



УДК 616.33-002.153-007.23-053.2

Э.В. Дудникова, Э.В. Гилис, А.В. Зазьян, В.Г. Зазьян, М.В. Бухтоярова,  
А.С. Бадьян, Н.У. Азиева

## ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ HELICOBACTER PYLORI CAGA, VACA, DUPA НА ФОРМИРОВАНИЕ АТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Ростовский государственный медицинский университет,  
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: emmazazyan@mail.ru

**Цель:** выявить взаимосвязь между развитием атрофических изменений слизистой оболочки желудка и наличием факторов патогенности *Helicobacter pylori* у детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД). **Материалы и методы:** обследованы 96 детей (8-14 лет). Всем детям были проведены эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка, гистологическое исследование биоптатов, диагностику *H. pylori*, генотипирование *H. pylori*. **Результаты:** для группы с атрофическими изменениями характерен значимо больший процент *H. pylori*-позитивных пациентов, I серотип *H. pylori* (CagA+ и VacA+) и превалировал субтип VacAm1 ( $\chi^2$ :  $p < 0,005$ ), а у пациентов без атрофических изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ) достоверно чаще определялся VacAm2. Наличие *dupA* гена ассоциировано с низким шансом развития атрофии. **Выводы:** выявлены взаимосвязи между формированием атрофических изменений слизистой оболочки желудка и наличием *vacA*, *cagA*, *dupA Helicobacter pylori* у детей с хроническим гастродуоденитом.

*Ключевые слова:* *H. pylori*, факторы патогенности, хронический гастрит, гастродуоденит, дети.

E.V. Dudnikova, E.V. Gilis, A.V. Zaz'yan, V.G. Zaz'yan, M.V. Buhtoyarova,  
A.S. Badian, N.U. Azyeva

## THE INFLUENCE OF FACTORS PATHOGENICITY OF HELICOBACTER PYLORI CAGA, VACA, DUPA ON THE DEVELOPMENT OF ATROPHIC CHANGES IN THE MUCOUS MEMBRANE OF THE STOMACH IN DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN

Rostov State Medical University,  
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: emmazazyan@mail.ru

**Purpose:** to identify the relationship between the development of atrophic changes of gastric mucosa and the presence of *Helicobacter pylori* pathogenicity factors in children with CGD. **Materials and Methods:** the study involved 96 children (8-14 years). All children were held esophagogastroduodenoscopy with biopsy mucosa antrum, histological examination of biopsy samples, diagnose *H. pylori*, genotyping of *H. pylori*. **Results:** in the group with atrophic changes characterized by a significantly higher percentage of *H. pylori*-positive patients, I serotype of *H. pylori* (CagA + and VacA +) and prevailed subtype VacAm1 ( $\chi^2$ :  $p < 0,005$ ), and in patients without atrophic changes in the coolant significantly more often determined VacAm2. Availability *dupA* gene is associated with a lower chance of atrophy. **Summary:** the relationships between the formation of atrophic changes of gastric mucosa and the presence of *vacA*, *cagA*, *dupA Helicobacter pylori* in children with chronic gastroduodenitis

*Keywords:* *H. pylori*, pathogenicity factors, chronic gastritis, gastroduodenitis, children.



## Введение

В структуре заболеваний органов пищеварения устойчиво доминируют хронические воспалительные болезни верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ), имеющие преимущественно сочетанное поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). В России ежегодно регистрируется более 1 млн случаев заболеваний ВОПТ. Известно, что пик заболеваемости ВОПТ приходится на период полового созревания. В последнее время в мире регистрируется снижение частоты язвенной болезни (ЯБ) при одновременном увеличении числа больных, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), что дало основание называть XX в. веком ЯБ, а XXI в. – веком ГЭРБ [1].

В настоящее время инфекция *H. pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим звеном развития хронического гастрита (тип В), дуоденита (гастродуоденита), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), MALT-лимфомы и некардиального рака желудка (РЖ) [2].

Согласно современным представлениям, *H. pylori* вызывает изменение нормальных процессов регенерации желудочного эпителия: микроорганизм обуславливает (прямо или косвенно) дисрегенераторные процессы, которые служат важной составляющей в патогенезе гастрита; *H. pylori* влияет и на пролиферацию, и на апоптоз эпителиоцитов слизистой оболочки желудка.

Под воздействием *H. pylori* в слизистой оболочке желудка развиваются процессы дистрофии и атрофии. Это уменьшает продукцию желудочной слизи, которая предохраняет эпителий от действия агрессивных факторов желудочного сока и приводит к развитию кишечной метаплазии [3].

Эпидемиологические исследования показали тесную связь между РЖ и *H. pylori*. Присутствие данного микроорганизма в 4-5 раз увеличивает риск развития данной онкопатологии, в большей степени, если инфицирование произошло в детском возрасте [4,5].

Атрофические изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ), развивающиеся на фоне хронического воспаления, являются предпосылкой для развития дисрегенераторных изменений, метаплазии, дисплазии, которые резко увеличивают риск развития РЖ [6,7,8,9].

При наличии хронического атрофического пангастрита, ассоциированного с *H. pylori*, вероятность возникновения РЖ возрастает многократно [10]. С ним связывают развитие до 80% дистальных аденокарцином желудка [11].

Цель исследования – выявить взаимосвязь между развитием атрофических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и наличием факторов патогенности *vacA*, *cagA*, *dupA Helicobacter pylori* у детей с хроническими воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 96 детей (49 мальчиков и 47 девочек). Всем детям был проведен комплекс

специальных методов обследования, включающий в себя общеклиническое исследование, оценку стадии полового развития по J. M. Tanner, эзофагогастродуоденоскопию с прицельной биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка, гистологическое исследование биоптатов, диагностику *H. pylori*, УЗИ органов брюшной полости и почек, генотипирование *H. pylori*.

Верификацию *H. pylori* осуществляли при помощи ультра-экспресс уреазного дыхательного теста «ХЕЛИК-тест», быстрого уреазного теста «ХЕЛПИЛ-тест», а также с использованием быстрого уреазного теста «RU-тест», полимеразной цепной реакции (ПЦР) и бактериоскопического метода в гастробиоптатах, а также с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови.

Для определения генов факторов вирулентности среди полногеномных последовательностей штаммов *H. pylori* использовали программу для ПЦР *in silico*, разработанную во ФКУЗ РостНИПЧИ Роспотребнадзора [Водопьянов А.С., 2013].

Для генотипирования штаммов *H. pylori* в отношении *cagA*, *vacA* использовали набор реагентов НПФ «Литех»: «Хеликопол СА» и «Хеликопол ВА», «Хеликопол ВА» (Москва) согласно инструкции фирмы-изготовителя.

## Критерии включения в исследование:

1. Дети в возрасте 8–14 лет, находящиеся в I–III СПР, самостоятельно и родители которых подписали информированное согласие на участие в исследовании.
2. Наличие заболеваний ВОПТ (гастрит, гастродуоденит).

## Критерии исключения:

1. Нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании.
2. Наличие противопоказаний для проведения процедур, входящих в комплекс обследования.
3. Несоблюдение требований, предъявляемых протоколом исследования.
4. Дети, которые в течение месяца до начала исследования принимали препараты, к которым чувствителен *H. pylori*.
5. Наличие у пациента клинически значимых сопутствующих заболеваний, требующих активного лечения.
6. Онкологические заболевания любой локализации.
7. Сопутствующие врожденные заболевания желудка, тонкого и толстого кишечника.

В зависимости от наличия атрофических изменений СОЖ, были сформированы 2 клинические группы: I – дети, у которых не выявлена атрофия (76 детей); II – атрофия обнаружена (20 человек). Группы сопоставимы по возрасту, полу и стадиям полового развития.

Для изучения особенностей клиники воспалительных заболеваний верхнего отдела ЖКТ использовали метод клинической оценки заболевания, разработанный Л.К. Андрищевой, С.М. Макеевым (1985 г.). Статистическая обработка данных проводилась с использованием критериев  $\chi^2$ , Вилкоксона-Манна-Уитни (ВМУ).



### Результаты и их обсуждение.

На основании данных комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, включая ЭГДС с прицельной биопсией антрального отдела желудка, ГЭРБ диагностирована у 97 % (74) обследуемых I группы и 90% (18) II группы. Характерной особенностью было сочетанное поражения желудка и двенадцатиперстной кишки.

В исследовании был использован интегральный показатель патологии для более точной оценки клинической картины в зависимости от наличия атрофии. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии значимых различий в выраженности клинических симптомов у пациентов I и II групп ( $p > 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о значимой роли эндоскопического исследования со взятием биоптатов для своевременного диагностирования атрофических изменений СОЖ.

В результате проведенного анализа данных о наличии и степени обсемененности *H. pylori* установлено, что для группы с атрофическими изменениями характерен значимо больший процент *H. pylori*-позитивных пациентов ( $\chi^2: p < 0,05$ ).

При оценке данных морфологического исследования выявлено, что слабая степень активности гастрита достоверно чаще встречалась у пациентов I группы, в то время как высокая у детей из II группы ( $\chi^2: p = 0,017$ ), а также атрофические изменения СОЖ были сопряжены с наличием склеротических изменений ( $\chi^2: p = 0,045$ ).

При оценке влияния наличия *H. Pylori* на развитие

атрофических изменений в СОЖ достоверных различий не получено. При отдельном рассмотрении влияния *cagA* или *VacA* на развитие атрофии статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ), однако все дети с атрофическими изменениями в СОЖ имели I серотип *H. pylori* (*cagA+* и *VacA+*).

Частота субтипа *VacAm1* превалировала в группе детей с атрофией ( $\chi^2: p < 0,005$ ), а у пациентов без атрофических изменений в СОЖ достоверно чаще определялся *VacAm2* ( $\chi^2: p < 0,05$ ). При различных комбинациях аллелей *s* и *m* статистически значимых различий в частоте выявления атрофии не получено ( $p > 0,05$ ).

При рассмотрении влияния фактора *dupA* на развитие атрофии получены статистически значимые различия ( $\chi^2: p < 0,05$ ). При наличии атрофии *dupA+* штамм был выявлен у 1 ребенка, а при отсутствии – у 11 детей. Таким образом, наличие *dupA* гена ассоциировано с низким шансом развития атрофии.

### Заключение

Выявленные взаимосвязи между формированием атрофических изменений слизистой оболочки желудка и наличием *vacA*, *cagA*, *dupA* *Helicobacter pylori* у детей с хроническими воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта могут быть использованы в качестве биомаркера неблагоприятного течения *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дудникова Э.В. Персонализированный подход к лечению хронических воспалительных заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с учётом полиморфизма гена CYP2C19 / Азиева Н.У., Бадьян А.С., Чернова М.С., Азиева Л.Д. // Медицинский вестник Юга России. - 2015. - №4. - С. 44-47.
2. Маев И.В. Кларитромицин как основной элемент эрадикационной терапии заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Г. Андреев, С.А. Кочетов // Consilium medicum. Гастроэнтерология, - 2011. - №1. - С. 88- 93.
3. Шкитин В.А. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека / В.А. Шкитин, А.И. Шпирна, Г.Н. Старовойтов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2002. - Т. 4. - №. 2. - С. 128-145.
4. Дудникова Э.В. Генный полиморфизм фактора торможения миграции макрофагов и *helicobacter pylori* / Э.В. Дудникова, М.С. Чернова, А.С. Бадьян, А.С. Водопьянов, Р.В. Писанов, С.А. Заруцкий, Э.В. Зазьян, Н.У. Азиева // Медицинский вестник Волгоградского медицинского университета. - 2011. - №. 107. - С. 66-69.
5. Маев И.В. Что мы знаем о хроническом гастрите / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Г. Андреев, С.А. Кочетов // Фарматека. - 2011. - Т. 10. - С. 10-17.
6. Агеева Е.С. Роль TNF- $\alpha$  в развитии *helicobacter pylori*-ассоциированного хронического атрофического гастрита. / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева // Сибирское медицинское обозрение. - 2013-№ 3. - с.30-32.
7. Соломенцева Т. А. Хроническое воспаление в желудке - путь к канцерогенезу // Сучасна гастроентерологія. - 2013. - №. 5. - С. 73.
8. Янкин А.В. Скрининг рака желудка / А.В. Янкин // Практическая онкология. - 2010. - Т. 11, № 2. - С. 96-101.
9. Uemura N. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer / Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al. // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 784-789.
10. Ando T. Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer / Ando T., Goto Y., Maeda O. et al. // World J. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 12. - P. 181-186.
11. Баранская Е.К. Клинический спектр предраковой патологии желудка / Е.К. Баранская, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2002. - Т. 12. - №. 3. - С. 7-14.

ПОСТУПИЛА: 14.02.2016