

УДК 616.34-002–053.2

Жаргалова А.Т.

Значение некоторых факторов в патогенезе и терапии хронического гастродуоденита у детей (научный обзор)

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России (672090, Чита, улица Горького, 39а, zhargalova_91@mail.ru, тел.3022-22-68-68)

Реферат. Хронический гастродуоденит – хроническое, рецидивирующее, склонное к прогрессированию, воспалительно-дистрофическое поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Основным возбудителем считается *Helicobacter pylori*, хотя некоторые авторы не отрицают роль вируса Эпштейна-Барра. Течение хеликобактерного поражения органов желудочно-кишечного тракта сопряжено с возникновением и развитием эндогенной интоксикации, которая усугубляется прямо пропорционально длительности болезни. Одним из механизмов, при помощи которого *H. pylori* вызывает развитие хронического гастрита, обуславливает процесс накопления токсичных веществ в организме больного. В основу лечения болезней, вызываемых *Helicobacter pylori*, положен принцип эрадикации микроорганизма. Выраженная резистентность к антибиотикам, а зачастую их полная непереносимость в связи с аллергизацией детей ставит необходимость поиска новых способов лечения у детей. Такими методами могут быть способы экстракорпоральной детоксикации.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, дети, *Helicobacter pylori*, перекисное окисление липидов, иммунитет.

Zhargalova A.T.

The value of the some factors in the pathogenesis and therapy of chronic gastroduodenitis in children (scientific review)

Chita State Medical Academy, Russian Ministry of Health (672090, Chita, Gorky Street, 39a, zhargalova_91@mail.ru, tel.3022-22-68-68)

Abstract. Chronic gastroduodenitis is a chronic, relapsing, prone to progression, the inflammatory-dystrophic lesions of the mucous membrane of the stomach and duodenum. The main causative agent is considered *Helicobacter pylori*, although some authors do not deny the role of Epstein-Barr virus. Current helicobacter lesions of the gastrointestinal tract associated with the emergence and development of endogenous intoxication, which is aggravated in direct proportion to the duration of the disease. One of the mechanisms by which *H. pylori* causes chronic gastritis development, causes the accumulation of toxic substances in the body of the patient. The basis of the treatment of diseases caused by *Helicobacter pylori*, the principle of the eradication of the microorganism. Expressed antibiotic resistance, and often complete their intolerance in connection with the child puts allergization need for new treatments in children. These methods can be extracorporeal detoxification.

Keywords: chronic gastroduodenitis, children *Helicobacter pylori*, lipid peroxidation, immunity.

Хронические болезни органов пищеварения относятся к числу наиболее часто встречающихся заболеваний у детей. Распространенность их в настоящее время превышает 100 на 1000 детского населения [2]. Чаще болеют дети в возрасте 5-6 и 9-12 лет. В структуре

заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) хронический гастродуоденит (ХГД) является доминирующим [7].

ХГД – хроническое, рецидивирующее, склонное к прогрессированию, воспалительно-дистрофическое поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В последнее десятилетие отмечается значительный его рост, что связывают с увеличением воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, нерациональным питанием, эмоциональными стрессами, гиподинамией [10]. В настоящее время не вызывает сомнения инфекционная природа гастрита [29, 38]. Основным возбудителем считается *Helicobacter pylori* [30], хотя некоторые авторы не отрицают роль вируса Эпштейна-Барра в развитии ХГД [3].

Helicobacter pylori – это спиралевидная грам-отрицательная палочка, имеющая тропность к поверхностному эпителию антрального отдела желудка [1]. Убедительным доказательством ее этиологической роли были опыты с самозаражением первооткрывателя *H.pylori* Б. Маршалла и группы американских добровольцев, а также наблюдение за развитием процесса в желудке после самозаражения в течение 2,5 лет профессора Д. Морриса с взятием множественных биопсий в динамике, в результате чего было четко показано развитие хронического гастрита после заражения инфектом [40].

H.pylori, обладая тропностью к углеводам поверхностного эпителия антрального отдела желудка, первоначально заселяет именно этот отдел, т. е. процесс начинается с развития антрального гастрита, который впоследствии может распространиться как на тело желудка, так и на двенадцатиперстную кишку [26]. Он активно размножается, адгезируется к эпителию и выделяет факторы вирулентности: муциназу, каталазу, фосфолипазу А, уреазу, протеазы, а также токсины - вакуолизирующий и ульцерогенный [41]. Штаммы *H.pylori* могут отличаться по токсикогенности, но основным фактором вирулентности можно считать фермент уреазу, которая расщепляет мочевины, всегда присутствующую в некотором количестве в интерстициальной жидкости и секрете желудка [41]. В результате гидролиза мочевины образуется углекислый газ и аммиак, последний может оказывать непосредственное повреждающее действие на эпителий, а также защелачивает среду вокруг микроба, создавая для него оптимальные условия [33]. Повышение рН на поверхности эпителия приводит к нарушению мембранного потенциала, ионному дисбалансу, нарушает активность мембранных ферментов, способствует обратному току H^+ ионов из желудка в клетки, повреждая последние. Защелачивание поверхности эпителия антрального отдела приводит к постоянной стимуляции G-клеток, усилению выработки гастрина и повышению желудочной секреции, т. е. для *H.pylori* - ассоциированного гастродуоденита характерна нормальная или повышенная желудочная секреция [8]. В ответ на повреждение хеликобактером эпителия

желудка развивается воспалительный процесс различной степени активности, активизируется фагоцитоз, происходит выработка специфических Ig A, G в слизистой оболочке [12]. Однако, не вовлеченность *H. pylori* во внутреннюю среду организма не дает возможности иммунным механизмам защиты макроорганизма полностью элиминировать микроб [37].

Течение хеликобактерного поражения органов ЖКТ сопряжено с возникновением и развитием эндогенной интоксикации, которая усугубляется прямо пропорционально длительности болезни. Известно, что одним из механизмов, при помощи которого *H. pylori* вызывает развитие хронического гастрита, обуславливает процесс накопления токсичных веществ в организме больного [17]. Токсины, в свою очередь, считаются ответственными за возникновение многих патологических эффектов эндогенной интоксикации [33].

Как правило, воздействие любого агрессивного фактора формирует определенный метаболический ответ организма. Одним из таких ответов является развитие иммунной реакции [4, 22]. Первичные процессы повреждения в клетке связаны с изменением свойств ее мембран, что ведет к нарушению клеточного иммунитета [36], с накоплением цитокинов [15, 23, 24], и высоким уровнем антител [25]. Провоспалительные цитокины усугубляют нарушения перекисного гомеостаза [32, 35]. Изменяется обмен между клеткой, интерстициальной жидкостью, эндотелием и содержимым капилляров. Это вызывает нарушение внутриклеточного гомеостаза и приводит к изменениям в окружающей клетку среде: выделению продуктов нарушенного метаболизма (первичных токсинов) и началу процессов местного повреждения в звене транскапиллярного обмена [28]. Нарушаются процессы фильтрации и адсорбции, что обуславливает изменения физико-химического состояния межклеточного вещества, увеличение интерстициального пространства, и, следовательно, приводит к нарушению соотношения между иммунными клетками [27].

У детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта в динамике развития болезни прослеживаются три стадии патофизиологических изменений, характеризующихся различной степенью повреждения клеточных структур, с эндогенной интоксикацией легкой степени, средней и тяжелой. Эндогенная интоксикация характеризуется высокой активностью ПОЛ, истощением АОЗ накоплением в организме катаболического пула молекул средней массы, продуктов патологического усиленного распада клеток и морфологическими признаками полиорганного поражения [16].

Эти изменения еще более усугубляют расстройства внутриклеточного гомеостаза и сопровождаются выделением большого количества патологических метаболитов [5]. Начинается активный процесс гуморального перемещения токсичных веществ из местного очага с током крови и лимфы по всему организму и дистанционное поражение органов и

тканей в зависимости от их резистентности и тропности к тем или иным метаболитам. Когда концентрация вторичных токсинов превышает возможности детоксикационных систем, происходит срыв их компенсации, что сопровождается структурно-метаболическими нарушениями в органах и системах организма [19, 21], уменьшению содержания микроэлементов, обладающих антиоксидантными свойствами [6, 20].

Процесс из местного превращается в общий, появляются вторичные метаболиты, продукты измененного обмена веществ, вторичные токсины. Процесс приобретает сложный и, независимо от причины интоксикации, универсальный характер, развиваясь аутокаталитически и утрачивая связь с начальным пусковым механизмом. Именно «разбалансировка» жизнедеятельности организма как интегрированной системы вызывает изменения метаболизма, которые приводят к развитию эндогенной интоксикации [13].

Фазы эндогенной интоксикации в зависимости от этиологического первичного фактора имеют различия только во временном интервале и могут протекать как быстро (ожоговый шок, респираторный дистресс-синдром, травматический шок и т.д.), так и более медленно (инфаркт миокарда, тяжелые пневмонии, перитонит, панкреатит и т.д.). Итог зависит от своевременного блокирования очага агрессии в организме и исходного состояния органов детоксикации и выведения токсинов [34].

Доказано, что при гастрите *H. pylori* вызывает кишечную метаплазию, которая выявляется у 60% больных, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки – у 90%, рецидивирующей язве 12-перстной кишки - у 100% больных. При новообразованиях желудка *H. pylori* обнаруживают в 60-70% случаев [42].

Выявлена зависимость процессов свободнорадикального окисления от периода полового созревания, с наиболее существенными проявлениями во второй стадии полового развития, что, вероятно, обусловлено нестабильной выработкой гормонов [31]. Определение продуктов липопероксидации в желудочном соке может служить объективным критерием оценки состояния воспалительно-деструктивных процессов. Активация процессов липопероксидации – типового процесса дезинтеграции мембран определяет целесообразность включения антиоксидантов в комплексную терапию [11].

Учитывая вышесказанное, возникла необходимость поиска новых подходов в терапии ХГД у детей. В основу лечения болезней, вызываемых *H. pylori*, либо ассоциированных с ним, положен принцип эрадикации (полное уничтожение) микроорганизма [9, 14]. Как показал клинический опыт, монотерапия при ХГД у детей - неэффективна [39], поэтому для гибели инфекта необходимо использовать двойные, тройные схемы терапии [18].

Эрадикационная терапия - это лечение антибиотиками, поэтому естественны требования к безопасности и хорошей переносимости этих препаратов. Значительно снижает

успешность такой терапии развитие резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам. Реально курс терапии антибактериальными препаратами оценивается от 1500 до 2000 рублей без учета расходов на прочие оздоровительные процедуры: физиолечение, стоимость койко-дня и питание больного. Соотношение цена/эффективность складывается в пользу эрадикационных схем, поскольку без их применения стоимость медикаментов приблизительно такая же, но увеличиваются расходы на койко-день и дополнительные лечебные воздействия [27].

Таким образом, выраженная резистентность к антибиотикам, а зачастую их полная непереносимость в связи с аллергизацией детей ставит необходимость поиска новых способов лечения ХГД у детей. Высокая стоимость данных схем вынуждает искать менее дорогостоящие и более эффективные методы лечения заболевания. Использование такой терапии приводит к снижению НР-ассоциированных форм гастритов, но уровень заболеваемости у детей остается высоким.

1. Аруин Л.И. Новая классификация гастрита //Л.И. Аруин //Рос. журн. гастроэнтер., гепатол. и колопроктол. – 1997. – Т. VIII, № 3. – С. 82-85.
2. Баранов А.А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии //А.А. Баранов //Педиатрия. – 2002. – № 3. – С. 12-18.
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. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и патологии // Иммунология. – 2001. - №4. –С. 4-6.
5. Щербак В.А. Терапия *Helicobacter pylori*-ассоциированного эрозивного гастродуоденита с использованием цитаминов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. - №1. – С.180.
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. Организация лечебно-профилактической помощи детям с заболеваниями органов пищеварения в Забайкальском крае// Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. Т. 59, № 3. - С. 99-103.
8. Щербак В.А. Перекисное окисление липидов желудочного сока при хроническом гастродуодените у детей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. - №4. – С. 14-17.

9. 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.
10. Щербак В.А. Современные проблемы детской гастроэнтерологии // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. - №2. - С. 128-137.
11. Щербак В.А. Содержание метаболитов оксида азота в крови и желудочном соке детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы современной педиатрии. – 2007. - №6. – С. 54-57.
12. Щербак В.А. Состояние иммунитета у детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы практической педиатрии. – 2014. –Т. 9, № 2. – С. 20-24.
13. Щербак В.А., Витковский Ю.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, у детей // Педиатрия. Журн. имени Г.Н. Сперанского.- 2005. - №5. – С. 11-13.
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. Процессы перекисного окисления липидов в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените у детей // Российский педиатрический журнал. – 2006. - №1.- С. 18-20..
17. Щербак В.А., Цапп А.В. Эндогенная интоксикация и экстракорпоральные методы ее коррекции у детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12, №4. – С. 15-20.
18. 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.
19. Щербак В.А., Щербак Н.М. Лактазная недостаточность у детей // Педиатрическая фармакология. – 2011. - №3. – С. 90-93.
20. Щербак В.А., Щербак Н.М., Дремина Г.А. Роль селена в патогенезе и лечении хронического гастродуоденита у детей, проживающих в Читинской области// Педиатрия. Журн. имени Г.Н.Сперанского.- 2004. - №6. – С. 103-104.
21. Щербак В.А., Щербак Н.М Диагностика и лечение лактазной недостаточности у детей // Забайкальский медицинский вестник. – 2009. -№4. – 52-55.

22. Ющук Н.Д. Иммунитет при хеликобактерной инфекции / Н.Д. Ющук, И.В. Маев, К.Г. Гуревич // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. - №3. – С.37-45
23. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997 - № 5 – С. 7-14.
24. Audibert C. Correlation between IL-8 induction, cagA status and vacA genotypes in 153 French *Helicobacter pylori* isolates / Res Microbiol. – 2000. – Vol. 151, № 3. – P. 191-200.
25. Faller G. Prevalence and specificity of antigastric autoantibodies in adolescents infected with *Helicobacter pylori* // J. Pediatr. – 2002. – Vol.140, №1. – P. 68-74.
26. Helander H.F. The normal gastric mucosa. // In: Stomach. Ed. By S. Gustafson et al. – London: Churchill Livingstone. – 2002. – P.1-20.
27. Krenska-Wiacek A. Flow cytometric analysis of peripheral blood lymphocytes in children with chronic gastroduodenitis with and without *Helicobacter pylori* infection // Pol. Merkuriusz Lek. - 2002. – Vol.74, №13. –P. 107-110.
28. Luzza F. Expression of proinflammatory and Th1 but not Th2 cytokines is enhanced in gastric mucosa of *Helicobacter pylori* infected children // Dig. Liver. Dis. – 2001. – Vol.33, №1. – P. 14-20.
29. 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.
30. Nedrud Y.G. *Helicobacter pylori* inflammation and immunity. Review // *Helicobacter*. – 2002. – № 7, Suppl.1. – P. 24-29.
31. Sakai T. HLA-DQB1 locus and the development of atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection // J. Gastroenterol. – 1999. – Vol.34, suppl.11. – P. 24-27.
32. Sanduleanu S. Ratio between serum IL-8 and pepsinogen A/C: a marker for atrophic body gastritis // Eur. J. Clin. Invest. – 2003. - Vol.33, №2. – P.147-54.
33. Scotiniotis I.A. Altered gastric epithelial cell kinetics in *Helicobacter pylori*-associated intestinal metaplasia: implications for gastric carcinogenesis // Int. J. Cancer. – 2000. – Vol.85, №2. – P. 192-200.
34. Selby W.S. Lymphocytes subpopulation in the human small intestine. The finding in normal mucosa // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – Vol.52. – P. 219-228.
35. 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.
36. Shcherbak V.A. Lymphocyte-thrombocyte rosette adhesion in children with chronic gastritis //Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 1559.

37. Shcherbak V.A. Normal immune reaction in children with chronic gastroduodenitis / V.A. Shcherbak // The eleventh international symposium of the Japan-Russia Medical exchange. – Niigata, 2004. – Abstract 2. Suppl. – P. 155.
38. Sousa M.B. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children evaluated at "Hospital de Clinicas de Porto Alegre", RS, Brazil // Arq. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol.38, №2. – P. 132-137.
39. Tytgat G.N. Review article: *Helicobacter pylori*: where are we and where are we going? // Aliment.Pharmacol.Ther. - 2000. - Vol.14, Suppl. № 3. – P.55-8.
40. Warren, J.R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic-gastritis // J.R. Warren, B.J. Marshall // Lancet. – 1983. – P. 1273-1275. Spaziani E. Duodenal ulcer and *Helicobacter* // Minerva Med. – 2011. – Vol.92, №1. – P. 1-5.
41. Wolle K. Epidemiology and pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection // Wien. Med. Wochenschr. – 2012. - Vol.152, №5-6. – P. 117-22.
42. Xia H.H. Antral-type mucosa in the gastric incisura, body, and fundus (antralization): a link between *Helicobacter pylori* infection and intestinal metaplasia? // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol.95, №1. – P. 114-121.