

МИКРОБИОЛОГИЯ

© С.Ю. ТЕРЕЩЕНКО, И.А. ОЛЬХОВСКИЙ, 2014

УДК 616.33-002.2-022:579.835.12]-053.2-078

С.Ю. Терещенко¹, И.А. Ольховский²

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI У ДЕТЕЙ

¹ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, 660022, Красноярск; ²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава РФ, Красноярский филиал, 660036, Красноярск, Россия

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о чрезвычайно высокой распространенности в России хронической инфицированности детей Helicobacter pylori (HP). Пораженность составляет от 50-80% в зависимости от региона и возраста обследованных. Имеющиеся к настоящему времени рекомендации Maastricht IV по диагностике и лечению HP-инфекции у взрослых не могут быть в полной мере использованы в детско-подростковой популяции. Недавно опубликованный совместный согласительный документ Европейской и Северо-Американской ассоциаций детских гастроэнтерологов предназначен для популяций с низкой распространенностью HP-инфекции и определенным профилем лекарственной устойчивости. Существует настоятельная необходимость разработки современного локального алгоритма, касающегося диагностики, лечения и контроля эрадикации HP-инфекции у детей и подростков в России. Представлен анализ приемлемости использования в российских условиях современных международных согласительных документов, касающихся диагностики хронической HP-инфекции у детей. Используются данные согласительного документа Европейской (ESPGHAN) и Северо-Американской (NASPGHAN) ассоциаций детских гастроэнтерологов, отдельные оригинальные исследования и собственный клинический опыт. Обсуждаются преимущества и недостатки существующих методов лабораторной диагностики HP-инфекции. Рассматриваются подходы к использованию отдельных диагностических методов и предлагаются расширенные показания к выявлению инфицированности и проведению эрадикационной терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori; симптомы хронической HP-инфекции; методы клинической лабораторной диагностики; особенности детского и подросткового возраста; показания к обследованию; серологические тесты; дыхательный тест с мочевиной; тест на HP-антиген в кале; адаптация международных рекомендаций в России*

S. Yu. Tereschenko¹, I. A. Olkhovkiy²

THE DIAGNOSTIC OF CHRONIC INFECTION HELICOBACTER PYLORI IN CHILDREN

¹The research institute of medical problems of the North of the Siberian branch of the Russian academy of medical sciences, Krasnoyarsk, Russia; ²The Krasnoyarsk branch of the hematologic research center of Minzdrav of Russia, 660036 Krasnoyarsk, Russia

The epidemiological studies testify an extremely high prevalence of chronic infection of children with Helicobacter pylori in Russia. The affection consists from 50% to 80% depending on region and age of examined children. The currently in force recommendations "Maastricht IV" concerning diagnostic and treatment of Helicobacter pylori infection adult patients are applied not in its fullness to children adolescent population. At the same time recently published joint conciliatory document of the European and North American associations of pediatric gastroenterologists is oriented to populations with low prevalence of Helicobacter pylori infection and particular profile of drug resistance. Hence, an urgent need exists to develop modern local algorithm concerning diagnostic, treatment and control of eradication of Helicobacter pylori infection among children and adolescents in Russia. The review presents analysis of admissibility of application in Russia's conditions of the international conciliatory documents concerning diagnostic of Helicobacter pylori infection in children. The data from conciliatory document of the European (ESPGHAN) and North American (NASPGHAN) associations of pediatric gastroenterologists, particular original research studies and one's own clinical experience were used. The advantages and shortcomings of actual methods of laboratory diagnostic of Helicobacter pylori infection are discussed. The approaches to application of particular diagnostic methods are considered. The enhanced indications to detection of infection and implementation of eradication therapy are proposed.

Key words: *Helicobacter pylori, symptom, chronic infection, clinical laboratory diagnostic, characteristics of child and adolescent age, serological test, respiratory test with urea, test on Helicobacter pylori antigen in feces, adaptation, international recommendations, Russia*

Вот уже 30 лет гастроэнтерология переживает период, который в полной мере можно обозначить как эпоху спиральной, кислотоустойчивой, продуцирующей уреазу бактерии – Helicobacter pylori (HP). В 1983 г. австралийские уче-

ные J. Warren и В. Marshall описали неидентифицированные к тому времени изогнутые бактерии на эпителии желудка и доказали их связь с антральным гастритом и пептическими язвениями. Научное сообщество встретило открытие довольно настороженно, авторитетный медицинский журнал «Lancet» в течение года отказывался публиковать его результаты и только после дублирования экспериментов в Великобритании статья В. Marshall и J. Warren была напечатана [1]. В настоящее время ежегодно в мире публикуется более 1000 работ, так или иначе связанных с HP, ее ролью в патогенезе различных заболеваний, в том числе и у детей, созданы

Для корреспонденции:

Терещенко Сергей Юрьевич, д-р мед. наук, проф., ст. науч. сотр.
Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г
E-mail: legise@mail.ru

международные и отечественные согласительные документы по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с хронической НР-инфекцией у детей [2] и взрослых [3, 4], а В. Marshall и J. Warren за открытие бактерии в 2005 г. удостоены Нобелевской премии.

Известные к настоящему времени согласительные документы по диагностике и лечению НР-инфекции у взрослых пациентов («Maastricht IV/Florence Consensus Report» Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* от 2012 г. [3] и рекомендации American College of Gastroenterology от 2007 г. [4]) не могут быть в полной мере использованы у детей по многим причинам, среди которых:

1) различная частота инфицированности НР и отдельных клинических проявлений (язвенной болезни, атрофического гастрита и малигнизации) в детской и взрослой популяциях;

2) различная чувствительность и применимость диагностических тестов;

3) отличающийся ответ на лекарственную терапию, в частности большая частота антибиотикорезистентности НР в детской популяции.

В 2011 г. опубликован совместный согласительный документ Европейской (ESPGHAN) и Северо-Американской (NASPGHAN) ассоциаций детских гастроэнтерологов [2], перевод которого осуществлен А.П. Щербаковым и П.Л. Щербаковым, представляющим Россию в «Европейской группе по изучению *H. pylori* у детей» [5]. Указанный документ с позиции доказательной медицины и современного к моменту публикации научного знания дает ответы на следующие кардинальные вопросы:

1. У каких детей следует проводить тестирование на инфицированность НР с последующей эрадикацией.

2. Какие диагностические тесты предпочтительны в детской популяции.

3. Какие терапевтические схемы эрадикации следует использовать у детей.

Во введении к согласительному документу ESPGHAN и NASPGHAN [2] его авторы специально указывают, что положения консенсуса полноценно могут быть использованы только в странах Европы и Северной Америке (где наблюдается низкая частота инфицированности НР), но не в странах с высоким уровнем инфицированности, к которым, в частности, относится и Россия.

Анализу приемлемости использования в Российских условиях вышеуказанных согласительных документов и новых данных, появившихся в последнее время, посвящена настоящая публикация

У каких детей следует проводить тестирование на инфицированность НР с последующей эрадикацией?

Диагностику инфицированности НР нужно проводить только у тех пациентов, которым при положительном результате планируется эрадикация с лечебной или профилактической целью. Абсолютно доказанной считается этиологическая связь НР-инфекции с такими заболеваниями, как хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. НР играет существенную роль в патогенезе казуистически встречающихся у детей лимфомы и аденокарциномы дистальных отделов желудка [6, 7]. У большинства инфицированных детей отсутствуют какие-либо клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, даже если имеются морфологические признаки хронического активного гастрита.

В согласительном документе Европейской рабочей группы по изучению НР у детей указывается, что хроническая НР-инфекция у детей не имеет специфической клинической картины, имея в виду гастроинтестинальные симптомы [2]. С начала 90-х годов в медицинской литературе появляются данные о связи инфицированности НР с самыми разнообразными клиническими состояниями, не связанными напрямую с желудочно-кишечным трактом [8], например дефицитом железа и задержкой роста у детей.

Первые сообщения о связи НР-инфекции с дефицитом железа основаны на описании единичных случаев успешного лечения «рефрактерной» железодефицитной анемии (ЖДА) после эрадикации НР [9]. Проведены популяционные исследования, в значительной мере подтверждающие первоначальную гипотезу. Показано, что у коренных жителей Аляски (в основном у подростков-девочек, в возрасте до 20 лет) значительно чаще наблюдается дефицит железа, определенный по уровню сывороточного ферритина, чем у основной части жителей США, притом, что жители Аляски традиционно употребляют больше пищи, богатой железом [10]. У них же выявлен значительно больший процент серопозитивных по НР лиц (78 у 14-летних) и корреляция между уровнем ферритина и титром антител против НР. Проведенное V. Cardenas в 2006 г. исследование 7462 лиц показало связь инфицированности НР с низким уровнем ферритина, но не уровнями насыщения трансферрина и гемоглобина [11]. Многочисленные метаанализы также убедительно показывают наличие такой связи [12]. Рефрактерная к стандартному лечению ЖДА при тщательном исключении всех других вероятных причин железодефицита (в частности, явных и латентных кровопотерь) является прямым показанием к эрадикации НР как у взрослых [3], так и у детей [2].

Основные особенности ЖДА при НР-инфекции:

- Многие из пациентов не имеют гастроинтестинальных клинических симптомов. ЖДА развивается не у всех инфицированных, чаще у подростков-девочек и редко у детей до 12 лет.

- Не определяются геморрагические повреждения слизистой и скрытые потери крови через желудочно-кишечный тракт стандартными лабораторными тестами.

- Нет убедительных доказательств участия недостаточного потребления железа либо заболеваний, ассоциированных со снижением всасывания железа.

- НР-ассоциированный гастрит – единственная патологическая находка при наличии документированной анемии.

- Анемия частично рефрактерна к стандартной терапии препаратами железа. Полной рефрактерности к препаратам железа при классической ЖДА практически не встречается [13], в данном случае речь может идти только о неполном или нестойком эффекте стандартной терапии.

- Эрадикация бактерии даже без дополнительной терапии препаратами железа может приводить к исчезновению анемии и нормализации обмена железа.

Основные гипотезы патогенеза ЖДА при НР-инфекции:

- Активный захват железа бактериями в свободном виде и в форме лактоферрина, в результате чего происходит своеобразная «секвестрация» железа и быстрое выведение его из циркуляции вследствие чрезвычайно быстрого размножения и обновления интрагастрального пула НР, что приводит к нарушению баланса между поступлением железа и потребностью в нем. Вероятно, имеет место несоответствие потребления и потребности только в определенных группах (подростки-девочки) и/или при наличии не изученных к настоящему времени дополнительных факторов.

- Опосредованное НР-изменение синтеза гепсидина (белка, играющего ведущую роль в механизмах всасывания железа) в гепатоцитах [12].

- Конкурентное связывание железа, аскорбиновой кислоты и других витаминов бактерией в качестве необходимых факторов роста. Выявлено снижение уровня витамина С в крови и желудочном секрете у детей, инфицированных НР, что коррелировало с выраженностью гастрита [8].

- Мальабсорбция железа вследствие воспаления слизистой двенадцатиперстной кишки и желудка, повышение интрагастрального рН.

- Анемия, связанная с плохо диагностируемыми микропотерями крови через желудочно-кишечный тракт.

- Перераспределительная анемия хронического воспаления, связанная с активацией макрофагов печени и селезенки.

В соответствии с позицией экспертов ESPGHAN и NASPGHAN [2] связь с инфицированием HP широкого круга других состояний у детей (отставание в росте, тромбоцитопеническая пурпура, аллергические заболевания, синдром внезапной смерти в грудном возрасте, поражение пародонта, средний отит, респираторные заболевания) в настоящее время не является доказанной.

Для взрослых пациентов (Маастрихт IV) рекомендации несколько иные: показаниями к эрадикации HP являются тромбоцитопеническая пурпура взрослого типа и редкая у детей V_{12} -дефицитная анемия.

Отдельного обсуждения требует непростая проблема взаимоотношения HP и гастроэзофагеальной болезни (ГЭРБ). Эрадикация HP может приводить к небольшому ухудшению течения ГЭРБ при варианте гастрита с преимущественным поражением тела желудка и к уменьшению клинических проявлений ГЭРБ при варианте гастрита с преимущественным поражением антрума (преобладающий тип гастрита у детей). Хотя сама по себе инфицированность HP повышает эффективность блокаторов желудочной секреции, эрадикация бактерии не приводит к увеличению доз этих препаратов, необходимых для контроля ГЭРБ.

В соответствии с согласительным документом ESPGHAN и NASPGHAN [2] в настоящее время показаниями к тестированию на инфицированность HP с последующей эрадикацией являются:

1) эндоскопически подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки. При этом нужно помнить, что часть случаев язвенной болезни (до 27% у взрослых пациентов [3, 4]) не связаны с инфицированием HP;

2) рефрактерная к общепринятому лечению железодефицитная анемия;

3) наличие ближайшего родственника, страдающего раком желудка.

Считаем, что в отдельных регионах России с высокой распространенностью инфицированности HP в случае недоступности адекватных методик тестирования (см. ниже) пациентам с язвенной болезнью возможно проведение эрадикации без обязательного подтверждения инфицированности. Усилия организаторов здравоохранения должны быть направлены на исправление такой ситуации и обеспечение клиницистов необходимыми методами первичной диагностики и контроля эрадикации.

Показано отсутствие у детей какой-либо связи между инфицированностью HP и рецидивирующей болью (или дискомфортом) в животе, которая является необходимым клиническим компонентом для установления диагноза «функциональная диспепсия» [14, 15]. Одно из исследований, проведенное в Италии, в очередной раз подтвердило отсутствие связи между жалобами на повторные боли в животе и инфицированностью HP при тестировании 1741 школьника [16].

У взрослых пациентов показано наличие определенной связи между наличием функциональной диспепсии и инфицированностью HP. Предлагается терапевтическая стратегия «TEST-AND-TREAT» – в популяциях с распространенностью инфицированности HP $\geq 20\%$ взрослым пациентам с низким локальным возрастным риском онкологического заболевания (чаще всего в возрасте старше 45-55 лет) и без признаков тревоги (потеря массы тела, дисфагия, абдоминальные массы, кровь в стуле, анемия) нет необходимости проведения эндоскопии, а достаточным будет сделать неинвазивный тест (дыхательный тест с радиоактивно-меченой мочевиной или антиген-стул тест) и при положительном результате провести эрадикацию. Эрадикация HP вызывает полное и длительное устранение симптомов только у 1 из 12–17 взрослых пациентов с функциональной диспепсией, альтернативы в настоящее время нет – это лучший результат по сравнению со всеми другими видами лечения [3].

Позиция ведущих детских гастроэнтерологов несколько иная – стратегия «TEST-AND-TREAT» не рекомендуется к использованию у детей в странах с низкой распространенно-

стью HP-инфекции у детей [2]. В странах Западной Европы и Северной Америки нет никакой необходимости в широком тестировании на хроническое инфицирование HP детей с рецидивирующими болями в животе или установленным диагнозом «функциональная диспепсия» в отсутствие язвенной болезни и других вышеперечисленных показаний. Недопустимо неоправданно распространенное обследование на наличие HP всем детям с функциональной диспепсией (либо эндоскопическим диагнозом «хронический гастрит/гастроудоденит») в России. Высокий уровень инфицированности и соответственно наличия HP-ассоциированного гастрита (у подростков для отдельных регионов 60–80%) в совокупности с высокой распространенностью рецидивирующей боли в животе (не менее 10% школьников [17]) приведет в этом случае к избыточной и клинически неоправданной массовой антибиотикотерапии, что еще больше осложнит проблему, в связи с неизбежным развитием резистентности бактерии. Непростая проблема взаимоотношения пилорического хеликобактериоза и популярного у нас в стране диагноза «хронический гастрит/гастроудоденит» обсуждается [18].

Установление факта инфицированности (HP-ассоциированного гастрита) у пациента без абсолютных показаний к эрадикации создает дилемму для клинициста, и решение может быть принято с учетом собственной позиции врача после обсуждения риска и пользы с родителями ребенка [2]. У некоторой (небольшой) части детей с повторными функциональными болями в животе, но без наличия абсолютных показаний (см. выше) тестирование инфицированности с последующей эрадикацией все же следует провести. Поскольку инфицированность HP является существенным фактором риска язвенной болезни (5–10% для подростков), MALT-лимфомы и аденокарциномы желудка, своевременная эрадикация может предупредить эти грозные заболевания. Эти риски, как и вероятность реинфекции, следует обсудить с родителями ребенка.

Хотя отсутствие связи повторного абдоминального синдрома с хронической HP-инфекцией показано для общей популяции детей, в отдельных группах пациентов такая связь, вероятно, может иметь место. Выявление клинических маркеров, позволяющих выделить детей, которым может быть полезна диагностика инфицированности HP с последующей эрадикацией, является в последнее время предметом интенсивных исследований. Показана связь инфицированности HP с отдельными симптомами «язвенноподобной диспепсии» (ночные и «голодные» боли) [19]. Установлена такая связь у детей с недавно (в последние 3 мес) возникшим болевым синдромом [20]. Детям с наличием указанных клинических особенностей болевого абдоминального синдрома полезно проведение тестов на инфицированность HP. В клинике НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН в такой ситуации наряду с вышеуказанными критериями консенсуса ESPGHAN и NASPGHAN используются ориентировочные критерии отбора детей для тестирования и эрадикации: дети старше 10 лет с функциональной диспепсией, имеющие не менее двух признаков из следующих:

- 1) ночные боли не реже 1 раза в нед за последние 2 мес;
- 2) «голодные боли», купирующиеся приемом пищи, не реже 1 раза в нед за последние 2 мес;
- 3) частая (2 и более дней в неделю) изжога (см. раздел ГЭРБ и HP выше) за последние 2 мес;
- 4) недавно (в последние 3 мес) возникшие клинически значимые рецидивирующие боли в эпигастральной области;
- 5) наличие ближайших родственников, страдающих язвенной болезнью.

При отборе признаков пользовались отдельными оригинальными исследованиями [19–25] и собственным клиническим опытом. Мы нередко проводим эрадикацию в отсутствие язвенной болезни, но при наличии эндоскопически выявленных эрозий слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки, особенно если одновременно присутствуют вышеперечисленные особенности болевого абдоминального синдрома или ЖДА.

Обсуждения требует проблема гастропатии, ассоциированной с длительным приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и НР-инфекции у детей и подростков. В согласительном документе ESPGHAN и NASPGHAN [2] необходимость эрадикации НР для предупреждения развития НПВС-гастропатии у детей не упоминается, этому моменту посвящен отдельный раздел и рекомендация в консенсусе «Маастрихт IV»: пациентам с наличием в анамнезе эрозивно-язвенных поражений, которым требуется начало длительной терапии НПВС, следует провести диагностику и эрадикацию НР. Эта рекомендация может использоваться и в детско-подростковой популяции, например, у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.

Какие диагностические тесты предпочтительны в детской популяции?

Все известные методы диагностики инфицированности НР могут быть разделены на две группы: инвазивные и неинвазивные. При этом выбор конкретного метода диагностики зависит от следующих факторов:

- доступности и стоимости метода;
- конкретной клинической ситуации (возраст пациента, наличие осложнений, например желудочное кровотечение, прием антибиотиков и блокаторов секреции);
- распространенности инфицированности НР в популяции и претестовой вероятности результата.

Эксперты ESPGHAN и NASPGHAN считают, что первоначальный диагноз НР-инфекции должен быть основан на двух инвазивных тестах, подразумевающих фиброгастроскопию и взятие биоптатов слизистой желудка – положительном гистопатологическом исследовании и одновременно положительном быстром уреазном тесте в биоптате («CLO»-тест, «PyloriTek», «Хелипил-тест»). Альтернативой может быть позитивная культура, однако бактериологический метод исследования биоптата технически сложен, дорог и занимает много времени. В настоящее время посев НР используется только с целью определения лекарственной устойчивости НР у рефрактерных к стандартным схемам терапии пациентов.

Следует исследовать несколько биоптатов с обязательным одновременным включением в исследование и тела желудка, и антрума. Если забор нескольких биоптатов затруднен, в первую очередь необходимо использовать антральные образцы, в связи с большей вероятностью обнаружения НР в этом отделе желудка. Для уреазного теста в первую очередь необходимо использовать биоптаты антрума. Уреазный тест показывает положительный результат (окрашивание под влиянием высвобождающегося из биоптата аммиака) обычно через 1 ч, однако для большей чувствительности целесообразно проводить дополнительную повторную проверку через 24 ч. Желудочное кровотечение значительно снижает чувствительность теста.

Быстрый уреазный тест редко дает ложноположительные результаты (специфичность составляет 95–100%), особенно при наличии окрашивания одновременно более чем двух образцов. Положительный тест может быть основанием для проведения эрадикации. Однако отрицательный результат должен быть подтвержден другими методами (гистология, антиген-стул-тест).

Для подтверждения эрадикации можно использовать дыхательный тест с меченой мочевиной – «¹³C-urea Breath Test» (практически недоступен в России) или антиген стул тест. Подтверждение эрадикации требуется в следующих случаях:

- всем пролеченным пациентам с язвенной болезнью, лимфомой и раком желудка;
- пациентам с функциональной диспепсией, у которых эрадикация не привела к улучшению.

Недавно внедренный в лабораторную практику метод оценки наличия антигена НР в кале (антиген стул-тест) не уступает по чувствительности и специфичности дыхательному тесту с меченой мочевиной и имеет ряд преимуществ для использования в педиатрической практике – неинвазивность, возможность проведения в любом возрасте, замораживания образцов

на длительный срок, привлекает также относительно невысокая стоимость метода. Для наиболее точной оценки следует использовать валидизированные наборы для стул-теста, основанные на методах с использованием моноклональных антител в формате иммуноферментного анализа (ИФА), но не на методе иммунохроматографии (что предлагается некоторыми отечественными лабораториями) [2, 3]. Специфичность теста для контроля эрадикации несколько ниже, чем для первичной диагностики, для исключения ложноположительных результатов в процессе контроля эрадикации иногда имеет смысл проведения повторных обследований.

Для исключения ложноотрицательных результатов все вышеперечисленные диагностические тесты следует проводить не ранее чем через 1 мес после использования антибиотиков и не ранее чем через 2 нед после прекращения использования блокаторов желудочной секреции.

ИФА-тесты, основанные на обнаружении антител (IgG, IgA) против НР в сыворотке крови, цельной крови, моче и слюне, а также метод качественной ПЦР в различных средах (соскоб десневых карманов, слюна, содержимое желудка, кровь, биоптаты, кал), не являются надежными и не рекомендуются для использования в педиатрической практике ни для первичной идентификации бактерии, ни для контроля эрадикации. Возможно использование *real-time* ПЦР-биоптатов и кала для диагностики инфицирования, однако метод требует дальнейшей валидации и стандартизации и не может в настоящее время заменить стул-тест [26]. В международных согласительных документах не упоминается известный только в России дыхательный тест с не меченой радиоактивной меткой мочевиной, основанный на оценке прироста уровня аммиака в выдыхаемом воздухе («Хелик-тест»).

В России претестовая вероятность положительного результата антиген стул-теста будет значительно выше, чем в западных странах. Консенсус «Маастрихт IV» разрешает использование стул-теста для первичной диагностики инфекции в странах с распространенностью инфицированности > 20% в рамках неинвазивной стратегии «TEST-AND-TREAT». Учитывая сказанное и факт недоступности во многих регионах России для реальной клинической практики инвазивных тестов, основанных на взятии и анализе биоптатов и быстром уреазном тесте, считаем, что в наших реалиях возможно взвешенное использование более простого и дешевого антиген стул-теста и для первичной диагностики, и для контроля эрадикации.

Проблема НР-инфекции у детей в целом и применимость авторитетных западных рекомендаций в нашей клинической практике имеют больше вопросов, чем ответов. Загадкой остается тот факт, что язвенный дефект и опухолевый рост развиваются далеко не у всех инфицированных лиц. Общие расхождения о роли «рокового» сочетания некоторых факторов патогенности бактерии (факторов вирулентности, мотильности и т. д.) и особенностей ответа на инфицирование хозяина пока не имеют конкретного клинического приложения [6]. В этом направлении ведутся очень интенсивные исследования. НР из стула детей в области с высокой заболеваемостью раком желудка показал большую встречаемость отдельных факторов вирулентности [27]. Проведен глубокий анализ с использованием протеомики и масс-спектрометрии изолятов НР у детей с наличием и отсутствием язвенной болезни, выявлен целый ряд перспективных ультрагенных особенностей НР [28]. Возможно выявленные особенности приведут к созданию новых показаний к эрадикации у детей.

Появляются новые доказательства связи инфицированности НР с низкими значениями темпов роста у детей [29]. Продолжается бурная дискуссия о возможных позитивных сторонах наличия инфицированности НР – возможная защитная роль НР в отношении формирования ГЭРБ и атопических болезней (атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы). В отдельных западных клиниках появилась «*real-time*»-ПЦР техника верификации кларитромицинрезистентных изолятов НР непосредственно в кале

ребенка [26]. Чрезвычайно высокий уровень резистентности НР к кларитромицину (84,9%) и метронидазолу (61,6%) недавно выявлен у детей в Китае – стране, очень близкой к России в отношении политики использования антибиотиков в амбулаторной педиатрической практике [30]. Показана большая эффективность последовательной схемы эрадикации в некоторых клинических случаях [31]. Продолжаются работы по разработке вакцин против НР, что снимет с течением времени многие вопросы [32].

Современные согласительные документы, касающиеся диагностики хронической НР-инфекции у детей, содержат ряд важных положений, которые к настоящему времени не в полной мере отражены в реальной клинической практике в России. Не соблюдаются рекомендованные именно для детей показания к выполнению диагностических процедур, нередко используются лабораторные методы, не дающие у детей достаточного диагностического эффекта. Европейские и Северо-американские рекомендации предназначены для популяций с низкой распространенностью инфицированности, что диктует создание локальных Российских диагностических протоколов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1 (8390): 1311–5.
2. Koletzko S., Jones N. L., Goodman K. J. et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011; 53 (2): 230–43.
3. Malfertheiner P., Megraud F., O'morain C. A. et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61 (5): 646–64.
4. Chey W. D., Wong B. C. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *The American journal of gastroenterology*. 2007; 102 (8): 1808–25.
5. Щербаков П.Л., Щербаков А.П. Ведение хеликобактерной инфекции у детей (научно обоснованные рекомендации ESPGHAN и NASPGHAN 2010 года). *Лечащий врач*. 2011 (6): 46–58.
6. Homan M., Hojsak I., Kolacek S. Helicobacter pylori in pediatrics. *Helicobacter*. 2012; 17 (Suppl. 1): 43–8.
7. Корсунский А. А., Корсунский А. А., Щербаков П. Л., Исаков В. А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2002.
8. Терещенко С. Ю., Каспаров Э. В., Афанасьева Т. В. Внегастральные проявления инфекции Helicobacter pylori у детей: гипотезы или реальность? *Педиатрия*. 2004 (6): 63–7.
9. Marignani M., Angeletti S., Bordi C. et al. Reversal of long-standing iron deficiency anaemia after eradication of Helicobacter pylori infection. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997; 32 (6): 617–22.
10. Parkinson A.J., Gold B.D., Bulkow L. et al. High prevalence of Helicobacter pylori in the Alaska native population and association with low serum ferritin levels in young adults. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2000; 7 (6): 885–8.
11. Cardenas V.M., Mulla Z.D., Ortiz M., Graham D.Y. Iron deficiency and Helicobacter pylori infection in the United States. *American journal of epidemiology*. 2006; 163 (2): 127–34.
12. Матвеева Л. Дефицит железа и инфекция Helicobacter pylori: реакции современной медицины. *Здоровье Украины. Гастроэнтерология*. 2011 (3): 45–6.
13. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед; 2001.
14. Di Lorenzo C., Colletti R.B., Lehmann H.P. et al. Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005; 40 (3): 249–61.
15. Терещенко С. Ю. Рецидивирующая боль в животе у детей. *Consilium Medium. Педиатрия*. 2008 (1): 8–15.
16. Dore M. P., Fanciulli G., Tomasi P.A. et al. Gastrointestinal symptoms and Helicobacter pylori infection in school-age children residing in Porto Torres, Sardinia, Italy. *Helicobacter*. 2012; 17 (5): 369–73.
17. Терещенко С.Ю., Прахин Е.И., Кащеева М.В., Горбачева Н. Н. Рецидивирующая боль в животе у детей школьного возраста: рас-

- пространенность и структура жалоб в соответствии с критериями РОМЕ III. *Вопросы детской диетологии*. 2008; 6 (3): 27–32.
18. Бельмер С. В., Гасилина Т. В. Неоднозначные ответы на простые вопросы о хроническом гастродуодените у детей. *Лечащий врач*. 2011; 8: 57–9.
 19. Nijevitch A.A., Shcherbakov P.L. Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in school children in Russia. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2004; 19 (5): 490–6.
 20. Yang Y.J., Sheu B.S., Lee S.C., Wu J.J. Short-term recurrent abdominal pain related to Helicobacter pylori infection in children. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005; 20 (3): 395–400.
 21. Iaptea L.V., Tereschenko S.Y. Association of H. pylori infection and chronic gastritis in children with recurrent abdominal pain. *Helicobacter*. 2008; 13 (5): 448.
 22. Pandolfino J.E., Kahrlas P.J. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/helicobacter-pylori-and-gastroesophageal-reflux-disease>
 23. Tam Y.H., Chan K.W., To K.F. et al. Impact of pediatric Rome III criteria of functional dyspepsia on the diagnostic yield of upper endoscopy and predictors for a positive endoscopic finding. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011; 52 (4): 387–91.
 24. Guariso G., Meneghel A., Dalla Pozza L.V. et al. Indications to upper gastrointestinal endoscopy in children with dyspepsia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010; 50 (5): 493–9.
 25. Buonavolonta R., Miele E., Russo D. et al. Helicobacter pylori chronic gastritis in children: to eradicate or not to eradicate? *The Journal of pediatrics*. 2011; 159 (1): 50–6.
 26. Lottspeich C., Schwarzer A., Panthel K. et al. Evaluation of the novel Helicobacter pylori ClariRes real-time PCR assay for detection and clarithromycin susceptibility testing of H. pylori in stool specimens from symptomatic children. *Journal of clinical microbiology*. 2007; 45 (6): 1718–22.
 27. Sicinschi L.A., Correa P., Bravo L.E. et al. Non-invasive genotyping of Helicobacter pylori cagA, vacA, and hopQ from asymptomatic children. *Helicobacter*. 2012; 17 (2): 96–106.
 28. Vitoriano I., Saraiva-Pava K.D., Rocha-Goncalves A. et al. Ulcerogenic Helicobacter pylori strains isolated from children: a contribution to get insight into the virulence of the bacteria. *PLoS one*. 2011; 6 (10): e26265.
 29. Mera R.M., Bravo L.E., Goodman K.J. et al. Long-term effects of clearing Helicobacter pylori on growth in school-age children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012; 31 (3): 263–6.
 30. Liu G., Xu X., He L. et al. Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori isolated from Beijing children. *Helicobacter*. 2011; 16 (5): 356–62.
 31. Erdur B., Ozturk Y., Gurbuz E.D., Yilmaz O. Comparison of Sequential and Standard Therapy for Helicobacter pylori Eradication in Children and Investigation of Clarithromycin Resistance. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012; 55 (5): 530–3.
 32. Li H.B., Zhang J.Y., He Y.F. et al. Systemic immunization with an epitope-based vaccine elicits a Th1-biased response and provides protection against Helicobacter pylori in mice. *Vaccine*. 2012.

REFERENCES

1. Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1 (8390): 1311–5.
2. Koletzko S., Jones N. L., Goodman K. J. et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011; 53 (2): 230–43.
3. Malfertheiner P., Megraud F., O'morain C. A. et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012; 61 (5): 646–64.
4. Chey W. D., Wong B. C. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *The American journal of gastroenterology*. 2007; 102 (8): 1808–25.
5. Shcherbakov P.L., Shcherbakov A.P. Management of Helicobacter pylori infection in children (science-based recommendations NASPGHAN and ESPGHAN, 2010 year). *Lechashchiy vrach*. 2011 (6): 46–58 (in Russian).
6. Homan M., Hojsak I., Kolacek S. Helicobacter pylori in pediatrics. *Helicobacter*. 2012; 17 (Suppl. 1): 43–8.
7. Korsunskiy A.A., Korsunskiy A.A., Shcherbakov P.L., Isakov V.A. Helicobacter pylori and digestive diseases in children. Moscow: «Medpraktika-M»; 2002 (in Russian).

8. Tereshchenko S.Yu., Kasparov E.V., Afanas'eva T.V. Extragastric manifestations of the infection of Helicobacter Pylori in children: a hypothesis or reality? *Pediatriya*. 2004; 6: 63–7 (in Russian).
9. Marignani M., Angeletti S., Bordi C. et al. Reversal of long-standing iron deficiency anaemia after eradication of Helicobacter pylori infection. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997; 32 (6): 617–22.
10. Parkinson A.J., Gold B.D., Bulkow L. et al. High prevalence of Helicobacter pylori in the Alaska native population and association with low serum ferritin levels in young adults. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2000; 7 (6): 885–8.
11. Cardenas V.M., Mulla Z.D., Ortiz M., Graham D.Y. Iron deficiency and Helicobacter pylori infection in the United States. *American journal of epidemiology*. 2006; 163 (2): 127–34.
12. Matveeva L. Iron deficiency and infection of Helicobacter pylori: realities of modern medicine. *Zdorov'e Ukrainy. Gastroenterologiya*. 2011; 3: 45–6 (in Russian).
13. Vorob'ev P.A. Anemic syndrome in clinical practice. Moscow: Newdiamed; 2001 (in Russian).
14. Di Lorenzo C., Colletti R.B., Lehmann H.P. et al. Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005; 40 (3): 249–61.
15. Tereshchenko S. Recurrent abdominal pain in children. *Consilium Medium. Pediatrya*. 2008; 1: 8–15 (in Russian).
16. Dore M.P., Fanciulli G., Tomasi P.A. et al. Gastrointestinal symptoms and Helicobacter pylori infection in school-age children residing in Porto Torres, Sardinia, Italy. *Helicobacter*. 2012; 17 (5): 369–73.
17. Tereshchenko S.Yu., Prakhin E.I., Kashcheeva M.V., Gorbacheva N.N. Recurrent abdominal pain in school-age children: prevalence and pattern of complaints in accordance with the ROME III criteria. *Voprosy detskoy dietologii*. 2008; 6 (3): 27–32 (in Russian).
18. Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Ambiguous answers to simple questions about chronic gastroduodenite in children. *Lechashchiy vrach*. 2011; 8: 57–9 (in Russian).
19. Nijevitch A.A., Shcherbakov P.L. Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in school children in Russia. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2004; 19 (5): 490–6.
20. Yang Y.J., Sheu B.S., Lee S.C., Wu J.J. Short-term recurrent abdominal pain related to Helicobacter pylori infection in children. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005; 20 (3): 395–400.
21. Iapteva L.V., Tereshchenko S.Y. Association of H. pylori infection and chronic gastritis in children with recurrent abdominal pain. *Helicobacter*. 2008; 13 (5): 448.
22. Pandolfino J.E., Kahrlas P.J. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/helicobacter-pylori-and-gastroesophageal-reflux-disease>
23. Tam Y.H., Chan K.W., To K.F. et al. Impact of pediatric Rome III criteria of functional dyspepsia on the diagnostic yield of upper endoscopy and predictors for a positive endoscopic finding. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011; 52 (4): 387–91.
24. Guariso G., Meneghel A., Dalla Pozza L.V. et al. Indications to upper gastrointestinal endoscopy in children with dyspepsia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010; 50 (5): 493–9.
25. Buonavolonta R., Miele E., Russo D. et al. Helicobacter pylori chronic gastritis in children: to eradicate or not to eradicate? *The Journal of pediatrics*. 2011; 159 (1): 50–6.
26. Lottspeich C., Schwarzer A., Panthel K. et al. Evaluation of the novel Helicobacter pylori ClariRes real-time PCR assay for detection and clarithromycin susceptibility testing of H. pylori in stool specimens from symptomatic children. *Journal of clinical microbiology*. 2007; 45 (6): 1718–22.
27. Sicinschi L.A., Correa P., Bravo L.E. et al. Non-invasive genotyping of Helicobacter pylori cagA, vacA, and hopQ from asymptomatic children. *Helicobacter*. 2012; 17 (2): 96–106.
28. Vitoriano I., Saraiva-Pava K.D., Rocha-Goncalves A. et al. Ulcerogenic Helicobacter pylori strains isolated from children: a contribution to get insight into the virulence of the bacteria. *PloS one*. 2011; 6 (10): e26265.
29. Mera R.M., Bravo L.E., Goodman K.J. et al. Long-term effects of clearing Helicobacter pylori on growth in school-age children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012; 31 (3): 263–6.
30. Liu G., Xu X., He L. et al. Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori isolated from Beijing children. *Helicobacter*. 2011; 16 (5): 356–62.
31. Erdur B., Ozturk Y., Gurbuz E.D., Yilmaz O. Comparison of Sequential and Standard Therapy for Helicobacter pylori Eradication in Children and Investigation of Clarithromycin Resistance. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012; 55 (5): 530–3.
32. Li H.B., Zhang J.Y., He Y.F. et al. Systemic immunization with an epitope-based vaccine elicits a Th1-biased response and provides protection against Helicobacter pylori in mice. *Vaccine*. 2012.

Поступила 30.04.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 617.7-002-022:579.834.114]-078.33

Г.И. Кричевская, Е.С. Вахова, О.Б. Выливанная, Г.А. Давыдова

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К *VORRELLIA BURGENDORFERI* У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЛАЗ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ХАРАКТЕРА

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ, 105062, Москва

Заболевания глаз возникают на любой стадии боррелиоза Лайма, клинические проявления полиморфны и неспецифичны.

*Цель – изучить распространенности инфекции, вызванной *V. burgdorferi* s.l., среди пациентов с различными заболеваниями глаз, оценить диагностическое значение антител к *V. burgdorferi* в клинической практике.*

*Сыворотку крови 57 пациентов с конъюнктивитами, кератитами, увеитами, хориоретинитами, оптическими невритами неясной этиологии исследовали в ИФА на наличие IgM- и IgG-антител к *V. burgdorferi* s.l., положительные результаты подтверждали в Вестерн-блоте (двухшаговый метод).*

*С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) антитела к *V. burgdorferi* выявлены у 7 (12,3%) из 57 обследованных больных. Вестерн-блот подтвердил наличие антител только в 3 (5,3%) сыворотках из 57. Высокая частота ложноположительных результатов отмечена при определении в ИФА IgM-антител к боррелиям.*

*На основании комплексного обследования офтальмоборрелиоз диагностирован у двух из трех серопозитивных на *V. burgdorferi* пациентов. У одного серопозитивного больного коинфекция *V. burgdorferi* спровоцировала обострение хронического увеита неясной этиологии.*

В план обследования пациентов с воспалительными заболеваниями глаз неясного генеза целесообразно включать определение антител к боррелиям с использованием двухшагового теста (исследование сывороток в ИФА, подтверждение положительных результатов в Вестерн-блоте).

Ключевые слова: болезнь Лайма; диагностика офтальмоборрелиоза; ИФА; Вестерн-блот