

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ АУТОИММНОГО ГАСТРИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© Левит Р.М., Спивак Е.М., Аккуратова И.С., Манякина О.М., Надежин А.С.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

Резюме. В статье представлены современные подходы к диагностике аутоиммунного гастрита у детей и подростков. Освещаются вопросы эпидемиологии, патогенеза патоморфологии, эндоскопических и лабораторных проявлений данного заболевания. Дается подробная оценка диагностического значения антипариетальных антител при аутоиммунном гастрите. Делается заключение о том, что аутоиммунный гастрит является одним из наименее изученных вариантов хронического гастрита у детей и подростков, который на ранних фазах своего развития не имеет информативных симптомов, что вызывает существенные трудности его диагностики.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, дети, подростки.

DIAGNOSTIC FEATURES OF AUTOIMMUNE GASTRITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Levit R. M., Spivak E. M., Akkuratova I. S., Manyakina O. M., Nadezhin A. S.

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Summary. The article presents modern approaches to the diagnosis of autoimmune gastritis in children and adolescents. The questions of epidemiology, pathogenesis of pathomorphology, endoscopic and laboratory manifestations of this disease are covered. A detailed assessment of the diagnostic value of antiparietal antibodies in autoimmune gastritis is given. It is concluded that autoimmune gastritis is one of the least studied variants of chronic gastritis in children and adolescents, which in the early stages of its development has no informative symptoms, which causes significant difficulties in its diagnosis.

Key words: autoimmune gastritis, children, adolescents.

Аутоиммунный гастрит (АИГ) считается достаточно редкой патологией, особенно у детей и подростков, и его частота в данных возрастных группах составляет 1–3% [1, 2, 3]. Тем не менее в начале 2000-х годов были опубликованы результаты исследований, в которых регистрируется очень высокая частота АИГ в детской популяции, достигающая в структуре хронического гастрита 40–45% [4–6].

Патологический процесс при АИГ затрагивает кислотопродуцирующую зону слизистой оболочки желудка (СОЖ) и, прежде всего, париетальные (обкладочные) клетки [7]. Ведущим патогенетическим механизмом считается воспаление СОЖ фундального отдела в результате поражения париетальных клеток аутоантителами, что постепенно приводит к атрофии СОЖ. Антипариетальные антитела (АПКЖ) органно- и клеточноспецифичны. Они связываются с микроворсинками внутриклеточной системы канальцев париетальных клеток, часть АПКЖ блокирует H^+K^+ -АТФазу — фермент-переносчик катионов водорода, который обеспечивает кислотность желудочного

сока. Гипо- и ахлоргидрия развивается при АИГ вследствие блокады протонного насоса. Кроме того, у части больных появляются антитела к внутреннему фактору Кастла — мукопротеиду, синтезирующемуся только в париетальных клетках СОЖ. Его биологическая роль состоит в способности связываться с цианкобаламином (витамином B_{12}), что обеспечивает резорбцию данного вещества в тонком кишечнике. Антитела связываются с микроворсинками париетальных клеток, блокируют соединение витамина B_{12} с внутренним фактором Кастла. Однако клинические проявления, обусловленные появлением антител к внутреннему фактору Кастла, появляются при АИГ далеко не у всех пациентов. Это объясняется тем, что его синтез в организме многократно превышает количества, необходимые для всасывания цианкобаламина. Поэтому симптоматика витамин- B_{12} -дефицитной анемии развивается только в тех случаях, когда значительно возрастает концентрация соответствующих аутоантител, возникает выраженная атрофия СОЖ, и продукция внутрен-

него фактора Кастла резко снижается. Антитела к этому мукопротеиду являются высокоспецифичными для пернициозной анемии и обнаруживаются у 50–70% таких больных [3].

Особенностями морфологии слизистой оболочки тела желудка при АИГ считаются появление выраженной лимфоплазмодитарной инфильтрации собственной пластинки СОЖ, формирование фолликулов, снижение числа главных и париетальных клеток, нарушение структуры фундальных желез с замещением высокоспециализированных glanduloцитов мукоидными клетками. Морфологические изменения в антральном отделе желудка при АИГ выражены менее и обычно представлены поверхностным гастритом. Характерна гиперплазия G-клеток пилорических желез. Это связано с тем, что существует обратная связь между их функцией и рН желудочного сока: при повышении рН она усиливается, а при снижении тормозится. Атрофия слизистой оболочки фундального отдела желудка у больных с АИГ, которая сопровождается резким снижением числа париетальных клеток, вызывает повышение рН, что приводит к постоянной стимуляции G-клеток с выделением гастринина [1]. У некоторых больных гиперплазия данного клеточного пула при АИГ может достигать таких же значений, как при первичном синдроме Золлингера–Эллисона (гастринома поджелудочной железы). Пациенты с АИГ имеют высокий риск развития карциноидов — опухолей, состоящих из эндокриноцитов СОЖ [1], а также рака желудка [8].

Однозначного ответа на вопрос о том, какую роль при формировании АИГ играет Нр, до сих пор нет. Существуют данные, что указанный микроорганизм имеет в составе своей клеточной стенки антиген, который экспрессируется на цитоплазме эпителиоцитов.

Он представляет собой специфические полисахаридные цепи липополисахаридов, сходные с антигенами крови Lewis x и Lewisy. Такие же антигены имеются и в составе СОЖ, в связи с чем, антитела, вырабатываемые в организме в ответ на Нр, могут повреждать СОЖ (явление антигенной мимикрии). С другой стороны, корреляции между Нр и титром антижелудочных антител не установлено. Более того, Нр в СОЖ при аутоиммунном гастрите обнаруживается лишь у небольшого числа больных (по данным Л. И. Аруина с соавт. (1998) только в 6,5% случаев) [1]. Это может быть объяснено тем, что Нр, будучи первоначально причиной ахилии, в дальнейшем уже не может колонизировать такую слизистую. Тем не менее эрадикация Нр у взрослых

больных, имеющих значимые титры АПКЖ, приводит к их элиминации. Титр АПКЖ в плазме крови прямо связан с возрастом, но не зависит от наличия или отсутствия Нр и штаммов инфекта с генотипом Сag А. Однако присутствие Нр и неэффективная антихеликобактерная терапия наряду со значительно повышенным уровнем АПКЖ рассматриваются в качестве неблагоприятного прогностического фактора АИГ [9, 10].

Факт обнаружения АПКЖ при Нр-ассоциированном хроническом гастрите установлен многими авторами. Остается невыясненным вопрос о том, что определяет их появление: особенности реакции иммунной системы больного или антигенный профиль самого Нр. В ряде клинических и экспериментальных исследований доказана генетическая предрасположенность к АИГ [11].

По мнению некоторых исследователей в этиологии АИГ в детском возрасте ведущую роль играет Эпштейна–Барр вирусная инфекция (ВЭБ) [12, 13]. Так, по данным Г. В. Волынец (2006) ее активная форма диагностировалась в 86,2% случаев аутоиммунного гастрита, в том числе у 2/3 пациентов в ассоциации с Нр [12]. Выявлена прямая корреляционная связь появления АПКЖ с маркерами ВЭБ у детей, а наличие последних ассоциируется с прогрессированием АИГ. Показано, что эффективная противовирусная терапия, приводящая к исчезновению ВЭБ из СОЖ, способствует снижению уровня АПКЖ на фоне регресса патоморфологических изменений [5].

Симптомы, которые можно было бы оценивать в качестве патогномичных для АИГ, отсутствуют, что характерно как для взрослых пациентов, так и для детей [9, 14]. По данным ряда авторов весьма часто АИГ сочетается с другими заболеваниями аутоиммунной природы — тиреоидитом Хашимото, болезнью Аддисона, гипопаратиреоидизмом, сахарным диабетом 1 типа. Тем не менее, по результатам исследования А.А. Звягина (2006) в ходе осуществления серологического скрининга у 70 детей с патологией аутоиммунной природы АИГ был верифицирован только в 4 случаях, что составило 5,7% [14].

Обнаружение высокого титра АПКЖ многими исследователями рассматривается в качестве основного, а порой и единственного критерия АИГ, особенно в детском возрасте [15]. По некоторым данным частота их выявления при этой форме хронического гастрита может достигать 90% [15]. Однако вопрос о диагностическом значении АПКЖ активно дискутируется. При этом необходи-

мо учитывать следующие обстоятельства. Во-первых, аутоантитела к париетальным клеткам СОЖ могут встречаться и у здоровых лиц. Так, по данным Л. Йегер (1990) АПКЖ регистрируются у 2% здоровых детей и подростков, 6–7% людей среднего и у 12% лиц пожилого возраста без АИГ [15]. Во-вторых, диагностический титр АПКЖ нередко может регистрироваться и при поверхностном гастрите, как у взрослых, так и у детей с частотой до 25–30% случаев. В исследовании В.П. Новиковой (2009) установлено, что частота выявления антител к H⁺/K⁺ — АТФазе при хроническом гастрите составила 23,9% у детей и 13,3% у подростков. Аутоантитела к внутреннему фактору Кастла определялись у детей и подростков с хроническим гастритом в единичных случаях (3,8%). Их количество также не зависело от наличия Нр и его молекулярно-генетической характеристики [9].

Существуют данные о наличии взаимосвязи между обнаружением и уровнем АПКЖ и морфологией СОЖ. Показано, что большинство взрослых людей с патологией верхних отделов пищеварительного тракта, у которых выявляются АПКЖ, имеют признаки атрофических изменений СОЖ, выражающиеся прогрессирующей утратой специализированных желез с замещением их псевдопилорическими и появлением кишечной метаплазии [15]. Одновременно, отсутствие морфологических изменений СОЖ у лиц с диагностическим титром АПКЖ не исключает дебюта АИГ. Доказательством этого положения является факт обнаружения у таких больных специфических иммунных комплексов на мембранах париетальных клеток при иммуногистохимическом исследовании [16], что характерно и для детей [14].

По данным ряда исследований высокие титры АПКЖ среди детей с Нр-ассоциированным ХГД выявлены только в 7,7% случаев. В группе больных с повышением АПКЖ не обнаружено каких-либо клинических, эндоскопических и морфологических признаков, дающих основание для постановки диагноза АИГ [17–20].

В то же время описываются морфологические изменения, характерные для «доатрофической фазы заболевания» [7, 9, 21]. Таким образом, АИГ является одним из наименее изученных вариантов хронического гастрита у детей и подростков [22]. На ранних фазах своего развития эта патология не имеет информативных симптомов, что вызывает существенные трудности ее диагностики. Учиты-

вая это, а также серьезность прогноза АИГ, необходимо продолжение исследований данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998.
2. Бельмер С.В., Хавкин А.И. Гастроэнтерология детского возраста. М.: Медпрактика, 2003.
3. Новикова В.П. Этиопатогенетические особенности аутоиммунного хронического гастрита. В сборнике: Областная детская клиническая больница: клинико-диагностические и организационные проблемы Сборник научных трудов. Санкт-Петербург, 2008. С. 163–179.
4. Вольнец Г. В. Клинические и диагностические особенности и принципы терапии аутоиммунного гастрита у детей. Детская гастроэнтерология. 2005; 3: 33–37.
5. Вольнец Г. В., Беляев Л.Д., Виноградова Т.В. и др. Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007; 6: 25–36.
6. Вольнец Г. В., Потапов А.С. Адаптированная классификация хронического гастрита у детей. Российский педиатрический журнал. 2010; 5: 17–21.
7. Азанчевская С.В., Иванова В.Ф., Новикова В.П., Аничков Н.М., Антонов П.В. Связь морфологических особенностей париетальных клеток желудка с концентрацией аутоантител к H⁺/K⁺-АТФазе при хроническом гастрите. Архив патологии. 2009. Т. 71. № 1. С. 18–22.
8. Rappel S., Rindi C., Bordi C. e a. Karzinoid-Tumoren des Magens bei atrophischer Autoimmungastritis: Klassifikation, Differential diagnose and Prognose. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 1996; 80: 199–207.
9. Новикова В. П. Этиопатогенетические и клинико-морфологические особенности хронического гастрита в разном возрасте: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб. 2009.
10. Ткаченко Е.И., Новикова В.П., Антонов П.В., Любимов Ю.А. Антитела к H⁺/K⁺-АТФазе париетальных клеток желудка у детей с Нр-ассоциированным хроническим гастритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 3. С. 5–6.
11. Исаева Г.Ш., Поздеев О.К. Адгезивность штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных от больных с различными морфологическими изменениями эпителия желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2003; 3: 38–45.
12. Вольнец Г. В. Патогенетическая характеристика и дифференцированная тактика лечения важнейших клинических форм хронического гастрита у детей: дисс.... д-ра мед. наук. М. 2006.
13. Новикова В.П., Крулевский В.А., Петровский А.Н. Эпштейн-Барр вирусная инфекция при нехеликобактерном хроническом гастрите у лиц разного возраста. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2008. № 3 (28). С. 87–90.
14. Звягин А.А. Функциональная диспепсия и хронический гастрит у детей: оптимизация диагностики, лечения и реабилитации: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2006.
15. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицина, 1990: 207–219.

16. Burman P., Mardh S, Korberg L., Karlson F. A. Parietal cell antibodies in pernicious anemia inhibit HK-adenosine triphosphatase the proton pump of stomach. *Gastroenterology*. 1989; 96: 1434–1438.
17. Burman P., Kampe O., Kraaz W. e. a. A study of autoimmune gastritis in the postpartum period and at a 5-year follow-up. *Gastroenterology*. 1992; 3(103): 934–942.
18. Левит Р.М., Спивак Е.М., Аккуратова И.С. Особенности течения хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, при персистенции вируса Эпштейна–Барр у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2013; 1 (11): 63–65.
19. Левит Р. М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте. *Вопросы детской диетологии*. 2013; 2 (11): 63–65.
20. Спивак Е.М., Левит Р.М., Аккуратова И.С., Надежин А.С. Хронический гастродуоденит у детей: клинические варианты, особенности диагностики и лечения. Ярославль: Филигрань. 2016.
21. Азанчевская С.В., Новикова В.П., Иванова В.Ф. Морфологические и ультраструктурные особенности аутоиммунного гастрита. *Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2006. Т. 8. № 1. С. 22.
22. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Аверьянова Ю.В., Алхасов А.Б., Ашманов К.Ю., Баранов Д.Г., Бочаров К.Б., Валеева Д.С., Вольнец Г.В., Воронин В.А., Гасилина Т.В., Герасимова Н.В., Голованев М.А., Дронов А.Ф., Ермолина Е.Ю., Жихарева Н.С., Залихин Д.В., Калинина Е.Ю., Кильдиярова Р.Р. и др. *Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей*. Москва, 2017.