



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.В. АБДУЛЛИНА

Казанский государственный медицинский университет

УДК 616.3-053.2

Особенности течения хронической *Helicobacter pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей в зависимости от генетических особенностей микроорганизма

Абдуллина Елена Викторовна

аспирант кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии

с курсом детских болезней лечебного факультета

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. (843) 236-71-72, e-mail: elenafedorova85@mail.ru

Представлены результаты сравнительного обследования 96 пациентов в возрасте от 7 до 17 лет с хронической *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)-ассоциированной гастродуоденальной патологией в зависимости от *cagA*-статуса микроорганизма. Выявлено, что при инфицировании *cagA*-позитивными штаммами *H.pylori* можно прогнозировать течение заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки с частыми рецидивами и неполной клинической ремиссией. Наличие гена *cagA* микроорганизма является фактором риска развития эрозивно-язвенных процессов и кишечной метаплазии слизистой оболочки (СО) двенадцатиперстной кишки у детей.

Ключевые слова: дети, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический гастродуоденит, *Helicobacter pylori*, ген *cagA*.

E.V. ABDULLINA

Kazan State Medical University

The features of the course of chronic *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal pathology in children depending of the genetic characteristics of the microorganism

The results of comparative survey 96 patients in age 7 to 17 years old with chronic *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)-associated gastroduodenal pathology depending on the status of *cagA*-organism were presented. It was found that when infected with *cagA*-positive strains of *H.pylori* can predict the course of diseases of the stomach and duodenum with frequent relapses and incomplete clinical remission. The presence of *cagA* gene of the microorganism is a risk factor for erosive-ulcerative processes and intestinal metaplasia of the mucous membrane of the duodenum in children.

Keywords: children, duodenal ulcer, chronic gastroduodenitis, *Helicobacter pylori*, the *cagA* gene.

Хронические воспалительные заболевания гастродуоденальной области — наиболее частая патология, встречающаяся как у детей, так и у взрослых. Ведущее место среди

этиологических факторов развития заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящее время занимают болезни органов пищеварения, ассоциированные с *H.pylori*. По дан-



ным эпидемиологических исследований ВОЗ, опубликованным в 2010 году, инфицированность *H.pylori* среди детей составляет от 7,1% в США и Канаде до 82% — в странах Африки [1].

Ответ организма на *H.pylori* и тяжесть клинического течения гастродуоденальной патологии во многом зависят от состояния местного и общего иммунитета человека, состава слизи в желудке и двенадцатиперстной кишке, характера микрофлоры ЖКТ, адгезивных свойств микроорганизма и вирулентности *H.pylori*, что в свою очередь определяется наличием и особенностями цитотоксических генов [2-6]. Одним из основных генов патогенности *H.pylori* является ген *cagA* (cytotoxin-associated gene A), кодирующий образование криптического иммунодоминантного протеина — *CagA* и являющийся маркером «островка патогенности» (PAI). Ген *cagA* идентифицируется не у всех штаммов *H.pylori* [7]. Позитивные штаммы *cagA* (*cagA*+) чаще выявляются у населения развивающихся стран и имеют онкогенные особенности [8, 9]. Проникая внутрь клетки, *cagA* приводит к необратимому повреждению и изменению морфологических свойств клеток (клетки становятся удлинёнными, приобретая так называемый колибри фенотип). Вирулентные штаммы *H.pylori* способны усиливать пролиферацию клеток желудочного эпителия, блокировать эндоцитоз, снижать экспрессию эпидермального фактора роста, провоцировать провоспалительный ответ и способствовать развитию аденокарциномы желудка [10, 11]. Ни в одном другом виде рода *H.pylori* и ни в какой другой бактерии не обнаружен гомолог гена *cagA*, поэтому полагают, что *cagA* является специфическим геном, возникшим в связи с обитанием *H.pylori* в желудке человека [12].

Цель исследования: оценить клинко-морфологические особенности течения хронической гастродуоденальной патологии в зависимости от *cagA*-статуса *H.pylori* у детей.

Материал и методы исследования

Проведено текущее проспективное выборочное обследование 96 детей в возрасте от 7 до 17 лет с хронической *H.pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией. Среди них 16 пациентов были с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) в стадии заживления язвенного дефекта СО при сохраняющемся дуодените — III стадия [15] и 80 больных хроническим гастродуоденитом (ХГД), поступивших в гастроэнтерологическое отделение ДГБ № 2 г. Казани в 2010-2011 гг. Средний возраст детей с ЯБ ДПК — 15,6±3,0 года, с ХГД — 12,6±3,3 года. В группе больных с ЯБ ДПК чаще встречались мальчики (75%), а с ХГД — девочки (67,5%). Наследственная отягощенность по язвенной болезни у ближайших родственников пациентов с ЯБ ДПК была выше, чем у детей с ХГД (соответственно, 47,1 и 13%, $p<0,05$). Среди больных с ЯБ ДПК у 5 (31,3%) заживление язвенного дефекта произошло без формирования рубца, в 3 случаях (18,7%) при эндоскопии был выявлен «нежный» рубец, у 8 (50%) пациентов язвенная болезнь осложнилась рубцовой деформацией луковицы двенадцатиперстной кишки.

Дети с ХГД поступили в стационар в периоде обострения заболевания. Среди форм поражения СО желудка и двенадцатиперстной кишки преобладали поверхностные изменения — 81,5%±4,3, гипертрофический гастродуоденит был выявлен у 13,6%±3,8, эрозивный — у 4,9%±2,4 больных.

Все дети обследовались по единому плану. При поступлении пациенты заполняли специально разработанную анкету, включающую медико-социальный анамнез, анамнез заболевания и жалобы. Стандартное лабораторное и инструментальное обследование включало: общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, копрологический анализ, ульт-

развуковое исследование органов брюшной полости, ЭГДС, верификацию *H.pylori*, морфологическое исследование биоптатов СО антрального отдела желудка и консультации специалистов (по показаниям). Во время ЭГДС проводили визуальную оценку СО эзофагогастродуоденальной области и прицельную биопсию из двух точек антрального отдела желудка. Для подтверждения присутствия у пациентов *H.pylori*-инфекции применяли цитологический метод и ПЦР биоптатов с детекцией *ureC* гена PAI микроорганизма. После верификации *H.pylori* определялись морфологические особенности СО антрального отдела желудка. Для этого мазки-отпечатки окрашивали по Романовскому — Гимзе. Степень обсемененности СО *H.pylori* оценивали по критериям Л.И. Аруин с соавт., 1993 [16].

Дальнейший диагностический поиск был связан с определением генетических особенностей микроорганизма для выявления факторов риска и особенностей клинического течения хронической *H.pylori*-ассоциированной патологии гастродуоденальной области в зависимости от *cagA*-статуса пациентов. Ген *cagA* PAI *H.pylori* в биоптатах определяли по стандартной методике с использованием наборов реагентов «Хеликопол» НПФ «Литех» (Россия). В соответствии с полученными данными дети были разделены на две группы, в зависимости от *cagA*-статуса. В первую группу (I группа) вошли пациенты, инфицированные *cagA*-позитивными штаммами *H.pylori* (*H.pylori cagA*+) — 37 из 96 детей (38,5%), в т.ч. 10 больных ЯБ ДПК, 3 пациента с эрозивными изменениями и 24 — с поверхностными процессами в СО желудка и двенадцатиперстной кишки. У остальных 59 больных (61,5%) (II группа) хроническая гастродуоденальная патология была ассоциирована с *cagA*-негативными штаммами *H.pylori* (*H.pylori cagA*-). Среди них 6 детей — с ЯБ ДПК, 1 — с эрозиями желудка и 52 — с поверхностными изменениями. Сформированные группы пациентов были сопоставимы по возрасту (13,3±4,7 и 13±3,9, соответственно) и полу. В обеих группах преобладали девочки (54,1 и 64,4% соответственно).

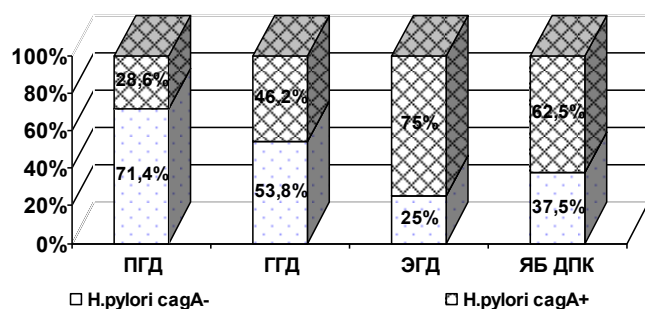
Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы BIOSTATISTICA (S.A. Glantz, McGraw Hill), «GraphPad InStat» и табличного редактора Microsoft Excel, 2003. Для оценки связи между признаками применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Корреляцию более 0,74 считали сильной, от 0,26 до 0,74 — умеренной, менее 0,26 — слабой [17]. Для выявления способности критерия обнаружить взаимосвязь была вычислена чувствительность коэффициента корреляции (чувствительность r_s). Для выявления риска развития события в сравниваемых группах применяли расчет отношения шансов (Odds Ratio, OR) и соответствующие 95% доверительные интервалы (ДИ). При $OR>1$, то есть анализируемое обстоятельство встречалось чаще у пациентов с заболеванием, его считали фактором риска развития события. При $OR<1$ анализируемое обстоятельство встречалось реже у пациентов с заболеванием, его считали защитным. Для оценки статистической значимости разности относительных и средних величин применяли критерий t . Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ *cagA*-статуса пациентов, вошедших в исследование, показал, что частота *H.pylori cagA*+ у больных с хронической патологией гастродуоденальной области, находилась в доверительном интервале 28,6-48,4% ($p<0,05$). У детей с ЯБ ДПК *H.pylori cagA*+ встречались в два раза чаще (62,5%±12,1), чем у пациентов с ХГД (33,8%±5,3) ($p<0,05$). При поверхностных и гипертрофических изменениях *H.pylori cagA*+ были выявлены примерно с одинаковой частотой (30,6%±5,8 и 33,3%±12,2, соответственно), при эрозивных процессах *H.pylori cagA*+ обнаружены в 75%±21 ($p<0,05$). Следовательно, *H.pylori cagA*+

Рисунок 1.

Частота *cagA* штаммов *H.pylori* в зависимости от характера гастродуоденальной патологии у детей



ПГД — поверхностный гастродуоденит

ГГД — гипертрофический гастродуоденит

ЭГД — эрозивный гастродуоденит

ЯБ ДПК — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

Таблица 1.

Особенности клинического течения гастродуоденальной патологии у детей в зависимости от *cagA*-статуса *H.pylori* ($M \pm \sigma$)

Основные симптомы	<i>H.pylori cagA+</i> (n=37)	<i>H.pylori cagA-</i> (n=59)	p
Болевой синдром:	100%	98,3%±1,7	p>0,05
Локализация:			
— эпигастрий	56,8%±8,1	54,2%±6,5	p>0,05
— околопупочная область	27%±7,3	40,7%±6,4	p>0,05
— правое подреберье	10,8%±5,1	18,6%±5,2	p>0,05
— другие локализации	8,1%±4,5	13,6%±4,5	p>0,05
Характер:			
— ноющие, тупые	45,7%±8,2	39,7±6,4	p>0,05
— колющие, режущие	20%±6,6%	32,8±6,1	p>0,05
Диспепсический синдром:	89,2%±5,1	91,5%±3,6	p>0,05
— изменение аппетита	62,9%±7,9	52,5%±6,5	p>0,05
— тошнота	60%±8,1	61%±6,3	p>0,05
— изжога	51,4%±8,2	37,3%±6,3	p>0,05
— отрыжка	35,1±8,2	42,4%±6,4	p>0,05
— рвота	35,1±8,2	37,3%±6,2	p>0,05

в большей степени ассоциированы с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки, а поверхностные и гипертрофические гастродуодениты встречались чаще при *H.pylori cagA-* (рис. 1). При инфицировании *cagA+* штаммами *H.pylori* риск развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной области выше ($R=4,024$, $DI=1,42-11,37$, $p<0,01$), чем при заражении *H.pylori cagA-*.

С помощью корреляционного анализа обнаружена взаимосвязь между генетическими особенностями микроорганизма и частотой обострения гастродуоденальной патологии у обследованных больных ($r_s=0,27$, $p<0,05$, чувствительность $r_s=72,7\%$). Поэтому при выявлении у пациентов *cagA+* *H.pylori* можно прогнозировать течение хронической патологии гастродуоденальной области с частыми рецидивами и неполной клинической ремиссией.

Не выявлено значимых различий в отягощенности наследственного анамнеза пациентов сравниваемых групп. Хронические воспалительные заболевания гастродуоденальной области встречались одинаково часто у ближайших родственников детей с *cagA+* и *cagA-* статусами в 74,3%±7,3 и 65,5%±6,2 случаев соответственно ($p>0,05$). Высокая распространенность хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у родственников пациентов свидетельствовала о возможном существовании внутрисемейных очагов заражения *H.pylori*. Поэтому при выявлении *H.pylori*-инфекции у ребенка необходимо обследование и лечение членов семьи.

Клиническая картина течения хронической гастродуоденальной патологии у детей не зависела от генетических особенностей микроорганизма (табл. 1). Одинаково часто у пациентов сравниваемых групп встречались болевой абдоминальный и диспепсический синдромы. Чаще боли локализовались в эпигастриальной, околопупочной и правой подреберной областях. Большинство пациентов предъявляли жалобы на ноющий и колющий характер болей, у 34,3% больных с *cagA+* *H.pylori* и 20,7% пациентов с *cagA-* *H.pylori* болевой синдром носил сочетанный характер. Диспепсические жалобы в основном включали изменение аппетита, тошноту.

У всех обследованных пациентов независимо от *cagA*-статуса была выявлена сопутствующая патология, но различий в частоте встречаемости заболеваний у детей сравниваемых групп выявлено не было ($p>0,05$) (табл. 2). Наиболее часто обнаружены хронический холецистит, функциональная кардиопатия как результат неполной блокады правой ножки пучка Гиса и укорочения интервала PQ, нарушения функции поджелудочной железы, в виде диспанкреатизма и реактивного панкреатита. Реже диагностированы дуоденогастральный рефлюкс, глистная инвазия и анемия.

При анализе данных лабораторно-инструментальных методов исследования обнаружить отличительные признаки пациентов с *cagA+* или *cagA-* *H.pylori* не удалось. В общем анализе крови у 64,9%±7,8 и 54,2%±6,5, соответственно группам исследования, был выявлен лимфоцитоз, а у 13,5 и 8,8% — снижение показателей эритроцитов и гемоглобина. В биохимическом анализе крови у 10,8%±5,1 детей I группы и 3,4%±2,3 пациентов II группы была обнаружена незначительная гипербилирубинемия (не более 2-кратного увеличения относительно возрастных нормативов), остальные показатели крови были в пределах нормы.

Сопоставление данных, полученных во время микроскопии мазков-отпечатков, выявило, что у пациентов с *cagA+* статусом в отличие от детей с *H.pylori cagA-*, чаще встречалась сильная обсемененность *H.pylori* СО антрального отдела желудка ($p<0,05$). У больных же с *cagA-* статусом, наоборот, с большей частотой, чем у пациентов с *H.pylori cagA+*, выявлялась слабая обсемененность (табл. 3).

У пациентов с *H.pylori cagA+* чаще, чем у детей с *H.pylori cagA-*, встречались признаки кишечной метаплазии. Таким образом, при инфицировании детей *cagA*-позитивными штаммами *H.pylori* значительно выше риск развития кишечной метаплазии ($OR=7,63$, $DI=2,94-19,83$, $p<0,01$), чем при инфицировании *H.pylori cagA-*.

Не было выявлено значимых различий в частоте встречаемости лимфоцитарной инфильтрации у больных сравниваемых групп, однако инфильтрация СО желудка лимфоцитами чаще отмечалась у пациентов с патогенными штаммами *H.pylori*. Это свидетельствовало о том, что при инфицировании *H.pylori cagA+* воспалительная реакция слизистой антрального отдела желудка более выражена, чем при *H.pylori cagA-*.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при верификации хеликобактериоза большое значение

имеет не только достоверное выявление микроорганизма, но и изучение его генетических особенностей.

Выводы

1. Выявлено, что распространенность *H. pylori* *cagA*⁺ у больных с хронической патологией гастродуоденальной области находилась в доверительном интервале 28,6-48,4% ($p < 0,05$). У детей с ЯБ ДПК *H. pylori* *cagA*⁺ встречались в два раза чаще, чем у пациентов с ХГД.

2. Доказана взаимосвязь между генетическими особенностями микроорганизма и частотой обострения гастродуоденальной патологии у обследованных больных.

3. Не обнаружены особенности клинического течения хронической гастродуоденальной патологии специфичных для *cagA*⁺ штаммов *H. pylori*.

4. Микроскопия мазков отпечатков биоптатов антрального отдела СО желудка показала, что при инфицировании *cagA*⁺ *H. pylori* чаще встречались сильная степень обсемененности *H. pylori* и признаки кишечной метаплазии.

5. Выявлено, что при инфицировании *cagA*⁺ штаммами *H. pylori* риск развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной области увеличивался в 4 раза, а кишечной метаплазии в 7 раз, в отличие от заражения *H. pylori* *cagA*⁻.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Helicobacter pylori* в развивающихся странах // Всеобщие рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. — 2010.
2. Lu H., Yamaoka Y., Graham D.Y. *Helicobacter pylori* virulence factors: facts and fantasies // Curr. Opin. Gastroenterol., 2005. — Vol. 21. — P. 653-659.
3. Masanori Hatakeyama, Hideaki Higashi. *Helicobacter pylori* CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. Cancer Sci, 2005. — Vol. 96. — P. 835-843.
4. Castillo-Rojas G., Mazarí-Hiriart M., López-Vidal Y. *Helicobacter pylori*: Focus on CagA and VacA major virulence factors // Salud Publica Mex, 2004. — Vol. 46. — P. 538-548.
5. Ющук Н.И. Инфекция *Helicobacter pylori* / Н.И. Ющук, В.Т. Ивашкин, И.В. Маев // Мед. газета. — 2006. — № 40. — P. 8-9.
6. Кудрявцева Л.В., Щербаков П.Л., Иваников И.О. и др. *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии // Пособие для врачей. — М., 2004. — 41 с.
7. Макаренко Е.В., Воропаева А.В. Гены *vacA*, *cagA* и *babA* *Helicobacter pylori* у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом // Вестник ВГМУ, 2004. — Т. 3, № 1. — С. 74-77.
8. Argent R.H., Thomas R.J., Letley D.P. et al. Functional association between the *Helicobacter pylori* virulence factors VacA and CagA // Journal of Medical Microbiology. — 2008. — Vol. 57, № 2. — P. 145-150.
9. Franco A.T., Friedman D.B., Nagy T.A. et al. Delineation of a carcinogenic *Helicobacter pylori* proteome // Molecular and Cellular Proteomics. — 2009. — Vol. 8, № 8. — P. 1947-1958.
10. Bronte-Tinkew D.M., Terebiznik M., Franco A. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene a activates the signal transducer and activator of transcription 3 pathway in vitro and in vivo // Cancer Research. — 2009. — Vol. 69, № 2. — P. 632-639.
11. Murata-Kamiya N., Kikuchi K., Hayashi T. et al. *Helicobacter pylori* exploits host membrane phosphatidylserine for delivery, localization, and pathophysiological action of the CagA oncoprotein // Cell Host and Microbe. — 2010. — Vol. 7, № 5. — P. 399-411.
12. Ливзан М.А. Факторы ответа хозяина на инфекцию *Helicobacter pylori* // Consilium Medicum., 2010. — Т.12, № 8. — С. 10-14.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

HELICOBACTER PYLORI ВЫЖИВАЕТ В ТЕЛЕ ЧЕЛОВЕКА ПУТЕМ МАНИПУЛИРОВАНИЯ ВАЖНЫМИ КЛЕТКАМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Это отражено в диссертации из Sahlgrenska Academy. Около половины популяции земного шара является носителем *Helicobacter pylori*, в основном в желудке. Большинство зараженных людей никогда не испытывали никаких симптомов, но около 10% имеют пептическую язву и у около 1% развивается рак желудка. Носители часто заражаются, будучи детьми, и если они не лечатся антибиотиками, бактерия остается в организме на всю жизнь.

«Иммунная система сама по себе не в состоянии избавиться от бактерии, и теперь мы понимаем почему», — говорит биолог Bert Kindlund, автор диссертации.

Исследование показывает, что тип клеток иммунной системы, называемых Т-клетками, отрицательно регулирует защиту организма против *Helicobacter pylori* и таким образом разрешает бактерии развить хроническую инфекцию.

«Если мы сможем контролировать регуляторные Т-клетки, то мы сможем усилить иммунную систему и помочь организму избавиться от бактерии. Это может быть новым терапевтическим направлением против *Helicobacter pylori*», — продолжает Kindlund.

В дополнение, бактерия направляет иммунную систему на увеличение содержания Т-клеток в выстилке желудка. Это также случается при раке желудка. «Важным вопросом является, откуда происходит увеличение регуляторных Т-клеток в выстилке желудка. Знание ответа на этот вопрос может помочь нам разработать терапию рака желудка.

На данный момент мы обнаружили, что регуляторные Т-клетки активно набираются из кровотока в опухоль и, попав туда, они начинают делиться быстрее», — говорит Kindlund.

Источник <http://www.medlinks.ru>