

УДК 616.33-002.2-053.4/7:616.72-002

## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

**А.П. ЛИСТОПАДОВА<sup>1</sup>, В. П. НОВИКОВА<sup>2</sup>  
А.Н. ПЕТРОВСКИЙ<sup>1</sup>, И.Ю. МЕЛЬНИКОВА<sup>1</sup>  
Н.В. СЛИЗОВСКИЙ<sup>3</sup>, Т.В. БУЛГАКОВА<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
имени И.И. Мечникова,  
г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Федеральный медицинский  
исследовательский центр имени В.А. Алмазова  
(Федеральный центр сердца, крови и  
эндокринологии), г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Санкт-Петербургское государственное  
бюджетное учреждение здравоохранения  
«Детская городская больница №2  
Святой Марии Магдалины»

<sup>4</sup>Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет имени академика  
И.П. Павлова

e-mail: novikova-vp@mail.ru

В статье изложены данные об этиологической структуре хронического гастрита у детей с ювенильными артритами. Показано, что гастрит у детей, больных ювенильным артритом в 71,4 % имеет сочетанную этиологию, в том числе, хеликобактериоз встречается в 93,1%, Эпштейна-Барр вирусная инфекция – 41,3%, аутоиммунный гастрит – 25,71%, воздействие комбинированной противовоспалительной терапии выявлено в 63,5%, а нестероидных противовоспалительных препаратов – 36,5% каждый из этиологических факторов обуславливает морфологические изменения в слизистой оболочке желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит, дети, ювенильный артрит, *H. pylori*, вирус Эпштейна-Барра.

**Введение.** В настоящее время особенностью хронического гастрита является утяжеление течения, высокая частота рецидивов при наличии коморбидных заболеваний, связанных с единичными патогенетическими механизмами [1, 2]. На современном этапе появились единичные сообщения о взаимосвязи хронического гастрита и ювенильного артрита (ЮА) у детей [3, 4].

Частота хеликобактериоза у детей, больных ювенильными артритами составляет 85,7% [3]. В ряде работ высказывается предположение, что во взаимосвязи инфицирования *H. Pylori* и поражения суставов аутоиммунной природы лежат перекрестные реакции, связанные с антигенной мимикрией у *H. Pylori* [5]. У *H. pylori*-позитивных больных ревматоидным артритом чаще выявляются гастродуоденальные повреждения слизистой оболочки желудка по сравнению с неинфицированными пациентами [6]. Имеются данные об уменьшении клинических симптомов и улучшении лабораторных показателей у 40-73% больных с ревматоидным артритом после эрадикации *H. pylori* на протяжении длительного периода наблюдений [7]. В то же время есть данные, что эрадикация НР не влияет на уровень С-реактивного белка, маркера воспаления типичного для хронического артрита [8]. Однако широкомасштабных исследований для оценки роли инфекции *H. Pylori* и ревматоидного артрита к настоящему времени не проводилось.

В развитии хронических артритов показана роль вирусных агентов, таких как вирусы гепатита, краснухи, Коксаки, Эпштейна – Барр (ВЭБ) [9]. Так у 80% больных ревматоидным артритом выявляется повышенный уровень антител к вирусу Эпштейн-Барра. Кроме того, доказано, что ВЭБ способствует образованию ревматоидного фактора [10, 11]. В-лимфоциты больных РА в большей мере инфицированы ВЭБ, чем В-лимфоциты здоровых людей [11, 12].

Также в последние годы активно обсуждается вопрос о значении некоторых вирусных инфекций и, в частности ВЭБ, в формировании хронического гастрита [13]. Инфицированность ВЭБ коррелирует с частотой выявления и уровнем аутоантител к Н+/К+-АТФазе париетальных клеток желудка и к фактору Касла [14]. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ) при отсутствии НР у детей с активной фазой хронической ВЭБ-инфекции более выражены, чем у детей с латентной фазой или отсутствием ВЭБ-инфекции [15]. В настоящее время публикаций, описывающих роль вируса ВЭБ в формировании гастрита у детей с ЮА нами не выявлено.

Патологические изменения слизистой оболочки желудка у больных ювенильными артритами обусловлены не только системным воспалением, но и воздействием лекарственных препаратов, которые в течение длительного времени необходимо принимать пациентам. По данным ряда авторов постоянно принимают НПВП 68,5% больных ревматоидным артритом (РА) и 12,1% больных остеоартро-



зом [16]. Опасность НПВП-индуцированных поражений органов пищеварительного тракта обусловлена частым возникновением желудочно-кишечного кровотечения или перфорации при стертой клинической картине [17]. Гастротоксическое действие НПВП обусловлено их влиянием на синтез простагландинов: подавление продукции простагландинов в результате блокады фермента циклооксигеназы (ЦОГ) [18]. При этом частота развития НПВП-гастропатий, желудочных и дуоденальных кровотечений зависит не только от препарата, но и длительности приема и его дозы.

Однако работ, посвященных роли НПВП-индуцированной патологии гастродуоденальной зоны у детей мало. Имеются единичные сведения о приеме НПВП у детей с ювенильными артритам, в которых была показана высокая частота поражения (СОЖ) и ДНК. При применении НПВП, эрозивно-язвенные поражения СОЖ у детей с ювенильными артритам встречаются в 16,8% – 30% случаев, причем при системной форме выявляются чаще. Как правило, НПВП-гастропатии при минимальной клинической картине характеризуются эндоскопическими проявлениями поражений слизистой оболочки желудка (жалобы со стороны ЖКТ предъявляли 44 % детей, в то время как явления гастродуоденита выявлены в 91 % случаях [19]).

Участие НР в генезе гастродуоденальной патологии неоспоримо у пациентов, принимающих НПВП [18]. Высказывается мнение, что НР, вызывая местное воспаление, стимулирует выработку эндогенных простагландинов, обладающих цитопротективными свойствами, тем самым уменьшается отрицательное влияние НПВП на СОЖ [20]. Противоречивы данные о влиянии других групп лекарственных препаратов, используемых в терапии ювенильных артритов на состояние СОЖ — глюкокортикостероидов, антицитокиновых препаратов, метотрексата и базисных средств [20].

Единичные работы посвящены оценке клинико-морфологических особенностей хронического гастрита у детей, больных ювенильными артритам. Показано, что хронический гастрит у таких пациентов характеризуется несоответствием между наличием гастритических жалоб (44-58%) и данными ФГДС (хронически гастрит выявляется у 91-93%) [3, 19]. По некоторым данным, у детей с ювенильными артритам в 55,77% -82%, случаев имеет место атрофический гастрит в антральном отделе [20], при этом частота кишечной метаплазии в антральном отделе желудка составляет 14,5% [3].

**Цель.** Оценить влияние различных этиологических факторов на морфологические особенности СОЖ у детей с ювенильными артритам (ЮА).

**Материалы и методы.** Обследовано 62 ребенка в возрасте от 9 до 16 лет (средний возраст – 13,9±2,3 года) с верифицированным диагнозом «хронический гастрит». В основную группу вошли 35 детей с ювенильным артритом и хроническим гастритом, в контрольную группу включены 27 детей с хроническим гастритом. Среди детей основной группы в исследование вошли 16,2% детей с моноартикулярным вариантом, 40,6 % с олигоартикулярным вариантом, 37,8% с полиартикулярным вариантом, 5,4 % с системный вариант ювенильного артрита. Среди детей, больных ювенильным артритом на монотерапии НПВС находились 27 (36,5%) пациентов, комбинированную терапию получали 62,1% пациента, 1,35 % ребенок получал биологическую терапию хумирой в составе комбинированной терапии.

Всем пациентам проведена ФГС с прицельной биопсией СОЖ тела и антрального отдела желудка, с использованием видеоэндоскопов фирмы «Olympus» (Япония). Морфологическую оценку гистологических препаратов проводили в соответствии с Сиднейской системой с помощью визуально-аналоговой шкалы. Хеликобактериоз (НР) диагностировался Хелпил-тестом и гистологически. Проводилось иммуногистохимическое исследование биоптатов слизистой оболочки на вирус Эпштейна–Барра (ВЭБ). ВЭБ выявляли на парафиновых срезах биоптатов. В качестве первых антител использовали моноклональные антитела к латентному мембранному протеину вируса Эпштейна-Барра (производство ДАКО). В качестве позитивного контроля использовалась ткань лимфомы Ходжкина, в качестве негативного – блокирующая сыворотка. Определение антител к  $H^+/K^+$ АТФазе париетальных клеток СОЖ в сыворотке крови проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием коммерческих наборов (Euroimmun, Германия). Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы Statisticafor Windows v. 6.1. Для сравнения средних показателей количественных признаков в исследуемых группах использовался t-критерий Стьюдента с оценкой достоверности различий ( $p < 0,05$ ). При оценке связей качественных показателей применяли критерий Пирсона ( $p < 0,05$ )  $\chi^2$ .

Пациенты были включены в исследование только после получения положительного заключения локального этического комитета о соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000) и «Правил клинической практики в Российской Федерации» (2003). Все больные и/или их законные представители были осведомлены об участии в исследовании и добровольно подписали информированное согласие.

**Результаты.** У детей, больных ювенильным артритом в развитии хронического гастрита играет роль противовоспалительная терапия, которую получают пациенты. В нашем исследовании 63,5 % детей с ювенильным артритом находилось на комбинированной противовоспалительной терапии,



а монотерапию НПВС получали 36,5% . При этом у детей с ювенильным артритом достоверно чаще встречался хеликобактериоз (93,1 % и 66,6 %,  $p < 0,05$ ), Эпштейна-Барра вирусная инфекция (41,3 % и 6,7 %,  $p < 0,05$ ) и аутоиммунный гастрит (25,71 % и 0 %,  $p < 0,05$ ).

У детей с ювенильным артритом выявлены достоверные положительные корреляционные связи между наличием НР и частотой выявления нейтрофильной ( $r=0,53$ ,  $p < 0,05$ ) и лимфоцитарной ( $r=0,52$ ,  $p < 0,05$ ) инфильтрации, клубления желез ( $r=0,55$ ,  $p < 0,05$ ), фиброза стромы ( $r=0,47$ ,  $p < 0,05$ ) и гипертрофии мышечной пластинки ( $r=0,47$ ,  $p < 0,05$ ). Отмечены достоверные положительные корреляционные связи между наличием ВЭБ в слизистой оболочке желудка и частотой выявления степени лимфоцитарной ( $r=0,49$ ,  $p < 0,05$ ) инфильтрации, клубления желез ( $r=0,43$ ,  $p < 0,05$ ), фиброза стромы ( $r=0,55$ ,  $p < 0,05$ ) и атрофии ( $r=0,46$ ,  $p < 0,05$ ), также наличием эрозий ( $r=0,48$ ,  $p < 0,05$ ), неполной кишечной метаплазии ( $r=0,38$ ,  $p < 0,05$ ). При анализе сочетания инфекционных агентов в генезе хронического гастрита показано, что НР в качестве единственного инфекционного агента у детей с ювенильным артритом встречался достоверно реже, в то же время достоверно чаще отмечена сочетанная НР+ВЭБ ассоциация и достоверно и ВЭБ-ассоциированный гастрит. Только у детей, больных ювенильным артритом, установлено высокая частота повышения уровня аутоантител к  $H^+K^+/AT\Phi$ -азе париетальных клеток (25,71% и 0%,  $p < 0,05$ ). При этом значительное повышение (в 6-7 раз) аутоантител к  $H^+K^+/AT\Phi$ -азе составило 11 %, умеренное -89%. Наличие аутоантител к  $H^+K^+/AT\Phi$ -азе париетальных клеток в сочетании с хеликобактериозом (8,6% и 0%,  $p < 0,05$ ), так и при отсутствии инфекционных агентов (2,8 % и 0%,  $p < 0,05$ ) выявлено достоверно чаще у детей с ювенильным артритом. Обнаружены положительные достоверные корреляционные связи между повышением уровня аутоантител к  $H^+K^+/AT\Phi$ -азе париетальных клеток и хеликобактериозом ( $r=0,36$ ,  $p < 0,05$ ), метаплазией ( $r=0,28$ ,  $p < 0,05$ ), клублением желез ( $r=0,33$ ,  $p < 0,05$ ). Этиологическая структура хронического гастрита у детей с ювенильным артритом представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Этиологическая структура хронического гастрита у детей, больных ювенильным хроническим артритом**

Варианты этиологии	ХГД и ЮХА	ХГД
НР	8 (22,9%)	13 (48,2 %)**
НР+ВЭБ	7 (20%)	2 (7,4 %)*
ВЭБ	1 (2,8 %)	0*
НР и антитела	3 (8,6%)	0*
ВЭБ и антитела	0	0
НР+ВЭБ и антитела	5 (14,3%)	0**
Только антитела	1 (2,8 %)	0*
Этиология не установлена	10 (28,6%)	12 (44,4 %)*
Всего	35	27

Примечание: \* - $p < 0,05$ ; \*\* - $p < 0,01$

Персистирование как НР, так и ВЭБ их сочетания является одним из факторов, способствующих формированию аутоиммунного гастрита.

**Выводы.** У детей, больных ювенильным артритом, гастрит в 71,4% имеет сочетанную этиологию, в том числе, хеликобактериоз встречается в 93,1% случаев, Эпштейна-Барра вирусная инфекция – 41,3%, аутоиммунный гастрит – 25,71%, воздействие комбинированной противовоспалительной терапии выявлено в 63,5%, а НПВП – 36,5% каждый из этиологических факторов обуславливает морфологические изменения в слизистой оболочке желудка. Проведенные исследования свидетельствуют, что для своевременной и правильной этиологической диагностики хронического гастрита у детей с ювенильными хроническими артритами необходима не только идентификация НР, но и диагностика ВЭБ и выявление аутоантител к  $H^+K^+/AT\Phi$ -азе париетальных клеток для персонализированной этиотропной терапии.

**Литература**

1. Мельникова, И.Ю. Течение и исходы хронических заболеваний гастродуоденальной зоны у детей и подростков: Дис. ... д-ра мед.наук. / И.Ю. Мельникова.– СПб., 2004.— 313 с.
2. Гурова М.М. Внежелудочно-кишечные проявления хронических гастродуоденитов у детей: Дис. ... д-ра мед.наук / М.М. Гурова– М., 2011. – 352 с.
3. Листопадова, А.П. Особенности хронического гастрита у детей с ювенильным хроническим артритом / А.П. Листопадова, И.Ю. Мельникова, В.П. Новикова, А.Н. Петровский // Материалы Юбилейного XX Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. – Москва, 2013. – С. 102-103.



4. Комелягина Е.Г. Структура гастродуоденальной патологии у детей с ювенильными артритами: клиничко-эндоскопическая и морфологическая характеристика: автореферат, дис. канд. мед.наук / Е.Г. Комелягина— Москва, 2005. — С. 15-20.
5. Успенский Ю.П. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике / Ю.П. Успенский, А.Н. Суворов, Н.В. Барышникова. — СПб.: Информ Мед., 2011. — С. 407.
6. *Helicobacter pylori* and rheumatoid arthritis / Graff L.B., Andersen L.P., Gernow A. et al. // Journal of Pre-Clinical and Clinical Research., 2007.— Vol 1, N 1. — P. 1068-1073.
7. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection: A controlled trial / P. Zentilin, C. Bilardi, P. Dulbecco et al. // ClinGastroenterolHepatol, 2004. — Vol. 2 (11). — P. 997-1002.
8. Eradication of *Helicobacter pylori* may reduce disease severity in rheumatoid arthritis / Adams J. // Aliment Pharmacol Ther. — 2002. — Vol. 16 (7). — P. 1291-1299.
9. Ювенильный хронический артрит и ревматоидный артрит у взрослых: Методическое пособие / И.М. Воронцов, Р.С. Иванов— М.: «ЮЮ Media» .—2012. — 78 с.
10. Investigation of Epstein-Barr virus and herpes simplex virus markers by serological and molecular methods in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / T. Us, E. Cetin, N. Kaşifoğlu, T. Kaşifoğlu, Y. Akgün // Mikrobiyol Bul., 2011.—№ 45 (4). — P. 67.
11. Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: an update / E. Toussiro, J. Roudier // Joint Bone Spine, 2007.— № 74.— P. 418-26.
12. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases / Toussiro E , Roudier J . // Best Pract Res ClinRheumatol.— 2008.— № 22 (5). — P. 883-896.
13. Гетерогенность хронического гастродуоденита у детей / И.Ю. Мельникова, В.П. Новикова, М.М. Горюнова, В.А. Крулевский, А.Н. Петровский, Е.Ю. Калинин, О.М. Цех //Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2010. — Т. 55, № 2.— С. 81-86.
14. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста / В.А. Крулевский, А.Н. Петровский, Н.М. Аничков, В.П. Новикова // Архив патологии, 2010. — № 1 — С. 33-35.
15. Левит Р. М. Клиничко-эндоскопическая и морфологическая характеристика хронического гастродуоденита, ассоциированного с инфекцией Эпштейна-Барр, в детском возрасте // автореферат к.м.н. / Р. М. Левит—Иваново, 2011. — С. 5-17.
16. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / Е.Л. Насонов, Л.Б. Лазебник, Ю.Н. Беленков и др. Москва: Алмаз, 2006. — 88 с.
17. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Под общей редакцией А.В. Шаброва, Ю.П. Успенского / СПб.:Информ Мед., 2013. — 284 с.
18. Pathogenesis of NSAIDs-induced gastrointestinal ulcers / Yoshikawa T., Naito Y. //Nippon Rinsho, 2011. — Vol. 69. — № 6 — P. 995 — 1002.
19. Абдулганиева Д. И. Клиничко-патогенетические фенотипы кислотозависимых заболеваний: НПВП-гастропатии и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // автореф. дис. канд. мед.наук / Д. И. Абдулганиева— Казань, 2012 — С. 3-10.
20. Гешева З.В. НПВП-гастропатии при ювенильных артритах (факторы риска, профилактика, лечение) // автореф., дис. канд. мед.наук / З.В. Гешева — Москва, 2012. — С. 9-23.

## THE ETIOLOGY OF CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN WITH JUVENILE CHRONIC ARTHRITIS

**A.P. LISTOPADOVA<sup>1</sup>, V.P. NOVIKOVA<sup>2</sup>**  
**A.N. PETROVSKIY<sup>1</sup>, I.U. MELNIKOVA<sup>1</sup>**  
**N.V. SLIZOVSKIY<sup>3</sup>, T.V. BULGAKOVA<sup>4</sup>**

<sup>1)North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg</sup>

<sup>2)Federal Medical Research Center by V.A. Almazov (Federal heart, blood and endocrinology), Saint-Petersburg</sup>

<sup>3)Children's city hospital No. 2 of St Mary Magdalene</sup>

<sup>4)Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Saint-Petersburg, Russian Federation</sup>

e-mail: novikova-vp@mail.ru

The article presents the etiologic structure of chronic gastritis in children with juvenile arthritis. It is shown that the gastritis in children suffering from juvenile arthritis in 71,4 % has combined etiology, including *Helicobacter pylori* infection occurs in 93.1%, of the Epstein-Barr virus infection — 41,3%, autoimmune gastritis — 25,71%, the effect of combined anti-inflammatory therapy revealed in 63.5%, and NSAID — 36.5%, each of the etiological factors causes morphological changes in the gastric mucosa.

Key words: chronic gastritis, children, juvenile arthritis, *H. pylori*, VEB.