

Морфологические особенности хронических вирусассоциированных гастритов и дуоденитов

С. Ю. Ермак¹, С. А. Ляликов¹, М. Г. Зубрицкий²

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

²УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро», г. Гродно, Республика Беларусь

Morphological features of chronic virus-associated gastritis and duodenitis

S.Yu. Yermak¹, S.A. Lyalikov¹, M.G. Zubritsky²

¹ Medical institution «Grodno State Medical University», Grodno, Republic of Belarus

² Medical institution «Grodno regional department of pathology», Grodno, Republic of Belarus

Цель исследования. Оценить частоту встречаемости вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), вируса папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловируса (ЦМВ) и *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в слизистых оболочках (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у больных хроническим гастритом и хроническим дуоденитом разного возраста, а также проанализировать связь между морфологическими показателями и характером инфицирования СО.

Материал и методы. В исследование были включены 116 пациентов (66 детей и 50 взрослых) с верифицированными хроническим гастритом и хроническим гастродуоденитом.

Всем пациентам выполнена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией СО желудка и луковицы ДПК.

Aim of investigation. To estimate the prevalence rate of Herpes simplex virus type 1 and 2 (HSV-1 and HSV-2), Epstein–Barr virus (EBV), human papillomavirus (HPV), cytomegalovirus (CMV) and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in the stomach and duodenal mucosa of patients with chronic gastritis and chronic duodenitis of different age, and to analyze the correlation between morphological scores and pattern of mucosa infection.

Material and methods. The original study included 116 patients (66 children and 50 adults) with the verified chronic gastritis and chronic gastroduodenitis.

All patients underwent upper endoscopy with biopsy of the stomach and duodenal mucosa. Biopsy samples were processed by the standard technique with hematoxyline and eosine staining of sections. The basic morphological features were estimated by semiquan-

Ермак Сергей Юрьевич — кандидат медицинских наук, ассистент 1-й кафедры детских болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет». Контактная информация: ermachok.s@gmail.com; 230015, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80, 1-я кафедра детских болезней.

Yermak Sergey Yu. — MD, assistant-professor, chair of pediatrics #1, Grodno State Medical University. Contact information: ermachok.s@gmail.com; 230015, Republic of Belarus, Grodno, Gorkogo St., 80, Chair of pediatrics #1.

Ляликов Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и иммунологии УО «Гродненский государственный медицинский университет». Контактная информация: lalikov@tut.by; 230015, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80, кафедра клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии.

Lyalikov Sergey A. — MD, PhD, professor, head of the chair of clinical laboratory diagnostics and immunology, Grodno State Medical University. Contact information: lalikov@tut.by; 230015, Republic of Belarus, Grodno, Gorkogo St., 80, chair of clinical laboratory diagnosis, allergology and immunology.

Зубрицкий Михаил Григорьевич — кандидат медицинских наук, главный внештатный патологоанатом, начальник УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро». Контактная информация: 230030, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. БЛК д. 52.

Zubritsky Mikhail G. — MD, chief extraordinary pathologist, the head of Grodno regional department of pathology. Contact information: 230030, Republic of Belarus, Grodno, BLK, St., 52.

Поступила: 22.11.16 / Received: 22.11.16

Биоптаты обрабатывали по общепринятой методике, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Основные морфологические параметры оценивали полуколичественным способом согласно критериям «Модифицированной Сиднейской системы». Диагностику *H. pylori* проводили гистологически с использованием окраски полученного материала по Романовскому–Гимзе. Стрептавидин-биотиновым методом в парафиновых срезах биоптатов определяли антигены ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ и ВПЧ.

Результаты. Установлена взаимосвязь морфологических показателей и характера инфицирования СО желудка и ДПК у детей и взрослых.

Выводы. У 57% обследованных детей и 64% взрослых в СО желудка и ДПК обнаружены вирусные антигены. ВПГ-1 оказывает влияние на степень выраженности и активность хронического воспаления в СО желудка у детей и взрослых.

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

titative method according to modified Sydney system. *Helicobacter pylori* infection was diagnosed by histological method i.e.: Romanovsky–Gimza stain of biopsy samples. HSV-1, HSV-2, EBV, CMV and HPV antigens were determined by streptavidin-biotin method in paraffin sections.

Results. Pathological scores of the stomach and duodenal mucosa are related to the pattern of infection in children and adults.

Conclusions. Virus antigens were found in 57% of the studied children and 64% of adults in stomach and duodenal mucosa. Presence of HSV-1 infection alters of the severity and activity of chronic inflammation in stomach mucosa in children and adults.

Key words: chronic gastritis, chronic duodenitis, viruses, inflammation, immunohistochemistry, mucosa.

Для цитирования: Ермак С.Ю., Ляликов С.А., Зубрицкий М.Г. Морфологические особенности хронических вирусассоциированных гастритов и дуоденитов. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(2):19-26.
DOI:

For citation: Yermak S.Yu., Lyalikov S.A., Zubritsky M.G. Morphological features of chronic virus-associated gastritis and duodenitis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(2):19-26.
DOI:

Введение

Герпетическая инфекция — одна из наиболее распространенных и плохо контролируемых вирусных инфекций человека и многогранная медико-социальная проблема для здравоохранения. [1].

Представители семейства герпес-вирусов занимают одно из ведущих мест в этиологии инфекционных заболеваний у взрослых и детей. Это обусловлено их повсеместным распространением, способностью после первичного инфицирования в детском возрасте пожизненно персистировать в организме и реактивироваться под влиянием различных провоцирующих факторов. Полиморфизм клинических проявлений, склонность к хроническому течению, различные пути передачи создают трудности в борьбе с данной патологией [2].

В последние годы в научно-практической литературе активно ведется дискуссия о роли герпетической инфекции в формировании хронической соматической патологии во всех возрастных группах [3, 4]. Обсуждается вклад вирусов в патогенез хронических воспалительных и онкологических заболеваний *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). В *слизистых оболочках* (СО) желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) пациентов с *хроническим гастритом* (ХГ), *хроническим дуоденитом* (ХД) и язвенной болезнью были

обнаружены антигены *вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов* (ВПГ-1 и ВПГ-2), *вируса ветряной оспы, вируса папилломы человека* (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (16-й и 18-й типы), *цитомегаловируса* (ЦМВ) [5–9].

Особое внимание уделяется изучению *вируса Эпштейна–Барр* (ВЭБ) и его роли в патогенезе рака желудка [10, 11]. Установлена *этиологическая роль ВЭБ-инфекции в развитии аутоиммунного гастрита у детей* [12]. Описаны случаи развития острого гастрита, а также язвы желудка и ДПК, ассоциированных с ВЭБ [13, 14].

Представленная экспертами Киотского глобального консенсуса новая улучшенная классификация гастритов и дуоденитов версии ICD-11 основана на ведущих *этиологических факторах*, среди которых отдельно выделены *вирусные гастриты и вирусные дуодениты* [15].

Все изложенное служит обоснованием необходимости проведения исследований для оценки связи инфицирования вирусами и ассоциациями вирусов с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) с морфологическими изменениями в СО.

Цель исследования — определить частоту встречаемости ВПГ-1, ВПГ-2, ВПЧ, ВЭБ, ЦМВ и *H. pylori* в СО желудка и ДПК у больных ХГ и ХД разного возраста, а также проанализировать связи между морфологическими показателями и характером инфицирования СО.

Материал и методы исследования

Нами изучен биопсийный материал, полученный при выполнении *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) у 116 пациентов с морфологически верифицированными ХГ и ХД.

Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия пациента, возраст пациентов первой группы 6–17 лет, второй группы более 18 лет, диагноз ХГ и ХД, верифицированные результатами 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 трех биоптатов СО желудка и ДПК. Гастробиоптаты получали из двух отделов желудка (один – из антрального отдела и один – из тела желудка) и один образец – из луковицы ДПК. Оценку состояния СО проводили путем микроскопического исследования депарафинированных срезов, полученных из биопсийного материала. Фиксацию и приготовление парафинированного материала осуществляли по стандартной методике. Для фиксации использовали 10% раствор формалина. Окраску препаратов проводили стандартным методом 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 [16]. Суммарную активность и выраженность воспаления определяли путем сложения показателей активности (выраженности) во всех трех биоптатах. *H. pylori* идентифицировали гистологическим методом (окраска по Романовскому–Гимзе) с последующей оценкой степени обсемененности СО по визуально-аналоговой шкале.

Стрептавидин-биотиновым методом в парафиновых срезах биоптатов с помощью поликлональных кроличьих антител выявляли антигены ВПГ-1 и ВПГ-2, с использованием моноклональных мышинных антител («Дако», Дания) – антигены ВЭБ, ЦМВ и ВПЧ. Степень экспрессии антигенов вирусов оценивали полуколичественным способом: 0 баллов – нет специфической окраски, 1 балл – слабое окрашивание, 2 балла – умеренное и 3 балла – выраженная окраска. Суммарную экспрессию вирусных антигенов определяли путем сложения показателей экспрессии анализируемого вируса во всех трех биоптатах (в баллах).

Для достижения поставленной цели все обследуемые были разделены на две 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 года, Q25–35 лет, Q75–64 года.

Полученные результаты были обработаны с помощью программы STATISTICA 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Соответствие распределения каждой анализируемой переменной Гауссовскому (нормальному) распределению оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка. Поскольку распределение переменных не соответствовало нормальному, сравнение двух независимых групп изучаемой переменной проводили с помощью теста Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test), в случае сравнения трех групп и более использовали критерий Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis test). При сравнении долей (процентов) применяли 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 $\alpha=0,05$ ($p\leq 0,05$) для каждого из использованных тестов. Результаты статистического анализа представлены в формате Me (Q25–Q75). Для описания относительной частоты бинарного признака рассчитывали 95% *доверительный интервал* (95%ДИ) по формулам Клоппера–Пирсона (Clopper–Pearson interval).

Результаты исследования и их обсуждение

У 57% (95%ДИ 45–70) детей и 64% (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 выявляли чаще у взрослых пациентов, чем у детей ($p=0,02$). Не установлено значимых различий в частоте обнаружения антигенов ВПГ-1, ВПГ-2, ВПЧ и ЦМВ в СО больных сравниваемых групп (табл. 1).

При гистологическом исследовании СО желудка и ДПК, инфицированных вирусами, обнаружены морфологические маркеры герпетической инфекции. Ядра инфицированных клеток различались по форме, были увеличены в 2–4 раза по сравнению с нормой из-за внутриядерных герпетических включений различного характера. При исследовании обнаруживали как гиперхромные большие ядра с умеренным содержанием хроматина (тельца Коудри I), так и ядра с большим количеством вакуолей с базофильной либо зоинофильной сердцевиной (тельца Коудри II). В био-

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*
	абс. число (%)	95%ДИ	абс. число (%)	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

*p – Fisher exact test, «two tailed».

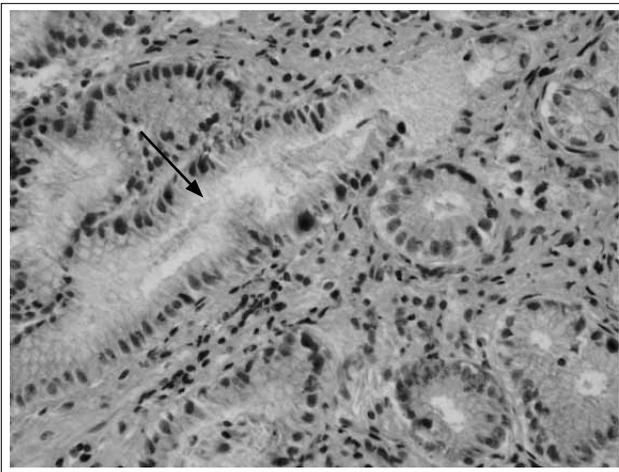


Рис. 1. Внутриядерные герпетические включения в эндотелиоцитах СО (тельца Коудри I). Окраска гематоксилином и эозином. ×200.

Fig. 1. Intranuclear herpesvirus inclusions in mucosal endotheliocytes (Cowdry inclusion body I). Hematoxyline and eosine stain. ×200.

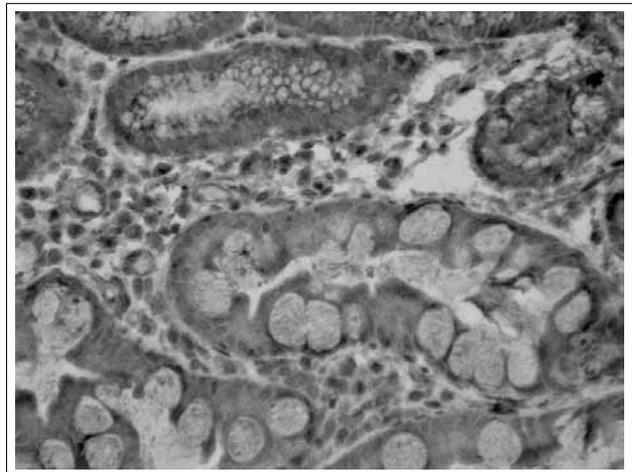


Рис. 3. Умеренная экспрессия антигена ВПГ-1 с диффузной локализацией в собственной пластинке СО ДПК. ×200.

Fig. 3. Diffuse expression of HSV-1 antigen of moderate degree in duodenal lamina propria. ×200.

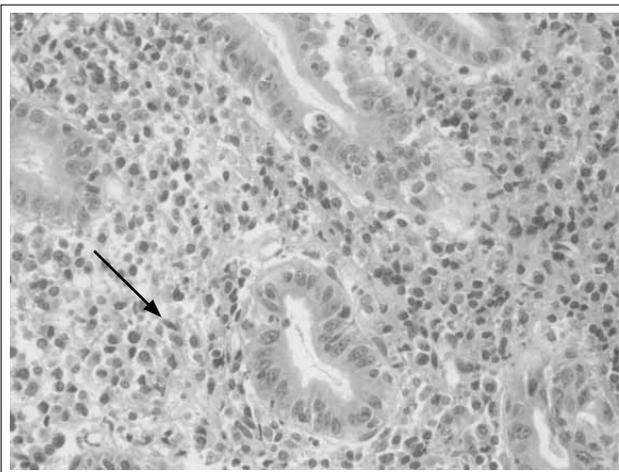


Рис. 2. Лимфогистиоцитарная инфильтрация СО желудка и внутриядерные герпетические включения (тельца Коудри II). Окраска гематоксилином и эозином. ×200.

Fig. 2. Lymphohistiocytic infiltration of stomach mucosa and intranuclear herpesvirus inclusions (Cowdry inclusion body II). Hematoxyline and eosine stain. ×200.

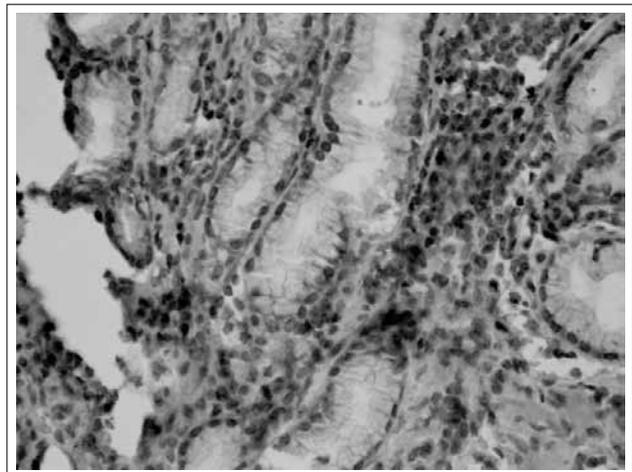


Рис. 4. Умеренная экспрессия антигена ВЭБ в СО антрального отдела желудка, преимущественно внутриядерное окрашивание. ×200.

Fig. 4. Moderate expression of EBV antigen in antral mucosa, intranuclear staining prevails. ×200.

Таблица 2

Связь (R – Spearman correlations) между инфицированностью СО желудка и ДПК и выраженностью морфологических изменений у детей

Признак	Отдел ЖКТ	ВПГ-1	ВПГ-2	ВЭБ	ЦМВ	ВПЧ	<i>H. pylori</i>
Нейтрофильная инфильтрация	тело желудка	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 желудка	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

*p<0,05.

**p<0,001.

Таблица 3

Связь (R – Spearman correlations) между инфицированностью СО желудка и ДПК и выраженностью морфологических изменений у взрослых

Признак	Отдел ЖКТ	ВПГ-1	ВПГ-2	ВЭБ	ЦМВ	ВПЧ	<i>H. pylori</i>
Нейтрофильная инфильтрация	тело желудка	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 желудка	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 СО	тело желудка	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 СО	тело желудка	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 СО	тело желудка	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 СО	тело желудка	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 желудка	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*

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Примечание. «–» – отсутствие изучаемого признака.

птатах СО исследуемых отделов выявляли феномен «тутовой ягоды» и «пустого ядра» (рис. 1, 2).

В СО пациентов первой и второй групп преобладала слабовыраженная и умеренная экспрессия вирусных антигенов (рис. 3, 4), при этом наблюдалась тенденция к более низкой суммарной экспрессии вирусных антигенов у детей [3,0 (0,00–8,00) и 5,0 (0,00–14,00) соответственно; (p=0,055)]. Среди всех анализируемых вирусов только суммарная экспрессия ВЭБ была статисти-

чески значимо выше в СО взрослых [0,0 (0,00–3,00) и 0,0 (0,00–1,00); p=0,03]. Показатели экспрессии антигенов ВПГ-1, ВПГ-2, ВПЧ и ЦМВ в СО у взрослых пациентов также выше, чем у детей, однако полученные значения были статистически незначимыми (p>0,05 во всех случаях сравнений).

Не установлено значимых различий в частоте обнаружения вирусных антигенов в зависимости от отдела ЖКТ (тело и антральный отдел желуд-

Таблица 4

Морфологические изменения в СО в зависимости от выявленных инфекционных агентов у детей

Признак	Инфекция отсутствует (n=14)	Вирусы (n=17)	Вирусы + <i>H. pylori</i> (n=21)	<i>H. pylori</i> (n=14)	p*
	1	2	3	4	
Нейтрофильная инфильтрация	1,0 (1,0–3,0)	4,0 (2,0–6,0)	3,0 (2,0–5,0)	2,0 (1,0–5,0)	$P_{1-2}=0,02$
Мононуклеарная инфильтрация	4,0 (3,0–4,0)	5,0 (4,0–6,0)	5,0 (4,0–6,0)	4,0 (3,0–5,0)	$P_{1-3}=0,04$ $P_{1-2}=0,001$ $P_{2-4}=0,03$

*p – Kruskal–Wallis test.

ка, ДПК) как в группе взрослых пациентов, так и в группе детей ($p>0,05$ во всех случаях сравнений).

При анализе сочетания изученных инфекций выявлено, что *H. pylori* в качестве единственного инфекционного агента выявлен у 21% (95%ДИ 12–33) детей и только у 8% (95% ДИ 2–19) взрослых ($p=0,06$). В первой группе у 32% (95%ДИ 21–44) пациентов обнаружено микстинфицирование СО желудка и ДПК бактериями и вирусами, во второй группе – у 46,0% (95%ДИ 32–61) обследованных ($p>0,05$). В качестве моноинфекции вирусы выявлены у 26% (95%ДИ 16–38) детей и 18% (95%ДИ 9–31) взрослых ($p>0,05$). У 21% (95%ДИ 12–33) детей и 28% (95%ДИ 16–42) взрослых в СО желудка и ДПК анализируемые инфекционные агенты не обнаружены ($p>0,05$).

У взрослых сочетанное бактериально-вирусное инфицирование СО отмечалось 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 ($p>0,05$).

У детей наличие изучаемых вирусных антигенов в СО не было связано с возрастом ($p>0,05$), тогда как у взрослых пациентов установлена достоверная положительная связь между инфицированием СО ВПГ-1, ВЭБ и возрастом ($R=0,29$; $p=0,03$ и $R=0,27$; $p=0,05$ соответственно). У пациентов первой и второй групп обсеменение *H. pylori* высокодостоверно коррелировало с возрастом ($R=0,44$; $p=0,001$ и $R=0,45$; $p=0,0001$ соответственно).

Согласно результатам гистологического исследования биопсийного материала, в СО у детей признаки атрофии и кишечной метаплазии не выявлены.

При анализе влияния определяемых инфекций на морфологию СО в каждом из исследуемых отделов ЖКТ 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. 2). Статистически значимых связей наличия антигенов ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ, ВПЧ и обсеменения *H. pylori* со степенью лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации СО в исследуемых отделах ЖКТ не выявлено ($p>0,05$).

В группе взрослых пациентов отмечена достоверная положительная корреляция выраженности морфологических изменений, обнаруженных при гистологическом исследовании СО желудка и ДПК, и показателей инфицированности биопсийного материала ВПГ-1, ВПГ-2 и ВЭБ (табл. 3).

ВПЧ был ассоциирован только с нейтрофильной инфильтрацией и гиперплазией 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) ($p=0,0002$). Статистически значимых различий в степени выраженности мононуклеарной инфильтрации СО между сравниваемыми группами не выявлено ($p>0,05$).

Установлено, что спектр инфекционных агентов, обнаруживаемых в анализируемых биоптатах, оказывает влияние на степень выраженности морфологических изменений в СО у детей и взрослых. При наличии вирусов либо вирусно-бактериальных ассоциаций в СО детей выявлена более высокая степень мононуклеарной инфильтрации, чем при моноинфицировании *H. pylori* (табл. 4). Отмечалась тенденция к более высокой степени нейтрофильной инфильтрации СО при инфицировании только анализируемыми вирусами ($p>0,05$).

Вероятно, вирусы в СО желудка и ДПК активируют мононуклеарные клетки (макрофаги, лимфоциты). Активированные макрофаги и лимфоциты начинают продуцировать провоспалительные цитокины и хемокины, которые инду-

Таблица 5

Морфологические изменения в СО в зависимости от выявленных инфекционных агентов у взрослых

Признак	Инфекция отсутствует (n=14)	Вирусы (n=9)	Вирусы + <i>H. pylori</i> (n=23)	<i>H. pylori</i> (n=4)	p*
	1	2	3	4	
Нейтрофильная инфильтрация	3,5 (2,0–5,0)	4,0 (4,0–6,0)	6,0 (3,0–7,0)	4,5 (2,5–5,5)	p _{1–3} =0,01
Мононуклеарная инфильтрация	4,5 (2,0–6,0)	5,0 (3,0–6,0)	6,0 (4,0–6,0)	3,5 (2,5–4,0)	–
Метаплазия СО	0,0 (0,0–2,0)	2,0 (1,0–4,0)	2,0 (0,0–4,0)	2,5 (2,0–3,5)	p _{1–4} =0,03 p _{1–2} =0,04
Атрофия СО	0,0 (0,0–3,0)	3,0 (2,0–3,0)	2,0 (0,0–3,0)	2,0 (2,0–3,0)	–
Гиперплазия СО	1,5 (0,0–3,0)	4,0 (2,0–5,0)	3,0 (0,0–5,0)	0,0 (0,0–3,0)	p _{1–2} =0,03
Дисплазия СО	0,0 (0,0–3,0)	2,0 (2,0–4,0)	3,0 (1,0–6,0)	2,5 (0,5–4,5)	p _{1–2} =0,04 p _{1–3} =0,02
Пролиферация сосудов	0,5 (0,0–2,0)	3,0 (2,0–5,0)	3,0 (1,0–5,0)	4,0 (1,5–5,5)	p _{1–2} =0,03 p _{1–3} =0,02

*p – Kruskal–Wallis test.

цируют и поддерживают воспаление, – фактор некроза опухоли, *интерлейкины* (ИЛ-1, ИЛ-8). Выделенные цитокины привлекают из кровеносного русла в очаг воспаления новые лейкоциты, в первую очередь нейтрофилы, – нарастает клеточная инфильтрация тканей.

У взрослых пациентов, у которых СО желудка и ДПК были одновременно инфицированы *H. pylori* и вирусами, отмечалась тенденция к более высокой степени нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации, чем при моноинфицировании вирусами либо *H. pylori* (табл. 5). Выраженность атрофии и гиперплазии СО была выше у инфицированных только вирусами, выраженность метаплазии СО – при наличии только *H. pylori* (p>0,05).

Пролиферация в мелких сосудах СО у взрослых пациентов сопровождалась их сужением или расширением, неравномерным кровенаполнением, стазом и образованием мелких тромбов. При гистологическом исследовании в некоторых биоптатах обнаружено разрыхление мышечной и соединительно-тканной оболочек. Эндотелиоциты пораженных сосудов выглядели набухшими, с вакуолизированной цитоплазмой и гиперхромными увеличенными ядрами. В исследованных биоптатах наиболее часто обнаруживали неопределенную дисплазию и дисплазию низкой степени выраженности.

Различия морфологических характеристик воспалительного процесса в СО, выявляемые у пациентов при наличии и отсутствии вирусного инфицирования, свидетельствуют о значимости этих

инфекций в этиологии и патогенезе ХГ и ХД. Наличие выраженного воспалительного процесса в СО у пациентов с ХГ и ХД может служить обоснованием необходимости углубленного вирусологического обследования и принятия решения о коррективной проводимой терапии.

Выводы

У 57% обследованных детей и 64% взрослых в СО желудка и ДПК обнаружены вирусные антигены. Частота обнаружения и степень экспрессии антигенов ВЭБ в СО взрослых пациентов с ХГ и ХД статистически значимо выше, чем у детей.

Наличие ВПГ-1 сопровождается большей выраженностью и активностью хронического воспаления в СО желудка у детей и взрослых. У взрослых пациентов при инфицировании СО ВПГ-1 и ВПГ-2 увеличивается выраженность проявлений метаплазии, гиперплазии, дисплазии СО и пролиферации сосудов, ВЭБ и ВПЧ ассоциированы с активностью воспаления и гиперплазией СО, 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 геликобактерная инфекция коррелирует с пролиферацией сосудов и дисплазией СО ДПК, а ее ассоциация с вирусным инфицированием сочетается с выраженной нейтрофильной инфильтрацией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетьова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. СПб. - М.; 2004. 168 с. [Isakov V.A., Selkov S.A., Moshetova L.K., Chernakova G.M. Modern treatment of herpesvirus infections: Manual for physicians. SPb. - M.; 2004. 168 p.]
2. Боккова Т.А. Герпесвирусные инфекции у детей: современные возможности терапии. Леч врач 2015; 6:37-9 [Bokova T.A. Pediatric herpesvirus infections: modern treatment options. Lech vrach 2015; 6:37-9].
3. Бархатова Т.В., Сенягина Н.Е., Краснов В.В. Распространенность маркеров герпесвирусных инфекций при патологии почек у детей. Журн инфект 2011; 3(3):46-51 [Barkhatova T.V., Senyagina N.Ye, Krasnov V.V. Prevalence of herpesvirus infections markers in kidney diseases at pediatrics. Zhurn infektsii 2011; 3(3):46-51].
4. Чигвинцева Е.А., Герасимова Н.М. Эрозивно-язвенные поражения гениталий, ассоциированные с вирусом Эпштейна–Барр (клинический случай). Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии 2009; 3:59-62 [Chigvintseva Ye.A., Gerasimova N.M. Genital erosive and ulcerative lesions associated to Epstein-Barr virus (clinical case). Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii 2009; 3:59-62].
5. Дудаева Н.Г., Гречушников В.Б., Бугаева И.О., Тарасова Г.Н., Головачева Т.В. Иммунологические и морфологические аспекты диагностики инфекции *Helicobacter pylori* и вирусов семейства *Herpesviridae*. Саратовский научно-медицинский журнал 2010; 6(2):361-4 [Dudayeva N.G., Grechushnikov V.B., Bugayev I.O., Tarasova G.N., Golovacheva T.V. Immunological and morphological aspects of *Helicobacter pylori* and Herpesviridae diagnostics. Saratovskiy nauchno-meditsinsky zhurnal 2010; 6(2):361-4].
6. Saxena A., Prasad et al. Association of *Helicobacter pylori* and Epstein–Barr virus with gastric cancer and peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 2008; 43(6): 669-74.
7. Канькова Н.Ю., Жукова Е.А., Шабунина Е.И., Видманова Т.А. и др. Динамика клинико-морфологических и микробиологических изменений при хроническом гастродуодените у детей. Практ мед 2012; 6(61):86-9 [Kankova N.Yu., Zhukova Ye.A., Shabunina Ye.I., Vidmanova T.A. et al. Dynamics of clinical, morphological and microbiological changes at chronic gastroduodenitis in pediatrics. Prakt med 2012; 6(61):86-9].
8. Крулевский В.А., Петровский А.Н., Анчиков Н.М., Новикова В.Н. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста. Арх пат 2010; 72(1):33-5 [Krulevsky V.A., Petrovsky A.N., Anichkov N.M., Novikova V.N. Chronic gastritis and herpesvirus infections in patients of different age. Arkh pat 2010; 72(1):33-5].
9. Ярославцева Н.Г., Грумбкова Л.О., Тихомиров Д.С., Игнатова Е.Н. и др. ПЦР-маркеры вирусных инфекций при хроническом гастрите у детей. Клини и лаб диагност 2014; 6: 54-8 [Yaroslavtseva N. G., Grumbkova L.O., Tikhomirov D.S., Ignatova Ye.N. et al. PCR markers of viral infections and chronic gastritis in pediatrics. Klin i lab diagnost 2014; 6:54-8].
10. Ryan J. L., Morgan D. R., Dominguez R. D. et al. High levels of Epstein–Barr virus DNA in latently infected gastric adenocarcinoma. Lab Invest 2009; 89(1):80-90.
11. Nishikawa J., Yoshiyama H., Iizasa H., Kanehiro Y., Nakamura M. et al. Epstein–Barr virus in gastric carcinoma. Cancers (Basel) 2014; 6:2259-74.
12. Вольнец Г.В. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей. Вopr совр педиатр 2006; 5(3):15-22 [Volynets G.V. Ethological pattern of the main types of chronic gastritis in pediatrics. Vopr sovr pediater 2006; 5(3):15-22].
13. Cárdenas-Mondragón M.G., Torres J. et al. Epstein-Barr virus association with peptic ulcer disease. Anal Cell Pathol (Amst) 2015; (doi:10.1155/2015/164840).
14. Kim J.M., Song C.W., Song K.S., Kim J.Y. Acute gastritis associated with Epstein-Barr virus infection in a child. Korean J Pediatr 2016; 59 (Suppl 1.):68-71.
15. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015; 64:133-67.
16. Dixon M.F. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996; 20:1161-81.