

Аутоиммунный гастрит у детей

Г.В. Волынец¹, А.И. Хавкин¹, А.С. Потапов², А.В. Никитин¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

Autoimmune gastritis in children

G.V. Volynets¹, A.I. Khavkin¹, A.S. Potapov², A.V. Nikitin¹

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Аутоиммунный гастрит, особенно у детей, — малоизученная проблема. Этиология аутоиммунного гастрита до сих пор неизвестна, однако рассматривается роль *Helicobacter pylori* и вируса Эпштейна—Барр в его развитии. В основе формирования аутоиммунного гастрита лежат опосредованная Т-лимфоцитами CD4⁺ аутоиммунная реакция и образование антител к париетальным клеткам желудка, мишенью которых служит желудочная H⁺/K⁺-АТФаза, с последующим разрушением париетальных клеток и развитием атрофии слизистой оболочки. Аутоиммунный гастрит считается предраковым состоянием. Клиническая картина аутоиммунного гастрита у детей не связана со специфическими симптомами поражения органов пищеварения. Абдоминальные боли встречаются редко. Специфические проявления диспепсического характера также редки. Часто развивается синдром хронической неспецифической интоксикации. Показатели красной крови у большинства детей с аутоиммунным гастритом остаются в пределах возрастной нормы. Железодефицитная анемия встречается у 13,8% пациентов. Витамин В₁₂-дефицитная анемия у детей отсутствует. Сывороточным маркером и критерием диагностики аутоиммунного гастрита у детей считаются аутоантитела к париетальным клеткам желудка. Лечение аутоиммунного гастрита направлено на предотвращение дефицита железа и/или витамина В₁₂. Специфические методы лечения не разработаны. Заключение. Частота развития аутоиммунного гастрита у детей недооценена. Роль *H. pylori* в возникновении аутоиммунного гастрита не подтверждается. Имеется тесная корреляция антител к париетальным клеткам желудка с ДНК вируса Эпштейна—Барр. Из-за неблагоприятных исходов и риска малигнизации важна ранняя диагностика заболевания. Атрофический гастрит и кишечная метаплазия являются предраковыми состояниями, хотя и крайне редко встречающимися в детском возрасте, пренебрегать ими не следует.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный гастрит, вирус Эпштейна—Барр, *Helicobacter pylori*.

Для цитирования: Волынец Г.В., Хавкин А.И., Потапов А.С., Никитин А.В. Аутоиммунный гастрит у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68;(6): 5–14. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-5-14

Etiology of autoimmune gastritis, particularly in children, is still unknown. However, the role of *Helicobacter pylori* and Epstein—Barr virus in the development of autoimmune gastritis is being considered. The formation of autoimmune gastritis is based on an autoimmune reaction mediated by CD4⁺ T-lymphocytes and the formation of antibodies to gastric parietal cells, the target of which is gastric H⁺/K⁺-ATPase, with subsequent destruction of parietal cells and the development of mucosal atrophy. Autoimmune gastritis is considered a precancerous condition. The clinical picture of autoimmune gastritis in children is not associated with any specific symptoms of the digestive organs. Abdominal pain is uncommon. Specific manifestations of a dyspeptic nature are rare. Often there is a syndrome of chronic nonspecific intoxication. Red blood counts in most children with autoimmune gastritis are within the age norm. Iron deficiency anemia occurs in 13.8% of patients. Vitamin B12 deficiency anemia does not occur in children. Autoantibodies to the parietal cells of the stomach are considered to be a serum marker and diagnostic criterion for autoimmune gastritis in children. Treatment of autoimmune gastritis is aimed at preventing iron and/or vitamin B₁₂ deficiency. No specific methods of treatment have been developed so far. Conclusion. The incidence of autoimmune gastritis in children is underestimated. The role of *Helicobacter pylori* in autoimmune gastritis has not been confirmed. There is a close correlation of antibodies to gastric parietal cells with Epstein—Barr viral DNA. Due to adverse outcomes and the risk of malignancy, early diagnosis of the disease is important. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia are precancerous conditions, although extremely rare in childhood, they should not be neglected.

Key words: children, autoimmune gastritis, Epstein—Barr virus, *Helicobacter pylori*.

For citation: Volynets G.V., Khavkin A.I., Potapov A.S., Nikitin A.V. Autoimmune gastritis in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68;(6): 5–14 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-5-14

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Волынец Галина Васильевна — д.м.н., гл. науч. сотр., рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева; проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-5413-9599 e-mail: volynets_g@mail.ru

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0001-7308-7280

Никитин Артем Вячеславович — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0001-8837-9243

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Потапов Александр Сергеевич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей,

ORCID: 0000-0003-4905-2373

119296 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

История детской гастроэнтерологии как самостоятельного направления в медицине насчитывает немногим более полувека. Условной точкой отсчета можно считать создание в 1966 г. Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии. В нашей стране выделение детской гастроэнтерологии в отдельную субдисциплину связано с именем А.В. Мазурина. Детская гастроэнтерология в значительной мере отличается от общей не только структурой патологии, особенностями лекарственной терапии, но, прежде всего, характером течения заболевания в контексте анатомо-физиологических особенностей детского организма.

Одной из малоизученных проблем в гастроэнтерологии как взрослой, так и детской, остается аутоиммунный гастрит, который представляет собой хронический гастрит, вызванный иммуноопосредованной агрессией неизвестной этиологии. Эта агрессия направлена на париетальные клетки желудка и проявляется различными патологическими процессами, вызывающими состояние ахлогидрии и развитие дефицита витамина B_{12} вследствие разрушения париетальных клеток и атрофией слизистой оболочки [1].

Определение аутоиммунного гастрита было уточнено в исследовании R.G. Strickland и I.R. Mackay [2]. Они классифицировали хронический атрофический гастрит на два типа — тип А и тип В — в зависимости от наличия или отсутствия аутоантител. Гастрит типа А характеризовался наличием антител и атрофией слизистой оболочки железистой области тела желудка и гипергастринемией, в то время как гастрит типа В не сопровождался наличием аутоантител и преимущественно возникал в препилорической области. Термин «гастрит типа А» используется как синоним аутоиммунного гастрита. Однако были сообщения о случаях, когда в присутствии аутоантител на ранних стадиях заболевания не было эндоскопически визуализируемых признаков хронического атрофического гастрита. Эти случаи аутоиммунного гастрита имели характеристики, отличные от характеристик обычного гастрита типа А. Поэтому в настоящее время более рациональным считается термин «аутоиммунный гастрит» [3].

Аутоиммунный гастрит считается предраковым заболеванием, однако реальный риск развития рака желудка, связанный с аутоиммунным гастритом, остается невыясненным, а долгосрочный прогноз для людей с этим заболеванием варьирует [4, 5]. Прогностически значимыми факторами риска развития рака желудка при аутоиммунном гастрите служат тяжесть атрофии и длительность заболевания [5, 6]. Долгосрочный прогноз для детей с аутоиммунным гастритом не исследовался. Однако в связи с более длительной продолжительностью их жизни аутоиммунный гастрит заслуживает особого внимания как преднеопластическое состояние у детей. В опу-

бликованных сообщениях об опухолевой эволюции атрофии желудка в детской популяции развитие аденокарциномы желудка было описано у 2 пациентов через 17 лет и 8,5 года после впервые установленного диагноза аутоиммунного гастрита [7]. Учитывая возможность прогрессирования псевдопилорической метаплазии и микронодулярной гиперплазии в рак, у детей целесообразно периодически проводить обследование для исключения аутоиммунного гастрита, особенно при имеющихся других аутоиммунных заболеваниях, таких как сахарный диабет 1-го типа или заболевания щитовидной железы, при которых распространенность аутоиммунного гастрита выше в 3–5 раз [7–9].

Этиологические факторы аутоиммунного гастрита

Этиология аутоиммунного гастрита до сих пор неизвестна. Среди инфекционных факторов, вызывающих хронический гастрит, безусловно, ведущее место отводится изучению влияния микроорганизма *Helicobacter pylori*, в геноме которого присутствуют цитотоксинассоциированные гены, способные вызывать различные выраженные патологические процессы в слизистой оболочке желудка, в том числе активацию онкогенных белков [10]. Инфекция *H. pylori* приводит к прогрессированию хронического атрофического гастрита с кишечной метаплазией и широко признается сильнейшим фактором риска развития рака желудка [9, 11, 12].

В развитии аутоиммунного гастрита может играть роль инфекция *H. pylori*, при которой механизм повреждения слизистой оболочки желудка включает выработку антител против H^+/K^+ -АТФазы, что приводит к прогрессированию повреждения париетальных клеток. Имеются убедительные доказательства в поддержку механизма молекулярной мимикрии между антигенами *H. pylori* и протонной помпой [13]. Однако имеются данные о быстром прогрессировании аутоиммунного гастрита вследствие эрадикации *H. pylori* [14–16].

Таким образом, единого мнения по вопросу роли *H. pylori* в развитии аутоиммунного гастрита пока не достигнуто. Однако большинством исследователей признается, что роль *H. pylori* в развитии аутоиммунного гастрита весьма незначительна. У взрослых антитела к париетальным клеткам были обнаружены только среди *H. pylori*-негативных пациентов [13, 17]. Показано, что у детей инфекция *H. pylori* может не играть роли в развитии аутоиммунного гастрита [18, 19].

Поиск других инфекционных маркеров, которые могут быть триггерами аутоиммунного гастрита, показал высокую распространенность ДНК вируса Эпштейна–Барр в слизистой оболочке желудка у детей с хроническим гастритом [20–23]. При этом наличие ДНК вируса Эпштейна–Барр в слизистой

оболочке желудка тесно коррелирует с наличием аутоантител к париетальным клеткам, которые встречаются у детей с хроническим гастритом в 40% случаев (см. рисунок), хотя частота развития аутоиммунного гастрита у детей остается неустановленной и варьирует от 2 до 40%.

Вирус Эпштейна–Барр представляет собой повсеместно распространенный гамма-герпесвирус человека, инфицирование которым вызывает мононуклеоз, лимфому Беркетта, карциному носоглотки, аутоиммунные заболевания и рак желудка. В результате эффективного иммунного контроля большинство вирус-положительных людей переносят вирус как бессимптомную персистирующую инфекцию на протяжении всей жизни. Персистирующая инфекция вызывает злокачественные новообразования в лимфатических и эпителиальных клетках [23, 25].

Таким образом, распространенность аутоиммунного гастрита у детей остается неизученной, как и причины его возникновения, хотя медленно развивающийся процесс приводит к онкологическим трансформациям эпителиальных клеток. При этом инфекция *H. pylori* маловероятно служит причиной этого заболевания, а иммунологические нарушения в слизистой оболочке желудка, сопровождающиеся образованием антител к париетальным клеткам с последующим их разрушением, могут быть обусловлены вирусом Эпштейна–Барр, который имеет выраженный тропизм к эпителиальным клеткам и вызывает значительные иммунные нарушения [23, 26].

Патогенез аутоиммунного гастрита

В основе формирования аутоиммунного гастрита лежит образование антител к париетальным клеткам желудка. Аутоиммунная реакция, опосредованная главным образом Т-лимфоцитами CD4+, приводит к разрушению париетальных клеток и развитию в течение нескольких лет атрофии слизистой оболочки [19]. Мишенью для антител к париетальным клеткам желудка служит желудочная H^+K^+ -АТФаза, называемая протонным насосом, или протонной помпой, потому что белки, входящие в ее состав, переносят соляную кислоту из клеток-продуцентов в просвет желудка [26].

Париетальные клетки продуцируют соляную кислоту, участвующую помимо процессов пищеварения во всасывании железа. Секреция желудочного сока необходима для сольubilизации поступающего в организм железа, т.е. создания условий для его нормального всасывания. Гистопатологические изменения слизистой оболочки желудка, которые сопровождаются разрушением париетальных клеток и их потерей, способствуют снижению желудочной секреции, гипо- или ахлоргидрии, что приводит к нарушению всасывания железа и железодефицитной анемии [19]. У взрослых рефрактерная к лечению железодефицитная анемия может предшествовать началу пернициоз-

ной анемии, развивающейся примерно через 20 лет, и, следовательно, может встречаться у детей.

Кроме соляной кислоты, париетальные клетки продуцируют гликопротеин — внутренний фактор Кастла, который служит кофактором, необходимым для связывания, транспортировки и всасывания в подвздошной кишке витамина B_{12} , играющего решающее значение для эритропоэза и производства миелина. Однако у детей антитела к внутреннему фактору Кастла, обнаруживаемые у взрослых с аутоиммунным гастритом и пернициозной анемией, практически не встречаются [19].

Вследствие разрушения париетальных клеток нарушается образование как соляной кислоты, так и внутреннего фактора Кастла, что ведет к нарушению всасывания железа с развитием железодефицитной анемии и всасывания витамина B_{12} с последующим нарушением эритропоэза и развитием пернициозной анемии. Пернициозная анемия — не единственный симптом заболевания. Витамин B_{12} также имеет решающее значение в производстве миелина, недостаток которого приводит к таким неврологическим расстройствам, как онемение, парестезии, слабость и атаксия, которые могут предшествовать анемии, злокачественная ассоциативная дегенерация спинного мозга [1, 19].

Необходимо концентрировать внимание на том, что заболевание развивается медленно, в течение многих лет. Антитела должны быть стойкими и содержаться в достаточной концентрации, чтобы вместе с аутореактивными Т-клетками CD4+ желудка вызвать местную реакцию и способствовать атрофии слизистой оболочки и разрушению париетальных клеток [19]. До настоящего времени четко не определена динамика концентрации антител к париетальным клеткам в зависимости от времени и патологии заболевания. Однако у больных с тяжелым течением аутоиммунного гастрита исчезновение источника антигена вследствие выраженной атрофии слизистой оболочки приводит к снижению титра антител. Примечательно, что антитела к париетальным клеткам желудка присутствуют также у 2,5–9% здоровых взрослых людей [27].

Клинические проявления аутоиммунного гастрита

Клинически аутоиммунный гастрит часто ассоциируется с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена и сахарный диабет 1-го типа, поэтому может считаться системным заболеванием. В частности, известны осложнения аутоиммунного тиреоидита, отнесенные к категории 3В полигландулярного аутоиммунного синдрома [19]. Однако аутоиммунный гастрит может быть и самостоятельным заболеванием, не связанным с другими иммунопатологическими процессами.

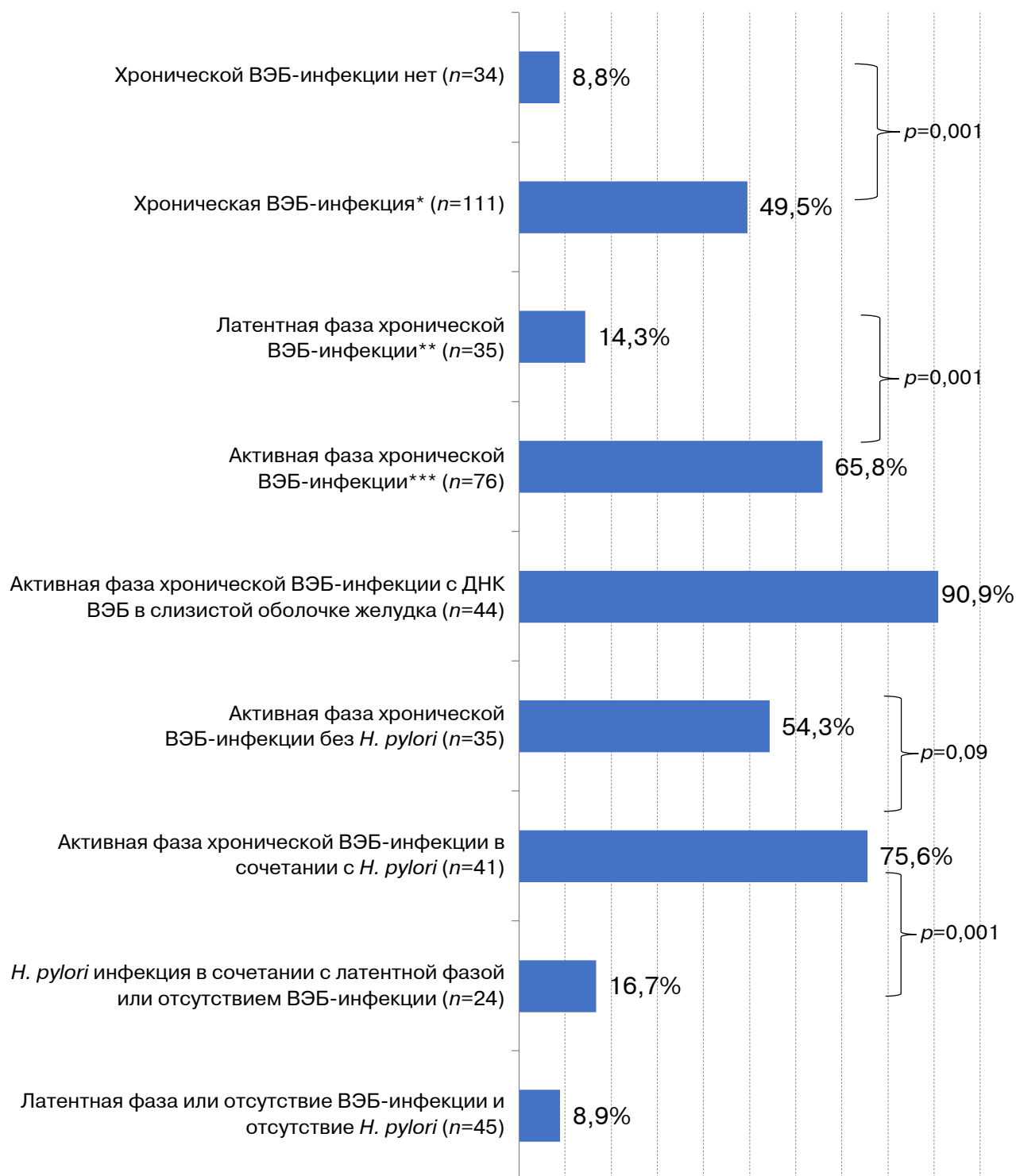


Рисунок. Частота обнаружения аутоантител к париетальным клеткам желудка (в %) в зависимости от инфицированности вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ), активности хронической Эпштейна—Барр-вирусной инфекции и инфицированности *Helicobacter pylori* [20, 27]. Хроническая ВЭБ-инфекция — IgG к ВЭБ, в 4 раза и более превышающие референсные значения [20, 27]. Латентная фаза хронической ВЭБ-инфекции — IgG к ВЭБ, в 4 и более раз превышающие референсные значения и отсутствие специфических ДНК ВЭБ. Активная фаза хронической ВЭБ-инфекции — IgG к ВЭБ, в 4 раза и более превышающие референсные значения и наличие специфических ДНК ВЭБ в слизистой оболочке желудка.

Figure. The frequency of detection of autoantibodies to the parietal cells of the stomach (in %), depending on the infection with the Epstein—Barr virus, the activity of chronic Epstein—Barr virus infection and infection with *Helicobacter pylori* [20, 27].

Chronic EBV infection — IgG to EBV 4 or more times higher than the reference values [20, 27]. Latent phase of chronic EBV infection — IgG to EBV 4 or more times higher than the reference values and the absence of specific EBV DNA. The active phase of chronic EBV infection — IgG to EBV 4 or more times higher than the reference values and the presence of specific EBV DNA in the gastric mucosa.

Клиническая картина аутоиммунного гастрита не связана с какими-либо специфическими признаками или симптомами, характерными для заболеваний желудочно-кишечного тракта. Наиболее частыми начальными проявлениями служат гематологические нарушения (на различные формы анемии приходится 37% случаев), за которыми следует морфологическое подтверждение гастрита (34%). Клинически бессимптомный аутоиммунный гастрит наблюдается у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, а во время дальнейшего наблюдения в большинстве случаев отмечались гематологические изменения, в частности дефицит железа и витамина В₁₂, гипергастринемия [19, 27].

У детей, как и у взрослых, абдоминальные боли более характерны для неаутоиммунного гастрита. Болевой синдром при аутоиммунном гастрите (если имеется) характеризуется длительными болями в животе, которые носят ноющий характер и не имеют определенной локализации. Из диспепсических проявлений для аутоиммунного гастрита, по сравнению с неаутоиммунным гастритом, более характерны изжога, ощущение горечи и/или кислоты во рту, что специфично для гастроэзофагеальных рефлюксов, а также метеоризм, который свидетельствует о нарушении пищеварения. Однако при аутоиммунном гастрите у детей, по сравнению с детьми, имеющими неаутоиммунный гастрит, чаще отмечается синдром хронической неспецифической интоксикации, характеризующийся субфебрилитетом и/или эпизодическими кратковременными немотивированными подъемами температуры тела до фебрильной, а также лимфаденопатией с увеличением преимущественно передне- и/или заднешейной группы лимфатических узлов, может быть гепатолениальный синдром (табл. 1) [24].

Показатели красной крови у 86,2% детей с аутоиммунным гастритом остаются в пределах возрастной нормы. У 13,8% пациентов отмечается железодефицитная анемия легкой степени. Другой, характерный для взрослых симптом аутоиммунного гастрита, — витамин В₁₂-дефицитная анемия — практически отсутствует у детей. Вероятно, это связано с тем, что пернициозная анемия развивается преимущественно при атрофическом гастрите, развивающемся в более старшем, а часто — в пожилом возрасте, тогда как у детей аутоиммунный гастрит имеет доатрофическую стадию [24].

Особенности диагностики аутоиммунного гастрита

Сывороточным маркером и критерием диагностики аутоиммунного гастрита считаются аутоантитела к париетальным клеткам желудка, определяющиеся у 90% пациентов с пернициозной анемией. Циркулирующие антитела к париетальным клеткам в сыворотке могут быть обнаружены с помощью

лабораторных методов, в том числе иммуноферментного анализа, иммунофлуоресценции. Аутоантитела к внутреннему фактору Кастла (продукту париетальных клеток) менее чувствительны и имеются только у 60% пациентов, но более специфичны (98,6%) [19, 27, 28]. Однако у детей антитела к внутреннему фактору Кастла практически не встречаются [19, 24].

Важную роль в диагностике аутоиммунного гастрита играет эндоскопия. Поскольку аутоиммунный гастрит может протекать бессимптомно, эндоскопия с биопсией слизистой оболочки тела и антрального отдела/инцизуры желудка считается «золотым стандартом» диагностики. Классические эндоскопические признаки аутоиммунного гастрита у взрослых включают бледность слизистой оболочки, сглаживание складок, повышенную видимость подслизистых кровеносных сосудов вследствие истончения слизистой оболочки и часто наличие видимой атрофической границы. На ранних стадиях заболевания эндоскопическая картина может быть нормальной [1, 3, 4]. У детей при аутоиммунном гастрите эндоскопическая картина верхнего отдела желудочно-кишечного тракта характеризуется изменениями слизистой оболочки кардии и нижней трети пищевода в виде отека, гиперемии и эрозий. В теле желудка при аутоиммунном гастрите, в отличие от неаутоиммунного гастрита, достоверно чаще выявляются отек, гиперемия, эрозии и узловатость слизистой оболочки. В антральном отделе желудка при аутоиммунном гастрите достоверно чаще встречается узловатость слизистой оболочки. В луковице двенадцатиперстной кишки отек и гиперемия слизистой оболочки при аутоиммунном гастрите определяются достоверно чаще, чем при неаутоиммунном гастрите (табл. 2) [28–30].

Однако эндоскопических данных недостаточно для диагностики аутоиммунного гастрита. Морфологически характерной чертой раннего аутоиммунного гастрита является умеренная лимфоцитарная инфильтрация в средних и глубоких слоях собственной пластинки слизистой оболочки желудка, но гистопатологические исследования, как правило, не выявляют ни заметной деструкции париетальных клеток, ни атрофии. Тем не менее считается, что при классическом аутоиммунном гастрите в антральном отделе желудка имеются минимальные изменения. Наблюдается хроническое воспаление и признаки дистрофии разной степени выраженности как в фундальном, так и в антральном отделах желудка. Часто можно видеть активное воспаление и метаплазию пилорического и кишечного типа, повышенный апоптоз эпителиальных клеток тела желудка. При этом, несмотря на активное воспаление, инфекция *H. pylori* ни в момент исследования, ни в анамнезе не определяется. Гистологическая особенность аутоиммунного гастрита состоит также в гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток,

которые участвуют в образовании соляной кислоты за счет высвобождения гистамина, стимулирующего париетальные клетки [3, 4].

У детей в фундальном отделе желудка отличительной особенностью аутоиммунного гастрита от неауто-

иммунного гастрита является резко и умеренно выраженная дистрофия поверхностного эпителия, более выраженное повышение числа межэпителиальных лимфоцитов в поверхностном эпителии слизистой оболочки, диффузная инфильтрация собственной пла-

Таблица 1. Частота клинических проявлений аутоиммунного гастрита у детей в сравнении с неаутоиммунным гастритом [24]
Table 1. The frequency of clinical manifestations of autoimmune gastritis in children compared with non-autoimmune gastritis [24]

Синдромы и симптомы			Аутоиммунный гастрит (n=58)	Неаутоиммунный гастрит (n=70)	p
Болевой синдром	Характер болей в животе	ноющие боли в животе	30 (51,7%)	59 (84,3%)	<0,001
		боли в животе независимо от приема пищи	12 (41,1%)	19 (32,2%)	<0,7
		боли в животе натощак	4 (13,3%)	15 (25,4%)	<0,3
		боли в животе во время еды	1 (3,3%)	1 (1,7%)	<0,8
		боли в животе после еды	9 (30,0%)	10 (16,9%)	<0,3
		боли в животе через 15–20 минут после еды	6 (20,0%)	10 (16,9%)	<1,0
		боли в животе связаны с физической нагрузкой	2 (6,7%)	2 (3,4%)	<0,9
		боли длительные	23 (76,7%)	31 (52,5%)	<0,05
		боли кратковременные	2 (6,7%)	6 (10,2%)	<0,9
	Локализация болей	в эпигастрии и/или пилородуоденальной	3 (10,0%)	40 (67,8%)	<0,001
		в правом подреберье	13 (43,3%)	9 (15,3%)	<0,01
		неопределенная локализация	14 (46,7%)	10 (16,9%)	<0,01
Диспепсический синдром	отрыжка		13 (22,4%)	17 (24,3%)	<1,0
	изжога		21 (36,2%)	13 (18,5%)	<0,05
	тошнота		20 (34,5%)	27 (38,6%)	<0,8
	рвота		6 (10,3%)	9 (12,9%)	<0,9
	ощущение тяжести в эпигастрии		3 (5,2%)	0	<0,2
	ощущение горечи и/или кислоты во рту		21 (36,2%)	13 (18,5%)	<0,05
	метеоризм		21 (36,2%)	9 (12,9%)	<0,005
	запоры		12 (20,7%)	14 (20,0%)	<1,0
	склонность к поносам		2 (3,4%)	11 (15,7%)	<0,05
Синдром хронической неспецифической интоксикации	эмоциональная лабильность		26 (44,8%)	23 (32,9%)	<0,3
	частые головные боли		19 (32,8%)	20 (28,6%)	<0,8
	раздражительность		19 (32,8%)	20 (28,6%)	<0,8
	слабость		8 (13,8%)	10 (14,3%)	<0,9
	астенизация		25 (43,1%)	24 (34,3%)	<0,5
	субфебрилитет		14 (24,1%)	2 (2,9%)	<0,001
	лимфаденопатия		50 (86,2%)	26 (37,1%)	<0,001

стинки и лимфофолликулярная гиперплазия (табл. 3). Отличительная морфометрическая особенность слизистой оболочки фундального отдела при аутоиммунном гастрите у детей, в отличие от неаутоиммунного гастрита, состоит в более выраженной реакции местной иммунной системы, что проявляется лимфофолликулярной гиперплазией и более значительным увеличением количества межэпителиальных лимфо-

цитов, эозинофилов и плазматических клеток — продуцентов антител, а также в большей выраженности и длительности воспаления. Кроме того, наблюдаются статистически значимое ($p < 0,001$) снижение количества париетальных клеток и их гипертрофия [24, 31].

Подобные изменения обнаруживаются и в антральном отделе желудка у детей с аутоиммунным гастритом: резко и умеренно выраженная дистрофия поверх-

Таблица 2. Частота выявления эндоскопически визуализируемых изменений слизистой оболочки желудка при аутоиммунном гастрите у детей в сравнении с неаутоиммунным гастритом [24, 30]

Table 2. The frequency of detection of endoscopically visualized changes in the gastric mucosa in children with autoimmune gastritis compared with non-autoimmune gastritis [24, 30]

Верхний отдел желудочно-кишечного тракта		Отек и гиперемия	Эрозии и/или язвы	Узловатость слизистой оболочки
Кардия и нижняя треть пищевода	Аутоиммунный гастрит ($n=58$)	46 (79,3%)	21 (36,2%)	—
	Неаутоиммунный гастрит ($n=70$)	35 (50,0%)	3 (18,6%)	—
Фундальный отдел	Аутоиммунный гастрит ($n=58$)	45 (77,6%)	7 (12,1%)	15 (25,9%)
	Неаутоиммунный гастрит ($n=70$)	39 (55,7%)	1 (1,4%)	6 (8,6%)
Антральный отдел	Аутоиммунный гастрит ($n=58$)	58 (100,0%)	9 (15,5%)	26 (44,8%)
	Неаутоиммунный гастрит ($n=70$)	67 (95,7%)	7 (10,0%)	14 (20,0%)
Луковица двенадцатиперстной кишки	Аутоиммунный гастрит ($n=58$)	49 (84,5%)	10 (17,2%)	8 (13,8%)
	Неаутоиммунный гастрит ($n=70$)	39 (55,7%)	12 (17,1%)	9 (12,9%)

Таблица 3. Частота выявления морфологических изменений слизистой оболочки фундального отдела желудка при аутоиммунном гастрите у детей в сравнении с неаутоиммунным гастритом [24, 31]

Table 3. The frequency of detection of morphological changes in the mucous membrane of the fundus of the stomach in children with autoimmune gastritis compared with non-autoimmune gastritis [24, 31]

Морфологические изменения	Аутоиммунный гастрит ($n=58$)	p	Неаутоиммунный гастрит ($n=70$)
Дистрофия поверхностного эпителия слизистой оболочки	58 (100,0%)	$<0,001$	51 (72,9%)
незначительная	13 (22,4%)		15 (21,4%)
умеренная	34 (58,6%)		31 (44,3)
резкая	11 (19,0%)		5 (7,1%)
Повышение числа межэпителиальных лимфоцитов в поверхностном отделе	58 (100,0%)		69 (98,6%)
незначительное	8 (13,8%)	$<0,005$	26 (37,1%)
умеренное	38 (65,5%)		38 (54,3%)
резкое	12 (20,7%)	$<0,05$	5 (7,1%)
Инфильтрация собственной пластинки	58 (100,0%)		63 (90,0%)
поверхностный отдел	33 (56,9%)	$<0,05$	45 (64,3%)
диффузная	25 (43,1%)	$<0,06$	18 (25,7%)
Признаки атрофии и склеротические изменения	7 (12,1%)		4 (5,7%)
Лимфоидная гиперплазия	30 (51,7%)	$<0,001$	13 (18,6)
Поверхностный гастрит	29 (50,0%)		46 (65,7%)
Диффузный гастрит	29 (50,0%)	$<0,04$	21 (30,0%)

Таблица 4. Частота выявления морфологических изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка при аутоиммунном гастрите у детей в сравнении с неаутоиммунным гастритом [24, 31]

Table 4. The frequency of detection of morphological changes in the mucous membrane of the antrum of the stomach in children with autoimmune gastritis compared with non-autoimmune gastritis [24, 31]

Морфологические изменения	Аутоиммунный гастрит (n=58)	p	Неаутоиммунный гастрит (n=70)
Дистрофия поверхностного эпителия слизистой оболочки	57 (98,3%)	<0,001	34 (48,6%)
незначительная	3 (5,2%)		8 (11,4%)
умеренная	28 (48,3%)	<0,005	16 (22,9)
резкая	26 (44,8%)	<0,001	10 (14,3%)
Повышение числа межэпителиальных лимфоцитов в поверхностном отделе	58 (100,0%)		10 (100,0%)
незначительное	4 (6,9%)	<0,016	17 (24,3%)
умеренное	35 (60,3%)		43 (61,4%)
резкое	19 (32,8%)	<0,020	10 (14,3%)
Инфильтрация собственной пластинки	58 (100,0%)		66 (94,3%)
поверхностный отдел	8 (13,8%)	<0,020	28 (40,0%)
диффузная	50 (86,2%)	<0,001	38 (54,3%)
Признаки атрофии и склеротические изменения	25 (43,1%)	<0,002	12 (17,1%)
Лимфоидная гиперплазия	23 (39,7)		20 (28,6%)
Поверхностный гастрит	11 (19,0%)	<0,002	33 (47,1%)
Диффузный гастрит	47 (81,0%)	<0,002	37 (52,9%)

ностного эпителия слизистой оболочки, резкое повышение числа межэпителиальных лимфоцитов, диффузная инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами, достоверно чаще встречающимися склеротическими изменениями (табл. 4) [24, 31].

Известно, что у взрослых аутоиммунный гастрит сопровождается гипо- и ахлоргидрией. Базальная кислотность (рН) тела желудка при аутоиммунном гастрите у детей статистически значимо выше, чем при неаутоиммунном гастрите ($p < 0,004$) [24]. Этот феномен можно объяснить компенсаторной гипертрофией париетальных клеток при снижении их количества, что подтверждается морфологическими и морфометрическими исследованиями биоптатов слизистой оболочки фундального отдела. Это может усиливать продукцию соляной кислоты. Кроме того, при аутоиммунном гастрите у детей атрофия слизистой оболочки желудка наблюдается крайне редко, преимущественно наблюдается доатрофическая стадия гастрита, что также подтверждается при морфологическом исследовании. Вероятно, поэтому не отмечается атрофии желудочных желез и, как следствие, гипо- и ахлоргидрии [24, 31].

Лечение при аутоиммунном гастрите

Лечение детей с аутоиммунным гастритом направлено на предотвращение дефицита железа и/или витамина В₁₂ [19]. Специфические методы лечения не разработаны. При аутоиммунном гастрите в ком-

плексе с другими аутоиммунными заболеваниями проводится лечение основного заболевания, в том числе с использованием иммуносупрессивной терапии. Однако эффективность лечения аутоиммунного гастрита, сопровождающегося активной фазой инфекции, обусловленной вирусом Эпштейна–Барр, повышается при включении в комплекс терапии препаратов интерферона, а при обнаружении в биоптатах слизистой оболочки желудка ДНК вируса Эпштейна–Барр — противогерпесвирусных препаратов [24, 32].

Заключение

Таким образом, нами представлена концепция развития аутоиммунного гастрита у детей, основанная на многолетнем опыте научно-клинического изучения рассматриваемой проблемы. Показано, что диагностика аутоиммунного гастрита, частота развития которого в детском возрасте недооценена, с помощью определения антител к париетальным клеткам желудка, которые служат информативным маркером заболевания, важна из-за возможности неблагоприятных исходов и риска малигнизации. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что антитела к париетальным клеткам имеются у пациентов и с другими аутоиммунными заболеваниями, поэтому такие пациенты нуждаются в особом внимании, чтобы нивелировать риск развития осложнений аутоиммунного гастрита, в том числе пернициозной анемии. Наличие антител к париетальным клеткам

предшествует атрофическим поражениям слизистой оболочки желудка, развивающейся через много лет. Кроме того, антитела к париетальным клеткам имеются примерно у 20% пациентов с инфекцией *H. pylori*, но патогенез девиации иммунного ответа пока неясен.

Рекомендации по гистологическому мониторингу повреждений слизистой оболочки желудка у детей

в настоящее время отсутствуют. Поэтому проводить их целесообразно в соответствии с рекомендациями для взрослых. И, безусловно, нельзя забывать, что аутоиммунный атрофический гастрит и кишечная метаплазия служат предраковыми состояниями, и, хотя крайне редко встречаются в детском возрасте, пренебрегать ими не следует.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hall S.N., Appelman H.D. Autoimmune Gastritis. Arch Pathol Lab Med. 2019; 143(11): 1327–1331. DOI: 10.5858/arpa.2019–0345-RA
- Strickland R.G., Mackay I.R. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. Am J Dig Dis. 1973; 18(5): 426–440. DOI: 10.1007/BF01071995
- Kamada T., Maruyama Y., Monobe Y., Haruma K. Clinical features and endoscopic findings of autoimmune gastritis and resultant gastric tumor. Dig Endosc. 2022; 34(4): 700–713. DOI: 10.1111/den.14175
- Malik T.H., Sayahan M.Y., Al Ahmed H.A., Hong X. Gastric intestinal metaplasia: an intermediate precancerous lesion in the cascade of gastric carcinogenesis. J Coll Physicians Surg Pak. 2017; 27(3): 166–172
- Massironi S., Zilli A., Elvevi A., Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. Autoimmun Rev. 2019; 18(3): 215–222. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.08.011
- Song J.H., Kim S.G., Jin E.H., Lim J.H., Yang S.Y. Risk factors for gastric tumorigenesis in underlying gastric mucosal atrophy. Gut Liver. 2017; 11(5): 612–619. DOI: 10.5009/gnl16488
- Saglietti C., Sciarra A., Abdelrahman K., Schneider V., Karpate A., Nydegger A. et al. Autoimmune gastritis in the pediatric age: an underestimated condition report of two cases and review. Front Pediatr. 2018; 6: 123. DOI: 10.3389/fped.2018.00123
- Rugge M., Genta R.M., Fassan M., Valentini E., Coati I., Guzzinati S. et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a long-term follow-up study of 7436 patients. Am J Gastroenterol. 2018; 113(11): 1621–1628. DOI: 10.1038/s41395–018–0353–8
- Rugge M., Meggio A., Pravadei C., Barbaresi M., Fassan M., Gentilini M. et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients Gut. 2019; 68(1): 11–17. DOI: 10.1136/gutjnl-2017–314600
- Ikuse T., Blanchard T.G., Czinn S.J. Inflammation, Immunity, and Vaccine Development for the Gastric Pathogen *Helicobacter pylori*. Curr Top Microbiol Immunol. 2019; 421: 1–19. DOI: 10.1007/978–3–030–15138–6_1
- Ding S.Z. Global whole family based- *Helicobacter pylori* eradication strategy to prevent its related diseases and gastric cancer. World J Gastroenterol. 2020; 26(10): 995–1004. DOI: 10.3748/wjg.v26.i10.995
- Eusebi L.H., Telese A., Marasco G., Bazzoli F., Zagari R.M. Gastric cancer prevention strategies: a global perspective. J Gastroenterol Hepatol. 2020; 35(9): 1495–1502. DOI: 10.1111/jgh.15037
- Malfertheiner P., Camargo M.C., El-Omar E., Liou J.M., Peek R., Schulz C. et al. *Helicobacter pylori* infection. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):19. DOI: 10.1038/s41572–023–00431–8
- Ihara T., Ihara N., Kushima R., Haruma K. Rapid Progression of Autoimmune Gastritis after *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: A Case Report. Intern Med. 2023; 62(11): 1603–1609. DOI: 10.2169/internalmedicine.0533–22
- Kotera T., Nishimi Y., Kushima R., Haruma K. Regression of Autoimmune Gastritis after Eradication of *Helicobacter pylori*. Case Rep Gastroenterol. 2023; 17(1): 34–40. DOI: 10.1159/000528388
- Sumi N., Haruma K., Urata N. Autoimmune gastritis with rapid development of corporal atrophy found after *H. pylori* eradication therapy, report of a case. I to Chou (Stomach and Intestine) 2019; 54: 1053–1057 (in Japanese, Abstract in English). DOI: 10.11477/mf.1403201789
- Zhang Y., Weck M.N., Schöttker B., Rothenbacher D., Brenner H. Gastric parietal cell antibodies, *Helicobacter pylori* infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013; 22(5): 821–6. DOI: 10.1158/1055–9965.EPI-12–1343
- Demir A.M., Berberoğlu Ateş B., Hızal G., Yaman A., Tuna Kır-saçoğlu C., Oğuz A.S. et al. Autoimmune atrophic gastritis: The role of *Helicobacter pylori* infection in children. Helicobacter. 2020; 25(5): e12716. DOI: 10.1111/hel.12716
- Moreira-Silva H., Silva G., Costa E., Guerra I., Santos-Silva E., Tavares M. et al. Insights Into Pediatric Autoimmune Gastritis: Is There a Role for *Helicobacter pylori* Infection? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019; 68(6): e99–e104. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002278
- Волынец Г.В. Этиологические факторы хронических гастритов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5(3): 15–21. [Volynets G.V. Etiological factors of chronic gastritis in children. Voprosy sovremennoj pediatrii (Moscow). 2006; 5(3): 15–21. (in Russ.)]
- Sarshari B., Mohebbi S.R., Ravanshad M., Shahrokh S., Aghdaei H.A., Zali M.R. Detection and quantification of Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus-6 in stomach frozen tissue of chronic gastritis and gastric cancer patients. Microbiol Immunol. 2022; 66(8): 379–385. DOI: 10.1111/1348–0421.13013
- Zhao K., Zhang Y., Xia S., Feng L., Zhou W., Zhang M. et al. Epstein–Barr Virus is Associated with Gastric Cancer Precursor: Atrophic Gastritis. Int J Med Sci. 2022; 19(5): 924–931. DOI: 10.7150/ijms.71820
- Suzuki Y., Ito S., Nomura K., Matsui A., Kikuchi D., Hoteya S. Multiple Epstein–Barr Virus-associated Gastric Cancers Arising in a Patient with Autoimmune Gastritis. Intern Med. 2023; 62(10): 1459–1466. DOI: 10.2169/internalmedicine.0673–22
- Yu H., Robertson E.S. Epstein–Barr Virus History and Pathogenesis. Viruses. 2023;15(3):714. DOI: 10.3390/v15030714
- Rusak E., Chobot A., Krzywicka A., Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies — diagnostic significance. Adv Med Sci. 2016; 61(2): 175–179. DOI: 10.1016/j.advms.2015.12.004
- Toh B.H. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. Immunol Res. 2017; 65(1): 326–330. DOI: 10.1007/s12026–016–8841–7
- Волынец Г.В. Хронический гастрит у детей. LAP LAMBERT, Германия, 2013; 356. [Volynets G.V. Chronic gas-

- tritis in children. LAP LAMBERT, Germany, 2013; 356. (in Russ.)] ISBN: 978-3-659-35473-1
28. Shah S.C., Piazzuelo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review. *Gastroenterology*. 2021; 161(4): 1325–1332.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.078
 29. Kulak O., Gurram B., Montgomery E.A., Park J.Y. Pediatric autoimmune gastritis: clinical correlates and histologic features. *Hum Pathol*. 2021; 116: 31–38. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.07.002
 30. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л., Мурашкин В.Ю., Блат С.Ф. Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекций *Helicobacter pylori* и Эпштейна–Барр. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7(2): 4–9. [Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikonov E.L., Murashkin V.Yu., Blat S.F. Endoscopically visualized changes in the mucous membrane of the upper digestive tract in children depending on *Helicobacter pylori* and Epstein–Barr infections. *Dokazatel'naya gastroenterologiya* 2018; 7(2): 4–9. (in Russ.)] DOI: 10.17116/dokgastro2018724
 31. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л., Мурашкин В.Ю. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей в зависимости от инфекции *Helicobacter pylori* и Эпштейна–Барр-вирусной инфекции. *Вопросы детской диетологии*. 2018; 16(4): 5–12. [Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikonov E.L., Murashkin V.Yu. Features of morphological changes in the gastric mucosa in children depending on *Helicobacter pylori* infection and Epstein–Barr virus infection. *Voprosy detskoi dietologii*. 2018; 16(4): 5–12. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2018-4-5-12
 32. Волюнец Г.В., Беляев Д.Л., Виноградова Т.В., Мурашкин В.Ю., Бабаянц А.А., Шаповалова Т.Г., Семенов А.В. Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2007; 52(6): 33–39. [Volynets G.V., Belyaev D.L., Vinogradova T.V., Murashkin V.Yu., Babayants A.A., Shapovalova T.G., Semyonov A.V. Approaches to the treatment of autoimmune gastritis in children. *Russian Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2007; 52(6): 33–39. (in Russ.)]

Поступила: 25.09.23

Received on: 2023.09.25

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.