

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА У ДЕТЕЙ

Лобанов Ю.Ф.¹, Латышев Д.Ю.¹, Щербаков П.Л.², Фуголь Д.С.¹, Печкина К.Г.¹

¹ ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

² ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Щербаков Петр Леонидович

E-mail: prtersh@su254.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты обследования 56 детей школьного возраста, страдающих хроническим гастродуоденитом. Показана высокая степень инфицированности *H. pylori* в данной группе, проведена оценка диагностической чувствительности и специфичности теста для иммуноферментного выявления суммарных антител к CagA *Helicobacter pylori* в данной возрастной группе, проведена оценка влияния *H. pylori* на характер и течение воспалительного процесса гастродуоденальной зоны у детей.

Ключевые слова: дети; хронический гастродуоденит; хеликобактериоз.

SUMMARY

In article are presented results of the examination 56 children of the school age suffering chronic gastro-duodenitis. High degree infection *H. pylori* is shown in given to group, is organized estimation to diagnostic sensitivity and specificity test for immunoferment of the discovery total antibody to CagA *Helicobacter pylori* in given age group, is organized estimation of the influence *H. pylori* on nature and current of the inflammatory process gastroduodenites zones beside children.

Keywords: children; chronic gastroduodenitis; helicobacteriosis.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является основной причиной хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Предложено большое число тестов для диагностики данной инфекции. Данные тесты относятся к инвазивным — требующим проведения фиброгастроскопии: уреазный метод, основанный на определении уреазной активности биоптата слизистой желудка, гистологический и бактериологический методы [3; 5; 9]. Или к неинвазивным — не требующим проведения эндоскопического исследования: дыхательные тесты, основанные на регистрации продуктов гидролиза мочевины в выдыхаемом воздухе, или иммунологические тесты, основанные на обнаружении антител против *H. pylori* в биологических жидкостях. В настоящее время формируется тенденция к предпочтительному использованию для первичной диагностики хеликобактериоза неинвазивных методик. Из первой группы в клинической практике наиболее часто

применяются гистологический метод и различные модификации уреазного теста. При этом гистологический метод остается «золотым стандартом» в диагностике данной инфекции [1; 2; 9].

Из неинвазивных методик в российской практике до последнего времени наиболее часто использовались варианты иммунологического теста. Согласно современным представлениям, инфицирование *H. pylori* происходит в раннем детском возрасте и наиболее интенсивно продолжается до 7 лет. Однако с учетом анатомо-физиологических особенностей иммунной системы в детском возрасте эффективность этих методик может быть различной в зависимости от возраста. В последнее время получены неоднозначные данные о влиянии инфицированности *H. pylori* на клиническое течение диспепсии [4; 6]. Неоспоримыми остаются представления о влиянии данной инфекции на прогрессирование морфологических изменений у больных с хроническим гастритом с исходом в атрофию [5; 9].



При этом подчеркивается, что помимо вирулентности конкретного штамма микроорганизма выраженность иммунной и воспалительной реакции организма больного — важный элемент патогенеза заболевания [5].

Тем не менее в настоящее время среди факторов патогенности *H. pylori* наиболее пристальное значение уделяется CagA. Высказывается точка зрения, согласно которой CagA-позитивные штаммы играют важную роль в развитии гастрита, язвенной болезни, рака желудка. При этом значение данного фактора у детей не изучено. Известно, что длительное персистирование *H. pylori* в слизистой оболочке может приводить к атрофии последней. В ряде работ изучались некоторые аспекты атрофических изменений слизистой оболочки у детей с хроническим гастродуоденитом. Так, Э.И. Удачина (2010) при обследовании 18 детей с предполагаемой атрофией антрального отдела желудка по результатам обследования тестовой системы *GastroPanel* морфологические признаки атрофии от слабо выраженной до умеренной были выявлены у 38,9% детей [6]. В целом факторы, способствующие раннему развитию атрофических изменений слизистой желудка в детском возрасте, и их значение для прогноза дальнейшего течения заболевания не уточнены.

Цель исследования — оценить сравнительную эффективность в первичной диагностике хеликобактериоза у детей школьного возраста гистологического метода и иммунологического теста, основанного на определении одного из видов антител к *H. pylori* в крови, сопоставить характер морфологических изменений слизистой желудка в зависимости от наличия или отсутствия инфицированности *H. pylori*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 56 детей в возрасте от 7 до 15 лет, средний возраст составил $11,03 \pm 2,31$ года, из них мальчиков — 24, девочек — 32. Детей младшего школьного возраста (7–11 лет) — 36, старшего (от 12 до 16 лет) — 22. Условиями включения в исследование были: наличие у пациента болевого абдоминального и диспепсического синдромов, отсутствие в анамнезе эрадикационной терапии, отсутствие приема антисекреторных препаратов и любых антибиотиков в течение 3 месяцев до проведения обследования, информированное согласие родителей. Для оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка использовали разработанную на основе Сиднейской системы визуально-аналоговую шкалу для определения выраженности воспаления, атрофии, кишечной метаплазии и степени обсемененности *H. pylori*. Иммунологическое обследование проводилось наборами реагентов для иммуноферментного выявления суммарных антител к CagA *Helicobacter pylori* (производитель ЗАО «Вектор-бест», Новосибирск). При оценке статистической достоверности полученных результатов проводился расчет критерий

Пирсона χ^2 и критерия Фишера для малых групп, значения $p < 0,05$ расценивались как значимые. Статистическая обработка проведена при помощи программы *Statistica* версии 6.1 для *Windows*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В клинической картине у всех обследованных преобладал болевой абдоминальный синдром, который был отмечен у 100% обследованных, — критерий включения в исследование. Проявления диспепсического синдрома в виде эпизодов рвоты, тошноты, отрыжки, изжоги той или иной степени выраженности отмечались у 50 (89,2%) детей. При эндоскопическом исследовании эрозивно-язвенные изменения выявлены у 7 детей (12,5% обследованных). При этом язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — у 1 ребенка (1,7%), эрозии слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки — у 4 пациентов (7,1%), и эрозивный эзофагит — также у 4 пациентов (7,1%) (у двух пациентов отмечался сочетанный эрозивный процесс разных отделов пищеварительного тракта). У большинства пациентов (49 (87,5%)) выявлялись различные эндоскопические формы хронического гастрита и дуоденита, при этом у 14 (25% обследованных детей) выявлен особый эндоскопический вариант гастрита в виде появления лимфоидных фолликулов («бульжная мостовая»), характерный для инфицирования *H. pylori* в детском возрасте.

При проведении гистологического исследования *H. pylori* выявлен у 28 пациентов, что составило 50% обследуемых. При проведении иммунологического обследования положительные результаты теста получены только у 15 детей, что составило 26,7% обследованных ($p = 0,0115$).

При применении одновременно двух методов *H. pylori* выявляется несколько чаще — у 33 пациентов, что составило 58,9% обследованных детей. Таким образом, прирост положительных результатов при сравнении применения гистологического метода и комбинации из двух тестов составил 8,9%, что статистически недостоверно ($p = 0,34$). А при использовании серологического метода в сравнении с комбинацией из двух тестов прирост положительных результатов более значительный и составил 32,2% ($p = 0,006$).

Учитывая, что гистологический метод является «золотым стандартом» в диагностике *H. pylori*, проведен расчет чувствительности, специфичности и диагностической эффективности данного иммунологического теста в сравнении с этим методом. Установлено, что диагностическая чувствительность теста для выявления суммарных антител к CagA *Helicobacter pylori* в нашем исследовании составила 35,7%, а диагностическая специфичность — 82,1%, диагностическая эффективность — 58,9%.

Таблица 1

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СТЕПЕНЬЮ ОБСЕМЕНЕНИЯ <i>H. PYLORI</i> И ИММУНОЛОГИЧЕСКИМ ТЕСТОМ					
Наличие антител в крови	Степень обсеменения <i>H. pylori</i>				<i>p</i> *
	выраженная и умеренная, <i>n</i> = 10		слабая, <i>n</i> = 18		
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Положительные	8	80	2	11,1	0,0005
Отрицательные	2	20	16	98,9	

Примечание: * — значение *p* здесь и в табл. 2, 3 получено методом расчета критерия Фишера.

Таблица 2

ИНФИЦИРОВАНИЕ <i>H. PYLORI</i> И СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ (<i>n</i> = 53)					
Признак	<i>H. pylori</i>				<i>p</i>
	положительные		отрицательные		
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Степень выраженности хронического гастрита: умеренная (<i>n</i> = 23) слабая (<i>n</i> = 30)	20 10	86,9 33,3	3 20	13,1 6,7	0,0001
Степень активности хронического гастрита: умеренная (<i>n</i> = 6) слабая (<i>n</i> = 47)	6 24	100 51	— 23	— 49	0,025
Наличие признаков атрофии: с атрофией (<i>n</i> = 9) без атрофии (<i>n</i> = 44)	8 22	88,8 50	22 22	50 50	0,033

Таблица 3

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГАСТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТА ВЫЯВЛЕНИЯ СУММАРНЫХ АНТИТЕЛ К САГА <i>HELICOBACTER PYLORI</i>					
Гистологические изменения	Группы больных				<i>p</i> *
	положительный тест, <i>n</i> = 13		общая группа, <i>n</i> = 53		
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Умеренно выраженный гастрит	11	84,6	23	43,3	0,007
Умеренно активный гастрит	4	30,7	6	11,4	0,097
Наличие атрофии	2	15,3	9	16,9	0,628

Проведена оценка диагностической чувствительности и специфичности в зависимости от возраста. Установлено, что в группе младшего школьного возраста диагностическая чувствительность иммунологического теста в сравнении с гистологическим тестом составила 27,7%, что ниже, чем в общей группе, а диагностическая специфичность сопоставима с общей группой и составляет 77,2%. В старшей

возрастной группе диагностическая чувствительность данного теста возрастает до 50%, а диагностическая специфичность — до 95%.

Учитывая, что применение гистологического метода позволяет оценить степень инфицирования (обсеменения) *H. pylori*, проведена оценка влияния степени инфицированности на результаты иммунологического теста. Установлено, что в нашем



исследовании среди детей с положительными результатами гистологического теста преобладали дети со слабой степенью обсеменения — 18 (64,3% положительных больных), у 6 детей (21,4%) отмечалась умеренная степень обсеменения и только у 4 детей (14,3%) — выраженная степень обсеменения *H. pylori*. Антитела к *H. pylori* достоверно чаще выявляются в группе детей с выраженной и умеренной степенью обсеменения по результатам гистологического тестирования (табл. 1).

На следующем этапе проведена оценка влияния инфицирования *H. pylori* на морфологические изменения слизистой желудка. Установлено, что у 53 (94,6%) обследованных нами детей с болевым абдоминальным и диспепсическими синдромами выявляются гистологические признаки хронического гастрита разной степени выраженности и активности. В трех случаях биопсия оказалась неинформативной, и в дальнейшем эти пациенты исключены из исследования. При анализе гистологических данных установлено, что с равной частотой был диагностирован гастрит умеренной (43,3%) и слабой (56,7% обследованных детей) степени выраженности. При этом значительно чаще был диагностирован хронический гастрит со слабой степенью активности (88,6%), чем умеренно активный (11,4%). Атрофия является наиболее значимым исходом течения хронического гастрита. В нашем исследовании признаки атрофии слизистой желудка выявляются с достаточно высокой частотой — у 9 (16,9%) детей, при этом у 1 ребенка выявляются признаки атрофии с толстокишечной метаплазией, у 5 пациентов выявлены признаки очаговой атрофии без метаплазии и у 3 пациентов — начальные стадии атрофии без метаплазии. Средний возраст в группе больных с атрофией не отличается от данного показателя в общей группе и составляет $11,2 \pm 2,2$ года. Данные, отражающие взаимосвязь между инфицированием *H. pylori* и характером гистологических изменений слизистой оболочки желудка, представлены в табл. 2.

Таким образом, установлено, что в группе детей с умеренной степенью выраженности воспалительного процесса *H. pylori* выявляется достоверно чаще, чем в группе со слабой степенью выраженности хронического гастрита. Подобные результаты получены и в отношении активности воспалительного процесса и развития атрофии слизистой желудка. Однако небольшое количество пациентов в данных группах требует проведения дополнительных исследований. Кроме того, проведена оценка влияния на течение воспалительного процесса инфицирования CagA-положительными штаммами *Helicobacter pylori*. С этой целью проведено сравнение характера морфологических изменений слизистой желудка в группе больных с положительными результатами иммунологического тестирования и общей группе обследования (табл. 3).

Таким образом, в группе детей, инфицированных CagA-позитивными штаммами *Helicobacter pylori*, пациенты с более высокой степенью выраженности

воспалительного процесса выявляются достоверно чаще, при этом данных о зависимости степени активности воспалительного процесса и развития атрофии на получено, что также, возможно, связано с малым числом пациентов в данных группах.

При проведении эндоскопического обследования наиболее часто выявляются эндоскопические признаки поверхностного гастрита (72,5% обследованных детей), эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны выявлены у 7,1% обследованных, при этом у 25% обследованных детей выявлен особый эндоскопический вариант гастрита в виде появления лимфоидных фолликулов («булыжная мостовая»), характерный для инфицирования *H. pylori* в детском возрасте.

При использовании двух диагностических методик *H. pylori* выявляется у 58,9% детей обследуемых, что согласуется литературными данными, согласно которым в России уровень инфицирования составляет 60–70% [8; 10]. При применении гистологического метода *H. pylori* выявляется у 50% пациентов. При использовании иммунологического теста для выявления суммарных антител к CagA *Helicobacter pylori* положительный результат получен только у 26,7% обследованных. Таким образом, доля детей, инфицированных CagA-положительным штаммом *Helicobacter pylori*, составляет не менее 26%. По сравнению с гистологическим исследованием данный тест у детей школьного возраста обладает удовлетворительной специфичностью при низкой чувствительности. Данные особенности могут быть связаны с меньшим количеством CagA-содержащих штаммов у детей [5]. Возможно, данный феномен связан с особенностями становления иммунной системы у детей. Также, возможно, оказывает влияние низкая степень обсеменения *H. pylori*, выявленная у 64,3% детей. При этом значение возрастного фактора подтверждается тем, что диагностическая чувствительность теста в старшем школьном возрасте возрастает до 50%. Установлено, что одновременное применение инвазивной и неинвазивной методик позволяет выявить хеликобактериоз дополнительно у относительно небольшой доли обследуемых (8,9%) при сравнении с использованием гистологического метода.

При гистологическом исследовании наиболее часто выявляются признаки хронического воспалительного процесса, умеренно или слабо выраженного, чаще со слабой степенью активности. Возможно, низкая степень обсеменения и соответственно вариант хронического воспаления с низкой степенью выраженности и активности приводят у части больных к хронизации воспалительного процесса в желудке. Признаки атрофии выявлены с достаточно высокой частотой — у 16,9% пациентов. При этом признаки кишечной метаплазии на фоне атрофии выявлены только у одного ребенка.

Возможно, у части обследованных детей имеет место феномен ложной атрофии, связанный с наличием воспалительного клеточного инфильтрата в слизистой оболочке желудка [10]. Тем не менее данная группа детей наиболее нуждается в динамическом наблюдении. Установлено что степень выраженности и активности воспалительного процесса выше у детей с хеликобактерным гастритом. Атрофические изменения также более характерны для данной формы хронического гастрита. Также показано, что степень выраженности воспалительного процесса выше в группе детей, инфицированных CagA-положительными штаммами *Helicobacter pylori*. При этом данных о влиянии данного штамма на раннее развитие атрофии слизистой оболочки желудка не выявлено. Все это свидетельствует о необходимости проведения диагностики и адекватной эрадикационной терапии *H. pylori* в детском возрасте.

ВЫВОДЫ

1. При проведении эндоскопического исследования у детей с абдоминальным болевым синдромом наиболее часто выявляются изменения по типу поверхностного гастрита и дуоденита (72,5%), эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны выявляются у 7,1% обследованных. К наиболее

характерным гистологическим формам хронического гастрита, выявляемого у детей, можно отнести хронический умеренно (43,3%) или слабовыраженный (56,7%), слабоактивный (88,6%) гастрит. Преобладают больные с низкой (64,3%) степенью обсеменения *H. pylori*. Атрофические изменения слизистой желудка выявлены у 16,9% обследованных детей.

2. *H. pylori* выявляется у 50% детей при применении гистологического метода и у 26,7% — при использовании иммунологического теста для выявления суммарных антител к CagA *Helicobacter pylori*. Одновременное применение данных методик позволяет увеличить частоту выявления *H. pylori* до 58,9%. Иммунологический тест у детей обладает низкой чувствительностью (35,7%) при удовлетворительной специфичности (82,1%) по сравнению с гистологическим тестом. У детей старшего школьного возраста диагностическая чувствительность иммунологического теста возрастает до 50%.

3. Степень выраженности и активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка выше у детей с хеликобактерным гастритом. Также степень выраженности воспалительного процесса выше при инфицировании CagA-положительными штаммами *H. pylori*. Атрофические изменения слизистой оболочки желудка более характерны для хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская гастроэнтерология (избранные главы) / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. — М., 2002. — 592 с.
2. О कोरोков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: практическое руководство в 4 т. — М.: Медицинская литература, 1999. — Т. 1. — 560 с.
3. Детская гастроэнтерология. Руководство на компакт-диске / Под общ. ред. С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. — М., 2004. — 692 МВ.
4. Корсунский А.А. Инфекция *H. pylori* в педиатрической практике // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мегро, Т.Л. Лапиной. — М.: Триада Х, 1999. — С. 224–243.
5. Печуров Д.В., Щербаков П.Л., Каганова Т.И. Синдром диспепсии у детей. — М.: Медпрактика-М., 2007. — 144 с.
6. Удачина Э.Э. Оценка морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка и активности иммуноглобулин-расщепляющих ферментов фекалий у детей с гастродуоденальной патологией: дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2010. — 147с.
7. Пайков В.Л. Фармакотерапия в детской гастроэнтерологии. — СПб., 1998. — 190 с.
8. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 411 с.
9. Корсунский А.А., Щербаков П.Л., Исаков В.А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. — М.: Медпрактика-М, 2002. — 168 с.
10. Щербаков П.Л. Поражения верхних отделов пищеварительного тракта у детей (клинико-эндоскопические исследования): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1997. — 48 с.