

*Н.Є. Куцобіна
С.В. Сокольник
Л.В. Швигар*

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ В ДІТЕЙ

Ключові слова: діти, гелікобак-
терна інфекція, діагностика

Резюме. У роботі узагальнено дані літератури щодо сучасних
методів діагностики та прогнозування гелікобактерної інфекції
в дітей.

Серед хронічних захворювань травного шляху особливе місце займають ураження гастродуоденальної зони, на долю яких припадає 70-75% від загальної патології [1]. На сучасному етапі стан гастроентерологічної захворюваності характеризується негативними тенденціями - висока розповсюдженість, наявність поєданого ураження різних відділів шлунково-кишкового тракту та супутні захворювання інших органів і систем, збільшення частки дітей із латентними та тяжкими формами перебігу хвороби [3].

На сьогоднішній день досягнуто значних успіхів у з'ясуванні основних ланок етіології та патогенезу хронічної гастродуоденальної патології у дітей. Серед причин її виникнення традиційно виділяють екзогенні - інфікування слизової оболонки шлунку гелікобактером (НР), порушення якісного та кількісного складу їжі, режиму та стереотипу харчування, вживання деяких медикаментів (нестероїдні протизапальні засоби, антибіотики, серцеві глікозиди та ін.), тютюнокуріння і ендогенні - вісцеро-вісцеральні впливи, обмінно-ендокринні порушення, різноманітні алергії [1, 7]. Однак визначальними факторами ризику для захворювань гастродуоденальної зони (ЗГДЗ) є спадкова схильність та інфікування бактерією НР [16].

У всьому світі проводиться велика кількість досліджень, які стосуються самих різноманітних аспектів гелікобактерної інфекції, удосконалюються методи її діагностики, рекомендації по лікуванню і профілактиці [7, 13, 15].

НР - це грамнегативна спіралеподібна бактерія, її розміри - 2-5 x 0,5-1,0 цг; найкраще розмножується в мікроаерофільних умовах (5% кисню, 10% вуглекислоти), при температурі 37-42°C і при рН середовища - від 4 до 6 [14, 39]. Ще і досі не з'ясовано значення кокоподібної форми бактерії. Існує гіпотеза, що це авірулентна форма, яка виникає за несприятливих умов як фактор персистенції збудника [18]. На одному полюсі клітини міститься від 4 до 7 війок, що забезпечують рухомість бактерії: вона спроможна покинути кисле середовище просвіту шлунка і заглибитись у в'язкий слиз, що вкриває слизову оболонку [21].

Адаптацію НР до кислого середовища шлунка забезпечує властива їй висока активність уреаз, яка розкладає сечовину на аміак і вуглекислий газ. Завдяки нейтралізації соляної кислоти аміаком здійснюється захист бактерії [9]. Крім того, уреаз безпосередньо пошкоджує клітини епітелію слизової оболонки, гальмує синтез ДНК, впливає на хемотаксис лейкоцитів [18]. Фермент каталаза нейтралізує токсичний ефект активних метаболітів кисню, які продукують із перекису водню нейтрофіли [21]. Інші бактеріальні ферменти - протеаза, ліпаза, фосфоліпаза - знижують захисні властивості слизу, що вкриває клітини епітелію.

Чисельні епідеміологічні дослідження показали, що інфекція, викликана НР є однією із найбільш розповсюджених у всьому світі. Встановлено два основних варіанти інфікування людини НР: перший - НР з високою частотою виявляється вже у дитячому віці [11], а до 30-річного віку інфіковано біля 90% населення (країни, що розвиваються, Україна, Росія), другий - поступове наростання інфікування з віком (діти 5-15%, дорослі від 20 до 65%) [22].

Відповідно до результатів епідеміологічного дослідження кожна друга людина є носієм інфекції. У медичній літературі немає повної інформації про поширеність гелікобактерної інфекції серед дітей в українській популяції, тоді як серед російської популяції поширеність становить 33,3% дітей віком до 10 років і 54,5% - віком до 16 років [3]. Рівень інфікованості НР дорослого населення України сягає 80-85% [2]. Визначено, що колонізація НР слизової оболонки шлунка в більшості випадків відбувається в дитячому віці і без лікування спостерігається позитивна персистенція.

Сприяють інвазії НР чинники, дія яких призводить до подразнення слизової оболонки шлунка, підвищення кислотоутворення. До таких факторів відноситься порушення режиму харчування, вживання кислих фруктових соків і напоїв, що містять кофеїн, хронічний стрес, соціально-економічні умови проживання.

Вірулентність НР залежить від генотипу бактерії. На сьогодні ідентифіковано численні гени

HP. Ген, що кодує вакуолізуючий цитотоксин (VacA), наявний у всіх штаммах HP, його активність залежить від алелі гена. Біологічна активність білка VacA зростає при низькому рН, отже, посилюється альтерація слизової оболонки [4].

Понад 30 генів містить "острів патогенності" (cagPAI), виявлений у 60% штамів HP. Кодовані ним білки функціонують як система секреції бактеріальних факторів, які уражають слизову оболонку хазяїна [20]. Цитотоксин CagA - це фенотиповий маркер вірулентності бактерійного штаму. Інфікування таким штамом призводить до більш тяжкого перебігу захворювання з вираженими клінічними проявами виразкової хвороби, атрофічного запалення слизової оболонки шлунка, карциноми шлунка [4]. У дітей також виявлено зв'язок між інфікуванням штамом CagA і виразкою дванадцятипалої кишки [23]. Встановлено патогенетичне значення цитотоксину CagA: він індукує запальний процес, стимулюючи клітини епітелію хазяїна до продукції IL-8 та інших цитокінів [12]. На підставі наведених даних можна припустити, що гени "острова патогенності" визначають і особливості колонізації слизової оболонки, і особливості клінічних проявів захворювання

Прихильники лише інфекційної теорії походження ЗГДЗ на думку яких обов'язковою умовою їх розвитку є HP, вимушені визнати, що досі не отримано відповідей на ряд питань принципового характеру, а саме: "Чому виразкова хвороба (ВХ) розвивається лише у 1 із 6-8 інфікованих на HP? Чому один і той же мікроорганізм, який колонізує в слизовій оболонці (СО) шлунка в одних викликає розвиток хронічного гастриту, а в інших ВХ шлунка або ДПК? Чому хронічний гастрит, асоційований з HP - дифузний процес, а ВХ - локальний, який вражає лише обмежену ділянку СО шлунка або ДПК?" [2,5].

Оскільки морфологічним субстратом ВХ є хронічна виразка, то для оцінки ролі HP в патогенезі даного захворювання важливіше зрозуміти не те, як була пошкоджена СО (власне ульцерогенез), а чому такий дефект не піддається репаративній регенерації і виразка стає хронічною, адже добре відомо, що ерозії і навіть виразки виникають від багатьох причин, але дуже швидко і зазвичай безслідно загоюються. Тому одного порушення цілісності СО не досить для формування виразки як морфологічного субстрату ВХ [5, 6]. Ці дані підтверджують те, що важливішим фактором поширення HP є, без сумніву, генетична схильність. Причому в дітей спадковий фактор випереджає за ступенем впливу належність до тої чи іншої соціо-економічної групи.

Дослідженнями, проведеними в клініці Московського НДІ педіатрії та дитячої хірургії МОЗ РФ, показано, що розвиток HP-залежного запального процесу можливий тільки за певних умов: високої вірулентності бактерій, з одного боку, та зниженням захисних сил організму хазяїна, з іншого [3].

Виходячи з цього положення, патогенез розвитку HP-асоційованої патології у дітей можна уявити таким чином: спадкова схильність + інтеркурентні хвороби + вплив несприятливих чинників зовнішнього і внутрішнього середовища = зниження захисних сил організму дитини - розвиток захворювання. У дорослих послідовність патогенезу дещо інша: спадкова схильність + соціально-економічні умови + вплив несприятливих чинників зовнішнього і внутрішнього середовища + HP = гастрит, ВХ [20].

Інфікування HP також залежить від генотипу людини. Колонізація HP слизової оболонки відбувається шляхом адгезії на поверхні клітин шлункового епітелію шляхом специфічних рецепторів. Однак експресія цих рецепторів у кожного індивідуума різна.

У дослідженнях [10] показано клінічне значення виявлення інфікованості HP у суб'єктивно здорових людей. Так, за допомогою імунологічного тесту в 298 осіб із 1010 обстежених виявили в крові IgG до HP. При наступному гастроскопічному дослідженні в IgG-серопозитивних осіб у 23,5% виявлена виразка ДПК, у 13,8% - ерозивний дуоденіт, у 0,7% - рак шлунка. Ендоскопічне дослідження IgG-серонегативних осіб тільки у 4,9% виявили дуоденіт.

Виникає питання, що визначає інтактність СО до HP? Вважають, що має значення генетично-детерміноване несприйняття СО до даного мікроорганізму і є залежність від його штаму. Можливе існування здорових носіїв певною мірою свідчить на користь ролі HP в ураженні шлунка і ДПК, але визначаючим у генезі гастродуоденальної патології є спадкова схильність до порушень рівноваги між факторами агресії та захисту [8]. Отримані дані про можливість стимулювання секреції пепсиногену гелікобактеріями, тобто останні підсилюють пошкоджуючі властивості шлункового вмісту [19]. Незважаючи на різнобічне і широке вивчення проблеми гелікобактеріозу, залишається багато неясного щодо ролі цього мікроорганізму в етіопатогенезі хронічних захворювань шлунка і ДПК [9, 21].

Сьогодні уже не дискутується етіологічна роль HP в механізмах індукції запалення в слизовій оболонці шлунка [5]. Численними дослідниками показаний зв'язок між персистенцією в СО

шлунка і ДНК HP і ризиком розвитку ВХ. Однак, у більшості випадків наслідком HP-інфекції, яка перебігає тривало є ХГ, в той час як ВХ розвивається лише в частини хворих. Це дає підставу передбачити, що відмінність між штамами HP може хоча б частково зумовлювати різноманітність клінічних проявів HP інфекції. У хворих на ВХ частіше виявлялися штами, які продукували токсин, що викликає вакуолізацію еукаріотичних клітин у культурі. Це збільшує поверхневу гідрофобність і сприяє цитотоксичній активності [4, 23].

При вивченні генотипічних і фенотипічних характеристик HP виявлено виключно високе генетичне різноманіття штамів і встановлено, що майже у кожного пацієнта є унікальний штам HP, незважаючи на велику геномну гетерогенність HP [7, 23], який в свою чергу призводить до розвитку тієї чи іншої форми патології гастроудоденальної зони.

Дослідження останніх років показали, що розвиток гастриту та ВХ пов'язано, в першу чергу, з колонізацією слизової токсигенними штамми HP, в той час як колонізація нетоксигенними штамми тільки в невеликому відсотку випадків призводить до розвитку цих захворювань [19].

Зараження HP можна верифікувати за допомогою інвазивних або неінвазивних методів. Вибір методу залежить від клінічних проявів захворювання та наявного провідного синдрому, чутливості та специфічності тесту, його ціни (затратних коштів), а також доступності і ступеня складності виконання даного тесту. Неінвазивним методом діагностики віддається перевага при епідеміологічних дослідженнях, а також при обстеженні дітей. На сьогодні кожен з відомих неінвазивних діагностичних тестів в 5-10% здійснених досліджень може дати або псевдопозитивні, або псевдонегативні результати, тому поєднане їх застосування становить "золотий стандарт" діагностики.

Інвазивні методи вимагають здійснення гастроскопії, під час якої можна отримати біопсійний матеріал для гістологічного дослідження. Ендоскопічна картина слизової оболонки шлунка не виявляє характерних ознак при ураженні HP за умов відсутності виразки шлунка або дванадцятипалої кишки. Специфічним, але слабчутливим проявом інфікування у дітей вважають процес бруккування слизової оболонки, зокрема, її передпілоричного відділу. Але при цьому необхідно підтвердити наявність гелікобактерної інфекції іншими методами - уреазним тестом, посівом матеріалу, гістологічним дослідженням.

Гістологічне дослідження дає можливість визначити наявність збудника, оцінити стан запального процесу в слизовій оболонці. При

стандартному забарвленні гематоксилін-еозинном бактерії HP візуалізуються як маленькі закручені базofilні палички, які знаходяться серед слизу на поверхні епітеліальних клітин. Якщо необхідно виявити незначне число бактерій, то застосовують особливі способи забарвлення - Giemsa stain або Warthin-Starry [10].

Уреазний тест базується на уреазній активності HP, яка спричиняє зміну забарвлення тестової пластинки. Цей тест у дорослих має високу чутливість і специфічність. Однак існують сумніви щодо доцільності його застосування у дітей. Це зумовлено тим, що в слизовій оболонці шлунка дитини міститься значно менше бактерій, ніж у слизовій дорослого, тому уреазна активність виявляється значно нижчою у дітей [19]. Меншого числа псевдонегативних результатів уреазного тесту можна досягнути, якщо забирати дві проби біопсій із протилежних ділянок антрального відділу шлунка.

Полімеразна ланцюгова реакція (Polymerase Chain Reaction) дає можливість виявляти ДНК бактерії у біопсійному матеріалі [24]. Будучи чутливим і специфічним, цей метод не часто застосовується через високі кошти апаратури, необхідної для його виконання. За допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) можна розпізнати ті мутації, що впливають на резистентність даного штаму бактерії до кларитроміцину, а також виявляти гени, що відповідають за патогенність бактерії [16].

Специфічність методу культури бактерій становить 100%, але чутливість його інколи низька, що залежить від кваліфікації персоналу лабораторії. Характеризуючи чутливість до антибіотиків даного штаму HP, цей метод слід застосовувати для уточнення компонентів ерадикаційної терапії.

Дихальний тест належить до неінвазивних методів діагностики, у клінічну практику його запровадив 1987 року David Gracham [9]. Тест базується на ензиматичній активності гелікобактерної уреазы, яка гідролізує сечовину. Обстежувана особа випиває розчин сечовини, молекула якої містить мічений атом вуглецю, а потім досліджується видихуване нею повітря. Колонізацію шлунка HP діагностують на підставі росту міченого CO₂ у видихуваному повітрі. Для дихальних тестів у педіатричній практиці застосовують сечовину, мічену нерадіоактивним ізотопом ¹³C. Дихальні тести мають високу чутливість і специфічність - відповідно 95 і 98%. Обстеження виконують натще. За два тижні перед дослідженням виключають прийом H₂-блокаторів, інгібіторів протонної помпи, препаратів вісмуту, а

за місяць до обстеження - антибіотики і похідні нітроімідазолу.

Простішим і дешевшим від дихального тесту виявилось дослідження антигенів HP в калі пацієнта за допомогою поліклональних антитіл (Premier Platinum HpSA, Meridian Diagnostics Inc., Cincinnati, Ohio, USA) [14], або моноклональних антитіл (FemtoLab HP Connex, Martinsried, Germany) за методом ELISA: чутливість і специфічність тесту відповідно 88-100% і 83-100%. Ефективність тесту висока і при епідеміологічних дослідженнях, і для контролю ерадикації через тиждень після її завершення.

Методом ПЛР можна також досліджувати ДНК бактерії в калі й слині. Однак аналіз не відрізняє живі організми від убитих, виявляє також кокоїдальні форми, які уреазу не продукують.

Зараження HP спричиняє імунологічну відповідь - синтез специфічних антитіл класу IgG, наявність яких у сироватці крові, слині, шлунковому соку й сечі свідчить про інфікування організму дорослого. Однак у дітей імунологічна відповідь значно слабша, а отже, межові величини серологічних тестів у дорослих не підходять для підтвердження інфекції у дітей [25].

Чутливість серологічних тестів зменшується разом з віком обстежуваних дітей: у дітей віком понад 12 років вона наближена до чутливості тесту в дорослих (93,5%), але для вікової групи 2-6 років вона становить лише 44,4% [10]. Припускається також, що діти синтезують антитіла проти інших, ніж дорослі, білків бактерії. Можуть використовуватися для контролю ерадикації: високий титр антитіл утримується довго і тільки значне його зниження (понад 25% через 4-6 місяців) може свідчити про вилікування [14].

Таким чином, необхідним є подальше вивчення взаємозв'язку HP із спадково-генетичними факторами, шляхів його передачі, способів попередження інфікування. Вивчення ролі генетичних факторів ризику захворювань органів травлення є перспективним у плані проведення їх первинної профілактики.

Література. 1. Белоусов Ю.В. Геликобактерная инфекция и гастроудуоденальная патология у детей // Проблемы медицинской науки та освіти. - 2004. - №4. - С.52. 2. Переверий В.Г., Кач С.М., Переверий О.В. Диагностика и лечение в вопросах и ответах гастроэнтеролога врачу общей практики и пациенту. - К.: "УИПК Ексоб", 1999. - 187с. 3. Решетников О.В., Курдюкович С.А., Гранберг Г., Хаива У.М. Геликобактерная инфекция у детей: клинико-эпидемиологическое исследование // Рос. педиатр. ж. - 2005. - №2. - С.7-10. 4. Atherton J. CagA: a role at last // Gut. - 2006. - №47. - P.330-331. 5. Blaser M.J. Helicobacter pylori eradication and its implications for the future // Aliment. Pharm & Ther. - 2007, Suppl 1. - Vol. 1, №4 - P.103-107. 6. Bell G.D. Clinical practice - breath test // Br. Med. Bull. - 1998. - №54. - P.187-

193. 7. Blecker U. Helicobacter pylori - associated gastroduodenal disease in childhood // S. Afr. Ved. J. - 2007. - Vol.90. №6. - P.570-576. 8. Blecker U.V., Mehta D.I., Gold B.D. Pediatric gastritis and peptic ulcer disease // Indian J. Pediatr. - 2007. - Vol. 66, №5. - P.725-733. 9. Bode G. Recurrent abdominal pain in children: evidence from a population-based study that social and familial factors play a major role but not HP infection // J. Psychosom. Res. - 2007. - Vol. 54, №5. - P.417-421. 10. Boer W., Laut L., Megraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection // Curr. Opin. Gastroenterol. - 2006. - №16. - P.5-10. 11. Boltshauser S., Herzog D. Prevalence of Helicobacter pylori infection in asymptomatic 5-7 years old children of St. Gallen canton // Schweiz. Med. Wochenschr. - 2006. - №129. - P.579-584. 12. Bourke B., Sherman P. Gastrointestinal infection in children // Curr. Opin. Gastroenterol. - 2005. - №15. - P.79-84. 13. Casswall T., Nilsson H., Bergstrom M. et al. Evaluation of serology, C-urea breath test, and polymerase chain reaction of stool samples to detect Helicobacter pylori in Bangladeshi children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2006. - №28. - P.31-36. 14. Czinn S. Serodiagnosis of Helicobacter pylori in pediatric patient // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2005. - №28. - P.132-134. 11. Elitsur Y., Short T. Prevalence of Helicobacter pylori infection in children from urban and rural West Virginia // Dig. Dis. Sci. - 2006. - №43. - P.773. 15. Go M., Crowe S. Virulence and pathogenicity of Helicobacter pylori // Gastroenterol. Clin. North Am. - 2000. - №29. - P.649-670. 16. Kim J., Jung H., Kim J. et al. Helicobacter pylori water-soluble surface proteins activate human neutrophils and up-regulate expression of CXC chemokines // Dig. Dis. Sci. - 2000. - №45. - P.83-92. 17. Konturek S. Gastroenterologia i hepatologia kliniczna. - W.: PZ, 2000. - 756s. 18. Leung W., Siu K., Kwok C. et al. Isolation of Helicobacter pylori from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission // Am. J. Gastroenterol. - 2004. - №94. - P.2881-2884. 19. Maduni S., Rabah R., Tolia F. Diagnosis of Helicobacter pylori infection from antral biopsies in pediatric patients. Is urease test that reliable? // Dig. Dis. Sci. - 2005. - №45. - P.1233-1237. 20. Matysiak-Budnik T., Knapik Z., Megraud F. et al. Helicobacter pylori infection in Eastern Europe: seroprevalence in the polish population of Lower Silesia // Am. J. Gastroenterol. - 2006. - №91. - P.2513-2515. 21. Mitchell H., Hazell S., Bohane T. et al. The prevalence of antibody to CagA in children is not a marker for specific disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2005. - №28. - P.75. 22. Makrisiathis A. Two enzyme immunoassays and PCR for detection of Helicobacter pylori in stool specimens from pediatric patients before and after eradication therapy // J. Clin. Microbiol. - 2006. - №10. - P. 3710-3714. 23. Ni Y., Lin J., Huang S. et al. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori infection by stool antigen test and 6 other currently available test in children // J. Pediatr. - 2006. - №136. - P.823-827.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ В ДЕТЕЙ

Н.Е. Куцобина, С.В. Сокольник, Л.В. Швыгар

Резюме. В работе обобщены данные литературы о современных методах диагностики и прогнозирования геликобактерной инфекции в детей.

Ключевые слова: дети, геликобактерная инфекция, диагностика.

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND PROGNOSTICATION OF HELICOBACTER INFECTION IN CHILDREN

N.E. Kutsobina, S.V. Sokolnyk, L.V. Shvugar

Abstract. Bibliographic data pertaining the up-to-date methods of diagnostics and prediction of helicobacter infection in children are generalized in the paper.

Key words: children, helicobacter infection, diagnostics.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2008. - Vol. 7, №1. - P.128-131.

Надійшла до редакції 21.02.2008

Рецензент - проф. Л.О. Безруков