

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԻՆԻԹԱՐ ՀԵՐԱՅՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՇԱՀԻՆՅԱՆ ՏԱԹԵՎԻԿ ՄՈՒՇԵՂԻ

HELICOBACTER PYLORI ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԳԱՍՏՐՈՂՈՒՈՂԵՆԱԼ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՄԲ և ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ԴԻՍՊԵՊՍԻԱՅՈՎ ՀՈՍՊԻՏԱԼԱՑՎԱԾ ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ, ԷՆԴՈՍԿՈՍԿՈՊԻԱԿԱՆ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ և HELICOBACTER PYLORI ԿԱՅՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱԿԱՐԻՈՏԻՎՆԵՐԻ ՆԿԱՏՄԱՄԲ

ԺԴ.00.06 «Մանկաբուժություն» մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ - 2022

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ МХИТАРА
ГЕРАЦИ

ШАГИНЯН ТАТЕВИК МУШЕГОВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ С HELICOBACTER PYLORI АССОЦИИРОВАННОЙ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ И
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ HELICOBACTER PYLORI К АНТИБИОТИКАМ**

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности

14.00.06 «Педиатрия»

ЕРЕВАН - 2022

Общая характеристика работы

Актуальность темы. *Helicobacter pylori* (Hр) инфекция является одной из ведущих причин воспалительных (гастрит, дуоденит, язвенная болезнь) и злокачественных (аденокарцинома, ассоциированная со слизистой Т-клеточная лимфома, первичная В-клеточная лимфома) заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Распространенность Hр инфекции различается в зависимости от возраста, географических, социально-экономических, этнических и других факторов. В развивающихся странах она достигает 70%, с превалированием обсемененности среди детского населения. Как в развитых, так и в развивающихся странах Hр инфицирование наблюдается уже с раннего возраста. По мнению некоторых авторов, высокая частота вирулентных форм Hр инфекции у детей в ряде развивающихся стран может являться одним из факторов, способствующих высокой частоте встречаемости рака желудка среди взрослого населения. Кроме этого, доказан карциногенный потенциал Hр в зависимости от генотипа (наличие *cagA*, *vacAs1*, *babA*). В 1995 г Международная ассоциация по изучению рака признала Hр канцерогеном 1-го класса.

В отличие от взрослых, Hр инфекция у детей всех возрастов проявляется, в основном, в виде гастритов и дуоденитов (90-95%). Реже отмечается язвенная болезнь, частота встречаемости которой достигает 10% у подростков старше 12 лет и 5% - у детей младше 12 лет. В то же время, новообразования, связанные с этой инфекцией, в детском возрасте практически не встречаются. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, классифицированы согласно Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) под кодами K25 - K29. В международной литературе они объединены термином гастродуоденальная болезнь (ГДБ). Функциональная диспепсия (ФД) – симптомокомплекс с суммарной продолжительностью не менее двух месяцев за последние полгода, при котором в процессе исследования не удается выявить какое-либо органическое заболевание. ФД классифицирована в МКБ - 10 под кодом K30.

Армения, согласно данным Министерства Здравоохранения Республики Армения, является страной с высокой частотой встречаемости язвенной болезни желудка и ДПК (общая заболеваемость – 395.4 случаев на 100.000 населения в возрасте от 15 лет и старше в 2021 году (Հրճավազմաբաժնի տնտեսիքը, Առողջության և տնտեսաշահմանը, 2022թ)). Кроме того, по данным Globocan 2020 года, Армения является одной из стран мира с большой распространенностью рака желудка у мужчин.

Серопревалентность Hр инфекции у взрослых с симптомами диспепсии в Армении, согласно исследованиям Гемилян М. (2019, 2021г.) составила 41.5%. По данным Мирзабекян К. (2007г.) хронический хеликобактерный гастродуоденит был выявлен у 80.7% госпитализированных армянских детей с периодической болезнью (семейной средиземноморской лихорадкой).

Основной целью эрадикационной терапии Hр ассоциированных гастритов, дуоденитов и язвенной болезни является снижение риска развития осложнений, в том числе новообразований желудка. Важным фактором, ограничивающим эффективность лечения, является проблема антибиотикорезистентности, которая различна в развитых и развивающихся странах в зависимости от общего спектра потребляемых антибиотиков. Исходя из данных, представленных в 2012 году в Маастрихте V-го пересмотра по ведению Hр инфекции, в регионах с высокой резистентностью к Hр инфекции рекомендовано исследовать посев биоптата желудка у больных с Hр ассоциированной гастродуоденальной болезнью перед назначением первой линии терапии (Malfertheiner P. Et al., 2017). Аналогичные рекомендации также предложены ESPGHAN и NASPGHAN (European / North American Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) в протоколах 2012 и 2016 г. по ведению Hр инфекции у детей: при неэффективности

первой линии терапии, рекомендовано микробиологическое исследование (посев) биоптата с определением чувствительности *Helicobacter pylori* к антибиотикам для адаптации соответствующих протоколов лечения.

Цель исследования. Целью настоящей работы является улучшение диагностики и лечения госпитализированных детей с *Helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной болезнью и функциональной диспепсией на основании определения их клинических, эндоскопических и морфологических особенностей, частоты Нр инфекции, уровня эрадикации после стандартной терапии и спектра резистентности к антибиотикам.

Задачи исследования. В соответствии с целью были поставлены и решались следующие задачи:

1. Изучение клинических, эндоскопических и морфологических особенностей госпитализированных детей с Нр ассоциированной гастродуоденальной болезнью и функциональной диспепсией
2. Определение частоты Нр инфекции у госпитализированных пациентов с гастродуоденальной болезнью и функциональной диспепсией.
3. Определение уровня успешности эрадикации Нр после стандартной эрадикационной терапии у госпитализированных пациентов с Нр ассоциированной гастродуоденальной болезнью и функциональной диспепсией.
4. Оценка частоты и спектра резистентности Нр к антибиотикам стандартной эрадикационной терапии у госпитализированных детей с Нр ассоциированной гастродуоденальной болезнью и функциональной диспепсией.

Научная новизна. Выявлена высокая частота Нр инфекции (70.6%) у госпитализированных детей с гастродуоденальной болезнью и функциональной диспепсией.

Определены клинические, эндоскопические и морфологические особенности госпитализированных детей с Нр ассоциированной гастродуоденальной болезнью и функциональной диспепсией. Установлен низкий уровень успешности эрадикации Нр (76.6%) после 10-дневной стандартной эрадикационной терапии у госпитализированных пациентов с Нр ассоциированной гастродуоденальной болезнью и функциональной диспепсией. Оценен спектр и уровень резистентности Нр к антибиотикам посредством посева биоптата слизисткой из антрального отдела желудка. Выявлена высокая резистентность выделенных штаммов к Кларитромицину (33.3%), Метронидазолу (73.3%), высокая чувствительность всех штаммов к Амоксицилину, и большинства штаммов к Нифурателу (93.3%) и Левофлоксацину (88.9%).

Практическая значимость. На основании полученных результатов о высокой частоте (70.6%) *Helicobacter pylori* инфекции у детей с возвратными болями в животе и диспепсическим синдромом рекомендовано проведение ЭГДС с биопсией при наличии длительных (более 2-х месяцев) симптомов регургитации и ночных абдоминальных болей, ввиду частой выявляемости у них эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

С учетом обнаруженного низкого уровня эрадикации Нр после стандартной эрадикационной терапии (76.6%) и высокого уровня полирезистентности (66.7%) Нр к антибиотикам, рекомендовано при ЭГДС проведение прицельной биопсии желудка с посевом биоптата и определением антибиотикорезистентности Нр, а также применение более длительной – 14 дневной стандартной Нр эрадикационной антибиотикотерапии с «максимальными» дозами антибиотиков, в соответствии с рекомендациями ESPGHAN по диагностике и ведению детей с Нр ассоциированными заболеваниями от 2016 года.

Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение клинического исследования у детей в Армении по оценке эффективности схем Нр эрадикационной терапии с использованием

(включением и/или заменой) альтернативных антибиотиков, к которым чувствительна Нр инфекция в регионе (в частности, Нифурател).

Апробация работы. Апробация работы состоялась на заседании Ученого совета Медицинского Комплекса «Арабкир» - Института здоровья детей и подростков (30 сентября 2022г). Материалы и результаты исследования были представлены и обсуждались на международных и национальных форумах: ежегодных научных конференциях ESPGHAN в 2017г в г.Праге (Чехия), в 2018г. в г. Женеве (Швейцария), в 2019г в г. Глазго (Великобритания), в 2021г в г. Копенгагене (Дания); конгрессах Объединенной организации европейской гастроэнтерологии (United European Gastroenterology) в 2018 и 2019г в г. Барселоне (Испания); летней международной школе ESPGHAN по гастроэнтерологии в 2018 году в г. Ереване (Армения). Работа отмечена в 2017, 2018, 2019 гг. стипендиями ESPGHAN (грантами) для молодых исследователей (Young Investigator Award) и в 2019г – Международной стипендией UEG (International Scholarship Award, 2019).

Основные положения диссертации представлены в 9 опубликованных научных работах (3 статьях и 6 тезисах).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 112 страницах текста, иллюстрирована 35 таблицами и 10 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, главы собственных исследований с 6 подглавами, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 121 источник (1 армяноязычный, 6 русскоязычных и 114 англоязычных).

Материалы и методы исследования

Клиническое моноцентровое исследование выполнено на базе Медицинского Комплекса «Арабкир» – Института Здоровья Детей и Подростков (научный руководитель проф. А.С. Бабоян), в сотрудничестве с Отделением гастроэнтерологии и нутрициологии Детской университетской клиники г. Цюриха, Швейцария (рук. проф. К. Брегер).

За период с ноября 2015 года по декабрь 2017 года были исследованы 230 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с повторными болями в животе и/или диспепсическими симптомами, госпитализированными в общепедиатрическое отделение (зав отд. К. Мирзабекян), с дальнейшим амбулаторным наблюдением со стороны гастроэнтерологической службы (рук. проф. Г. Амарян) МК «Арабкир» - ИЗДП.

Критерием включения пациентов в исследование были:

- Дети и подростки от 2-17 лет, средний возраст детей составил 9.2 ± 0.16 года, госпитализированные в общепедиатрическое отделение МК «Арабкир» - ИЗДП по поводу повторных эпизодов абдоминальных болей и диспепсии в течение 2 месяцев и направленные на эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в связи с обострением.

Критериями исключения были:

- Возраст до 2-х лет: в связи с большим многообразием в этой возрастной группе (в отличие от детей других возрастов) спектра заболеваний, вызывающих повторные боли в животе и диспепсию.

- Повторные боли в животе и симптомы диспепсии менее 2-х месяцев, которые чаще являются проявлениями острых заболеваний желудочно-кишечного тракта.

- Дети с Семейной средиземноморской лихорадкой (Периодической болезнью), Целиакией, которые также проявляются повторными болями в животе и диспепсией.

- Использование нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов протонной помпы за 2 недели до госпитализации, а также антибиотиков – за 4 недели до

госпитализации, что может способствовать ложноотрицательному результату инвазивных и неинвазивных тестов для выявления *Helicobacter pylori*.

С учетом вышеизложенных критериев 150 детей были включены в наше исследование. Распределение детей по возрастным группам и половому признаку представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Возрастная структура исследованных пациентов.

Возрастная группа	Дети с ГДБ		Дети с ФД	
	Число	%	Число	%
02-05 л	9	12.9	19	23.8
06-10 л	27	38.6	40	50.0
11-14 л	25	35.7	13	16.3
15-17 л	9	12.9	8	10.0
Всего	70	100	80	100

Из таблицы 1 видно, что большинство детей были школьного возраста (122 ребенка, 81.3%). Наименьшее число детей было представлено в возрастной группе от 15 до 17 лет (17 подростков, 22.9%).

Таблица 2.

Распределение исследованных пациентов по полу

Пол пациентов	Число детей	%
Мужской	70	46.7
Женский	80	53.3
Всего	150	100

Из таблицы 2 видно, что патология верхних отделов ЖКТ встречалась чаще у девочек, чем у мальчиков. Все исследованные пациенты были армянской национальности.

Диагноз Нр ассоциированной гастродуоденальной болезни ставился на основании анамнестических, клинико-лабораторных данных, ЭГДС и результатов гистологического исследования биоптатов желудка и ДПК. В данную группу были включены пациенты с болезнями желудка и двенадцатиперстной кишки, классифицированными согласно Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) под кодами К 25 - К 29. Диагноз функциональной диспепсии устанавливался в соответствии с Римскими критериями классификации функциональных заболеваний ЖКТ IV-го пересмотра (Jeffrey S. Et al., 2016) на основании наличия у пациентов диспепсического синдрома и/или рецидивирующих абдоминальных болей, а также отсутствия эрозивных или язвенных дефектов слизистой желудка и/или ДПК.

Всем детям в начале было проведено общеклиническое исследование: сбор жалоб, данных анамнезов жизни и заболевания, объективное обследование, ЭГДС с многоступенчатой биопсией слизистой. Сбор анамнестических данных проводился по специально разработанной карте, с учетом клинических данных (жалобы, анамнез заболевания, семейный анамнез), а также результатов исследований и лечения при предыдущих госпитализациях. Согласно международному протоколу по эндоскопическим исследованиям у детей в качестве начального этапа подготовки перед инвазивной процедурой ЭГДС с биопсией всем пациентам проводились клинические и биохимические исследования крови и определение коагулограммы. ЭГДС осуществлялась под общей анестезией эндоскопами Olympus GIF-XP170N и Olympus GIF-N170. После проведения ЭГДС пациент проводил 3-4 часа в операционном блоке, где, после полного пробуждения от медикаментозного сна, запрещалось пить и есть в течение ближайших 2-х часов.

Во время эндоскопии, согласно протоколу ESPGHAN, проводилась многоступенчатая биопсия слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): 2 биоптата из антрального отдела желудка, 1 биоптат из бульбарного отдела двенадцатиперстной кишки и 1 биоптат из дистальной части пищевода. Один из биоптатов желудка сразу после его взятия использовался для проведения быстрого уреазного теста на *Hp* с использованием тест-системы ХЕЛПИЛ®. После взятия биоптаты фиксировались в 10%-ом растворе нейтрального формалина и направлялись на гистологическое исследование в отделение патологической анатомии МК «Арабкир». Из него готовились двадцать серийных срезов толщиной 6 мкм и окрашивались гематоксилин-эозином и модифицированной окраской по Гимзе. Инфекция *Hp* диагностировалась на основании типичного появления бактерии в слое слизи, покрывающем слизистую оболочку желудка. Гистологическое исследование выполнялось в соответствии с обновленной Сиднейской системой 1996 года.

Второй биоптат из антрального отдела желудка помещался в специальную транспортную среду Portagerm и сразу после завершения сеанса эндоскопии направлялся в бактериологическую лабораторию МК «Арабкир». Посев биоптата осуществлялся в первые 2-4 часа после его поступления в лабораторию одновременно на *Hp* селективную среду (Chrom ID, Biomerieux, Франция) и 5% кровяной агар «Колумбия» (Biomerieux, Франция). Чашки агара инкубировались в микроаэробной среде (80%-90% N₂, 5%-10% CO₂, 5%-10% O₂) при температуре 35-37°C в течение 7-10 дней. В дальнейшем проводилась идентификация выделенных культур, определение их морфологических, тинкториальных свойств, чувствительности к антибиотикам методом дисковой диффузии (рисунок 1).

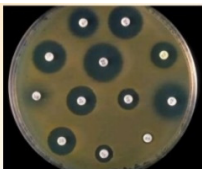


Рисунок 1. Определение антибиотикорезистентности методом дисковой диффузии.

В соответствии с протоколом ESPGHAN, диагноз хеликобактерной инфекции верифицировался на основании выявления *Hp* во время гистологического исследования и/или методом посева биоптатов. В случае подтверждения *Hp* инфекции пациенты получали стандартную эрадикационную терапию (Рабепразол, Амоксициллин, Метронидазол или Кларитромицин) в течение 10 дней. Через 6 недель после проведенной терапии оценивался уровень эрадикации посредством иммунохроматографического стул антиген теста (*Helicobacter pylori* Stool Ag test, CerTest). Указанный тест основан на принципе качественного иммунохроматографического анализа с помощью моноклональных антител для определения *Helicobacter pylori* в кале.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием различных современных методов статистики, рекомендуемых для медико-биологических исследований с использованием стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Epi info 7.2.4.0. Рассчитывались средняя арифметическая величина (*M*), стандартное отклонение (*SD*), ошибка средней величины (*m*). В таблицах и тексте диссертации средние значения представлены в виде $M \pm m$. Значимость различий в сравниваемых группах определялась с помощью различных вариантов критерия Стьюдента. Для оценки значимости различий применялся коэффициент *p*-value. Для качественных данных использовались

критерии соответствия Пирсона (χ^2) с поправкой Йетса. В случаях, когда ожидаемые величины были менее 5, применялся точный критерий Фишера (F, Fisher's exact test). Результаты оценивались как статистически достоверные при $p < 0.05$ или $F < 0.05$. Для оценки воздействия различных факторов были рассчитаны такие параметры, как отношение шансов (OR, Odds ratio) и относительный риск (RR, relative risk).

Обсуждение результатов

Helicobacter pylori относится к грамотрицательным микроаэрофильным бактериям, выявленным еще в мумиях, но впервые описанным в 1983 году Б. Маршаллом и Р. Уорреном в связи с хроническим гастритом и язвенной болезнью. Это открытие положило начало многочисленным исследованиям для расширения знаний и изучения этой бактерии.

Со стороны ESPGHAN и NASPGHAN совместно разработаны протоколы по ведению и лечению *H. pylori* инфекции, в которых подчеркивается необходимость их адаптации и в развивающихся странах с высоким уровнем инфицирования детей и подростков с учетом национальных и индивидуальных особенностей (Koletzko S. et al., 2011г, Nikola L. et al, 2016г).

Распространенность инфекции в детском возрасте высока и варьирует как от страны к стране, так и в том же географическом регионе. Независимо от диагностического теста распространенность инфекции *H. pylori* была значительно выше в странах с низким и средним уровнем дохода, чем в странах с высоким уровнем дохода ($p < 0.0001$) и у детей старшего возраста, чем у детей младшего возраста ($p < 0.0001$).

В географическом регионе Передней Азии и Закавказья распространенность *H. pylori* инфекции оценивается как высокая среди взрослого населения Грузии, достигая 84% в регионах с низким социально-экономическим статусом и 54% в регионах с высоким и средним социально-экономическим статусом. В Иране она достигает до 80%. Исследование, проведенное среди турецких детей, показало распространенность *H. pylori* у них до 47.2%.

Основной целью исследования явилось улучшение диагностики и лечения госпитализированных детей с *Helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной болезнью и функциональной диспепсией на основании определения их клинических, эндоскопических и морфологических особенностей, частоты *H. pylori* инфекции, уровня эрадикации после проведения стандартной эрадикационной терапии и спектра резистентности к антибиотикам.

Вначале нами исследовалась когорта больных с рецидивирующими болями в животе и/или диспепсией, из которых у 70.6% был выявлен *H. pylori*. Столь высокая распространенность *H. pylori* согласуется с данными литературы, указывающими на высокую частоту этой инфекции в странах со средним и низким уровнем дохода, к которым, в частности, относится и Армения.

H. pylori инфекция чаще выявлялась среди детей школьного возраста 6-17 лет (OR=2.54, 95% CI 1.09-5.93). Нечастая выявляемость *H. pylori* у подростков (11.3%) возможно, обусловлена более редкой госпитализацией пациентов этого возраста, или включением в исследование небольшого их числа в связи с предшествующим приемом ингибиторов протонной помпы перед поступлением в стационар.

По данным нашего исследования, *H. pylori* инфекция выявлялась чаще у пациентов мужского пола. Некоторые авторы приводят противоположные данные. Однако мета-анализ научных работ, изучающих значимость пола для *H. pylori* инфекции среди детского населения, не выявил определенной связи с полом детей (Catherine de Martel et al., 2006).

Как доказано, при внутрисемейной передаче наиболее часто инфекция передается от матери к ребенку, а наиболее важным является орально-оральный и фекально-оральный путь.

В нашей выборке у Нр(+) пациентов положительный семейный анамнез по заболеваниям ЖКТ был выявлен в 4.77 раз чаще, чем у Нр(-) больных ($p < 0.05$). При этом дети с Нр(+) указывали на наличие диспепсических жалоб у родственников 5.14 раза чаще, на наличие диагноза язвенной болезни – в 2.33 раза, гастродуоденитов – в 2.16 раз, а на новообразования желудка – в 1.23 раза.

По данным нашего исследования хеликобактерная инфекция в 1.06 раза чаще развивалась среди жителей регионов, чем столицы и в 1.71 раза чаще – среди жителей сельской местности, чем городской. Возможно, это обусловлено сравнительно низким уровнем дохода населения в регионах и, особенно в сельской местности.

В нашей выборке пациентов наиболее частыми симптомами в Нр(+) и Нр(-) группах больных были рецидивирующие абдоминалгии, рвота и регургитация, однако без достоверной разницы между частотой встречаемости большинства из указанных симптомов. Полученные данные соответствуют заключениям, полученным при изучении детей с рецидивирующими болями в животе в развитых странах, где при отсутствии «признаков опасности», боль, в основном, носит функциональный характер, независимо от Нр статуса. Однако следует отметить, что диспепсический синдром (в частности тошнота) встречался достоверно чаще у Нр(+) пациентов по сравнению с Нр(-) больными. Это, вероятно, обусловлено характерной для Нр(+) больных склонностью к гиперацидности и повышению интрагастрального/интрадуоденального давления.

Сравнительная оценка больных с Нр ассоциированной ГДБ и ФД показала, что сочетание рецидивирующих абдоминальных болей и диспепсического синдрома одинаково часто наблюдалось у детей с ГДБ и ФД ($OR = 1.42$, $p > 0.05$). В группе детей с ГДБ наиболее распространенными клиническими симптомами были: рецидивирующие абдоминалгии – у 49 (83.1%) детей, тошнота – у 35 (59.3%), рвота – у 18 (30.5%) и регургитация – у 16 (27.1%) больных (Таблица 3). Те же клинические симптомы наблюдались чаще всего и в группе пациентов с ФД: рецидивирующие абдоминалгии были у 38 (80.9%) детей, тошнота – у 25 (53.2%), рвота – у 11 (23.4%), и регургитация – у 6 (12.8%) больных. Ночные боли в животе чаще наблюдались у пациентов с эрозивной ГДБ ($OR = 2.99$, $F = 0.08$).

На регургитацию также значимо чаще указывали пациенты с ГДБ, по сравнению с ФД ($OR = 3.0$, $p < 0.05$).

Симптомы кровотечения из верхних отделов ЖКТ (рвота с примесью «кофейной гущи» и/или мелена), отмечались редко и были выявлены только у пациентов с ГДБ – с эрозивными гастритом, дуоденитом и язвенной болезнью. Частота встречаемости других клинических проявлений в указанных группах была почти одинаковая, без статистически значимой разницы между ними. Вышеуказанные клинические особенности, выявленные у пациентов с Нр ассоциированной ГДБ при сравнении их с ФД, вероятно, связаны с большей выраженностью хронического воспаления и развитием у них эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка и ДПК (Таблица 3).

При эндоскопии желудка у исследованных Нр(+) и Нр(-) пациентов, в обеих группах наиболее часто описывались поверхностные изменения и эрозии. При этом, менее выраженные (поверхностные) поражения слизистой достоверно часто встречались в группе Нр(-) детей, а более глубокие изменения по типу эрозий – в группе Нр(+) больных. Причем нодулярность и язвы слизистой желудка были отмечены только у Нр(+) пациентов. Нормальная слизистая желудка в группе Нр(-) детей наблюдалась в 3 раза чаще, чем у Нр(+) пациентов. По результатам наших исследований при ЭГДС поверхностные изменения слизистой ДПК, как и желудка, достоверно часто встречались у Нр(-) детей, а эрозивно-язвенное поражение слизистой ДПК – у Нр(+) больных.

Нами была выявлена также прямая корреляционная связь между выраженностью эндоскопических изменений слизистой желудка и ДПК между Нр(+) и Нр(-) пациентами. При этом следует отметить, что у Нр(-) детей коэффициент корреляции оказался выше, чем у Нр(+), что, возможно, связано с преимущественным поражением одного из верхних отделов ЖКТ в зависимости от места колонизации Нр.

При анализе эндоскопических данных у пациентов с Нр ассоциированной ГДБ, частота эрозивных и нодулярных изменений слизистой желудка соответственно в 13.5 и 6 раз превышала частоту язвенного поражения слизистой желудка. Частота же эрозивных изменений слизистой ДПК по сравнению с язвенным поражением ДПК у этих больных превышала в 6.3 раза, что соответствует данным литературы о том, что нодулярный гастрит и эрозивный дуоденит являются специфическими и патогномичными эндоскопическими признаками Нр ассоциированной патологии. Эрозивно-язвенные поражения слизистой ДПК у Нр(+) пациентов с ГДБ превалировали над таковыми слизистой желудка (OR=2.8, 95% CI 1.11-7.08, $p < 0.05$) (Таблица 4). Аналогичные данные были получены в ряде исследований, где эрозивно-язвенные изменения желудка у детей встречались реже, чем у взрослых (Hernández C. Et al., 2014). Это, вероятно, обусловлено менее длительной экспозицией слизистой верхних отделов к Нр и меньшей длительностью хронического воспалительного процесса у детей по сравнению со взрослыми.

Таблица 3

Клинические симптомы у пациентов с Нр ассоциированной гастродуоденальной болезнью и функциональной диспепсией

Симптомы	Все пациенты		Нодулярность/ эрозия/язва (ГДБ)		Нормальная слизистая/ поверхностные изменения (ФД)		OR	95% CI
	Число	%	Число	%	Число	%		
ВСЕГО	106	100	59	100	47	100		
Рецидивирующие абдоминалгии	87	82.1	49	83.1	38	80.9	1.16	0.43 - 3.14
Ночные боли в животе	13	12.3	10	16.9	3	6.4	2.99	0.77 - 11.57
Мелена	3	2.8	3	5.1	0	0.0	-	-
Тошнота	60	56.6	35	59.3	25	53.2	1.28	0.59 - 2.77
Рвота	29	27.4	18	30.5	11	23.4	1.44	0.6 - 3.45
Рвота с примесью крови	2	1.9	2	3.4	0	0	-	-
Дисфагия	1	0.9	0	0.0	1	2.1	-	-
Регургитация	24	22.6	18	30.5	6	12.8	3.0*	1.08 - 8.32
Изжога	16	15.1	10	16.9	6	12.8	1.40	0.47 - 4.15
Запоры	13	12.3	7	11.9	6	12.8	0.92	0.29 - 2.95
Неприятный запах изо рта	12	11.3	7	11.9	5	10.6	1.13	0.33 - 3.82

* - разница статистически значима ($p < 0.05$)

Эндоскопические изменения у пациентов с Нр ассоциированной гастродуоденальной болезнью и функциональной диспепсией

ЭГДС	Нр(+) ГДБ пациенты		Нр(+) ФД пациенты	
	Число	%	Число	%
ВСЕГО	59	100	47	100
Желудок				
Нормальная слизистая	0	0	4	8.5
Поверхностный гастрит	18	30.5	43	91.5
Нодулярный гастрит	12	20.3	0	0
Эрозивный гастрит	27	45.7	0	0
Язва желудка	2	3.4	0	0
ДПК				
Нормальная слизистая	0	0	5	10.6
Поверхностный дуоденит	8	13.5	42	89.4
Эрозивный дуоденит	44	74.6	0	0
Язва ДПК	7	11.9	0	0

Нр инфекция у детей проявляется развитием хронического активного или неактивного Нр ассоциированного гастрита и дуоденита. В группе Нр(+) пациентов по сравнению с Нр(-) детьми хронический неактивный гастрит выявлен достоверно чаще 80.2% ($p=0.002$). Хронический активный гастрит описан у 9.4%, достоверно чаще у Нр(+) больных ($p=0.014$). А в группе Нр(-) пациентов достоверно чаще описана нормальная слизистая желудка ($p<0.05$). В Нр(-) группе детей не выявлен ни хронический активный, ни острый гастрит, ни выраженные изменения со стороны слизистой желудка. У Нр(+) пациентов гистологически хронический неактивный дуоденит описывается достоверно чаще ($p=0.016$), чем у Нр(-) больных, у которых в основном отмечается неизменная, нормальная слизистая ДПК ($p=0.001$). Полученные нами результаты соответствуют данным литературы, свидетельствуя о том, что острое активное воспаление в желудке и ДПК у Нр(+) у детей менее выражено по сравнению со взрослыми, в то время как у детей преобладает хроническое воспаление (Nicolas K. et al., 2017).

Сравнительный анализ гистологических изменений слизистой желудка пациентов с Нр ассоциированной ГДБ и ФД показал, что в обеих группах больных преобладал хронический неактивный гастрит: 83.1% у пациентов с ГДБ и 76.6% - с ФД. Хронический активный гастрит у детей с ГДБ наблюдался в 3.5 раза чаще: 13.5% против 4.2% с ФД. В то же время, нормальная слизистая у пациентов с ФД выявлялась в 5.6 раз достоверно чаще ($F=0.01$) (Таблица 5). Это, возможно, связано с более слабой выраженностью воспалительного процесса, либо его отсутствием в слизистой у детей с ФД, а также большей обсемененностью Нр и выраженностью воспаления у пациентов с ГДБ.

Выраженные гистологические изменения по типу метаплазии, дисплазии и атрофии слизистой желудка у Нр(+) пациентов обнаружены у 9.4% детей. Чаще всего статистически достоверно отмечалась атрофия 4.7%, несколько реже - дисплазия и метаплазия (соответственно, 2.8% и 1.9%), и только у Нр(+) больных. Это, совпадает с данными литературы возможно, указывая на способность Нр вызывать выраженные гистологические изменения, не только у взрослых, но и у детей.

Выраженные изменения слизистой ДПК среди Нр(+) и Нр(-) пациентов были представлены почти с одинаковой частотой, причем в обеих группах преобладает метаплазия: (7.5%) и (6.8%) соответственно.

Сравнительный анализ морфологических изменений слизистой пациентов с ГДБ и ФД показал, что у больных с ГДБ чаще наблюдалась атрофия слизистой желудка в отличие от

пациентов с ФД, где чаще описывалась метаплазия и дисплазия слизистой желудка. Тем не менее, в обеих группах пациентов преобладала метаплазия слизистой ДПК, причем у детей с ГДБ ее частота была выше ($F > 0.05$) (Таблица 6). Наши данные согласуются с данными литературы, где атрофия, метаплазия и дисплазия слизистой желудка и ДПК у детей встречаются реже, чем у взрослых, и описываются чаще у Нр(+) пациентов, а злокачественные новообразования у детей крайне редки.

Таблица 5
Сравнительная оценка морфологических изменений у пациентов с Нр ассоциированной гастродуоденальной болезнью и функциональной диспепсией

ЭГДС	Нр(+) ГДБ		Нр(+) ФД		OR	95% CI
	Число детей	%	Число детей	%		
ВСЕГО	59	100	47	100		
Желудок						
Нормальная слизистая	2	3.4	9	19.1	0.15**	0.03 – 0.73
Хронический неактивный гастрит	49	83.1	36	76.6	1.5	0.58 – 3.91
Хронический активный гастрит	8	13.5	2	4.2	3.53	0.71 – 17.49
ДПК						
Нормальная слизистая	18	30.5	28	59.6	0.3*	0.13 – 0.67
Хронический неактивный дуоденит	34	57.6	15	31.9	2.9*	1.3 – 6.47
Хронический активный дуоденит	4	6.7	3	6.4	1.07	0.23 – 5.03
Острый дуоденит	3	5.1	1	2.1	2.46	0.25 – 24.45

* - разница статистически значима ($p < 0.05$)

** - разница статистически значима ($F < 0.05$)

Таблица 6
Сравнительная оценка морфологических изменений у пациентов с Нр ассоциированной гастродуоденальной болезнью и функциональной диспепсией

Морфологические изменения	Нр(+) ГДБ пациенты		Нр(+) ФД пациенты	
	Число	%	Число	%
ВСЕГО	59	100	47	100
Желудок				
Метаплазия	0	0	2	4.2
Дисплазия	1	1.7	2	4.2
Атрофия	4	6.7	1	2.1
ДПК				
Метаплазия	8	13.6	2	2.1
Дисплазия	1	1.7	0	0
Атрофия	0	0	0	0

Следующей важной особенностью, отмеченной в процессе выполнения работы, была высокая, чем предполагалась, частота рефлюкс – эзофагита. Роль *Helicobacter pylori* в развитии рефлюкс-эзофагита до конца не уточнена. В педиатрической популяции данные о взаимосвязи между Нр инфекцией и ГЭРБ / рефлюкс-эзофагитом ограничены. Имеющиеся исследования, в основном, указывают на то, что Нр может усугублять симптомы рефлюкс-эзофагита у детей, а эрадикация Нр не играет существенной роли в динамике симптомов ГЭРБ / рефлюкс-эзофагита.

На основании эндоскопических и/или гистологических изменений слизистой пищевода рефлюкс-эзофагит диагностирован у 36 пациентов из исследуемых 150. В группе Нр(+) пациентов рефлюкс-эзофагит встречался чаще, чем в Нр(-) группе: 26.4% против 18.2% (OR = 1.6, $p = 0.15$). У Нр(+) пациентов с рецидивирующими болями в животе и диспепсией рефлюкс-

эзофагиты чаще всего встречались в возрастных группах детей 15-17 лет и 2-5 лет с частотой 58.3% и 46.7% соответственно. У Нр(-) больных - рефлюкс-эзофагиты чаще наблюдались в возрастных подгруппах пациентов 2-5 лет и 11-14 лет, где частота составила 30.8% и 28.6% соответственно. Сравнительный анализ клинических проявлений пациентов с рецидивирующими болями в животе / диспепсией и рефлюкс-эзофагитом показал, что при одинаковой частоте рецидивирующих абдоминалгий в обеих группах, частота встречаемости регургитаций была выше у Нр(-) пациентов, а тошнота – достоверно чаще указывалась Нр(+) пациентами (OR=6.1, F<0.05).

При ЭГДС исследовании пациентов визуальные изменения слизистой пищевода были обнаружены у 9 из 36 пациентов, причем в группе Нр(-) детей гораздо чаще, чем в группе Нр(+) детей (OR=2.2, F>0.05). У большинства (80.6%) пациентов рефлюкс-эзофагит был диагностирован на основании результатов гистологического исследования биоптатов из пищевода. У Нр(+) пациентов с рефлюкс-эзофагитом изменения слизистой пищевода при гистологическом исследовании были выявлены у 82.1% пациентов и, основном, были представлены в виде хронического эзофагита (78.6%). Наличие одновременно эндоскопических и гистологических изменений слизистой пищевода у Нр(+) пациентов с рефлюкс-эзофагитом было выявлено у 26.1%. У Нр(-) пациентов с рефлюкс-эзофагитом гистологические изменения слизистой пищевода были описаны у 75% пациентов, в основном в виде хронического эзофагита (67.5%), у 25% больных гистологических изменений слизистой пищевода выявлено не было. Следует отметить, что одновременно и эндоскопические, и гистологические изменения слизистой пищевода у Нр(-) детей с рефлюкс-эзофагитом отмечались лишь у 16.7% пациентов.

Корреляционный анализ между степенью гистологических изменений слизистой желудка и пищевода у Нр(+) пациентов с рефлюкс-эзофагитом показал слабую положительную корреляцию (коэффициент $k=0.14$), что, однако, не согласуется с данными корреляционного анализа эндоскопических изменений. В целом, по данным литературы эндоскопическая картина слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у детей плохо коррелирует с гистологическим диагнозом, что, свидетельствует о необходимости проведения рутинной биопсии во время эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей независимо от внешнего вида слизистой оболочки.

В исследованной нами выборке пациентов с Нр ассоциированной ГДБ ЯБ была диагностирована у 8.9% обследованных детей. У большинства пациентов с ЯБ нами были выявлены свежие язвы ДПК. Язвы желудка (на большой кривизне) были лишь у 2-х пациентов (22.2%), у остальных 7 (77.8%) описывались язвы ДПК.

Частота ЯБ у детей в Европе составляет 12.3%, причем чаще наблюдаясь у эмигрантов из России (35% всех европейских детей с ЯБ). По нашим данным, частота ЯБ в исследованной когорте госпитализированных больных с Нр ассоциированной ГДБ сравнима с европейскими данным, что может быть также обусловлено исключением из исследования некоторых пациентов с ЯБ в связи с приемом ими ИПП до госпитализации. ЯБ у наших пациентов манифестировала в основном во второй декаде жизни. Это совпадает с данными литературы как из Европейских, так и из развивающихся стран, где ЯБ диагностируется в основном после 10 лет жизни [Kato S. et al, 2004; Lucia P. et al 2010]. ЯБ в нашей выборке пациентов наблюдалась, в основном, у мальчиков. В различных источниках литературы было описано как преобладание случаев язв ДПК, так и одинаково частая диагностика как ЯБ желудка, так и ДПК. Характерные для ЯБ ночные абдоминальные боли отмечались у трети исследованных пациентов с ЯБ (33.3%), согласно данным литературы, может является одним из проявлений эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ. В нашей выборке пациентов, осложненное течение ЯБ было

отмечено у 33.3% пациентов: кровотечение из ЖКТ у 22.2% с ЯБ желудка и деформация ДПК 11.1% у пациента с ЯБ ДПК. Согласно литературным данным, осложненное течение ЯБ у детей встречается достаточно редко: кровотечения из язвы ДПК до 2%, стенозирование бульбодуоденального отдела — до 0.5%, только 4% случаев язвенной болезни желудка у них имеют осложненное течение. Гистологические изменения слизистой желудка и ДПК были более выраженными у пациентов с ЯБ ДПК, по типу хронического активного гастрита с наличием эрозии в биоптате, острого дуоденита с признаками метаплазии слизистой ДПК, хронического активного дуоденита с признаками эрозии в биоптате ДПК. Из вышеизложенного можно сделать вывод, что у пациентов с ЯБ ДПК по сравнению с ЯБ желудка патологический процесс как в желудке, так и особенно в ДПК носил более агрессивный характер.

Как доказано, неуспешная эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* в обычной практике, часто связана с неправильным выбором схемы лечения, плохой приверженностью и резистентностью к противомикробным препаратам. Считается, что первичный показатель успешности эрадикации должен составлять более 90% (Koletzko S. et al., 2011г, Nikola L. et al, 2016г). Таким образом, сравнительный анализ является необходимостью для оценки местных показателей предписанных схем лечения и минимизации риска неуспешности лечения, что имеет особое значение в регионах и странах, где тестирование чувствительности к противомикробным препаратам недоступно.

В нашем исследовании госпитализированные пациенты с Нр ассоциированной ГДБ и ФД получили 10 дневную трехкомпонентную схему лечения. Уровень эрадикации у них был низок и составил 76.6%. Принимая во внимание также полученную в исследованной выборке больных относительно низкую успешность кларитромицин содержащей эрадикационной терапии (73%<90%), можно заключить, что резистентность Нр к кларитромицину у госпитализированных армянских детей с ГДБ и ФД достаточно высока и превышает 15%.

Сравнительный анализ клинических симптомов до и после лечения в группах пациентов с успешной и неуспешной эрадикацией выявил следующее. В группе больных с успешной эрадикацией после завершения курса терапии полностью прекратились жалобы на ночные абдоминалгии, дисфагию и мелену. У большинства пациентов исчезли рецидивирующие абдоминалгии, тошнота, рвота, регургитация, изжога и запоры. При этом плохой запах изо рта сохранился у 75% больных, предъявлявших данную жалобу до лечения.

В группе больных с неуспешной эрадикацией после окончания курса лечения полностью прекратились жалобы на регургитацию, изжогу и запоры, ночные абдоминалгии, мелену и дисфагию, несмотря на сохранение Нр (Таблица 7).

Таким образом, у пациентов с Нр ассоциированной ГДБ и ФД с успешной и неуспешной эрадикацией достоверной разницы касательно улучшения клинических симптомов не было установлено. Это совпадает с данными ESPGHAN (2016г) о значительном клиническом улучшении после Нр эрадикации только у пациентов с Нр ассоциированной язвенной болезнью.

Сравнительный анализ клинических и эндоскопических проявлений у исследованных детей с ГДБ и ФД показал, что достоверными прогностическими факторами успешности проведения эрадикационной терапии являлось наличие до лечения ночных абдоминалгий (RR=1.41, 95% CI 1.15-1.72), а также выявленные при ЭГДС невыраженные изменения слизистой желудка.

Наличие эрозивно-язвенных изменений при эндоскопическом исследовании желудка являлось достоверно неблагоприятным прогностическим фактором, снижающим эффективность эрадикационной терапии (Таблица 8).

Таблица 7

Сравнительный анализ клинических проявлений у пациентов с успешной и неуспешной эрадикацией *Нр до* и после лечения

Симптомы	Пациенты с успешной эрадикацией N=36			Пациенты с неуспешной эрадикацией N=11		
	До лечения	После лечения	% успеха	До лечения	После лечения	% успеха
Рец. абд. боли	32	9	71.9	10	3	70.0
Ночн. абд. боли	9	0	100.0	0	0	-
Мелена	1	0	100.0	0	0	-
Тошнота	22	5	77.3	6	1	83.3
Рвота	11	1	90.9	4	1	75.0
Дисфагия	1	0	100.0	0	0	-
Регургитация	8	1	87.5	2	0	100.0
Изжога	4	1	75.0	1	0	100.0
Непр. запах изо рта	4	3	25.0	0	0	-
Запоры	6	2	66.7	2	0	100.0

Таблица 8

Сравнительный анализ эндоскопических изменений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта (до начала терапии) у пациентов с успешной и неуспешной эрадикацией

ЭГДС	Пациенты с успешной эрадикацией		Пациенты с неуспешной эрадикацией		OR	95% CI
	Число N=36	% 100	Число N=11	% 100%		
ВСЕГО						
Пищевод						
Норм. слизистая	33	91.7	10	90.9	1.10	0.1 - 11.78
Пов. изменения	3	8.3	1	9.1	0.91	0.08 - 9.75
Эрозии	0	0.0	0	0.0	-	-
Желудок						
Норм. слизистая	1	2.8	0	0.0	-	-
Пов. изменения	23	63.9	2	18.2	7.96*	1.49 - 42.55
Нодулярность	3	8.3	1	9.1	0.91	0.08 - 9.75
Эрозии	8	22.2	7	63.6	0.16*	0.04 - 0.69
Язвы	1	2.8	1	9.1	0.29	0.02 - 5.06
ДПК						
Норм. слизистая	2	5.6	0	0.0	-	-
Пов. изменения	17	47.2	3	27.3	2.39	0.54 - 10.49
Эрозии	17	47.2	7	63.6	0.51	0.13 - 2.05
Язвы	0	0.0	1	9.1	-	-

* разница статистически значима ($F < 0.05$)

У исследованных 15 больных удалось определить чувствительность к 6 антибиотикам выделенных при посеве биоптата штаммов *Нр*: кларитромицину, метронидазолу, амоксициллину, левофлоксацину, нифурателу и тетрациклину.

Все выделенные штаммы оказались чувствительными к амоксициллину. Большинство штаммов также были чувствительны к действию левофлоксацина и нифуратела: 93.3% и 88.9% соответственно. Однако одна треть штаммов оказалась устойчивой к кларитромицину (33.3%). К тетрациклину были резистентны более половины (53.3%) выделенных штаммов. Наибольшая устойчивость была отмечена к метронидазолу – 73.3% штаммов (Таблица 9). Полирезистентными оказались 66.7% выделенных штаммов (10 из 15). При этом большинство из них (8 из 10

штаммов) были резистентны к 2 антибиотикам, 4 штамма проявили монорезистентность (преимущественно к метронидазолу), 2 штамма – оказались устойчивыми сразу к 3 антибиотикам. Чувствительность ко всем антибиотикам была выявлена лишь у одного штамма.

Таблица 9

Чувствительность *Helicobacter pylori* к антибиотикам у пациентов с Нр ассоциированной ГДБ и ФД

Антибиотик	Количество посевов	Резистентные штаммы	% резистентных штаммов
CLA	15	5	33.3
METRO	15	11	73.3
AMOX	15	0	0
LEVO	15	1	6.7
NIFUR	9	1	11.1
TETRA	15	8	53.3

Следует отметить, что методика посева биоптатов с целью высева Нр, и последующего определения чувствительности выделенного штамма к антибиотикам, является достаточно сложной, требующей использование специализированной техники и навыков. Нр и другие виды *Helicobacter* считаются прихотливыми микроорганизмами, которые трудно изолировать и размножить. Критическими параметрами для их оптимального роста являются температура, напряжение кислорода, место взятия биоптата, плотность бактерий в биоптате, контаминация другими микроорганизмами. Однако, даже если теоретически никаких проблем выявить не удастся, часто установление исходной культуры может быть затруднено, т.к. нередко, не укоренившиеся культуры теряют жизнеспособность. Вышеизложенным, по-видимому, обусловлена немногочисленность полученных нами «удачных» высевок Нр. Принимая во внимание представленную относительно небольшую выборку наших пациентов с антибиотикограммой, заключения в этой части исследования были сделаны с «определенной долей осторожности». Тем не менее, обобщая полученные результаты, следует отметить, что выявленная высокая степень резистентности к кларитромицину (33.3% резистентных штаммов), и низкий уровень успешности эрадикационной терапии (76.6%, т.е. < 90%), указывают на высокую степень резистентности Нр к кларитромицину (то есть более 15%) у госпитализированных армянских детей. Согласно результатам некоторых исследований, резистентность к одному из антибиотиков не является единственным ключевым фактором для успешности эрадикации. Полученные нами данные согласуются с последними рекомендациями ESPGHAN 2016 года о необходимости использования более длительной (14 дневной) схемы стандартной антибиотикотерапии с «максимальными» дозами антибиотиков, а также применения висмут содержащих эрадикационных схем или альтернативных антибиотиков, к которым чувствителен Нр в данном регионе.

ВЫВОДЫ

1. Частота Нр инфекции у госпитализированных детей с рецидивирующими болями в животе и диспепсическим синдромом составляет 70.6%. Среди пациентов с гастродуоденальной болезнью (ГДБ) она равна 84.3%, с функциональной диспепсией (ФД) – 58.7%.
2. У госпитализированных пациентов с Нр ассоциированной ГДБ и ФД
 - наиболее часто встречается сочетание диспепсического синдрома и рецидивирующих абдоминальных болей (у 57.6% и 49% соответственно). При ГДБ из диспепсических симптомов преобладает регургитация ($p < 0.05$), а ночные абдоминалгии выявляются в 3 раза чаще у больных с эрозивными поражениями.

- эндоскопические изменения слизистой желудка и ДПК выявляются у большинства пациентов с ГДБ, в основном, по типу эрозивно-язвенного дуоденита (74.6%), преобладающего над поверхностным и нодулярным гастритом. У пациентов с ФД эндоскопически, в основном, определяются либо поверхностные изменения слизистой желудка и ДПК (91.5% и 89.4%), либо визуально нормальная слизистая.
 - при морфологическом исследовании слизистой желудка детей с ГДБ в 3.2 раза чаще, чем при ФД, выявляются хронический активный гастрит, а также выраженные гистологические изменения слизистой, с превалированием атрофии (6.7%) при эрозивных поражениях. У пациентов с ФД значимо чаще, чем при ГДБ, выявляется нормальная слизистая желудка, однако отмечаются также случаи метаплазии и дисплазии слизистой (в 4.2% и 4.2% соответственно) даже при отсутствии выраженных эндоскопических изменений.
 - при морфологическом исследовании слизистой ДПК у пациентов с ГДБ по сравнению с ФД чаще ($p < 0.05$) выявляется хронический неактивный дуоденит и выраженные гистологические изменения слизистой по типу метаплазии.
3. Язвенная болезнь диагностируется у 8.5% госпитализированных детей с Нр ассоциированной ГДБ, в основном, старше 8 лет, с преимущественной локализацией язв в ДПК, а также осложненным течением болезни у одной трети пациентов.
 4. У госпитализированных пациентов с Нр ассоциированной ГДБ и ФД, чаще, чем предполагалось, встречается рефлюкс-эзофагит (26.4%), в основном среди подростков 15-17 лет (58.3%).
 5. Уровень успешности эрадикации Нр после стандартной эрадикационной терапии у госпитализированных пациентов с Нр ассоциированной ГДБ и ФД относительно низкий и составляет 76.6% (<90%).
 6. Прогностически благоприятными факторами для успешности эрадикационной терапии госпитализированных детей с Нр ассоциированной ГДБ и ФД являются клинически наличие до лечения ночных абдоминалгий и невыраженных изменений слизистой желудка при эндоскопии. Неблагоприятным прогностическим фактором, снижающим эффективность эрадикационной терапии, являются эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка.
 7. У госпитализированных детей с Нр ассоциированной ГДБ и ФД выявлена высокая частота резистентности Нр к антибиотикам: к кларитромицину – у 33.3%, и к метронидазолу – у 73.3% штаммов; полирезистентность наблюдается у 66.7% штаммов. Высокая частота чувствительности Нр отмечена: к амоксицилину – у 100% выделенных штаммов, к левофлоксацину и нифурателу – у большинства (93.3% и 88.9% соответственно) штаммов.

Список опубликованных работ по диссертации

1. T. Shahinyan, G. Amaryan, Ch. Braegger, Reflux Esophagitis in Helicobacter pylori Positive and Negative Armenian Children with Recurrent Abdominal pain and Dyspepsia, Հայաստանի բժշկագիտություն, 2020, №3, 85-89.
2. T. Shahinyan, Effectiveness of standard triple eradication treatment in Armenian children with Helicobacter pylori associated gastroduodenal disease and functional dyspepsia, Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, 2020, №30, 13-16
3. T. Shahinyan, G. Amaryan, A. Tadevosyan, Ch. Braegger, Clinical, endoscopic, and histological characteristics of Helicobacter pylori positive and negative Armenian children

with recurrent abdominal pain and/or dyspepsia, Georgian Medical News, № 3 (324) 2022, 71-78

4. T. Shahinyan, G. Amaryan, A. Tadevosyan, Ch. Braegger, Helicobacter pylori antibiotic resistance in Armenian children: preliminary data, Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, Vol. 64, Supplement 1, page 569, April 2017
5. T. Shahinyan, G. Amaryan, M. Hovsepian, Ch. Braegger, High rate of Helicobacter pylori antibiotic resistance in Armenian children with gastroduodenal disease, United European Gastroenterology Journal 5 (5S), Volume 5, Supplement 1, October 2017, A389
6. T. Shahinyan, G. Amaryan, A. Sanamyan, Ch. Braegger, Histological Changes of Helicobacter pylori associated gastroduodenal disease and dyspepsia in Armenian children, Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, Vol. 66, Supplement 2, April 2018, page 618
7. T. Shahinyan, G. Amaryan, Ch. Braegger Effectiveness of Helicobacter pylori eradication standard triple therapy in Armenian children with gastroduodenal disease and functional dyspepsia, Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, Volume 68, Supplement 1, May 2019, page 675
8. T. Shahinyan, G. Amaryan, Ch. Braegger, Clinical, endoscopic and histological characteristics of Armenian children with recurrent abdominal pain and dyspepsia, United European Gastroenterology Journal, Volume 7, October 2019, page 463
9. T. Shahinyan, G. Amaryan, Ch. Braegger, Peculiarities of the reflux esophagitis in Helicobacter pylori positive and negative Armenian children with recurrent abdominal pain and dyspepsia, Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, Volume 74, Supplement 2, June 2022, page 631

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВОЖКТ) с биопсией слизистой показано пациентам с длительной (более 3-х месяцев) регургитацией и ночными болями в животе в связи с достоверно высокой частотой выявляемости у них Нр и эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и/или ДПК
2. В соответствии с рекомендациями ESPGHAN, при ЭГДС показано проведение многоступенчатой биопсии слизистой оболочки желудка, ДПК и пищевода, в том числе при наличии визуально нормальной слизистой оболочки, в связи с возможным выявлением выраженных гистологических поражений при неизменной слизистой, а также нередкими случаями морфологически подтвержденного рефлюкс-эзофагита.
3. Уровень успешности эрадикации после стандартной эрадикационной терапии у госпитализированных пациентов с Нр ассоциированной gastroduodenальной болезнью и функциональной диспепсией в Армении низок 76.6%, что возможно обусловлено выявленным высоким уровнем резистентности Нр к антибиотикам стандартной схемы эрадикационной терапии и обосновывает необходимость биопсии слизистой желудка с последующим его посевом и определением спектра антибиотикорезистентности Нр.

Helicobacter pylori համակցված գաստրոդոզենալ հիվանդությամբ և ֆունկցիոնալ դիսպեպսիայով հոսպիտալացված երեխաների կլինիկական, էնդոսկոպիկ, մորֆոլոգիական առանձնահատկությունները և Helicobacter pylori կայունությունը հակաբիոտիկների նկատմամբ

Ամփոփում

Տաթևիկ Շահինյան

Helicobacter pylori (Hp) վարակը աղետամոռաբային տրակտի վերին հատվածների բորբոքային հիվանդությունների (գաստրիտ, դուոդենիտ, տասներկուամտյա աղու խոց) և չարորակ նորագոյացությունների (աղետոկարցինոմա, լորձաթաղանթի հետ համակցված T-բջջային լիմֆոմա, առաջնային B-բջջային լիմֆոմա) հիմնական պատճառներից մեկն է:

Ի տարբերություն մեծահասակների, բոլոր տարիքի երեխաների մոտ Hp վարակը դրսևորվում է հիմնականում գաստրիտի և դուոդենիտի (90-95%) ձևով: Ավելի քիչ տարածված է խոցային հիվանդությունը, որի հաճախականությունը 12 տարեկանից բարձր դեռահասների շրջանում հասնում է 10%-ի, իսկ մինչև 12 տարեկան երեխաների մոտ՝ 5%-ի: Միևնույն ժամանակ, այս վարակի հետ կապված նորագոյացությունները չափազանց հազվադեպ են մանկական տարիքում: Որոշ հեղինակների կարծիքով, մի շարք զարգացող երկրներում երեխաների մոտ Hp վարակի վիրուլենտ ձևերի բարձր հաճախականությունը կարող է լինել չափահաս բնակչության մոտ ստամոքսի բացկների տարածվածությանը նպաստող գործոններից մեկը:

Աշխատանքի նպատակն է բարելավել Helicobacter pylori համակցված գաստրոդոզենալ հիվանդությամբ և ֆունկցիոնալ դիսպեպսիայով հոսպիտալացված երեխաների ախտորոշումն և բուժումը, հիմք ընդունելով նրանց կլինիկական, էնդոսկոպիկ և մորֆոլոգիական առանձնահատկությունների ուսումնասիրությունը, որոշելով Hp վարակի հաճախականությունը, էռադիկացիայի մակարդակը ստանդարտ բուժումից հետո և հակաբիոտիկների հանդեպ կայունության սպեկտրը:

Աշխատանքը հիմնված է կրկնվող որովակնացավով և/կամ դիսպեպտիկ ախտանիշներով 230 հիվանդի կոմպլեքսային կլինիկական, էնդոսկոպիկ, հյուսվածաբանական ուսումնասիրման վրա: Հիվանդները հոսպիտալացվել և հետազոտվել են «Արարկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ ընդհանուր մանկաբուժական բաժանմունքում և ամբուլատոր շարունակել են հսկվել-գաստրոէնտերոլոգիական ծառայության ներքո 2015-2017 թթ: Աշխատանքը իրականացվել է համատեղ Տյուրիխի մանկական համալսարանական հիվանդանոցի գաստրոէնտերոլոգիայի և սնուցաբանության բաժանմունքի հետ: Ներառման և բացառման չափանիշների հիման վրա արդյունքում հետազոտության մեջ ընդգրկվել է 150 երեխա (2-ից մինչև 17 տարեկան, միջին տարիքը 9.2 ± 0.16 տ, 70 տղա, 80 աղջիկ):

Կրկնվող որովացավով և դիսպեպտիկ համախտանիշով հոսպիտալացված երեխաների շրջանում Hp վարակի հաճախականությունը կազմում է 70.6%: Գաստրոդոզենալ հիվանդությամբ (ԳԴՀ) հիվանդների մոտ այն հասնում է 84.3%, ֆունկցիոնալ դիսպեպսիայով (ՖԴ)՝ 58.7%:

Hp համակցված ԳԴՀ -ով և ՖԴ-ով հոսպիտալացված երեխաների շրջանում հիմնականում գերակշռում է դիսպեպսիայի և կրկնվող որովայնացավի համակցությունը (համապատասխանաբար 57.6% և 49%):

ԳԴՀ-ով հիվանդների մոտ դիսպեպտիկ ախտանշաններից գերակշռում է հետոսքը (ոեզուրդիտացիան) ($p < 0.05$), իսկ գիշերային որովայնցավը 3 անգամ ավելի հաճախ է հանդիպում էրոզիվ ախտահարումներով հիվանդների շրջանում: Էնդոսկոպիկ հետազոտության միջոցով ստամոքսի և ՏՄԱ լորձաթաղանթի փոփոխությունները հայտնաբերվում են ԳԴՀ-ով հիվանդների մեծամասնության մոտ՝ հիմնականում էրոզիվ-խոցային դուոդենիտի ձևով (74.6%), որը գերակշռում է մակերեսային և նոդուլյար գաստրիտի համեմատ: ՖԴ-ով հիվանդների շրջանում էնդոսկոպիկ եղանակով հայտնաբերվում են հիմնականում ստամոքսի լորձաթաղանթի և

տասներկու մատնյա աղու մակերեսային փոփոխություններ (91.5% և 89.4%), կամ տեսանելի նորմալ լորձաթաղանթ: ԳԴՀ-ով հիվանդ երեխաների ստամոքսի լորձաթաղանթի մորֆոլոգիական քննության ժամանակ 3.2 անգամ ավելի հաճախ, քան ՖԴ-ով հիվանդների շրջանում, հայտնաբերվում է բրոնխի ակտիվ գաստրիտը, ինչպես նաև լորձաթաղանթի արտահայտված հյուսվածաբանական փոփոխություններ՝ մասնավորապես էրոզիվ ախտահարումների դեպքում- ատրոֆիայի գերակշռումով (6.7%):

ՖԴ-ով հիվանդների շրջանում ստամոքսի նորմալ լորձաթաղանթը նկարագրվում է հավասարի ավելի հաճախ, քան ԳԴՀ դեպքում: Սակայն հանդիպում են նաև ստամոքսի լորձաթաղանթի մետապլազիայի և դիսպլազիայի դեպքեր (համապատասխանաբար 4.2% և 4.2%) նույնիսկ տեսանելի էնդոսկոպիկ փոփոխությունների բացակայության դեպքում:

Տասներկու մատնյա աղու լորձաթաղանթի հյուսվածաբանական հետազոտությամբ ԳԴՀ-ով հիվանդների մոտ, համեմատած ՖԴ-հիվանդների հետ ավելի հաճախ ($p < 0.05$) բացահայտվում է քրոնիկ ոչ ակտիվ դուոդենիտ և լորձաթաղանթի արտահայտված հյուսվածաբանական փոփոխություններ՝ մետապլազիայի ձևով:

խոցային հիվանդությունը ախտորոշվում է հոսպիտալացված երեխաների 8.5%-ի մոտ, հիմնականում 8 տարեկանից բարձր պացիենտների, շրջանում, խոցերի գերակշռող տեղայնացմամբ տասներկու մատնյա աղում, և հիվանդների մեկ երրորդի մոտ հիվանդությունը ունենում է բարդացած ընթացք:

Իր համակցված ԳԴՀ-ով և ՖԴ-ով հոսպիտալացված հիվանդների մոտ ռեֆյուքս էզոֆագիտը հանդիպում է սպասվածից ավելի հաճախ՝ 26.4% մոտ, հիմնականում 15-17 տարեկան դեռահասների շրջանում (58.3%):

Իր-ի էրադիկացիոն բուժման հաջողության մակարդակը ԳԴՀ-ով և ՖԴ-ով հոսպիտալացված հիվանդների շրջանում ցածր է և կազմում է 76.6% ($< 90\%$): Իր-համակցված ԳԴՀ-ով և ՖԴ-ով հոսպիտալացված երեխաների էրադիկացիոն թերապիայի հաջողության համար պրոզնոստիկ բարենպաստ գործոններն են հանդիսանում՝ գիշերային որովայնացավի առկայությունը մինչև բուժման սկսելը և ստամոքսի լորձաթաղանթի չարտահայտված փոփոխությունները ըստ ԷԳԴՍ-ի տվյալների: Էրադիկացիոն բուժման արդյունավետությունը նվազեցնող, անբարենպաստ պրոզնոստիկ գործոն կարելի է համարել էնդոսկոպիայով հայտնաբերված ստամոքսի լորձաթաղանթի էրոզիվ և խոցային փոփոխությունները:

Իր համակցված ԳԴՀ-ով և ՖԴ-ով հոսպիտալացված երեխաների շրջանում հայտնաբերվել է հակաբիոտիկների նկատմամբ Իր-ի կայունության բարձր հաճախականություն. մասնավորապես շտամների 33.3% մոտ կլարիտրոմիցինի և 73.3% մոտ մետրոնիդազոլի նկատմամբ, շտամների 66.7% մոտ նկատվում է կայունություն մի քանի հակաբիոտիկների նկատմամբ: Հայտնաբերվել է Իր-ի բարձր զգայունության ամոքսիցիլինի նկատմամբ՝ մեկուսացված շտամների 100% մոտ, լևոֆլոքսասինի և նիֆուրատելի նկատմամբ՝ շտամների մեծամասնության մոտ (93.3% և 88.9%, համապատասխանաբար):

Հիմնվելով կրկնվող որովայնացավով և դիսպեպսիայով երեխաների շրջանում *Helicobacter pylori* վարակի հայտնաբերված բարձր հաճախականության (70.6%) տվյալների վրա, խորհուրդ է տրվում կատարել էնդոսկոպիա երկարատև (ավելի քան 2 ամիս) ռեզուրգիտացիայի և գիշերային որովայնացավի զանգասների դեպքում: Ռուտին բիոպսիան ցուցված է նաև էնդոսկոպիկ արտահայտված փոփոխությունների բացակայության դեպքում: Հիմնվելով ստանդարտ բուժումից հետո ստացված էրադիկացիայի մակարդակի ցածր ցուցանիշի վրա և հաշվի առնելով ESPGHAN կողմից (2016) ուղեցույցը, նպատակահարմար է իրականացնել նաև բիոպտատի ցանքս հակաբիոտիկների նկատմամբ Իր զգայունության հետագա որոշման նպատակով:

CLINICAL, ENDOSCOPIC, MORPHOLOGICAL FEATURES OF HOSPITALIZED CHILDREN WITH HELICOBACTER PYLORI ASSOCIATED GASTRODUODENAL DISEASE AND FUNCTIONAL DYSPEPSIA AND HELICOBACTER PYLORI RESISTANCE TO ANTIBIOTICS

Summary

Tatevik Shahinyan

Helicobacter pylori (Hp) infection is one of the main causes of inflammatory (gastritis, duodenitis, duodenal ulcer) and (malignant adenocarcinoma, mucosal T-cell lymphoma, primary B-cell lymphoma) diseases of the upper gastrointestinal tract.

Unlike adults, Hp infection in children of all ages manifests mainly as gastritis and duodenitis (90-95%). Less common are cases of peptic ulcer disease, with an incidence of 10% in adolescents over 12 years of age and 5% in children under 12 years of age. At the same time, neoplasms associated with this infection are extremely rare in childhood. According to some authors, the high frequency of virulent forms of Hp infection in children in a number of developing countries may be one of the factors contributing to the prevalence of gastric cancer in the adult population.

The aim of the study is to improve the diagnosis and treatment of hospitalized children with *Helicobacter pylori* associated gastroduodenal disease and functional dyspepsia, based on their clinical, endoscopic and morphological characteristics, determining the frequency of Hp infection, the eradication rate after standard treatment and the spectrum of Hp resistance to antibiotics.

The study is based on a clinical, endoscopic, histological investigations of 230 patients with recurrent abdominal pain and/or dyspeptic symptoms. The patients were hospitalized and examined in the General pediatrics Department of "Arabkir" MC - ICAH and continued to be monitored on an outpatient clinic of Gastroenterology service in 2015-2017. The project is carried out in collaboration with the Department of Gastroenterology and Nutrition of the Zurich Children's University Hospital. Based on the inclusion and exclusion criteria, 150 children (from 2 to 17 years old, mean age 9.2 ± 0.16 years, 70 boys, 80 girls) were involved in the study.

Among children hospitalized with recurrent abdominal pain and dyspeptic syndrome, the frequency of Hp infection is 70.6%. In patients with gastroduodenal disease (GDD), it reaches 84.3%, with functional dyspepsia (FD) - 58.7%.

The combination of dyspepsia and recurrent abdominal pain (57.6% and 49%, respectively) prevails among children hospitalized with Hp associated GDD and FD.

Regurgitation ($p < 0.05$) was significantly common among dyspeptic symptoms in patients with GDD, and night time abdominal pain is 3 times more frequent in patients with erosive lesions. By endoscopic examination, mucosal changes of the stomach and duodenum are detected in the majority of patients with GDD, mainly in the form of erosive-ulcerative duodenitis (74.6%), which is predominant compared to superficial and nodular gastritis. Among patients with FD, endoscopic findings mainly revealed superficial changes in the gastric mucosa and duodenum (91.5% and 89.4%), or visible normal mucosa. During the morphological examination of the gastric mucosa of children with GDD, chronic active gastritis is detected 3.2 times more often than among patients with FD, as well as pronounced histological changes of the mucosa, particularly in the case of erosive lesions - with a predominance of atrophy (6.7%).

Among patients with FD, the histologically normal gastric mucosa is described significantly more often than in GDD patients. However, cases of gastric mucosal metaplasia and dysplasia (4.2% and 4.2%, respectively) are also found, even in the absence of visible endoscopic changes.

Histological examination of the duodenal mucosa revealed chronic non-active duodenitis and pronounced histological changes of the mucosa as metaplasia more often ($p < 0.05$) in patients with GDD compared to patients with FD.

Peptic ulcer disease is diagnosed in 8.5% of hospitalized children, mainly in patients older than 8 years, with a predominant localization of ulcers in the duodenum, the disease has a complicated course in one third of patients.

Reflux esophagitis occurs more often (26.4%) than expected in patients hospitalized with Hp associated GDD and FD, mainly among adolescents aged 15-17 years (58.3%).

The success rate of Hp eradication treatment among hospitalized patients with GD and FD is low at 76.6% (<90%). Favorable prognostic factors for the success of eradication therapy in children hospitalized with Hp associated GDD and FD are the presence of nocturnal abdominal pain before the start of treatment and unexpressed changes in the gastric mucosa according to EGDS data. Erosive and ulcerative changes of the gastric mucosa detected by endoscopy can be considered an unfavorable prognostic factor reducing the effectiveness of eradication treatment.

A high frequency of Hp resistance to antibiotics was found among children hospitalized with Hp combined GDD and FD. In particular, 33.3% of strains showed resistance to clarithromycin and 73.3% to metronidazole, 66.7% of strains showed resistance to several antibiotics. High sensitivity of Hp to amoxicillin was found in 100% of the isolated strains, to levofloxacin and nifuratel in the majority of strains (93.3% and 88.9%, respectively).

Based on the high frequency (70.6%) of *Helicobacter pylori* infection in children with recurrent abdominal pain and dyspepsia, endoscopy is recommended for long-term (more than 2 months) complaints of regurgitation and nocturnal abdominal pain. Routine biopsy is indicated in the absence of endoscopically marked changes. Based on the low eradication rate obtained after standard treatment and taking into account the ESPGHAN (2016) guideline, it is advisable to perform biopsy for further determination of Hp susceptibility to antibiotics.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'S. Janku', written in a cursive style with a long horizontal flourish at the end.