

Гузеева Ольга Владимировна

**Клинико-биохимические маркеры минерализации осевого
скелета и костного метаболизма у подростков с
хроническим гастритом**

14.01.08 — педиатрия, 14.01.28 — гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Мельникова Ирина Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор

Новикова Валерия Павловна

Официальные оппоненты:

Захарова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра педиатрии имени Г.Н. Сперанского, заведующая кафедрой

Саблин Олег Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова» МЧС России, отдел терапии и профпатологии, заведующий отделом

Ведущая организация: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Защита состоится «__» _____ 2018 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, 37/1 и на сайте <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Последние десятилетия характеризуются изменением течения хронических болезней органов пищеварения у детей: ранним дебютом, частыми рецидивами, большим количеством сочетанной патологии, как желудочно-кишечного тракта, так и других органов и систем (Новикова В.П., 2009; Сичинава И.В. и соавт., 2011; Гурова М.М., 2011; Мельникова И.Ю., 2014; Харитонов Л.А., 2015; Бельмер С.В. и соавт., 2017). Отмечено, что хронический гастрит (ХГ) часто сопровождается нарушением осанки, сколиозом, заболеваниями суставов, множественным кариесом (Аминова А.И., 2007; Боровская И.В., 2011; Щеплягина Л.А. и соавт., 2011; Stagi S. et al., 2010, Yoshihara A. et al, 2011).

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении ХГ у детей (Волынец Г.В. и соавт., 2016; Демченкова О.А. и соавт., 2016; Malfertheiner P et al., 2016), частота его остается высокой, 50-75% (Абатуров А.Е., 2011; Бельмер С.В. и соавт., 2017). Также высокой является частота ортопедической патологии у детей, 80-95%, (Жерноклеева В. и соавт., 2011). Существование этих коморбидных заболеваний вместе обусловлено общностью патогенетических механизмов. Так, выявлена взаимосвязь минеральной плотности кости (МПК) и показателей костного и минерального метаболизма с течением ХГ и с морфофункциональным состоянием слизистой оболочки желудка (СОЖ) и тонкой кишки у детей (Хаустова Г.Г и соавт., 2008; Viswanathan A., 2010; Mistry P.K. et al, 2011), однако все аспекты этой взаимосвязи изучены недостаточно. Имеются сообщения о влиянии этиологии ХГ на состояние костной ткани: более высокая частота и выраженность сколиоза у детей с *Helicobacter pylori* (НР)-ассоциированным ХГ (Иванов А.В. 1999; Лебеда В.Ф. и соавт., 2000; Bernstein CN, 2009; Bikle D., 2011), более низкие показатели МПК при НР-ассоциированном хроническом гастрите (НР+ХГ) (Хаустова Г.Г и соавт., 2008; Figura N et al., 2005). Однако есть и публикации, опровергающие влияние инфекции НР на костную ткань (Ozdem S., 2007).

В фокусе внимания исследователей находится состояние цитокинового статуса при хронических воспалительно-деструктивных заболеваниях желудка и ДПК (Галова Е.А., 2008; Матвеева Л.В., 2013; Аллахвердиев В.А., 2015; Iwakura Y., 2011; Rahimi H.R., 2013). Доказано, что в ответ на инфицирование НР в клетках СОЖ повышается синтез цитокинов: интерлейкинов-6, 8, фактора некроза опухолей α (TNF- α), которые, активируя нейтрофилы, приводят к их дегрануляции, выбросу лизосомальных ферментов, лейкотриенов, оказывающих повреждающее действие на СОЖ и ДПК (Матвеева Л.В., 2013; Prevete N. et al., 2013; Yang C.A. et al., 2013). Существуют также исследования, которые доказывают прямое и опосредованное влияние провоспалительных цитокинов (IL-1, 3, 6, 11, TNF- α , трансформирующего фактора роста) на метаболизм костной ткани (Cassidy, J.T., 1997; K.S. Lim, et al., 2005).

Актуален сегодня интерес к витамину Д (vit D), который влияет не только на костную систему, но и на различные органы и ткани (Шварц Г.Я., 2008 ; Peterlik M., 2009; Abnet C.C. et al., 2010; Theodoratou E., 2014; Barker T. et al., 2015). Однако в литературе практически нет данных, отражающих взаимосвязь уровня vit D в организме с инфицированием НР и клинικο-морфологическими характеристиками ХГ у подростков.

Таким образом, процесс формирования НМПК при ХГ требует дополнительного изучения.

Степень разработанности темы исследования.

В настоящее время данных, которые характеризуют взаимосвязь клинικο-морфологической картины ХГ с маркерами костного метаболизма у детей и подростков, немного (Щеплягина Л.А. и соавт., 2011; Слохова Н.К. и соавт., 2015; Bikle D., 2011). Известно, что течение любого хронического заболевания у детей оказывает негативное влияние на процессы остеогенеза (Банина Т.В., 2007; Щеплягина Л.А. и соавт., 2011; Viswanathan A., 2010; Heidari B., 2012). При НР+ХГ часто отмечаются низкие показатели физического развития, дисгармоничное развитие, изменение процессов ремоделирования кости и снижение МПК (Пайков В.Л., 1997; Figura N et al., 2005; Ozdem S et al., 2007). В других исследованиях демонстрируется, что НР+ХГ не сопровождается значительными изменениями маркеров костного метаболизма у детей (Ozdem S., Akcam M., 2007).

В литературе мало данных, отражающих взаимосвязь уровня vit D в организме с инфицированием НР и клинικο-морфологическими характеристиками ХГ у детей.

Цель исследования

Выявить взаимосвязь хронического гастрита и его этиологических и морфологических характеристик с особенностями костного метаболизма и клиническими и инструментальными показателями минерализации костной ткани.

Задачи исследования

1. Оценить спектр клинических и лабораторно-инструментальных изменений со стороны костной ткани у подростков с хроническим гастритом.
2. Оценить клинические и лабораторно-инструментальные показатели состояния костного метаболизма у подростков с хроническим гастритом при наличии НР инфекции.
3. Исследовать гендерные различия показателей костного метаболизма у подростков с хроническим гастритом хеликобактерной и нехеликобактерной этиологии.
4. Выявить взаимосвязь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и клинικο-морфологическими характеристиками хронического гастрита у подростков.
5. На основе расчета относительного риска определить факторы, которые влияют на развитие низкой минеральной плотности кости у подростков с хроническим гастритом.

Научная новизна исследования

1. Впервые выявлено, что подростки с НР-неассоциированным хроническим гастритом, сопровождающимся анамнестическими признаками хронических инфекций, имеют более выраженные нарушения костного метаболизма, чем при НР-ассоциированном хроническом гастрите.
2. Впервые показано, что мальчики с НР-ассоциированным хроническим гастритом имеют более низкую минеральную плотность кости, чем девочки.
3. Впервые выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и воспалительными, а также атрофическими морфологическими изменениями в слизистой оболочке желудка у подростков с хроническим гастритом и корреляционная зависимость между уровнем 25(ОН)D и кислотопродукцией.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Определены показания для денситометрии у подростков с хроническим гастритом для ранней диагностики низкой минеральной плотности кости: поверхностный гастрит, отягощенный анамнез по ожирению, аутоиммунным заболеваниям и аллергопатологии, коморбидные соматические и аллергологические заболевания, нарушение развития твердых тканей зубов, нарушение осанки, декомпенсированная форма кариеса.
2. Показано, что наличие НР-ассоциированного хронического эрозивного гастрита с повышенной кислотообразующей функцией желудка у мальчиков требует определения уровня С-концевых телопептидов, остеокальцина и паратгормона в сыворотке крови для своевременной диагностики нарушений метаболизма костной ткани.
3. Установлено, что наличие клинических признаков хронических инфекций в анамнезе (длительный субфебрилитет, повторный Herpes Labialis, микрополиадения, умеренная гепатомегалия) у подростков с НР-неассоциированным хроническим гастритом также требует обследования маркеров костного метаболизма для своевременной диагностики нарушений костного метаболизма.
4. Доказано, что при наличии у подростков с хроническим гастритом морфологических изменений слизистой оболочки желудка в виде фиброза стромы и атрофии желез, необходимо обследовать уровень 25(ОН)D сыворотки крови, для последующей его коррекции.

Методология и методы исследования

В работе были использованы клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические, статистические методы исследования. Объектом изучения стали подростки в возрасте от 12 до 17 лет, с морфологически верифицированным диагнозом хронический гастрит, находящиеся на стационарном лечении. Предмет исследования – клинические и инструментальные показатели

минерализации костной ткани у подростков с хроническим гастритом и их взаимосвязь с этиологическими и морфологическими характеристиками хронического гастрита.

Положения, выносимые на защиту

1. Подростки, страдающие хроническим гастритом, достоверно чаще, чем подростки без гастропатологии имеют клинические признаки изменений костной ткани, что обусловлено более низкими показателями минеральной плотности кости и изменениями со стороны костного метаболизма. При этом характер изменений костного метаболизма зависит от этиологии хронического гастрита, его клинической картины и пола пациентов.
2. Снижение минеральной плотности кости (Z score $<-2SD$) при хроническом гастрите наблюдается в 10,6% случаев; факторами риска развития низкой минеральной плотности кости у подростков с хроническим гастритом являются: наличие отягощенного анамнеза по заболеваниям, протекающим с хроническим воспалением (ожирение, аутоиммунные и аллергические болезни), наличие коморбидных соматических и аллергологических заболеваний, нарушение развития твердых тканей зубов.
3. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови коррелирует с наличием морфологических (фиброз стромы и атрофия желез в слизистой оболочке желудка) и функциональных изменений (уровень кислотопродукции).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативностью числа пациентов, исследуемых групп (147 подростков), формированием группы сравнения, адекватными и точными методами исследования, а также статистической обработкой результатов. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие быть включенными в исследование и, в том числе, согласие на проведение лабораторно-инструментальных исследований. Согласно нормативным документам, регламентирующим принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека, только положительное заключение локального этического комитета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, давало право стать участником исследования.

Основные положения диссертации заслушаны, обсуждены и одобрены на научно-практических конференциях общества детских гастроэнтерологов Санкт-Петербурга «ДИРЕАЛ» (2010г.), XI и XII Славяно-Балтийских научных форумах «Санкт-Петербург – Гастро-2011, 2012»; 4-й региональной научно-практической конференции «Воронцовские чтения», Санкт-Петербург (2011г); V Российском форуме «Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний», Санкт-Петербург (2011г), на Российском форуме «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения» (2011г), IV Конференции «Современные проблемы детской гастроэнтерологии. Апостоловские чтения» (25 сентября

2014 года, Санкт-Петербург), на 18-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2016» (18 мая 2016 года, Санкт-Петербург), на 19-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2017» (16 мая 2017 года, Санкт-Петербург), XI Российской научно-практической конференции с международным участием «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2018» (2-3 марта 2018 года, Санкт-Петербург). Аprobация диссертации состоялась на заседании кафедры педиатрии и детской кардиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России 16 ноября 2017 года.

Результаты исследования используются в лечебной работе Консультативно-диагностическом центре для детей №2 СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №23», ГБУЗ Республики Карелия «Детская Республиканская больница» г. Петрозаводск.

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре педиатрии и детской кардиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И. И. Мечникова Минздрава России и в учебном процессе кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 2-статьи в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией.

Личное участие автора в получении результатов

Автором проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации (100%), составлен и реализован протокол исследования (100%). Автор лично участвовал в проведении диагностических мероприятий (70%), а также в статистической обработке и анализе полученных данных, обобщении и оформлении результатов (90%). Написание диссертации и автореферата в полном объеме выполнено автором.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 15 рисунками. Библиография включает 321 источник, из которых 236-иностранных авторов. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И. И. Мечникова Минздрава России.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

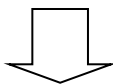
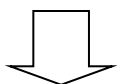
За период 2009-2016 гг. на двух клинических базах: Консультативно-диагностический центр для детей № 2 СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №23» и педиатрических отделениях №1 и №2, а также отделении микрохирургии глаза Ленинградского областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская клиническая больница» г. Санкт-Петербурга были обследованы 147 подростков в возрасте 12–17 лет, из которых 128 детей имели морфологически верифицированный диагноз ХГ, а группа сравнения, 19 подростков, включала в себя НР-негативных детей, без каких-либо гастроэнтерологических жалоб, проходящих профилактическое обследование на отделении микрохирургии глаза ЛОГБУЗ «ДКБ» г. Санкт-Петербурга.

В исследование включались подростки общеобразовательных школ города Санкт-Петербурга и Ленинградской области, которые имели сопоставимую двигательную активность, нормальный индекс массы тела, правильный рацион с трех-четырёх разовым питанием, без наследственных и приобретенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, хронических болезней печени, почек, сахарного диабета, декомпенсированных заболеваний щитовидной железы, синдрома мальабсорбции. Девочки, вошедшие в исследование, были сопоставимы по достигнутому уровню менструального цикла.

Обследование проводилось по единому плану, дизайн исследования (рис. 1).

1 этап: Отбор групп исследования, критерии включения и исключения





2 этап: исследование костной системы и ее метаболизма

Лабораторные: определение биохимических маркеров костного метаболизма: уровень ионизированного кальция, фосфора, ОЩФ, ОК, продуктов деградации коллагена I типа- СКТ (71 исследование).

25(ОН)D (Витамин D₂ и витамин D₃) в сыворотке крови определяли методом ИФА (25(ОН)D ELISA -EIA-5396), используя набор фирмы DRG (39 исследований).

Инструментальные: двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника L1-L4 на денситометре Hologic QDR 4500C, оснащенный педиатрической референтной базой (71 исследование).

Комплексное обследование подростков с гастроэнтерологическими жалобами включало общепринятые методы: ФГДС, морфологическое исследование биоптатов СО тела и антрального отделов желудка; диагностика НР проводилась с помощью быстрого уреазного теста (Helpil-test) и аппарата для дыхательной диагностики Хеликосенс. При условии совпадения положительных результатов трех методов идентификации НР (гистологического метода, данных аппарата Хеликосенс и Helpil-test), нами был диагностирован хеликобактериоз и такие подростки включались в исследование. НР отрицательный статус устанавливался в случае если во всех используемых методах результат был отрицательный. Пациенты с НР-неопределенным статусом в исследование не вошли.

У подростков без гастроэнтерологических жалоб отрицательный НР-статус определяли по данным аппарата для дыхательной диагностики Хеликосенс.

Изучение кислотообразующей функции желудка проводилась методом гастроимпедансометрии, с помощью прибора «Реогастрограф РГГ-01».

Результаты исследования обработаны методами параметрической и непараметрической статистики, с использованием пакетов прикладных программ: SPSS 20 версии для статистического анализа, MS Office Excel 2007 для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм.

При статистическом анализе результатов исследования по каждому из анализируемых признаков была проведена проверка на нормальность распределения признака в выборке. Для этой цели был использован тест Шапиро– Уилка (в связи с небольшим размером группы сравнения). Для оценки среднего арифметического (M), ошибки среднего значения (m) и среднеквадратичного отклонения (σ) для признаков, имеющих нормальное распределение нами применялись методы описательной статистики. По критерию Стьюдента (t) в случае нормального распределения оценивалась достоверность различий между группами. Критерий Пирсона χ^2 применялся при сравнении частотных величин. Используя метод ранговой корреляции

по Спирмену (r) осуществлялась оценка корреляционной зависимости. Различия считались значимыми при $p < 0,05$, что принято в биологии и медицине. С целью определения значимости факторов относительного риска, которые влияют на развитие низкой минеральной плотности кости, нами проводились расчеты относительного риска (relative risk) клинико-анамнестических и морфологических факторов.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования были проанализированы клинико-анамнестические данные 128 подростков от 12 до 17 лет (средний возраст составил $14,9 \pm 1,6$ лет), с морфологически доказанным диагнозом –ХГ. Из них 86 подростков страдали НР+ХГ, а 42 пациента имели НР-ХГ. Обе группы не имели возрастных (средний возраст $14,9 \pm 1,6$ и $14,6 \pm 1,6$ лет; $p > 0,05$) и половых различий (соотношение мальчиков и девочек 1:1). Группа сравнения состояла из 19 подростков аналогичного пола и возраста, не имеющих гастроэнтерологических жалоб.

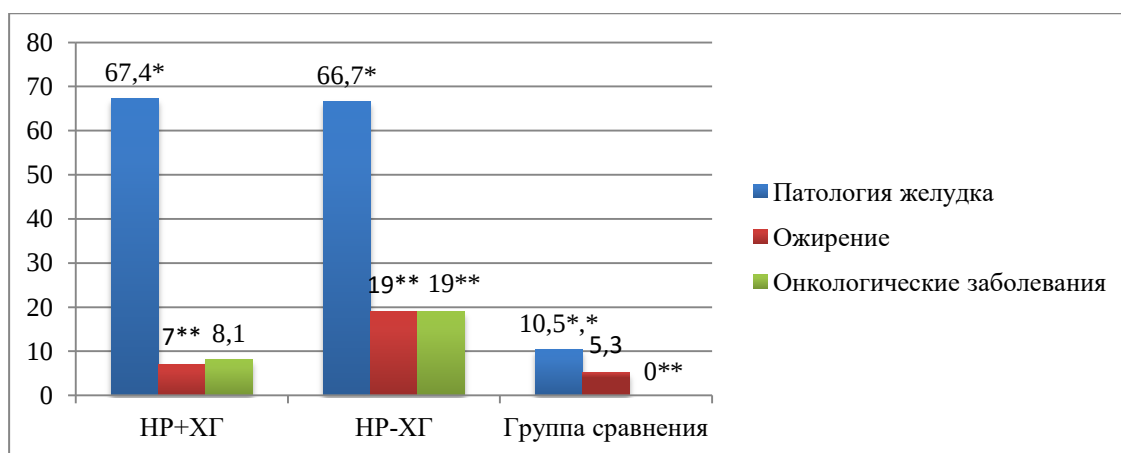
Анализ жалоб у обследованных больных показал, что у пациентов с ХГ достоверно чаще встречались тупые боли в области живота, которые купировались после приема пищи. Частота диспепсических и астенических жалоб также имела достоверные различия в обследованных группах: у подростков с НР-ХГ они встречались достоверно чаще, чем у обследованных с НР+ХГ и группы сравнения.

Локализация болевого синдрома, длительность гастроэнтерологических жалоб, характер течения заболевания не имели достоверных различий у обследованных подростков.

Изучив анамнез жизни, мы выявили наиболее значимые неблагоприятные факторы, которые могли предрасполагать к заболеванию и являться факторами риска НР- инфицирования: инфекционные заболевания матери во время беременности ($p < 0,01$), искусственное вскармливание с 1-ого месяца жизни ($p < 0,05$), коморбидная патология: атопический дерматит, частые простудные заболевания, запоры на 1-ом году жизни, рахит ($p < 0,05$).

Пациенты с ХГ, независимо от наличия НР инфекции, достоверно чаще, чем пациенты группы сравнения имели в анамнезе жизни частый прием антибиотиков, перенесенные ОКИ, лямблиоз, энтеробиоз, аллергические заболевания и хроническую ЛОР-патологию. Подростки с НР-ХГ достоверно часто имели в анамнезе длительный субфебрилитет, Herpes Labialis, микрополиадению, гепатомегалию.

Анализ наследственной отягощенности по заболеваниям показал, что пациенты с ХГ имели отягощенный наследственный анамнез по патологии желудка достоверно чаще, чем обследуемые группы сравнения ($p < 0,001$). Кроме того, пациенты с НР-ХГ достоверно чаще имели отягощенный наследственный анамнез по ожирению и онкологическим заболеваниям, по сравнению с обследованными с НР+ХГ и группы сравнения ($p < 0,05$), (рис. 2).



Примечание. Данные представлены абсолютными значениями и %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 , * $p<0,001$, ** $p<0,05$.

Рисунок 2- Наследственная отягощенность анамнеза у подростков в обследованных группах

При объективном обследовании обнаружено, что большинство подростков обследуемых групп имели нормальный индекс массы тела (НР+ХГ-44,2%, НР-ХГ-40,5% и группа сравнения- 68,5%, $p<0,05$) и нормостенический тип телосложения (НР+ХГ-53,5%, НР-ХГ-40,5% и группа сравнения- 73,7%, $p<0,01$). Типы физического развития были одинаковы во всех группах без достоверных различий.

Почти у половины всех обследованных лиц отмечались признаки полигиповитаминозов и дефицита минералов, (табл. 1).

Таблица 1- Результаты клинического осмотра у подростков в обследованных группах

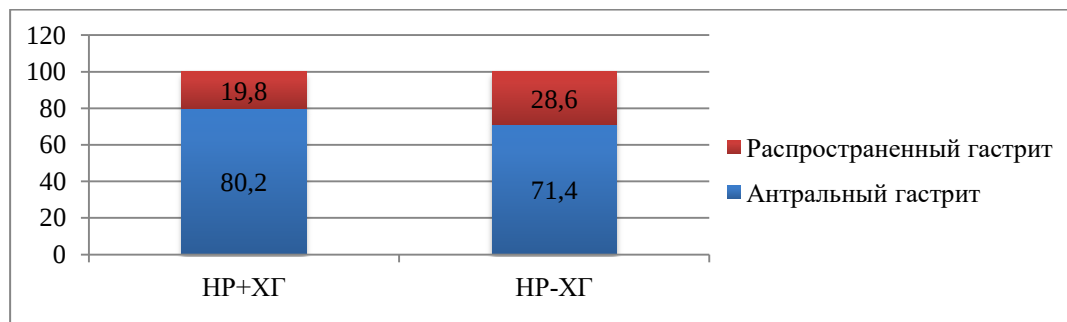
Признак	НР+ХГ (n=86)	НР-ХГ (n=42)	Группа сравнения (n=19)	p
	p ₁	p ₂	p ₃	
Гипергидроз ладоней и стоп	19 (22,1%)	18 (42,9%)	4(21%)	$p_{1,2}<0,05$
Сухость кожи	36 (41,9%)	19 (45,2%)	3(15,8%)	$p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$
Бледность кожных покровов	45 (52,3%)	27 (64,3%)	3(15,8%)	$p_{1,3}<0,01$ $p_{2,3}<0,001$
Нарушение осанки	34 (39,5%)	22 (52,4%)	2 (10,5%)	$p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}<0,01$
Компенсированная форма кариеса	22(25,6%)	5 (12,0%)	5 (26,3%)	$p_{1,3}<0,05$
Декомпенсированная форма кариеса	32 (37,2%)	30 (71,4%)	0	$p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,01$ $p_{2,3}<0,001$

Примечание. Данные представлены абсолютными значениями и %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .

При объективном обследовании органов брюшной полости выявлено, что пациенты с НР-ХГ достоверно чаще, чем подростки с НР+ХГ при пальпации живота отмечали болезненность в эпигастральной области (85,7% и 66,3%, соответственно, $p < 0,05$).

Данные эхографического исследования органов брюшной полости и анализ коморбидной патологии не выявили достоверных различий у подростков с НР-ХГ и НР+ХГ.

Результаты эндоскопического обследования подростков (рис. 3).

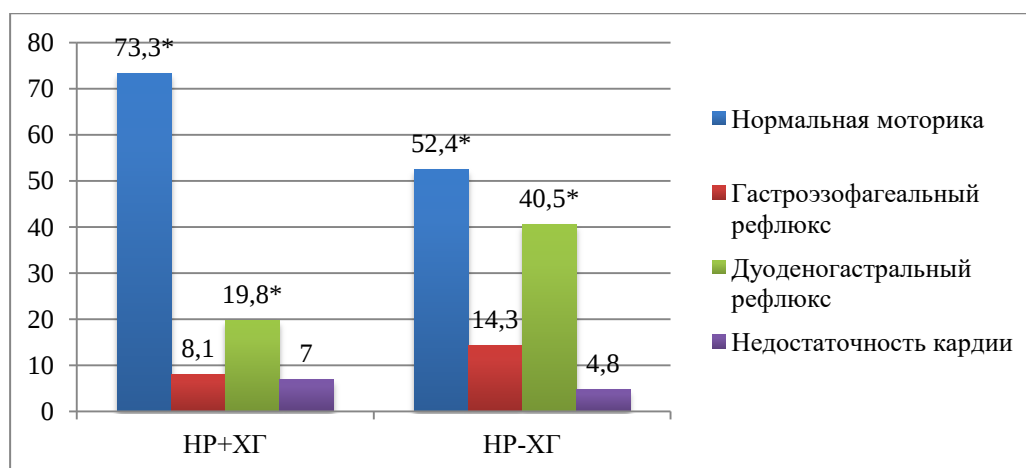


Примечание. Данные представлены абсолютными значениями и %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 , $p > 0,05$.

Рисунок 3- Эндоскопическая картина хронического гастрита, у обследованных подростков

Эндоскопические характеристики СО тела желудка у обследованных подростков с ХГ не зависели от наличия НР инфекции, в то время, как в СО антрального отдела желудка у подростков с НР+ХГ достоверно чаще выявлялся нодулярный антральный гастрит (23,3% и 2,4%, соответственно, $p < 0,01$).

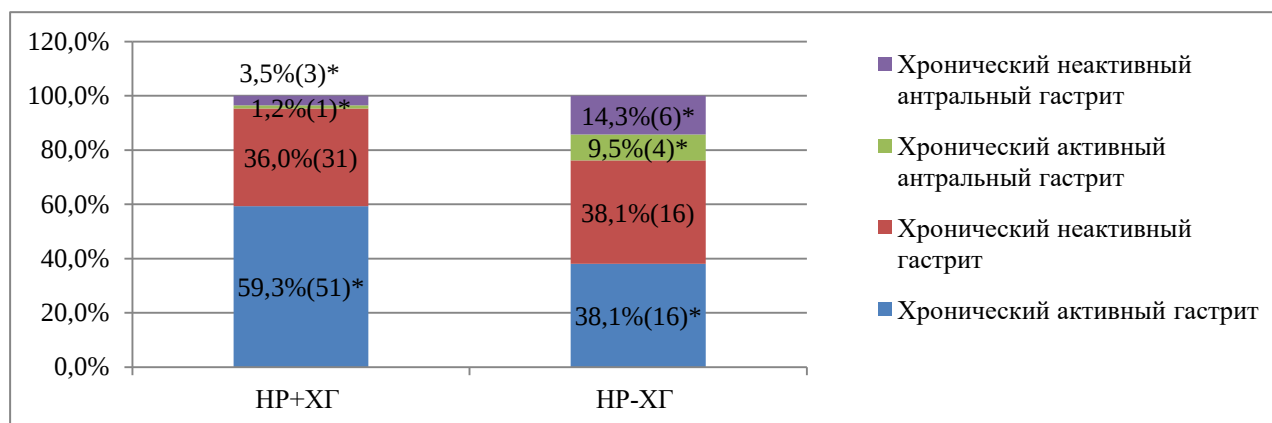
У пациентов с НР-ХГ достоверно часто встречались моторные нарушения в виде ДГР (40,5%), в то время как нормальная моторная функция желудка превалировала у пациентов с НР+ХГ (73,3%), (рис. 4).



Примечание. Данные представлены абсолютными значениями и %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 , * $p < 0,05$.

Рисунок 4- Характеристика моторной функции желудка у подростков в обследованных группах по данным ФГДС

Обращает на себя внимание, что морфологически ХГ выявлялся даже при эндоскопически неизменной слизистой оболочке желудка в антральном отделе. Частота эндоскопически и морфологически выявленного антрального гастрита у подростков с НР+ХГ и НР-ХГ составляла 1,2% и 9,5% соответственно, различия статистически достоверны ($p<0,05$). Морфологическая характеристика СОЖ (рис.5).



Примечание. Данные представлены абсолютными значениями и %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 , * - $p<0,05$.

Рисунок 5- Морфологическая характеристика СОЖ у подростков в обследованных группах. Нами изучен клеточный состав инфильтрата в СОЖ у подростков с ХГ, (табл. 2 и 3).

Таблица 2- Клеточный состав инфильтрата в СО антрального отдела желудка у подростков с ХГ

Клеточный состав		НР+ХГ (n=86)	НР-ХГ (n=42)	p
Нейтрофильная инфильтрация	слабо выраженная	41(47,7%)	24 (57,1%)	>0,05
	Умеренная	8 (9,3%)	3 (7,1%)	>0,05
	выраженная	1 (1,2%)	1(2,4%)	>0,05
	отсутствует	36 (41,8%)	14 (33,4%)	>0,05
Лимфоцитарная инфильтрация	слабо выраженная	14 (16,3%)	16 (38,1%)	<0,01
	Умеренная	48 (55,8%)	24 (57,1%)	>0,05
	выраженная	24 (27,9%)	2 (4,8%)	<0,01
	отсутствует	0 (0%)	0 (0%)	
Фолликулы		7 (8,1%)	2 (4,8%)	>0,05
Плазмоцитарная инфильтрация		3 (3,5%)	0 (0%)	>0,05
Эозинофильная инфильтрация		3 (3,5%)	1 (2,4%)	>0,05

Примечание. Данные представлены абсолютными значениями и %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .

Таблица 3- Клеточный состав инфильтрата в СО тела желудка у пациентов с ХГ

Клеточный состав		НР+ХГ (n=86)	НР-ХГ (n=42)	p
Нейтрофильная инфильтрация	слабо выраженная	27(31,4%)	9 (21,4%)	>0,05
	Умеренная	14 (16,3%)	1 (2,4%)	<0,05
	выраженная	0 (0%)	0 (0%)	
	отсутствует	45 (52,3%)	32 (76,2%)	<0,01
Лимфоцитарная инфильтрация	слабо выраженная	26 (30,2%)	19 (45,2%)	>0,05
	Умеренная	41 (47,7%)	19 (45,2%)	>0,05
	выраженная	16 (18,6%)	1 (2,4%)	<0,05
	отсутствует	3 (3,5%)	3 (7,1%)	>0,05
Фолликулы		6 (7,0%)	5 (11,9%)	>0,05
Плазмоциты		2 (2,3%)	2 (4,8%)	>0,05
Эозинофилы		5 (5,8%)	2 (4,8%)	>0,05

Примечание. Данные представлены абсолютными значениями и %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .

Помимо инфильтрации воспалительными элементами, изменения в СОЖ сопровождались и нарушением микроциркуляции (отек, микротромбозы, кровоизлияния), (табл.4 и 5).

Таблица 4- Признаки нарушения микроциркуляции в СО антрального отдела желудка у подростков с ХГ

Признак		НР+ХГ (n=86)	НР-ХГ (n=42)	p
Отек	слабо выраженный	53 (61,6%)	28 (66,7%)	>0,05
	умеренный	17 (19,8%)	0 (0%)	<0,01
	выраженный	3 (3,5%)	4 (9,5%)	>0,05
	отсутствует	3 (3,5%)	10 (23,8%)	<0,001
Кровоизлияния		15 (17,4%)	8 (19,0%)	>0,05
Микротромбозы		3 (3,5%)	1 (2,4%)	>0,05
Гиперсекреция слизи		15 (17,4%)	5 (11,9%)	>0,05

Примечание. Данные представлены абсолютными значениями и %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .

Таблица 5- Признаки нарушения микроциркуляции в СО тела желудка у пациентов с ХГ

Признак		НР+ХГ (n=86)	НР-ХГ (n=42)	p
Отек	слабо выраженный	56 (65,1%)	27 (64,2%)	>0,05
	умеренный	15 (17,4%)	1 (2,4%)	<0,05
	выраженный	3 (3,5%)	1 (2,4%)	>0,05
	отсутствует	12 (14,0%)	13 (31,0%)	<0,05
Кровоизлияния		15 (17,4%)	3 (7,1%)	>0,05
Микротромбозы		2 (2,3%)	0 (0%)	>0,05
Гиперсекреция слизи		6 (7,0%)	4 (9,5%)	>0,05

Примечание. Данные представлены абсолютными значениями и %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .

Сравнив выраженность структурных перестроек в эпителии обоих отделов желудка у подростков с ХГ, мы обнаружили, что достоверно чаще у обследованных с НР+ХГ имела место умеренная очаговая деструкция желез СО тела желудка (20,9% и 4,8%, соответственно, $p<0,05$), которая некоторыми авторами описывается, как один из критериев диагностики аутоиммунного гастрита в доатрофическую фазу. Кислотообразующая функция желудка в обеих группах не имела достоверных различий.

Особенностью минерализации костной ткани у подростков с ХГ, независимо от наличия НР-инфекции, явились более низкие показатели МПК по сравнению с группой сравнения ($p=0,008$). Результаты представлены в (табл. 6).

Таблица 6- Средние значения общего содержания минерала в L1-L4 и МПК у подростков с ХГ

Денситометрический параметр	Группа			Результаты дисперсионного анализа	
	НР+ ХГ (n=35)	НР- ХГ (n=17)	Группа сравнения (n=19)		
				F	p
ВМС (г)	27,60±12,83	27,82±9,87	28,46±7,85	0,04	0,963
МПК (г/см ²)	0,83±0,18*	0,83±0,15*	0,96±0,07*	5,16	0,008
МПК, Zscore	-0,34±1,22	-0,32±1,07	1,10±0,71	12,47	0,000

Примечание. Данные представлены средним значением и средним квадратическим отклонением ($M\pm s$); параметрический дисперсионный анализ – по методу Фишера (F); различия значимы ($p<0,01$) при сравнении с показателями у обследованных: * – группы сравнения.

Корреляционный анализ между клиническими характеристиками ХГ и показателями минерализации костной ткани у обследованных подростков выявил достоверную прямую

взаимосвязь между МПК и выраженными болями тощакового характера ($r_s=0,503$, $p<0,01$), а также высокой кислотообразующей функцией желудка ($r_s=0,502$, $p<0,05$), умеренной лимфоцитарной инфильтрацией СО тела и антрального отдела желудка ($r_s=0,502$, $p<0,05$, $r_s=0,502$, $p<0,01$) и слабовыраженной нейтрофильной инфильтрацией СО антрального отдела желудка ($r_s=0,502$, $p<0,05$) и фиброзом стромы СОЖ ($r_s=0,503$, $p<0,01$).

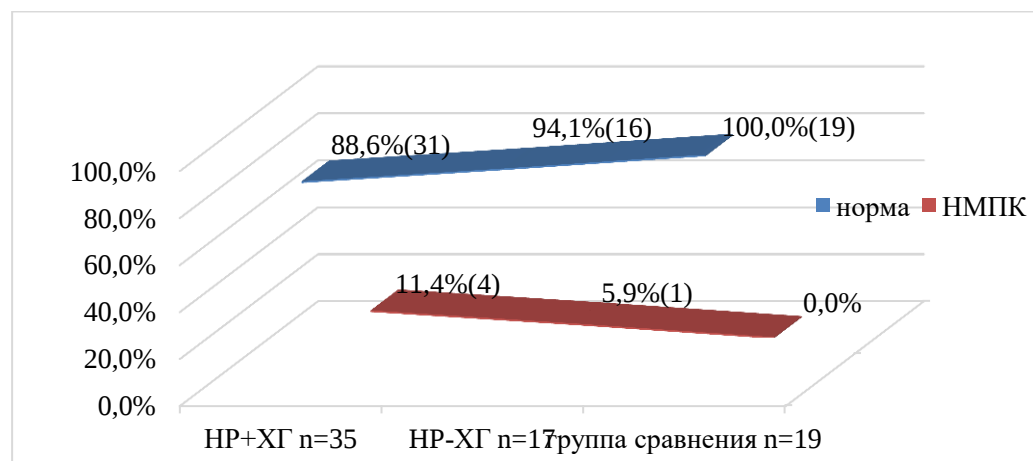
По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) у обследованных подростков с ХГ МПК у мальчиков оказалась ниже, чем у девочек в группе с НР+ХГ, (табл. 7).

Таблица 7- Показатели МПК по данным DEXA у обследованных подростков с ХГ

показатели	НР+ХГ (n=35)				НР-ХГ (n=17)			
	Мальчики n=21	Девочки n=14	F	p	Мальчики n=10	Девочки n=7	F	p
МПК (г/см ²)	0,75± 0,16	0,96± 0,14	9,01	0,000	0,80± 0,13	0,87± 0,18	0,87	0,365
МПК, Zscore	-0,66± 1,3	0,14± 0,94	3,92	0,056	-0,37± 1,14	-0,24± 1,03	0,06	0,813

Примечание. Данные представлены средним значением и средним квадратическим отклонением ($M \pm \sigma$); параметрический дисперсионный анализ – по методу Фишера (F).

В процессе исследования частоты НМПК достоверной разницы между группами с НР+ХГ, НР-ХГ и группой сравнения не получено. Частота НМПК у обследованных подростков по данным DEXA представлена на (рис. 6).



Примечание. Данные представлены абсолютными значениями/%; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 , $p>0,05$.

Рисунок 6- Частота НМПК у обследованных подростков по данным DEXA

У обследованных с ХГ также выявлены изменения биохимических показателей минерального и костного метаболизма. Так у подростков с ХГ уровень Ca^{++} оказался достоверно выше, чем у подростков группы сравнения, особенно в группе с НР-ХГ. Достоверно

наименьшие значения уровня ОК наблюдаются у обследованных с ХГ, чем у подростков группы сравнения.

Показатель резорбции костной ткани СКТ сыворотки крови у подростков с ХГ оказался достоверно выше, чем у обследованных группы сравнения, особенно в группе пациентов с НР-ХГ, (табл. 8).

Таблица 8 – Биохимические показатели минерального и костного метаболизма у подростков с ХГ

Изучаемый параметр	Группа			Результаты дисперсионного анализа F,p
	НР+ ХГ (n=35)	НР- ХГ (n=17)	Группа сравнения (n=19)	
ОК (нг/мл)	84,52±38,25	56,43±23,45	94,64±38,03	F=5,71, p=0,005
СКТ (нг/мл)	1,49±0,94	1,88±1,02	0,96±0,50	F=5,15, p=0,008
Ca ⁺⁺ (ммоль/л)	1,09±0,06	1,10±0,05	1,05±0,06	F=4,07, p=0,021
P ⁺ (ммоль/л)	1,51±0,20	1,48±0,21	1,57±0,20	F=0,95, p=0,391
ЩФ (ммоль/л)	470,17±165,58	414,23±164,77	499,89±141,70	F=1,34, p=0,270
ПТГ (пг/мл)	35,70±20,10	35,76±27,27	33,42±16,07	F=0,08, p=0,921

Примечание. Данные представлены средним значением и средним квадратическим отклонением (M±б); параметрический дисперсионный анализ – по методу Фишера (F).

Мы выявили гендерные различия при изучении показателей костного метаболизма. Так, у мальчиков с НР+ХГ ПТГ оказался достоверно выше (45,15±19,93), чем у девочек с таким же ХГ (29,39±18,0, F=5,91, p=0,021). Содержание СКТ у подростков с НР+ХГ, было достоверно выше у мальчиков по сравнению с девочками (p=0,078), в то время, как уровень ОК имел низкие показатели в группе с НР-ХГ, особенно у девочек (p=0,014).

Изучив уровень обеспеченности 25(ОН)D у 20 подростков с морфологически верифицированным диагнозом ХГ и у 19 подростков группы сравнения, достоверных различий в уровне 25(ОН)D мы не обнаружили (таблица 9). Анализ взаимосвязи между клиническими характеристиками ХГ и уровнем 25(ОН)D у обследованных подростков представлен в (табл. 10).

Таблица 9 – Статус 25(ОН)D у обследованных подростков с хроническим гастритом

Статус 25(ОН)D	Хронический гастрит, n=20 абс число и %	Группа сравнения, n=19 абс число и %	p
Отсутствие/дефицит Менее 12 нг/мл или менее 30 нмоль/л	1/5%	0/0%	>0,05
Недостаточность 12-20 нг/мл или 30-50 нмоль/л	1/5%	1/5%	>0,05
Достаточность 20-100 нг/мл или 50-250 нмоль/л	18/95%	18/95%	>0,05
Токсичность Более 100 нг/мл или Более 250 нмоль/л	0/0%	0/0%	

Примечание. Данные представлены абсолютными значениями и %; парное сравнение групп - критерий Пирсона χ^2 .

Таблица 10 – Корреляционный анализ между клиническими характеристиками ХГ и уровнем 25(ОН)D у обследованных подростков

признак		25(ОН)D, r	p
Характеристика болевого синдрома	Доминирование сильных болей тощакового характера	0,786	>0,05
	Доминирование диспепсических симптомов	0,786	>0,05
	Слабовыраженные болевой и диспепсический синдромы	1	<0,05
Кислотообразующая функция желудка	Гиперацидное состояние	0,733	<0,05
	Гипоацидное состояние	1	<0,05

Примечание. Корреляционный анализ по методу Спирмена (r_s), различия значимы ($p < 0,05$).

Корреляционной взаимосвязи между уровнем 25(OH)D и наличием НР инфекции у подростков с ХГ мы не выявили ($r_s=0,417$, $p>0,05$). В то же время нами обнаружено, что уровень 25(OH)D достоверно коррелирует с морфологическими изменениями СОЖ, такими, как наличие слабо выраженной и умеренно выраженной лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации СОЖ, очаговой деструкции СО тела желудка, отека СО тела желудка, а также с выявлением атрофии желез СО антрального отдела желудка и фиброза стромы.

Проанализировав результаты клинических, анамнестических, морфологических и лабораторных показателей у пациентов с ХГ с помощью таблиц сопряженности, мы рассчитали относительный риск НМПК для каждого признака и тем самым выявили факторы риска развития НМПК у подростков с ХГ, (табл. 11).

Таблица 11 – Относительный риск НМПК у подростков с ХГ

Признак	RR и 95% ДИ
Отягощенный анамнез по аутоиммунным заболеваниям	9 [3,573; 22,673] $p<0,05$
Отягощенный анамнез по ожирению	11,667 [3,954; 34,424] $p<0,05$
Отягощенный анамнез по аллергопатологии	13,333 [4,49; 39,591] $p<0,05$
Аллергический дерматит	8,75 [1,268; 60,392] $p<0,05$
Нарушение развития твердых тканей зубов	10,25 [4,04; 26,004] $p<0,05$
Заболевания центральной нервной системы	10,75 [4,227; 27,336] $p<0,05$
Соматические заболевания	12,667 [2,639; 60,789] $p<0,05$
Поверхностный гастрит	10,75 [4,227; 27,336] $p<0,05$

Примечание. RR - относительный риск, ДИ - доверительный интервал.

Выводы

1. Подростки, страдающие ХГ достоверно чаще, чем подростки группы сравнения имеют нарушение осанки (НР+ХГ -39,5% НР-ХГ -52,4%, группа сравнения -10,5%, $p_{1,3}<0,05$, $p_{2,3}<0,01$) и декомпенсированная форма кариеса (НР+ХГ-37,2% НР-ХГ-71,4%, группа сравнения -0%, $p_{1,2}<0,001$, $p_{1,3}<0,01$, $p_{2,3}<0,001$), что обусловлено более низкими показателями МПК и изменениями со стороны минерального и костного метаболизма.
2. У подростков, страдающих НР-ХГ достоверно чаще, чем у их сверстников с НР+ХГ выявляются нарушения обмена костной ткани в виде более низкого уровня ОК и более высоких значений СКТ, а также признаки хронической инфекции в анамнезе (длительный

субфебрилитет (42,9%, $p<0,001$), повторный Herpes Labialis (26,2%, $p<0,05$), микрополиадения (42,9%, $p<0,001$), гепатомегалия (26,2%, $p<0,05$)).

3. Для мальчиков с НР+ХГ, по сравнению с девочками, характерны более высокий уровень ПТГ в сыворотке крови и более НМПК на фоне более тяжелого течения ХГ (доминирование более тощакового характера (38%, $p<0,05$), гиперацидное состояние (44%, $p<0,05$), множественные эрозии слизистой оболочки антрального отдела желудка (33,3%, $p<0,05$)).

4. Имеются отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и наличием фиброза стромы и атрофии желез в слизистой оболочке желудка, а также корреляционная зависимость между уровнем 25(ОН)D и кислотопродукцией.

5. Снижение минеральной плотности кости ($Z \text{ score} < -2SD$) при ХГ наблюдается в 10,6% случаев; факторами риска развития НМПК у подростков с ХГ являются: наличие отягощенного анамнеза по заболеваниям, протекающим с хроническим воспалением (ожирение, аутоиммунные и аллергические болезни), наличие коморбидных соматических и аллергологических заболеваний, нарушение развития твердых тканей зубов и поверхностный гастрит.

Практические рекомендации

1. Подростки с хроническим поверхностным гастритом, имеющие отягощенный анамнез по ожирению, аутоиммунным заболеваниям и аллергопатологии, а также коморбидные соматические и аллергологические заболевания, нарушение развития твердых тканей зубов, нарушение осанки, декомпенсированную форму кариеса должны проходить денситометрическое обследование для исключения НМПК.

2. Мальчикам с НР+хроническим эрозивным гастритом с повышенной кислотообразующей функцией желудка должно проводиться исследование биохимических маркеров костного метаболизма и определение уровня ПТГ в сыворотке крови.

3. Подросткам с НР-ХГ, имеющим признаки хронических инфекций (длительный субфебрилитет, повторный Herpes Labialis, микрополиадения, гепатомегалия) должно проводиться обследование маркеров костного метаболизма.

4. При наличии у подростков с ХГ морфологических изменений СОЖ в виде фиброза стромы и атрофии желез, необходимо обследовать уровень 25(ОН)D сыворотки крови, для последующей его коррекции.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Представляется перспективным провести многофакторный анализ и выявить клинические, лабораторные и молекулярно-генетические маркеры риска снижения минеральной плотности кости у пациентов с хроническим гастритом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гузеева О.В.** Особенности минерализации костной ткани у детей с хроническим гастритом (по результатам костной денситометрии поясничного отдела позвоночника) / **О.В. Гузеева**, В.П. Новикова, Д.А. Кузьмина // Детская медицина Северо-Запада. – 2010. – Т.1– №1. – С.52-53.
2. **Гузеева О.В.** Содержание микроэлементов в рационах детей с хроническим гастродуоденитом и биохимические параметры костного метаболизма / **О.В. Гузеева**, В.П. Новикова, Д.А. Кузьмина, М.Ю. Комиссарова, М.М. Гурова // Материалы V Российского форума «Здоровое питание с рождения: Медицина, образование, пищевые технологии, (Санкт-Петербург, 12-13 ноября 2010г.). – СПб., 2010. – С.44.
3. **Гузеева О.В.** Патология костной ткани у детей с хроническим гастродуоденитом. Современное состояние вопроса / **О.В. Гузеева**, В.П. Новикова, Д.А. Кузьмина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. –№ 2-3. – С.19-22.
4. **Гузеева О.В.** Хронический гастрит и патология костной ткани у детей / **О.В. Гузеева**, В.П. Новикова, Д.А. Кузьмина // Врач-Аспирант. – 2011. – 4.1(47). – С. 248-257.
5. **Гузеева О.В.** Маркеры костного метаболизма и минеральная плотность костной ткани у детей с кариесом разной степени выраженности / **О.В. Гузеева**, Д.А. Кузьмина, М.М. Костик, В.П. Новикова // Вестник СПб университета. Серия 11: Медицина. – 2011. – № 2. – С.164-171.
6. **Гузеева О.В.** Влияние генетических факторов на состояние остеогенеза у детей с хроническим гастродуоденитом / **О.В. Гузеева**, В.П. Новикова, Д.А. Кузьмина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. – Т.4. – С.М7.
7. **Гузеева О.В.** Минерализация костной ткани у детей с хроническим гастритом / **О.В. Гузеева**, В.П. Новикова, Д.А. Кузьмина // Материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. – Москва, 2011. – С.100-101.
8. **Гузеева О.В.** Минеральная плотность костной ткани у детей с хроническим гастродуоденитом / **О.В. Гузеева**, В.П. Новикова, Д.А. Кузьмина // Материалы IV региональной научно-практической конференции «Воронцовские чтения. (Санкт-Петербург, 24-25 марта 2011г.). – СПб., 2011. – С.30-31.
9. **Гузеева О.В.** Влияние генетических факторов на состояние остеогенеза у детей с хроническим гастродуоденитом / **О.В. Гузеева**, В.П. Новикова, Д.А. Кузьмина // Материалы 8-ой Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии (Санкт-Петербург, 24-25 ноября 2011 года). – СПб., 2011. – №4. – С.30-31.

10. **Гузеева О.В.** HELICOBACTER PYLORI и патология костной ткани / **О.В. Гузеева**, Ю.П. Успенский, А.Н. Суворов, Н.В. Барышникова, В.П. Новикова // Инфекция Helicobacter pylori в клинической практике. -ИнформМед. – СПб., 2011.– С.396-406.
11. **Гузеева О.В.** Стоматологические проблемы и состояние минеральной плотности костной ткани у подростков с хроническим гастродуоденитом / **О.В. Гузеева**, А.Ю. Щербакова, Д.А. Кузьмина, В.П. Новикова, А.М. Шабалов // Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург-2014. Сборник материалов VIII Российского форума с международным участием 12-13 мая 2014 года. – СПб., 2014. – С.281-283.
12. **Гузеева О.В.** Состояние слизистой оболочки ротовой полости, твердых тканей зуба и минеральной плотности костной ткани у подростков с хроническим гастродуоденитом / **О.В. Гузеева**, А.Ю. Щербакова, Д.А. Кузьмина, В.П. Новикова, А.М. Шабалов // **Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого.** – 2014. – №78. – С.101-104.
13. **Гузеева О.В.** Современные представления о значении витамина Д для детей / **О.В. Гузеева** // Знание пропедевтики – основа клинического мышления педиатра сборник трудов, посвященный 80-летию проф. А.Я. Пучковой. –Спб.: Издательство: ООО "ИнформМед". – 2015. – С.211-221.
14. **Гузеева О.В.** Влияние витамина Д на детский организм / **О.В. Гузеева**, И.Ю. Мельникова // **Вопросы детской диетологии.** –2015. – Т13 – №4. – С.24-28.
15. **Гузеева О.В.** Уровень витамина Д в сыворотке крови у подростков с хроническим гастродуоденитом / **О.В. Гузеева**, В.В. Слепышева // Евразийский союз ученых. – 2016. – 30-1. – С.27-29.
16. **Гузеева О.В.** Риск остеопении у детей с хроническим гастродуоденитом / **О.В. Гузеева** // Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков с помощью стационарзамещающих технологий / под редакцией В.П. Новиковой, О.А. Мельник: сборник статей. – Спб., «ИнформМед». – 2016.- С.157-160.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СКТ – С-концевые телопептиды- продукты деградации коллагена I типа

HP– *Helicobacter pylori*

BMD- Bone mineral density- МПК– минеральная плотность костной ткани, г/см²

BMC- Bone mineral content– общее содержание минерала в кости, г

SD- единица стандартного отклонения

Z-score– показатель отличия фактического измерения от соответствующего значения референтной базы для определенного возраста и пола ребенка

L1-L4– поясничный отдел позвоночника

Ca⁺⁺– ионизированный кальций

P⁺– фосфор

25-ОН Vitamin D – активный метаболит витамина Д в сыворотке крови

ЖКТ– желудочно-кишечный тракт

НМПК – низкая минеральная плотность кости

ПТГ-паратиреоидный гормон

ОК- остеокальцин

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ОЩФ– общая щелочная фосфатаза

СОЖ- слизистая оболочка желудка

ХГ – хронический гастрит

DEXA(dual energy x-ray absorbciometry)-двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия