

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №1

2019



УДК 616.33-002.2-085-053.7:579.835.12

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ У ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ HELICOBACTER PYLORI **© Манякина О.М., Спивак Е.М., Аккуратова И.С.**

Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Резюме

Цель – установить динамику патоморфологических изменений в слизистой оболочке желудка у подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с высоко- и малопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*, после курса антихеликобактерной терапии.

Методика. Проведено клинико-эндоскопическое и морфологическое обследование 40 подростков 15-17 лет с хроническим гастритом до и через 6 мес. после курса антихеликобактерной квадротерапии. В материале гастробиоптатов исследовалась генетическая структура *Hp* методом полимеразной цепной реакции с использованием тест-систем фирмы «ДНК-Технология».

Результаты. У 27 пациентов из 40 в слизистой оболочке желудка выявлены высокопатогенные штаммы *Hp*. В этой группе больных после лечения сохранялась высокая обсеменность *Hp*, большая выраженность и активность воспалительного процесса и морфологические признаки атрофии.

Заключение. Колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Hp* является фактором, препятствующим эрадикации инфекта при хроническом *Hp*-ассоциированном гастрите у подростков.

Ключевые слова: хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, подростки

EFFECTIVENESS OF RAPY OF H. PYLORI IN CHRONIC GASTRITIS IN ADOLESCENTS, DEPENDING ON THE GENETIC STRUCTURE OF HELICOBACTER PYLORI **Manakina O.M. Spivak E.M., Akkuratova I.S.**

Yaroslavl State Medical University, 5, Revolutionary St., 150000, Yaroslavl, Russia

Abstract

Objective. To establish the dynamics of pathomorphological changes in the gastric mucosa in adolescents with chronic gastritis associated with high- and low-pathogenic strains of *Helicobacter pylori*, after a course of antihelicobacter therapy.

Methods. Clinical, endoscopic and morphological examination of 40 adolescents aged 15-17 with chronic gastritis before and 6 months after a course of *H. pylori* kvadrotherapy was performed. In the gastrobiopsy genetic structure *Hp* by polymerase chain reaction was investigated using test systems of "DNA-Technology".

Results. In 27 patients out of 40, highly pathogenic *Hp* strains were detected in the gastric mucosa. In this group of patients, high dissemination of *Hp* after treatment remained; high severity and activity of the inflammatory process and morphological signs of atrophy were observed.

Conclusion. Colonization of the gastric mucosa by highly pathogenic *Hp* strains is a factor preventing eradication of infection in chronic *HP*-associated gastritis in adolescents.

Key words: chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, adolescents

Введение

Хронический гастрит (ХГ) является самым частым заболеванием пищеварительной системы человека, в том числе в подростковом возрасте [4, 6]. Согласно современным представлениям, ведущим этиологическим фактором ХГ является *Helicobacter pylori* (*Hp*) [5]. Доказано, что этому микроорганизму свойственен значительный генетический полиморфизм, что определяет его вирулентность и патогенность. Особенности генетической структуры инфекта могут оказывать существенное влияние на характер изменений слизистой оболочки верхних отделов

пищеварительного тракта, а, следовательно, на развитие, течение, прогноз гастродуоденальной патологии, а также эффективность терапии [2, 3]. В настоящее время в соответствии с действующим консенсусом по ведению больных с Нр-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями выявление Нр у абсолютного большинства пациентов автоматически ведет к назначению антихеликобактерного лечения. Однако в тех случаях, когда слизистая оболочка желудка колонизирована малопатогенными штаммами Нр, отсутствуют выраженные клинико-эндоскопические и морфологические изменения, использование стандартных эрадикационных схем далеко не всегда может считаться оправданным [1]. Все выше перечисленное обуславливает важность изучения генетической структуры Нр при ХГ.

Цель – установить динамику патоморфологических изменений в слизистой оболочке желудка у подростков с хроническим гастритом, ассоциированным с высоко- и малопатогенными штаммами *Helicobacter pylori*, после курса антихеликобактерной терапии.

Методика

Под нашим наблюдением находилось 40 подростков с ХГ, в том числе 22 юношей и 18 девушек в возрасте 15-17 лет (в среднем $15,9 \pm 0,8$). Всем пациентам проведено стандартное клинико-лабораторное и ультразвуковое обследование, эзофагогастродуоденоскопия с последующим морфологическим исследованием материалов гастробиопсии. Для генетической характеристики Нр использовали тест-системы фирмы «ДНК-Технология», при помощи которых в гастробиоптатах СОЖ определяли следующие факторы патогенности: цитотоксин-ассоциированный ген (*CagA*), вакуолизирующий цитотоксин *As1* (*VacAs1*); гена цитотоксичности (*IceA*-induced by contact with epithelium); *BabA* (blood-group-associated binding adhesion) и ген, кодирующего субъединицу уреазы I (*Ure I*). Больные обследовались дважды: до и спустя 6 мес. после курса антихеликобактерной квадротерапии. Цифровые данные обработаны с применением пакета прикладных программ «StatPlus 2009» в среде WINDOWS XP. Значимость различий относительных величин (%) определяли с помощью углового преобразования Фишера. Пороговой величиной статистической достоверности цифровых данных являлся уровень $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Наличие штаммов Нр, в геноме которых определялись факторы патогенности, имело место у 27 подростков (основная группа). Чаще всего выявлялся ген, кодирующий образование субъединицы уреазы I – *Ure I* (70,4%), регулирующей формирование специального канала для водородных ионов, посредством которого осуществляется транспорт мочевины в цитоплазму бактерии [1].

В 44,4% случаев в острове патогенности Нр обнаруживался ген *CagA*, рассматриваемый в качестве важнейшего фактора патогенности бактерии. Протеин, синтез которого кодирует *CagA*, нарушает процессы клеточного обновления, снижает барьерную функцию СОЖ, участвует в секреции провоспалительных цитокинов, что значительно увеличивает вероятность развития язвенных поражений СОЖ, а также канцерогенеза [5].

Более чем в половине наблюдений (55,5%) регистрировался ген *VacA*, обеспечивающий продукцию вакуолизирующего цитотоксина, под влиянием которого в эпителиоцитах СОЖ образуются вакуоли. Он воздействует на АТФ-азу V-типа, создавая кислую внутриклеточную среду и привлекая из перичеселлюлярного пространства внутрь клетки аммиак и другие вещества, притягивающие воду. В результате вакуоли набухают, что, в конечном итоге, приводит к разрыву цитоплазматической мембраны и клеточной смерти. Кроме того *VacA* угнетает секрецию соляной кислоты, увеличивает синтез пепсиногена, а также обладает рядом других негативных эффектов [1].

У 44,4% больных обнаружен ген *IceA*, принимающий участие в контакте микроорганизма с эпителием СОЖ. В 18,5% случаев зарегистрирован ген *BabA*, обеспечивающий процесс фиксации инфекта к эпителиальному покрову СОЖ, что снижает возможность элиминации Нр из организма хозяина [3]. У большинства подростков основной группы (66,7%) имело место сочетание нескольких факторов патогенности Нр. У 13 пациентов регистрировалась колонизация слизистой оболочки желудка (СОЖ) малопатогенными штаммами Нр, в геноме которых не содержалось указанных факторов патогенности (группа сравнения).

При повторном морфологическом исследовании гастробиоптатов установлено, что после курса антихеликобактерной терапии практически с одинаковой частотой в выделенных группах

регистрировалась умеренная обсеменность СОЖ Нр (38,5% и 37%); при этом выраженная колонизация СОЖ инфектом в основной группе в 4,3 раза превышала аналогичный показатель в группе сравнения (33,3% против 7,7%, $p < 0,05$). Следовательно, наличие высокопатогенных штаммов Нр можно рассматривать в качестве фактора, снижающего эрадикацию инфекта при антихеликобактерной терапии Нр-ассоциированного ХГ.

Определение двух интегральных характеристик воспаления в слизистой оболочке тела и антрального отдела желудка (выраженность и активность) через 6 мес. после лечения дало следующие результаты (табл. 1). В основной группе значительно чаще сохранялось воспаление; при этом максимальная степень выраженности и активности процесса наблюдались только среди пациентов с высокопатогенными штаммами Нр. Более чем у половины этих больных при морфологическом исследовании сохранялись признаки атрофии СОЖ; достоверно чаще выявлялись очаги гиперплазии и микроэрозии.

Таблица 1. Характеристики воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка через 6 мес. после курса антихеликобактерной терапии у подростков с хроническим гастритом (%)

Морфологические характеристики хронического воспаления в слизистой оболочке желудка	Группы пациентов	
	Сравнения	Основная
Воспаление в теле желудка умеренное	30,8	40,7
Воспаление в теле желудка выраженное	0,0	11,1*
Активность воспаления в теле желудка умеренная	15,4	11,1
Активность воспаления в теле желудка выраженная	0,0	18,5**
Воспаление в антральном отделе желудка умеренное	61,5	63,0
Воспаление в антральном отделе желудка выраженное	0,0	29,6***
Активность воспаления в антральном отделе желудка умеренная	38,5	55,6
Активность воспаления в антральном отделе желудка выраженная	0,0	22,2***
Признаки атрофии слизистой оболочки желудка	15,4	55,6**
Микроэрозии в слизистой оболочке желудка	1,5	30,8**
Очаговая гиперплазия слизистой оболочки желудка	15,4	55,6**

Примечание: знаками *, ** и *** обозначена достоверность межгрупповых различий при значениях $p < 0,05$; $< 0,01$ и $< 0,005$ соответственно

Существует точка зрения, согласно которой обнаружение малопатогенных штаммов Нр в СОЖ при отсутствии выраженных клинических, эндоскопических и морфологических нарушений следует расценивать как проявление дисбиоза желудка. У этих пациентов Нр играет роль комменсала или симбионта. Однако в соответствии с принципами лечения Нр-ассоциированных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, такие больные должны также проходить курс антихеликобактерной терапии. Расширение показаний к ней имеет много отрицательных последствий. В частности, назначение антибактериальных препаратов усугубляет нарушение микробиоценоза кишечника. Кроме того, возможно одновременное существование нескольких штаммов Нр разной степени вирулентности и патогенности у одного и того же больного, что при лечении может привести к элиминации только чувствительных к антибактериальным препаратам бактерий. Одновременно высокопатогенные штаммы инфекта, имеющие в составе генома, факторы которые обеспечивают антибиотикорезистентность, получают возможность более легкой колонизации СОЖ, и повторные курсы антихеликобактерного лечения могут оказаться неэффективными [1].

Таким образом, изучение генетической структуры Нр имеет важное практическое значение для персонализации терапии Нр-ассоциированной патологии.

Выводы

1. Колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* является фактором, препятствующим эрадикации инфекта при хроническом Нр-ассоциированном гастрите у подростков.
2. У значительной доли этой категории пациентов спустя 6 мес. после курса антихеликобактерной квадротерапии сохраняется умеренная или выраженная степень и активность воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, а также морфологические признаки ее атрофии.

Литература (references)

1. Барышникова Н.В., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Роль генетических особенностей *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №1. – С. 52-59. [Baryshnikova N.V., Suvorov A.N., Tkachenko E.I., Uspenskij Ju.P. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2009. - N1. – P. 52-59. (in Russian)]
2. Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т.11, №2. – С. 63-65. [Levit R.M., Spivak E.M., Nadezhin A.S., Akkuratova I.S. *Voprosy detskoj dietologii*. Issues of child nutrition. – 2013. – V.11, N2. – P. 63-65. (in Russian)]
3. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. 1. Факторы, способствующие успешной колонизации // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т.8, №3. – С.273-283. [Pozdeev O.K., Pozdeeva A.O., Valeeva Ju.V., Guljaev P.E. *Infekcija i immunitet*. Infection and immunity. – 2018. – V.8, N3. – P. 273-283. (in Russian)]
4. Филимонов Р.М. Подростковая гастроэнтерология. – М., 2008. – 576 с. [Filimonov R.M. *Podrostkovaja gastrojenterologija*. Teenage gastroenterology. – Moscow, 2008. – 576 p. (in Russian)]
5. *Helicobacter pylori* / Ed. Nayoung Kim. – 2016, Springer. – P. 23-112.
6. Sepponen P., Maarros H.I. Chronic gastritis // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2015. – V.50, N6. – P. 657-667.

Информация об авторах

Манякина Ольга Михайловна – ассистент кафедры терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: omanyakina5135@mail.ru

Спивак Евгений Маркович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: spivak58@mail.ru

Аккуратова Ирина Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: akkiren@gmail.com