

УДК 616.33/ю34-022.7-053.2-07-085

HELICOBACTER PYLORI: РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА, ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Р.Н. Хоха, Т.В. Мацюк, К.У. Вильчук

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В обзоре представлены данные литературы о роли Helicobacter pylori в развитии хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей, наиболее часто используемые схемы лечения

Ключевые слова: Helicobacter pylori, дети, желудочно-кишечный тракт.

Literature data concerning the role of Helicobacter pylori in the development of gastrointestinal diseases, the most frequently used schemes of therapy are presented in the review.

Key words: Helicobacter pylori, children, gastro-intestinal tract.

На сегодняшний день болезни органов пищеварения являются наиболее распространенными заболеваниями среди всей патологии внутренних органов как среди взрослого, так и среди детского населения [1, 8]. В их структуре у детей ведущее место занимает патология верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ). В настоящее время отмечается значительный научный и практический интерес к проблеме Helicobacter pylori (H. pylori) – инфекции как фактору, способствующему хронизации и рецидивированию заболеваний ВОПТ как у взрослых, так и у детей [3, 4, 6]. С момента открытия этого микроорганизма прошло около 20 лет. За прошедшие годы в медицинской печати появились тысячи публикаций, посвященные исследованию биологических свойств этих бактерий и их роли в этиологии и патогенезе хронического гастрита, язвенной болезни, а затем и рака желудка.

Желудочно-кишечный тракт здорового человека представляет собой своеобразную бактериальную экосистему, в которой желудок, благодаря своей кислой среде, препятствующей развитию в нем микробной флоры. Однако в определенных условиях слизистую оболочку желудка (СОЖ) колонизируют немногочисленные виды микробов. Впервые идея об инфекционном начале язвенной болезни возникла в конце прошлого века. Первым возбудителя обнаружил 130 лет назад в желудке собак Votcheher G. (1874). Затем до 1916 года выходит целый ряд работ, подтверждающих эту находку. Но все находки спиралевидных бактерий ограничивались лишь их описанием, получить культуру бактерий и идентифицировать их никто не пытался. Это, возможно, связано с тем, что среди существовавших теорий этиологии и патогенеза язвенной болезни инфекционная была наименее популярной. Наиболее близко к открытию подошли Н.В. Steer и D.G. Colin-Jones, в 1975 году выявившие муколитические свойства бактерий и предположившие их

связь с язвообразованием. В 1983 году австралийские ученые Warren и Marshall из биоптатов слизистой оболочки больных антральным гастритом и язвенной болезнью выделили грамотрицательные спиральные бактерии. На основе морфологических, физиологических и экологических характеристик они были классифицированы как Campylobacter-like organisms (Clo). В 1987 году на Международной конференции по микробиологии эти микроорганизмы были классифицированы как новый род Helicobacter, и Campylobacter pylori был перенесен в этот род как H. pylori. Новое название – H. pylori – включает в себя следующие терминологические элементы: helical, отражающий спиралевидную форму бактерии in vivo, bacter – их палочковидную форму in vitro и pylori – их тропизм к пилороантральному отделу слизистой оболочки желудка (СОЖ). К роду Helicobacter относят 8 видов: H. pylori, Helicobacter cinaedi, Helicobacter pennellia; четыре вида выделено от животных – Helicobacter pelis (от кошек), Helicobacter muridasum (от мышей), Helicobacter acynomux (от гепардов); восьмой вид – Helicobacter heilmanii (выделен от человека, собак, кошек). H. pylori представляют собой грамотрицательные, спиралевидно изогнутые бактерии длиной от 2 до 6,5 мкм и шириной от 0,5 до 0,6 мкм, имеющие на одном своем конце от 2 до 4 жгутиков, которые позволяют им передвигаться змеевидными движениями в слое слизи, покрывающей СОЖ. H. pylori покрыты гликокаликсом, в состав которого входят углеводородсодержащие полимеры, необходимые для адгезии H. pylori на поверхности эпителиоцитов. Наиболее прочно H. pylori связываются с экстрактом глицеролипидов, выполняющим роль специфического рецептора для H. pylori, что объясняет их сродство к пилороантральному отделу СОЖ. Под воздействием ряда неблагоприятных факторов, в том числе и при лечении антимикробными препаратами, H. pylori может трансформировать-

ХОХА Раиса Николаевна – ассистент кафедры педиатрии №2, к.м.н.
МАЦЮК Татьяна Владимировна – ассистент кафедры педиатрии №2
ВИЛЬЧУК Константин Устинович – доцент кафедры педиатрии №2, тел. 44-01-53

ся в кокковидную форму. Наиболее благоприятна для роста и размножения *H. pylori* среда с температурой 37-42° С и рН 4,0-6,0. Р

Распространенность *H. pylori* широко варьирует внутри и между популяциями. Частота заселения слизистой оболочки микробом зависит в основном от социально-экономических условий и возраста, географического района, конституции (чем выше рост, тем ниже % инфицированности), эпидобстановки (контакт с больными онкологической и неонкологической гастродуоденальной патологией), пола, этнической принадлежности [2]. По данным Medsand F (1999), частота инфицирования *H. pylori*, выявляемого серологическим методом исследования у детей до 10-летнего возраста, составляет во Франции 3,5%, в Америке 55%. Распределение пиков частоты встречаемости инфицирования *H. pylori* среди детей соответствует началу посещения школы ребенком (7 лет) и пубертатному периоду. В группах населения с низкими доходами выявляется более высокая инфицированность; у живущих в домах без горячей воды она в 3 раза выше, чем у детей, проживающих в домах с горячим водоснабжением. Распространенность *H. pylori* в городе значительно выше, чем в сельской местности (52,4% и 38,6%, соответственно).

Источником *H. pylori*-инфекции являются зараженные хеликобактером человек и домашние животные. Чаще всего инфицирование происходит между членами семьи орально-оральным путем или через предметы личной гигиены [10]. Возможность орорального пути передачи инфекции подтверждена при исследовании *H. pylori*-инфицированности фекалий, тканей щек, языка, неба и желудка. *H. pylori* найдены в зубном налете пациентов, лечившихся по поводу заболевания желудка. После курса антибактериальной терапии микроорганизмы исчезали из желудка, но выявлялись в зубном налете. В механизме оральной колонизации *H. pylori* большую роль играют болезни пародонта, поэтому пародонтальный карман может иметь важное значение в качестве природного резервуара *H. pylori*-инфекции в связи с микроаэробными условиями, необходимыми для роста микроорганизма. Чаще инфицируются супруги (через поцелуй). Передача микроорганизма происходит чаще от родителей детям (при пользовании одними столовыми приборами, «облизывании» сосок грудных детей), чем между братьями и сестрами. В семьях, имеющих 2-х и более детей, распространенность и степень инвазии *H. pylori* выше, а стойкая эрадикация наступает только в случае лечения всех членов семьи. Ряд авторов [2, 3] указывает на профессиональную вредность с риском развития онкологических заболеваний у медицинских работников, наиболее тесно контактирующих с этим микроорганизмом (эндоскописты, микробиологи). Исследованиями Щербакова П.Л. (1998) показано, что пилорический хеликобактери-

оз чаще встречается у детей, обследованных повторно (87%), чем при первичном проведении зондовых исследований (68%). Другой возможный путь заражения – фекально-оральный. Переносчиком инфекции могут быть собаки или кошки, в организме которых были найдены микроорганизмы очень сходные по своему строению с *H. pylori*. В тех же исследованиях показано, что в фекалиях детей и домашних животных, проживающих с ними, были выделены вирулентные штаммы *H. pylori*, идентичные заселяющим слизистую оболочку желудка этих же детей. В распространении инфекции помимо внешних факторов могут играть роль факторы хозяина. Воуп и соавторы (1993) сообщили об участии антигенов группы крови Льюиса в адсорбции *H. pylori* СОЖ. Ген HLA-DQAI обуславливает реакцию хозяина, направленную против *H. pylori*. Это свидетельствует о том, что генетические факторы хозяина способствуют формированию состояния, подверженности инфекции или резистентности к ней. Возбудитель инфекции может передаваться водным путем через источники, обеспечивающие те или иные весьма многочисленные группы населения. Жизнеспособность микроорганизма сохраняется в воде 2-3 суток.

Для развития *H. pylori*-зависимого воспалительного процесса необходимы определенные условия: высокая вирулентность бактерии, с одной стороны, снижение защитных сил организма – с другой. При попадании в просвет желудка со сглатываемой слюной или с поверхности недостаточно тщательно обработанного эндоскопа или желудочного зонда бактерии оказываются в чрезвычайно агрессивной для них кислой среде, которая является непреодолимой для обитания этих микроорганизмов. *H. pylori* выделяет большое количество уреазы, которая посредством гидролиза мочевины повышает концентрацию ионов аммония (NH_3), являющихся буферным веществом для всасывания ионов H^+ , и таким образом защищает себя от агрессивного воздействия кислой среды желудка [3, 8, 19]. Сама уреаза обладает иммуногенными свойствами. Привлеченные ею моноциты и лейкоциты выделяют цитокины и продуцируют свободные радикалы, повреждающие эпителий. Продукты гидролиза мочевины желудочного сока – ион аммония, монохлорамины – являются высоко токсичными для эпителиоцитов, повреждая их [14, 18]. Наряду с этим *H. pylori* выделяет ряд других ферментов, такие, как оксидаза, каталаза, фосфатаза, γ-глутамин трансфераза, муциназа, эстераза, декарбоксилаза, аминопептидаза, редуктаза, гемолизин, которые играют существенную роль в защите самой бактерии и в разрушении защитных механизмов слизистой оболочки. Липополисахарид наружной мембраны *H. pylori* способствует нарушению целостности эпителиального покрова и вызывает разрушение эпителиоцитов, в результате чего образуются микродефекты на поверхности слизи-

той оболочки [17, 19, 20]. Глюкосульфотазная активность *H. pylori* снижает вязкость слизи. Специфическими факторами вирулентности *H. pylori* являются Vac A и CagA. Vac A - вакуолизирующий цитотоксин, белок с молекулярной массой 90 кДа. Он обнаруживается примерно у 40% штаммов *H. pylori*, способствующих разрушению желудочного эпителия, что позволяет проникновению агрессивной соляной кислоты, пепсина, желчных кислот к клеткам эпителия с последующим развитием воспалительных и язвенных процессов. 60-90% штаммов *H. pylori* содержат иммуномодулирующий белок с молекулярной массой 120-140 кДа - CagA. CagA⁺-штаммы вызывают более выраженное воспаление, нейтрофильную инфильтрацию. Именно белком CagA определяется онкогенное воздействие бактерии [9]. *H. pylori*, как и другие инфекционные агенты, вызывает местные и общие изменения иммунного статуса организма хозяина [16]. Местный иммунный ответ характеризуется инфильтрацией слизистой оболочки нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами, плазмозитоплазматическими клетками. Гуморальный иммунный ответ реализуется повышением общего титра иммуноглобулина G и M в крови, отложением их в тканях, высокими титрами гемагглютинации, бактериальной агглютинации, высокими титрами комплемент-фиксирующих антител иммуноглобулина A и иммуноглобулина G. Гамма-интерферон и фактор некроза опухоли увеличивают биосинтез оксида азота (эндогенного вазодилатирующего фактора), который в небольшой концентрации необходим для нормальной функции тканей. Однако высокое содержание оксида азота токсично и индуцирует апоптотическую гибель клеток.

Клинические проявления поражения желудка у детей, связанные с *H. pylori*, не отличаются от клинической картины у больных без хеликобактериоза [14, 15]. Не определяются границы между периодами обострений и ремиссий, отсутствует четкая локализация болей. Боли носят упорный характер, но не имеют связи с приемом пищи, характерна повышенная кислотообразующая функция желудка у 52,4% больных. В детском возрасте существуют некоторые специфические особенности поражения слизистой оболочки: нодулярность слизистой преимущественно антрального отдела, колонизация *H. pylori*, кроме антрального и других отделов желудка (тело и свод), преимущественно легкая и средняя степень воспаления, выраженная лимфофолликулярная реакция слизистой желудка, более частое обнаружение язвенных повреждений дуоденальной слизистой, прогрессирующее течение заболевания. Так, А.В. Модестова и соавторы (1998г), изучив течение хронического хеликобактерного гастрита у подростков на протяжении 5 лет, показали, что у этих больных эндоскопическая картина выглядела следующим образом: из 25 больных с хроническим неэрозивным гастритом у 10

(40%) образовались эрозии в антральном отделе желудка, у 2 (8%) - эрозии в луковице 12-перстной кишки, у 2 (8%) - язвы луковицы 12-перстной кишки. Из 21 человека с хроническим эрозивным гастритом у 2 (9,6%) образовались эрозии фундального отдела желудка, у 5 (23,8%) - язвы луковицы 12-перстной кишки.

Для диагностики *H. pylori*-инфекции используют следующие методы: **бактериологический** - посев биоптата слизистой оболочки желудка на дифференциально-диагностическую среду; **морфологический** - «Золотой стандарт» диагностики *H. pylori*: окраска бактерии в гистологических препаратах слизистой оболочки желудка по Гимзе, толудиновым синим, Вартину-Старри и Генте; **цитологический** - окраска бактерии в мазках-отпечатках биоптатов слизистой оболочки желудка по Гимзе и Граму; **дыхательный** - определение в выдыхаемом больным воздухе изотопов ¹⁴C или ¹³C, выделяющихся в результате расщепления в желудке больного меченой мочевины под действием уреазы *H. pylori*; **уреазный** - определение уреазной активности в биоптате слизистой оболочки желудка путем помещения его в жидкую или гелеобразную среду, содержащую субстрат, буфер и индикатор; **серологический** - определение в крови пациента специфических антител к *H. pylori*; **метод полимеразной цепной реакции** - высокочувствителен и специфичен, материалом может служить биоптат слизистой оболочки, желудочный сок, смыв из ротовой полости, зубной налет, копрофильтрат [7, 11, 12].

При лечении хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей, ассоциированных с *H. pylori*, рекомендуется руководствоваться следующими принципами (Щербаков П.Л., 1997 г): применение высокоэффективных препаратов с антихеликобактерной направленностью (флемоксин (амоксациллин), кларитромицин, де-нол, метронидазол); комбинация 3-х или 4-х препаратов (тройная или квадротерапия); использование кислотоустойчивых групп антибиотиков; назначение схем лечения с минимальной кратностью приема препаратов в сутки; применение курсов антибактериальных препаратов сроком не более 5-7 дней; обязательное исследование микрофлоры кишечника и назначение пробиотиков на фоне проводимого антибактериального лечения; коррекция нарушений функции поджелудочной железы; проведение эндоскопического обследования всех членов семьи ребенка, проживающих с ним в одной квартире; строгое соблюдение индивидуальных санитарно-гигиенических норм. При обнаружении носительства *H. pylori* у других членов семьи необходимо назначение двойной терапии де-нолом, трихополом (тинидазолом) в течение 10-14 дней, а при обнаружении признаков хронических воспалительных заболеваний - тройной или квадротерапии.

Современные схемы лечения инфекции

H. pylori у детей

Однонедельная тройная терапия с препаратом висмута: субцитрат висмута, амоксициллин (рокситромицин), кларитромицин (азитромицин), макмирор (фуразолидон); субцитрат висмута, рокситромицин (кларитромицин), азитромицин, амоксициллин; **однонедельная тройная терапия с блокаторами НК-АТФ-азы:** омепразол, рокситромицин (кларитромицин), азитромицин, амоксициллин; **однонедельная квадротерапия:** субцитрат висмута, амоксициллин (рокситромицин), кларитромицин (азитромицин), макмирор (фуразолидон), омепразол. Все препараты назначаются 2 раза в день в течение 7 дней, азитромицин – 1 раз в день в течение 3 дней. Для лечения больных используют препараты, представленные в таблице 1.

Диагностика эрадикации должна осуществляться не ранее 4-6 недель после окончания курса антихеликобактерной терапии либо после завершения лечения любыми антибиотиками или антисекреторными средствами сопутствующих болезней, как минимум двумя из выше указанных диагностических методов. При использовании методов непосредственного обнаружения бактерии в биоптате слизистой оболочки желудка (бактериологический, морфологический, уреазный) необходимо исследование 2 биоптатов из тела желудка и 1 биоптата из антрального отдела.

Если при использовании схемы лечения не наступает эрадикация, то повторять ее не следует. Это означает, что H. pylori приобрел устойчивость к одному из компонентов схемы лечения (производным нитроимидазола, макролидам). В этом случае следует назначить другую схему лечения. Появление бактерии в организме больного спустя год после лечения следует расценивать как рецидив инфекции, а не реинфекцию. При рецидиве инфекции необходимо применение более эффективной схемы лечения.

С целью профилактики хеликобактериоза необходимо соблюдение санитарно-гигиенических норм в семье, строгое выполнение инструкций по обработке аппаратов и инструментария для проведения зондовых исследований.

Таблица 1. Препараты, используемые при лечении инфекции H. pylori у детей

Название препарата	Способ применения и дозировка
Коллоидный субцитрат висмута (Де-нол)	4 мг/кг внутрь
Амоксициллин (флемоксин-солютаб)	25 мг/кг (максимум 1 г/сут) внутрь
Кларитромицин (клаид)	7,5 мг/кг (максимум 500 мг/сут) внутрь
Рокситромицин (рулид)	5 мг/кг (максимум 300 мг/сут) внутрь
Азитромицин (сумамед)	10 мг/кг (максимум 1 г/сут) внутрь
Нифуратель (макмирор)	15 мг/кг внутрь
Фуразолидон	20 мг/кг внутрь
Омепразол	0,5 мг/кг внутрь
Ранитидин	300 мг/сут внутрь
Метронидазол	15-20 мг/кг/сут

Литература

1. А.А. Баранов, П.Л. Щербаков. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии// Вопросы современной педиатрии, 2002. – Т. 1. – С. 12-16.
2. А.Н. Грацианская, П.А. Татаринов. – Инфекция Helicobacter pylori: история изучения и современные подходы к диагностике, комплексной терапии. – Международный журнал медицинской практики, 2000, №7. – С. 19-23.
3. П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко. Helicobacter pylori: гастрит, дуоденит (гастродуоденит), язвенная болезнь и другие хеликобактерассоциированные заболевания. – Российский гастроэнтерологический журнал, 1999, №4. – С. 28-30.
4. Н.З. Закиров. Роль Helicobacter pylori в гастродуоденальной патологии детского возраста. – Педиатрия, 1998, №1. – С. 76-82.
5. В.Т. Ивашкин, В.А. Исаков. Основные положения маастрихтского соглашения: какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori, нужны в России? – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2001, №3. – С. 77-83.
6. А.А. Корсунский. Инфекция Helicobacter pylori у детей. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1999, №4. – С. 70-78.
7. А.С. Логинов, Ю.В. Васильев, С.А. Зеленикин, В.И. Касьяненко. Сравнительные данные применения некоторых современных методов исследования в диагностике Helicobacter pylori. – Российский гастроэнтерологический журнал, 1999, №2.
8. А.В. Мазурин, Л.Н. Цветкова, В.А. Филин. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии. – Педиатрия, 2000, №5. – С. 19-22.
9. О.Н. Минушкин, С.Г. Бурков, Е.Г. Бурдина, А.М. Сербин. Некоторые аспекты хеликобактерной инфекции, полипоза и рака желудка. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2001, №3. – С. 7-11.
10. В.Д. Пасечников, С.З. Чуков, М.Н. Злыднева, В.В. Зоркин. Роль внутрисемейного инфицирования в развитии Helicobacter pylori-ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2001, №1. – С. 26-29.
11. С.Г. Семин, П.Л. Щербаков, В.А. Филин, А.Б. Сафонов и др. Лабораторно-диагностические возможности детекции Helicobacter pylori. – Педиатрия, 2000, №3. – С. 96-98.
12. П.А. Татаринов, А.Н. Грацианская. Helicobacter pylori: роль в развитии патологии ЖКТ, методы диагностики, подходы к лечению. – Педиатрия, 1998, №2. – С. 92-97.
13. Я.С. Циммерман, М.Р. Зиннатуллин. Лечение язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori, антибактериальными средствами. – Клиническая фармакология и терапия, 1997, №6.
14. П.А. Щербаков. Поражения ВОПТ у детей (клинико-эндоскопические исследования)/ Диссертация доктора наук. – М., 1997.
15. П.Л. Щербаков. Лечение пилорического хеликобактериоза у детей// Материалы VII сессии российской группы по изучению Helicobacter pylori. – Нижний Новгород, 1998. – С. 31-33.
16. Н.Д. Юшук, И.В. Маев, К.Г. Гуревич. Иммуитет при хеликобактерной инфекции. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2002, №3. – С. 37-45.
17. Fontham E.T, Ruiz B., Perez A. et al. Determinants of Helicobacter pylori infection and chronic gastritis. // Am. J. Gastroenterol.- 1995-Vol 90(7).- P. 1094-101.
18. Mitchell H.M, Lee A, Bohan T.D. Evidence for person-to-person spread of Campylobacter pylori. // In: Rathbone B.J, Heatley R.V. (Eds). Campylobacter pylori and gastroduodenal disease.- Blackwell; Oxford, 1989.- P. 197-202 R.
19. Mitchell H.M, Lee A, Carrie J. Increased incidence of Campylobacter pylori in gastroenterologists: father evidence to support person to person transmission of C. pylori. // Scand.J. Gastro enterol.- 1989.-Vol. 24.-P. 396-400.
20. Y. Tindberg, C. Bengtsson, F. Yranath, M. Blennow. Helicobacter pylori infection in Swedish school children: lack of evidence of child-to-child transmission outside the family. - Gastroenterology, 2001, 121. – P. 310-316.