© Коллектив авторов, 2007

Т.В. Мишкина, В.А. Александрова, А.Н. Суворов

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ *HELICOBACTER PYLORI* НА КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Медицинская академия последипломного образования, г. Санкт-Петербург

Авторы наблюдали и обследовали 179 детей и подростков в возрасте 7–18 лет с хроническими гастродуоденальными заболеваниями (хронический гастродуоденит у 148, хронический эрозивный гастродуоденит у 21 , язвенная болезнь 12-перстной кишки у 10 человек). Всем больным проводили эндоскопическое исследование с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка (СОЖ) и последующей морфологической оценкой в соответствии с Сиднейской классификацией. Для выявления *Helicobacter pylori* применяли ПЦР в биоптате, зубном налете и копрофильтрате, быстрый уреазный тест, гистологическое исследование. У наблюдаемых больных в биоптатах СОЖ наиболее часто встречались следующие генотипы *H. pylori:* cagAcagHvacAsl, vacAs2, cagAcagHvacAs2. При язвенных и гиперпластических изменениях СОЖ чаще обнаруживались cagAcagHvacAs1, cagAcagHvacAs2, при поверхностных изменениях СОЖ – vacAs1, vacAs2. Выраженные воспалительные изменения и высокая степень активности воспалительного процесса в СОЖ отмечались при нодулярных и эрозивно-язвенных изменениях, при которых чаще обнаруживались cagAcagHvacAsl, cagAcagHvacAs2. Показана недостаточная диагностическая значимость определения *H. pylori* методом ПЦР в зубном налете и копрофильтрате. Подчеркивается значение семейного пути заражения *H. pylori* для детей и подростков.

Authors observed and examined 179 children and adolescents aged 7-18 years; with chronic gastroduodenal pathology (chronic gastroduodenitis –149; chronic erosive gastroduodenitis – 21; duodenal ulcer – 10 patients). All the patients underwent endoscopic examination with target biopsy of gastric mucosa (GM) and subsequent morphologic estimation according to Sidney classification. Techniques for Helicobacter pylori detection included PCR in biopsy specimens, in dental scurf, in stool filtrate, rapid urease test and histological examination. Most frequent H. pylori genotypes in GM specimens were cagAcagHvacAsh vacAs2, cagAcagHvacAs2. Ulcerative and hyperplastic GM changes were in prevalence associated with high rate of cagAcagHvacAsl and cagAcagHvacAs2 genotypes; and superficial changes- with high rate of vacAsl and vacAs2 genotypes. Severe inflammatory changes and high degree of inflammatory activity in GM occurs in cases of nodular and erosive- ulcerative damage which were associated with high rate of cagAcagHvacAsl and cagAcagHvacAs2 H.pylori genotypes. Authors showed inefficient diagnostic role of H. pylori detection by PCR in dental scurf and stool filtrate and underlined role of intrafamilial H. pylori contamination in childhood and adolescence.

Хронические воспалительные заболевания гастродуоденальной зоны являются наиболее частой патологией, встречающейся как у детей, так и у взрослых. Наибольшая часть поражений органов пищеварения приходится на хронические воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ). В последние годы отчетливо прослеживается тенденция к повышению частоты гастродуоденальных заболеваний у детей, которая, по данным разных авторов, составляет 220–310 на 1000 детского населения. Ведущее место среди этиологических факторов развития гастродуоденальной патологии у детей в настоящее время занимают болезни органов пищеварения, ассоциированные с *Helicobacter pylori*. Гастроэнтерологи и исследователи всего мира начали изучать проблему хеликобактериоза с 1983 г., когда B. Marshall и P. Warren открыли микроорганизм *H. pylori*. Особое место занимают исследования заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* у детей. За прошедшее время были изучены его свойства, описаны многие звенья патогенеза заболеваний, развивающихся при инвазии *H. pylori*, определены методы диагностики и оптимальные схемы лечения. Однако остаются дискутабельными некоторые аспекты проблемы хеликобактериоза, такие как степень патогенности *H. pylori*, пути реализации его болезнетворного действия [1], вопросы эпидемиологии.

Гастродуоденальные заболевания, ассоциированные с *H. pylori*, отличаются большим разнообразием морфологических, эндоскопических и клинических проявлений. Вопрос о том, что предопределяет развитие той или иной формы заболевания, является наиболее сложным и до настоящего времени не решен [1]. Большинство исследователей высказывают предположение о ведущем зна-

чении внутривидового разнообразия штаммов [2, 3], генетической предрасположенности [4, 5], длительности заболевания [6], степени обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка (СОЖ) [7], характера иммунного ответа [5].

В научной литературе ведется настойчивый поиск *H. pylori*, специфичных для развития конкретных *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний. Сообщения о роли различных штаммов в развитии гастродуоденальной патологии очень противоречивы. Было показано, что ген cagA встречается у 59,4–91% больных язвенной болезнью (ЯБ) и является маркером вирулентности *H. pylori*, но почти с той же частотой (74,1%) обнаружен у больных раком желудка и при синдроме функциональной диспепсии (66%), которая не связана с *H. pylori* -инфекцией, а также при *H. pylori*-ассоциированном хроническом гастрите (ХГ) (48%) и значительной части (27%) здоровых бактерионосителей (9,34%) [1]. Некоторые авторы считают, что имеется связь определенных штаммов *H. pylori* с заболеваниями желудка и 12-перстной кишки, при пептической язве чаще выявляется vacAs1 [8]. Ген iceA чаще выделяют у больных ЯБ, но не подтверждена его специфичность для ЯБ любой локализации. В настоящее время изучается роль сочетания генов (генотип) в развитии различных гастродуоденальных заболеваний. Выяснилось, что при язвенной болезни ЯБ чаще определяются комбинации таких генов, как cagA, vacAs1, iceA, но нередко обнаруживают и сочетание cagA-негативных, vacAs2, iceA2-генов, которые отличаются низкой вирулентностью. Vac Doorn L.J. [9] выделил из СОЖ у 94% больных ЯБ и ХГ идентичные штаммы *H. pylori* и только у 6% пациентов можно было отметить некоторые различия. Единичные отечественные и зарубежные исследования *H. pylori*-инфекции в детском возрасте с проведением генотипирования не позволяют говорить о специфичности генотипов *H. pylori* для развития определенных гастродуоденальных заболеваний.

Все эти спорные вопросы не дают угаснуть научному интересу к *H. pylori*. В настоящее время назрела необходимость в более точном выявлении *H. pylori* с разработкой новых модификаций диагностических методов, изучением особенностей различных по генетической структуре и вирулентности штаммов данного микроорганизма, которые могут оказывать влияние на клиническое течение заболеваний, морфологические изменения СОЖ, а также на эффективность терапии данной патологии.

Целью данной работы явилось изучение частоты встречаемости различных генотипов *H. pylori* и их влияния на клинико-эндоскопические и морфологические особенности хронических воспалительных заболеваний ВОПТ у детей и подростков.

Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты обследования 179 детей и подростков в возрасте от 7 до 18 лет с различными гастродуоденальными заболеваниями – хроническим гастродуоденитом (148), хроническим эрозивным гастродуоденитом (21), ЯБ 12-перстной кишки (10).

Для постановки диагноза использовали анализ жалоб, тщательный сбор данных анамнеза, объективный осмотр, проведение необходимых лабораторных и инструментальных исследований. Оценку основных клинических симптомов проводили по 3-балльной шкале.

Всем детям проводили фиброгастродуоденоскопию с прицельной биопсией слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка и последующей морфологической оценкой биоптатов с использованием Сиднейской классификации.

Для идентификации *H. pylori* применяли быстрый уреазный тест, гистологическое исследование, постановку ПЦР в биоптате, зубном налете и копрофильтрате.

Уреазную активность *H. pylori* in vitro исследовали с помощью быстрого уреазного теста (HELPIL-test) производства ООО «Синтана», Санкт-Петербург. Его расценивали как положительный при изменении цвета теста на 1-й, 2-й, 3-й минуте; на «+++» – в 1-ю минуту, на «++» – во 2-ю, на «+» – если изменение окраски происходило на 3-й минуте.

Для гистологического исследования брали два биоптата: один – из антрального отдела, один – из тела желудка, фиксировали биопсийный материал в 10% растворе формалина, заключали в парафин и готовили срезы.

Для ПЦР использовали биоптаты из антрального отдела и тела желудка после их гомогенизации, ДНК определяли наборами реагентов «ООО Интерлабсервис», «Литех». Амплификацию проводили в приборе «Терцик». Затем продукты амплификации идентифицировали в 1,5% агарозном геле в присутствии бромистого этидия.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с использованием модулей системы STATISTICA for Windows (версия 5.5).

Результаты и их обсуждение

Среди обследованных детей с гастродуоденальной патологией *H. pylori* был обнаружен у 75,7% (69,2÷81,7%). Совпадение результатов быстрого уреазного теста и метода ПЦР наблюдалось у 72,8% (66,1÷79,1%). Частота ложноположительных значений уреазного теста составила 14,6%, ложноотрицательные результаты были получены у 12,43% детей. Совпадения результатов гистологического метода и ПЦР-диагностики отмечалось у 78,49% (72,2÷84,2%). Частота ложноположительных значений гистологического исследования наблюдалась в 10,47% случаев, ложноотрицательных значений – в 11,05%.

Частота встречаемости различных генотипов *H. pylori* в биоптате СОЖ после проведения генотипирования *H. pylori* методом ПЦР у детей с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями представлена на рис. 1.

Как видно из табл. 1, наиболее часто встречаемыми генотипами *H. pylori* у детей с хронически-

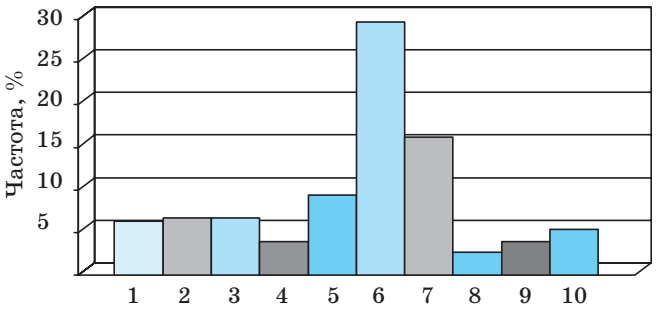

Рис. 1. Частота обнаружения различных генотипов *H. pylori* у наблюдаемых больных.
Здесь и на рис. 2: 1 – vacAs1, 2 – vacAs2, 3 – cagAvac As1, 4 – cagAcagH, 5 – cagA6 – cagAcagHvacAs1, 7 – cagAcagHvacAs2, 8 – cagAvacAs2, 9 – cagHvacAs1, 10 – cagHvacAs2.

ми гастродуоденальными заболеваниями являются cagAcagHvacAs1, vacAs2, cagAcagHvacAs2.

Нами был проанализирован характер эндоскопической картины в зависимости от генотипа *H. pylori* (табл. 1). Оказалось, что при язвенных и гиперпластических изменениях слизистой оболочки достоверно чаще наблюдались генотипы cagAcagHvacAs1, cagAcagHvacAs2. Среди детей с гастродуоденитами, у которых при эндоскопии обнаруживались поверхностные изменения СОЖ, генотипы vacAs1, vacAs2 выявлялись с большей частотой, чем другие генотипы. Большинство изменений слизистой оболочки *H. pylori*-негативных пациентов носило поверхностный характер или соответствовало нормальной эндоскопической картине.

У детей с клиническими проявлениями гастродуоденита, но без патологических эндоскопических изменений в СОЖ, распределение генотипов представлено в табл. 2. У 72,2% *H. pylori*-инфицированных детей с нормальной эндоскопической картиной при гистологическом исследовании были выявлены изменения, характерные для ХГ. В связи с этим для диагностики гастрита целесообразно использовать морфологический метод, поскольку эндоскопический метод дает нередко ложноотрицательные результаты.

Таблица 2

Распределение генотипов *H. pylori* у детей с эндоскопически неизмененной СОЖ

Группы больных	Частота, %	Частота различных генотипов *H. pylori*		
		vac As2	cagA	cagAcagH vacAs1
H. pylori-положительные	41,18	11,7	5,8	23,5
H. pylori-отрицательные	58,82	–	–	–

Нами был проведен анализ особенностей изменений гистологической картины СОЖ при различных эндоскопических проявлениях (табл. 3).

Как следует из полученных данных, наиболее выраженные воспалительные изменения и степень активности процесса в СОЖ при гистологическом исследовании наблюдались при нодулярных и эрозивно-язвенных изменениях, которые в свою очередь соответствовали определенным генотипам *H. pylori* (cagAcagHvacAs1, cagAcagHvacAs2) (рис. 2). Таким образом, удается проследить взаимосвязь между изменениями СОЖ и определенными генотипами *H. pylori*.

ПЦР у пациентов проводили не только в биоптате, но зубном налете и копрофильтрате. Совпадение обнаружения *H. pylori* в биоптате и зубном налете выявлено у 43,2% детей. Зависимость частоты получения положительных результатов зубного налета на *H. pylori* от возраста прослеживалась в группе детей старше 10 лет, но эти тенденции не являлись достоверными. Частота совпадений обнаружения *H. pylori* в биоптате и кале оказалась 43,8 %. Таким образом, определение *H. pylori*

Таблица 1

Распределение генотипов *H. pylori* в зависимости от эндоскопических изменений СОЖ у обследованных детей

Эндоскопические изменения	*H. pylori* – позитивные дети, %										*H. pylori* – негативные дети, %
	vac As1	vac As2	cagA vac As1	cag Acag H	cag A	cag AcagH vacAs1	cag AcagH vacAs2	cag Avac As1	cag Hvac As1	cag Hvac As2	
ПГД	11,4	17,1	–	2,8	8,5	8,5	2,8	2,8	–	–	45,7
НГД	6,4	6,7	6,7	4	9,4	29,7	16,2	2,7	4	5,4	8,1
ГД с МН	10	25	15	10	10	5	–	–	–	–	25
ЭГД	9,5	–	14,2	–	4,7	38,4	14,2	–	4,7	–	14,2
ЯБ12пк	–	–	–	–	–	60	10	–	–	–	30

Здесь и в табл. 3: ЯБ12пк – язвенная болезнь 12-перстной кишки; ПГД – поверхностный гастродуоденит; НГД – нодулярный гастродуоденит; ЭГД – эрозивный агастродуоденит; ГД с МН – гастродуоденит с моторными нарушениями.

Таблица 3

Характер гистологических изменений СОЖ при различной эндоскопической картине у наблюдаемых больных

Эндоскопические изменения	Частота, %							
	Степень активности				Степень воспаления			
	0	+	++	+++	0	+	++	+++
ПГД	2,8	82,8	5,7	8,5	20	77	2,8	–
НГД	–	35	47,8	16,9	2,8	53,5	36,6	7,04
ГД с МН	–	68,4	21	10,5	15,7	73,6	5,2	5,2
ЭГД	–	33,3	61,9	4,7	4,7	61,9	33	–
ЯБ12пк	–	10	50	40	10	30	30	30

в зубном налете и копрофильтрате методом ПЦР по полученным данным не может использоваться у детей для диагностики и контроля за эрадикацией *H. pylori* и требует проведения дополнительных методов определения *H. pylori*.

Различные исследователи отмечают возможность существования семейных резервуаров *H. pylori*-инфекции и передачи возбудителя от человека к человеку внутри семей [2, 10]. Представляло интерес проследить инфицирование детей в семьях

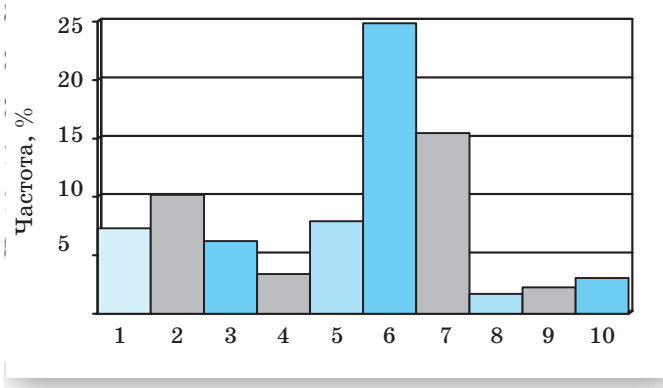

Рис. 2. Частота обнаружения различных генотипов *H. pylori* при нодулярных и эрозивно-язвенных изменениях СОЖ у наблюдаемых больных.

H. pylori-позитивных и *H. pylori*-негативных родителей. Были обследованы родители 64 детей (128 родителей) (табл. 4). При отсутствии *H. pylori*-инфекции в семье дети имеют равные шансы заболеть и остаться здоровыми, но если хотя бы один из родителей инфицирован *H. pylori*, вероятность получить хеликобактериоз увеличивается в 10 раз. В случае, когда в семье оба родителя *H. pylori*-положительны, в нашем наблюдении все дети были также *H. pylori*-положительны. Таким образом, подтверждаются литературные данные о значении семейного пути заражения *H. pylori* для детей.

Таким образом, ПЦР является информативным методом определения *H. pylori*, позволяющим установить не только инфицированность *H. pylori*, но и наиболее вирулентные, прогностически неблагоприятные генотипы.

У детей с *H. pylori*-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями наиболее часто определялись генотипы cagA+cagH+vacS1+, cagA+cagH+vacS2+. При наиболее тяжелых эндоскопических (нодулярных и эрозивно-язвенных) и выраженных гистологических изменениях достоверно чаще определялся генотип cagA+cagH+vacAs1+, что может свидетельствовать о специфичности данного генотипа *H. pylori* для развития определенных гастроэнтерологических заболеваний в детском возрасте.

Определение *H. pylori* методом ПЦР в зубном налете и копрофильтрате диагностически мало значимо, что не позволяет пользоваться этими субстратами для выявления *H. pylori* и контроля за эрадикацией возбудителя.

Высокая частота обнаружения *H. pylori* у детей (90–100%) в семьях, в которых инфицированы родители, свидетельствует о внутрисемейном пути передачи инфекции.

Таблица 4

Частота выявления инфицирования *H. pylori* детей и подростков в семьях *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных родителей

Группы больных	*H. pylori*-отрицательные оба родителя	*H. pylori* – положительный один из родителей	*H. pylori*-положительные оба родителя
H. pylori-положительные	7 (50%)	4 (9,3%)	0 (0%)
H. pylori-отрицательные	7 (50%)	39 (90,7%)	7 (100%)

ЛИТЕРАТУРА

1. *Пасечников В.Д., Чуков С.З.* Значение геномной гетерогенности штаммов HP в развитии ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000; 3: 7–11.

2. *Корсунский А.А., Щербаков П.Л., Исаков В.А.* Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. – М.; Медпрактика, 2002. – С. 76–101.

3. *Marshall B.J.* Virulence and pathogenicity *Helicobacter pylori*. Gastroenerol. Hepatol. 1991; 6: 121–124.

4. *Аруин Л.И. Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни: что известно и что узнать предстоит. // 5-я сессия Российской группы по изучению HP. – Омск, 1997 – С. 3–5.

5. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л.* Роль молекул адгезии в патогенезе инфекции *Helicobacter pylori*. Рос. журнал гастроэн. гепатол. колопокт. 1997; 6: 32–37.

6. *Аруин Л.И., Григорьев П.Л., Исаков В.А.* Хронический гастрит. – Амстердам, 1993.

7. *Говорун В.М., Гущин А.Е., Кудрявцева Л.Е.* Диагностика HP молекулярным методом и с помощью количественного ИФА-анализа концентрации антигена HP в кале: результаты сравнительного исследования. // 3-я Всерос. научно-практическая конференция «Генодиагностика в современной медицине». – М., 2000. – С. 295–296.

8. *Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.

9. *Van Doorn L.J.* Geographic distribution of vacA allelic types of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology. 1999; 116: 823–830.

10. *Исаков В.А., Домарадский И.В.* Хеликобактериоз. – М.: Медпрактика, 2003. – 411 с.

© Коллектив авторов, 2007

О.Н. Гюлумян, С.Г. Сёмин, А.Б. Сафонов, В.С. Кашенников

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕМЕЙНОЙ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Авторы наблюдали 115 пациентов (70 мальчиков и 45 девочек) в возрасте 4–18 лет с хроническими воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта. 63 пациента и их родственники с хеликобактериозом составили 1-ю группу, которая получала различные схемы традиционной антихеликобатерной терапии (Омез + Флемоксин Солютаб + Макмирор; Де-Нол + Флемоксин Солютаб + Макмирор; Сумамед + Де-Нол + Макмирор; Сумамед + Омез + Макмирор). 52 пациента и их родственники получали гомеопатические препараты (Гастрикумель + Дуоденохель или Гастрикумель + Дуоденохель + Нукс Вомика- Гаммакорд). Показана высокая эффективность схем эрадикационной терапии с гомеопатическими средствами.

Authors examined 115 patients aged 4–18 years (70 males and 45 females) with chronic upper gastrointestinal tract pathology. 63 patients and their relatives with helicobacteriasis (1st group) were treated according to different protocols of routine antibiotic therapy (Omez + Flemoxin Solutab + Macmiror; Sumamed + De-Nol + Macmiror; Sumamed + Omez + Macmiror). 52 patients and their relatives (2nd group) received homeopathic preparations (Gastricumel, Duodenohel, Nux Vomica- Gammacord). Authors showed high efficacy of eradicative therapy by homeopathic preparations.

Проблема ранней диагностики и адекватного лечения хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) у детей приобретает не только медицинское, но и социальное значение ввиду их высокой распространенности, особенностей течения и высокого риска ранней инвалидизации [1, 2].

Хеликобактериоз является в определенном смысле семейной инфекцией [3]. Поэтому для диагностики и лечения хеликобактерной инфекции у детей нужен семейный подход, так как внутрисемейная реинфекция возникает при отсутствии семейной терапии *H. pylori* [4]. Для этого большое значение имеет амбулаторное звено, которое является первичным и наиболее адаптированным этапом в обследовании и лечении детей и их родственников. В настоящее время стало очевидным, что в целом ряде случаев стационарное лечение детей не имеет особых преимуществ по сравнению с амбулаторным лечением в домашних условиях [5]. Обследованию и лечению пациентов и их родственников с хеликобактерной инфекцией, с оценкой «семейного фактора», в амбулаторных условиях уделялось недостаточно внимания.