

УДК 616.33-002.44:579]-036-053.2

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНЕТИЧНОЇ ГЕТЕРОГЕННОСТІ HELICOBACTER PYLORI

С.В. Сокольник, Т.В. Сорокман, С.О. Сокольник
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Course peptic ulcer in children depending on the genetic heterogeneity Helicobacter pylori

Sokolnyk S.V., Sorokman T.V., Sokolnyk S.O.

Bukovinian State Medical University

The objective. Install the characteristics of the course of ulcer disease in children infected with different strains of Helicobacter pylori.

Material and methods. The study involved 128 children with peptic ulcer disease aged 7 to 18 years. Structure of genes and polymorphism of Helicobacter pylori (CagA-positive and VacA-positive strains) studied by molecular genetic methods.

Results. Found that in children with Helicobacter-associated peptic ulcer disease was significantly more common serotype I (CagA+VacA+) Helicobacter pylori. When infected with the I (CagA+VacA+) and Ia (CagA+VacA-) serotypes of Helicobacter pylori peptic ulcer disease is characterized by significantly higher rates of clinical global index than children with Ib (CagA-VacA+) and II (CagA-VacA-) serotypes of Helicobacter pylori ((19,16 ± 0,18) and (15,95 ± 0,22) ball; (10,07 ± 0,21) ball and (6,20 ± 0,17) ball, p < 0,05).

Conclusion. The presence of toxigenic strains of Helicobacter pylori in children with peptic ulcer disease is characterized a bright clinical picture on the background of severe hyperacidity and high and moderate mucosa colonization.

Key words: children, peptic ulcer, serotypes of Helicobacter pylori.

Особенности течения язвенной болезни у детей в зависимости от генетической гетерогенности Helicobacter pylori

Сокольник С.В., Сорокман Т.В., Сокольник С.О.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Цель. Установить особенности течения язвенной болезни у детей, инфицированных разными штаммами геликобактера.

Материал и методы. Обследовано 128 детей с язвенной болезнью в возрасте от 7 до 18 лет. Генная структура и полиморфизм Helicobacter pylori (CagA-позитивный та VacA-позитивный штаммы) изучены з помощью молекулярно-генетического метода.

Результаты. Установлено, что у детей с геликобактер-ассоциированной язвенной болезнью достоверно чаще встречается I серотип (CagA+VacA+) Helicobacter pylori. При инфицировании I (CagA+VacA+) и Ia (CagA+VacA-) серотипами Helicobacter pylori язвенная болезнь характеризуется достоверно более высокими показателями общего клинического индекса, чем у детей с Ib (CagA-VacA+) и II (CagA-VacA-) серотипами Helicobacter pylori (19,16±0,18) балла и (15,95±0,22) балла; (10,07±0,21) балла и (6,20±0,17) балла соответственно, p<0,05).

Заклучение. Наличие токсигенных штаммов геликобактера у детей с язвенной болезнью обуславливает яркую клиническую картину на фоне выраженной гиперацидности и высокой и средней степени обсеменения слизистой оболочки.

Ключевые слова: дети, язвенная болезнь, серотипы Helicobacter pylori.

Адреса для кореспонденції:

Сокольник Сніжана Василівна – к.м.н., доцент кафедри педіатрії та медичної генетики

Буковинського державного медичного університету; 58000, м. Чернівці, проспект Незалежності, 98; сл. тел.: (0372)542682, моб. тел.:

(050)9368747; E-mail: Sokolnyk.Snizhana@bsmu.edu.ua.

Мультифакторність виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХ) у дітей зумовлює існування клінічної гетерогенності захворювання, що проявляється різноманітним клінічно-ендоскопічним проявом, частотою виникнення рецидивів, розвитком ускладнень [2]. Оцінка клінічної неоднорідності ВХ враховує вивчення варіантів перебігу захворювання, що базуються на вікових і статевих особливостях пацієнтів, даних ендоскопічних досліджень, залежності характеру перебігу захворювання від типу нервової системи і шлункової секреції, особливостей гормональних систем, стану «місцевих» факторів захисту та агресії, наявності *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) та цитотоксичності його штамів [3, 5]. Доведено, що розвиток *H. pylori*-залежного запального процесу можливий лише за певних умов: високої вірулентності бактерії, з одного боку, та зниження захисних сил організму господаря, з іншого [1, 4]. Клінічний наслідок інфікування індивідів *H. pylori* може визначатися особливостями інфекційного агента щодо його факторів вірулентності [3, 6]. Встановлено, що у 88-98% випадків ВХ асоційована з *H. pylori*, розвиток якої асоціюється з певними його генотипами [6]. При вивченні генотипічних і фенотипічних характеристик *H. pylori* виявлено винятково високе генетичне різноманіття штамів, причому майже у кожного пацієнта є унікальний штам *H. pylori*, незважаючи на велику геномну гетерогенність *H. pylori* [3], який в свою чергу зумовлює особливості перебігу захворювання [1, 4].

Метою роботи було вивчити особливості клінічного перебігу гелікобактер-асоційованої виразкової хвороби у дітей, інфікованих різними штамми гелікобактера.

Матеріал і методи. Обстежено 128 дітей, хворих на гелікобактер-асоційовану ВХ, віком 7-18 років (після підписання інформаційної згоди пацієнта на дослідження), з них 29 (22,7%) віком 7-11 років та 99 (77,3%) віком 12-18 років $p < 0,05$; дівчаток (54,7%) та хлопчиків (45,3%), $p > 0,05$. Загальноклінічне обстеження доповнювалося багатоплановим анкетуванням пацієнтів із уточненням анамнестичних соціальних, побутових, екологічних, спадкових та інших особливостей дітей для вивчення ймовірних факторів ризику розвитку захворювання. Оцінка особливостей клінічного перебігу проводилась за бальною шкалою вираженості ознак захворювання з розрахунком загального клінічного індексу. За допомогою фіброгастродуоденоскопу «Pentax FG-24P» проводили ендоскопічне дослідження для верифікації діагнозу відповідно до «Сіднейської системи» (1990) із урахуванням особливостей проведення цього дослідження в дітей (Долецкий С.Я., 1984), що дало можливість визначити колір слизової оболонки (СО), стан судин, наявність ерозій, виразок, крововиливів, взяти частинку СО для морфологічного дослідження (прицільна біопсія), встановити стадію виразкового дефекту (I-IV стадія), констатувати наявність ускладнень, вираженість, варіант і активність супутнього гастродуоденіту, контамінацію СО

H. pylori. Для дослідження секреторної та кислотопродукувальної функцій шлунка використовували внутрішньошлункову рН-метрію (апарат «ІКШ-2», Чернобровий В.М., 1990). Верифікація *H. pylori* проводилася поетапно: проведення щиткової біопсії («Сіднейсько-Х'юстонська система», 1996) з приготуванням мазків-матричок для цитоскопічного дослідження з визначенням *H. pylori* і ступеня його засівання методом Аруїна Л.І. (1998); твердофазного імуоферментного аналізу за загальноприйнятою методикою з використанням діагностичної тест-системи «Хелікобест-антитіла» (набір реактивів ЗАТ «Вектор БЕСТ» (Російська Федерація)) з визначенням антитіл до антигена *CagA H. pylori* у сироватці крові та концентрації антигена *CagA H. pylori* в калі (набір реактивів фірми «Farmasco» (Швеція)); вивчення генної структури та поліморфізму *H. pylori* (*CagA*-позитивного та *VacA*-позитивного штамів) методом ПЛР (Insta Gene Matrix, Bio Rad (США), термоциклер Eppendorf та секвенатор CEQ 8000, Beckman Coulter (Німеччина)). Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакета комп'ютерних програм «Statistica 6.0».

Результати дослідження та їх обговорення.

Частотний розподіл серотипів *H. pylori* показав, що серотип I (*CagA+VacA+*) визначався у 56 (58,9%) дітей, серотип Ia (*CagA+VacA-*) – у 27 (28,4%) хворих, серотип Ib (*CagA-VacA+*) – у 12 (12,6%) осіб та серотип II (*CagA-VacA-*) – у 33 (25,8%) пацієнтів. Вірогідно частіше у дітей із ВХ зустрічався I серотип *H. pylori* ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать, що СО обстежених хворих колонізується штамми *H. pylori* з генотипами, які визначають високу вірулентність (рис.1).

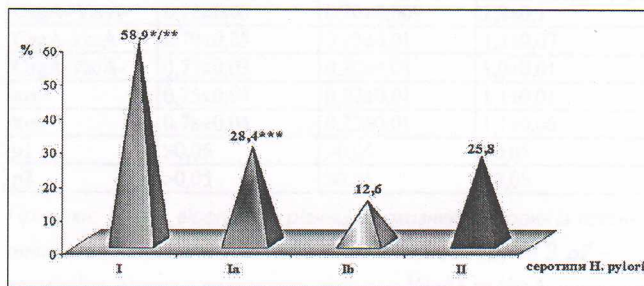


Рис. 1. Частотний розподіл серотипів *Helicobacter pylori* в дітей основної групи.

Примітки: 1. * – різниця вірогідна щодо дітей із Ib серотипом *H. pylori* ($p < 0,01$); 2. ** – різниця вірогідна щодо дітей із Ia серотипом *H. pylori* ($p < 0,05$); 3. *** – різниця вірогідна щодо дітей із Ib серотипом *H. pylori* ($p < 0,05$).

Встановлено позитивні вірогідні кореляційні зв'язки між інфікуванням токсигенними штамми *H. pylori* та тривалістю захворювання ($n=95$, $r=0,67$, $p < 0,05$); наявністю *CagA* гена *H. pylori* та частотою загострень ВХ ($n=83$, $r=0,58$, $p < 0,05$); наявністю факторів патогенності *H. pylori* та ступенем засівання СО ($n=95$, $r=0,72$, $p < 0,001$).

Клінічні прояви ВХ залежно від серотипу *H. pylori* варіювали за вираженістю симптоматики. Однаково часто у

хворих із різними серотипами зустрічались больовий, диспепсичний синдром і синдром неспецифічної інтоксикації ($p > 0,05$). Бальна оцінка основних синдромів захворювання представлена в табл.1. Встановлено, що в дітей із ВХ за наявності CagA-гена *H. pylori* відмічається більш яскрава клінічна картина з вираженістю всіх основних синдромів захворювання.

Таблиця 1

Бальна оцінка клінічного симптомокомплексу в дітей із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від серотипів *Helicobacter pylori*

Серотип <i>H. pylori</i>	Больовий синдром	Диспепсичний синдром	Синдром неспецифічної інтоксикації
CagA+VacA+ (n=56)	9,31±0,07*	5,18±0,06*	4,67±0,05*
CagA+VacA- (n=27)	7,23±0,08*	4,69±0,07*	4,03±0,07*
CagA-VacA+ (n=12)	5,38±0,09	2,31±0,07	2,38±0,05
CagA-VacA- (n=33)	3,56±0,05	1,48±0,09	1,16±0,03

Примітка. * – різниця вірогідна щодо дітей, інфікованих Ib та II серотипами *Helicobacter pylori*.

Порівняльний аналіз показників загального клінічного індексу показав, що в дітей із I та Ia серотипами *H. pylori* він вірогідно вищий, порівняно з дітьми, в яких діагностовано Ib та II серотипи ((19,16±0,18) бала і (15,95±0,22) бала та (10,07±0,21) бала і (6,20±0,17) бала відповідно, $p < 0,05$) (рис. 2).

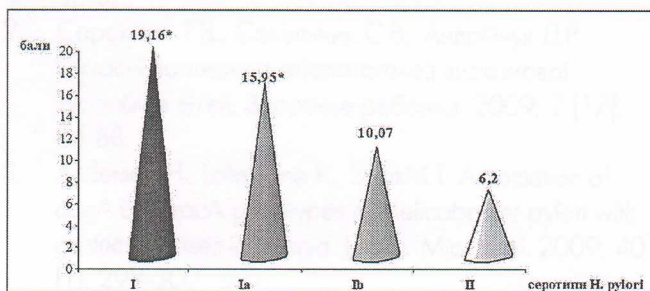


Рис. 2 Загальний клінічний індекс у дітей залежно від серотипів *Helicobacter pylori*.

Примітка. * – різниця вірогідна щодо дітей із Ib та II серотипами ($p < 0,05$).

Аналіз показників кислотопродукувальної функції шлунка в дітей залежно від серотипів *H. pylori* встановив, що у переважної більшості дітей усіх груп виявлено гіперацидність ($p > 0,05$). Найбільш виражене порушення кислотопродукувальної функції шлунка виявлено у хворих із наявністю обох детермінант патогенності *H. pylori* (рис. 3). Однак, незважаючи на те, що серед дітей за відсутності гена CagA та за наявності VacA частота виявлення гіперацидності теж була високою, у переважної більшості хворих показники гіперацидності були помірними. Виражена гіперацидність діагностована значно частіше серед хворих із персистенцією *H. pylori* CagA+VacA+ із високим ступенем вірогідності ($p < 0,01$). Зниження кис-

лотопродукувальної функції шлунка діагностовано лише в дітей із II серотипом *H. pylori*.

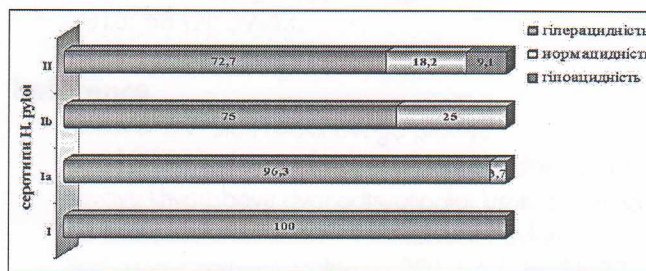


Рис. 3 Кислотопродукувальна функція шлунка в дітей залежно від серотипів *Helicobacter pylori* (%).

Отже, за результатами наших досліджень встановлено, що за наявності персистувального штаму *H. pylori* CagA+ рівень кислотопродукції в шлунку значно вищий, ніж у пацієнтів із штамом *H. pylori* CagA- ($r = 0,69$, $p < 0,05$), що вказує на значну роль токсигенних штамів (особливо CagA) у підвищенні продукції соляної кислоти.

Проаналізувавши залежність розмірів виразкових дефектів поміж групами досліджуваних хворих суттєвих відмінностей не виявлено ($n = 128$, $r = 0,11$, $p > 0,05$; табл. 2). Однак, у хворих із наявністю *H. pylori* CagA+VacA+ частота та інтенсивність запалення СО найвища ($r = 0,87$, $p < 0,001$).

Таблиця 2

Середні розміри виразкових дефектів (см) при персистенції різних штамів *Helicobacter pylori*

Штами <i>H. pylori</i>	Середній розмір виразкових дефектів, M±m	Середня глибина виразкових дефектів, M±m	Середня кількість виразок, M±m
CagA+VacA+	0,77±0,05	0,20±0,02	1,1±0,01
CagA+VacA-	0,72±0,06	0,20±0,009	1,2±0,1
CagA-VacA+	0,79±0,05	0,23±0,01	1,2±0,07
CagA-VacA-	0,73±0,03	0,20±0,03	1,0±0,01
tox+	0,75±0,04	0,22±0,01	1,1±0,01
tox-	0,78±0,04	0,22±0,01	1,1±0,06
p1	>0,05	>0,05	>0,05
p2	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: 1. p1 – вірогідність різниці в показниках хворих із токсигенними та нетоксигенними штамми *Helicobacter pylori*. 2. p2 – вірогідність різниці в показниках хворих із VacA+ та VacA- штамми *Helicobacter pylori*.

Таким чином, проведений порівняльний аналіз клінічної симптоматики ВХ у дітей залежно від серотипів *H. pylori* дозволив сформулювати чітку уяву про особливості перебігу захворювання залежно від впливу різних чинників.

Висновки

- Штами *H. pylori* із серотипами, що визначають високу вірулентність гелікобактера, вірогідно частіше виявлялися в дітей із *H. pylori*-асоційованою виразковою хворобою.
- Наявність I та Ia серотипів *H. pylori* в дітей може слугувати фактором ризику розвитку захворювання

та несприятливою прогностичною ознакою щодо ефективності ерадикації *H. pylori*.

3. Наявність I та Ia серотипів *H. pylori* в дітей із виразковою хворобою сприяють більш тяжкому перебігу захворювання з вираженою клінічною симптоматикою.
4. Гетерогенність групи хворих на ВХ дітей по відношенню до серотипів штамів *H. pylori* може бути пов'язана не лише із особливостями серотипів бактерій, що визначають вірулентність штамів, але й рядом інших факторів.

Перспективи подальших досліджень

Доцільно в подальшому вивчити особливості генетичного поліморфізму *H. pylori* у когорті дітей із ускладненою виразковою хворобою гастродуоденальної ділянки з метою створення групи ризику розвитку ускладнень, розробки діагностично-прогностичних заходів та вибору оптимальної лікувальної тактики.

Література

1. Сокольник С.В. Стан цитокінового профілю, прооксидантної та антиоксидантної систем у дітей з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки залежно від цитотоксичності штамів *Helicobacter pylori*. Сучасна гастроентерологія. 2012; 6 (68): 35-37.
2. Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Андрійчук Д.Р. Сучасні погляди на етіопатогенез виразкової хвороби в дітей. Здоров'я ребенка. 2009; 2 (17): 85-88.
3. Anderson H., Loivukene K., Sillakivi T. Association of *cagA* and *vacA* genotypes of *Helicobacter pylori* with gastric diseases in Estonia. J. Clin. Microbiol. 2009; 40 (1): 298-300.
4. Blecker U. Diversity of *Helicobacter pylori* *VacA* and *CagA* genes and relationship to *VacA* and *CagA* protein expression, cytotoxin production, and associated diseases. S. Afr. Ved. J. 2010; 93 (2): 340-346.
5. Carvalho A.S. Peptic ulcer. Arq. Gastroenterol. 2010; 38 (3): 203-206.
6. Thomas G. Blanchard, Steven J. Czinn, Pelayo Correa, Teruko Nakazawa Genome sequences of 65 *Helicobacter pylori* strains isolated from asymptomatic

individuals and patients with gastric cancer, peptic ulcer disease, or gastritis. Pathogens and Disease 2013; 68 (2): 39-43.

Reference

1. Sokolnik S.V. Stan tsitokinovogo profilyu, prooksidantnoi ta antioksidantnoi sistem u ditey z virazkovoyu khvoroboyu dvanadtsyatipaloї kishki zalezno vid tsitotoksichnosti shtamiv *Helicobacter pylori*. Suchasna gastroenterologiya 2012; 6 (68): 35-37.
2. Sorokman T.V., Sokolnik S.V., Andriyчук D.R. Suchasni poglyadi na yetiopatogenez virazkovoї khvorobi v ditey. Zdorovye rebenka 2009; 2 (17): 85-88.
3. Anderson H., Loivukene K., Sillakivi T. Association of *cagA* and *vacA* genotypes of *Helicobacter pylori* with gastric diseases in Estonia. J. Clin. Microbiol. 2009; 40 (1): 298-300.
4. Blecker U. Diversity of *Helicobacter pylori* *VacA* and *CagA* genes and relationship to *VacA* and *CagA* protein expression, cytotoxin production, and associated diseases. S. Afr. Ved. J. 2010; 93 (2): 340-346.
5. Carvalho A.S. Peptic ulcer. Arq. Gastroenterol. 2010; 38 (3): 203-206.
6. Thomas G. Blanchard, Steven J. Czinn, Pelayo Correa, Teruko Nakazawa Genome sequences of 65 *Helicobacter pylori* strains isolated from asymptomatic individuals and patients with gastric cancer, peptic ulcer disease, or gastritis. Pathogens and Disease 2013; 68 (2): 39-43.

Відомості про авторів:

Сокольник Сніжана Василівна – к.м.н., доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету; 58000, м.Чернівці, проспект Незалежності, 98; сл. тел.: (0372)542682, моб. тел.: (050)9368747; E-mail: Sokolnyk.Snizhana@bsmu.edu.ua.

Сорокман Таміла Василівна – д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету; 58000, м. Чернівці, проспект Незалежності, 98; сл. тел.: (0372)542682; E-mail: t.sorokman@gmail.com.

Сокольник Сергій Олександрович – к.м.н., доцент кафедри дитячої хірургії та отоларингології Буковинського державного медичного університету; 58000, м. Чернівці, вул. Буковинська, 4; моб. тел.: (050)9368745; E-mail: Sokolnyk.Sergij@bsmu.edu.ua.

© С. В. Сокольник, Т. В. Сорокман, С. О. Сокольник, 2014