

УДК6 16.33/.342:579.835]:579.253.42

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ H.PYLORI У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹О. О. Янович (oyanov74@mail.ru), ¹Л. П. Титов (leotit310@gmail.com),
²М. В. Дорошко (nordin-biopsy@mail.ru)

¹РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

²МЦ «Нордин», Минск, Беларусь

Введение. Клиническое развитие хеликобактериоза зависит от очень сложного взаимодействия хозяина и патогена. Прогрессирование заболевания определяется разными параметрами, включая генетическую предрасположенность хозяина, бактериальный генотип и факторы окружающей среды.

Цель исследования – оценить частоту выявления гена *dupA* и генов острова патогенности *H.pylori* в биоптатах желудка пациентов с хеликобактериозом.

Материал и методы. Методом ПЦР проведено определение генов острова патогенности и гена *dupA* в биопсийном материале желудка 99 *H.pylori*-положительных пациентов.

Результаты. Установлено, что ген *dupA* присутствовал в 35,4% *H.pylori*, выделенных от пациентов и распространенность гена *dupA* достоверно выше в группе пациентов с язвой ДПК ($p < 0,05$). Частота встречаемости генов острова патогенности была следующая: *cagA* – 63,6%, *cagL* – 53,5%, *cagT* – 57,6%, *cagE* – 29,3%. Анализ данных показал, что наличие генов острова патогенности *cagE*, *cagH* и *cagL* связано с риском развития язвы ДПК: ОШ (95% ДИ) составило 3,7 (1-14,8); 5,9 (1,5-23,3) и 6,8 (1,7-27,7), соответственно.

Заключение. Выявлена связь между наличием генов *dupA*, *cagH* и *cagE* *H.pylori* и риском развития язвы двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: *H.pylori*, гены, факторы патогенности

DISTRIBUTION OF H.PYLORI PATHOGENITY FACTORS IN PATIENTS WITH GASTRODUODENAL DISEASES

¹O. O. Yanovich, ¹L. P. Titov, ²M. V. Doroshko

¹The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

²Medical center «Nordin», Minsk, Belarus

Background. The clinical development of *Helicobacter pylori* infection depends on a very complex interaction of the host and pathogen. The progression of the disease is determined by various parameters, including the genetic predisposition of the host, the bacterial genotype and environmental factors

The objective of the study was to evaluate the *dupA* and *cagPAI* genes *H. pylori* frequency in the biopsy of patients with helicobacteriosis.

Materials and methods. The *dupA* and *cagPAI* genotypes were evaluated by PCR in 99 *H.pylori*-positive patients.

Results. The *dupA* gene was detected in 35.4% samples and its frequency was significantly greater in patients with duodenal ulcer ($p < 0.05$). *Cag-PAI* genotype distribution was as follows: *cagA* - 63.6%, *cagL* - 53.5%, *cagT* - 57.6%, *cagE* - 29.3%. The analysis showed that the *cagL*, *cagE* and *cagH* gene weres significantly associated with an increased risk of duodenal ulcer; the ORs (95% CI) were 3.7 (1-14.8); 5.9 (1.5-23.3) и 6.8 (1.7-27.7), respectively.

Conclusion. *H. pylori dupA*, *cagH*, and *cagE* genotypes have a significant link with the presence of duodenal ulcer.

Keywords: *H. pylori*, genes, pathogenicity factors

Введение

Helicobacter pylori (HP) – граммотрицательная бактерия, колонизирующая поверхность слизистой оболочки желудка, и ассоциирующаяся с повышенным риском заболеваний от гастрита до рака желудка.

Средний уровень распространенности *H.pylori* в мире составляет около 60%. В Республике Беларусь инфицированность *H.pylori* среди взрослого населения достигает 60-80% [1, 2]. Бактерию чаще выявляют у мужчин в возрасте 21-40 лет [3]. У детей с гастродуоденитом частота встречаемости *H.pylori* достигала 74,6% [4].

Клиническое развитие хеликобактериоза зависит от очень сложного взаимодействия хозяина и патогена. Прогрессирование заболевания определяется разными параметрами, включая генетическую предрасположенность хозяина, бактериальный генотип и факторы окружающей среды [5]. *H.pylori* имеет широкий набор факторов патогенности, которые обеспечивают выживание патогена в кислой среде желудочного содержимого и колонизацию слизистой оболочки. Обнаружены десятки бактериальных факторов вирулентности HP, разнообразных по своему патогенному потенциалу. От 5 до 10% из 1600

генов бактерии считаются *H. pylori*-специфическими, включая такие факторы вирулентности, как *CagA*, вакуолизирующий цитотоксин (*VacA*), *OipA* и *DupA* [6].

Наиболее важной детерминантой вирулентности НР является остров патогенности *Cag-PAI*. Это геномный регион размером примерно 40 т.п.о., содержащий около 27 генов, включая ген онкобелка *cagA* [7]. Распространенность *CagA* в разных регионах мира сильно различается – от 100% в Восточной Азии до 50% или менее в западных странах [8]. Множество работ посвящено исследованию связи между развитием заболевания и наличием генов острова патогенности [9, 10, 11]. Установлено, что наличие интактных штаммов *cagPAI* выявляется чаще у пациентов с тяжелыми гастродуоденальными заболеваниями, а частичные делеции *cagPAI* снижают патогенность бактерии [11].

В 2005 г. Lu H. с соотр. [12] описал новый фактор патогенности *dupA*, расположенный в области пластичности НР. Он состоит из двух генов: *jhp0917* и *jhp0918*, образующих одну непрерывную открытую рамку считывания путем вставки нуклеотидов Т или С после локуса 1385 в 3'-области гена *jhp0917* [13]. Ген *dupA* является компонентом кластера генов *vir* гомологов, которые образуют секреторную систему 4 типа с другими генами, индуцируют секрецию ИЛ-8 эпителиальными клетками желудка [14].

Цель исследования – оценка частоты выявления гена *dupA* и генов острова патогенности *H. pylori* в биоптатах желудка пациентов с хеликобактериозом и анализ взаимосвязи между данными факторами вирулентности и гастродуоденальными заболеваниями.

Таблица 1. – Последовательность праймеров для определения генов факторов патогенности НР

Ген	Последовательность праймеров	Размер фрагмента
<i>cagA</i>	F – 5' - AATACACCAACGCCTCCAAG – 3' R – 5' - TTGTTGCCGCTTTTGCTCTC – 3'	400 п.о.
<i>cagM</i>	F – 5' - ACAAATACAAAAAGAAAAGAGGC – 3' R – 5' - ATTTTTCAACAAGTTAGAAAAAGCC – 3'	586 п.о.
<i>cagT</i>	F – 5' - CCATGTTTATACGCCTGTGT – 3' R – 5' - CATCACACACCCCTTTTGAT – 3'	301 п.о.
<i>cagH</i>	F – 5' - ATGGCAGGTACACAAGSTAT - 3' R – 5' - TCACTTCACGATTATTTTAG - 3'	1113 п.о.
<i>cag-Empty</i>	F – 5' - ACATTTTGCTAAATAACGCTG - 3' R – 5' - GGTTGCACGCATTTTCCCTTAATC – 3'	550 п.о.
<i>cagE</i>	F – 5' - TATCAAAGAATGGAGCGAGC - 3' R – 5' - CTAGATAGGAGTTTGCAGCG - 3'	242 п.о.
<i>cagL</i>	F – 5' - GAGATTTAGCGTTATTGAAAGCC - 3' R – 5' - AAAAGTTCAGGGCTAGACA - 3'	100 п.о.
<i>dupA</i> (<i>jhp0917</i>)	5'-TGG TTT CTA CTG ACA GAG CGC-3' 5'-AAC ACG CTG ACA GGA CAA TCT CCC-3'	307 п.о.
<i>dupA</i> (<i>jhp0918</i>)	5'-CCT ATA TCG CTA ACG CGC TCG C-3' 5'-AAG CTG AAG CGT TTG TAA CG-3'	276 п.о.

Материал и методы

Было проведено обследование 99 *H. pylori*-положительных пациентов (58 женщин и 41 мужчина), обращавшихся в медицинский центр «Нордин» г. Минска с целью эндоскопического исследования желудочно-кишечного тракта. Средний возраст составил 41,2±1,3 года. Материалом для исследования служили биоптаты антрально-го отдела слизистой оболочки желудка, полученные во время фиброгастродуоденоскопии.

Все обследованные пациенты были разделены на группы: 1-я группа включала 39 человек с поверхностным гастритом (ПГ), во 2-ю группу вошли 26 пациентов с атрофическим гастритом (АГ), в 3-ю – 14 пациентов с диагнозом эрозивный гастрит (ЭГ) и 4-я группа состояла из 20 человек с язвой двенадцатиперстной кишки (язва ДПК).

Выделение бактериальной ДНК из биопсийного материала желудка проводили с использованием набора «ДНК-сорбС» (АмплиСенс), в соответствии с инструкцией, предлагаемой производителем. Верифицирование *H. pylori* проводили непосредственно в биопсийном материале с помощью ПЦР в режиме реального времени.

Для определения генов факторов патогенности НР (*cagPAI* и *dupA*) было выполнено ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров в объеме реакционной смеси 25 мкл. Наличие гена *dupA* определяли с использованием двух пар праймеров (*jhp0917* и *jhp0918*) [15].

Праймеры для проведения реакций представлены в таблице 1.

Анализ продуктов амплификации осуществляли методом электрофореза в 1,5% агарозном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием и детекцией в ультрафиолетовом трансиллюминаторе.

Статистическая обработка данных

Для статистического анализа полученных результатов была использована компьютерная программа Statistica 8. Для установления статистической достоверности различий между группами применялись таблицы сопряженности с использованием критерия Хи-квадрат для анализа качественных признаков.

Результаты и обсуждение

Молекулярно-генетический анализ биопсийного материала показал (табл. 2), что в 99 пробах, содержащих ДНК *H. pylori* из генов *cagPAI*, наиболее часто выявляются *cagA*

– 63,6%, *sagL* – 53,5% и *sagT* – 57,6%. Ген *sagM* выявлен в 32 случаях (32,3%), а ген *sagE* был обнаружен в 29 пробах от пациентов (29,3%). У 18,2% обследованных генов острова патогенности не выявлено (*sag-Empty*).

Проведено сравнение наличия генов патогенности НР с атрофией и кишечной метаплазией в антральном отделе желудка. Показано, что только присутствие гена *sagL* увеличивает число пациентов с атрофией. Характерно, что отсутствие генов острова патогенности приводит к снижению числа пациентов с атрофией и кишечной метаплазией.

Таблица 2. – Частота встречаемости генов *sagPAI* у пациентов с хеликобактериозом

Ген	Всего, %	Атрофия, %		Метаплазия, %
		+	-	
<i>sagM</i>	32,3	43,8	44,4	10,1
<i>sagA</i>	63,6	34,9	24,2	12,1
<i>sagT</i>	57,6	38,6	30,3	10,1
<i>sagE</i>	29,3	37,9	45,5	7,1
<i>sagH</i>	46,5	43,5	38,4	10,1
<i>sagL</i>	53,5	45,3	27,3	14,1
<i>sag-Empty</i>	18,2	27,8*	49,5	4,0
<i>dupA</i>	35,4	40,0	42,4	9,1

Примечание: * - достоверно при сравнении с группой без атрофии слизистой оболочки желудка, $p < 0,05$

На рисунке 1 показано распределение частоты встречаемости генов НР у пациентов с различными воспалительными заболеваниями желудка.

Установлено, что ген *dupA* присутствовал в 35,4% *H. pylori*, выделенных от пациентов, и рас-

пространенность гена *dupA* достоверно выше в группе пациентов с язвой ДПК по сравнению с группой с ПГ (65% против 15,4%, $p < 0,05$), увеличивая риск развития язвы ДПК в 10 раз (ОШ=10,2, 95% ДИ 2,5-45,2).

Ген *dupA* зарегистрирован в 9 образцах (34,6%) от пациентов с АГ и в 6 образцах у пациентов с ЭГ (42,9%).

Ген *sagA* присутствовал в большинстве образцов, выделенных от НР+ пациентов, и поэтому не было статистически значимых различий между группами с разными заболеваниями желудка. Ген *sagM* присутствовал с невысокой частотой у пациентов с хеликобактериозом (разницы между группами не установлено).

Анализ данных показал, что наличие генов острова патогенности *sagE*, *sagH* и *sagL* связано с риском развития язвы ДПК: ОШ (95% ДИ) составило 3,7 (1-14,8); 5,9 (1,5-23,3) и 6,8 (1,7-27,7), соответственно. Отмечено, что отсутствие генов *sagPAI* выявлено у 5% пациентов с язвой ДПК, что достоверно ниже при сравнении с другими заболеваниями.

Важно также рассмотреть наличие разных комбинаций генов *sag-PAI* и гена *dupA*. Сравнительный анализ генетических особенностей *H. pylori*, выделенных от разных пациентов, показал, что более «вирулентный» профиль с комбинацией генов *sagA/sagT/sagH/sagL/dupA* чаще встречается у пациентов с язвой ДПК по сравнению с группой с ПГ (45% против 7,7%, $p < 0,05$).

Установлена достоверная корреляция между генами *dupA* и *sagL* ($p < 0,05$). Стоит подчеркнуть, что комбинация *dupA/sagL* была обнаружена в 50% образцов *H. pylori* у пациентов с язвой ДПК, что в 12 раз увеличивает риск развития заболевания ($p < 0,001$, ОШ=12, 95% ДИ – 2,4-69,4) и указывает на возможную связь между данными факторами вирулентности бактерии.

Исследования *H. pylori*, проведенные с помощью разных молекулярно-биологических методов, выявили значительную гетерогенность бактерии. Установлено, что более вирулентные генотипы НР вызывают более тяжелые патологии слизистой оболочки желудка.

SagPAI кодирует систему секреции 4-го типа (Т4SS), необходимую для транспорта как *SagA*, так и клеточных компонентов бактерии, например бактериального пептидогликана, в эпителиальные клетки желудка [7]. Электронная микроскопия показала, что ядро Т4SS-комплекса в мембране *H. pylori* состоит из *Sag3*, *SagM*, *SagT*, *SagX* и *SagY*-белков. Один из компонентов Т4SS, белок *SagL*, взаимодействует с рецептором хозяина интегри-

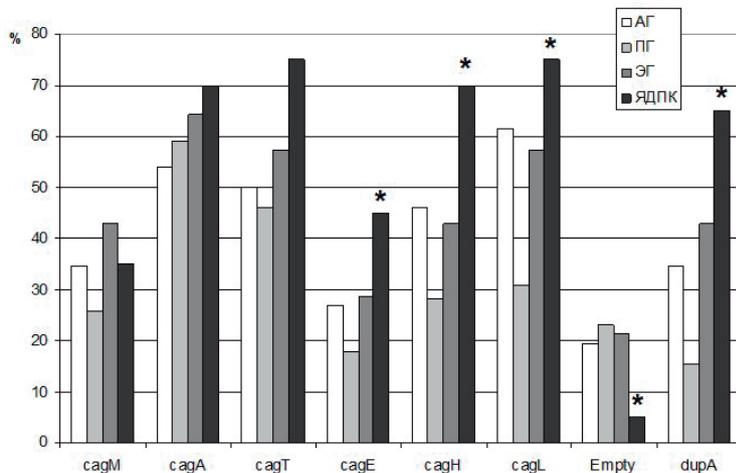


Рисунок 1. – Частота встречаемости генов патогенности в зависимости от воспалительного заболевания желудка
* – достоверно при сравнении с группой с ПГ, $p < 0,05$

ном $\alpha 5\beta 1$, затем следует транслокация CagA в эпителиальные клетки [16].

Установлено также, что CagL взаимодействует с $\alpha v\beta 3$ и $\alpha v\beta 5$ рецепторами, вызывая активацию промотора гастринина [17]. CagL, соединяясь с CagI и CagH, образует поверхность, необходимую для сборки T4SS. Кроме того, CagL и CagM участвуют в регуляции транскрипционного фактора NF- κ B и подавлении транскрипции промотора альфа-субъединицы (НК α) желудочной H,K-АТФазы, что вызывает ингибирование секреции кислоты клетками желудка [18]. Транслоцированный CagA нарушает регуляцию гомеостатического сигнала в эпителиальных клетках желудка, участвующих в хроническом воспалении, путем изменения полярности клеток, апоптоза и пролиферации [19]. Все эти процессы способствуют злокачественной трансформации и развитию кишечной метаплазии [20].

Полученные нами результаты показывают, что гены *cagH* и *cagE* чаще выявляются в образцах, полученных от пациентов с язвой ДПК, по сравнению с поверхностным гастритом. Эти данные согласуются с результатами, полученными Н.В. Барышниковой в исследовании частоты встречаемости генов *cag-PAI* у пациентов с хеликобактериозом [21]. Нами выявлено, что функционально важный элемент *cagA* присутствует в большинстве образцов, независимо от заболевания. Эти данные соответствуют результатам, полученным другими исследователями из Беларуси [10].

Анализ генома штаммов HP J99 и 26695 показал наличие области, где содержание G+C ниже, чем в остальной части генома *H. pylori* (34% против 40%). Так как в этом регионе наблюдалась

высокая генетическая изменчивость, его назвали «областью пластичности». В настоящее время установлено, что в этой области расположено более 60% генов, специфических для HP [22]. В области пластичности был идентифицирован новый фактор вирулентности, названный *dupA* [12]. Распространенность гена *dupA* (как *jhr0917*, так и *jhr918*) в разных исследованиях варьирует от 6 до 92% [23]. В нашем исследовании ген *dupA* выявлен в 35,4% образцов биопсии у пациентов с хеликобактериозом.

Многими исследователями *dupA* описан как маркер риска развития язвы двенадцатиперстной кишки и как защитный фактор против рака желудка [12, 23]. С другой стороны, исследователи L. I. Gomes с сотр. из Бразилии и L.T. Nguyen из Японии не обнаружили существенной связи между геном *dupA* и развитием язвы двенадцатиперстной кишки [24, 25].

Наши результаты показали, что наличие гена *dupA* связано с риском развития язвы ДПК (ОШ=10,2).

Выводы

Выявлена связь между наличием генов *dupA*, *cagH* и *cagE* *H. pylori* и риском развития язвы двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, несмотря на прогресс в исследованиях заболеваний, связанных с *H. pylori*, необходима дальнейшая работа для выяснения роли разных факторов вирулентности *H. pylori* в развитии заболеваний. Несомненно, что оценка генов HP, расположенных в регионе пластичности, обогатит наши знания об этой области генома бактерии.

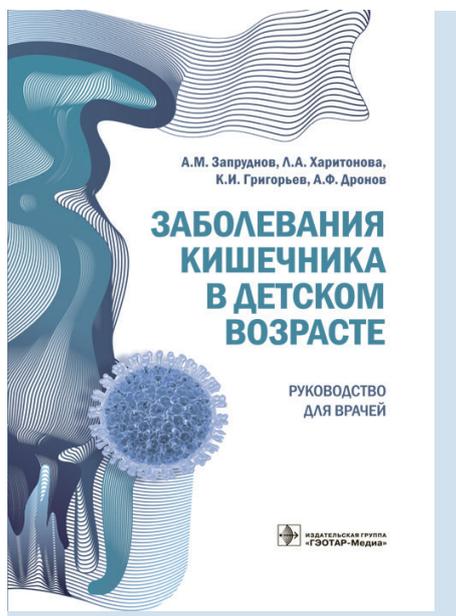
References

1. Janovich OO, Titov LP, Doroshko MV. Sravnitelnyj analiz diagnosticheskikh harakteristik invazivnykh metodov diagnostiki infekcii [Comparative analysis of invasive diagnostic methods for helicobacter pylori]. In: Titov LP, editor. *Sovremennyye problemy infekcionnoj patologii cheloveka: sbornik nauchnykh trudov*. Minsk: GU RNMB; 2015. Vol. 8; p.113-116. (Russian).
2. Makarenko EV, Pimanov SI, Voropaeva AV, Bondarenko VM. Rasprostranennost infektsii Helicobacter pylori v Vitebskom regione [Prevalence of Helicobacter pylori infection in the Vitebsk region]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Vitebsk State Medical University]. 2005;4(4):12-19. (Russian).
3. Krupica JuV. Vlijanie Helicobacter pylori na razvitie zabolevanij zheludka i 12-perstnoj kishki. In: Snezhickij VA, executive editor. *Sbornik materialov konferencii studentov i molodyh uchenyh, posvjashhennoj 100-letiju so dnja rozhdenija Aleksandra Zaharovicha Nechiporenko* [Internet]; 2016. Apr. 21-22; Grodno. Grodno: GrGMU; 2016. p. 464-465. Available from: <http://elib.grsmu.by/handle/files/7546?show=full>. (Russian).
4. Kozlovskij AA, Lozovik SK, Pokulnevich NA, Zubovich EG. Kliniko-morfologicheskie osobennosti techenija zabolevanij verhnih otdelov pishhevaritel'nogo trakta u detej, prozhivajushih v gomelskom regione [Clinical morphological features of upper digestive tract segments in children of Gomel region]. *Problemy zdorovja i jekologii* [Health and ecology problems]. 2013;1(35):88-92. (Russian).
5. Amieva M, Peek RM. Pathobiology of Helicobacter pylori-induced gastric cancer. *Gastroenterology*. 2016;150(1):64-78. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.004.
6. Yamaoka Y, Graham D. Helicobacter pylori virulence and cancer pathogenesis. *Future Oncol*. 2014;10(8):1487-1500. doi: 10.2217/fon.14.29.
7. Backert S, Tegtmeyer N, Selbach M. The versatility of Helicobacter pylori CagA effector protein functions: the master key hypothesis. *Helicobacter*. 2010;15(3):163-176. doi: 10.1111/j.1523-5378.2010.00759.x.
8. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(11):629-641. doi: 10.1038/nrgastro.2010.154.
9. Janovich OO, Nosova ES, Titov LP, Doroshko MV, Korotkaja DI, Trus NI. Analiz genotipov ostrova patogenosti H. pylori i ih svjaz s techeniem hronicheskikh zabolevanij zheludka [Analysis of the H. pylori island of pathogenicity genotypes and their association with the stomach diseases]. *Zdravoohranenie* [Healthcare]. 2010;10:62-65. (Russian).
10. Makarenko EV, Voropaeva AV. Geny vacA, cagA i babA Helicobacter pylori u bolnyh duodenalnoj jazvoj i hronicheskim gastritom [Helicobacter pylori genes vacA, cagA and babA in patients with duodenal ulcer and chronic gastritis]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Vitebsk State Medical University]. 2004;3(1):74-77. (Russian).

11. Matteo MJ, Granados G, Pérez CV, Olmos M, Sanchez C, Catalano M. Helicobacter pylori cag pathogenicity island genotype diversity within the gastric niche of a single host. *J. Med. Microbiol.* 2007;56(Pt 5):664-669. doi: 10.1099/jmm.0.46885-0.
12. Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of Helicobacter pylori. *Gastroenterology.* 2005;128(4):833-848.
13. Queiroz DM, Rocha GA, Rocha AM, Moura SB, Saraiva IE, Gomes LI, Soares TF, Melo FF, Cabral MM, Oliveira CA. DupA polymorphisms and risk of Helicobacter pylori-associated diseases. *Int. J. Med. Microbiol.* 2011;301(3):225-228. doi: 10.1016/j.ijmm.2010.08.019.
14. Fischer W, Windhager L, Rohrer S, Zeiller M, Karnholz A, Hoffmann R, Zimmer R, Haas R. Strain-specific genes of Helicobacter pylori: genome evolution driven by a novel type IV secretion system and genomic island transfer. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(18):6089-6101. doi: 10.1093/nar/gkq378.
15. Zhang Z, Zheng Q, Chen X, Xiao S, Liu W, Lu H. The Helicobacter pylori duodenal ulcer promoting gene, dupA in China. *BMC Gastroenterol.* 2008;8:49. doi: 10.1186/1471-230X-8-49.
16. Frick-Cheng AE, Pyburn TM, Voss BJ, McDonald WH, Ohi MD, Cover TL. Molecular and structural analysis of the Helicobacter pylori cag Type IV secretion system core complex. *MBio.* 2016;7(1):e02001-02015. doi: 10.1128/mBio.02001-15.
17. Wiedemann T, Hofbauer S, Tegtmeyer N, Huber S, Sewald N, Wessler S, Backert S, Rieder G. Helicobacter pylori CagL dependent induction of gastrin expression via a novel alphavbeta5-integrin-integrin linked kinase signalling complex. *Gut.* 2012;61(7):986-996. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300525.
18. Delahay RM, Rugge M. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2012;17(Suppl 1):9-15. doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00976.x.
19. Backert S, Haas R, Gerhard M, Naumann M. The Helicobacter pylori Type IV Secretion System Encoded by the cag Pathogenicity Island: Architecture, Function, and Signaling. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2017;413:187-220. doi: 10.1007/978-3-319-75241-9_8.
20. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett.* 2014;345(2):196-202. doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.016.
21. Baryshnikova NV. Helicobacter pylori-associated gastroenterological diseases: genetic features and probiotic treatment. *Benef. Microbes.* 2012;3(2):157-161. doi: 10.3920/BM2011.0023.
22. Alm RA, Trust TJ. Analysis of the genetic diversity of Helicobacter pylori: the tale of two genomes. *J. Mol. Med.* 1999;77(12):834-846.
23. Shiota S, Matsunari O, Watada M, Hanada K, Yamaoka Y. Systematic review and meta-analysis: the relationship between the Helicobacter pylori dupA gene and clinical outcomes. *Gut Pathog.* 2010;2(1):13. doi: 10.1186/1757-4749-2-13.
24. Gomes LI, Rocha GA, Rocha AM, Soares TF, Oliveira CA, Bittencourt PF, Queiroz DM. Lack of association between Helicobacter pylori infection with dupA positive strains and gastroduodenal diseases in Brazilian patients. *Int. J. Med. Microbiol.* 2008;298(3-4):223-230. doi: 10.1016/j.ijmm.2007.05.006.
25. Nguyen LT, Uchida T, Tsukamoto Y, Kuroda A, Okimoto T, Kodama M, Murakami K, Fujioka T, Moriyama M. Helicobacter pylori dupA gene is not associated with clinical outcomes in the Japanese population. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010;16(8):1264-1269. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.03081.x.

Поступила: 29.08.2018

Принята к печати: 28.09.2018



Заболелания кишечника в детском возрасте :
руководство для врачей / А. М. Запруднов [и др.].
– Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 488 с. – ISBN
978-5-9704-4616-4.

В руководстве освещены особенности клинко-патологических проявлений острой и хронической диареи, нарушения дефекации, проявляющиеся запором, метеоризмом, энкопрозом, нарушения всасывания. Описаны этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение заболеваний кишечника у детей, включая функциональные болезни кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, острые кишечные инфекции, паразитарные болезни кишечника. Приведены основные причины хирургических болезней кишечника, их диагностика и тактика лечения. Особое внимание обращено на рациональную фармакотерапию болезней кишечника в детском возрасте.

Книга предназначена педиатрам, гастроэнтерологам, детским хирургам, врачам общей практики.