УДК 616.33-002:616.9:612.017.1–053.5

ИНФЕКЦИЯ И ИММУНИТЕТ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРИТАХ У ДЕТЕЙ

Размахнина О.А.

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России (672090, Чита, улица Горького, 39а, pediatr75@bk.ru, тел.3022-22-68-68)

Хронический гастрит – одно из самых распространенных заболеваний органов пищеварения. Этиология хронических гастритов представлена многими факторами. Согласно новой международной классификации различают три типа хронического гастрита: неатрофический, атрофический, особые формы. Иммунные нарушения выявлены при всех формах хронического гастрита у детей. В большинстве случаев авторы регистрируют дисбаланс между показателями клеточного и гуморального иммунитета, цитокинами и морфологическими особенностями слизистой оболочки желудка. Основным антигеном слизистой оболочки желудка при аутоиммунном хроническом гастрите является Н+/К+АТФаза париетальных клеток желудка. Делается вывод о том, что многообразие форм хронического гастрита у детей определяет различную тактику ведения пациентов данной группы. Поскольку основными являются инфекционные агенты Helicobacter pylori и вирус Эпштейна-Барра, это требует совместного назначения антибактериальных и противовирусных препаратов.

Ключевые слова*:* **гастрит, Helicobacter pylori, вирус Эпштейна-Барра, иммунитет, инфекция, дети**

INFECTION AND IMMUNITY IN CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN

Razmakhnina O.A.

Chita state medical academy (672090, Chita, Gorky str. 39a), pediatr75@bk.ru

Chronic gastritis - one of the most common diseases of the digestive system. The etiology of chronic gastritis is represented by many factors. Under the new international classification there are three types of chronic gastritis: non-atrophic, atrophic, special forms. Immune disorders found in all forms of chronic gastritis in children. In most cases, the authors recorded the imbalance between cellular and humoral immunity, cytokines and morphological features of gastric mucosa. The main antigen of gastric mucosa in patients with autoimmune chronic gastritis is the H + / K + ATPase of the parietal cells of the stomach. It is concluded that the variety of forms of chronic gastritis in children defines the different tactics of these patients. Since the main infectious agents are Helicobacter pylori and Epstein-Barr virus, it requires a joint appointment of antibacterial and antiviral drugs.

Key words: gastritis, Helicobacter pylori, Epstein-Barr virus, the immune system, infection, children

Хронический гастрит – одно из самых распространенных заболеваний органов пищеварения [4, 27]. Этиология хронических гастритов (ХГ) представлена многими факторами. Согласно новой международной классификации [17], различают три типа хронического гастрита: неатрофический, атрофический, особые формы. Неатрофический гастрит ассоциирован с Helicobacter pylori (синоним гастрит В). Атрофический гастрит подразделяется на аутоиммунный и мультифокальный. Аутоиммунный сопровождается наличием аутоантител к париетальным клеткам желудка (синоним гастрит А). Мультифокальный – ассоциированный с Helicobacter pylori и диетическими нарушениями (синоним гастрит АВ) проявляется множественными очагами атрофии. К особым формам гастрита относятся химический (синоним гастрит С), гранулематозные, эозинофильные, лимфоцитарные и радиационные гастриты [19].

Helicobacter pylori (Hp) – инфекция предрасполагает к хроническому воспалительному процессу преимущественно в антральном отделе желудка, который с возрастом приводит к возникновению мультифокального атрофического гастрита [21], а впоследствии к раку желудка. При этом считалось, что на развитие таких изменений уходит около 20 лет [22]. В современной литературе встречаются данные о прогрессировании атрофических изменений в слизистой оболочке желудка в более ранние сроки. Так, у 6 % пациентов они выявляются уже через 2 года, а через 10 лет – у 43% пациентов [25].

Хронический аутоиммунный гастрит впервые у пациентов с пернициозной анемией, у которых выявлялись гистаминоустойчивая ахлоргидрия, атрофия слизистой оболочки желудка и антитела к внутреннему фактору Кастла. Основу этого заболевания определяет воспаление тела и дна желудка в результате поражения аутоантителами к париетальным клеткам, что приводит к их атрофии. При аутоиммунном гастрите наблюдаются гиперплазия G-клеток и повышение содержания гастрина в крови вследствие прогрессирующей атрофии и гипохлоргидрии. Эта форма гастрита встречается, как правило, у лиц, имеющих другие

аутоиммунные болезни. Созданы и экспериментальные модели аутоиммунного гастрита, например, на C3H/He мышах [18].

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 [7, 8, 12]. Увеличение активных форм кислорода стимулирует выработку интерлейкина - 8, способствующего иммунным нарушениям в желудке больных [5, 26].

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 развивающими метаболическими нарушениями [6, 13 ,14].

Анализ гуморального ответа на *H. pylori* выявил снижение CD22+, повышение концентрации IgM и IgG при сохранном уровне IgA [10]. Для ХГ характерны относительный лимфоцитоз, снижение процентного содержания CD3+ и CD4+, повышение абсолютного числа натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов. Значительный интерес исследователей вызывает проблема межклеточного взаимодействия, осуществляемая цитокинами, а также лимфоцитов и тромбоцитов [9]. Показано, что CD4+ лимфоциты и макрофаги, инфильтрирующие слизистую оболочку желудка, а также клетки эпителия вырабатывают интерлейкины 1 и 2, интерферон-γ и др. [11].

Развитие пангастрита с поражением фундального отдела связывают с аутоиммунными реакциями, где существенную роль отводят *Hp* – инфекции [25]. Так, у 30% детей при *Hp* – инвазии выявляется аутоиммунный гастрит [1]. Возникновение аутоиммунных реакций связывают с наличием перекрестной реактивности между антигенами *Hp* и Н/К-АТФ-азой париетальных клеток желудка [16], что приводит атрофическим изменениям и развитию гипо- и ахлоргидрии. Активное изучение возможных аутоиммунных механизмов действия *Hp* на макроорганизм позволили выделить особую форму аутоиммунного гастрита – активный аутоиммунный гастрит на фоне *Hp* – инфекции [23].

Распространенность аутоиммунного гастрита у детей неизвестна. Важность проблемы определяется и прогнозом аутоиммунного гастрита, так как имеется повышенный риск развития нейроэндокринных (карциноидных) опухолей желудка вследствие хронической нейроэндокринной стимуляции G-клеток.

При аутоиммунном гастрите с самого начала поражаются главные железы, расположенные в области тела желудка. Непосредственной причиной быстрого развития атрофии без активной воспалительной реакции является выработка аутоантител к обкладочным (париетальным) клеткам. Антитела, связываясь с обкладочными клетками, повреждают фундальные железы и приводят к гибели высокодифференцированных клеток. Если антитела вырабатываются не только к обкладочным клеткам, но и к внутреннему фактору Касла, то гастрит типа А сочетается с пернициозной анемией.

Современными исследованиями установлено, что основным антигеном слизистой оболочки желудка при аутоиммунном хроническом гастрите является H^+/K^+-АТФазе париетальных клеток желудка [16].

С повышением уровня антител к H^+/K^+-АТФазе связывают развитие гипохлоргидрии у больных с аутоиммунным гастритом. Накопленные сведения о взаимосвязи аутоиммунного гастрита и *Hp*-инфекции позволили выделить форму аутоиммунного гастрита, возникающую на фоне хеликобактериоза [15]. У взрослых пациентов с атрофическим гастритом эрадикация *Hp* приводит к уменьшению патологических морфологических проявлений заболевания, но не к излечению. Поэтому сегодня актуальна ранняя диагностика в детском возрасте, в доатрофическую стадию.

Антитела к вирусам семейства Herpesviride. 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 их количества [3]. Париетальные клетки во всех случаях аутоиммунного гастрита гиперплазированы.

По данным Волынец Г.В. у детей, имеющих ДНК-ВЭБ в слизистой оболочке желудка, в 85,37% случаев диагностируется аутоиммунный гастрит. *H. pylori* наиболее часто (90% случаев) обнаруживается при неаутоиммунном гастрите [1].

В клинических проявлениях аутоиммунного гастрита у детей обращает на себя внимание

частота встречаемости синдрома хронической неспецифической интоксикации, часто сопровождающейся субфебрилитетом [20].

Большое внимание уделяется CagA – продуцирующим штаммам *Hp*, т. к. доказано, что именно они через ряд морфологических изменений в слизистой приводят к развитию рака желудка [24]. Предполагают, что продукция антипариетальных аутоантител при *Hp* – инфекции зависит от антигенного статуса микроба. В 2004 году проведено большое популяционное исследование по выявлению роли CagA - продуцирующих штаммов *Hp* в развитии гастроинтестинальных симптомов у лиц разного возраста, где были выявлены различия в клинической симптоматике *Hp* – инфекции в зависимости от наличия CagA – антигена.

В 1998 году M. Stolte и соавт. [28] описали пример полного излечения пациента молодого возраста с аутоиммунным гастритом на фоне Helicobacter pylori – инфицирования после успешно проведенной эрадикации микроба. Известно также, что у пациентов с атрофическим гастритом эрадикация *Hp* приводит к улучшению морфологических показателей слизистой оболочки желудка [22], хотя полного излечения на этой стадии достигнуть не удается. Именно поэтому в настоящее время с целью оптимизации лечения весьма актуальным является эффективная первичная диагностика *Hp* – статуса и ранняя диагностика аутоиммунного хронического гастрита в детском и юношеском возрасте, до появления морфологических признаков атрофии [2].

Причины, которые вызывают аутоиммунный процесс, не совсем ясны. Вероятно, для включения в патогенез иммунопатологического механизма необходимо определенное предрасположение, обусловленное генетическими факторами. При этом любое, даже незначительное поражение слизистой оболочки, независимо от причины ведет к тому, что пораженные обкладочные клетки приобретают свойства антигена, на который образуются антитела. В дальнейшем антитела приобретают способность соединяться с нормальными обкладочными клетками, приводя к их гибели. В результате атрофии слизистой оболочки тела желудка и гибели главных желез происходит стойкое снижение секреторной функции желудка, отличительной особенностью которой является резистентность к стимуляции. Компенсаторно активизируется выработка гастрина, уровень его в крови повышается, однако атрофированные железы не в состоянии усилить секреторный ответ даже на повышенную стимуляцию гастрином.

Таким образом, многообразие форм хронического гастрита у детей определяет различную тактику ведения пациентов данной группы. Поскольку основными являются инфекционные агенты Helicobacter pylori и вирус Эпштейна-Барра, это требует совместного назначения антибактериальных и противовирусных препаратов.

Список литературы

1. Волынец 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. Щербак В.А. Динамика интерлейкинов при лечении детей, больных хроническим гастродуоденитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 1. С. 120-121.

6. Щербак В.А. Значение селена в патогенезе и лечении детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы детской диетологии. 2008. Т. 6. № 1. С. 5-8.

7. Щербак В.А. Перекисное окисление липидов желудочного сока при хроническом гастродуодените у детей // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. № 4. С. 14-17.

8. Щербак В.А. Содержание метаболитов оксида азота в крови и желудочном соке детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы современной педиатрии. 2007. № 6. С. 54-57.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Щербак В.А., Хышиктуев 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.

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

14. 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.

15. Alarcón T. Helicobacter pylori in pediatrics // Helicobacter. 2013. Vol. 18. Suppl. 1. P. 52-57.

16. Claeys D., Faller G., Appelmelk B.J. The gastric H+/K+-ATPase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy // Gastroenterology. 1998. Vol. 115, № 2. P. 340-347.

17. Dixon M.F., Correa R.M., Yardley J.M. Classification and grading of gastritis. Updated Sydney system // Am. J. Surg. Pathol. 1996. Vol. 20, №10. P. 1161-1181.

18. 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.

19. Eidt S., Oberhuber G., Stolte M. Autoimmune gastritis in its various stages // Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 1996. Vol. 80. P. 196-198.

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

21. Jones C.M., Toh B.H., Pettit J.M., Martinell T.M. Monoclonal antibodies specific for the core protein of the beta subunit of the gastric proton pump (H+/K+–ATPase) // Eur. J. Biochem. 1991. Vol. 197. № 1. P. 49.

22. Larkin C.J., Watson P., Sloan J.M. Gastric corpus atrophy following eradication of Helicobacter pylori // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001. Vol. 13. P. 377-382.

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. Negrini R., Savio A., Poiesi C. Antigenic mimicry between Helicobacter pylori and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis // Gastroenterology. 1996. № 3. P. 655-665.

25. Parente F., Negrini R., Imbesi V. Presence of gastric autoantibodies impairs gastric secretory function in patients with Helicobacter pylori – positive duodenal ulcer // Scand. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 36. P. 474-478.

26. 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.

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

28. Stolte M., Baumann H., Bethke B. Early diagnosis of autoimmune gastritis without total atrophy of the glands // Ital. J. Gastroenterol. 1998. Vol. 23. Suppl. 2. P. 178.