия, гастроэнтерология, гастрит

CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC GASTRITIS IN DIFFERENT AGE GROUPS WITH THE EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

Krulevskij V.A.

St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, e-mail: info@gerontology.ru

The article describes the data about clinico-morphological features of chronic gastritis with infection with Epstein-Barr virus in patients of different age groups. Using special methods of evaluation function of stomach acid, gastroduodenoscopy, cytological, histological, immunohistochemical and studies of the stomach mucosa biopsy, the immunological study of antibodies of IgG-IgM and EBV-EA-NA-EBN, the MN test. The results showed that older people were more likely than middle-aged patients there was no regeneration of epithelial and less bottom revealed a weak degree of regeneration. A significant level of regeneration of bottom of the epithelium is not fixed at one. The middle-aged persons in the antrum of the stomach department less frequently than uninfected, the weak level of stromal fibrosis and more-moderate degree of fibrosis, both in the body and antrum department of a stomach. In infected older weak degree of fibrosis in the antrum of the stomach division met certain rarer, but moderate is more likely than the non-infected. In addition, expressed in the body of the stomach with fibrosis of the elderly with Epstein-Barr virus infection occurred more frequently than uninfected. The ultrastructural data for this infection in the lining of the stomach is characterized by pronounced plasmacytoid by infiltration, activation of the plasma cells, the cell renewal of epithelial cells, the destruction of the apical membrane of parietal cells, vascular endothelium and activator.

Keywords: elderly, geriatrics, gastroenterology, gastritis

Актуальность темы обусловлена чрезвычайно высокой инфицированностью населения герпесвирусами. В связи с увеличением продолжительности жизни и большому количеству случаев инфицирования в среднем возрасте увеличивается доля пожилых людей, имеющих герпес-инфекцию [2, 4]. Считается, что на территории России и СНГ различными формами герпес-вирусов ежегодно инфицируется около 20 млн человек [1, 3, 4]. Вызываемые герпесвирусами заболевания входят не только в число наиболее распространенных, но и в число плохо контролируемых инфекций человека. Характерно длительное сохранение герпесвирусов в организме в виде латентной инфекции, которая может активироваться при ослабленном иммунитете даже через десятки лет [4]. Это обуславливает трудности диагностики и антивирусного лечения.

Описаны воспалительные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при инфицировании вирусами простого герпеса 1 и 2 типов, Herpes-zoster, герпесвирусом 4 типа – вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) [6, 7] и цитомегаловирусом [7, 8]. Показано воздействие вирусов на неопластическую трансформацию в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [6, 7, 8]. В то же время патогенетические механизмы влияния герпесвирусов на слизистую оболочку желудка, морфологические

и клинико-функциональные особенности хронического гастрита вирусной и смешанной вирусно-бактериальной этиологии во взаимосвязи с возрастными изменениями мало изучены.

Потребности комплексного лечения обуславливают необходимость точной этиологической диагностики поражений желудка. Требуется новая медицинская технология, способная решить проблему дифференциальной диагностики герпесвирусных инфекций различных тканей, в т.ч. органов пищеварения.

Кроме того, изучение возрастзависимых вариантов поражения слизистой оболочки желудка при вирусных и вирусно-бактериальных инфекциях будет способствовать оптимизации методов лечения и увеличению качества помощи и качества жизни людей пожилого возраста.

Цель исследования – охарактеризовать клинико-морфологические особенности хронического гастрита у лиц пожилого возраста, инфицированных вирусами Эпштейна – Барр.

Материалы и методы исследования

Методы исследования включали в себя традиционные и специальные методы гастроэнтерологического обследования: методы оценки кислотообразующей функции желудка, фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое и электронномикроскопическое исследования биоптатов слизистой оболочки желудка. Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась на персональном компьютере IBM PC (Intel Pentium-III), Windows Millenuim с помощью программных средств и пакета Statistica for Windows Version 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-анамнестическое обследование не выявило клинической картины острого инфекционного заболевания ни у одного обследуемого. Независимо от наличия антигенов вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) в слизистой оболочке желудка в анамнезе у лиц среднего и пожилого возраста одинаково часто отмечались частые острые респираторные заболевания (33,3–50 % обследованных, $p > 0,05$), жалобы на слабость, утомляемость и головные боли (60–92 %, $p > 0,05$). У 1 из ВЭБ инфицированных пациентов среднего возраста отмечался длительный субфебрилитет, среди лиц среднего возраста, не инфицированных ВЭБ, и пожилых больных с субфебрилитетом не было, $p > 0,05$. В то же время у ВЭБ-инфицированных лиц среднего возраста достоверно чаще, чем у 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 пожилых больных не зависела от инфицированности ВЭБ.

У всех больных клиническая картина, характер кислотообразования при HP-негативном хроническом гастрите не зависели от инфицированности ВЭБ.

В то же время у ВЭБ-инфицированных лиц пожилого возраста чаще, чем у ВЭБ-инфицированных больных среднего возраста отсутствовала регенерация донного эпителия и реже выявлялась слабая степень его регенерации. Значительный уровень регенерации донного эпителия не зафиксирован ни у одного больного.

Помимо изменений регенерации фовеолярного и шеечного эпителия при инфицировании вирусом Эпштейна – Барр, изучен характер стромально-эпителиальных перестроек в желудочном эпителии у пациентов с ВЭБ-инфекцией (табл. 1).

Таблица 1

Клубление желез в желудочном эпителии у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом в разных возрастных группах

Группы	Степень выраженности клубления желез	ВЭБ «+» (%) Средний возраст ($n = 35$) Пожилые ($n = 12$)		Вирусов нет (%) Средний возраст ($n = 15$) Пожилые ($n = 12$)	
Средний возраст	отсутствует	54,3	40	40	46,7
	слабое	20*	20*	60*	46,7*
	умеренное	25,7*	40*	0 %*	6,6*
Пожилые	отсутствует	41,7*	33,3*	8,3*	75*
	слабое	16,6	8,3*	91,7	25*
	умеренное	41,7*	58,4*	0*	0*

Примечание. * – $p < 0,05$.

У ВЭБ-инфицированных больных среднего возраста и в теле, и в антральном отделе желудка достоверно реже, чем у неинфицированных, регистрировалась слабая степень клубления желез и достоверно чаще – умеренная степень их клубления. У ВЭБ-инфицированных пожилых в обоих отделах желудка реже, чем у неинфицированных было выявлено клубление желез, чаще наблюдалась умеренная степень и реже – слабая степень клубления желез, преимущественно в антральном отделе желудка. Выраженного клубления желез не отмечено ни у одного обследованного больного.

Помимо этого, в теле желудка при ВЭБ-инфицировании достоверно чаще, чем при отсутствии вируса в слизистой оболочке, у лиц среднего возраста (42,8 и 13,3 %, $p < 0,05$) и у пожилых пациентов (41,7 и 8,3 %, $p < 0,05$) отмечалась пилоризация фундальных желез.

Частота атрофических изменений у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом изучена в разных возрастных группах и представлена в табл. 2.

Таблица 2

Частота атрофических изменений у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом в разных возрастных группах

Группы	ВЭБ «+» (%) Средний возраст (n = 35) Пожилые (n = 12)				Вирусов нет (%) Средний возраст (n = 15) Пожилые (n = 12)			
	тело		антрум		тело		антрум	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Средний возраст		3,8		16,8*	0	0		6,6*
Пожилые		91,7*		83,3*		41,7*		41,7*

Примечание. * – p < 0,05.

Как следует из представленных данных, атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка при ВЭБ-инфекции у лиц среднего возраста встречалась чаще, чем при отсутствии инфекции, а у ВЭБ-инфицированных пожилых достоверно чаще выявлялась атрофия как в теле, так и в антральном отделе желудка. Помимо атрофии, при ВЭБ-инфекции достоверно чаще в фундальном отделе желудка выявлялась гипертрофия париетальных клеток, как у больных среднего возраста (62,8 %, $p < 0,01$), так и у пожилых (66,6 %, $p < 0,01$).

Наличие и характер кишечной метаплазии в слизистой оболочке у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом в разных возрастных группах представлены в табл. 3. Кишечная метаплазия при HP-неассоциированном хроническом гастрите встречалась чаще у пожилых, причем у ВЭБ-инфицированных преобладала толстокишечная метаплазия. Дисплазия эпителия антрального отдела желудка отмечена только у трех пожилых больных с ВЭБ-инфекцией, в теле желудка дисплазия не выявлена ни у одного пациента.

Таблица 3

Кишечная метаплазия в слизистой оболочке у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом в разных возрастных группах

Группы	Тип кишечной метаплазии	ВЭБ «+» (%) Средний возраст (n = 35) Пожилые (n = 12)		Вирусов нет (%) Средний возраст (n = 15) Пожилые (n = 12)	
		тело	антрум	тело	антрум
Средний возраст	отсутствует	100	100	100	100
Пожилые	отсутствует	50	58,4	91,7	91,7
	тонкокишечная (полная)	16,7	8,3	8,3	8,3
	толстокишечная (неполная)	33,3*	33,3*	0*	0*

Примечание. * – $p < 0,05$.

Сравнительное исследование наличия и характера эрозивных изменений в слизистой оболочке желудка у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом проведено в разных возрастных группах (табл. 4).

Таблица 4

Эрозивные изменения в слизистой оболочке у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом в разных возрастных группах

Группы	Характер эрозивных изменений	ВЭБ «+» (%) Средний возраст (n = 35) Пожилые (n = 12)		Вирусов нет Средний возраст (n = 15) Пожилые (n = 12)	
		тело	антрум	тело	антрум
Средний возраст	отсутствует	48,6%*	62,8%	100%*	80%
	единичные	25,7%*	20%	0%*	20%
	множественные	25,7%*	17,2%*	0%*	0%*
Пожилые	отсутствует	25%*	41,7%	83,3%*	58,4%
	единичные	50%*	33,3%	16,7%*	33,3%
	множественные	25%*	25%*	0%*	8,3%*

Примечание: * – $p < 0{,}05$.

Сравнительная оценка полученных данных свидетельствует, что у пациентов обеих возрастных групп при инфицировании ВЭБ в теле желудка достоверно реже отсутствуют эрозивные повреждения эпителия и, как правило, выявляются единичные эрозии. При этом множественные эрозии достоверно чаще выявляются у ВЭБ-инфицированных пациентов обеих возрастных групп, как в теле, так и в антральном отделе желудка. Многоплановые результаты морфологического исследования слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастритом с наличием антигенов ВЭБ позволили провести корреляционный анализ между морфологическими и иммуногистохимическими показателями. Корреляционный анализ позволил выявить достоверные положительные корреляционные связи между наличием антигенов ВЭБ в желудочном эпителии и наличием выраженного отека слизистой оболочки желудка, кровоизлияний, микротромбозов в обоих отделах, гиперсекреции слизи в теле желудка, очаговой деструкции желез слизистой тела желудка, пилоризации фундальных желез, гипертрофии париетальных клеток, атрофических и эрозивных изменений в обоих отделах слизистой оболочки желудка, кишечной метаплазии в обоих отделах слизистой, дисплазии в антральном отделе желудка.

Электронномикроскопическое исследование проведено у 3 больных, инфицированных вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) и у трех пациентов без герпесвирусных инфекций. При электронномикроскопическом исследовании у больных, в слизистой оболочке которых были выявлены антигены ВЭБ, имелись отличительные особенности. В эпителии многие секреторные клетки содержали небольшое количество секрета. В некоторых клетках секрет был представлен мелкими гранулами со светлым содержимым. Сами клетки в некоторых железах были уплощены. Их ядра были вытянуты вдоль базальной мембраны, а секрет в таких клетках нередко располагался в ее апикальной и базальной частях. В цитоплазме клеток с небольшим содержанием секрета и в добавочных клетках содержались мелкие округлые или удлиненные митохондрии, узкие канальцы гранулярной цитоплазматической сети, полисомы, встречались миелиноподобные структуры. В эндокринных клетках типа ECL отмечались набухшие митохондрии. Париетальные клетки у пациентов, инфицированных ВЭБ, как правило, находились в функционально активном состоянии, в их цитоплазме были видны вакуолярно расширенные канальцы гранулярной цитоплазматической сети, лизосомы и миелиноподобные структуры. В некоторых клетках были видны крупные цитосомы и участки цитоплазмы, содержащие мелкогранулированное вещество. В некоторых париетальных клетках, образующих внутриклеточный каналец на границе с секреторной клеткой плазматическая мембрана, обращенная в просвет канальца, была разрушена, как при аутоиммунном гастрите. Собственная пластинка слизистой оболочки содержала многочисленные плазматические клетки в состоянии повышенной функциональной активности. От их цитоплазмы отделялись многочисленные иммуноглобулиновые комплексы. У всех ВЭБ-инфицированных больных в собственной пластинке слизистой оболочки желудка встречались довольно толстые пучки коллагеновых волокон. В капиллярах наблюдались структурные изменения в эндотелиальных клетках. Их цитоплазма в некоторых капиллярах выглядела набухшей,

митохондрии были в состоянии набухания, а некоторые из них с явлениями деструкции. Встречались немногочисленные тучные клетки.

Выводы

Таким образом, у ВЭБ-инфицированных лиц среднего возраста в антральном отделе желудка реже, чем у неинфицированных, отмечалась слабая степень фиброза стромы и чаще – умеренная степень фиброза, как в теле, так и в антральном отделе желудка. У ВЭБ-инфицированных пожилых слабая степень фиброза в антральном отделе желудка встречалась достоверно реже, а умеренная – чаще, чем у неинфицированных. Кроме того, выраженный фиброз в теле желудка у пожилых лиц при инфицировании вирусом Эпштейна – Барр отмечался чаще, чем у неинфицированных. По ультраструктурным данным, для ВЭБ-инфекции в слизистой оболочке желудка характерна выраженная плазмоцитарная инфильтрация, активация плазматических клеток, нарушение клеточного обновления эпителиальных клеток, разрушение апикальной мембраны париетальных клеток, нарушение эндотелия сосудов и усиление коллагеногенеза.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит // Академический медицинский центр. – 1993. – С. 222, 265–280.

2. Баринский И.Ф., Игубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес (этиология, диагностика, лечение). – М., 1986. – С. 351.

3. Богданова О.М., Пащенко И.Г. Клинико-морфологическая характеристика хронического гастрита у больных пожилого и старческого возраста с анемическим синдромом // Клиническая геронтология. – 2004. – № 7. – Т. 10. – С. 15–18.

4. Гаранжа Т.А., Филатов Ф.П. Диагностика инфекций, вызванных вирусом Эпштейна-Барр и цитомегаловирусом в гематологическом стационаре // Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. – М., 2004. – 124 с.

5. Кускова Т.К., Белова Е.Г. Семейство герпесвирусов на современном этапе // Лечащий врач. – 2004. – № 5. – С. 6–11.

6. Tajima M., Komuro M., Okinaga K. Establishment of Epstein–Barr virus–positive human gastric epithelial cell lines // Jpn. J. Cancer Res. – 1998. – Vol.89. – № 3. – P. 262–268.

7. Takasaka N., Tajima M., Okinaga K. et al. Productive infection of Epstein–Barr virus (EBV) in EBV–genome–positive epithelial cell lines (GT38 and GT39) derived from gastric tissues // Virology. – 1998. – Vol. 247. – № 2. – P. 152–159.

8. Tokunaga M., Land C.E., Uemura Y., Tokudome T., Tanaka S., Sato E. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. Am J Pathol. – 1993. Vol. 143. – P. 1250–1254.

References

1. Aruin L.I., Grigorev P.Ya., Isakov V.A., Yakovenko E.P. Khronichesky gastrit (Chronic gastritis) Academic medical center, 1993. pp. 222, 265–280.

2. Barinsky I.F., Igubladze A.K., Kasparov A.A., Grebenuk V.N. Gerpes (etiologia, diagnostika, lechenie) (Herpes (etiology, diagnostic, treatment). Moscow, 1986. pp. 351.

3. Bogdanova O.M., Pashchenko I.G. Kliniko-morfologicheckay charakteristika khronicheskogo gastrita u bolnikh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s anemicheskim sindromom. (Cliniko-pathological characteristic of chronic gastritis at patients in old and elder age with an anemic syndrome). Clinical gerontology. 2004. no. 7. T.10. pp. 15–18.

4. Ganzha T.A., Filatov F.P. Diagnostika infekcy, vizvannich virusom Epshteina-Barr i citomegalovirusom v gematologicheskom stacionare. (Diagnostic of infections, caused by Epstein-Barre virus and cytomegalovirus in hematologic hospital). Actual problem of herpesviral infections. Moscow, 2004. 124 p.

5. Kuskova T.K., Belova E.G. Semeistvo gerpesvirusov na sovremennom etape. (Family of herpesviruses at the present stage). Attending medical doctor. 2004. no. 5. pp. 6–11.

6. Tajima M., Komuro M., Okinaga K. Establishment of Epstein–Barr virus–positive human gastric epithelial cell lines // Jpn. J. Cancer Res. 1998. Vol.89. no. 3. pp. 262–268.

7. Takasaka N., Tajima M., Okinaga K. et al. Productive infection of Epstein–Barr virus (EBV) in EBV–genome–positive epithelial cell lines (GT38 and GT39) derived from gastric tissues // Virology. 1998. Vol.247. no. 2. pp. 152–159.

8. Tokunaga M., Land C.E., Uemura Y., Tokudome T., Tanaka S., Sato E. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. Am J Pathol. 1993. Vol. 143. pp. 1250–1254.

Рецензенты:

Сперанский С.Л., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии медицинского института НИУ «БелГУ», г. Белгород;

Иванова М.А., д.м.н., профессор, профессор-консультант многопрофильного клинического медицинского центра «Ваша клиника», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 21.05.2014.