



УДК 616.342-002.44/.446-022.6:616.33-008.6]-053.2

**СЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ  
ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ВИРУЛЕНТНЫМИ ШТАММАМИ  
HELICOBACTER PYLORI**

**THE SECRETORY FUNCTION OF THE STOMACH IN CHILDREN WITH EROSIIVE  
AND ULCERATIVE DISEASES OF THE DUODENUM, INFECTED WITH VIRULENT  
STRAINS OF HELICOBACTER PYLORY**

**А.В. Налётов  
A.V. Nalyotov**

*Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького  
Украина, 83114, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16  
Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky  
Ukraine, 83114, Donetsk, Il'yicha Avenue, 16*

*E-mail: nalyotov-a@mail.ru*

*Ключевые слова:* дети, хроническая гастродуоденальная патология, пепсиногены, вирулентные штаммы *H. pylori*.  
*Key words:* Helicobacter pylori, eradication schemes, children, chronic gastroduodenal pathology.

*Аннотация.* В статье изложены результаты исследования, посвященного оценке состояния секреторной функции желудка у детей с эрозивно-язвенными заболеваниями двенадцатиперстной кишки при инфицировании вирулентными штаммами *H. pylori*. Обследовано 180 детей с деструктивными процессами слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, инфицированных *H. pylori*. Установлены значительные изменения в концентрации сывороточных пепсиногенов при персистенции различных штаммов *H. pylori* у детей с хронической гастродуоденальной патологией. Инфицирование вирулентными штаммами *H. pylori* с генотипом *cagA+vacAs1m1* ассоциировано с более выраженной активацией секреции пепсиногенов, что можно рассматривать в качестве одного из факторов развития воспалительно-деструктивных заболеваний двенадцатиперстной кишки. Определение уровня сывороточных пепсиногенов с использованием неинвазивных методов диагностики инфекции *H. pylori* может эффективно применяться в качестве оценки тяжести течения и динамики воспалительного процесса слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в детском возрасте.

*Resume.* To examine the state of the secretory function of the stomach in children with erosive and ulcerative diseases of the duodenum, infected with virulent strains of *H. pylori*. 180 children with destructive processes of the duodenum mucosa, infected with *H. pylori* have been examined. The significant changes in the concentration of pepsinogen in serum during infection by various strains of *H. pylori* in children with chronic gastroduodenal pathology have been established. Infection with virulent strains of *H. pylori* with *cagA+vacAs1m1* genotype associated with more pronounced activation of secretion of pepsinogen that can be considered as one of the factors in the development of inflammatory-destructive diseases of the duodenum. The determination of pepsinogens level in the serum with using non-invasive tests for diagnosis of *H. pylori* infection may be effectively applied to assess the severity and dynamics of the inflammatory process in the stomach and duodenum in children.

## **Введение**

На сегодняшний день инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) рассматривается в качестве основной причины развития хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП) и формирования ее наиболее тяжелых форм среди пациентов различных возрастных групп. В странах СНГ инфицирование взрослого населения составляет около 70-80%, а детского, в зависимости от возраста, – 40-70%. При этом среди пациентов старшего школьного возраста частота инфицирования *H. pylori* достигает уровня взрослых и сохраняется в пределах 65-70% [Щербаков, 2008; Белоусов, 2011; Файзуллина, Абдуллина, 2011].

Установлено, что геном *H. pylori* отличается вариабельностью, нестабильностью и способен с высокой скоростью мутировать. Множество генов микроорганизма продуцируют специфические белки, которые можно отнести к факторам патогенности. *H. pylori* имеет достаточно широкий набор данных факторов, большинство из которых хорошо адаптированы к условиям паразитирования микроорганизма в желудке, обеспечивают его выживание в кислой среде желудочного содержимого и колонизацию слизистой оболочки (СО). Наличие генов *cagA* и *vacA* в геноме *H. pylori* связывают с развитием наиболее тяжелых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК): атрофический гастрит, язвенная болезнь (ЯБ), рак желудка [Абдуллина, 2012; Sepulveda, 2013; Шадрин и др., 2014]. Установлено, что у детей формирование деструктивных процессов СО ДПК ассоциировано с персистенцией вирулентных штаммов *H. pylori*, имеющих генотип *cagA+vacAs1m1* [Налетов, 2014].

Длительная персистенция *H. pylori* наряду с повышением концентрации соляной кислоты и пепсинов усиливают агрессивные свойства желудочного сока, способствуя возникновению деструк-

тивных процессов. Дальнейшее прогрессирование патологического процесса может привести к развитию атрофии, кишечной метаплазии и финишировать развитием рака желудка. Эта цепь событий требует времени, измеряясь годами и десятилетиями. Вопросы о том, когда формируются предпосылки для дальнейшего канцерогенного каскада и как оценить степень риска на более ранних стадиях заболевания на сегодня остаются открытыми. Сведения о частоте развития атрофических изменений СО желудка в детском возрасте по данным разных авторов являются достаточно противоречивыми, но возможность развития этого заболевания у детей признается практически всеми исследователями [Белоусов, 2011].

Непременным условием верификации атрофического процесса являются результаты проведенной эндоскопии с гастробиопсией; при этом современные требования определяют необходимость взятия не менее пяти биоптатов, что далеко не всегда позволяет выявить атрофию, которая обычно носит очаговый характер и может не попадать в поле зрения патоморфолога [Молчанова и др., 2010]. Особенно сложно этот вопрос решаем среди пациентов детского возраста, где проведение гастробиопсии тяжело выполнимо в виду ряда объективных причин.

На сегодняшний день существует альтернативный неинвазивный метод изучения характера секреторной функции желудка, основанный на определении в сыворотке крови пепсиногенов (ПГ) – проэнзимов пепсинов. Установлена тесная взаимосвязь между уровнем сывороточных ПГ и состоянием секреторной функции желудка. ПГ, секретируемые в желудке, можно подразделить в соответствии с иммунологическими свойствами на пепсиноген 1 (ПГ1) и пепсиноген 2 (ПГ2). Уровни ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови являются биомаркерами состояния СО желудка и ДПК. ПГ1 вырабатывается исключительно главными клетками дна и тела желудка, в то время как ПГ2 секретируется муцинообразующими клетками желез всех отделов желудка, а также проксимальным участком ДПК. Соотношение ПГ1/ПГ2 также может отражать функциональный статус желудка. В норме количество ПГ1 в 3 и более раз превышает уровень ПГ2 [Маев и др., 2009, Молчанова и др., 2010]. Снижение секреции ПГ является одним из ранних признаков развития атрофии СО желудка.

Серологические маркеры изменений СО желудка были подробно изучены у взрослых пациентов. В целом ряде работ доказана их высокая информативность и прогностическая значимость [Маев и др., 2009; Меньшикова и др., 2009]. В нашей стране, где ХГДП, ассоциированная с *H. pylori*, начинает формироваться в раннем возрасте, особенно важным представляется поиск новых возможностей прогнозирования ее течения. Благодаря своей неинвазивности, изучение серологических маркеров состояния СО желудка выглядит наиболее привлекательным у детей. Особого интереса заслуживает оценка влияния персистенции вирулентных штаммов *H. pylori* на состояние секреторной функции желудка в контексте патогенеза развития тяжелых форм ХГДП у детей. Однако следует отметить, что в педиатрической практике исследования, посвященные изучению данного вопроса, остаются единичными.

### Цель

Изучить состояние секреторной функции желудка у детей с эрозивно-язвенными заболеваниями ДПК при инфицировании вирулентными штаммами НР.

### Материалы и методы исследования

На базе Городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка обследовано 180 детей в возрасте от 12 до 17 лет с эрозивно-язвенными заболеваниями ДПК, ассоциированными с *H. pylori*: 60 пациентов с ЯБ ДПК и 120 – с эрозивным бульбитом. При этом 105 детей были инфицированы вирулентными штаммами *H. pylori* (генотип *cagA+vacAs1m1*) и составили основную группу, у 75 пациентов обнаружена персистенция штаммов *H. pylori* с менее вирулентным генотипом (группа сравнения). В качестве группы контроля обследовано 20 здоровых детей.

Для подтверждения диагноза всем пациентам проводили эндоскопическое исследование с биопсией СО желудка и луковицы ДПК. Диагностику *H. pylori* осуществляли быстрым уреазным тестом с биопсийным материалом с использованием тест-системы «Хелпил» (ООО «АМА», Россия) и уреазным дыхательным тестом с помощью тест-системы «Хелик» с индикаторными трубками (ООО «АМА», Россия). Генотипирование *H. pylori* в биоптате СО желудка проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов «Хеликопол» (ООО НПФ «Литех», Россия).

Оценку секреторной функции желудка осуществляли при проведении интрагастральной рН-метрии при помощи индикатора кислотности желудочного сока «ИКЖ-2», а также серологическим методом, путем оценки уровня ПГ1, ПГ2 и их соотношения в сыворотке крови. Уровни ПГ1, ПГ2 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови обследуемых пациентов с применением наборов реагентов «Пепсиноген 1-ИФА-БЕСТ» и «Пепсиноген 2-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Фирмой-производителем рекомендовано считать нормальной концентрацию ПГ1 в сыворотке крови в пределах – 30-130 мкг/л, ПГ2 – 4-22 мкг/л, ПГ1/ПГ2 – 3-20. Забор крови для изучения уровней ПГ1 и ПГ2 у пациентов осуществляли утром натощак. Косвенными при-



знаками атрофии СО тела желудка считали снижение ПГ1 ниже 30 мкг/л, а также уменьшение ПГ1/ПГ2 ниже 3, атрофического гастрита антрального отдела желудка – снижение ПГ1 ниже 30 мкг/л и ПГ2 – ниже 4 мкг/л, повышение ПГ1/ПГ2 выше 3.

Анализ результатов исследования проводили в пакете MedStat [Лях и др., 2006]. Для характеристики количественного показателя рассчитывали среднее значение показателя ( $\bar{x}$ ) и ошибку среднего ( $m$ ), в случае качественных признаков рассчитывали частоту встречаемости (%) и ее стандартную ошибку ( $m\%$ ). При проведении сравнений показателей в трех группах использовали дисперсионный анализ (в случае нормального закона распределения) или критерий Крускала-Уоллиса (в случае отклонения закона распределения от нормального) и методы множественных сравнений.

### Результаты и обсуждение

Изучение уровней ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови среди пациентов групп сравнения установило определенные изменения в концентрации ферментов в зависимости от инфицирования вирулентными штаммами *H. pylori*.

Установлено, что персистенция вирулентных штаммов *H. pylori* вызывает выраженную активацию секреторной функции желудка, что находило отражение в повышении концентрации сывороточных ПГ. Так, среди пациентов основной группы среднее значение уровня ПГ1 в сыворотке крови составило  $125.1 \pm 6.6$  мкг/л, а в группе сравнения –  $115.0 \pm 6.4$  мкг/л. Среднее значение концентрации фермента ПГ2 в сыворотке крови среди пациентов групп сравнения составило  $23.9 \pm 1.4$  мкг/л и  $19.6 \pm 1.2$  мкг/л, соответственно (уровень значимости различия между группами  $p=0.003$ ).

Снижение концентрации ПГ было выявлено более чем у четверти пациентов инфицированных вирулентными штаммами *H. pylori*. Снижение ПГ1 установлено у 28 (26.7±4.3%), а ПГ2 – у 30 (28.6±4.4%) детей основной группы. Среди пациентов группы сравнения снижение концентрации ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови установлено у 13 (17.3±4.4%) и 8 (10.7±3.6 %) детей, соответственно. При этом не у всех из данных пациентов при морфологическом исследовании был выявлен атрофический процесс СО желудка. Полученные результаты подтверждают тот факт, что снижение концентрации ПГ в сыворотке крови может наступать уже при минимальных количествах начальных очагов атрофии, которые могут не попадать в поле зрения при проведении морфологического исследования. Снижение уровня ПГ может рассматриваться как ранний маркер атрофии СО желудка у детей. Характерно, что пониженную концентрацию ПГ1 и ПГ2 выявляли у детей старше 15 лет с течением заболевания более 5 лет.

Повышение уровня соляной кислоты не всегда сочеталось с увеличением концентрации ПГ, однако общие тенденции изменений кислото- и ферментообразования среди пациентов с ХГДП были схожими. Оценка кислотообразующей функции желудка подтвердила данные, что для большинства пациентов с эрозивно-язвенными изменениями СО ДПК характерно повышение кислотности желудочного сока. Гиперацидность желудочного сока была выявлена у 58 (96.7±2.3%) детей с ЯБ ДПК и у 106 (88.3±2.9%) – с эрозивным бульбитом.

### Выводы

Таким образом, формирование ХГДП в детском возрасте в большинстве случаев протекает на фоне повышения секреторной функции желудка. При этом инфицирование *H. pylori*, персистенция вирулентных штаммов данной бактерии, имеющих генотип *saA+vacAs1m1* приводят к более выраженной активации секреции ПГ и усилению агрессивных свойств желудочного сока, участвуя в формировании деструктивных процессов СО желудка и ДПК. Длительное течение воспалительного процесса, персистенция вирулентных штаммов *H. pylori* со временем приводят к развитию атрофических процессов СО желудка и снижению ее секреторной функции. Наиболее ранним маркером атрофических изменений СО желудка среди пациентов детского возраста можно рассматривать снижение секреции ПГ. Определение уровня ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови с использованием неинвазивных методов диагностики *H. pylori* инфекции может эффективно применяться в качестве оценки тяжести течения и динамики воспалительного процесса СО желудка и ДПК в детском возрасте.

### Список литературы References

Абдуллина Е.В. 2012. Особенности течения хронической *Helicobacter pylori*-ассоциированной гастроудоденальной патологии у детей в зависимости от генетических особенностей микроорганизма. Практическая медицина. 3 (58): 41-44.

Abdullina E.V. 2012. Osobennosti techenija hronicheskoy *Helicobacter pylori*-associirovannoj gastroduodenal'noj patologii u detej v zavisimosti ot geneticheskikh osobennostej mikroorganizma. Prakticheskaja medicina. 3 (58): 41-44 (in Russian).

Белюсов Ю.В. 2011. Хронический атрофический гастрит у детей. Здоровье ребенка. 5 (32): 76-80.

- Belousov Ju.V. 2011. Hronicheskiy atroficheskiy gastrit u detej. Zdorov'e rebenka. 5 (32): 76-80 (in Russian).
- Лях Ю.Е. и др. 2006. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Д., Папакица Е.К., 214.
- Ljah Ju.E. i dr. 2006. Analiz informacii v biologii, medicine i farmacii statisticheskim paketom MedStat. D., Papakica E.K., 214 (in Russian).
- Маев И.В. и др. 2009. Новые методы серологической и эндоскопической диагностики хронического атрофического гастрита и раннего рака желудка. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 6: 30-34.
- Maev I.V. i dr. 2009. Novye metody serologicheskoy i jendoskopicheskoy diagnostiki hronicheskogo atroficheskogo gastrita i rannego raka zheludka. Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii. 6: 30-34 (in Russian).
- Меньшикова Е.А. и др. 2009. Иммунологическая реактивность и содержание гастрин-17, пепсиногенов в периферической крови у жителей севера. Экология человека. 7: 11-14.
- Men'shikova E.A. i dr. 2009. Immunologicheskaja reaktivnost' i sodержanie gastrina-17, pepsinogenov v perifericheskoy krovi u zhitelej severa. Jekologija cheloveka. 7: 11-14 (in Russian).
- Молчанова А.Р. и др. 2010. Диагностическая значимость комплексного лабораторного исследования пепсиногенов. Новости «Вектор-Бест». 2 (56): 7-10.
- Molchanova A.R. i dr. 2010. Diagnosticheskaja znachimost' kompleksnogo laboratornogo issledovaniya pepsinogenov. Novosti «Vektor-Best». 2 (56): 7-10 (in Russian).
- Налетов А.В. 2014. Влияние токсигенных штаммов *Helicobacter pylori* на клинико-морфологические проявления хронической гастродуоденальной патологии у детей. Проблемы здоровья и экологии. 3 (41): 103-107.
- Naletov A.V. 2014. Vlijanie toksigennyh shtammov *Helicobacter pylori* na kliniko-morfologicheskie pojavlenija hronicheskoy gastroduodenal'noj patologii u detej. Problemy zdorov'ja i jekologii. 3 (41): 103-107 (in Russian).
- Файзуллина Р.А., Абдуллина Е.В. 2011. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии. Практическая медицина. 1 (49): 74-78.
- Fajzullina R.A., Abdullina E.V. 2011. Faktory patogennosti i virulentnosti *Helicobacter pylori* i ih rol' v razvitii helikobakter-associirovannoj gastroduodenal'noj patologii. Prakticheskaja medicina. 1 (49): 74-78 (in Russian).
- Шадрин О.Г. и др. 2014. *Helicobacter pylori* у детей: современные подходы к диагностике и пути оптимизации терапии. Современная педиатрия. 5 (61): 119-127.
- Shadrin O.G. i dr. 2014. *Helicobacter pylori* u detej: sovremennye podhody k diagnostike i puti optimizacii terapii. Sovremennaja pediatrija. 5 (61): 119-127 (in Russian).
- Щербakov П.Л. 2008. Особенности хеликобактериоза у детей в России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 8: 46-52.
- Shherbakov P.L. 2008. Osobennosti helikobakterioza u detej v Rossii. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 8: 46-52 (in Russian).
- Sepulveda A.R. 2013. *Helicobacter*, Inflammation, and Gastric Cancer. Current Pathobiology Reports 1 (1): 9-18.