

УДК 616.34-002-053.2

ЭТИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРИТОВ У ДЕТЕЙ**Размахнина О.А.***Читинская государственная медицинская академия Минздрава России,
Чита, e-mail: pediatr75@bk.ru*

Анализируются причины возникновения хронического гастродуоденита у детей. Приводятся данные о других причинах: аутоиммунной, дуодено-гастральном рефлюксе, приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Отмечается, что *Helicobacter pylori* является главным фактором, нарушающим равновесие в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Темпы деструктивных поражений при хроническом гастродуодените и исходы заболевания определяются, прежде всего, состоянием иммунной системы и системы липопероксидации. Четкая связь между этими системами и патогенезом различных клинических вариантов болезни свидетельствует о необходимости комплексного подхода к оценке гомеостаза, его нарушений и решению проблем реабилитации. Делается вывод о полиэтиологическом характере заболевания и необходимости использовать как антибактериальные, так и противовирусные препараты в лечении данной патологии.

Ключевые слова: гастродуоденит, *Helicobacter pylori*, вирус Эпштейна – Барра, иммунитет, липопероксидация

THE ETIOLOGY OF CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN**Razmakhnina O.A.***Chita state medical academy, Chita, e-mail: pediatr75@bk.ru*

It is analyzed the causes of chronic gastroduodenitis in children.. The data on other causes: autoimmune, duodeno-gastric reflux, administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs are described. It is noted that *Helicobacter pylori* is a major factor disturbs the equilibrium in the mucosa of the stomach and duodenum. The pace of destructive lesions in chronic disease outcomes and gastroduodenitis determined primarily state immune system and lipid peroxidation. A clear link between these systems and the pathogenesis of various clinical variants of the disease indicates the need of an integrated approach to the assessment of homeostasis, its disorders and addressing rehabilitation. Concludes polyetiologic nature of the disease and need to be used as anti-bacterial and anti-viral drugs in the treatment of this pathology.

Keywords: gastritis, *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus, the immune system, lipid peroxidation

Хронический гастрит – одно из самых распространенных заболеваний органов пищеварения у детей. Этиология хронических гастритов представлена многими факторами, которые отражены в международной классификации хронических гастритов [7, 12].

Инфекция *H. pylori* имеет глобальное значение и широко распространена, в том числе и в нашей стране, где по эпидемиологическим данным инфицированы более 80% взрослого населения. *H. pylori* практически у всех инфицированных индивидуумов вызывает воспалительные изменения в гастродуоденальной слизистой оболочке, которые и представляют собой собственно субстрат гастрита. Хеликобактерный гастрит – наиболее распространенный вариант гастрита [23]. Так, около 5% всех больных гастритом страдают аутоиммунным гастритом, еще 5% – другими особыми формами гастрита, о которых речь пойдет ниже. Таким образом, воспаление слизистой оболочки желудка, вызванное *H. pylori*, составляет 90% среди всех форм гастритов [4]. После приема *per os* культуры *H. pylori* удалось воспроизвести возникновение типичных для гастрита морфологических

изменений в ранее нормальной слизистой оболочке в опытах по самозаражению, один из которых провел первооткрыватель бактерии Б. Маршалл [26].

Контакт *H. pylori* с эпителием ведёт к лейкоцитарной инфильтрации, в том числе и шеек желёз, в которых расположены стволовые клетки. Лейкоциты при таком контакте вырабатывают свободные радикалы и оксиды азота – генотоксические агенты [11, 13]. Кроме того, *H. pylori* стимулирует пролиферацию эпителия. Таким образом, данный микроорганизм является одним из канцерогенов, и в 1994 г. Международное Агентство по исследованию рака ВОЗ назвало инфекцию *H. pylori* канцерогенной для человека. В норме в лейкоцитах периферической крови белок с молекулярной массой 53 кДа (p53) не выявляется вообще или выявляется в очень малом количестве. Однако, если в организме человека есть факторы, агенты, приводящие к активации и трансформации лейкоцитов, то в них появляется белок p53 [22].

Одним из патологических процессов, приводящих к повреждению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, является перекисное окисление липидов.

При инфекции *H. pylori* свободнорадикальное окисление усиливается, что повышает в крови и желудочном соке содержание продуктов перекисного окисления липидов [13, 16]. Увеличение активных форм кислорода стимулирует выработку интерлейкина-8, способствующего иммунным нарушениям в желудке больных [15].

Согласно современным представлениям, *H. pylori* вызывает изменение нормальных процессов регенерации желудочного эпителия: микроорганизм обуславливает (прямо или косвенно) дисрегенераторные процессы, которые служат важной составляющей в патогенезе гастрита; *H. pylori* влияет и на пролиферацию, и на апоптоз эпителиоцитов слизистой оболочки желудка. Понятно, что нарушение процессов клеточного обновления в слизистой оболочке желудка лежит в основе морфогенеза атрофии при гастрите. Важное доказательство этиологической роли *H. pylori* очень легко получить в повседневной практике, так как после успешного лечения инфекции наступает регрессия отдельных компонентов морфологической картины гастрита. Проблема усугубляется развивающимися метаболическими нарушениями [10, 17, 18].

Анализ гуморального ответа на *H. pylori* выявил снижение CD22+, повышение концентрации IgM и IgG при сохранном уровне IgA [8]. Для ХГ характерны относительный лимфоцитоз, снижение процентного содержания CD3+ и CD4+, повышение абсолютного числа натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов. Уменьшение CD4+ при одновременном росте CD8+ приводило к значительному снижению соотношения CD4+/CD8+ [14, 24]. Значительный интерес исследователей вызывает проблема межклеточного взаимодействия, осуществляемая цитокинами, а также лимфоцитами и тромбоцитами [19, 25]. Показано, что CD4+ лимфоциты и макрофаги, инфильтрирующие слизистую оболочку желудка, а также клетки эпителия вырабатывают интерлейкины 1 и 2, интерферон- γ и др. [3, 9].

Наиболее существенным признаком хронического гастродуоденита является воспаление, которое гистологически проявляется инфильтрацией собственной пластинки лимфоцитами и плазмócитами, отражая реакцию местной иммунной системы. При обострении процесса присоединяются нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты, базофилы. Выраженная смешанная инфильтрация с наличием полиморфноядерных лейкоцитов, а также нередкое обнаружение лимфоидных фолликулов типично для *H. pylori* – ассоциированного гастрита [1]. Для гастрита типа А характерен чисто лим-

фоцитарный инфильтрат, более выраженный в области главных желез. Атрофия, которая характеризуется уменьшением количества обкладочных и главных клеток в фундальных железах желудка, атрофия в двенадцатиперстной кишке проявляется укорочением ворсин. Высокодифференцированные клетки желудочных желез могут замещаться более примитивными слизеобразующими – бокаловидными. Такой тип поражения характерен для аутоиммунного гастрита, однако при длительном течении Нр-ассоциированного гастрита также обнаруживаются атрофические изменения, но они первоначально появляются в антральном отделе, а затем распространяются на тело желудка [5].

Современными исследованиями установлено, что основным антигеном слизистой оболочки желудка при аутоиммунном хроническом гастрите является H^+/K^+ -АТФаза париетальных клеток желудка [20]. С повышением уровня антител к H^+/K^+ -АТФазе связывают развитие гипохлоргидрии у больных с аутоиммунным гастритом. Накопленные сведения о взаимосвязи аутоиммунного гастрита и *H. pylori* – инфекции позволили выделить форму аутоиммунного гастрита, возникающую на фоне хеликобактериоза.

Главными биологическими и патогенетическими особенностями герпес-вирусов являются их пожизненное персистирование в организме, зависимость течения хронического инфекционного процесса от состояния иммунитета вирусоносителя и склонность к рецидивированию. Инфекция вируса Эпштейна – Барр (ЭБВИ) относится к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям детского возраста. В последние годы во всем мире, в том числе в Российской Федерации, отмечается увеличение количества больных ЭБВИ, что связано не только с улучшением качества диагностики, но и с истинным ростом их числа [2]. Вирус Эпштейна – Барр играет важную роль в патогенезе аутоиммунного гастрита у детей, являясь триггером иммунопатологического процесса в слизистой оболочке желудка, способствует образованию аутоантител к париетальным клеткам, снижению количества париетальных клеток в слизистой оболочке фундального отдела желудка. Париетальные клетки во всех случаях аутоиммунного гастрита гиперплазируются.

В клинических проявлениях аутоиммунного гастрита у детей обращает на себя внимание частота встречаемости синдрома хронической неспецифической интоксикации, часто сопровождающейся субфебрилитетом. Первичная инфекция, вызванная

вирусом Эпштейна – Барр, может отмечаться в детском, подростковом или взрослом возрасте; примерно 50% детей переболевают до 5 лет, у большинства из них инфекция протекает субклинически [6]. У взрослых и подростков, в зависимости от различных факторов, она может протекать как субклинически, так и в виде явного клинического синдрома (инфекционный мононуклеоз, синдром хронической усталости). С вирусом Эпштейна – Барр связаны некоторые В-клеточные новообразования.

Передача вируса может осуществляться при переливании препаратов крови, но наиболее часто она происходит при непосредственных контактах слизистой рта (поцелуях) между неинфицированными и ВЭБ-позитивными лицами. Инкубационный период составляет 30–50 дней. Инфицирование вирусом Эпштейна – Барр приводит к нарушению функциональной активности факторов врожденной резистентности, формированию неполноценного иммунного ответа, прежде всего по клеточному типу. При исследовании цитокинового статуса больных ЭБВИ выявлено увеличение содержания антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1RA), который ингибирует ИЛ-1-зависимые механизмы инициации иммунного ответа по клеточному типу [21].

В настоящее время установлено, что важную роль в формировании ЭБВИ играет нарушение регуляции иммунного ответа Т-хелперами 1-го и 2-го типов (Th1, Th2). Известно, что Th1 секретируют интерферон-гамма и направляют иммунный ответ по клеточному типу. Th2 выделяют интерлейкин-4, который стимулирует выработку иммуноглобулинов, прежде всего IgE.

У детей с ЭБВИ зарегистрировано нарушение функциональной активности Th1, что документировано снижением содержания интерферона-гамма. О недостаточности иммунного ответа по клеточному типу свидетельствует уменьшение общего пула Т-клеток (CD3), количества лимфоцитов с рецепторами к интерлейкину-2 (CD25) и NK-клеток (CD16). Содержание цитотоксических CD8-лимфоцитов у детей с ЭБВИ повышено [2]. Однако сохранение маркеров репликации вируса Эпштейна – Барр у данной категории пациентов на протяжении длительного времени свидетельствует о нарушении элиминации вируса факторами клеточного иммунного ответа, прежде всего специфическими CD8-лимфоцитами. У подавляющего большинства (90%) больных заболевание протекает в форме микстинфекции с участием нескольких герпесвирусов (вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр и вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов).

Таким образом, в настоящее время ХГ у детей стоит рассматривать как полиэтиологическое заболевание. Основными факторами, нарушающими равновесие в слизистой оболочке желудка и ДПК, являются *Helicobacter pylori* и вирус Эпштейна – Барра. Поэтому в комплексном лечении необходимо использовать как антибактериальные, так и противовирусные препараты.

Список литературы

1. Аксенова Т.А., Малеев Л.П., Щербак В.А. Коррекция вентралином иммунного статуса у детей с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны // Здоровье детей Сибири. – 2003. – № 1. – С. 24–29.
2. Вольнец Г.В. Особенности гуморального звена иммунитета у детей с различными типами хронического гастрита в зависимости от этиологии заболевания // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 3. – С. 35–42.
3. Дудник В.М. Оценка содержания интерлейкина-8 в сыворотке крови детей с хронической гастродуоденальной патологией в зависимости от наличия цитотоксических штаммов *Helicobacter pylori* // Перинатология и педиатрия. – 2011. – Т. 47, № 3. – С. 98.
4. Корниенко Е.А. Проблема диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* у детей в свете рекомендаций международного консенсуса Маастрихт IV // Вестник практического врача. – 2012. – № 1. – С. 38–43.
5. Леханова С.Н. Морфологическая характеристика НР-ассоциированных гастритов у детей и подростков Якутии // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 72–76.
6. Павленко О.А., Щербак В.А. Роль вируса Эпштейна-Барра в патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 53–55.
7. Поливанова Т.В. Распространенность и клинкоморфологическая характеристика гастродуоденальной патологии у школьников различных регионов Восточной Сибири: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Красноярск, 2007 – 48 с.
8. Щербак В.А. Роль иммуномодуляторов в комплексной терапии детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т.3, № 1. – С. 30–35.
9. Щербак В.А. Динамика интерлейкинов при лечении детей, больных хроническим гастродуоденитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 1. – С. 120–121.
10. Щербак В.А. Значение селена в патогенезе и лечении детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы детской диетологии. – 2008. – Т.6, № 1. – С. 5–8.
11. Щербак В.А. Перекисное окисление липидов желудочного сока при хроническом гастродуодените у детей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 4. – С. 14–17.
12. Щербак В.А. Современные проблемы детской гастроэнтерологии [Электронный ресурс] // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 128–137. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (2 ноября 2012).
13. Щербак В.А. Содержание метаболитов оксида азота в крови и желудочном соке детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – № 6. – С. 54–57.
14. Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Иммунные нарушения и обоснование их коррекции при хроническом гастродуодените у детей // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 59–66.

15. Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Цитокины при иммуномодулирующей терапии детей с хроническим гастродуоденитом // Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 6. – С. 324–344.

16. Щербак В.А., Хышиктиуев Б.С., Аксенова Т.А., Малежик Л.П. Влияние вентрамина на перекисное окисление липидов у детей, больных эрозивным гастродуоденитом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 1. – С. 12–14.

17. Щербак В.А., Щербак Н.М. Лактазная недостаточность у детей // Педиатрическая фармакология. – 2011. – № 3. – С. 90–93.

18. Щербак В.А., Щербак Н.М., Дремина Г.А. Роль селена в патогенезе и лечении хронического гастродуоденита у детей, проживающих в Читинской области // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2004. – № 6. – С. 103–104.

19. Щербак В.А., Витковский Ю.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, у детей // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2005. – № 5. – С. 11–13.

20. Alarcón T. *Helicobacter pylori* in pediatrics // *Helicobacter*. – 2013. – Vol. 18. – Suppl. 1. – P. 52–57.

21. Duckworth C.A. CD24 is expressed in gastric parietal cells and regulates apoptosis and the response to *Helicobacter felis* infection in the murine stomach. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2012. – Vol. 303, № 8. – P. 915–926.

22. Iwańczak F. *H. pylori* infections in children: clinical, diagnostic and treatment implications // *Pol. Merkur. Lekarski*. – 2013. – Vol. 35, № 2. – P. 187–190.

23. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV / Florence Consensus Report // *Gut*. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 646–664.

24. Shcherbak V.A. Influence of peptide bioregulators on cytokine production in children with chronic gastroduodenitis // Abstracts of 12-th International Congress of immunology. – Montreal, 2004. // *Clinical and Investigative Medicine*. – 2004. – Vol. 27, № 4. – P. 597.

25. Shcherbak V.A. Lymphocyte-thrombocyte rosette adhesion in children with chronic gastritis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 1559.

26. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet*. – 1983. – Vol. 1. – P. 1273–1275.

References

1. Aksenova T.A., Malezhik L.P., Shcherbak V.A. Zdorovje detey Sibiri. 2003; (1): 24–9.

2. Volynets G.V. *Russkiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2006; 51 (3): 35–42.

3. Dudnik V.M., Rudenko G.N. *Perinatology and pediatrics*. 2011; 47 (3): 98.

4. Kornienko E.A. *Vestnik prakticheskogo vracha*. 2012; (1): 38–43

5. Lekhanova S.N. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta* 2009; 7(1): 72–6.

6. Pavlenko O.A., Shcherbak V.A. *Dalnevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal*. 2009; (3): 53–5.

7. Polivanova T.V. Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni doktora meditsinskih nauk. Krasnoyarsk; 2007. 48.

8. Shcherbak V.A. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2008; 3(1): 30–5.

9. Shcherbak V.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologia*. 2003; (1): 120–1.

10. Shcherbak V.A. *Voprosy detskoj dietologii*. 2008; 6 (1): 5–8.

11. Shcherbak V.A. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2006; (4):14–7.

12. Shcherbak V.A. *Zabaikalskiy Medical Vestnik*. 2012; (2): 128–37. [electronic resource] <http://medacadem.chita.ru/zmv> (accessed 2 November 2012).

13. Shcherbak V.A. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2007; (6): 54–7.

14. Shcherbak V.A., Vitkovski Ju.A., Kuznik B.I. *Meditsinskaya immunologiya*. 2008; 10(1): 59–66.

15. Shcherbak V.A., Vitkovski Ju.A., Kuznik B.I. *Immunologiya*. 2005; 26(6): 342–4.

16. Shcherbak V.A., Khyshiktuyev B.S., Aksenova T.A., Malezhik L.P. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2005; (1): 12–4.

17. Shcherbak V.A., Shcherbak N.M. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2011; (3): 90–3.

18. Shcherbak V.A., Shcherbak N.M., Dremina G.A. *Zhurnal imeni G.N.Speranskogo*. 2004; (6): 103–4

19. Shcherbak V.A., Vitkovski Ju.A. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo*. 2005; (5): 11–3.

20. Alarcón T. *Helicobacter pylori* in pediatrics. *Helicobacter*. 2013. Vol. 18. Suppl. 1. pp. 52–7.

21. Duckworth C.A. CD24 is expressed in gastric parietal cells and regulates apoptosis and the response to *Helicobacter felis* infection in the murine stomach. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012; 303 (8): 915–26.

22. Iwańczak F., Iwańczak B. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2013; 35(2): 187–90.

23. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. *Gut*. 2012; 61(5): 646–64.

24. Shcherbak V.A. Influence of peptide bioregulators on cytokine production in children with chronic gastroduodenitis // Abstracts of 12-th International Congress of immunology. – Montreal, 2004. *Clinical and Investigative Medicine*. – 2004; 27 (4): 597.

25. Shcherbak V.A. Lymphocyte-thrombocyte rosette adhesion in children with chronic gastritis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 3, Suppl. 1: 1559.

26. Warren J.R., Marshall B.J. *Lancet*. 1983; (1): 1273–75.

Рецензенты:

Богомолова И.К., д.м.н., зав. кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита;

Гаймоленко И.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита.

Работа поступила в редакцию 30.10.2014.