

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА–БАРР ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ

© Петровский А.Н.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Нехеликобактерный гастрит может быть обусловлен вирусом Эпштейна–Барр, поскольку существует корреляция между морфологическими признаками гастрита и наличием антигена вируса в слизистой оболочке желудка. Также вирус Эпштейна–Барр может быть триггером аутоиммунного гастрита. Существует взаимосвязь между инфицированием вирусом и наличием антипариетальных аутоантител.

Ключевые слова: хронический гастрит, вирус Эпштейна–Барр, морфология, слизистая оболочка желудка, антипариетальные антитела, иммуногистохимия.

IMPORTANCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL DETERMINATION OF VIRUS ESTHTEIN-BARR IN CHRONIC GASTRITIS

© Petrovsky A.N.

North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Abstract. Non-Helicobacterial gastritis can be caused by the Epstein-Barr virus, since there is a correlation between the morphological features of gastritis and the presence of the virus antigen in the gastric mucosa. Also Epstein Barr virus can be a trigger for autoimmune gastritis. There is a correlation between infection with the virus and the presence of antiparietal autoantibodies.

Key words: Chronic gastritis, Epstein-Barr virus, morphology, gastric mucosa, antiparietal antibodies, immunohistochemistry.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы существенно возрос интерес к нехеликобактерным гастритам [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить морфологические особенности НР-неассоциированного хронического гастрита в разных возрастных группах и их взаимосвязь с инфицированием вирусом Эпштейна–Барр.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовались биоптаты слизистой оболочки (СО) тела и антрального отдела желудка от 110 НР-негативных пациентов в возрасте от 6 до 80 лет. Критерием отсутствия хеликобактериоза явилось совпадение отрицательных результатов бактериологического, серологического, цитологического, гистологического методов исследования и уреазного теста (хелпил-тест) [2]. Всем проводилось также иммунологическое исследование сыворотки крови с определением аутоантител к H^+/K^+ АТФазе париетальных клеток слизистой оболочки желудка и к фактору Кастла (ИФА с помощью стандартных наборов фирмы «ORGENTEC», Германия. Морфологиче-

ское изучение биоптатов тела и антрального отдела желудка и иммуногистохимические исследования на вирус Эпштейна–Барр проводилось на кафедре патологической анатомии СПбГМА им. И.И. Мечникова. Оценивались биоптаты от двух групп пациентов. Первая группа (I) состояла из 82 детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст $12,86 \pm 0,54$ л), вторая группа (II) была представлена 28 взрослыми в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст $57,5 \pm 4,73$ л). Статистический анализ результатов проводили с помощью программных средств и пакета Statistica for Windows (версия 6.0). Различия и корреляции считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании 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). Обращает на себя внимание, что морфологи-

чески ХГ выявлялся эндоскопически неизменной СО желудка в теле желудка. Этошний раз подтверждает необходимость морфологической верификации диагноза в любом возрасте.

Более чем у половины больных во всех возрастных группах в слизистой оболочке (СО) тела желудка одинаково часто (51,3 и 53,6%, $p < 0,05$) отмечалось выраженное воспаление с преобладанием лимфоцитарной инфильтрации. В группе взрослых пациентов в теле желудка достоверно чаще встречались резко выраженная лимфоцитарная (2,4 и 14,2%, $p < 0,05$) и плазмоцитарная инфильтрация (1,6 и 3,6%, $p < 0,05$). Изменения в антральном отделе желудка были схожи с теми, что отмечались в теле желудка. У взрослых пациентов достоверно чаще имели место резко выраженная лимфоцитарная (1,2 и 11,6%, $p < 0,05$) инфильтрация, определялось увеличение числа лимфоидных фолликулов (4,8 и 18%, $p < 0,05$).

Проведенное нами иммуногистохимическое выявление вируса Эпштейна–Барр в слизистой оболочке желудка при нехеликобактерном хроническом гастрите у пациентов разных возрастных групп выявило, что антигены ВЭБ в слизистой оболочке желудка обнаружены у 70% детей и 50% взрослых ($p > 0,05$). У всех пациентов антигены выявлялись и в фундальном и в антральном биоптатах, причем выраженность экспрессии антигенов в обоих отделах желудка была одинакова. Обращает на себя внимание то, что у детей чаще, чем у взрослых, отмечалась умеренная экспрессия антигена ВЭБ в слизистой оболочке желудка; выраженная экспрессия антигена чаще выявлялась у взрослых. Кроме того, и у детей и у взрослых, при ВЭБ-инфекции в теле и антральном отделе желудка отмечался достоверно более высокий уровень плазмоцитарной инфильтрации, чем у неинфицированных. Эти результаты объясняют более выраженную лимфоплазмоцитарную инфильтрацию слизистой оболочки желудка у взрослых пациентов, выявленную в нашем исследовании.

Неактивный хронический гастрит чаще отмечался у детей (71,6 и 38,4%, $p < 0,05$), а активный — у взрослых (25,2 и 51,6%, $p < 0,05$). Выраженная нейтрофильная инфильтрация также чаще встречалась у взрослых, как в теле, так и в антральном отделе желудка (1,2 и 11,6%, $p < 0,05$).

Наши исследования показали, что активность воспаления в СОЖ при НР-неассоциированном гастрите зависела от наличия в ней вируса Эпштейна–Барр. У детей с выявляемыми в слизистой желудка антигенами ВЭБ,

достоверно чаще, чем у детей без таковых антигенов, отмечалась выраженная активность гастрита как в слизистой оболочке тела желудка (42,8 и 0%, $p < 0,05$), так и в антральном отделе (34,4 и 0%, $p < 0,05$). Слабая активность гастрита при ВЭБ-инфекции в обоих отделах желудка отмечалась достоверно реже, чем у детей без инфекции. У взрослых при ВЭБ-инфекции достоверно чаще, чем у неинфицированных больных, также отмечалась не только выраженная активность гастрита в слизистой оболочке тела (66,6 и 0%, $p < 0,05$), и антрального отдела желудка (50 и 16,6%, $p < 0,05$), но и реже выявлялась слабая активность в фундальном (16,7% и 75%, $p < 0,05$) и антральном отделах (16,7 и 66,8%, $p < 0,05$).

При морфологическом исследовании также обнаружено, что в группе взрослых пациентов, по сравнению с детьми, происходит четкое нарастание всех показателей, характеризующих нарушение микроциркуляции. Эта тенденция отмечается в обоих отделах СОЖ. Отмечается достоверная разница между группами I и II в случае выявления выраженного и значительно выраженного отека ($p < 0,05$), кровоизлияний и микротромбозов ($p < 0,05$).

Степень сосудистых нарушений в слизистой оболочке у пациентов с хроническим нехеликобактерным гастритом зависела от наличия или отсутствия ВЭБ-инфекции. Так, выраженное полнокровие сосудов в слизистой оболочке тела и антрального отдела желудка при ВЭБ-инфекции была достоверно выше как у детей, так и у взрослых.

Сосудистые нарушения у обследованных больных могут быть связаны с эозинофилией. У пациентов обеих групп при ВЭБ-инфекции в теле и антральном отделе желудка отмечался достоверно более высокий уровень эозинофильной инфильтрации. Проведенные нами иммуногистохимические исследования подтверждают вышесказанное: антигены вируса Эпштейн–Барр в слизистой оболочке желудка имели преимущественно периваскулярное расположение, однако встречались также внутриклеточная и периневральная локализация вируса.

Очаговая деструкция желез СО тела желудка, описываемая некоторыми авторами, как один из критериев диагностики аутоиммунного гастрита в доатрофическую фазу [3], у взрослых выявлялась нами достоверно чаще, чем у детей (10,9 и 25%, $p < 0,05$). Фиброзные изменения в теле желудка были также чаще у взрослых: в I группе отмечался с частотой 45,4%, во II — 89,4%, $p < 0,05$. У детей выявлялись даже атрофические изменения слизистой оболочки тела желудка (1,2%), а в группе взрослых их частота достигала

89,4%, ($p < 0,05$). Более того, мы видим появление совсем не характерных изменений для молодого возраста — кишечной метаплазии в СО тела желудка у подростков — 1,2%; у взрослых — 25% ($p < 0,05$). На фоне атрофических изменений СОЖ у взрослых достоверно чаще, чем у детей, выявлялась гиперсекреция слизи в эпителиальных структурах тела желудка (8,5 и 25%, $p < 0,05$). Гиперсекреция слизи в СО тела желудка при атрофическом гастрите связана с потерей главных и париетальных клеток и заменой их клетками по типу щечных мукоцитов.

Описанная нами гистологическая картина стромально-эпителиальных перестроек в слизистой оболочке тела желудка в разных возрастных группах пациентов с НР-неассоциированным хроническим гастритом характерна для пациентов с аутоиммунным атрофическим и предатрофическим гастритом [4].

В связи с этим, особый интерес представляют полученные нами сведения о частоте выявления антипариетальных аутоантител с возрастом у обследованных больных с НР — неассоциированным ХГ. Средний уровень аутоантител к Н+/К+АТФазе париетальных клеток желудка в сыворотке крови у детей составил $8,86 \pm 0,06$ у.е./мл, у взрослых он был достоверно выше — $26,45 \pm 0,71$ ($p < 0,05$). Значительное повышение уровня аутоантител также достоверно чаще выявлялось у взрослых (8,5 и 39%, $p < 0,05$). Частота встречаемости значительного повышения уровня аутоантител к Н+/К+АТФазе париетальных клеток желудка и их уровень имели положительные корреляционные взаимосвязи с возрастом пациентов. Проводя корреляционный анализ между уровнем кислотности и уровнем аутоантител к Н+/К+АТФазе париетальных клеток СО желудка у детей и подростков, мы не выявили достоверной взаимосвязи между изучаемыми признаками ($r = -0,06$, $p > 0,05$). В то же время у взрослых пациентов выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем аутоантител к Н+/К+АТФазе париетальных клеток СО желудка и уровнем кислотообразования в желудке ($r = -0,24$, $p < 0,05$). Выявленные нами положительные корреляционные связи между значительным повышением уровня аутоантител к Н+/К+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 ($p < 0,05$)

подтверждают аутоиммунный характер выявленных изменений.

Повышенный уровень аутоантител к фактору Кастла, который также является критерием аутоиммунного гастрита с пернициозной анемией, отмечался только у взрослых (92%). Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем аутоантител к фактору Кастла и возрастом ($r = 0,8$, $p < 0,05$). С возрастом происходило четкое увеличение уровня аутоантител к фактору Кастла более, чем в 30 раз (0,29 у.е./мл у детей и 10,9 у.е./мл у взрослых ($p < 0,001$). Нами 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 ($p < 0,05$).

Обнаруженная нами частота выявления аутоантител при ХГ практически такая же, как частота по данным литературы [1], несмотря на то, что мы обследовали пациентов без сопутствующих аутоиммунных заболеваний, у которых антипариетальные аутоантитела выявляются особенно часто. Это может свидетельствовать о наличии у этих больных триггерных факторов аутоиммунного процесса, роль которых отводится сегодня ВЭБ-инфекции [5, 6, 7].

Нами выявлены корреляционные связи между выраженной, а также значительно выраженной степенью экспрессии антигена ВЭБ в слизистой оболочке желудка и значительно повышенным уровнем аутоантител к Н+/К+АТФазе и фактору Кастла, что подтверждает взаимосвязь ВЭБ-инфекции и аутоиммунного хронического атрофического гастрита у НР-отрицательных пациентов.

В обеих возрастных группах с высокой частотой отмечался фиброз стромы (68,3 и 82,2%, $p > 0,05$), без достоверных различий между группами. Частота атрофии СОЖ антрального отдела у детей составила 12,2%, в группе взрослых — 64,4%, что достоверно чаще, чем у детей ($p < 0,05$). Кишечная метаплазия в антральном отделе желудка была выявлена только у взрослых больных (18%), разница с показателями в группе детей достоверна ($p < 0,05$). Дисплазия в эпителии антрального отдела также достоверно чаще встречалась только у взрослых (0 и 11,6%, $p > 0,05$).

Стромально-эпителиальные перестройки в слизистой оболочке антрального отдела желудка у обследованных детей и взрослых за-

висели от наличия в СОЖ антигенов ВЭБ. При ВЭБ-инфицировании чаще регистрировались выраженное клубление желез, фиброз и атрофия антрального отдела; кишечная метаплазия при НР-неассоциированном хроническом гастрите встречалась только у взрослых, причем у ВЭБ-инфицированных преобладала толстокишечная метаплазия. Дисплазия эпителия антрального отдела желудка отмечена только у трех взрослых больных с ВЭБ-инфекцией, в теле желудка дисплазия не выявлена ни у одного пациента. Стромально-эпителиальные перестройки при ВЭБ-инфицировании сочетались с нарушением регенерации фовеолярного и шеечного эпителия, при этом регенерация донного эпителия не зависела от наличия или отсутствия ВЭБ в СОЖ.

Оценивая гистологическую картину СОЖ при НР-неассоциированном ХГ в возрастном аспекте, следует отметить 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 и кишечной метаплазией в обоих отделах СОЖ. Эти изменения протекают на фоне высокой частоты инфицирования СОЖ антигенами ВЭБ, заражение которым, вероятно, происходит в молодом возрасте, когда и появляются первые клинические симптомы гастрита. Выявленные нами морфологические особенности СОЖ при ВЭБ инфицировании свидетельствуют не о латентной инфекции, а активном воспалительном процессе. При длительном инфицировании ВЭБ функциональные и структурные изменения в СОЖ могут быть обусловлены как патогенным свойствам самого вируса, так и аутоиммунными механизмами. Они проявляются в выявлении во всех возрастных группах высоких титров аутоантител к Н+/К+АТФазе париетальных клеток желудка и аутоантител к фактору Каствла при отсутствии НР-инфекции. Присутствие аутоиммунного компонента в патогенезе заболевания ускоряет повреждение СОЖ, приводя в более краткие сроки к необратимым изменениям. Это диктует необходимость широкого применения в практической деятельности морфологических, иммунологических и иммуногистохимических методов диагностики с целью формирования групп риска по развитию атрофического гастрита уже в детском и подростковом возрасте и включение этих методов в алгоритм обследования при хроническом гастрите [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Гистологическая картина у пациентов всех возрастных групп при хроническом гастрите характеризуется поражением обоих отделов желудка. С увеличением возраста увеличивается частота выявления в слизистой оболочке желудка плазмоцитарной 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).
2. 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 нейтрофильной, плазмоцитарной и эозинофильной инфильтрации, расстройств микроциркуляции, деструкции желез, фиброза, атрофии и толстокишечной метаплазии, эрозивных изменений и усилением регенерации фовеолярного эпителия.
3. Частота выявления и уровень аутоантител к Н⁺К⁺/АТФазе париетальных клеток желудка и к фактору Каствла нарастают с увеличением возраста и коррелируют с инфицированностью вирусом Эпштейна–Барр, прогрессированием активности воспаления, нарушениями микроциркуляции, фиброзом стромы и атрофией желез слизистой оболочки тела желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / под общей редакцией С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, А.И. Хавкина. - М.: «Медпрактика-М», 2017. 536 с.
2. Акопян И.Г., Васильева Е.А., Евстратова Ю.С., Козлов А.В., Кукушкина И.А., Новикова В.П. Применение газоанализаторов серии «Helicosense» для неинвазивной дыхательной диагностики хеликобактериоза. Методические рекомендации для врачей, руководителей лечебно-профилактических учреждений / Санкт-Петербург, 2009. 36 с.
3. Stolte M., Baumann H., Bethke B. et al. Early diagnosis of autoimmune gastritis without total atrophy of the glands. *Ital.J.Gastroenterol.* 1991;–2.–23. С. 178.
4. Новикова В.П., Сидоркин А.О., Аничков Н.М., Азанчевская С.В. Морфофункциональные особенности аутоиммунного гастрита у лиц разного возраста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011.–5. С. 26–30.
5. Новикова В.П., Аксенов О.А., Насыров Р.А., Крулевский В.А., Евстратова Ю.С. Герпетические инфекции при хроническом гастрите у лиц разного возраста.

- та. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2006. СПб.–2. С. 117–120.
6. Ткаченко Е.И., Новикова В.П., Абдул С.Ш., Аksenov O.A., Михеева Е.А., Гончарова Л.Б., Юрьев В.В., Евстратова Ю.С. Хроническая вирусная инфекция Эпштейна–Барра у детей, имеющих высокий уровень антител к H^{+}/K^{+} -АТФ-азе париетальных клеток желудка в сыворотке крови. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005. №4. С.78–81.
 7. Новикова В.П., Крулевский В.А., Петровский А.Н. Эпштейн-Барр вирусная инфекция при нехеликобактерном хроническом гастрите у лиц разного возраста. Профилактическая и клиническая медицина. 2008. № 3. С. 87–90.
 8. Новикова В.П. Алгоритм первичной диагностики и тактики лечения при хроническом гастрите у детей. В сборнике: Апрельские чтения материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора М.В. Пиккель. 2018. С. 154–159.