

УДК 616.33-002-092-053.2

Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, М.Г. Гінгуляк, Н.О. Попелюк, Д.Р. Андрійчук

## ЕТИОПАТОГЕНЕЗ ГАСТРИТУ ТИПУ В У ДІТЕЙ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проаналізовано дані наукової літератури щодо етіології, патогенетичних особливостей гастриту типу В у дітей.

**Ключові слова:** гастрит типу В, патогенез.

Гастроентерологічні захворювання, у тому числі хронічна патологія верхніх відділів травного тракту, зумовлюють серйозну медико-соціальну проблему, яка, незважаючи на значний «прорив», не вичерпує себе протягом останніх десятиріч.

Етіологія хронічного гастриту (ХГ) представлена багатьма чинниками, які відображені в міжнародній Сіднейській класифікації, модифікованій у 1996 році [10]. Згідно з цією класифікацією розрізняють ХГ, асоційований із *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), – гастрит типу В, автоімунний гастрит, що супроводжується наявністю автоантитіл до паріетальних клітин шлунка – гастрит типу А, реактивний рефлюкс-гастрит – гастрит типу С. До особливих форм гастриту відносяться гранулематозні, еозинофільні, лімфоцитарні і реактивні гастрити [7].

Першочергове значення в розвитку ХГ типу В надається специфічному інфекційному агенту – *H. pylori*. Загальна інфікованість *H. pylori* у світі сягає 60 % [11]. На сьогодні *H. pylori* трапляється у 52-55 % дітей із ХГ, а при ерозивно-виразкових процесах – у 82-98 % [18].

*H. pylori* має виражені ензимні системи, які пошкоджують слизову оболонку шлунка. Уреаза – фермент *H. pylori*, який розщеплює сечовину до вуглекислого газу та аміаку, останній сприяє некротичному пошкодженню слизової оболонки шлунка. Іншими представниками патогенних ферментів *H. pylori* є муциназа (розчиняє захисний слиз шлунка), каталаза (запобігає фагоцитозу *H. pylori*), фосфоліпаза (руйнує сурфактаноподібний фосфоліпідний шар слизової оболонки шлунка), гемолізін, ліпаза, протеаза, оксидаза, чисельні адгезини [13].

Головною етіологічною особливістю гастриту В є інфікованість *H. pylori*. Колонізація *H. pylori* слизової оболонки передуює розвитку хронічних запальних процесів верхнього відділу шлунково-кишкового тракту [2]. Від антигенного складу *H. pylori* залежать його вірулентність та патогенність. Вказано, що антигенна структура пілоричного гелікобактера різниться залежно від регіону проживання інфікованих осіб [17]. У *H. pylori* виявлено шість основних антигенів, до яких виробляються антитіла. Це IgG та IgM, секреторні sIgA, що здатні проникати через слизову оболонку [14]. Проте захисний ефект антигелікобактерних антитіл недостатній. Антигенний стимул *H. pylori* дає змогу збуднику тривалий час

взаємодіяти з імунною системою слизової оболонки, сприяє хронізації гелікобактерної інфекції. Дослідження *in vitro* засвідчили, що *H. pylori* не лише пенетрує слизовий бар'єр у пошуках живлення та захисту від кислот, а й здатний значно порушувати секрецію слизу.

На сьогоднішній день вивчені чинники вірулентності *H. pylori*, яка проявляється завдяки наявності більше 40 генів патогенності, що зібрані в одному із сегментів хромосоми, який має назву «острівець патогенності» генів (Cag-PAI). Його маркером є цитотоксин-асоційований ген А (cytotoxic-associated gene – CagA), вакуолізуючий цитотоксин VacA [12].

За експресією VacA та CagA, штами *H. pylori* розподіляються на два фенотипи: перший – за наявності VacA та CagA та другий – за їх відсутності [3].

VacA – це цитотоксин, який відіграє дуже важливу роль у життєдіяльності *H. pylori* в організмі людини. Вважається, що VacA вбудовується в мембрани ендосомних міхурців, формує пори з активними каналами іонів хлору і змінює склад іонів всередині ендосом. Це, у свою чергу, призводить до осмотичного набряку. VacA також здатен викликати витік іонів дрібних молекул, зокрема таких, як залізо, нікель, глюкоза, що порушує бар'єрну функцію міцних з'єднань. Можливо це і є механізмом, за допомогою якого *H. pylori* отримує поживні речовини через непошкоджений епітеліальний бар'єр [17].

Реакція організму на інвазію CagA-позитивних штамів *H. pylori* супроводжується продукцією специфічних анти CagA-IgA, M, G антитіл, які запобігають розвитку механізмів запального процесу. Тяжкість клінічного перебігу гелікобактерної інфекції залежить як від ступеня патогенності штамів збудника, так і від відповіді макроорганізму на інфікування [1]. Імунна відповідь макроорганізму є визначальним чинником клінічного прояву патогенних властивостей *H. pylori*.

Дослідження показали, що для штамів 1-го типу характерна агресивність, індукція синтезу епітелієм шлунка цитокінів із подальшою інфільтрацією слизової оболонки шлунка нейтрофільними гранулоцитами та лімфоцитами, наростанням вмісту вільних реактивних метаболітів кисню. Натомість, штами 2-го типу сприяють розвитку запально-деструктивних змін слизової оболонки гастроудоденальної зони. CagA-позитивні

штами *H. pylori* частіше асоціюються з виразковою хворобою, раком шлунка та атрофічним гастритом, є більш вірулентними, викликають виражену запальну реакцію. У той час як *VacA* та *CagA*-позитивні штами індукують секрецію цього цитокіну, *VacA* та *CagA*-негативні штами такої властивості не мають [2].

Розглянуті молекулярні механізми, що індукують запальний процес слизової оболонки шлунка у відповідь на інфікування *H. pylori*. Рецептори розпізнавання виявляють високоунікальні консервативні молекулярні структури, що не мають аналогів у макроорганізмі, та отримали назву патоген-асоційовані молекулярні структури (pathogen-associated molecular patterns – PAMP). Найбільш відомими PAMP є структурні компоненти зовнішньої мембрани, до них належать ліпополісахариди (LPS) грамнегативних бактерій та інші. Сигнальні трансмембранні Toll-подібні рецептори (Toll-like receptors – TLR) посідають центральне місце в багаторівневій системі розпізнавання PAMP [12]. Збудження TLR PAMP призводить до активації декількох груп генів, що беруть участь у регуляції запалення, механізмів захисту від інфекційних агентів [13]. Особливу роль у розвитку інфекційно-запального процесу, викликаного грамнегативними бактеріями, відіграє TLR4, який бере участь у розпізнаванні LPS *H. pylori* [14]. Продемонстровано, що активація LPS TLR4 індукує розвиток метаплазії слизової оболонки кишечника, а екзогенна нейтралізація TLR4 призводить до повної інгібіції проліферативної відповіді [2].

Більшість авторів у патогенезі ХГ відзначають зниження функціональної активності Т-лімфоцитів, що може бути пов'язано зі зниженням метаболізму клітин чи зменшенням їх кількості. Виявлено зниження вмісту обох популяцій Т-клітин: теофілінрезистентних і теофілін чутливих у хворих на хронічний гастрит В [4, 6, 8]. Окремі науковці зазначають зниження вмісту Т-супресорів при нормальній кількості Т-хелперів при поверхневому гастриті. Високі показники Т-лімфоцитів виявлено при гіпертрофічних формах ХГ, що пов'язано з мобілізацією чинників клітинного імунітету [9].

За даними спостережень, у дітей із ХГ типу В, відзначається порушення клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунної системи з розвитком вторинної імунної недостатності I-II ступеня розладу імунної системи та дисімуноглобулінемією IV типу [6]. Спостерігається збільшення лімфоїдної, макрофагальної і гранулоцитарної інфільтрації власної пластинки слизової оболонки, що свідчить про активність імунної системи, а також, можливо, утворенням автоантитіл. Клітини запального інфільтрату синтезують медіатори – цитокіни. Це білкові або поліпептидні неспецифічні щодо антигенів молекули, які є медіаторами міжклітинних комунікацій при імунній відповіді, гомеостазі, запаленні. До них відносяться інтерлейкіни (ІЛ 1-16), колоніестимулювальні

фактори, інтерферони з противірусною активністю  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , фактор некрозу пухлин (ФНП)  $\alpha$ ,  $\beta$  [5, 17]. Саме цитокіни та медіатори запалення модулюють проліферацію, міграцію і диференціювання епітелію та фібробластів, проникність ендотелію і ремоделювання матриксу сполучної тканини [15].

Особливий інтерес представляють медіатори природженого й адаптивного імунітету – інтерлейкіни (ІЛ), які відіграють центральну роль у регуляції імунної системи слизової оболонки [5]. Проте їх фізіологічна роль у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту повністю ще не визначена. Різні цитокіни, що впливають на процеси диференціювання та апоптозу епітелію, регулюють процеси секреції і моторики шлунково-кишкового тракту, беруть участь у розвитку ХГ як ушкоджувальні, так і захисні фактори.

Ймовірно, розвиток і результат запалення у слизовій шлунка тісно пов'язані з балансом про- і протизапальних цитокінів [6]. Цитокіни в організмі дітей регулюють проліферацію, диференціювання та функцію клітин крові, у тому числі й клітин імунної системи. У нормі макрофаги секретують прозапальні цитокіни: ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлини, що запускають не тільки імунну відповідь, але й запалення в цілому [9]. Після стимуляції, ІЛ-6 продукується різними типами клітин – макрофагами, Т- та В-лімфоцитами, фібробластами, ендотеліальними, епідермальними і мікрогліальними клітинами, хондроцитами, остеоцитами, включаючи клітини Лангерганса. Суттєва роль ІЛ-6 при системному запаленні підтверджується його підвищеним вмістом у хворих на аутоімунні захворювання. ІЛ-6 бере участь у завершенні диференціювання В-клітин у клітини, що секретують імуноглобуліни. Він також є чинником диференціювання для цитотоксичних Т-клітин та стимулює активність природних кілерів.

ІЛ-8 відноситься до хемокинів і є потужним хемотаксичним активувальним чинником для нейтрофілів. ІЛ-8 – найбільш ранній прозапальний цитокін, який є протеїном із молекулярною масою 8 кД. ІЛ-8 продукується багатьма клітинами, включаючи моноцити та макрофаги, Т-клітини, нейтрофіли, фібробласти, ендотеліальні клітини, кератиноцити, гепатоцити, астроцити і хондроцити, у відповідь на різні стимули, у тому числі прозапальні цитокіни (наприклад ІЛ-1, ФНП-  $\alpha$ ), бактерії і віруси, а також продукти їх метаболізму. Поряд з іншими цитокінами, ІЛ-8 бере участь у процесах стимуляції і дегрануляції лейкоцитів, ангіогенезі, сприяє міграції фагоцитів у вогнище запалення і викликає синтез молекул адгезії [5, 13, 17].

ІЛ-2 – це мономерний глікопротеїн з молекулярною масою 14,6 кДа, що включає 133 амінокислотних залишки. За даними ізоелектрофокусування, даний білок представлений декількома біологічно активними формами, що вирізняються одна від одної зарядом у зв'язку з різним ступенем глікозилювання молекул у посттрансляцій-

ний період. ІЛ-2 людини кодується одним геном, що включає 6684 пари нуклеотидів, і складається з чотирьох екзонів і трьох інтронів. Глікопротеїд відіграє центральну роль у регуляції клітинного імунітету. Він виробляється активованими CD4<sup>+</sup>T-лімфоцитами, трансформованими T- і В-клітинами, лімфоцитарними активованими клітинами. ІЛ-2 викликає антигенну проліферацію всіх субпопуляцій T-клітин. Клітини в спокої його не продукують. ІЛ-2 діє, зв'язуючись із рецептором до ІЛ-2, який буває майже виключно на T-клітинах. Він дозволяє підсилити захист організму від інфекційних захворювань шляхом запуску тільки тих клітин, які активні щодо мікроорганізмів і вірусів.

На сьогоднішній день мало уваги приділяється вивченню значення цитокинового статусу в дітей із ХГ. Проте, за результатами досліджень [2] стало відомо, що за наявності ерозивного процесу в дітей із ХГ, асоційованим із CagA-позитивними штамами *H. pylori*, спостерігалось підвищення рівня ІЛ-8 та анти-CagA антитіл класу IgG у сироватці крові порівняно з еритематозним ХГ. Окрім того, підвищення рівня ІЛ-8 та анти-CagA антитіл класу IgG у сироватці крові дітей, інфікованих CagA-позитивними штамами *H. pylori*, спостерігалось при збільшенні ступеня колонізації.

Незважаючи на основні етіологічні чинники, що викликають розвиток ХГ, існує чимало сприяючих чинників, які мають важливе значення в цій патології. У формуванні ХГ беруть участь спадкові, нервово-психічні, ендокринні, мікробіологічні, медикаментозні, імунологічні та інші чинники.

Успадкування схильності до цієї патології характеризується неповною пенетрантністю, оскільки активація генетичної програми відбувається під впливом специфічних умов зовнішнього середовища. Все більше уваги дослідників привертає асоціація між експресією HLA-антигенів та схильністю до ХГ. Так, фактором ризику формування ХГ можна вважати обтяжений спадковий анамнез по материнській або обох лініях, наявність у пацієнта алелі HLA DGA1\*0301. До протекторних генетичних чинників відносяться алелі HLA DGA1\*0102 і \*0201. Алелі HLA DGA1\*0101 і \*0501 можна розглядати як неспецифічний фактор ризику несприятливого перебігу ХГ [18, 19].

Вважається, що ХГ розвивається на тлі астено-іпохондричного та астено-іпохондричного станів. Ці захворювання супроводжуються виснаженням психічних функцій, сенситивністю, лабільністю емоційних реакцій, гнівливостю, схильністю до іпохондричного трактування хвороби, явищами настирливості, погіршенням пам'яті, розладами уваги, зумовленими як фіксацією на ураженнях, викликаних захворюванням травної системи, так і депресивним настроєм [6].

Важливу роль у розвитку ХГ у дітей відіграє порушення нейрогуморальної регуляції, що виникає внаслідок дисфункції вегетативної нервової

системи та гіпоталамо-гіпофізарно-гастроуденальної осі. Такий дисбаланс проявляється порушенням відношення тону вегетативної нервової системи з переважанням парасимпатикотонії, що посилює чинники агресії у дітей із ХГ [3].

Незважаючи на поліетіологічність ХГ, в основі його розвитку лежить концепція чинників агресії та захисту слизової оболонки шлунка та ДПК. Захисна функція слизової оболонки реалізується завдяки складній багаторівневій системі гастроінтестинального бар'єру [15]. Система захисту слизової оболонки шлунка є багатокомпонентною та складається з трьох рівнів: хімічного, клітинного та сполучнотканинного [10].

Хімічний рівень представлений слизово-бікарбонатним буфером у вигляді в'язкоеластичного гелю, до складу якого входить фосфоліпідний компонент та гель-формуючі муцини [7]. Останні є ключовими хімічними компонентами, які визначають бар'єрні властивості слизу в шлунку і ДПК та беруть участь у стабілізації слизового захисного шару [10]. За даними науковців, головним чинником, який запобігає пошкодженню слизової оболонки від дії екзогенних та пептичних чинників, вважається підтримка слизово-бікарбонатного буфера [6].

Клітинний рівень захисту утворений з шару покривного епітелію, який формує бар'єр на шляху мікроорганізмів. Структурні та молекулярні основи захисної функції покривного епітелію характеризуються високою швидкістю оновлення (зумовленою наявністю епітеліальних стовбурових клітин), здатністю до секреції. При гострому пошкодженні в зоні, де відсутній слизово-епітеліальний бар'єр, формується «шапочка» з фібрину і слизу. Зона ерозивного дефекту епітелізується протягом 15-30 хв [9].

Сполучнотканинний захист представляють мікрофібрили, які забезпечують репаративні процеси і регулюють кінетику покривного епітелію [16], виявляють стимулювальний ефект щодо проліферації покривного епітелію у відповідь на пошкодження [18]. Важливе значення у формуванні третього рівня захисту слизової оболонки шлунка мають гліпроліни – регуляторні пептиди, які містять пролін та гліцин. Джерелом утворення гліпролінів є колаген або еластин. Вони регулюють згортання крові, утворення фібрину та агрегацію тромбоцитів; модуляцію антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові; підтримання гомеостазу слизової оболонки шлунка; регуляцію активності лейкоцитів і виживання клітин в умовах окисного стресу, зниження дегрануляції опасистих клітин тощо [17].

Стан мікроциркуляторного русла визначає інтенсивність кровотоку [7]. Важливими регуляторами мікроциркуляції є простагландини, монооксид азоту (NO), гістамін і серотонін, тромбоцити та їхні чинники росту, лейкоцити і продуковані ними цитокіни, представники системи коагуляції крові – тромбін, тромбопластин тощо [6]. Одним із найважливіших чинників, що забезпечує

нормальну мікроциркуляцію в усіх органах і тканинах, є NO, який належить до ендотеліальної залежної системи регуляції мікроциркуляції.

Таким чином, етіопатогенез ХГ типу В складний та обов'язково включає інфікування *H. pylori*. На сьогоднішній день існує багато доведених сприятливих чинників для розвитку ХГ, але попри це необхідне подальше поглиблене вивчення особливостей етіопатогенезу даної патології в дітей.

### Література

- Абатуров О. Є. Клінічне значення імунної відповіді в розвитку гелікобактерної інфекції у дітей / О.Є. Абатуров, О.М. Герасименко // Современная педиатрия. – 2010. – № 6. – С. 125-127.
- Абатуров А.Е. Хеликобактерная инфекция у детей: особенности диагностики и лечения / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко // Здоровье ребенка. – 2011. – № 4. – С. 93-97.
- Белюсов Ю.В. Helicobacter pylori (Hp)-ассоциированные заболевания в свете Маастриха-4 / Ю.В. Белюсов // Современная педиатрия. – 2012. – № 4. – С. 138-141.
- Волосянко А.Б. Особливості клінічного перебігу хронічних захворювань верхніх відділів травної системи у дітей шкільного віку / А.Б. Волосянко, Ю.І. Алексеева // Перинатол. и педиатрия. – 2007. – № 1 (29). – С. 97-100.
- Дудник В.М. Оцінка вмісту інтерлейкіну-8 у сироватці крові дітей з хронічною гастродуоденальною патологією залежно від наявності цитотоксичних штамів Helicobacter pylori / В.М. Дудник, Г.М. Руденко // Перинатол. и педиатрия. – 2011. – № 3. – С. 98-100.
- Заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / [В.Г. Майданник, В.В. Корнейчук, Н.В. Хайтович, Г.В. Салткікова]. – К.: ВБ «Аванпост-Прим», 2008. – 432 с.
- Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 754 с.
- Прогнозування рецидивного перебігу хронічного гастродуоденіту у дітей / В.І. Боброва, Ю.І. Воробієнко, С.С. Вороніна [та ін.] // Современная педиатрия. – 2013. – № 3. – С. 114-119.
- Циммерман Я.С. Проблема хронического гастрита / Я.С. Циммерман // Клини. мед. – 2008. – № 5. – С. 13-21.
- Щербаков П.Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии / П.Л. Щербаков // Рос. мед. ж. – 2003. – Т. 11, № 3. – С. 107-112.
- Blaser M.J. Determination of Helicobacter pylori Persistence: biology and disease / M.J. Blaser, J.C. Atherton // J. Clin. Investig. – 2004. – Vol. 113, № 3. – P. 321-333.
- Drumm B. Helicobacter pylori infection in children: a consensus statement. European Pediatric Task Force on Helicobacter pylori / B. Drumm, S. Koletzko, G. Oderda // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2000. – Vol. 30, № 2. – P. 207-213.
- Consequences of Helicobacter pylori infection in children / L. Pacifico, C. Anania, F. J. Osborn [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2010. – P. 5181.
- Faller G. Helicobacter pylori and antigastric autoimmunity / G. Faller, T. Kirchner // Pathologie. – 2001. – Vol. 22, № 1. – P. 25-30.
- Konturec P.C. Role of Helicobacter pylori gastritis atrophy, intestinal metaplasia and gastric neoplasia / P.C. Konturec, M.R. Genta, H.N. Swaz // Microsc. Res. Tech. – 2005. – Vol. 48, № 5. – P. 123-145.
- Malaty H.M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection / H.M. Malaty // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 21, № 2. – P. 205-214.
- Neres G. Helicobacter pylori Infection in Pediatrics / G. Neres, E. Pehnivanogle // Helicobacter. – 2007. – Vol. 12, Suppl. 1. – P. 38-44.
- Gastric parietal cell antibodies are associated with glutamic acid decarboxylase-65 antibodies and the HLA DGA1\*0501-DGB1\*0301 haplotype in Type 1 diabetes mellitus / C.E. Prose, I.H. Leeuw, R.P. Rooman [et al.] // Diabetic medicine. – 2000. – Vol. 17, № 8. – P. 618-622.
- The relation between HLA DGA1 genes and genetic susceptibility to duodenal ulcer in Wuhan Hans / Y.P. Ro, C.S. Deng, D.Y. Lu [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 6, № 1. – P. 107-111.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРИТА ТИПА В У ДЕТЕЙ

*Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, М.Г. Гингуляк, Н.О. Попелиук, Д.Р. Андрийчук*

**Резюме.** Проанализированы данные научной литературы об этиологии, патогенетических особенностях гастрита типа В у детей.

**Ключевые слова:** гастрит типа В, патогенез.

## PATHOGENETIC FEATURES OF TYPE B GASTRITIS IN CHILDREN

*T.V. Sorokman, S.V. Sokolnyk, M.G. Hinhuliak, N.O. Popeliuk, D.R. Andriichuk*

**Abstract.** The data of the scientific literature on etiology and pathogenesis features of type B gastritis have been analysed.

**Key words:** type B gastritis, pathogenesis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 2 (70). – P. 153-156

Надійшла до редакції 10.02.2014 року