

Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка при персистенции вируса Эпштейна-Барр у детей с хроническим гастритом

Е. П. Ситникова¹, Е. М. Спивак¹, О. М. Манякина²

¹Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, Россия

²Медицинский центр «Здоровье», Ярославль, Россия

Цель — установить влияние персистенции вируса Эпштейна-Барр на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у детей.

Методы исследования. Обследовано 324 ребенка в возрасте 6–16 лет с хроническим гастритом. Анализировали клинико-anamnestические данные, результаты эзофагогастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки желудка, генетического типирования *Hp* с выявлением генов патогенности *VacA*, *CagA*, *IceA*, *BabA*. Персистенцию вируса Эпштейна-Барр определяли по обнаружению его ДНК в материалах гастробиопсии. У 110 больных исследовали титр антител класса G к париетальным клеткам желудка.

Результаты исследования. У детей с хроническим гастритом в 49,1% случаев обнаруживался вирус Эпштейна-Барр в слизистой оболочке желудка. У этих пациентов ее колонизация высокопатогенными штаммами *Hp* выявлялась в 1,8 раза чаще по сравнению с больными, у которых инфицирование данным вирусом отсутствовало. Персистенция вируса Эпштейна-Барр способствовала увеличению выраженности воспаления, появлению признаков неопределенной атрофии слизистой оболочки и у абсолютного большинства детей не сопровождалась повышением титра антител к париетальным клеткам желудка.

Закключение. Персистенция вируса Эпштейна-Барр в слизистой оболочке желудка при хроническом *Hp*-ассоциированном гастрите способствует инфицированию ее высокопатогенными штаммами *Hp* и выраженному воспалению. Не получено данных, указывающих на роль вируса Эпштейна-Барр в формировании атрофического или аутоиммунного гастрита в детском возрасте.

Ключевые слова: хронический гастрит, слизистая оболочка желудка, вирус Эпштейна-Барр, дети

Morphofunctional state of the gastric mucosa in children with chronic gastritis and the persistence of Epstein-Barr virus

E. P. Sitnikova¹, E. M. Spivak¹, O. M. Manyakina²

¹Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia

²Medical Center «Health», Yaroslavl, Russia

The aim is to establish the effect of the persistence of the Epstein-Barr virus on the morphofunctional state of the gastric mucosa in chronic gastritis in children.

Methods. 324 children aged 6–16 years with chronic gastritis were examined. We analyzed clinical and anamnestic data, the results of esophagogastroduodenoscopy with biopsy, genetic typing of *Hp* with the identification of pathogenicity genes *VacA*, *CagA*, *IceA*, *BabA*. The persistence of the Epstein-Barr virus was determined by the detection of its DNA in the materials of gastrobiopsy. The titer of class G antibodies to gastric parietal cells was studied in 110 patients.

The results of the study. In children with chronic gastritis, Epstein-Barr virus was detected in the gastric mucosa in 49.1% of cases. In these patients, its colonization by highly pathogenic *Hp* strains was detected 1.8 times more often than in patients who had no infection with this virus. The persistence of the Epstein-Barr virus contributed to an increase in the severity of inflammation, the appearance of signs of indefinite atrophy of the mucous membrane and in the absolute majority of children was not accompanied by an increase in the titer of antibodies to the parietal cells of the stomach.

Conclusion. The persistence of Epstein-Barr virus in the gastric mucosa in chronic *Hp*-associated gastritis contributes to its infection with highly pathogenic *Hp* strains and severe inflammation. No data have been obtained indicating the role of Epstein-Barr virus in the formation of atrophic or autoimmune gastritis in childhood.

Keywords: chronic gastritis, gastric mucosa, Epstein-Barr virus, children

Для цитирования: Е.П. Ситникова, Е.М. Спивак, О.М. Манякина. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка при персистенции вируса Эпштейна-Барр у детей с хроническим гастритом. Детские инфекции. 2022; 21(2):34-37. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-34-37

For citation: E.P. Sitnikova, E.M. Spivak, O.M. Manyakina. Morphofunctional state of the gastric mucosa in children with chronic gastritis and the persistence of the Epstein-Barr virus. Detskie Infektsii=Children Infections. 2022; 21(2):34-37. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-2-34-37

Информация об авторах:

Ситникова Елена Павловна (Sitnikova E., MD), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; sep.med@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-9025-974X

Спивак Евгений Маркович (Spivak E., MD), д.м.н., профессор кафедры педиатрии № 1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; spivak58@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8770-1007

Манякина Ольга Михайловна (Manyakina O.), заведующая гастроэнтерологическим отделением медицинского центра «Здоровье», Ярославль; omanyakina5135@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2057-2711

В последние годы появились публикации, в которых обсуждается роль герпесвирусов в развитии воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Наибольший интерес в данном контексте вызывает вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), относящийся к 4 типу семейства *Herpesviridae*. ВЭБ инфицирова-

но до 95% населения планеты [1], и он достаточно часто обнаруживается в СОЖ [2]. В результате ряда исследований было установлено, что персистенция ВЭБ при хроническом гастрите приводит к увеличению выраженности и активности воспаления СОЖ у детей и подростков. Однако, в отношении влияния

ВЭБ на ее морфофункциональное состояние остается много дискуссионных вопросов. В частности, существуют противоречивые данные о его роли в формировании атрофического и аутоиммунного гастрита в детском возрасте. Это диктует необходимость дальнейшего изучения ВЭБ-инфекции при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Цель работы — установить влияние персистенции вируса Эпштейна-Барр на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у детей.

Материалы и методы исследования

В течение 2009—2019 гг. в условиях гастроэнтерологического стационара обследовано 324 пациента с хроническим гастритом (ХГ) в возрасте 6—16 лет, в том числе 148 мальчиков и 176 девочек. Дизайн работы предусматривал оценку клинко-анамнестических данных, эзофагогастродуоденоскопию с биопсией СОЖ, диагностику пилорического хеликобактериоза по наличию *Helicobacter pylori* (Hr) в гистологическом материале или нахождению в нем ДНК инфекта с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). У 172 пациентов проводили генетическое типирование Hr с выявлением основных факторов патогенности: гена вакуолизирующего цитотоксина A (VacA), цитотоксин-ассоциированного гена A (CagA), генов цитотоксичности IceA и blood-group-

associated binding adhesin (BabA). Персистенцию ВЭБ определяли по обнаружению ДНК вируса в гастробиоптатах. Для оценки структуры генома Hr и наличия ВЭБ в СОЖ применяли метод ПЦР с использованием наборов фирмы «ДНК-Технологии». Морфологическое исследование СОЖ проводили в соответствии со стандартной визуально-аналоговой шкалой. У 110 больных исследовали титр антител класса G к париетальным клеткам желудка методом иммуноферментного анализа (наборы фирмы «Orgentec», Германия).

Математическая обработка цифрового материала проведена с помощью программы StatPlus 2009. Вычисляли средние значения показателей (M), их ошибки (m), среднеквадратическое отклонение (SD). Вариационные ряды проверяли на соответствие закону нормального распределения (признак Шапиро-Уилка), в зависимости от его результатов применяли критерии Стьюдента или Манна-Уитни. Достоверность различий относительных величин (%) определяли с использованием углового преобразования Фишера.

Результаты и их обсуждение

У абсолютного большинства детей (84,6%) диагностирован Hr-ассоциированный ХГ; персистенция ВЭБ обнаружена в 49,1% случаев. При генетическом типировании Hr выявлено, что высокопатоген-

Таблица 1. Выраженность воспаления слизистой оболочки желудка у детей с Hr-ассоциированным гастритом при персистенции вируса Эпштейна-Барр (%)

Выраженность воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка/ The severity of the inflammatory process in the gastric mucosa	Персистенция ВЭБ/ Persistence EBV		Персистенция высокопатогенных штаммов Hr/ Persistence of highly pathogenic strains Hr	
	Нет (-)	Есть (+)	Нет (-)	Есть (+)
Тело желудка/Stomach body				
Воспаление отсутствует/ There is no inflammation	30,1	9,4***	32,7	17,2
Незначительное/Insignificant	49,3	28,1***	50,3	20,8***
Умеренное/Moderate	7,1	34,3***	14,6	36,7***
Выраженное/Severe	3,5	28,2***	2,4	25,3***
Антральный отдел/Antrum				
Воспаление отсутствует/ There is no inflammation	7,8	1,9*	19,6	2,7*
Незначительное/Insignificant	46,7	16,1***	49,4	15,9***
Умеренное/Moderate	27,8	24,1	22,8	37,6
Выраженное/Severe	7,7	57,9***	8,2	43,8***

* — $p < 0,05$; *** — $p < 0,005$

Таблица 2. Результаты исследования уровня антител к париетальным клеткам желудка у детей с хроническим Нр-ассоциированным гастритом

Table 2. Results of the study of the level of antibodies to the parietal cells of the stomach in children with chronic Нр-associated gastritis

Показатель/Indicator	Персистенция ВЭБ/ Persistence EBV	
	Нет (-)	Есть (+)
Титр антител к париетальным клеткам, ед/мл Titer of antibodies to parietal cells, units/ml	4,5 ± 0,6	5,7 ± 0,8
% детей с повышением титра антител % of children with increased antibody titer	10,2	12,9

значимых межгрупповых различий нет, $p > 0,05$

ные штаммы бактерии колонизировали СОЖ у ВЭБ-положительных пациентов в 1,8 раза чаще, чем у ВЭБ-отрицательных (35,9% и 20,2% соответственно, $p < 0,05$).

В результате ряда исследований установлено, что наиболее выраженные морфологические изменения СОЖ регистрируются при бактериально-вирусном коинфицировании (Нр + ВЭБ). Это проявляется дистрофией поверхностного эпителия, диффузной инфильтрацией собственной пластинки, лимфофолликулярной гиперплазией СОЖ, увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов как в фундальном, так и в антральном отделах желудка, усилением внутриэпителиальной лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации СОЖ [4, 5, 6]. Степень повреждения слизистой оболочки прямо зависит от степени обсеменения и спектра микроорганизмов, присутствующих в очаге воспаления [7, 8].

При оценке патоморфологической картины СОЖ нами установлено, что персистенция ВЭБ сопровождается увеличением выраженности воспалительного процесса. При генетическом типировании Нр выявлено, что высокопатогенные штаммы бактерии колонизировали СОЖ у ВЭБ-положительных пациентов в 1,8 раза чаще, чем у ВЭБ-отрицательных (35,9% и 20,2% соответственно, $p < 0,05$), при этом степень колонизации высокопатогенными штаммами Нр была значительно выше в антральном отделе желудка (табл. 1). Увеличение числа высокопатогенных штаммов при сочетании Нр инфекции и ВЭБ можно объяснить иммуносупрессией вследствие длительной персистенции как вирусного, так и бактериального агента в СОЖ.

Появление атрофических изменений в СОЖ является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении риска развития аденокарциномы желудка [9]. Влияние персистенции ВЭБ на возникновение атрофии СОЖ у детей практически не изучено. Имеются данные, что у ВЭБ и Нр-положительных пациентов дет-

ского возраста она выявляется чаще, чем при отсутствии ВЭБ [10]. Мы регистрировали такую же закономерность. Так при наличии ВЭБ в СОЖ, морфологические признаки атрофии в теле желудка обнаружены в 13%, в антральной области в 67% случаев против 4% и 41% у ВЭБ-отрицательных больных ($p < 0,01$). У 80% детей с ХГ атрофия соответствовала дефиниции «начальная». Динамическое наблюдение с повторными морфологическими исследованиями через 6 и 12 месяцев позволило установить, что ее признаки подвергались обратному развитию или исчезали по мере снижения выраженности и активности воспаления. Следовательно, такая атрофия не является истинной, связана со смешанной клеточной инфильтрацией и отеком СОЖ, поэтому рассматривается как неопределенная или ложная [10, 11, 12].

У детей с ВЭБ-ассоциированным ХГ некоторыми авторами выявлено повышение титра антител к париетальным клеткам желудка (АПКЖ), на основании чего делается заключение о наличии у таких больных аутоиммунного гастрита [7]. Однако, этот признак без учета клинико-анамнестических и морфологических данных не может рассматриваться в качестве диагностического критерия аутоиммунного поражения СОЖ [8].

По нашим данным, у детей с Нр-ассоциированным хроническим гастритом повышение уровня АПКЖ выявлялось в 7,7% случаев, при этом отсутствовали какие-либо клинические, эндоскопические или морфологические симптомы, дающие основание для постановки диагноза «аутоиммунный гастрит». Процент детей, у которых концентрации АПКЖ были выше референсных значений, практически одинаков у ВЭБ-положительных и ВЭБ-отрицательных пациентов. Также не было достоверных различий в титре АПКЖ (табл. 2).

Заключение

Персистенция вируса Эпштейна-Барр в слизистой оболочке желудка при хроническом Нр-ас-

социированном гастрите обнаруживается у 49,1% детей. Она сопровождается увеличением частоты выявления высокопатогенных штаммов Нр, выраженного воспаления и неопределенной атрофии, с большей частотой определяющихся в антральном отделе желудка. Присутствие данного инфекта у абсолютного большинства пациентов не вызывает повышения плазменного уровня антител к париетальным клеткам желудка, а также появления морфологических признаков аутоиммунного гастрита и, следовательно, не может рассматриваться в качестве причины формирования этого заболевания в детском возрасте.

Литература/References:

1. Понежаева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И. Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна-Барр. Реферативный медицинский журнал. 2019; 10:36–41.
[Ponezhaeva Zh.B., Grishaeva A.A., Popova T.I. Clinical forms of Epstein-Barr viral infection. *Referativnyj Medicinskij Zhurnal=Abstract Medical Journal*. 2019; 10:36–41. (in Russ.).]
2. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л., Мурашкин В.Ю. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей в зависимости от инфекций *Helicobacter pylori* и Эпштейн-Барр-вирусной инфекции. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(4):5–12.
[Volynets G.V., Havkin A.I., Nikonov E.L., Murashkin V.Ju. Features of morphological changes of the gastric mucosa in children depending on *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus infections. *Voprosy Detskoj Ddietologii=Questions of Children's Dietetics*. 2018; 16(4):5–12. (in Russ.). DOI: 10.20953/1727-5784-2018-4-5-12].
3. Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Никонов Е.Л. и др. Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекции *Helicobacter pylori* и Эпштейна-Барр. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7(2):4–9.
[Volynets G.V., Havkin A.I., Nikonov E.L. i dr. Endoscopically visualized changes in the mucous membrane of the upper digestive tract in children, depending on the infection of *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr. *Dokazatel'naja Gastrojenterologija=Evidence-based Gastroenterology*. 2018; 7(2):4–9. (in Russ.). DOI 10.17116/dokgastro2018724].
4. Долгалева И.В., Карева Е.Н., Лялюкова Е.А., Павлова Н.В. Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии. Лечащий врач. 2021; 24(2): 30–34.
[Dolgaleva I.V., Kareva E.N., Ljaljukova E.A., Pavlova N.V. Chronic gastritis: from the histological protocol to the justification of etiopathogenetic therapy. *Lechashhij Vrach=The Attending Physician*. 2021; 24(2):30–34. (in Russ.). DOI: 10.26295/OS.2021.76.84.006].
5. Kartika A.V., Lizasa H., Ding D. et al. Application of biopsy samples used for *Helicobacter pylori* urease test to predict Epstein-Barr virus-associated cancer. *Microorganisms*. 2020; 8(6):923.
Doi.org/10.3390/microorganisms8060923
6. Сидоркин А.О. Многофакторный анализ оценки наличия и степени выраженности атрофического гастрита. Медицинский академический журнал. 2010; 2(10): 64–68.
[Sidorkin A.O. Multifactorial analysis of the assessment of the presence and severity of atrophic gastritis. *Medicinskij Akademicheskij Zhurnal=Medical Academic Journal*. 2010; 2(10):64–68. (in Russ.).]
7. Матошина И.В., Ливзан М.А., Саламакина О.Ф. Хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* и вирусом Эпштейна-Барр. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 12 (112): 74–78.
[Matoshina I.V., Livzan M.A., Salamahina O.F. Chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2014; 12(112):74–78. (in Russ.).]
8. Дубская Е.Е., Афанасенкова Т.Е. Частота выявления герпесвирусной инфекции у больных с язвенной болезнью желудка, индуцированной *Helicobacter pylori*, в зависимости от проводимой терапии. Международный научно-исследовательский журнал. 2020; 12(102), часть 2:129–132.
[Dubskaya E.E., Afanasenkova T.E. The frequency of detection of herpesvirus infection in patients with gastric ulcer induced by *Helicobacter pylori*, depending on the therapy. *Mezhdunarodnyi Nauchno-issledovatel'skij Zhurnal*. 2020; 12 (102), part 2:129–132. (in Russ.).]
9. Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии. 2013; 11(2):63–65.
[Levit R.M., Spivak E.M., Nadezhin A.S., Akkuratova I.S. On the issue of atrophic gastritis in childhood. *Voprosy Detskoj Dietologii=Questions of Children's Dietetics*. 2013; 11(2):63–65. (in Russ.).]
10. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об атрофии слизистой оболочки желудка у детей и подростков. Вопросы детской диетологии. 2015; 13(4):38–45.
[Spivak E.M., Levit R.M. Modern ideas about atrophy of the gastric mucosa in children and adolescents. *Voprosy Detskoj Dietologii=Questions of Children's Dietetics*. 2015; 13(4):38–45. (in Russ.).]
11. Волюнец Г.В., Хавкин А.И. Инфекционные маркеры и аутоантитела к париетальным клеткам желудка при хроническом гастрите у детей. Журнал инфектологии. 2017; 9(1): 49–50.
[Volynets G.V., Havkin A.I. Infectious markers and autoantibodies to the parietal cells of the stomach in chronic gastritis in children. *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology*. 2017; 9(1):49–50. (in Russ.).]
12. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об аутоиммунном гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(1):25–29.
[Spivak E.M., Levit R.M. Modern ideas about autoimmune gastritis in childhood. *Voprosy Detskoj Ddietologii=Questions of Children's Dietetics*. 2017; 15(1):25–29. (in Russ.). DOI: 10.20953/1727-5784-2017-1-25-29].

Статья поступила 20.12.21

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence of a conflict of interest, financial support, which should be reported.