

УДК 616.33-002.2:616-079.4

ТАРГЕТНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Крулевский В.А.*АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,
Москва, e-mail: ela-la-alo@mail.ru*

Разнообразие причинных факторов развития соматической патологии у людей различных возрастных групп диктует необходимость разработки новых подходов к диагностике с целью достижения таргетности последующей терапии. Целью работы явилось изучение роли дифференциальной диагностики причины хронических гастритов для повышения таргетности последующей терапии в гериатрической практике. Проведено обследование 200 лиц среднего возраста от 40 до 59 лет (мужчин – 132 чел., женщин – 68 чел., средний возраст $46,2 \pm 3,3$ года) и 180 пациентов пожилого возраста от 60 до 74 лет (мужчин – 116 чел., женщин – 64 чел., средний возраст $65,8 \pm 2,8$ года), страдающих хроническим гастритом, верифицированным морфологически. Проводился анализ их биопсийного материала. Проведено серологическое исследование на герпес-вирусы у пациентов с позитивной иммуногистохимической (ИГХ) реакцией на герпес-вирусы. Обнаружена зависимость мутагенеза клеток фундального эпителия от ВЭБ-инфицирования и положительная корреляция числа измененных клеток с наличием антигенов ВЭБ в слизистой оболочке желудка. Отсутствие связи между морфологическими и цитогенетическими изменениями желудочного эпителия свидетельствует о том, что последние могут быть более показательными при выявлении начальных признаков перестройки слизистой оболочки желудка. Результаты исследования показывают, что современная гериатрия должна основываться на этиологии и обеспечивать таргетность последующей терапии.

Ключевые слова: таргетность, гериатрия, хронический гастрит, герпес-вирусы, вирус Эпштейна – Барр

TARGET APPROACH TO DIAGNOSTICS AND THERAPY IN GERIATRIC GASTROENTEROLOGY

Krulevskiy V.A.*Independent non-profit organization Research medical center «Gerontology»,
Moscow, e-mail: ela-la-alo@mail.ru*

Research objective was studying the role of differential diagnostics the chronic gastritis reason for increase of a target therapy in geriatric practice. Materials and methods: examination of 200 middle-aged persons from 40 to 59 years (men – 132 people, women – 68 people, middle age of $46,2 \pm 3,3$ years) and 180 elderly patients from 60 to 74 years (men – 116 people, women – 64 people, middle age of $65,8 \pm 2,8$ years) having the chronic gastritis verified morphologically is conducted. The material biopsy was carried out. Serological research on herpes infection in patients with positive immunohistochemical reaction to herpes viruses is conducted. Dependence of a mutagenesis of a fundus epithelium on EBV and positive correlation of number of the changed cells with existence of anti-genes of EBV in a mucous membrane of a stomach is found. Lack of communication between morphological and cytogenetic changes of a gastric epithelium testifies that the last can be more indicative at identification of initial signs of reorganization of a mucous membrane of a stomach. Results of research show that the modern geriatrics has to be based on an etiology and provide a target therapy.

Keywords: target therapy, geriatrics, chronic gastritis, herpes viruses, Epstein's virus – Barrel

Разнообразие причинных факторов развития соматической патологии у людей различных возрастных групп диктует необходимость разработки новых подходов к диагностике с целью достижения таргетности последующей терапии. Рассмотрим эту проблему на примере хронических гастритов.

В настоящее время общепризнано, что главной причиной развития хронического гастрита является НР-инфекция [Л.И. Аруин и соавт., 1998, 2012]. Описаны также воспалительные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при инфицировании вирусами простого герпеса 1 и 2 типов, Herpes-zoster, герпес-вирусом 4 типа – вирусом Эпштейна – Барр

(ВЭБ) [Н.В. Волынец, 2006, В.П. Новикова и соавт., 2011] и цитомегаловирусами [К.Л. Hinnant и соавт., 2006]. Показано воздействие вирусов на неопластическую трансформацию в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [Е.Н. Кологирова и соавт., 2003]. На сегодняшний день доказано, что наибольшие титры противовирусных антител к разным герпес-вирусам и максимальная частота выявления их дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) наблюдаются у пациентов с предраковыми заболеваниями желудка [1, 2]. В то же время патогенетические механизмы влияния герпес-вирусов на слизистую оболочку желудка, морфологические и клинико-функциональные особенности хронического

гастрита вирусной и смешанной вирусно-бактериальной этиологии во взаимосвязи с возрастными изменениями мало изучены [3, 4, 5].

Потребности комплексного лечения обуславливают необходимость точной этиологической диагностики поражений желудка [И.В. Козлова и соавт., 2003]. Требуется новая медицинская технология, способная решить проблему дифференциальной диагностики герпес-вирусных инфекций различных тканей, в том числе органов пищеварения [6, 7, 8, 9].

Цель работы – изучить роль дифференциальной диагностики причины хронических гастритов для повышения таргетности последующей терапии в гериатрической практике.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 200 лиц среднего возраста от 40 до 59 лет (мужчин – 132 чел., женщин – 68 чел., средний возраст $46,2 \pm 3,3$ года) и 180 пациентов пожилого возраста от 60 до 74 лет (мужчин – 116 чел., женщин – 64 чел., средний возраст $65,8 \pm 2,8$ года), страдающих хроническим гастритом, верифицированным морфологически. В обследование не включались лица с хроническим гастритом (ХГ) на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и рака желудка, пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, целиакией, больные с хроническими заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем в стадии декомпенсации. Для повышения достоверности дыхательных тестов исключались пациенты, имевшие хронические неспецифические заболевания легких и хроническую почечную недостаточность. Также отметим, что включенные в исследование пациенты не имели внешних признаков герпетического поражения (кожи, лимфатической системы, видимых слизистых оболочек и т.д.). Кроме того, из исследования были исключены пациенты, принимавшие по разным причинам НПВС. На этом этапе проведен весь комплекс клинических исследований, а также инвазивная и неинвазивная диагностика хеликобактериоза. Далее среди обследованных людей отбирались пациенты с хроническим гастритом, верифицированным морфологически. Проводился анализ их биопсийного материала. Отбирались качественные, правильно ориентированные биоптаты и блоки, пригодные для дальнейших обследований на герпес-вирусы. Изучены биоптаты от пациентов с морфологически верифицированным хроническим гастритом. Проведено серологическое исследование на герпес-вирусы у пациентов с позитивной иммуногистохимической (ИГХ) реакцией на герпес-вирусы. Результаты обработаны математико-статистически.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-морфологические особенности нехеликобактерного хронического гастрита в разных возрастных группах при инфицировании вирусом Эпштейна – Барр

Установлено, что при выявлении антигенов вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) в сли-

зистой оболочке желудка в анамнезе не выявляются достоверные различия ($p > 0,05$) между людьми среднего и пожилого возраста по признаку частоты острых респираторных заболеваний (31,0–49,0% от общего числа обследованных). Также часто фиксировались утомляемость, слабость и головные боли (59,2–89,5%) без существенных различий в изучаемых возрастных категориях ($p > 0,05$). Не выявлены также достоверные различия в частоте возникновения субфебрилитета среди инфицированных ВЭБ и неинфицированных пациентов среднего и пожилого возраста ($p > 0,05$).

У пациентов среднего возраста, инфицированных ВЭБ, по сравнению с неинфицированными достоверно чаще выявляются в анамнезе микрополиадения, гепатомегалия и хронический тонзиллит ($p < 0,05$). Для лиц пожилого возраста такую корреляцию выявить не удалось (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости (в % от общего числа обследованных) коморбидных заболеваний в зависимости от инфицирования пациентов среднего возраста ВЭБ

Коморбидное заболевание	Наличие ВЭБ инфекции	
	Да	Нет
Хронический тонзиллит	49,0	15,8 [†]
Микрополиадения	15,3	0,0 [†]
Гепатомегалия	20,8	0,0 [†]

Примечание. [†] – по сравнению с частотой встречаемости соответствующего коморбидного заболевания при наличии ВЭБ-инфекции ($p < 0,05$).

При ВЭБ-инфекции у лиц пожилого возраста чаще, чем у пациентов среднего возраста нарушена регенерация донного эпителия и реже выявляется невысокая степень его регенерации. Заметный уровень регенерации донного эпителия не удалось обнаружить ни в одном из рассмотренных случаев заболевания.

У ВЭБ-инфицированных больных среднего возраста в антральном отделе и теле желудка достоверно реже, чем у неинфицированных, регистрировалась слабая степень стромально-эпителиальных перестроек и достоверно чаще – умеренная степень. У ВЭБ-инфицированных больных пожилого возраста в обоих отделах желудка реже, чем у неинфицированных пациентов, выявлялись стромально-эпителиальные перестройки, чаще наблюдалась умеренная степень и реже слабая степень таких

перестроек, преимущественно в антральном отделе желудка. Выраженной степени стромально-эпителиальных перестроек желез не обнаружено ни у одного обследованного пациента (табл. 2).

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 пациентов слабая степень фиброза в антральном отделе желудка встречалась достоверно реже, а умеренная – чаще, чем у неинфицированных. Выраженный фиброз в теле желудка у пожилых лиц при инфицировании вирусом Эпштейна – Барр отмечался чаще, чем у неинфицированных (рис. 1).

Кишечная метаплазия при НР-неассоциированном хроническом гастрите встречалась чаще у пожилых, причем у пациентов с ВЭБ-инфекцией преоблада-

ла 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.

У пациентов обеих возрастных групп при инфицировании ВЭБ в теле желудка достоверно реже отсутствуют эрозивные повреждения эпителия. Одновременно множественные эрозии достоверно чаще выявляются в теле и в антральном отделе желудка у ВЭБ-инфицированных пациентов обеих возрастных групп.

Установлены достоверные положительные корреляции между наличием антигенов ВЭБ в желудочном эпителии и наличием кровоизлияний в теле желудка, кровоизлияний в антральном отделе желудка, атрофией желез слизистой оболочки тела желудка, очаговой деструкцией желез слизистой тела желудка, пилоризацией фундальных желез, гиперплазией париетальных клеток, эрозией в теле желудка (рис. 2).

Таблица 2

Стромально-эпителиальные перестройки в желудочном эпителии у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом в среднем и пожилом возрасте

Группы	Степень стромально-эпителиальных перестроек	ВЭБ-инфицированные (%)		Не инфицированные ВЭБ (%)	
		тело	анtrum	тело	анtrum
Средний возраст	отсутствуют	52,1	39,0	41,1	46,1
	слабые	19,4	20,2	59,9*	46,6*
	умеренные	24,6	40,6	2,5*	6,4*
Пожилые	отсутствуют	40,5	32,0	8,5*	72,5*
	слабые	15,9	9,4	90,5*	25,6*
	умеренные	40,2	54,3	0*	0*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим отделом желудка у ВЭБ-инфицированных пациентов.

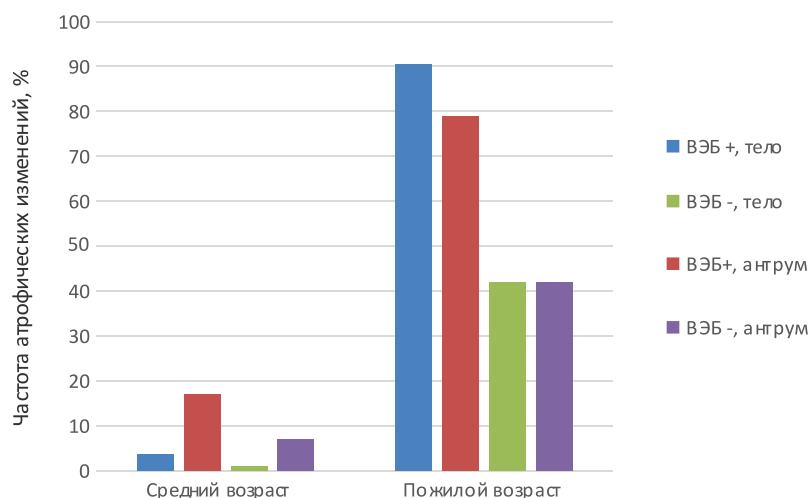


Рис. 1. Зависимость встречаемости атрофических изменений у пациентов с ВЭБ-инфекцией и нехеликобактерным гастритом от возраста. Примечание. $p < 0,05$ у пациентов пожилого возраста по сравнению с соответствующим отделом желудка у пациентов среднего возраста

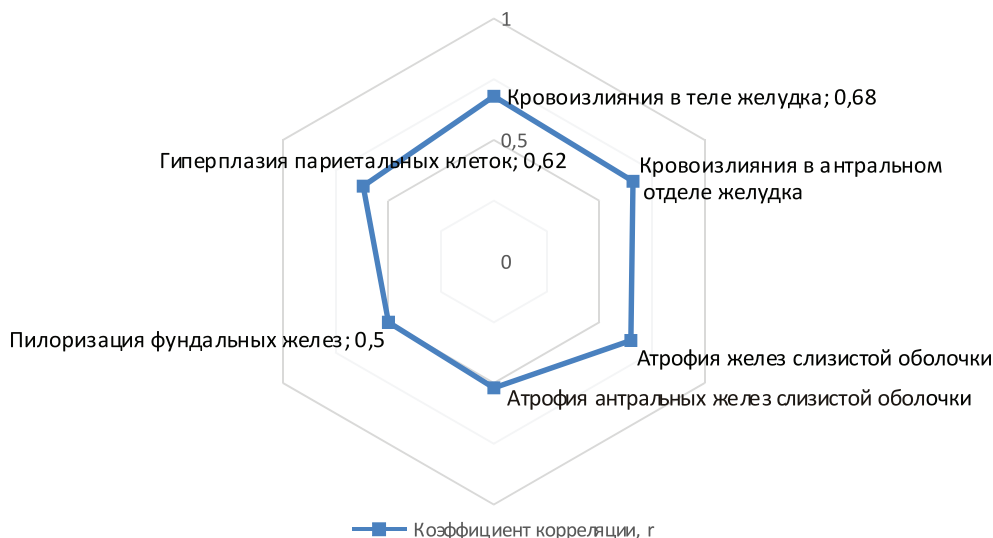


Рис. 2. Коэффициенты корреляционных зависимостей между морфологическими изменениями в слизистой оболочке желудка и наличием антигенов ВЭБ в желудочном эпителии

Цитогенетические особенности хронического гастрита в разных возрастных группах при инфицировании вирусом Эпштейна – Барр

Клетки с микроядрами в слизистой оболочке тела желудка при ВЭБ-инфекции обнаруживались достоверно чаще, чем у неинфицированных, как у лиц среднего возраста (3,2 и 1,4%, $p < 0,05$), так и у пожилых (3,8 и 1,6%, $p < 0,05$). Обнаружена корреляция между наличием клеток с микроядрами и иммуногистохимическим выявлением ВЭБ в фундальном отделе желудка у НР-неинфицированных больных хроническим гастритом ($r = 0,62$, $p < 0,05$).

Различия между частотой встречаемости клеток с микроядрами и аномалиями ядер в слизистой оболочке тела желудка у пациентов среднего и пожилого возраста являются недостоверными (при относительных показателях в обеих возрастных группах в пределах 2,6–4,9%, $p > 0,05$).

Заключение

Обнаруженная зависимость мутагенеза клеток фундального эпителия от ВЭБ-инфицирования и положительная корреляция числа измененных клеток с наличием антигенов ВЭБ в слизистой оболочке желудка указывают на клиническую значимость полученных результатов. Отсутствие связи между морфологическими и цитогенетическими изменениями желудочного эпителия свидетельствует

о том, что последние могут быть более показательными при выявлении начальных признаков перестройки слизистой оболочки желудка. Это надо учитывать при назначении этиотропной терапии людям пожилого возраста. Таким образом, современная диагностика в гериатрии должна обеспечивать таргетность последующей терапии.

Список литературы

1. Клинико-иммунологические особенности хронической вирусной инфекции / Э.М. Симованьян и др. // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет: тез. докл. III Конгресса педиатров-инфекционистов России. – М., 2004. – С. 210.
2. Клиническая гастроэнтерология / Я.С. Циммерман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 413 с.
3. Клиническая характеристика синдрома функциональной диспепсии у подростков с хеликобактерассоциированным гастритом, инфицированных вирусом Эпштейна – Барр / М.Ю. Чупрынова, Е.А. Потрохова // Превентивная медицина: вызовы XXI века: тезисы докладов Всероссийской научной школы. – Омск, 2011. – С. 183–185.
4. Рапопорт С.И., Жернакова Н.И., Прощаев К.И., Кветной И.М., Рыбникова С.Н. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: морфофункциональные, нейроэндокринные и клинические параллели // Клиническая медицина. – 2008. – № 5. – С. 28–30.
5. Al-Ghoul L. Analysis of the type IV secretion system-dependent cell motility of *Helicobacter pylori* infected epithelial cells / L. Al-Ghoul, S. Wessler, T. Hundertmark et al. // Biochemical and biophysical research communications. – 2004. – Vol. 322. – P. 860–866.
6. Blaser M.J. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease / M.J. Blaser, D.E. Berg // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 107. – № 7. – P. 767–773.
7. Camtu Truong D. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: A study of 235 cases at a comprehensive cancer center in U.S.A / D. Camtu Truong, Wei Feng, Wei Li et al. // J Exp. Clin. Cancer Res. – 2009. – P. 34–37.

8. Kijima Y., Hokita S., Yoshinaka H. et al. Amplification and overexpression of c-met gene in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas / Y. Kijima, S. Hokita, H. Yoshinaka et al. // *Oncology*. – 2002. – Vol. 62. – № 1. – P. 60–65.

9. Kraft C., Stack A. et al. Genomic Changes during Chronic Helicobacter pylori Infection / C.Kraft, A.Stack et al. // *J Bacteriology*. – 2006. – Vol. 188. – № 1. – P. 249–254.

References

1. Simovan'jan Je.M. i dr. *Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii u detej. Infekcija i immunitet : tez. dokl. III Kongressa peditrov-infekcionistov Rossii*. M., 2004, pp. 210.

2. Cimmerman Ja.S. *Klinicheskaja gastrojenterologija*. Moscow, GJeOTAR-Media, 2009, 413 p.

3. Chuprynova M.Ju., Potrohova E.A.. *Vserossijskaja nauchnoja shkola «Preventivnaja medicina: vyzovy XXI veka*, Omsk, 2011, pp. 183–185.

4. Rapoport S.I., Zhernakova N.I., Proshhaev K.I., Kvetnoj I.M., Rybnikova S.N. *Klinicheskaja medicina*, 2008, no 5, pp. 28–30.

5. Al-Ghoul L. Analysis of the type IV secretion system-dependent cell motility of Helicobacter pylori infected epithelial cells / L. Al-Ghoul, S. Wessler, T. Hundertmark et al. // *Biochemical and biophysical research communications*. 2004. Vol. 322. pp. 860–866.

6. Blaser M.J. Helicobacter pylori genetic diversity and risk of human disease / M.J. Blaser, D.E.Berg / *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107. no. 7. pp. 767–773.

7. Camtu Truong D. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: A study of 235 cases at a comprehensive cancer center in U.S.A / D. Camtu Truong, Wei Feng, Wei Li et al. // *J Exp. Clin. Cancer Res.* 2009. pp. 34–37.

8. Kijima Y., Hokita S., Yoshinaka H. et al. Amplification and overexpression of c-met gene in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas / Y. Kijima, S. Hokita, H. Yoshinaka et al. // *Oncology*. 2002. Vol.62. no. 1. pp. 60–65.

9. Kraft C., Stack A. et al. Genomic Changes during Chronic Helicobacter pylori Infection / C.Kraft, A.Stack et al. // *J Bacteriology*. 2006. Vol. 188. no. 1. pp. 249–254.

Рецензенты:

Перельгин К.В., д.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической геронтологии, АНО «Научно-исследовательский центр «Геронтология», г. Москва;

Иванова М.А., д.м.н., профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФБМА России.

Работа поступила в редакцию 18.03.2015.