

УДК 616.33./342-002.44-022.7-097-078-053.2

## ЗНАЧЕНИЕ АНТИ-CAGA СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С *HELICOBACTER PYLORI*

Нижевич А.А., Кучина Е.С., Ахмадеева Э.Н.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Уфа, e-mail: admin@bsmu.anrb.ru

В обзоре рассмотрена взаимосвязь анти-Cag IgG иммунного ответа с распространенностью язвенной болезни у детей. CagA (Cytotoxine associated gene A) – ген, кодирующий иммунодоминантный протеин, определяемый у штаммов хеликобактерий с цитотоксическими свойствами. Гены *H. Pylori*, входящие в состав островка патогенности Cag, ответственны за развитие воспалительного иммунного ответа в слизистой оболочке желудка. Продемонстрирована связь между наличием IgG к CagA антигену с повышением уровня пепсиногена I, предопределяющим высокий риск развития язвенной болезни. Проведенные исследования в популяциях России, Восточной и Западной Европы, Латинской Америки показали значимость данного теста в диагностике наиболее тяжелых клинических форм гастродуоденальной патологии. Определение анти-CagA антител является высокоспецифичным методом диагностики ulcerогенных штаммов *H. Pylori*. Обсуждается необходимость включения серологических тестов на определение анти-CagA антител в перечень обязательных методов обследования пациентов с гастродуоденальной патологией.

**Ключевые слова:** CagA антиген, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дети, иммунный ответ, *Helicobacter pylori*

## CLINICAL IMPORTANCE OF ANTI-CAGA SEROLOGICAL RESPONSE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH PEPTIC ULCER DISEASE ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI*

Nijevitch A.A., Kuchina E.S., Akhmadeeva E.N.

Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: admin@bsmu.anrb.ru

This review focuses on the interaction between anti-Cag IgG immune response and the prevalence of pediatric peptic ulcer. CagA (Cytotoxine associated gene A) is a gene coding immunodominant protein identified in helicobacteria strains with cytotoxic signs. *H. Pylori* genes involved in the Cag pathogenicity islet are responsible for the development of inflammatory immune response in the gastric mucosa. The relationship between the presence of IgG to CagA antigen and pepsinogen I increased level predisposing to a high risk for ulcer development has been shown. The studies conducted among the populations of Russia, Eastern and Western Europe, Latin America have shown the role of the present test in diagnostics of the most severe clinical forms of gastroduodenal pathology. The identification of anti-CagA antibodies is a highly effective method for diagnosing *H. Pylori* ulcerogenic strains. Serologic tests for identifying anti-CagA antibodies are considered to be of utmost importance and are strongly recommended for examination of gastroduodenal patients.

**Keywords:** CagA, peptic ulcer disease, children, serological response, *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в настоящее время рассматривается в качестве ведущего этиопатогенетического фактора формирования язвенной болезни (ЯБ) желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) у детей и взрослых [5]. Было показано, что около 80% случаев ЯБЖ и почти 100% случаев ЯБДК ассоциированы с *H. pylori* инфекцией.

В то же время, хотя активная хеликобактерная инфекция распространена как минимум у 50% населения земного шара, лишь сравнительно небольшая часть (около 20%) страдает ЯБ [8]. Рядом авторитетных зарубежных исследователей было высказано предположение, что ответственность за формирование наиболее тяжелых форм гастродуоденальной патологии несут т.н. факторы патогенности бактерии, в связи с чем штаммы *H. pylori*, ассоциированные с ЯБ, получили названия «ульцерогенных» [18].

Впоследствии было установлено, что гены *H. pylori*, входящие в состав т.н. островка патогенности Cag (CagA pathogenicity island, Cag PAI), ответственны за развитие воспалительного иммунного ответа, опосредованного экспрессией интерлейкина-8 – провоспалительного цитокина, способствующего усиленному хемотаксису нейтрофильных гранулоцитов в структуры слизистой оболочки желудка (СОЖ) [3, 6]. Полученные данные побудили ряд зарубежных исследователей к предложению переименовать «ульцерогенные» штаммы в «гипервоспалительные» [18]. CagA – позитивные штаммы *H. pylori*, были впервые описаны в 1993 году А. Совасси и соавт. [9]. CagA – антиген был описан данной группой авторов как 128 KDa иммунодоминантный протеин, определявшийся у штаммов хеликобактерий, проявлявших цитотоксические свойства, в связи с чем ген, кодиру-

ющий данный антиген, получил название cytotoxin-associated gene A (CagA). Наряду с обнаружением CagA-антигена все той же группе авторов удалось впервые определить наличие серологического иммунного ответа к 128 – kDa протеину *H. pylori*, используя технологию ELISA. В ближайшее же время подобные находки были сделаны и у детей с *H. pylori*-инфекцией [25]. Авторами была показана тесная связь между наличием IgG к CagA-антигену с резким повышением уровня пепсиногена I, что предопределяло высокий уровень пептической угрозы для данной группы пациентов детского возраста. Совместные исследования, проведенные группой ученых из Сиены, Турина (Италия) и Лиддса (Великобритания), показали, что пациенты с ЯБДК имеют несомненно более высокий уровень системного IgG серологического ответа к CagA-антигену, чем пациенты с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и ЯБЖ [30]. Аналогичные данные были представлены и детскими гастроэнтерологами [24, 25].

Эту взаимосвязь подтвердили данные серологического скрининга пациентов с *H. pylori* инфекцией, проведенные в Германии, Италии и других странах Западной Европы [10, 17, 19, 21, 26], Испании [4], в Восточной Европе [12, 13], Латинской Америке [7, 27]. Крупномасштабные исследования, проведенные в Российской Федерации, также подтвердили наличие тесной взаимосвязи между анти-CagA серологическим иммунным ответом и формированием наиболее тяжелых форм гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H. pylori*. [1, 2]. Так, распространенность антител к CagA-антигену среди подростков была тесно ассоциирована с «язвенным» анамнезом и «кислотно-пептическими» симптомами в детском возрасте [2].

Педиатрическая популяция имеет свои существенные отличия от взрослых пациентов в формировании иммунного анти-CagA-ответа [21]. Так, в детском возрасте анти-CagA антитела чаще встречаются при ЯБДК, чем у взрослых, и при этом частота встречаемости антител к антигенам Cag PAI значительно увеличивалась в старшей возрастной группе [25, 27]. Гистологическая картина СОЖ у детей с анти-CagA антителами демонстрировала более тяжелую степень деструкции слизистой оболочки, более выраженные признаки воспаления (в первую очередь тяжелую степень нейтрофильной инфильтрации, а также наличие лимфоидных фолликулов) в сравнении с серонегативными пациентами [19, 25].

Наряду с этим на характер связи между анти-CagA-иммунным ответом и гистоло-

гическими изменениями значительное влияние оказывают этнические различия. Так, в отличие от данных G. Oderda и соавт. [25], упомянутых выше, в популяции детей из США, отсутствовал корреляционный параллелизм между анти-CagA антителами и присутствием нейтрофильной инфильтрации и наличием лимфоидных фолликулов в СОЖ [14]. Более того, в другом крупном североамериканском исследовании не было показано взаимосвязи между ЯБ и наличием анти-CagA IgG, а также не было найдено связи между антителами и морфологической картиной СОЖ у взрослых [15]. Подобные результаты были получены исследователями в странах Юго-Восточной Азии [22], где серопозитивные в отношении Cag PAI штаммов *H. pylori* пациенты с большей частотой встречались в группе с хроническим гастритом, а не с ЯБ [20].

По мнению авторитетных исследователей из США, это связано с тем, что штаммы *H. pylori*, используемые для приготовления диагностических систем ELISA в США и Юго-Восточной Азии, имеют очень высокую степень антигенного сходства [16]. По-видимому, в этнических популяциях США и жителей Юго-Восточной Азии, CagA штаммы не являются доминантными инфект-агентами, а являются «транзитными пассажирами» [10]. Особенности организма хозяина формируют своеобразную селекцию, отбор инфект-агента и, по всей видимости, наличие популяционно-приобретенного иммунного анти-CagA ответа не способно защитить организм хозяина от инфицирования гетерологичными штаммами *H. pylori* в США и странах Юго-Восточной Азии.

Специфичность суммарного IgG анти-CagA серологического ответа в целом приближается к 92 % по отношению к стандарту (культура *H. pylori*) [10]. Это характеризует определение анти-CagA антител, как высокоспецифичный метод диагностики. Следует отметить, что стандартная культура во время пассажа *in vitro* может утратить способность экспрессировать CagA-антиген, что приводит к ложнопозитивным результатам тестирования [10]. Таким образом, с учетом этого фактора специфичность серологического определения антител к CagA-антигену *H. pylori* фактически приближается к 100%.

Этот метод значительно превосходит по диагностическому значению ПЦР и культуральный метод, поскольку оба они требуют проведения эндоскопии, что существенно увеличивает дороговизну обследования и ограничивает показания для его проведения пациентами с кислотно-пептической симптоматикой.

Попытки определять субклассы антител к CagA антигену у детей представляли исключительно теоретический интерес. Было показано, что субклассы IgG1, и IgG3 к CagA РАІ умеренно коррелировали с наличием хронического воспаления в антральном отделе СОЖ, а IgG3 умеренно коррелировали с плотностью бактериальной колонизации СОЖ [12]. Однако, не было обнаружено существенных количественных различий в концентрации субклассов IgG к CagA между пациентами с ЯБ и неязвенной диспепсией [13]. В то же время, если рассчитывалась суммарная концентрация IgG, то разница между этими группами больных становилась очевидной.

Исследования последних лет показали прямую корреляционную взаимосвязь между титром антител к CagA с возрастом пациентов, морфологическими проявлениями гастрита и размером язвенного дефекта в детском возрасте [23].

Наличие антител к CagA РАІ существенно повышало уровень риска предсказания ЯБ (ОШ = 6,2) [26], а также и риска кровотечения из язвы (ОШ = 3,3 против 1,6) у взрослых пациентов [29]. Кроме того, многократное увеличение концентрации антител к CagA-антигену у пациентов с Н. pylori инфекцией, по мнению ведущих отечественных и зарубежных специалистов, является одним из основных показаний для проведения антихеликобактерной терапии (принимая во внимание маркерную роль анти-CagA-антител в диагностике осложнений), а последующее снижение анти-CagA-антител – дополнительным критерием эффективности проводимой терапии [1, 11].

Подводя итог вышесказанному, хотелось бы подчеркнуть важность определения антител к CagA РАІ в педиатрической клинической практике в странах Европейского региона. Более широкое внедрение данного теста в качестве рутинной процедуры позволило бы с высокой степенью точности определять популяцию детей, подлежащих антихеликобактерной терапии, принимая во внимание роль анти-CagA-антител в качестве маркера тяжелых форм гастродуоденальной патологии, ассоциированной с Н. pylori.

#### Список литературы

1. Антитела к *Helicobacter pylori* при болезнях желудка / Л.Б. Лазебник, Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова [и др.] // Терапевтический архив. – 2006. – № 2. – С. 15–19.
2. Связь штаммов *Helicobacter pylori*, продуцирующих CagA, с желудочно-кишечной патологией / О.В. Решетников, С.А. Курилович, С.А. Кротов [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – № 2. – С. 25–28.
3. Чуков С.З., Пасечников В.Д. Определяют ли факторы вирулентности *H.pylori* характер гастродуоденальной патологии? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т. 11, № 2. – С. 75–81.
4. Prevalence of CagA and VacA antibodies in children with *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer compared to

prevalence in pediatric patients with active or nonactive chronic gastritis / T. Alarcon, M.J. Martinez, P. Urruzuno [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2000. – Vol. 7. – P. 842–844.

5. Gastrointestinal peptic ulcer and *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents / P.F.S. Bittencourt, G.A. Rocha, F.J. Penna [et al.] // J. Pediatr. (Rio J). – 2006. – Vol. 82. – P. 325–334.

6. Intensity of inflammation, density of colonization and interleukin-8 response in the gastric mucosa of children infected with *Helicobacter pylori* / M. Camorlinga-Ponce, F. Aviles-Jimenez, L. Cabrera [et al.] // *Helicobacter*. – 2003. – Vol. 8. – P. 554–560.

7. Prevalence of *Helicobacter pylori* and CagA antibodies in patients with precancerous gastric lesions, gastric cancer, and duodenal ulcer in Mexico / M. Camorlinga-Ponce, L. Flores-Luna, E. Lazcano-Ponce [et al.] // *Helicobacter*. – 2004. – Vol. 11. – P. 350–351.

8. Prevalence of CagA-bearing *Helicobacter pylori* strains detected by the anti-CagA assay in patients with peptic ulcer disease and in controls / C.K. Ching, B.C.Y. Wong, E. Kwok [et al.] // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 91. – P. 949–953.

9. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer / A. Covacci, S. Censini, M. Bugnoli [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – Vol. 90. – P. 5792–5795.

10. Serologic detection of infection with cagA *Helicobacter pylori* strains / T.L. Cover, Y. Glupczynski, A. Lage [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1995. – Vol. 33. – P. 1496–1500.

11. CagA status in dyspeptic patients with and without peptic ulcer disease in Turkey: association with histopathologic findings / L. Demirturk, A.M. Ozel, Yazga, [et al.] // *Helicobacter*. – 2001. – Vol. 6. – P. 163–168.

12. IgG subclass response to *Helicobacter pylori* and CagA antigens in children / K. Dzierzanowska-Fangrat, M. Raeiszadeh, D. Dzierzanowska [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol. 134. – P. 442–446.

13. IgG subclass response to *Helicobacter pylori* and CagA antigens in children / K. Dzierzanowska-Fangrat, M. Raeiszadeh, D. Dzierzanowska [et al.] // *Helicobacter*. – 2003. – Vol. 8. – P. 370.

14. Prevalence of CagA, VacA antibodies in symptomatic and asymptomatic children with *Helicobacter pylori* infection / Y. Elitsur, C. Neace, M.C. Werthammer, W.E. Triest // *Helicobacter*. – 1999. – Vol. 4. – P. 100–105.

15. Serum CagA antibodies in asymptomatic subjects and patients with peptic ulcer: lack of correlation of IgG antibody in patients with peptic ulcer or asymptomatic *Helicobacter pylori* gastritis / D.Y. Graham, R.M. Genta, D.P. Graham, J.E. Crabtree // *J. Clin. Pathol.* – 1996. – Vol. 49. – P. 829–832.

16. Hook-Nikkanen J., Perez-Perez G.I., Blaser M.J. Antigenic characterization of *Helicobacter pylori* strains from different parts of the world // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 1997. – Vol. 4. – P. 1592–1597.

17. *Helicobacter pylori* infection: CagA-specific antibodies are associated with clinical outcome, but not with HLA-class II polymorphisms of the host / E. Kunstmann, C. Hardt, J.E. Crabtree [et al.] // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2003. – Vol. 292. – P. 537–540.

18. Lee A. Future research in peptic ulcer disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 29 (suppl. 205). – P. 51–58.

19. Antral Nodularity and positive cagA serology are distinct and relevant markers of severe gastric inflammation in children with *Helicobacter pylori* infection / F. Luzzo, L. Pensabene, M. Imeneo [et al.] // *Helicobacter*. – 2002. – Vol. 7. – P. 46–52.

20. CagA and VacA: virulence factors of *Helicobacter pylori* in Thai patients with gastroduodenal diseases / V. Mahachai, P. Tangkijvanich, N. Wannachai [et al.] // *Helicobacter*. – 1999. – Vol. 4. – P. 143–147.

21. Clinical significance of *Helicobacter pylori* seropositivity and seronegativity in asymptomatic blood donors / M. Menegatti, J. Holton, M.R.C. Path [et al.] // *Dig. Dis.* – 1998. – Vol. 43. – P. 2542–2548.

22. Serologic detection of *Helicobacter pylori* infection with cagA-positive strains in duodenal ulcer, gastric cancer, and

asymptomatic gastritis / S. Miehle, M.F. Go, J.G. Kim [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 33 (suppl. X). – P. 18–21.

23. Nijevitch A.A., Akhmadeeva E.N. Does anti-Cag a immune response mediate a peptic ulcer formation in childhood? // *GUT supplement.* – 2011. – Vol. 60, №3. – P. 1357–1358.

24. Oderda G. Endoscopic aspects of Helicobacter-positive gastritis // *Acta Endosc.* – 1994. – Vol. 24. – P. 163–167.

25. Serologic IgG recognition of Helicobacter pylori cytotoxin-associated protein, peptic ulcer and gastroduodenal pathology in childhood / G. Oderda, N. Figura, P.F. Bayeli [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1993. – Vol. 5. – P. 695–699.

26. Helicobacter pylori infection, anti-cagA antibodies and peptic ulcer: a case-control study in Italy / D. Palli, M. Menegatti, G. Masala [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1015–1020.

27. Immunoblot analysis of humoral immune response to Helicobacter pylori in children with and without duodenal ulcer / G.A. Rocha, A.M.R. Oliveira, D.M.M. Queiroz [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38. – P. 1777–1781.

28. Helicobacter pylori IgG response in relation to gastric inflammation in children and adolescents / W. Romanczuk, K. Dzierzanowska-Fangrat, J.E. Crabtree [et al.] // *Helicobacter.* – 2003. – Vol. 8. – P. 380.

29. Interactions between Helicobacter pylori and other risk factors for peptic ulcer bleeding / W.A. Stack, J.C. Atherton, G.M. Hawkey [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 497–506.

30. Helicobacter pylori: host responses in peptic ulceration / Z. Xiang, M. Bugnoli, R. Rappuoli [et al.] // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 900–901.

### References

1. Lazebnik L.B., Tsaregorodtseva T.M., Serova T.I. [et al.] *Antibodies to Helicobacter pylori in gastric diseases – Ther. Arch.* 2006. no. 2. pp. 15–19.

2. Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Krotov S.A. [et al.] *Relationship between CagA-bearing strains of Helicobacter pylori and gastrointestinal pathology – Ther. Arch.* 2005. no. 2. pp. 25–28.

3. Chukov S.Z., Pasechnikov V.D. *Determine whether the nature of H.pylori virulence factors of gastroduodenal pathology – Russian J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol.* 2001. Vol. 11, no. 2. pp. 75–81.

4. Alarcon T., Martinez M.J., Urruzuno P. [et al.] *Prevalence of CagA and VacA antibodies in children with Helicobacter pylori-associated peptic ulcer compared to prevalence in pediatric patients with active or nonactive chronic gastritis – Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000. Vol. 7. pp. 842–844.

5. Bittencourt P.F.S., Rocha G.A., Penna F.J. [et al.] *Gastroduodenal peptic ulcer and Helicobacter pylori infection in children and adolescents – J. Pediatr. (Rio J).* 2006. Vol. 82. pp. 325–334.

6. Camorlinga-Ponce M., Aviles-Jimenez F., Cabrera L. [et al.] *Intensity of inflammation, density of colonization and interleukin-8 response in the gastric mucosa of children infected with Helicobacter pylori – Helicobacter.* 2003. Vol. 8. pp. 554–560.

7. Camorlinga-Ponce M., Flores-Luna L., Lazcano-Ponce E. [et al.] *Prevalence of Helicobacter pylori and CagA antibodies in patients with precancerous gastric lesions, gastric cancer, and duodenal ulcer in Mexico – Helicobacter.* 2004. Vol. 11. pp. 350–351.

8. Ching C.K., Wong B.C.Y., Kwok E. [et al.] *Prevalence of CagA-bearing Helicobacter pylori strains detected by the anti-CagA assay in patients with peptic ulcer disease and in controls – Amer. J. Gastroenterol.* 1996. Vol. 91. pp. 949–953.

9. Covacci A., Censini S., Bugnoli M. [et al.] *Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of Helicobacter pylori associated with cytotoxicity and duodenal ulcer – Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. Vol. 90. pp. 5792–5795.

10. Cover T.L., Glupczynski Y., Lage A. [et al.] *Serologic detection of infection with cagA Helicobacter pylori strains – J. Clin. Microbiol.* 1995. Vol. 33. pp. 1496–1500.

11. Demirturk L., Ozel A.M., Yazga, [et al.] *CagA status in dyspeptic patients with and without peptic ulcer disease in Turkey: association with histopathologic findings – Helicobacter.* 2001. Vol. 6. pp. 163–168.

12. Dzierzanowska-Fangrat K., Raeiszadeh M., Dzierzanowska D. [et al.] *IgG subclass response to Helicobacter pylori and CagA antigens in children – Clin. Exp. Immunol.* 2003. Vol. 134. pp. 442–446.

13. Dzierzanowska-Fangrat K., Raeiszadeh M., Dzierzanowska D. [et al.] *IgG subclass response to Helicobacter pylori and CagA antigens in children – Helicobacter.* 2003. Vol. 8. pp. 370.

14. Elitsur Y., Neace C., Werthammer M.C., Triest W.E. *Prevalence of CagA, VacA antibodies in symptomatic and asymptomatic children with Helicobacter pylori infection – Helicobacter.* 1999. Vol. 4. pp. 100–105.

15. Graham D.Y., Genta R.M., Graham D.P., Crabtree J.E. *Serum CagA antibodies in asymptomatic subjects and patients with peptic ulcer: lack of correlation of IgG antibody in patients with peptic ulcer or asymptomatic Helicobacter pylori gastritis – J. Clin. Pathol.* 1996. Vol. 49. pp. 829–832.

16. Hook-Nikkane J., Perez-Perez G.I., Blaser M.J. *Antigenic characterization of Helicobacter pylori strains from different parts of the world – Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1997. Vol. 4. pp. 1592–1597.

17. Kunstmann E., Hardt C., Crabtree J.E. [et al.] *Helicobacter pylori infection: CagA-specific antibodies are associated with clinical outcome, but not with HLA-class II polymorphisms of the host – Int. J. Med. Microbiol.* 2003. Vol. 292. pp. 537–540.

18. Lee A. *Future research in peptic ulcer disease – Scand. J. Gastroenterol.* 1994. Vol. 29 (suppl. 205). pp. 51–58.

19. Luzzza F., Pensabene L., Imeneo M. [et al.] *Antral Nodularity and positive cagA serology are distinct and relevant markers of severe gastric inflammation in children with Helicobacter pylori infection – Helicobacter.* 2002. Vol. 7. pp. 46–52.

20. Mahachai V., Tangkijvanich P., Wannachai N. [et al.] *CagA and VacA: virulence factors of Helicobacter pylori in Thai patients with gastroduodenal diseases – Helicobacter.* 1999. Vol. 4. pp. 143–147.

21. Menegatti M., Holton J., Path M.R.C. [et al.] *Clinical significance of Helicobacter pylori seropositivity and seronegativity in asymptomatic blood donors – Dig. Dis.* 1998. Vol. 43. pp. 2542–2548.

22. Miehle S., Go M.F., Kim J.G. [et al.] *Serologic detection of Helicobacter pylori infection with cagA-positive strains in duodenal ulcer, gastric cancer, and asymptomatic gastritis – J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 33 (suppl. X). pp. 18–21.

23. Nijevitch A.A., Akhmadeeva E.N. Does anti-Cag a immune response mediate a peptic ulcer formation in childhood? – *GUT supplement.* 2011. Vol. 60, no.3. P. 1357–1358.

24. Oderda G. *Endoscopic aspects of Helicobacter-positive gastritis – Acta Endosc.* 1994. Vol. 24. pp. 163–167.

25. Oderda G., Figura N., Bayeli P.F. [et al.] *Serologic IgG recognition of Helicobacter pylori cytotoxin-associated protein, peptic ulcer and gastroduodenal pathology in childhood – Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1993. Vol. 5. pp. 695–699.

26. Palli D., Menegatti M., Masala G. [et al.] *Helicobacter pylori infection, anti-cagA antibodies and peptic ulcer: a case-control study in Italy – Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 16. pp. 1015–1020.

27. Rocha G.A., Oliveira A.M.R., Queiroz D.M.M. [et al.] *Immunoblot analysis of humoral immune response to Helicobacter pylori in children with and without duodenal ulcer – J. Clin. Microbiol.* 2000. Vol. 38. pp. 1777–1781.

28. Romanczuk W., Dzierzanowska-Fangrat K., Crabtree J.E. [et al.] *Helicobacter pylori IgG response in relation to gastric inflammation in children and adolescents – Helicobacter.* 2003. Vol. 8. pp. 380.

29. Stack W.A., Atherton J.C., Hawkey G.M. [et al.] *Interactions between Helicobacter pylori and other risk factors for peptic ulcer bleeding – Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 16. pp. 497–506.

30. Xiang Z., Bugnoli M., Rappuoli R. [et al.] *Helicobacter pylori: host responses in peptic ulceration – Lancet.* 1993. Vol. 341. pp. 900–901.

### Рецензенты:

Латыпова Л.Ф., д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской хирургии ИПО ГБОУ ВПО «Башкирская ГМУ», г. Уфа.

Ахметов Р.А., д.м.н., профессор кафедры педиатрии ИПО ГБОУ ВПО «Башкирская ГМУ», г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 23.02.2012.