

**Ю.В. Белоусов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии, Ю.В. Приказчик, к.м.н., Харьковская медицинская академия последипломного образования**

# Современный взгляд на этиологические и патогенетические аспекты хронической гастродуоденальной патологии у детей

**Среди хронических заболеваний пищеварительной системы у детей наиболее часто встречаются хронические заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, что подтверждается многочисленными исследованиями, проведенными в разных странах. Если в 70-е годы XX ст. заболеваемость гастродуоденальной патологией составляла 70-80 случаев на 1000 детей, то в 80-е годы она увеличилась до 120%, а в конце столетия до 160-180%. В настоящее время этот показатель в различных регионах России колеблется в пределах 150-480%. В Украине заболеваемость составляет 100-120%, однако приходится признать, что ее рост, несмотря на все достижения в диагностике и лечении, не может не тревожить и заставляет искать способы снижения не только и не столько в повышении эффективности лечения (прогресс в этом отношении очевиден), сколько в изучении факторов, определяющих этот рост.**

В настоящее время не вызывает сомнения мультифакторная этиологическая природа хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП). Важным фактором, обуславливающим развитие и течение заболевания, является наследственность: в семьях больных детей родители или близкие родственники часто страдают хроническими заболеваниями органов гастродуоденальной зоны. Роль наследственной отягощенности особенно велика при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, которая наследуется по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу, не связанному с полом. По мнению некоторых авторов, отягощенная наследственность прослеживается у 30-70% больных с пептической язвой (ПЯ). Маркерами наследственной отягощенности при ПЯ также являются: 0 (I) группа крови, врожденный дефицит  $\alpha$ -антитрипсина и  $\beta_2$ -микроглобулина, оказывающие защитное действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки и участвующие в процессах репарации; генетически детерминированное увеличение количества обкладочных клеток, которое повышает кислотопroduкцию (конституционально обусловленный гиперсекреторный тип секреции желудка); гиперпепсиногенемия А и С; повышение сывороточной и эритроцитарной холинэстеразы; снижение продукции иммуноглобулина А; нарушение синтеза кишечного компонента щелочной фосфатазы. Есть данные о высокой частоте развития хронического гастродуоденита у лиц с HLA антигеном В7, дуоденальных ПЯ — у пациентов с антигенами А10 и В35, ПЯ желудка — при наличии антигенов В12, В15, В35. Существуют сведения о том, что генетически детерминированными являются частота рецидивирования и сроки рубцевания ПЯ. Также высказывается мнение о генетической детерминированности раннего развития ПЯ в юношеском возрасте. Несмотря на высказывания некоторых авторов в пользу моногенной теории наследования, большинство исследователей придерживается теории полигенного наследования, подразумевающего взаимодействие наследственных и средовых факторов: отягощенная наследственность является «фоном» и формирует предрасположенность к возникновению ПЯ, реализация которой происходит под воздействием на организм неблагоприятных факторов экзогенной природы.

Имеются единичные данные о высокой отягощенной наследственности психосоматическими заболеваниями больных с патологией желудочно-кишечного тракта, что свидетельствует о перспективности исследования влияния отягощенной наследственности психосоматическими и нервно-психическими заболеваниями на возникновение ХГДП у детей.

До недавнего времени существенное, если не основное, значение в возникновении ХГДП придавалось алиментарным факторам. Согласно механической теории Г. Ашова, сосудистой теории Р. Вирхова,

пептической теории Квинке нарушение режима питания, прием неравномерного количества пищи, слишком горячей и холодной пищи, острых приправ и специй, недостаточное пережевывание пищи, еда всухомытку приводят к повреждению почечного эпителия, нарушению кровоснабжения и процессов регенерации, способствуют чрезмерно быстрой эвакуации пищи и повышению агрессивности кислотно-пептического фактора.

Ряд авторов определенное значение в развитии ХГДП отводят раннему искусственному или смешанному вскармливанию детей на первом году жизни.

Вместе с тем существует и противоположная точка зрения на данную проблему. Некоторые авторы полагают, что алиментарный фактор не оказывает существенного влияния на развитие ХГДП. Одно из исследований показало, что жители Кавказа, употребляющие в пищу большое количество острых приправ, болеют ПЯ реже, чем коренное население стран Балтии, предпочитающее молочно-растительную пищу. Ряд ученых отвергают негативную роль алкоголя в развитии ХГДП в целом и ПЯ в частности. Некоторых исследователей не удовлетворяет попытка связать алиментарный фактор с поражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта из-за ее высокой способности к регенерации.

Все эти противоречивые данные о влиянии алиментарных факторов на развитие ХГДП свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса.

В последние годы возрос интерес к пищевой аллергии, ее роли в этиологии и патогенезе ХГДП. Пища, как известно, служит не только пластическим материалом, но и источником потенциальных антигенов. Слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта приходится соприкасаться с большим количеством различных аллергенов, продуктами гидролиза питательных веществ, разнообразной патогенной микрофлорой, поступающей с пищей извне. Клинические исследования последних 20 лет указывают на роль иммунных механизмов в развитии не только ХГДП, но и язвенной болезни. Так, J. Siegel описал появление интенсивной боли в эпигастрии у больных, употребляющих пищу с высоким содержанием аллергенов. У 12 больных с ПЯ и сопутствующими аллергическими заболеваниями только при соблюдении элиминационной диеты, исключающей пищевые аллергены, удалось добиться стойкой ремиссии на протяжении 2,5 года. Помимо этого, было установлено повышенное количество тучных клеток в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки и IgE в плазме крови у больных с ПЯ. Чаше всего увеличение уровня IgE встречается у пациентов с ПЯ, осложненной дуоденогастральным рефлюксом, что объясняется повышенной диффузией пищевых аллергенов через поврежденную детергентами (желчные кислоты, лизолецитин) слизистую оболочку желудка.

Однако, несмотря на существование вышеописанных мнений, в последние два десятилетия в объяснении этиологии ХГДП на безраздельное господство претендует инфекционная теория. Она основана на исследованиях австралийских ученых J.R. Warren и V.J. Marshall (1983), которые не только выделили из слизистой оболочки желудка грамотрицательную бактерию, получившую позднее название *Helicobacter pylori*, но и доказали ее роль в формировании хронического гастрита, ПЯ желудка и двенадцатиперстной кишки. В 1990 г. пилорический хеликобактериоз был включен в Сиднейскую классификацию гастритов как хеликобактерный гастрит (гастрит, ассоциированный с хеликобактериозом, гастрит типа В, активный хронический гастрит).

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах мира, доказали высокую распространенность инфекции *H. pylori* не только среди взрослого населения, но и среди детей. По данным профессора В.Г. Передерия, инфицированность взрослого населения в Украине колеблется в пределах 80-85%. Уже у 9-месячных детей выявляют инвазию *H. pylori*. Инфицированность *H. pylori* 5-6-летних детей в России составляет 40-45%, а к 14-15 годам она достигает уровня взрослых — 65-70%. По данным многих исследований, степень обсеменения у детей школьного возраста в Бельгии в среднем составляет 4,2%, в Италии — 28,9%, на островах Океании — 56%, в Чехии — 63%, в России — 70%, в Бенине — 80,6%, в Индии — 84%, в Албании — 96%. Инфицированность в разных возрастных группах в значительной мере определяется социально-экономическими условиями и регионом проживания. Есть данные о распространенности *H. pylori* в популяции детей разных стран. Так, в Южной Африканской Республике (ЮАР) инфицируется 13,5% детей первых двух лет жизни, а к 5 годам — почти половина детского населения (48,5%). В Германии среди детей первых четырех лет жизни инфицирование *H. pylori* практически не отмечено, а в 5 лет их становится 8,3%. В ЮАР инфицируется 67,3% детей в возрасте 10 лет, а в Германии — 19,4%. В ЮАР инфицированы 84,2% детей в 14 лет, в Германии — 47,2%.

Изучение распространенности *H. pylori* ассоциированных заболеваний в детском возрасте выявило и другие закономерности, среди которых высокая распространенность *H. pylori* у жителей мегаполисов со значительной антропогенной нагрузкой. Существенно различается частота инфицирования в экономически развитых и развивающихся странах, что, возможно, связано с питанием, уровнем медицинского обслуживания и т.п. Для развитых стран, таких как США, Германия, Швеция, Япония, инфицирование в детском возрасте менее типично, хотя с возрастом частота инфицирования увеличивается.

По данным В.А. Исакова и И.В. Домарядского, наиболее уязвимы в отношении инфицирования и дальнейшего развития заболеваний дети из социально-



Ю.В. Белоусов

неблагополучных семей, для которых характерно снижение местного иммунитета, недостаточное питание, несоблюдение правил гигиены, перенаселенность квартир, инфицирование родителей.

Грудное вскармливание претворяет инфицирование *H. pylori*. Доказано *in vitro*, что грудное молоко препятствует прикреплению бактерий к клеткам слизистой оболочки желудка ребенка. В соответствии с исследованиями у детей с коротким (менее 3 мес) периодом грудного вскармливания чаще встречаются инфицированные *H. pylori*. Низкое качество питания детей в более старшем возрасте также играет роль в распространении *H. pylori*. Исследование, проведенное в Колумбии, показало, что среди детей, получавших в соответствии с возрастом надлежащее количество витамина С и бета-каротина, инфицированность *H. pylori* встречалась значительно реже.

*H. pylori* обладает множеством факторов патогенности, позволяющих ей выживать и персистировать в агрессивной среде желудка. Эти факторы условно разделяют на факторы колонизации (подвижность, адгезины, уреазы), факторы персистенции (ферменты, продукты метаболизма, липополисахариды, кокковые формы) и факторы, непосредственно вызывающие заболевание (провоспалительные факторы, фосфолипиды, липополисахариды, вакуолизирующий цитотоксин (VacA), цитотоксин-ассоциированный ген (CagA), перекрестно реагирующие антигены). Несмотря на большую геномную гетерогенность *H. pylori*, большинство штаммов можно разделить на два фенотипа по наличию (I тип) или отсутствию (II тип) экспрессии VacA и CagA. Штаммы II типа в большинстве вызывают развитие хронического гастрита, в то время как штаммы I типа — ПЯ желудка и рак желудка.

Вопрос о том, что обуславливает развитие той или иной формы заболевания, является наиболее сложным и до настоящего времени не решен. Большинство авторов полагает, что ведущая роль принадлежит внутривидовому разнообразию штаммов *H. pylori*. В противовес этому некоторые исследователи высказывают сомнения в существовании «ультраогенных» штаммов *H. pylori*, поскольку не выявлены статистически достоверные различия в фенотипе и генотипе штаммов *H. pylori*, выделенных у больных с ПЯ желудка и хроническим гастритом. Более того, исследования анти-CagA-антител при различных формах *H. pylori* ассоциированной ХГДП показали, что токсигенные штаммы доминируют в этиологии всех форм и встречаются при этой патологии так же часто, как и при ПЯ. Помимо этого, выявлено, что один и тот же штамм *H. pylori* в различных ситуациях проявляет различную патогенность и вирулентность. Следовательно, можно предположить, что, несмотря на токсигенность штамма *H. pylori*, являющуюся важным условием развития патологии, одним этим фактором нельзя объяснить всего многообразие ассоциированных с *H. pylori* заболеваний. Иными словами, *H. pylori* — далеко не единственная и недостаточная причина, обуславливающая развитие более тяжелых форм заболевания.

Ряд авторов полагают, что в развитии той или иной формы ХГДП имеет значение степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка. Но наряду с этим существуют данные Е.А. Корниенко, П.В. Антонова, О.Н. Нажигановой и соавт., показывающие, что при одной и той же обсемененности антрального отдела одни пациенты страдали эрозивным гастродуоденитом, у других же он был поверхностным. То есть активность воспаления и характер поражения слизистой оболочки желудка определяются не столько степенью микробной обсемененности, сколько другими причинами, среди которых рассматривают генетическую предрасположенность и длительность заболевания. Также открыт вопрос о том, когда и при каких условиях *H. pylori* является комменсалом, сапрофитом или паразитом. Данную особенность связывают с генетическими характеристиками конкретного человека и влиянием факторов окружающей среды.

Появились сообщения о возможной роли дополнительных экзогенных и эндогенных факторов в реализации патогенных свойств *H. pylori*. Так, в работах Я.С. Циммермана подчеркивается важная роль психоэмоциональных, психосоциальных факторов и угнетения иммунных механизмов в реализации патогенных свойств *H. pylori*. При этом особое значение в реализации патогенного действия бактерии придается угнетению общего и местного иммунитета, иммунодефицитным состоянием организма. Приверженцы этой точки зрения считают, что патогенное действие *H. pylori* на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки возможно только у той части населения, у которой по разным причинам сформировалась недостаточность защитных механизмов, в первую очередь иммунных. А.С. Луняков и соавт. говорят также о том, что развитие тяжелых форм ХГДП (ПЯ) возможно только в определенных условиях (наследственная предрасположенность и др.) и при сочетанном влиянии *H. pylori* и иммунных нарушений.

Исходя из вышеизложенного, становится очевидной необходимость оценки состояния не только микроорганизма, но и макроорганизма, особенно системы его защитных механизмов и прежде всего роли иммунной системы, определяющей противомикробную резистентность организма и течение репаративных процессов.

Существует комплексная система защиты слизистой оболочки желудка от повреждающего действия *H. pylori*. Она включает физический барьер (муцин, эпителиальный слой, моторика), экзогенные компоненты (пищевые компоненты, антиоксиданты, медикаменты, повышенный рост микроорганизмов, например бактерии рода *Lactobacillus*), соляную кислоту, гастрин, гистамин, белки системы комплемента, острофазовые белки, в частности С-реактивный белок, которые помогают связыванию комплемента и антигенов, фагоцитоз (нейтрофилы, макрофаги), гуморальный (В-лимфоциты, антитела) и клеточно обусловленный иммунитет (Т-лимфоциты, цитокины).

Некоторые исследования свидетельствуют об отсутствии значительных системных изменений показателей иммунитета при ХГДП и демонстрируют превалирование роли местных иммунных нарушений над системными при хроническом хеликобактериозе. Наиболее важное значение придают дефициту IgA, способствующему инвазии и высокой обсемененности *H. pylori*. Этот факт объясняют способностью IgA препятствовать адгезии микроорганизмов, их токсинов, пищевых и бактериальных аллергенов к эпителию слизистой оболочки кишки. В то же время имеются указания на то, что снижение уровня IgA происходит в результате длительной колонизации *H. pylori* у больных с высокой степенью обсемененности, что, в свою очередь,

способствует персистенции хронического воспалительного процесса и существенно влияет на течение болезни.

Другие исследователи указывают на важность системных нарушений иммунитета при хеликобактериозе. Системные иммунологические дисфункции выявлены у 68,6% пациентов с ХГДП. Большинство исследователей констатируют снижение содержания Т-лимфоцитов, преимущественно за счет CD<sup>4+</sup>, реже за счет CD<sup>8+</sup> при рецидиве ПЯ, что свидетельствует об иммунологическом дисбалансе и снижении резистентности организма. Более противоречивы данные о количестве В-лимфоцитов: одни авторы указывают на их увеличение в периферической крови, другие – на отсутствие каких-либо сдвигов, третьи – на уменьшение их количества. Параллельно с количественными изменениями содержания Т- и В-лимфоцитов происходит снижение и их функциональной активности. Обращает на себя внимание неоднородность выявленных при ХГДП изменений в иммунной системе: можно предположить, что если бы дисфункции иммунитета были обусловлены только влиянием *H. pylori*, они имели бы однотипный характер во всех группах больных. Проведенные исследования показали, что иммунный статус пациентов с различными формами *H. pylori* ассоциированной ХГДП имеет существенные отличия.

Таким образом, участие иммунных механизмов в развитии ХГДП признается большинством авторов, однако спорным остается вопрос о специфичности иммунных сдвигов. Также требует дальнейшего изучения вопрос о значении состояния иммунной системы в первичном инфицировании *H. pylori*.

Зарубежные ученые неоднократно предпринимали попытки определения зависимости между стрессом и восприимчивостью к инфекционным болезням. Представляет интерес исследование о влиянии острого стресса на прикрепление *H. pylori* к слизистой оболочке ротовой полости, которая, как предполагается, включена в процесс распространения бактерии. Стрессор вызвал сильное увеличение концентрации sulfo-Lea (которая была недавно идентифицирована как молекула сцепления для *H. pylori*) в слюне, тем самым увеличивая возможность прикрепления *H. pylori*. Эти результаты указывают на прямую зависимость между биохимическими изменениями слюны, вызванными стрессом, и степенью прикрепления *H. pylori* к слизистой оболочке.

Кроме того, в работах некоторых зарубежных исследователей инфекционный и психосоциальный факторы объединяются в единый патогенетический механизм. Суть этой теории сводится к возможности развития любой инфекции (в том числе и «процветания» *H. pylori*) только в условиях сниженного иммунного статуса, который, в свою очередь, находится в тесной зависимости от психоэмоционального состояния индивида. Аналогичные исследования в нашей стране не проводились, имеются лишь единичные указания на определенную роль психоэмоциональных и психосоциальных факторов в реализации патогенных свойств *H. pylori*. Исходя из этой теории, логичнее предположить более значимую выраженность психоэмоциональных факторов у детей с инфицированием *H. pylori* с патологией гастродуоденальной зоны.

Этой теории противоречат исследования, указывающие на большую выраженность комплекса психологических расстройств у больных с ПЯ двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с *H. pylori*. На основании этого была сформулирована гипотеза о наличии минимум двух альтернативных путей патогенеза ПЯ двенадцатиперстной кишки: в первом случае существенным фактором является *H. pylori*, тогда как второй отражает преимущественную значимость психосоматических детерминант. Мы склонны считать, что психоэмоциональные факторы

оказывают одинаковое влияние как на развитие *H. pylori* (+), так и на развитие *H. pylori* (-) ХГДП.

Конечно, значение инфекции *H. pylori* в развитии ХГДП трудно переоценить. Исследования большинства ученых показывают, что 70-75% случаев ПЯ желудка и 82-95% ПЯ двенадцатиперстной кишки ассоциированы именно с этой бактерией. Причиной хронического гастродуоденита в 68-80% случаев и рака желудка в 60-70% также является *H. pylori*. Важным доказательством инфекционной теории явилась и высокая эффективность эрадикационной терапии. По многочисленным данным, рецидивы ПЯ при использовании только антисекреторных препаратов возникают на протяжении первого года у 80% пациентов, а через 1-2 года после окончания лечения – у 100% больных. В то время как после проведения эрадикационной терапии частота рецидивов не превышает 10%.

На фоне безусловных достижений современной гастроэнтерологии, связанных с открытием *H. pylori*, многие вопросы остаются нерешенными либо недостаточно освещенными. До настоящего времени продолжается дискуссия об эпидемиологии *H. pylori* и ее роли в развитии патологии верхнего отдела пищеварительного тракта у детей. В последние годы стали появляться сведения о том, что ПЯ далеко не всегда сопровождается инфекцией *H. pylori*. Эту точку зрения разделяют 30-50% гастроэнтерологов ряда европейских стран. По разным оценкам, количество *H. pylori* (-) ПЯ составляет 13-30%. Некоторые отечественные ученые говорят о значительной роли этой бактерии в развитии эрозивного бульбита, утверждая при этом, что она не оказывает существенного влияния на развитие других форм хронического гастрита и гастродуоденита (поверхностного гастродуоденита, поверхностного диффузного гастрита, гипертрофического гастрита, поверхностного антрального гастрита).

Также обращают на себя внимание противоречия между имеющимися данными об общей инфицированности *H. pylori* в популяции и частотой развития ХГДП, что свидетельствует о наличии других факторов в развитии этой патологии. Как указывалось выше, инфицированность взрослого населения Украины составляет около 80%, детского в зависимости от возраста – 40-70%, что, очевидно, не соответствует современным эпидемиологическим критериям распространенности ХГДП в любом из регионов нашей страны. Кроме того, хеликобактериоз с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин, а ПЯ чаще развивается у мужчин. По мнению некоторых исследователей, признанию преваляющей роли инфекционной теории в развитии ПЯ препятствует ее неполное соответствие критериям триады Коха: *H. pylori* выявляют не у всех больных с ПЯ и экспериментальное заражение этой культурой в ряде случаев не приводило к развитию ПЯ.

Для многих исследователей остается неясным, почему при сходных ситуациях, факторах внешнего воздействия и механизмах патологического процесса у одних лиц формируется ПЯ, а у других – только ХГДП. Но практически все исследователи этой проблемы считают, что ответ кроется в неких особенностях макроорганизма, обуславливающих различие исходов при общих иницирующих моментах.

На наш взгляд, можно предположить, что одной из таких особенностей являются психоэмоциональные характеристики индивида. Участие психологических факторов в этиологии и патогенезе ХГДП является почти общепризнанным. В связи с общей незрелостью адаптационных систем и большей зависимостью от социального окружения дети более уязвимы для воздействия этих факторов. По-видимому, в связи с этим психосоматический генез заболеваний наблюдается у них чаще, чем у взрослых.

В последнее время внимание ученых все больше привлекает проблема влияния социальных факторов на развитие ХГДП. Доказано, что неблагоприятные семейные и другие микро- и макросоциальные факторы влияют на вероятность заболевания. Конечно же, необходимо учитывать, что травматическое воздействие на психику любого внешнего агента, в том числе социального, в значительной степени определяется возрастными, характерологическими и другими особенностями ребенка. От этих психологических факторов зависит степень восприятия и переживания стрессовых событий, что, в свою очередь, предопределяет, станет ли событие стрессовым для конкретной личности. Кроме того, многие исследователи считают одним из факторов, влияющих на развитие ХГДП, количество негативных воздействий, с которыми сталкивается ребенок на протяжении жизни (теория кумулятивной травмы). Они обнаружили, что совокупность последних у детей с ХГДП более значительна по сравнению с этим показателем у детей с неструктивным ХГДП. Однако мы полагаем, что большее значение имеет не количество стрессов и стрессоров в жизни ребенка, а особенности переживания и адаптации к стрессовым событиям.

Важнейшее место в развитии адаптивных возможностей ребенка занимает его семья. Известно, что изменения семейных взаимоотношений, препятствующие развитию индивидуальности ребенка и не позволяющие ему открыто проявлять свои эмоции, делают его уязвимым в отношении эмоциональных стрессов. Особенно чувствительны к нарушениям взаимоотношений младенцы. На расстройстве гармоничного контакта с матерью дети могут реагировать даже остановкой развития. Кроме того, нарушенные внутрисемейные контакты в раннем возрасте, особенно между матерью и ребенком, увеличивают риск развития психосоматических расстройств. В то же время прочная социальная поддержка благотворно сказывается на сопротивляемости стрессам и заболеваниям. Установлено, что среди детей с ХГДП большую часть составляют дети из неполных семей, имеющие конфликты с родителями и сверстниками, а также те, кто находился в условиях неадекватного воспитания. Многие авторы указывают на доминирование гиперпротективного типа воспитания в семьях этих детей.

Таким образом, факторы психоэмоционального дистресса наряду с наследственно обусловленными особенностями ребенка, факторами макро- и микросоциальной сферы способствуют развитию нарушений секреторной и моторной функций желудочно-кишечного тракта, на фоне которых и происходит клиническая манифестация заболевания.

Резкое повышение количества неблагоприятных психологических и социальных воздействий на человека способствует развитию так называемых психосоциальных заболеваний (ПСЗ), являющихся одними из наиболее распространенных среди пациентов общемедицинского профиля. Их частота колеблется от 30% до 57%, при этом среди детей частота ПСЗ выше, чем среди взрослого населения, и составляет 40-68%. К наиболее распространенным ПСЗ относятся расстройства желудочно-кишечного тракта. Психосоматический генез среди детей с гастродуоденальной патологией прослеживается у 40-50% пациентов, что подтверждает роль психосоциальных факторов в развитии этой патологии у детей.

Таким образом, дальнейшее совершенствование профилактических и лечебных мероприятий связано со всесторонним изучением биопсихосоциальной парадигмы гастродуоденальной патологии, многие аспекты которой в настоящее время учитываются недостаточно.