



ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Горюнова М.М., Петровский А.Н., Мельникова И.Ю.

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова

Горюнова Марина Михайловна

196233, Санкт-Петербург, пр-т Космонавтов, д. 66, кв. 86

Тел.: 8 921-339-5751

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты обследования 49 детей с хроническим гастродуоденитом и атопическим дерматитом. Помимо рутинных методов обследования, всем детям проведено определение концентрации антител к вирусу Эпштейна — Барр в сыворотке крови, а также фиброгастродуоденоскопия с прицельной биопсией антрального отдела желудка и нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки с последующим гистоморфологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптатов на наличие в них вируса Эпштейна — Барр. Показана роль вируса Эпштейна — Барр в генезе хронического гастродуоденита у детей с атопическим дерматитом.

Ключевые слова: дети; хронический гастродуоденит; атопический дерматит; биопсия; вирус Эпштейна — Барр.

SUMMARY

The results of investigation of 49 children suffering from chronic gastroduodenitis and atopic dermatitis are presented. All the child underwent serological blood analyses for Epstein-Barr virus antibodies and fibrogastroduodenoscopy with antral and duodenal mucosal biopsy. Hystomorphological and immunohistochemical studies of mucosal biopsy specimens for Epstein-Barr virus were carried out. The role of Epstein-Barr virus in genesis of chronic gastroduodenitis is detected.

Key words: children; chronic gastroduodenitis; biopsy; Epstein-Barr virus.

Болезни органов пищеварения занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости детей. При этом отмечается рост заболеваемости в старших возрастных группах по сравнению с младшими в 4,1 раза. На долю хронического гастродуоденита приходится 52–68% случаев в структуре хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей [1]. Среди этиологических факторов хронического гастродуоденита у детей выделяют алиментарные факторы, наследственную предрасположенность, психоэмоциональные факторы, дисбаланс вегетативной нервной системы, снижение общей резистентности организма, пищевую аллергию, инфекционные факторы, заболевания других органов и систем [1]. Среди инфекционных факторов наиболее распространены хеликобактер пилори, лямблии, а в Хьюстонской модификации Сиднейской системы

есть указание на возможную этиологическую роль вирусов. Патогенез хронического гастродуоденита связан с нарушением баланса между факторами агрессии и защитными свойствами слизистой оболочки на фоне нарушения нейроэндокринной регуляции функционального состояния гастродуоденальной зоны и зависит от этиологического фактора [1]. Среди патогенетических вариантов гастрита у детей выделяют гастрит типа А (аутоиммунный, со сниженной или нормальной кислотообразующей функцией желудка, по механизму отрицательной обратной связи с повышением уровня гастрина в сыворотке крови, выявлением антипариетальных антител, морфологическое исследование биоптатов выявляет поражение фундального отдела желудка с атрофией желез, встречается в 5% случаев), гастрит типа В (бактериальный, с поражением антрального отдела



желудка, повышенной или нормальной кислотообразующей функцией желудка, при развитии атрофии в антральном отделе желудка снижается уровень гастрина в крови), смешанный вариант АВ, гастрит типа С (химически индуцированный, ассоциированный с дуоденогастральным рефлюксом). У детей в возрасте 5–6 лет инфицирование хеликобактер пилори отмечается в 40–45% случаев, к 14–15 годам жизни инфицируются 60–70% детей, а при эрозивно-язвенных процессах частота выявления хеликобактер пилори достигает 80–90% случаев [2]. Патогенез гастрита типа В связан с заселением хеликобактер пилори слизистой оболочки желудка и воздействием его факторов патогенности на эпителий с последующим изменением кислотообразующей функции желудка. В работах ряда авторов показано, что при инфицировании хеликобактер пилори желудочный эпителий приобретает свойства антигенпрезентирующих клеток, при этом происходит стимуляция CD4-Т-лимфоцитов и, таким образом, в присутствии хеликобактер пилори эндотелий желудка участвует в местном иммунном ответе [3]. По данным других авторов, антитела, вырабатываемые организмом к хеликобактер пилори, могут повреждать париетальные клетки, нарушать дифференцировку эпителия, что приводит к его атрофическим изменениям [4; 5].

Этиопатогенез аутоиммунного гастрита до недавнего времени оставался неясным и трактовался как аутоиммунное повреждение обкладочных клеток после предшествующего изменения их свойств под действием ряда антигенов. Среди этиологических факторов аутоиммунного гастрита в последнее время большое внимание уделяется вирусам группы герпеса, особенно вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ). ВЭБ представляет собой вирус группы герпеса 4-го типа, размножающийся и персистирующий в клетках иммунной системы, эпителиоцитах полости рта, желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей. Антитела к ВЭБ выявляются в 40–60% случаев у детей дошкольного возраста и в 80% случаев у подростков. Инфицированные вирусом клетки утрачивают способность к апоптозу, что приводит к их неограниченной пролиферации.

Известно, что аденокарцинома желудка у взрослых в 10–20% случаев ассоциирована с ВЭБ. В других исследованиях показано, что ВЭБ может усиливать или угнетать транскрипцию гастрина, который регулирует кислотообразующую функцию желудка, а также является фактором роста для желудочного эпителия [6]. По данным Г.В. Вольнец (2005), хроническая ВЭБ-инфекция диагностировалась у 76,6% детей с гастродуоденитом, из них в 39,6% случаев в биоптатах слизистой оболочки желудка выявлялась ДНК ВЭБ. У детей с гастритом типа А в 95,7% случаев диагностировалась хроническая ВЭБ-инфекция и ДНК ВЭБ обнаруживалась в биоптатах слизистой оболочки желудка у 81,3% пациентов. При гастритах

типа В и С хроническая ВЭБ-инфекция выявлялась в среднем у 80% детей, а ДНК ВЭБ присутствовала в биоптатах желудка в 6–12% случаев. У половины всех пациентов с гастродуоденитом одновременно выявлялись и вирусная инфекция, и хеликобактер пилори.

По данным ряда авторов, у 46,5% детей, страдающих патологией гастродуоденальной зоны, имеются аллергические заболевания [7]. Одной из главных причин рецидивирующих болей в животе у детей младшего возраста является аллергия на белок коровьего молока [8]. Пищевая аллергия встречается у 94% детей первого года жизни и у 70% детей старшего возраста [9]. Патогенез атопического дерматита связывают с дисбалансом Th1/Th2-иммунного ответа и последующей гиперпродукцией Ig классов E и G4 к причинно значимым аллергенам. Известно, что у всех детей в антенатальном и раннем постнатальном периоде отмечается транзитное смещение иммунного ответа в сторону Th2-лимфоцитов. В соответствии с гигиенической гипотезой созревание Th1-иммунного ответа происходит в дальнейшем под влиянием микробной стимуляции, в том числе кишечной микрофлоры. У детей с аллергическими заболеваниями сохраняется преобладание Th2-иммунного ответа. Известно, что разные виды и штаммы микроорганизмов стимулируют разные звенья иммунитета. В ряде работ показано, что некоторые антигены хеликобактер пилори могут переключать иммунный ответ с Th2 на Th1 и снижают вероятность развития аллергических заболеваний. Согласно данным других авторов, CagA-позитивные штаммы хеликобактер пилори поддерживают течение атопического дерматита за счет стимуляции синтеза IgE. По данным Tamara Matysiak-Budnik и соавт. (2003), хеликобактер пилори усиливает транспорт аллергенов через поврежденную слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта в экспериментальных моделях, что приводит к нарушению формирования оральной толерантности.

На формирование сенсibilизации помимо генетических факторов влияет и состояние иммунной системы в момент контакта с аллергеном. По данным других авторов, сопутствующая вирусная инфекция герпетической группы, в том числе вызванная ВЭБ, индуцирует гиперпродукцию IgE [10].

Таким образом, хроническая ВЭБ-инфекция способствует развитию как минимум двух коморбидных заболеваний: хронического гастродуоденита и атопического дерматита, однако роль ВЭБ в генезе хронического гастродуоденита у детей с атопическим дерматитом изучена недостаточно.

Цель исследования: изучение роли ВЭБ-инфекции в генезе хронического гастродуоденита у детей с атопическим дерматитом, выявление клинических и морфологических особенностей хронического гастродуоденита, ассоциированного с ВЭБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 49 детей с хроническим гастроэнтероэнтеритом в сочетании с atopическим дерматитом в возрасте от 7 до 17 лет. У всех детей, помимо рутинных методов обследования, определялись титры антител к ВЭБ в сыворотке крови методом ИФА (anti-VEB-VCA-IgM, anti-VEB-EA-IgG, anti-VEB-NA-IgG). Всем детям проведена фиброэзофагогастроэнтероскопия (ФЭГДС) с прицельной биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка и нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки с последующим гистоморфологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптатов. Клинические наблюдения проводились в аллергологическом отделении дневного стационара ГДП № 8 Санкт-Петербурга. Специальные методы исследования выполнялись в НИИЭМ имени Л. Пастера и на кафедре патологической анатомии СПбГМА имени И.И. Мечникова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам иммуногистохимического исследования биоптатов желудка и двенадцатиперстной кишки (рис. 1, 2 см. на цветной вклейке) пациенты разделены на две группы: первая (основная) — ВЭБ-позитивная (25 детей), вторая (группа сравнения) — ВЭБ-негативная (24 ребенка). Клинические различия в степени выраженности абдоминального болевого, диспепсического и кожного синдромов (оценка SCORAD) между двумя группами не выявлены ($p > 0,05$). Сопутствующих аутоиммунных заболеваний у детей двух групп не было. Инфекционный мононуклеоз в анамнезе был только у 2 детей первой группы ($p < 0,05$). Отягощенная наследственность как по atopическим заболеваниям, так и по заболеваниям гастроэнтероэнтеральной зоны встречалась с одинаковой частотой у детей двух групп ($p > 0,05$). При объективном обследовании выраженной лимфаденопатии гепатолиенального синдрома не выявлено ни у одного ребенка в обеих группах.

В анализе крови эозинофилия установлена у детей ВЭБ-позитивной группы ($p < 0,05$). Антитела к ВЭБ, соответствующие стадии ранней и поздней пост-инфекции, выявлены как у детей первой группы — 15,0 и 65,0% случаев соответственно, так и у детей второй группы — 11,8 и 41,2% случаев ($p > 0,05$). Антитела к ВЭБ, надлежащие стадии реактивации обнаружены только у детей первой группы ($p < 0,01$).

Результаты ФЭГДС показали, что эндоскопическая картина слизистой оболочки желудка у пациентов двух групп не отличалась. Визуализация двенадцатиперстной кишки во время ФЭГДС выявила значимые изменения в виде субатрофического ($p < 0,05$) и эрозивного бульбита ($p < 0,01$) у пациентов первой ВЭБ-позитивной группы. Инфицирование хеликобактер пилори по данным уреазного дыхательного теста и желпил-теста диагностировано с одинаковой частотой у детей двух групп ($p > 0,05$).

Повышение кислотообразующей функции желудка выявлялось чаще у пациентов первой группы, чем второй, — 78,6 и 54,5% случаев соответственно ($p > 0,05$).

Гистоморфологическая характеристика слизистой оболочки антрального отдела желудка у пациентов двух групп по признакам воспалительного процесса отличалась степенью отека, нейтрофильной инфильтрацией легкой ($p < 0,01$), средней степени ($p < 0,05$) и коррелировала с интенсивностью окраски на ВЭБ ($r = 0,4$, $p < 0,05$). Эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки средней степени была выявлена только в первой группе пациентов ($p < 0,05$). Кровоизлияния средней степени обнаруживались только у 6 детей первой группы — в 30,0% случаев ($p < 0,05$), что коррелировало с интенсивностью окраски на ВЭБ ($r = 0,6$, $p < 0,05$). В биоптатах антрального отдела желудка у 13 детей первой группы (65,0%) обнаруживался ВЭБ, в том числе у 9 человек интенсивность окраски соответствовала легкой степени (45,0%) и у 4 человек — средней степени (20,0%) обсемененности ВЭБ.

При сравнении гистоморфологических данных биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей двух групп выявлено, что явления отека средней степени выявлялись только у пациентов первой группы — 11 человек, 55,3% ($p < 0,05$), что коррелировало с частотой обнаружения ВЭБ в биоптатах ($r = 0,5$, $p < 0,05$). Выраженная лимфоцититарная инфильтрация отмечалась лишь у детей первой группы ($p < 0,05$). Нейтрофильная инфильтрация средней ($p < 0,01$) и тяжелой степени ($p < 0,01$) также была выявлена преимущественно у детей первой группы. Количество эозинофилов в инфильтрате соответствовало легкой степени у всех детей обеих групп. Количество тучных клеток в инфильтрате было значимо больше у детей первой группы ($p < 0,001$) и коррелировало с наличием ВЭБ в биоптате ($r = 0,96$, $p < 0,05$). Явления фиброза и атрофии выявлялись с одинаковой частотой у детей двух групп. Кровоизлияния легкой степени обнаруживались в 35,7% случаев в первой группе и в 64,3% случаев — во второй ($p < 0,05$). Кровоизлияния средней степени обнаруживались только у детей первой группы ($p < 0,05$), что коррелировало с частотой обнаружения ВЭБ в биоптатах двенадцатиперстной кишки ($r = 0,8$, $p < 0,05$).

Таким образом, в 51,0% случаев у детей с хроническим гастроэнтероэнтеритом и atopическим дерматитом при иммуногистохимическом исследовании биоптатов выявляется ВЭБ. В сыворотке крови детей первой группы чаще выявлялись антитела, соответствующие стадии реактивации ВЭБ-инфекции. При ФЭГДС у детей, в биоптатах которых обнаруживался ВЭБ, чаще встречались эрозивные и субатрофические изменения в двенадцатиперстной кишке. При гистоморфологическом исследовании биоптатов антрального

отдела желудка у детей первой группы отмечались более выраженные явления отека, чем у детей второй группы, чаще встречалась выраженная нейтрофильная инфильтрация и кровоизлияния. В биоптатах двенадцатиперстной кишки в первой группе чаще обнаруживались выраженная нейтрофильная и лимфоплазмоцитарная инфильтрация, отек и кровоизлияния средней степени ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Щербаков П.Л. Организационные вопросы подростковой гастроэнтерологии: Лекции II Русско-Американской школы AGA и НОГР и сотрудников ЦНИИГ на IX съезде НОГР. — М., 2009. — С. 222–235.
2. Вольнец Г.В., Гаранжа Т.А., Сперанский А.И. и др. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 18. — С. 1208–1215.
3. Вольнец Г.В., Виноградова Т.В., Иванова Е.К. и др. Особенности гуморального звена иммунитета у детей с различными типами хронического гастрита в зависимости от этиологии заболевания // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2006. — № 3. — С. 35–41.
4. Ткаченко Е.И., Новикова В.П., Антонов П.В. и др. Антитела к Н+/К+-АТФазе париетальных клеток желудка у детей с Нр-ассоциированным хроническим гастритом А. Гастроэнтерология. — 2003. — № 3. — С. 35–41.
5. Новикова В.П., Крулевский В.А., Петровский А.Н. Эпштейна — Барр вирусная инфекция при нехеликобактерном хроническом гастрите у лиц разного возраста // Вестн. СПб. медакадемии им. И.И. Мечникова. — 2008. — № 3. — С. 87–90.
6. Новикова В.П., Мельникова И.Ю., Калинина Е.Ю. и др. Лямблиоз и сопутствующие инфекции у детей при хроническом гастродуодените: Мат. XVI Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». — М., 2009. — С. 271–272.
7. Денисов М.Ю. Лямблиоз у детей. — Новосибирск, 2007. — 155 с.
8. Amedei A., Bergman M.P., Appelmek B.J. et al. Molecular Mimicry between Helicobacter pylori antigens and H+/K+-adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity // J. Exp. Med. — 2003. — Vol. 198, № 8. — P. 1147–1156.