

О.Ю. Белоусова, д.м.н., профессор кафедры педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Язвенная болезнь и *Helicobacter pylori*-инфекция у детей: вопросы решенные и нерешенные

Язвенная болезнь – это не классическая инфекция: одного инфицирования слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* недостаточно для ее возникновения. Всякая попытка обнаружить какой-либо один этиологический или патогенетический фактор (решающее звено), ответственный за развитие язвенной болезни, обречена на неудачу.

Л.И. Аруин



О.Ю. Белоусова

Одним из наиболее распространенных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта у детей является язвенная болезнь (ЯБ, пептическая язва) двенадцатиперстной кишки и желудка, причем частота этого заболевания как в Украине, так и во всем мире продолжает расти. Если в 1998-1999 гг. в структуре хронических заболеваний органов пищеварения у детей она составляла 1,5-2,8%, то к концу XX века увеличилась почти вдвое – до 4,9%, а к 2010 году достигла 7,8%. ЯБ была и остается одной из наиболее тяжелых нозологических форм современной гастроэнтерологии, представляя собой как бы вершину хронического воспалительного процесса слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Изучение основных эпидемиологических характеристик ЯБ у детей свидетельствует о том, что она в семь раз чаще встречается в школьном возрасте, в два раза чаще в крупных городах, причем частота ЯБ у городских школьников за последние десять лет возросла в три раза. У большинства больных преобладает дуоденальная локализация язвенного дефекта – 81-87% случаев (последулоульцерозная – 2,4-4,8%). ЯБ желудка составляет 11-13%, двойная локализация встречается у 4-6% больных. До периода полового созревания заболевание с одинаковой частотой встречается у детей обоего пола, в дальнейшем ЯБ чаще отмечается у юношей.

Среди этиологических факторов, играющих определяющую роль в развитии пептической язвы (ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки), прежде всего необходимо выделить роль наследственности. В семьях больных детей родители или близкие родственники часто страдают хроническими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта. Роль наследственной отягощенности особенно велика при ЯБ двенадцатиперстной кишки, которая наследуется по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу, не связанному с полом. По мнению разных авторов отягощенная наследственность прослеживается у 30-70% больных ЯБ. Маркерами наследственной отягощенности ЯБ также являются 0 (I) группа крови системы ABO, врожденный дефицит α -антитрипсина и β_2 -макроглобулина, оказывающих защитное действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки и участвующих в процессах репарации; генетически детерминированное увеличение количества обкладочных клеток, что повышает кислотопродукцию (конституционально обусловленный гиперсекреторный тип секреции желудка); гиперпепсиногенемия A и C; повышение сывороточной и эритроцитарной холинэстеразы; снижение продукции иммуноглобулина A; нарушение синтеза кишечного компонента щелочной фосфатазы. Имеются указания на высокую частоту развития хронического гастродуоденита у лиц с HLA антигеном B7, дуоденальных язв – у лиц с антигенами A10 и B35,

ЯБ желудка – при наличии антигенов B12, B15, B35. Существуют сведения о том, что генетически детерминированными являются также частота рецидивирования и сроки рубцевания язв. Высказывается также мнение о генетической детерминированности раннего развития ЯБ в юношеском возрасте. Несмотря на мнение некоторых авторов в пользу моногенной теории наследования, большинство исследователей придерживается той точки зрения, что полигенное наследование подразумевает взаимодействие наследственных и средовых факторов: отягощенная наследственность является фоном и формирует предрасположенность к ЯБ, реализация которой происходит под воздействием на организм неблагоприятных факторов экзогенной природы.

Однако отягощенная наследственность даже при наличии полигенного комплекса наследственных причин реализуется лишь при действии на организм неблагоприятных экзогенных факторов, среди которых особое место принадлежит психоэмоциональным стрессогенным воздействиям. В современных условиях дети отличаются ускоренным физическим, психическим и половым развитием. При этом изменяется взаимодействие между функциями центральной нервной системы и функциональным состоянием органов пищеварения. Лабильность эмоциональной сферы у детей и нестойкий гомеостаз вследствие морфофункциональных изменений, которые происходят постоянно и связаны с развитием организма ребенка, создают предпосылки для развития функциональных и органических заболеваний пищеварительных органов. В настоящее время установлено, что возникновение и развитие ЯБ двенадцатиперстной кишки и желудка обусловлено действием хронического психоэмоционального стресса. Определяется прямая зависимость между интенсивностью неблагоприятных психопатологических факторов и рецидивированием ЯБ, установлены психологические и характерологические особенности, свойственные ЯБ, – стойкий депрессивный синдром, психопатизация личности, наличие астенических нарушений.

Фактором, во многом определяющим развитие ЯБ, является специфический инфекционный агент – *Нр*, обнаруживаемый на поверхности эпителиальных клеток и в глубине желудочных ямок подавляющего большинства больных ЯБ.

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах мира, доказали высокую распространенность инфекции *Нр* не только среди взрослого населения, но и среди детей. Уже у 9-месячных детей определяется инвазия *Нр*. Инфицированность *Нр* 5-6-летних детей в России составляет 40-45%, а к 14-15 годам она достигает уровня взрослых – 65-70%. Инфицированность в разных возрастных группах в значительной мере определяется социально-экономическими условиями и регионом проживания.

Изучение распространенности *Нр*-ассоциированных заболеваний в детском возрасте позволило выявить ряд закономерностей. Это высокая распространенность *Нр* у жителей мегаполисов, которые имеют значительную антропогенную нагрузку. Существенно различается частота инфицирования в экономически развитых и развивающихся странах, что, возможно, связано с питанием, уровнем медицинского обслуживания и т.п. В развитых странах, таких как США, Германия, Швеция, Япония, инфицирование в детском возрасте менее типично, хотя в дальнейшие периоды жизни частота инфицирования увеличивается.

Нр обладает множеством факторов патогенности, позволяющих ему выживать и персистировать в агрессивной среде желудка. Условно их разделяют на факторы колонизации (подвижность, адгезины, уреазы), персистенции (ферменты, продукты метаболизма, липополисахариды, кокковые формы) и непосредственно вызывающие заболевание (провоспалительные факторы, фосфолипиды, липополисахариды, *vacA*, *cagA*, перекрестно реагирующие антигены). Несмотря на большую геномную гетерогенность *Нр*, большинство штаммов можно разделить на два фенотипа на основании наличия (тип I) или отсутствия (тип II) экспрессии *vacA* и *cagA*. Высказывается мнение о том, что штаммы II типа в своем большинстве вызывают развитие хронического гастрита (ХГ), в то время как штаммы I типа – ЯБ желудка и рак желудка.

Современные представления о формировании и развитии ЯБ базируются на обобщающей концепции дисбаланса соотношения факторов агрессии и защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. Основными причинами агрессии являются соляная кислота, пепсин, панкреатические ферменты, желчные кислоты, моторно-эвакуаторные нарушения и расстройства микроциркуляции органов гастродуоденальной зоны. Факторами защиты служат слизистый барьер эпителия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, щелочной компонент желудочного сока, активная регенерация эпителиальных клеток органов гастродуоденальной зоны, достаточное кровоснабжение слизистой оболочки. Среди механизмов, способствующих активации факторов агрессии, прежде всего соляной кислоты и пепсина, следует выделить наследственно обусловленную гиперплазию обкладочных клеток желудка, их гиперфункцию, продукцию пепсиногена А, повышение тонуса блуждающего нерва, избыточную продукцию гастрина. Существенное значение имеет длительный контакт агрессивного содержимого со слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, чему способствуют моторно-эвакуаторные нарушения деятельности этих органов. Реализация названных процессов происходит при нарушении репаративной регенерации эпителия слизистой

оболочки в результате расстройств нервной и гуморальной регуляции деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки, а также под влиянием адгезии *Нр* на клетки эпителия. Роль хеликобактерной инфекции в язвообразовании чрезвычайно велика. Штаммы *Нр* I типа, обладающие наибольшей цитолитической активностью, непосредственно повреждают эпителий слизистой оболочки за счет вакуолизирующего цитотоксина. Кроме того, большинство штаммов инициируют сложный каскад реакций, которые активно ведут к ulcerации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Контакт *Нр* с эпителиоцитами приводит к тому, что клетки начинают секретировать цитокины, активирующие полиморфно-ядерные лейкоциты. Последние стимулируют образование свободнорадикального кислорода, который способен повреждать клеточные мембраны и стимулировать давно установленный фактор ulcerогенеза – обратную диффузию ионов водорода, что следует считать первым механизмом язвообразования с участием хеликобактерной инфекции.

Вторым механизмом повреждения целостности слизистой оболочки полиморфно-ядерными лейкоцитами, активированными *Нр*, являются повреждения микрососудов эпителия и выраженные нарушения микроциркуляции.

Наконец, третий – самый важный аспект влияния хеликобактерной инфекции на формирование язвенного дефекта – участие *Нр* в стимуляции агрессивных факторов, которые обеспечивают гиперсекрецию соляной кислоты, воздействуя на механизмы ее регуляции. Хеликобактерная инфекция продуцирует уреазу – фермент, расщепляющий мочевины до аммиака и углекислого газа, – и создает в своем окружении «облако» щелочных продуктов, предохраняющих возбудителя от воздействия кислой среды. Местное защелачивание среды в свою очередь запускает механизм, который ведет к гипергастринемии. Кроме того, *Нр* тормозит функцию D-клеток, вырабатывающих антагонист гастрина – соматостатин, чем также стимулирует продукцию соляной кислоты.

ЯБ двенадцатиперстной кишки является результатом двухфазного процесса. В первой фазе *Нр* вызывает гипергастринемиию; во второй гипергастринемия приводит к гиперплазии гистаминпродуцирующих (ECL) клеток с последующей стойкой гиперхлоргидрией и изъязвлением участков, инфицированных *Нр*, и участков с явлениями метаплазии. Приведенные данные выглядят достаточно убедительно не только для того, чтобы признать *Нр* в качестве одной из важнейших причин, стимулирующих агрессию, но и как один из этиологических факторов.

Вместе с тем оказалось, что патогенность *Нр* проявляется далеко не во всех случаях. Более 70% людей, инфицированных *Нр*, в течение всей жизни остаются здоровыми бактерионосителями.

М. Blaser обнаружил контаминацию слизистой оболочки желудка *Hp* у 80% здоровых людей с нормальной гистологической картиной. Только у 30% инфицированных *Hp* людей рано или поздно развиваются различные *Hp*-ассоциированные гастродуоденальные заболевания, чаще всего антральный неатрофический ХГ, значительно реже — ЯБ. По мнению М. J. Blaser, *Hp* лишь в относительно редких случаях при ЯБ выступают в качестве патогенного возбудителя, в большинстве случаев являясь комменсалами или даже симбионтами. В связи с этим возникли вопросы: чем объяснить, что один и тот же микроб может вызвать развитие столь разных заболеваний — ХГ, ЯБ, рака желудка и мальтомы желудка; какие факторы со стороны человека определяют возможность развития *Hp*-ассоциированных заболеваний, почему при ЯБ возникает, как правило, одиночный язвенный дефект; как можно объяснить плацебо-эффект, когда язва рубцуются при сохранении контаминации и гиперсекреции соляной кислоты и, наконец, как объяснить циклическую эволюцию язвы-рецидив-ремиссия-рецидив?

Эти вопросы заставляют задуматься: столь ли велика роль *Hp* в развитии ЯБ, как это принято считать? Тем более с помощью проведенных исследований не удалось доказать, что определенные штаммы *Hp*, даже содержащие факторы вирулентности или их комбинацию, обладают специфичностью и имеют непосредственное отношение к развитию ЯБ. А это означает, что присутствие вирулентных штаммов *Hp* может обусловить предрасположенность к ЯБ, но не является ее причиной. Иными словами, ультрагенных штаммов *Hp* в природе не существует и *Hp* не является единственным этиологическим фактором ЯБ, безусловно принимая участие в ее патогенезе. Колонизируя антральный отдел слизистой желудка, *Hp* могут стать причиной развития антрального неатрофического гастрита, который со временем трансформируется в атрофический *Hp*-ассоциированный ХГ (гастрит типа В). При этом наблюдается гиперплазия G-клеток, развивается гипергастринемия и стимулируется избыточная продукция H^+ -ионов, что может стать предпосылкой к развитию ЯБ, особенно дуоденальной локализации, часто наблюдаемой у детей.

Таким образом, в патогенезе ЯБ *Hp* играет далеко не ведущую роль и в развитии заболевания принимают участие и генетические особенности макроорганизма, и психоэмоциональные факторы, о чем сказано выше.

Закономерно возникает вопрос: можно ли только на основании верификации ЯБ в любой ее стадии (рецидив, ремиссия, осложненная форма) проводить эрадикацию, не прибегая к этиологической диагностике?

На наш взгляд, ответ очевиден. Нельзя, поскольку прежде всего надо доказать наличие *Hp* у конкретного больного, разграничив таким образом *Hp*-ассоциированные (позитивные) и *Hp*-неассоциированные (негативные) формы как ЯБ, так и других гастродуоденальных заболеваний. При этом следует иметь в виду, что методика определения *Hp*-инфекции должна быть достаточно информативна, необходимо при этом применить не менее двух методов исследования. Эмпирически проводимая при ЯБ эрадикационная терапия не только бесполезна, но и ухудшает результаты лечения. Кроме того, тотальная эрадикация *Hp* приводит к нарастающей с каждым годом вторичной резистентности *Hp* к действию рекомендованных Маастрихтскими соглашениями схем лечения, что

приводит к существенному снижению эффективности эрадикации, развитию реинфекции, образованию послеязвенного рубца низкого качества. При этом основой лечения *Hp*-негативной ЯБ должно стать назначение ингибиторов протонной помпы, без использования антихеликобактерной терапии.

Высказанные соображения в значительной степени подтверждаются и Маастрихтскими соглашениями-4 (Флоренция, 12-13 ноября 2010), доказывающими необходимость этиологической диагностики гастродуоденальных заболеваний при помощи информативных тестов: золотого стандарта — 13С-мочевинный дыхательный тест, фекальный антигенный тест (определение IgG-антител в кале), серологический тест (определение антигена *Hp* в крови — последний только для диагностики, а не контроля эффективности эрадикации). К сожалению, первые два из них доступны лишь отдельным лабораториям, а серологический тест информативен только при обследовании пациентов старшего возраста. Поэтому в педиатрической практике пока приходится прибегать к гистологическому исследованию биоптата (золотой стандарт), уреазным тестам — дыхательному и биопсийному, определению антигена *Hp* в каловых массах — стул-тест, реже — бактериологическому исследованию. Но проводить этиологическую диагностику *Hp*-инфекции необходимо, в том числе при ЯБ, применять эрадикацию следует только при доказательстве наличия *Hp*. При этом эксперты предлагают продолжать антисекреторную терапию после эрадикации только при язвах желудка и осложненных дуоденальных язвах. Во всех случаях первоочередное значение имеет эффективный контроль эрадикации *Hp*, а от контрольных эндоскопий при неосложненных дуоденальных язвах после эффективной эрадикационной терапии и отсутствии соответствующих клинических проявлений следует отказаться. Последнее особенно важно для педиатрической практики.

Приведенные данные литературы и рекомендации Маастрихта-4 позволяют сформулировать следующие положения.

Необходима тщательная верификация этиологии заболевания (выделение *Hp*-позитивных и *Hp*-негативных случаев ЯБ). С этой целью следует проводить у больного не менее двух методов диагностики. Первичная диагностика *Hp*-инфекции должна осуществляться методами, которые непосредственно обнаруживают бактерию и продукты ее жизнедеятельности — уреазу. Данным требованиям отвечают следующие: гистологический — золотой стандарт, бактериологический, уреазный тест (биопсийный и дыхательный). В последнее время в педиатрическую практику внедряются информативные неинвазивные методы диагностики хеликобактерной инфекции, которые также могут быть использованы на этапе первичной диагностики (дыхательные тесты, определение антигена в кале с помощью быстрой методики и др.).

Однако при первичной диагностике преимущество следует отдавать инвазивным методам еще и потому, что главной целью исследования пациентов детского возраста является выяснение причины клинических симптомов заболевания (верификация диагноза), а не только диагностика *Hp*. Соответственно решение вопроса о необходимости назначения антихеликобактерной терапии пациенту детского возраста должно основываться на высокодоказательной диагностической базе.

В педиатрической практике не следует идти по пути увеличения дозы применяемых

препаратов, прежде всего антибиотиков и антисекреторных средств, и удлинения сроков эрадикационной терапии (до 10-14 дней). Это может привести только к появлению побочных действий, в том числе развитию дисбиоза. Оптимальным выбором антибактериальных препаратов в педиатрической практике остаются антибиотик (чаще всего амоксициллин) и нитрофуран. Это не исключает использования при ЯБ одновременно двух антибиотиков, обязательно при соблюдении возрастных дозировок и длительности лечения (7-дневный курс).

Для повышения эффективности эрадикации и предупреждения возможных побочных явлений обязательным условием является включение в схемы лечения препаратов пре- и пробиотического действия на период не менее трех недель.

Следует помнить о том, что Маастрихтские рекомендации ориентированы в основном на взрослых. Они требуют творческого подхода и разработки оптимальных схем лечения с учетом возраста больного и формы заболевания. При этом подход к лечению *Hp*-ассоциированных и *Hp*-неассоциированных форм заболевания должен быть принципиально различным: в первом случае обязательно антихеликобактерная терапия, во втором она может сыграть только негативную роль и во главу угла ставится использование современных антисекреторных препаратов.

Актуальной задачей детской гастроэнтерологии является разработка новых, отличных от Маастрихтских рекомендаций, схем лечения *Hp*-инфекции, минимально инвазивных и достоверно эффективных.

Диагностика эффективности эрадикации *Hp* (контроль лечения) должна строго регламентироваться сроками проведения и возможностью использования тех или иных методов. Сроки проведения — не раньше, чем через 4-6 нед после окончания курса антихеликобактерной терапии. Диагностика эрадикации также осуществляется как минимум двумя методами с обязательным непосредственным выявлением бактерии в биопсийном материале (бактериологический, гистологический, уреазный). Это основывается на том, что, несмотря на очевидный прогресс в развитии неинвазивных методов и тенденцию к их преимуществу в последние годы, эндоскопия у детей, как и раньше, является базовым методом диагностики патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, имеет значительную самостоятельную диагностическую ценность. Проведение ее регламентировано «Стандартами диагностики и лечения болезни органов пищеварения у детей» (Россия — 2007 г., Украина — 2010 г.). В 2000 г. приняты рекомендации Европейской группы по изучению *Hp* (ESHPG и NASPGN) относительно ведения детей с *Hp*-ассоциированными заболеваниями. В приведенных документах утверждается, что эндоскопия со взятием биоптатов слизистой оболочки является наилучшим методом диагностики *Hp* у детей, которых необходимо обследовать на *Hp* при наличии симптомов органических заболеваний.

Требования к эффективности эрадикации должны быть повышены. Если в настоящее время эффективность считается удовлетворительной при достижении уровня 80%, то для уменьшения риска развития резистентных штаммов возбудителей ее нижний порог следует повысить минимум до 90%.

Список литературы находится в редакции.

Новости

Ингибиторы протонной помпы не связаны с ускоренной утратой костной ткани

В США ингибиторы протонной помпы (ИПП) относятся к одним из наиболее назначаемым препаратам — ежегодно на них выписывается около 150 млн рецептов. В ряде исследований, проведенных за последнее десятилетие, были получены указания на связь между длительным приемом ИПП и риском развития остеопоротических переломов, в частности переломов шейки бедра, на основании чего управление по контролю за безопасностью продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) опубликовало соответствующее предупреждение для врачей и пациентов.

Тем не менее следует отметить, что данная ассоциация наблюдалась в ретроспективных исследованиях и ее степень варьировала в широких пределах. Кроме того, не ясно, с помощью какого механизма ИПП могут повышать риск переломов.

Новые данные о потенциальной связи ИПП и риска переломов получили канадские ученые, проанализировав данные национального многоцентрового исследования остеопороза CaMos. В рамках этого исследования 8340 пациентам (69%) при включении было проведено определение минеральной плотности кости (МПК) шейки бедра, бедра в целом и поясничного отдела позвоночника (L1-L4); повторному обследованию через 5 лет подверглись 6459 человек (57%) и через 10 лет — 4512 участников (55%).

После поправки на многочисленные факторы риска использование ИПП ассоциировалось с более исходной МПК бедра в целом (-0,019 г/см²; p=0,028) и шейки бедренной кости (-0,022 г/см²; p=0,002), но не поясничного отдела позвоночника (-0,014 г/см²; p=0,179). После исключения из анализа пациентов, получавших остеопротекторные препараты и глюкокортикоиды, были получены аналогичные результаты. В то же время отсутствовали доказательства, что ИПП вызывают ускоренную потерю костной массы через 5 и 10 лет наблюдения.

Более низкие исходные показатели МПК у пациентов, принимавших ИПП, могут иметь несколько объяснений. Например, у таких больных могут присутствовать неучтенные факторы, предрасполагающие к низкой МПК, в частности худшее состояние здоровья в целом. Кроме того, известно, что пациенты, получающие ИПП, чаще принимают препараты, обладающие негативным влиянием на МПК, и чаще страдают ревматоидным артритом, хронической обструктивной болезнью легких, заболеваниями щитовидной железы, хронической болезнью почек и воспалительными заболеваниями кишечника.

На основании полученных результатов авторы пришли к выводу об отсутствии статистически значимой ассоциации между длительным приемом ИПП и ускоренной потерей костной массы. Тем не менее не исключена возможность, что ИПП могут повышать риск переломов путем уменьшения силы кисти, не влияя при этом на ее минеральную плотность.

Targownik L.E. et al. The Relationship Between Proton Pump Inhibitor Use and Longitudinal Change in Bone Mineral Density: A Population-Based From the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1361-1369.

Подготовил Алексей Терещенко