

Г. Ю. Ушакова, Л. Ю. Зюбина, Л. А. Шпагина

Новосибирский государственный медицинский университет
Красный просп., 52, Новосибирск, 630091, Россия
Городская клиническая больница № 2
ул. Ползунова, 21, Новосибирск, 630051, Россия
E-mail: mkb2_adm@mail.ru

ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ЖЕЛУДКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ В СОЧЕТАНИИ С ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Представлены особенности поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ) у больных с длительным (более 10 лет) течением железодефицитной анемии. У 82,4 % обследованных диагностировано наличие дизметаболической атрофической гастропатии, имеющей четкие морфологические критерии, отличающие ее от типичного хронического Нр-ассоциированного гастрита. В 62,2 % случаев больные с гастропатией были инфицированы хеликобактерной инфекцией, что сказывалось на состоянии слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, гастропатия, хеликобактерная инфекция.

Длительный дефицит железа в организме сопровождается высокой частотой поражения внутренних органов, которая колеблется, по данным разных авторов, от 35 до 87 % [1–3]. При этом именно висцеральная патология определяет более высокую общую заболеваемость больных с железодефицитной анемией (ЖДА), снижение социальной адаптации, физической и умственной работоспособности и в целом качества жизни большинства больных. В генезе висцеральных поражений традиционно рассматривался дефицит железосодержащих ферментов, развитие гемической и тканевой гипоксии, сопровождающиеся стойким повышением перекисного окисления липидов, отрицательно действующего на функциональное состояние эритроцитов и их ферментативную активность [4–6]. Интерес представляет изучение состояния желудка, слизистая оболочка которого относится к быстро пролиферирующим тканям, нуждающимся в постоянной пластической поддержке. Патология желудка наиболее часто диагностируется при ЖДА. Вместе с тем остаются неизученными вопросы адекватной клинической и эндоскопической интерпретации возникающих изменений в желудке. Большинство исследователей рассматривают изменения со стороны гастродуоденальной системы как самостоя-

тельные заболевания в виде хронических гастритов, гастродуоденитов, что определяет необоснованную терапевтическую тактику и трудовой прогноз, несвоевременную и неполноценную коррекцию как ЖДА, так и висцеральной патологии. Определенную сложность представляет диагностика дизметаболического поражения желудка, отсутствуют критерии диагностики, нет четкости в определении форм поражения желудка при длительном течении ЖДА, не высказано отношение к дизметаболическим изменениям в желудке в сочетании с хеликобактерной инфекцией.

Целью исследования являлось изучение клинико-эндоскопических и морфогистохимических особенностей характера поражения слизистой оболочки желудка у женщин при длительно текущей ЖДА в сочетании с хеликобактерной инфекцией.

Материал и методы

Проведен анализ амбулаторных карт 367 женщин в возрасте до 50 лет, обратившихся в городской гематологический центр по поводу анемического синдрома. Средний возраст составил $38,8 \pm 3,5$ года.

Светооптический метод изучения СОЖ в сочетании с гистохимическим, электронно-микроскопическим и морфометрическим

методами помогли объективно оценить наличие или отсутствие признаков воспаления, проявлений истинной атрофии и доказать наличие формы поражения СОЖ при ЖДА в виде «гастропатии», официально принятой лишь для НПВП, портальной гипертензии и вибрационной болезни.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ SPSS 9.0 и STB 6.0.

Результаты исследования и обсуждение

Наиболее частой нозологической формой в структуре поражения ЖКТ являлся хронический, преимущественно атрофический, гастрит, в 93,5 % случаев сочетающийся с рефлюкс-дуоденитом. Проведенный анализ частоты поражения гастродуоденальной зоны в зависимости от продолжительности анемического синдрома свидетельствовал о ее прямой зависимости от длительности сидеропении и эритроцитарной гипоксии. Так, у женщин с продолжительностью анемии более 5 лет поражение желудка наблюдалось в 93,3 %, а более 10 лет – в 100 %, тогда как в группе лиц с продолжительностью анемии до 5 лет оно составляло 69,0 % случаев. Более того, у 74,2 % больных с длительным, более 5 лет, течением ЖДА верифицирован атрофический гастрит, а при стаже анемии более 10 лет он был установлен у 92,2 % женщин, тогда как у лиц с анемией продолжительностью до 5 лет и у пациентов с впервые выявленной анемией изменения со стороны желудка были редкими (до 31,0 %), преимущественно в виде поверхностного процесса (23,9 %) либо очагового атрофического или мультифокального гастрита (14,1 % случаев). Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) выявлен у 19,7 % пациенток с продолжительностью анемии до 5 лет и у 26,6 % – более 10 лет, а ЯБ Ж и ДПК – у 7,6 и 13,3 % лиц соответственно.

Для дифференциации характера поражения желудка при фиброгастроскопии проведена биопсия СОЖ с последующим гистологическим исследованием у 74 больных с продолжительностью ЖДА более 10 лет. Была визуализирована эндоскопическая картина типичного воспалительного гастрита в виде отечности, гиперемии и ранимости

СОЖ у 13 женщин, у 61 пациентки при отсутствии клинико-эндоскопических симптомов верифицирована гастропатия, колонизация *H. pylori* при этом установлена у 64,4 % больных.

При светооптическом анализе биоптатов СОЖ антрального и фундального отделов с использованием визуально-аналоговой шкалы и определением среднего визуально-аналогового коэффициента (СВАК) полуколичественно оценивалась инфицированность и выраженность Нр-колонизации, наличие воспаления, его активность и степень атрофии. У 13 больных с типичным гастритом, как и при эндоскопическом изучении СОЖ, при микроскопировании препаратов выявлены неоднозначные морфологические изменения. Выраженность патологического процесса была большей в антральном отделе желудка, постепенно уменьшаясь в проксимальном направлении. При этом в дистальных участках желудка обнаружены деструктивные изменения покровно-ямочного эпителия в виде его уплощения, дегенеративных проявлений, а также отечности собственной пластинки, особенно в субэпителиальной зоне. Отмечалась сосудистоклеточная реакция стромы и выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов в собственном слое СОЖ. Во всех случаях присутствовали макрофаги, единичные нейтрофилы и эозинофилы, инфильтрирующие собственную пластинку и эпителий. Местами их количество достигало 7–10 клеток в поле зрения, свидетельствующие о наличии активной формы гастрита. Полуколичественные показатели более достоверно отражали степень и активность воспаления. Так, у больных с ЖДА и типичным Нр-ассоциированным гастритом (1-я группа) СВАК воспаления в антральном отделе в 6,2 раза превышал контрольные значения, СВАК лимфоплазмочитарной активности вырос почти в 10 раз (табл. 1). Наличие воспалительной реакции было обусловлено Нр-колонизацией, которая выявлена у 76,9 % больных этой группы. Следует отметить, что частота микробной обсемененности среди больных с ЖДА и воспалительным гастритом оказалась равной среднестатистической среди взрослого населения, но на 12,5 % большей по сравнению со 2-й группой больных с гастропатиями.

Таблица 1. Визуально-аналоговая характеристика состояния СОЖ у больных с ЖДА

При- знак	Контроль (n = 5)		Типичный гастрит, НР+ (n = 10)		Гастропатия, НР- (n = 10)		Гастропатия, НР+ (n = 30)	
	анtrum	фундус	анtrum	фундус	анtrum	фундус	анtrum	фундус
Атро- фия	0,38 ± 0,12	0,09 ± 0,02	0,89 ± 0,08*	0,25 ± 0,08*	1,34 ± 0,04*	0,32 ± 0,04*	1,12 ± 0,09*	0,3 ± 0,05*
Воспа- ление	0,26 ± 0,04	0,22 ± 0,05	0,60 ± 0,24*	0,48 ± 0,18*	1,62 ± 0,51*,**	1,20 ± 0,28*,**	1,20 ± 0,04*	1,05 ± 0,07*
Актив- ность	0,16 ± 0,05	0,11 ± 0,08	0,31 ± 0,22*	0,24 ± 0,14*	1,56 ± 0,62*,**	0,80 ± 0,26*,**	0,8 ± 0,10*,**	0,44 ± 0,07

Примечание: * – достоверность отличия по сравнению с контролем ($p < 0,03$), ** – достоверность отличия между соответствующими группами ($p < 0,05$).

Морфологический анализ СОЖ у женщин с ЖДА и гастропатией в зависимости от НР-ассоциации показал меньшее проявление воспалительной реакции, чем у больных с анемией и типичным гастритом. Так, инфильтрация мононуклеарами как маркера проявления хронического воспаления и его СВАК в группе НР-отрицательных гастропатий (2-я группа), превышая контрольные значения в 2,3 и в 2,18 раза в антральном и фундальном отделах соответственно, что в 2,7 и 2,5 раза меньше таковых показателей в соответствующих отделах желудка у пациенток с гастритом ($p < 0,001$). СВАК воспаления в антральной части желудка у больных 2-й группы также мало отличался от показателя фундального отдела, составляя $0,6 \pm 0,24$ против $0,48 \pm 0,18$ соответственно, тогда как у больных 1-й группы таковой коэффициент антрального отдела превышал ему подобный в теле желудка в 1,35 раза, составляя $1,62 \pm 0,51$ против $1,20 \pm 0,28$ ($p < 0,05$). Активность воспаления при НР-отрицательных гастропатиях была также минимальной, составляя в антральном отделе $0,31 \pm 0,22$ против $0,16 \pm 0,15$ в контрольной группе ($p < 0,05$) и в 5 раз меньше, чем у больных с ЖДА с типичным гастритом ($1,56 \pm 0,62$, $p < 0,001$). Такая же тенденция выявлена в теле желудка: СВАК составил $0,24 \pm 0,14$ против $0,11 \pm 0,08$ по сравнению с контролем и $0,80 \pm 0,26$ при типичном гастрите ($p < 0,001$). Следует заметить, что эти показатели у больных с ЖДА и НР-неассоцированными гастропатиями трудно интерпретировать, так как отмечено наличие хоть и минимального, но воспаления СОЖ как антрального, так и фундального отдела и связанную с этим минимальную активность воспаления.

В то же время у лиц с ЖДА и НР-положительной гастропатией (3-я группа) СВАК инфильтрации нейтрофилами в антральном отделе превышал нормативный коэффициент в 5 раз, и в 4 раза – в фундальном, что сближает его с типичным гастритом и подчеркивает патологическую роль хеликобактерий. Соответственно этому СВАК лимфоплазмозитарного и мононуклеарного воспаления был одинаково увеличен в 4,6 раза как в антральном, так и в 4,7 раза в фундальном отделе желудка (см. табл. 1). Следует обратить внимание на то, что указанные изменения СВАК при НР-положительных гастропатиях более чем в 2 раза по всем параметрам превышают таковые у лиц 2-й группы и одновременно почти во столько же раз менее выражены, чем у больных 1-й группы.

Несмотря на выявленные различия во 2-й и 3-ей группах при микроскопическом изучении гастробиоптатов, их объединяет отсутствие существенной разницы между количественными показателями антрального и фундального отделов, тогда как у больных 1-й группы СВАК воспаления и его активности в антральном отделе был почти вдвое выше, чем в фундальном. При этом характерной особенностью гастропатий независимо от НР-колонизации являлось наличие дистрофических и атрофических признаков повреждения покровно-ямочного эпителия в виде уменьшения толщины эпителия, снижения высоты и размеров покровных эпителиальных клеток, увеличения глубины желудочных ямок, некоторое редуцирование покровно-ямочного эпителия. Клетки эпителиального слоя располагались несколько беспорядочно. СВАК атрофии в антральном отделе желудка в группе пациентов с НР-отрицательной гастропатией

составил $0,89 \pm 0,08$, что в 2,5 раза превосходит данный показатель в группе контроля, где на долю атрофии приходится $0,38 \pm 0,12$ ($p < 0,05$). Степень атрофии в фундальном отделе в этой группе больных была столь же выраженной, что и в пилорическом, и составляла $0,25 \pm 0,08$ против $0,09 \pm 0,02$ в контрольной группе (увеличение в 2,7 раза, $p < 0,05$). У больных с Нр-положительной гастропатией СВАК атрофии был более выраженным по сравнению с предыдущей группой и соответствовал в антральном отделе $1,12 \pm 0,09$ и в фундусе – $0,30 \pm 0,05$, что превышало контрольные значения в 2,9 и в 3 раза соответственно ($p < 0,001$). При хроническом типичном гастрите (1-я группа) СВАК атрофии в антральном отделе был еще выше, чем при Нр+ и Нр– гастропатии: в 3,8 раза больше контрольной группы или в 1,5 раза больше, чем при Нр-отрицательных гастропатиях ($p < 0,05$) и в 3,5 раза больше в фундальном отделе желудка по отношению с контролем и в 1,4 раза меньше Нр-неинфицированной гастропатии (см. табл. 1).

Изложенное свидетельствует о формировании атрофии СОЖ как при типичном гастрите у больных с ЖДА преимущественно в антральном отделе с переходом на фундальный, так и при гастропатиях, но с преимущественным поражением фундального отдела с частичным переходом на пилорический участок. Признаки кишечной метаплазии при гастропатиях определены реже, чем в случаях с типичным гастритом. Так, у больных с Нр-положительной гастропатией метаплазия выявлена в 11,2 %, а у больных с Нр-отрицательной гастропатией – в 7,1 % случаев против 15,3 % у больных с ЖДА и типичным гастритом, что говорит

о преобладании истинной атрофии при воспалительном поражении СОЖ.

Морфометрический метод исследования гастробиоптатов у 40 больных с ЖДА и гастропатией подтверждает наличие атрофического процесса в теле желудка, установлено снижение среднего морфометрического коэффициента (СМК) высоты поверхностного эпителия в 1,2 раза при Нр-отрицательной и в 1,45 раза при Нр-положительной гастропатии по отношению с контролем (табл. 2). Удельная плотность желез с их укорочением была снижена в 1,68 и в 1,88 раза соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

По сравнению с типичным Нр-ассоциированным атрофическим гастритом у больных с ЖДА количество желез у больных 2-й группы насчитывалось несколько больше, но не достигало порога достоверности: $0,186 \pm 0,112$ против $0,172 \pm 0,088$ соответственно ($p > 0,05$). При Нр-отрицательной гастропатии железистый компонент превышал таковой у лиц с типичным гастритом в 1,2 раза. Так же как при типичном атрофическом гастрите, отмечалось укорочение самих желез. СМК удельной плотности фиброзной ткани при гастропатиях был повышенным до $0,010 \pm 0,002$ при Нр+ и до $0,098 \pm 0,002$ при Нр– против $0,009 \pm 0,002$ в контроле и в 1,3 раза меньше, чем в 1-й группе больных.

Следует указать, что морфометрический метод не столь точно обозначает усиленное формирование фиброза в СОЖ при ЖДА, как светооптический метод изучения гастробиоптатов, так же как и гистохимический, при котором выявлена активизация фиброобразования. В группе атрофических гастропатий,

Таблица 2. Морфометрическая характеристика СОЖ у больных с ЖДА

Признак	Контроль (n = 5)	Типичный гастрит, Нр+ (n = 10)	Гастропатия, Нр– (n = 10)	Гастропатия, Нр+ (n = 30)
Высота поверхностного эпителия, мкм	$31,6 \pm 1,2$	$20,6 \pm 1,2^*$	$24,5 \pm 0,92^*$	$21,8 \pm 0,95^*$
Удельная плотность желез, мм ²	$0,353 \pm 0,110$	$0,172 \pm 0,088^*$	$0,210 \pm 0,091^*$	$0,186 \pm 0,112^*$
Удельная плотность стромы, мм ²	$0,638 \pm 0,199$	$0,816 \pm 0,125^*$	$0,792 \pm 0,104^*$	$0,804 \pm 0,168^*$
Удельная плотность фиброза, мм ²	$0,0087 \pm 0,002$	$0,0122 \pm 0,004$	$0,098 \pm 0,002$	$0,0102 \pm 0,002$
Лимфоплазмозитарная инфильтрация	$0,102 \pm 0,004$	$0,156 \pm 0,005^*$	$0,104 \pm 0,004$	$0,126 \pm 0,002^*$

Примечание: * – достоверность отличия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

так же как и при гастритах, отмечалось увеличение удельной плотности стромы. Причем хеликобактерное инфицирование не имело какого-нибудь явного влияния, в связи с чем у лиц как с Нр-положительной, так и с Нр-отрицательной гастропатией увеличение СМК удельной плотности стромы было одинаковым: $0,804 \pm 0,168$ и $0,792 \pm 0,104$ соответственно против $0,638 \pm 0,199$ в контроле (см. табл. 2).

Плотность лимфоплазмозитарной инфильтрации по показателям СВАК у больных группы Нр-положительной гастропатии достоверно превышала контрольные показатели в 1,2 раза и составила $0,126 \pm 0,002$ при норме $0,102 \pm 0,004$, однако была меньшей по сравнению с типичным гастритом (в 1,3 раза), что согласуется с визуально-аналоговым коэффициентом в этих группах.

Таким образом, совокупность отсутствия выраженной нейтрофильной инфильтрации СОЖ, по данным микроскопии и показателям СВАК, неизменной удельной плотности лимфоплазмозитарной инфильтрации по СМК, достоверного уменьшения площади железистого представительства и значительного преобладания стромального компонента свидетельствует о сформировавшемся невоспалительном атрофическом процессе в СОЖ у больных с длительно существующей железодефицитной анемией с ее гемической и тканевой гипоксией.

Дизметаболический характер поражения СОЖ подтвержден нами с помощью гистохимического исследования, при котором выявлено достоверное снижение среднего гистохимического коэффициента (СГК) суммарных белков, гликопротеина и РНК у больных 2-й и 3-ей групп и, особенно у лиц 1-й группы. При гастропатиях СГК всех компонентов был равномерно снижен в эпителиальных и glandularных клетках антрального и фундального отделов СОЖ в сочетании с повышением содержания их в элементах соединительной ткани, указывая на их повышенную функциональную активность. При этом у больных с Нр-положительной гастропатией отмечено более выраженное подавление исследуемых трофологических компонентов в железистых и эпителиальных структурах СОЖ по сравнению с пациентами 2-й группы, однако не достигающее более низких показате-

лей, характерных для типичного Нр-ассоциированного гастрита у лиц 1-й группы. Так, СГК суммарных белков, гликогена и РНК в эпителиальных клетках антрального отдела у больных 2-й группы были ниже (в 1,2, 1,3 и 1,3 раза соответственно) таковых коэффициентов у лиц из 1-й группы. В эпителии фундального отдела СГК суммарных белков в группах не отличались, а СГК гликогена и РНК были снижены и составляли $1,92 \pm 0,04$ против $2,04 \pm 0,04$ в 1-й группе и против $1,88 \pm 0,08$ в группе больных с типичным гастритом. Аналогичные изменения отмечены в железистых компонентах антрального и фундального отделов. Так, СГК суммарных белков в glanduloцитах антрального отдела у больных с Нр-отрицательной гастропатией составил $1,54 \pm 0,04$ против $1,9 \pm 0,04$ во 2-й группе (меньше в 1,23 раза) и против $1,38 \pm 0,05$ в 1-й группе. СГК для гликогена и РНК у больных 2-й группы составил $1,74 \pm 0,02$ и $1,8 \pm 0,04$ против $1,98 \pm 0,02$ и $1,9 \pm 0,04$ в 3-ей группе.

Выявлено увеличение у всех больных, даже при Нр-отрицательных гастропатиях, в 3–4,5 раза содержания суммарных белков, гликогена и РНК в соединительно-тканых элементах по сравнению с контролем ($0,90 \pm 0,02$ против $0,20 \pm 0,01$, $0,90 \pm 0,07$ против $0,24 \pm 0,02$ и $0,92 \pm 0,02$ против $0,30 \pm 0,01$; $p < 0,001$). Это свидетельствует об активации метаболических процессов в соединительной ткани и фибробластах, компенсаторно замещающих поврежденные и неспособные к регенерации железистые структуры. Не исключено, что активизированная соединительная ткань берет на себя трофическую функцию для вышележащих клеточных структур СОЖ, страдающих от дефицита пластического материала. У лиц 1-й группы отмечался рост СГК всех компонентов для соединительно-тканых элементов в 2,5 раза по сравнению с контролем.

Заключение

На основании клинических данных и результатов визуальных и полуколичественных методов исследования доказано, что при длительном течении сидеропенической анемии (более 10 лет) могут развиваться два вида поражения желудка: чаще метаболиче-

ская атрофическая гастропатия, реже атрофический Нр-ассоциированный гастрит.

Список литературы

1. Рысс Е. С. Современные представления о хроническом гастрите (определение, механизмы развития, классификация, клиническая картина, лечение) // Тер. архив. 1999. Т. 71, № 2. С. 7–13.

2. Бухаловский И. Н., Петров В. Н. Клиническое значение дефицита железа // Клин. мед. 1983. Т. 61, № 5. С. 12–19.

3. Dallman P. R. Iron deficiency. Diagnostic and treatment // West. J. Ned. 1981. Vol. 134, № 6. P. 496–505.

4. Висцеральные поражения при железодефицитных состояниях / А. В. Ефремов,

Г. Ю. Ушацова, Л. Ю. Зюбина, Л. А. Шпагина

М. И. Лосева, Л. Ю. Зюбина и др. Новосибирск, 2005.

5. Частота железодефицитной анемии и факторов риска ее развития у рабочих авиационно-промышленного предприятия / М. И. Лосева, Л. Ю. Зюбина, О. В. Сазонова и др. // Научно-технический прогресс и здоровье населения: Тез. докл. Всерос. конф. Красноярск, 1990. С. 108–109.

6. A longitudinal study of iron status in healthy Danish infants effects of early iron status, growth velocity and dietary factors / K. F. Michaelsen, N. Milman, G. Samuelson et al. Acta Paediatr. 1995. Vol. 84, № 9. P. 1035–1044.

Материал поступил в редколлегию 03.07.2006

Stomach characteristic in case of long current iron deficiency anemia in combination with Helicobacter infection

In the article peculiarities of a defeat of a mucous environment of a stomach at ill with long, more than 10 years by current iron deficiency anemia are submitted. EFGDS with gastrobiopsia was spent to 74 women with current iron deficiency anemia. At 82.4 % surveyed presence dismetabolic atrophic gastropathy, have precise morphological criteria, distinguishing her (it) from typical chronic Нр-caused gastritis is reasonable. In 62.2 % of cases ill with gastropathy Нр-infection, that has an effect on a condition of a mucous environment of a stomach.

Keywords: iron deficiency anemia, gastropathy, Helicobacter pylori.