

## РОЛЬ HELICOBACTER PYLORI В ЭТИОЛОГИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И ХРОНИЧЕСКОГО ДУОДЕНИТА – ВСЕ ЛИ ТАК ОДНОЗНАЧНО?

<sup>1</sup> С. Ю. Ермак (ermachok.s@gmail.com), <sup>1</sup> С. А. Ляликов (lalikov@tut.by),

<sup>2</sup> М. Г. Зубрицкий (mihailzubr@mail.ru)

<sup>1</sup> УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

<sup>2</sup> УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро», Гродно, Беларусь

**Введение.** Представители семейства герпесвирусов занимают одно из ведущих мест в этиологии инфекционных заболеваний у взрослых и детей.

**Цель исследования:** выявить частоту встречаемости вируса простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), вируса папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловируса (ЦМВ) и *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в слизистой оболочке (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у пациентов с хроническим гастритом (ХГ) и хроническим дуоденитом (ХД), оценить влияние выявленных инфекций на характер морфологических и иммунологических изменений в СО.

**Материал и методы.** Обследованы 116 пациентов (66 детей и 50 взрослых) с верифицированным ХГ и ХД. Пациентам выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией СО желудка и луковицы ДПК. Основные морфологические параметры оценивали согласно критериям модифицированной Сиднейской системы. Стрептавидин-биотиновым методом в парафиновых срезах биоптатов определяли антигены ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ и ВПЧ. Методом иммуногистохимического типирования при помощи моноклональных антител в СО желудка и ДПК определяли выраженность экспрессии CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+.

**Результаты.** Установлена взаимосвязь между морфологическими, иммунологическими показателями и характером инфицирования СО желудка и ДПК у детей и взрослых.

**Заключение.** У 57% обследованных детей и 64% взрослых в СО желудка и ДПК обнаружены вирусные антигены. ВПГ-1 оказывает влияние на степень выраженности и активности хронического воспаления в СО желудка у детей и взрослых. У пациентов с ХГ и ХД показатели, характеризующие состояние местного иммунитета СО, достоверно связаны с выраженностью экспрессии антигенов изученных вирусов, но не с наличием *H. pylori*.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, хронический дуоденит, вирусы, воспаление, иммуногистохимия, иммунитет, слизистая оболочка.

---

## HELICOBACTER PYLORI PLAYS A ROLE IN THE ETIOLOGY OF CHRONIC GASTRITIS AND CHRONIC DUODENITIS: IS IT THE FINAL STATEMENT?

<sup>1</sup> S. Yu. Yarmak, <sup>1</sup> S. A. Lyalikov, <sup>2</sup> M. G. Zubritsky

<sup>1</sup> Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

<sup>2</sup> Healthcare Institution «Grodno Regional Anatomic Pathology Bureau», Grodno, Belarus

**Background.** The representatives of the herpes family of viruses occupy one of the leading places in the etiology of infectious diseases in adults and children.

**Objective.** To reveal the frequency of occurrence of type 1 and 2 herpes simplex viruses (HSV), Epstein-Barr virus (VEB), human papillomavirus (HPV), cytomegalovirus (CMV) and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in the stomach and duodenum (DD) mucous membrane (MM) in patients with chronic gastritis (CG) and chronic duodenitis (CD), as well as to assess the effect of detected infections on the morphological and immunological changes of mucous membrane.

**Material and methods.** 116 patients (66 children and 50 adults) with verified CG and CD were examined. The patients underwent esophagogastroduodenoscopy (EGDS) with biopsy of the MM of the stomach and duodenal bulb. The main morphological parameters were evaluated according to the criteria of the modified Sydney system. The antigens of HSV-1, HSV-2, VEB, CMV and HPV were detected in the paraffin sections of biopsates by the streptavidin - biotin method. The expression of CD45 +, CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD20 + was assessed by immunohistochemical typing with the help of monoclonal antibodies in the stomach and duodenal MM.

**Results.** The relationship between morphological and immunological parameters and the nature of infection of the stomach and duodenal MM in children and adults was established.

**Conclusion.** The viral antigens were found in the stomach and duodenal MM in 57% and 64% of the examined children and adults respectively. HSV-1 affects the severity and activity of chronic inflammation of the stomach MM in children and adults. The indices that characterize the state of local immunity of the MM in patients with CG and CD were significantly associated with the expression of the antigens of the studied viruses, but not with the presence of *H. pylori*.

**Keywords:** chronic gastritis, chronic duodenitis, viruses, inflammation, immunohistochemistry, immunity, mucosa.

---

### Введение

Открытие в 1983 г. австралийскими учеными R. Warren и B. Marshall микроорганизма *H. pylori* стало переломным моментом во взглядах на природу воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Ранее предполагали, что благодаря бактерицидным свойствам соляной кислоты и лизоцима слизистая оболочка (СО) желудка практически стерильна [1]. Внедрение в гастроэнтерологическую практику современных лабораторных и инструментальных методов диагностики существенно расширило представление об этиологических факторах, а также о патогенетических особенностях развития хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. На сегодняшний день принято считать, что *H. pylori* играет важную роль в патогенезе хронического гастрита (ХГ), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), злокачественных опухолей желудка – аденокарциномы и экстра-нодальной В-клеточной MALT лимфомы [2, 3, 4].

При углубленном микробиологическом исследовании микрофлоры желудка было установлено, что *H. pylori* является только частью микробного пейзажа. У 90% обследованных в СО желудка выявлены лактобактерии, стрептококки, стафилококки, грибы рода *Candida* [5, 6]. Имеются данные, что рецидивы язвенной болезни и обострение ХГ сопровождаются дисбиозом гастродуоденальной зоны, усиливающим язвообразование и воспалительные процессы в СО. При этом *H. pylori* не имеют самостоятельного значения в развитии этих состояний [7]. Более того, у 80% носителей этой бактерии отсутствуют какие-либо клинические проявления заболевания желудка и ДПК, к тому же существует мнение, что *H. pylori* играет важную роль в естественном биоценозе желудка [8].

На протяжении длительного времени считалось, что поражение СО внутренних органов вирусами семейства *Herpesviridae*, в частности ЦМВ, происходит только у лиц с иммунодефицитом. Данное утверждение подкреплено тем фактом, что ЦМВ является одной из наиболее распространенных оппортунистических инфекций у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита, способной вызывать эрозивные и язвенные поражения СО всех отделов пищеварительного тракта [9]. В исследованиях последних лет описаны случаи поражения вирусами СО пищевода, желудка и ДПК у пациентов, не имеющих признаков иммунодефицита [10, 11]. В СО желудка и ДПК у пациентов с ХГ и ХД, язвенной болезнью были обнаружены антигены вирусов простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, ветряной оспы, папилломы человека (ВПЧ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) [12, 13, 14, 15, 16].

Представленная экспертами Киотского гло-

бального консенсуса новая улучшенная классификация гастритов и дуоденитов версии ICD-11 β основана на ведущих этиологических факторах, среди которых наряду с инфекцией *Helicobacter pylori* отдельно выделены вирусные гастриты и вирусные дуодениты [17].

В связи с вышесказанным представляет большой интерес дальнейшее изучение как инфицированности желудочно-кишечного тракта вирусами СО, так и участия этих инфекций в процессе развития и поддержания хронического воспаления.

**Цель исследования:** выявить частоту встречаемости ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ, ВПЧ и *H. pylori* в СО желудка и ДПК у пациентов с ХГ и ХД оценить влияние выявленных инфекций на характер морфологических и иммунологических изменений в СО.

### Материалы и методы

Нами изучен биопсийный материал, полученный в ходе эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у 116 пациентов с морфологически верифицированным ХГ и ХД.

Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия, возраст первой группы от 6 до 17 лет, второй группы – старше 18 лет, верифицированный диагноз ХГ и ХД по данным гистологического исследования и ЭГДС. Критерии невключения: отказ пациента от исследования, отсутствие признаков ХГ и ХД в биоптатах СО по результатам гистологического исследования, хронический эрозивный гастрит, язва желудка и ДПК.

В процессе эндоскопического исследования проводили биопсию 3-х биоптатов СО желудка и ДПК. Гастробиоптаты получали из двух отделов желудка (1 – из антрального отдела, 1 – из тела желудка) и одному образцу из луковицы ДПК. Характеристика состояния СО проводилась путем микроскопического исследования депарафинированных срезов, полученных из биопсийного материала. Фиксация и приготовление парафинированного материала проводились по стандартной методике. Окраска препаратов выполнялась по стандартному методу с использованием гематоксилина и эозина.

Согласно критериям Модифицированной Сиднейской системы, основные морфологические параметры оценивали полуколичественным способом по стандартной визуально-аналоговой шкале как слабые, умеренные, выраженные [18]. Суммарная активность и выраженность воспаления вычислялась путем сложения показателей активности (выраженности) во всех трех биоптатах. *H. pylori* идентифицировали гистологическим методом (окраска по Романовскому-Гимзе) с последующей оценкой степени обсемененности.

Стрептавидин-биотиновым методом в пара-

финовых срезах биоптатов с помощью поликлональных кроличьих антител выявляли антигены ВПГ-1, ВПГ-2 с использованием моноклональных мышиных антител («Дако», Дания) – антигены ВЭБ, ЦМВ и ВПЧ. Степень экспрессии антигенов вирусов оценивали полуколичественно: 0 баллов – нет специфической окраски, 1 балл – слабое окрашивание, 2 балла – умеренное, 3 балла – выраженная окраска. Суммарная экспрессия вирусных антигенов вычислялась путем сложения показателей экспрессии анализируемого вируса во всех трех биоптатах (в баллах).

Методом иммуногистохимического типирования при помощи моноклональных антител («DAKO», Дания) в СО желудка и ДПК определяли выраженность экспрессии CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+. Интерпретацию результатов проводили с использованием количественной системы оценки реакции – процент клеток лимфоидного инфильтрата по отношению к площади стромы. Оценка выполнялась в максимальном количестве неперекрывающихся полей зрения. Суммарный показатель для всех полей вычислялся путём вычисления среднего арифметического. Полученные результаты округлялись до десятков.

Для выполнения поставленной цели все обследуемые были разделены на 2 группы.

Первую группу составили 66 детей (44 девочки и 22 мальчика) в возрасте от 6 до 17 лет, медиана (Me) – 13 лет, нижняя квартиль (Q25) – 11 лет, верхняя квартиль (Q75) – 15 лет.

Вторая группа включала 50 взрослых (25 женщин и 25 мужчин) в возрасте от 26 лет до 71 года, Me – 41,5 лет, Q25 – 35 лет, Q75 – 64 года.

Полученные результаты были обработаны с помощью программы STATISTICA 10.0. Соответствие распределения каждой анализируемой переменной Гауссовскому (нормальному) распределению оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка. При сравнении долей (процентов) использовался метод Фишера (Fisher exact test, «two tailed»). Связи между измеряемыми переменными оценивали методом ранговой корреляции Спирмена (R). Нулевая гипотеза (о нормальности распределения, отсутствии различий между переменными, отсутствии связи между переменными) отвергалась на уровне значимости ( $p > 0,05$ ) для каждого из использованных тестов. Результаты статистического анализа представлены в формате Me (Q25–Q75). Для описания относительной частоты бинарного признака рассчитывался 95% доверительный интервал.

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией и отраженными в ICHGSC, а также в соответствии с нормативными требованиями (Национальный стандарт РБ ГОСТ 16504-81) и законодательством по биомедицинской этике).

## Результаты и обсуждение

У 57% (95% ДИ 45-70) детей и у 64,0% (95% ДИ 49-77) взрослых в СО исследуемых отделов были обнаружены антигены изучаемых вирусов ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что антигены ВЭБ в СО желудка и ДПК выявлялись чаще у взрослых пациентов, чем у детей ( $p = 0,02$ ). Не установлено значимых различий в частоте обнаружения антигенов ВПГ-1, ВПГ-2, ВПЧ, ЦМВ и *H. pylori* в СО сравниваемых групп (табл. 1).

Таблица 1. – Частота выявления антигенов ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ВПЧ, ЦМВ и *H. pylori* в СО желудка и ДПК у представителей разных групп

| Инфекция         | Взрослые |    |       | Дети |    |       | P*      |
|------------------|----------|----|-------|------|----|-------|---------|
|                  | n        | %  | 95%ДИ | n    | %  | 95%ДИ |         |
| ВПГ-1            | 24       | 48 | 34–63 | 29   | 44 | 32–57 | $>0,05$ |
| ВПГ-2            | 21       | 42 | 28–57 | 24   | 36 | 25–49 | $>0,05$ |
| ВЭБ              | 20       | 40 | 26–55 | 13   | 20 | 11–31 | 0,02    |
| ВПЧ              | 17       | 34 | 21–48 | 16   | 24 | 15–36 | $>0,05$ |
| ЦМВ              | 5        | 10 | 3–22  | 4    | 6  | 2–15  | $>0,05$ |
| <i>H. pylori</i> | 27       | 54 | 39–68 | 35   | 53 | 40–65 | $>0,05$ |

Примечание: p\* – Fisher exact test, «two tailed»

В СО пациентов 1-й и 2-й групп преобладала слабая и умеренная степень экспрессии вирусных антигенов (рис. 1 и 2). При этом наблюдалась тенденция к более низкой степени суммарной экспрессии вирусных антигенов у детей – 3,0 (0,00-8,00), чем у взрослых – 5,0 (0,00-14,00) ( $p = 0,055$ ). Среди всех анализируемых вирусов только степень суммарной экспрессии ВЭБ была статистически значимо выше в СО взрослых – 0,0 (0,00-3,00), чем у детей – 0,0 (0,00-1,00),  $p = 0,03$ . Показатели экспрессии антигенов ВПГ-1, ВПГ-2, ВПЧ и ЦМВ в СО взрослых пациентов также выше, чем у детей, однако различия были статистически незначимыми ( $p > 0,05$  во всех случаях сравнений).

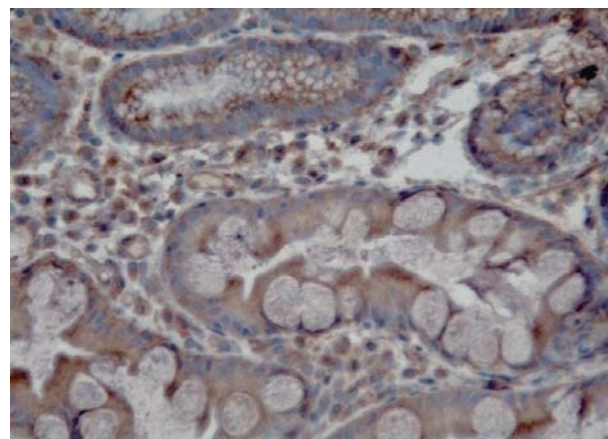


Рисунок 1. – Умеренная экспрессия антигена ВПГ-1 с диффузной локализацией в собственной пластинке СО ДПК,  $\times 200$

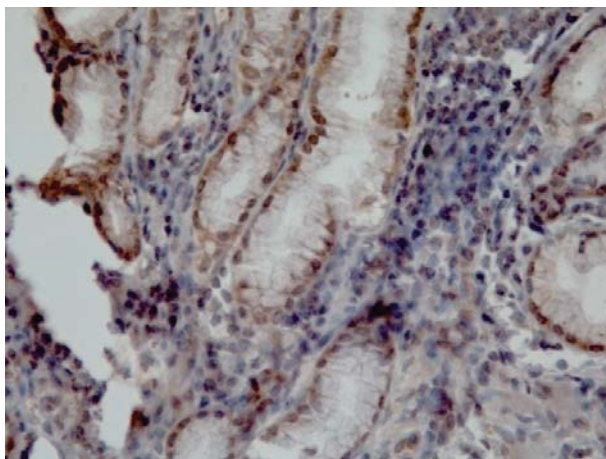


Рисунок 2. – Умеренная экспрессия антигена ВЭБ в СО антрального отдела желудка, преимущественно внутриадерное окрашивание,  $\times 200$

Анализируемые инфекции встречались в СО желудка и ДПК в разных сочетаниях. Наиболее часто обнаруживали бактериально-вирусные ассоциации (табл. 2).

Таблица 2. – Варианты сочетаний инфекционных агентов в СО желудка у детей и взрослых

| Инфекция                   | Взрослые |      |       | Дети |    |       | p*     |
|----------------------------|----------|------|-------|------|----|-------|--------|
|                            | n        | %    | 95%ДИ | n    | %  | 95%ДИ |        |
| H. pylori                  | 4        | 8    | 2-19  | 14   | 21 | 12-33 | p>0,05 |
| H. pylori+ вирусы          | 23       | 46,0 | 32-61 | 21   | 32 | 21-44 | p>0,05 |
| Вирусы                     | 9        | 18   | 9-31  | 17   | 26 | 16-38 | p>0,05 |
| Нет анализируемых инфекций | 14       | 28   | 16-42 | 14   | 21 | 12-33 | p>0,05 |

Примечание: p\* – Fisher exact test, «two tailed»

Сочетанное бактериально-вирусное инфицирование СО у взрослых встречалось достоверно чаще, чем инфицирование только вирусами либо H. pylori (в обоих случаях сравнений p<0,01). У детей отсутствовали статистически значимые различия в частоте выявления анализируемых вариантов инфицирования СО (p>0,05).

При анализе влияния определяемых инфекций на морфологию СО в каждом из исследуемых отделов было установлено наличие достоверных положительных корреляционных связей между интенсивностью экспрессии антигенов ВПГ-1 и степенью мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрации в антральном отделе желудка детей с ХГ (табл. 3). Наличие антигенов ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ, ВПЧ и обсеменение H. pylori не было статистически значимо связано со степенью лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации СО в исследуемых отделах (p>0,05).

Таблица 3. – Связь (R – Spearman correlations) между инфицированностью слизистой желудка, ДПК и выраженностью морфологических изменений у детей

| Признак                     | Отдел  | ВПГ-1  | ВПГ-2 | ВЭБ   | ЦМВ   | ВПЧ   | H. pylori |
|-----------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-----------|
| Нейтрофильная инфильтрация  | тело   | 0,08   | -0,01 | 0,04  | 0,12  | -0,03 | 0,0003    |
|                             | анtrum | 0,24*  | 0,13  | 0,05  | -0,22 | 0,06  | 0,15      |
|                             | ДПК    | 0,04   | -0,01 | 0,02  | -0,12 | 0,004 | 0,03      |
| Мононуклеарная инфильтрация | тело   | 0,22   | 0,13  | 0,15  | -0,04 | -0,11 | 0,07      |
|                             | анtrum | 0,39** | 0,13  | 0,15  | -0,10 | 0,07  | 0,12      |
|                             | ДПК    | -0,06  | -0,02 | 0,009 | -0,19 | 0,02  | -0,02     |

Примечание: \* – p<0,05, \*\* – p<0,001

В группе взрослых пациентов с выраженностью морфологических изменений, обнаруженных при гистологическом исследовании СО желудка и ДПК, достоверно положительно коррелировали показатели инфицированности биопсийного материала ВПГ-1, ВПГ-2 и ВЭБ (табл. 4).

ВПЧ был ассоциирован только с нейтрофильной инфильтрацией и гиперплазией в СО антрального отдела желудка, ЦМВ – с наличием дисплазии в антруме. Обсемененность H. pylori была достоверно связана только с пролиферацией сосудов и дисплазией ДПК.

Следует отметить более высокие значения суммарной нейтрофильной инфильтрации СО у взрослых пациентов – 5,0 (3,00-6,00), в сравнении с показателями данного морфологического признака в СО у детей – 2,0 (1,00-5,00) (p=0,0002). Не выявлено статистически значимых различий по степени мононуклеарной инфильтрации СО между сравниваемыми группами (p>0,05).

Вероятно, вирусы в СО желудка и ДПК активируют мононуклеарные клетки (макрофаги, лимфоциты). Активированные макрофаги и лимфоциты начинают продуцировать провоспалительные цитокины и хемокины, которые индуцируют и поддерживают воспаление, – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8. Выделенные цитокины привлекают из кровеносного русла в очаг воспаления новые лейкоциты, в первую очередь нейтрофилы, – нарастает клеточная инфильтрация тканей.

Установлено, что процентное содержание лимфоцитов с фенотипами CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ в СО желудка и ДПК статистически значимо отрицательно коррелирует с показателями экспрессии вирусных антигенов СО как у детей, так и у взрослых (табл. 5 и 6). У детей наиболее тесная обратная связь наблюдается между характеристиками экспрессии ВПГ-1 и долей CD4+ и CD20+ клеток, а также ВПЧ и лимфоцитами с фенотипом CD45+, CD3+, CD4+. Следует отметить более тесную обратную связь между экспрессией ВПГ-1 в СО желудка и ДПК

Таблица 4. – Связь ( $R$  – Spearman correlations) между степенью инфицированности слизистой желудка, ДПК и выраженностью морфологических изменений у взрослых

| Морфология                  | Отдел  | ВПГ-1   | ВПГ-2   | ВЭБ    | ЦМВ   | ВПЧ    | H. pylori |
|-----------------------------|--------|---------|---------|--------|-------|--------|-----------|
| Нейтрофильная инфильтрация  | тело   | 0,58*** | 0,26    | 0,14   | 0,01  | 0,12   | 0,22      |
|                             | анtrum | 0,43**  | 0,38**  | 0,37** | 0,23  | 0,39** | 0,22      |
|                             | ДПК    | 0,54*** | 0,52*** | 0,23   | 0,04  | 0,10   | 0,01      |
| Мононуклеарная инфильтрация | тело   | 0,31*   | 0,14    | 0,02   | -0,00 | 0,19   | 0,05      |
|                             | анtrum | 0,21    | 0,16    | 0,26   | -0,00 | 0,13   | -0,10     |
|                             | ДПК    | 0,21    | 0,15    | 0,30*  | 0,10  | 0,01   | 0,10      |
| Метаплазия слизистой        | тело   | 0,47*** | 0,23    | 0,13   | 0,17  | 0,09   | 0,08      |
|                             | анtrum | 0,44**  | 0,31*   | 0,20   | 0,15  | 0,14   | 0,26      |
|                             | ДПК    | 0,21    | 0,22    | 0,31*  | -0,11 | 0,07   | 0,20      |
| Атрофия слизистой           | тело   | 0,17    | 0,05    | -0,01  | 0,13  | -0,03  | -0,05     |
|                             | анtrum | 0,34*   | 0,16    | 0,18   | 0,04  | 0,11   | 0,11      |
|                             | ДПК    | -       | -       | -      | -     | -      | -         |
| Гиперплазия слизистой       | тело   | 0,27    | 0,16    | 0,14   | 0,27  | 0,25   | 0,02      |
|                             | анtrum | 0,48*** | 0,31*   | 0,36** | 0,19  | 0,38** | 0,07      |
|                             | ДПК    | 0,40**  | 0,31*   | 0,36** | 0,05  | 0,13   | 0,03      |
| Дисплазия слизистой         | тело   | 0,46*** | 0,30*   | 0,27   | 0,15  | -0,01  | -0,00     |
|                             | анtrum | 0,43**  | 0,37**  | 0,22   | 0,29* | 0,25   | 0,19      |
|                             | ДПК    | 0,72*** | 0,37**  | 0,21   | 0,14  | 0,21   | 0,28*     |
| Пролиферация сосудов        | тело   | 0,63*** | 0,19    | 0,11   | 0,10  | -0,07  | 0,14      |
|                             | анtrum | 0,55*** | 0,19    | 0,14   | 0,12  | -0,00  | 0,11      |
|                             | ДПК    | 0,66*** | 0,37**  | 0,28*  | 0,14  | 0,19   | 0,33*     |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ , «-» – отсутствие в СО изучаемого признака

у взрослых с количеством CD3+, CD4+, CD20+ лимфоцитов.

Таблица 5. – Связь между показателями местного иммунитета и экспрессией вирусных антигенов в СО у детей

| Признак | ВПГ-1    | ВПГ-2   | ВЭБ    | ВПЧ      | ЦМВ   | H. pylori |
|---------|----------|---------|--------|----------|-------|-----------|
| CD45    | -0,06    | -0,26*  | -0,13  | -0,37**  | -0,09 | 0,0001    |
| CD3     | -0,15    | -0,31** | -0,15  | -0,46*** | -0,07 | 0,01      |
| CD4     | -0,29*   | -0,20   | -0,30* | -0,26*   | -0,01 | -0,14     |
| CD8     | -0,12    | -0,10   | -0,21  | 0,01     | -0,21 | -0,06     |
| CD20    | -0,43*** | -0,31*  | -0,19  | -0,19    | -0,08 | -0,06     |

Примечание – \* –  $p \leq 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  (Spearman correlations)

Таким образом, как у детей, так и у взрослых, страдающих ХГ и ХД, показатели, характеризующие состояние местного иммунитета СО, наиболее тесно ассоциированы с выраженностью экспрессии ВПГ-1 и ВПГ-2, причем во всех случаях направленность связей отрицательная: чем ниже экспрессия маркеров Т- и В-лимфоцитов, тем больше количество вирусных антигенов в

эпителиальных клетках. Наличие H.pylori никак не отражается на выраженности нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации СО и уровне экспрессии основных лейкоцитарных антигенов.

Полученные данные хорошо согласуются с современными концепциями барьерной функции слизистой. СО являются основными зонами контакта макроорганизма с микроорганизмами. Резидентные иммунциты СО, если их количество достаточное, эффективно препятствуют инфицированию СО вирусами и бактериями. При снижении местного иммунитета слизистой увеличивается риск инфицирования СО вирусами и появления бактериально-вирусных ассоциаций. Причем, чем ниже количество резидентных лимфоцитов, тем больше инфекции проникает в СО и, соответственно, выше выраженность и активность воспалительного процесса. С возрастом количество бактериально-вирусных ассоциаций увеличивается. Этим можно объяснить различия, выявлен-

Таблица 6. – Связь между показателями местного иммунитета и экспрессией вирусных антигенов в СО у взрослых

| Признак | ВПГ-1    | ВПГ-2  | ВЭБ     | ВПЧ    | ЦМВ     | H. pylori |
|---------|----------|--------|---------|--------|---------|-----------|
| CD45    | -0,32*   | -0,25  | -0,20   | -0,21  | -0,29*  | -0,05     |
| CD3     | -0,43**  | -0,28* | -0,18   | -0,05  | -0,23   | -0,02     |
| CD4     | -0,50*** | -0,30* | -0,39** | -0,26  | -0,15   | -0,19     |
| CD8     | -0,21    | -0,06  | -0,23   | -0,04  | -0,15   | 0,05      |
| CD20    | -0,58*** | -0,24  | -0,11   | -0,009 | -0,37** | 0,11      |

Примечание – \* –  $p \leq 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  (Spearman correlations)

ные у детей и взрослых в отношении связей между инфицированностью СО H.pylori и выраженностью морфологических изменений: у детей достоверные связи отсутствуют, у взрослых – имеются, однако среди взрослых только 8,0% имели моноинфекцию H.pylori, в 46% инфекция была сочетанная, вклад вирусной инфекции мог способствовать появлению достоверных связей у взрослых. Следует также отметить, что исследование значения хеликобактерной инфекции в патогенезе ХГ и ХД без учета вирусного инфицирования СО может приводить к тому, что эф-

фекты вирусного повреждения СО будут приписываться *H.pylori*.

### Выводы

У 57% обследованных детей и 64% взрослых в СО желудка и ДПК обнаружены вирусные антигены как в виде моноинфекции, так и в виде бактериально-вирусных ассоциаций. Частота обнаружения и степень экспрессии антигенов ВЭБ в СО взрослых пациентов, страдающих ХГ и ХД, статистически значимо выше, чем у детей. *H.pylori* с одинаковой частотой выявляется у пациентов обеих возрастных групп, но у взрослых хеликобактериоз в большинстве случаев сочетается с вирусным инфицированием СО.

Наличие ВПГ-1 сопровождается большей выраженностью и активностью хронического воспаления в СО желудка у детей и взрослых. У

взрослых пациентов инфицирование СО ВПГ-1 и ВПГ-2 усиливает выраженность проявлений метаплазии, гиперплазии, дисплазии и пролиферации сосудов, ВЭБ и ВПЧ ассоциированы с активностью воспаления и гиперплазией в слизистых, ЦМВ – с диспластическими изменениями в СО желудка.

У детей наличие в СО желудка и ДПК только *H.pylori* не сопровождается статистически значимыми морфологическими изменениями, у взрослых хеликобактерная инфекция достоверно коррелирует только с пролиферацией сосудов и дисплазией в СО ДПК.

Как у детей, так и у взрослых, страдающих ХГ и ХД, показатели, характеризующие состояние местного иммунитета СО, достоверно связаны с выраженностью экспрессии антигенов изученных вирусов, но не с наличием *H.pylori*.

### References

1. Shcherbakov PL, Korsunsky AA, Isakov VA. Bolezni organov pischevareniya u detej pri helikobakterioze [Diseases of the digestive system in children with *Helicobacter pylori*]. Moscow: Medical Information Agency Ltd; 2011. 224 p.
2. Alfizah H, Noraziah MZ, Chao MY, Rahman MM, Ramelah M. *Helicobacter pylori*: molecular detection of *vacA* gene and vacuolating activity in human gastric adenocarcinoma cells. *Clin. Ter.* 2013;164(4):301-305.
3. Bhandari A, Crowe SE. *Helicobacter pylori* in gastric malignancies. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2012;14(6):489-496.
4. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J. Dig. Dis.* 2012;13:2-9.
5. Cimmerman, JaS. Gastrojenterologija: rukovodstvo [Gastroenterology: guidance]. Moscow: Geotar-media; c2013. Part 1. Chapter 2, Problema hronicheskogo gastrita [The problem of chronic gastritis]; p. 52-77. (Russian).
6. Negreanu L, Assor P, Bumsel F, Metman EH. Infectious gastritis caused by a mixed fungal and bacterial infection. *Endoscopy.* 2006;38(2):E91-92.
7. Chernin VV, Chervinec VM, Bazlov SN. Mesto *Helicobacter pylori* v normomikrobiocenoze i disbakterioze mukoznoj mikroflory jezofagogastroduodenalnoj zony, razvitii jazvennoj bolezni, hronicheskogo gastrita i jezofagita [Place of *Helicobacter pylori* in normomicrobiocenosis and dysbacteriosis of mucous microflora of esophagogastroduodenal zone, development of peptic ulcer, chronic gastritis and esophagitis]. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2016;126(2):79-89. (Russian).
8. Blaser MJ. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. *EMBO Rep.* 2006;7(10):956-960.
9. Rich JD, Crawford JM, Kazanjian SN, Kazanjian PH. Discrete gastrointestinal mass lesions caused by cytomegalovirus in patients with AIDS: report of three cases and review. *Clin. Infect. Dis.* 1992;15(4):609-614.
10. Jazeron JF, Barbe C, Frobert E, Renois F, Talmud D, Brixi-Benmansour H, Brodard V, Andreoletti L, Diebold MD, Leveque N. Virological diagnosis of herpes simplex virus 1 esophagitis by quantitative real-time PCR assay. *J. Clin. Microbiol.* 2012;50(3):948-952.
11. Ogata T, Yoshimura A, Kurihara Y, Unakami M. A case report of cytomegalovirus-associated gastritis in a normal adult. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2002;99(5):483-488.
12. Dudaeva NG, Grechushnikov VB, Bugaeva IO, Tarasova GN. Immunologicheskie i morfologicheskie aspekty diagnostiki infekcii *Helicobacter pylori* i virusov semejstva Herpesviridae [Immunological and morphological aspects of diagnostics of *Helicobacter pylori* infection and Herpesviridae viruses]. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2010;6(2):361-364. (Russian).
13. Krulevskij VA, Petrovskij AN, Anichkov NM, Novikova VP. Hronicheskij gastrit i gerpeticheskie infekcii u lic raznogo vozrasta [Chronic gastritis and herpetic infections in subjects of different ages]. *Arhiv Patologii.* 2010;72(1):33-35. (Russian).
14. Jaroslavceva NG, Grumbkova LO, Tihomirov DS, Ignatova EN, Romanova TJu, Garanzha TA, Tupoleva TA, Filatov FP. PCR-markery virusnyh infekcij pri hronicheskom gastrite u detej [The PCR markers of viral infections under chronic gastritis in children]. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika.* 2014;59(6):54-58. (Russian).
15. Kim JM, Song CW, Song KS, Kim JY. Acute gastritis associated with Epstein-Barr virus infection in a child. *Korean J. Pediatr.* 2016;59(1):68-71.
16. Saxena A, Nath PK, Chand Gh U, Krishnani N, Roshan BM, Husain N. Association of *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus with gastric cancer and peptic ulcer disease. *Scan. J. Gastroenterol.* 2008;43(6):669-674.
17. Sugano K, Tack EJ, Kuipers DY, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353-1367.
18. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996;20(10):1161-1181.

Поступила: 15.05.2017

Принята к печати: 15.06.2017