

На правах рукописи

Ошева Татьяна Михайловна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ
ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ И
ПОДРОСТКОВ, ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.09. - педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», на базе Детской клинической больницы ст. Свердловск - Пассажирский и детской клинической больнице №5 г. Екатеринбурга

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Санникова Наталья Евгеньевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Фомин Виталий Васильевич**

доктор медицинских наук, профессор **Аверьянова Наталья Ивановна**

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «28» февраля 2007 года в 10⁰⁰ часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.208.102.02. при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «26» января 2007 г.

Ученый секретарь Совета,
доктор медицинских наук, профессор

Е.Д. Рождественская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время в структуре заболеваний органов пищеварения у детей доминируют воспалительные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта: хронический эзофагит, гастрит, гастродуоденит [Чередниченко А. М. и соавт., 2003, 2004; Римарчук Г. В. и соавт., 2003; Щеплягина Л. А. и соавт., 2004; Семенюк Л.А., Санникова Н.Е., Бородулина Т.В., Бейкин Я.Б., 2005].

Распространенность хронических гастроэнтерологических заболеваний у детей составляет по России 150,5 на 1000 детского населения. В Свердловской области за период с 2001 г. по 2006 г. Показатель общей заболеваемости увеличился от 119 до 142 на 1000 детей; отмечается рост болезней органов пищеварения на 19,4%.

Известно, что в большинстве случаев впервые возникшая у детей и подростков патология верхних отделов ЖКТ приобретает непрерывно рецидивирующее и хроническое течение.

Целостность слизистой оболочки ЖКТ поддерживается сложным комплексом факторов: лизоцим, лактоферрин, секреторный иммуноглобулин.

Однако, вопросы иммунопатогенеза данной патологии остаются мало изученными. Недостаточно четко определены клинико-иммунологические и морфологические взаимосвязи при различных вариантах поражения верхних отделов ЖКТ, что затрудняет достижение эффективного лечения и стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Все вышеизложенное послужило основанием в определении цели нашей работы.

Целью настоящей работы явилось оценить клинические особенности и характер изменений местного иммунитета у детей с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта; усовершенствовать методы диагностики и лечения.

Задачи исследования:

1. На основании изучения анамнеза и клиники установить основные причины формирования воспалительных заболеваний различной локализации желудочно-кишечного тракта у детей.

2. Определить состояние кислотообразующей функции желудка в период обострения и ремиссии хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта.
3. Выявить особенности состояния местного иммунитета и биоценоза кишечника при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни, эрозивном и неэрозивном гастродуодените.
4. Разработать оптимальные пути коррекции нарушений местного иммунитета, биоценоза кишечника; оценить применение циклоферона и сбалансированной лечебной смеси Нутрикомп АДН Браун у детей с воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

Положения, выносимые на защиту:

1. В формировании заболеваний ВОПТ у детей значительную роль играют факторы внешней среды, отягощенная наследственность по гастроэнтерологической патологии, раннее нерациональное искусственное вскармливание и питание, никотиновая зависимость и пассивное курение.
2. Хронический воспалительный процесс верхних отделов пищеварительного тракта в периоде обострения сопровождается повышенной кислотообразующей функцией желудка и морфологическими изменениями в виде умеренной атрофии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушением биоценоза кишечника.
3. Наблюдается дисбаланс отдельных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови, проявляющийся повышением уровня Ig G, Ig M, в периоде обострения воспалительного процесса и снижением в два раза концентрации IgA у детей с ЭГД и ЯБ.
4. При ЭГД выявляется значительное снижение секреторного иммуноглобулина А, цитокинов и лактоферрина в ротоглоточном секрете и желудочном соке.
5. Использование лечебной смеси Нутрикомп АДН Браун для энтерального питания, оказывает положительное влияние на клиническое течение заболеваний ВОПТ, ускоряя нормализацию кислотообразующей функции желудка и биоценоза кишечника.
6. Включение циклоферона в традиционную схему лечения больных с воспалительным процессом ВОПТ стимулирует выработку s-IgA и цитокинов,

способствует улучшению процессов репарации и наступлению клинико-лабораторной ремиссии.

Научная новизна.

При комплексном клинико-лабораторном исследовании получены данные, указывающие на высокую распространенность дефицита факторов местного иммунитета слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с заболеваниями ВОПТ, что зависит от длительности воспалительного процесса. Впервые использован неинвазивный и высокоинформативный метод оценки состояния местного иммунитета по уровню лактоферрина, секреторного иммуноглобулина А и цитокинов в ротоглоточном секрете. Показано, что выраженный иммунодефицит секреторного иммуноглобулина А в РГС имеют дети с ГЭРБ, ЯБ, ЭГД (84%, 76%, 84% соответственно), параллельно при этих заболеваниях выявлен умеренный дефицит секреторного иммуноглобулина А в желудочном соке (48%, 61%, 54%).

Установлены корреляционные взаимосвязи между изменениями концентрации секреторного иммуноглобулина и уровня интерлейкинов у детей с заболеваниями ВОПТ, что позволило уточнить патогенетические механизмы формирования и рецидивирования воспалительных процессов в гастродуоденальной области и обосновывает необходимость иммуномодулирующей терапии.

Доказана высокая эффективность включения в схему лечения заболеваний ВОПТ индукторов интерферона – циклоферона, повышающего уровень секреторного иммуноглобулина и цитокинов в секретах. Применение лечебной смеси Нутрикомп АДН Браун оказывает положительное влияние на состояние местного иммунитета и биоценоза кишечника.

Практическая значимость работы.

Дополнен существующий диагностический алгоритм у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта неинвазивными методами диагностики с определением уровня секреторного иммуноглобулина А и лактоферрина в ротоглоточном секрете.

Обосновано применение иммуномодулирующего препарата Циклоферон (ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», г. Санкт-

Петербург, Россия) на этапе ранней реабилитации детей и подростков с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

Показано эффективное использование лечебной смеси Нутрикомп АДН Браун на кислотообразующую функцию желудка и биоценоз кишечника.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в гастроэнтерологическое отделение Детской клинической больницы станции Свердловск – пассажирский, в отделение реабилитации Детской городской больницы №5. Научные выводы и практические рекомендации включены в учебный курс для студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов кафедры пропедевтики детских болезней УГМА.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на итоговых научных конференциях НОМУС УГМА (Екатеринбург, 2004, 2005, 2006); на X Съезде педиатров России «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям» (Москва, февраль 2005); на Российской научной конференции «Педиатрия: из 19 в 21 век» (С-Петербург, июнь 2005); на Международном конгрессе «Иммунитет и болезни: от теории к терапии» (Москва, октябрь 2005); X Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, февраль 2006); XII, XIII Конгрессе детских гастроэнтерологов России (Москва, 2005, 2006); Конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии» (Москва, сентябрь 2006); конкурсе молодых ученых «Циклоферон в педиатрической практике» (С-Петербург, декабрь, 2006).

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 167 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 56 таблицами, 4 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, 3 клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего отечественных и зарубежных авторов (197 и 59 соответственно).

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в ГОУ ВПО Уральской государственной медицинской академии Росздрава. Набор клинического материала осуществлялся на базе

Детской клинической больнице ст. Свердловск - пассажирский и городской детской больнице №5 г. Екатеринбурга в специализированных гастроэнтерологических отделениях.

Клинические наблюдения и лабораторно-инструментальные исследования проведены у 186 детей в возрасте от 6 до 17 лет с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

Всем детям проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) аппаратом японской фирмы «Olimpus GIF-P-30» с прицельной биопсией с участков слизистой оболочки, имеющих по визуальным данным наиболее выраженные патологические изменения. Контрольная ЭГДС проводилась через 4 недели после окончания курса лечения в стационаре и через 6-12 месяцев в периоде реабилитации. При сохранении эрозий после 4 недельного курса терапии эндоскопический контроль проводился 1 раз в месяц до полного заживления язвы и эрозий.

Морфологическое исследование биоптатов антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки проведено у 32 детей в ЦНИЛ ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

Оценка кислотообразующей функции желудка проводилась методом внутрижелудочной рН-метрии на аппарате «Гастроскан-5» (НПП «Исток-Система», г. Фрязино).

Комплекс обследования включал ультразвуковое исследование органов брюшной полости аппаратом «Toshiba SSD 240», по показаниям ректосигмоидоскопия, дуоденальное зондирование, электрокардиограмма, кардиоинтервалография, консультации специалистов (невропатолога, ЛОР-врача, нефролога, дерматолога, эндокринолога).

Всем детям проведены иммунологические исследования на базе ЦНИЛ УГМА (зав. ЦНИЛ д.м.н., профессор Базарный В.В.). Определялись уровни сывороточных (IgG, IgM, IgA) и секреторных (s-IgA, IgA, IgG) иммуноглобулинов в крови и ротоглоточном секрете (РГС), желудочном соке по Манчини; лактоферрин в сыворотке крови и РГС с помощью тест-систем «Лактоферрин-стрип» фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск), ИЛ-1 и ИЛ-4 в РГС и желудочном соке (в тощаковой порции) методом твердофазного гетерогенного ИФА (тест-системы фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск).

Выраженность воспалительного процесса оценивалась с помощью лизосомально-катионного теста (средний цитохимический коэффициент (СЦК) или лизосомально-катионный белок). При цитохимическом исследовании катионных протеинов использовали методы, основанные на применении диахромных анионных красителей (метод с бромфеноловым синим по М. Г. Шубичу) при поступлении и в динамике через 4-6 недель от начала лечения.

По результатам эндоскопического исследования обследуемые дети разделены на 4 группы. Первую группу составили 20 детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, вторую группу - 15 детей с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, в третью группу вошли 75 детей с эрозивным гастродуоденитом, четвертую группу составили 54 ребенка с неэрозивным гастродуоденитом. Контрольную группу составили 24 практически здоровых ребенка того же возраста.

Для сравнительного проспективного исследования эффективности лечения у детей с нарушениями местного иммунитета были сформированы две группы пациентов. В схему общепринятой терапии 94 детям с ЯБ и ЭГД, имеющим низкие уровни секреторных иммуноглобулинов в ротоглоточном секрете и желудочном соке, были назначены:

- иммуномодулирующий препарат циклоферон (ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», г. Санкт-Петербург, Россия, рег. № 001049/02-2002), таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг. Одна таблетка которого содержит акридонуксусную кислоту 0,15 г, N-метилглюкамина 0,146 г, метилцеллюлоза, стеариновокислый кальций. Препарат назначали по схеме: детям в возрасте 4-6 лет по 150 мг, 7-11лет по 300 мг, 12-14лет по 450 мг, 15-17лет по 600 мг на 1-й, 2,4,6,8,11,14,17,20,23 дни, за 30минут до еды;
- ревит (А, В₁, В₂, С), по 1драже 2-3 раза в день за 20 минут до еды.

Для коррекции выявленных нарушений биоценоза кишечника сформирована вторая группа пациентов, получавшая параллельно с традиционной терапией лечебную смесь, - Нутрикомп Адн Браун. Группу сравнения составили 74 ребенка с традиционной схемой лечения.

Дети сравниваемых групп сопоставимы по возрасту, полу, длительности и характеру заболевания. Критериями включения пациентов в группы исследования

являлись: - возраст детей старше 6 лет;- наличие дефицита факторов местного иммунитета; - эндоскопически подтвержденное заболевание ВОПТ. Критерием исключения явилось применение других иммуномодулирующих препаратов и биопрепаратов до начала лечения. Общий объем проведенных исследований представлен в таблице 1.

Таблица 1

Виды и объем проведенных исследований

Методы исследования	Объем
1. Лабораторные	
Общие клинические анализы крови, мочи, копрограмма, биохимические исследования крови	372
Определение сывороточных иммуноглобулинов	304
Определение секреторных иммуноглобулинов А в ротоглоточном секрете и желудочном соке	304
Определение лактоферрина в сыворотке и ротоглоточном секрете	288
Определение цитокинов в ротоглоточном секрете и желудочном соке	134
2. Инструментальные	
УЗИ органов брюшной полости	230
Внутрижелудочная рН-метрия	228
эзофагогастродуоденоскопия	306
Морфологическое исследование биоптатов антрального отдела желудка и луковицы ДПК	32

Результаты проведенных исследований обработаны методами вариационной статистики. Вычислялись: среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), средняя квадратичная ошибка среднего значения (m). При оценке достоверности различий (p) между признаками с нормальным распределением применялся коэффициент Стьюдента (t). Значимость различий между относительными величинами оценивались путем расчета критерия χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йетса и двусторонним критерием Фишера. Для установления корреляционных взаимосвязей ряда показателей использовался линейный коэффициент корреляции Пирсона (r). Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0.05$. Математическая

обработка проведена с использованием программ Microsoft Excel 2000 XP, STATISTICA 6.0. Для уточнения этиологической роли и оценки эффективности лечебно-профилактического воздействия использовались методы эпидемиологической статистики с расчетом атрибутивного риска (AR) (В.В. Власов, 2001; И.А. Кельмансон, 2002).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении анамнестических данных установлено, что у большинства (77%) детей наследственность отягощена по заболеваниям органов ЖКТ.

При анализе характера вскармливания найдено, что дети с НГД и контрольной группы чаще находились на естественном вскармливании на протяжении 1 года жизни. Тогда как у детей с ЯБ и ЭГД отмечался ранний перевод на искусственное вскармливание с использованием неадаптированных смесей, коровьего молока и кефира с 2-3 месячного возраста (рис.1).

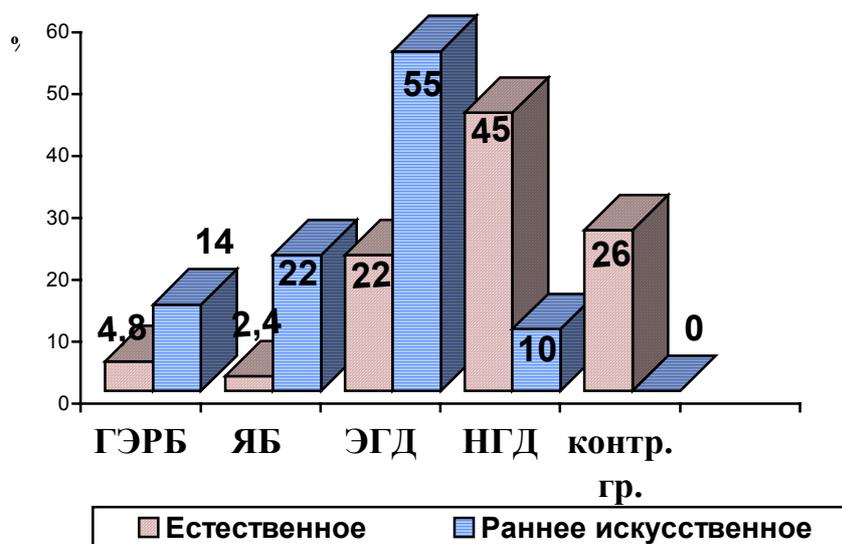


Рисунок 1. Характер вскармливания на первом году жизни у детей с заболеваниями ВОПТ, %.

Анализируя данные анамнеза, основными факторами риска возникновения поражений ВОПТ у детей являются:

- отягощенная наследственность по гастроэнтерологической патологии (77%, $p < 0,005$)
- неблагоприятное течение ante- и интранатального периодов развития

(65%, $p < 0,001$)

- раннее искусственное вскармливание (38,5%, $p < 0,005$)
- нарушение режима и качества питания у детей школьного возраста – 82,2% ($p < 0,05$)
- никотиновая зависимость, пассивное курение ($p < 0,05$).

В клинической картине обследуемых детей преобладали основные синдромы поражения органов пищеварения: абдоминальный болевой, диспепсический, симптом интоксикации, астеноневротический.

ГЭРБ характеризовалась абдоминальными болями после еды (58%) или после физической нагрузки (44%), боли чаще локализовались в эпигастрии (78%) или за грудиной (47%), у большинства детей (86%) отмечалась изжога. У детей с ЯБ желудка и ДПК, ЭГД преобладали утренние, голодные (70%) и ночные боли в животе (63%), с преимущественной локализацией в пилородуоденальной области (86%), из симптомов диспепсии - изжога (61%) и отрыжка кислым 18,4%.

Астеноневротический синдром у детей проявлялся повышенной утомляемостью, головными болями, раздражительностью, эмоциональной лабильностью. Параллельно определялись симптомы вегетативной дистонии. У большинства детей (87%) при объективном осмотре наблюдались выраженные симптомы хронической интоксикации; отмечались признаки холестаза как проявление сопутствующей патологии желчевыводящих путей.

У 43% обследованных детей хронические заболевания верхних отделов пищеварительного тракта были выявлены впервые. В структуре заболеваний преобладали ЭГД. Длительность заболевания составила от 2 мес. до 7 лет. Длительность ремиссии колебалась от 4 до 20 мес.

Наиболее часто первые клинические симптомы заболеваний ВОПТ отмечаются у детей в младшем школьном возрасте. НГД диагностировался у детей чаще с 7 до 12 лет, а гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЯБ, ЭГД - в возрасте 13-17 лет.

Оценка исходного состояния кишечного микробиоценоза показала, что у всех детей снижено содержание лакто- и бифидобактерий в 2-2,5 раза, отмечалось наличие условно-патогенных микроорганизмов и грибов в концентрациях выше

допустимых. Повышено содержание *Klebsiella* в 5 раз, грибов *Candida albicans* в 4,5 раз, гемолизирующие *E.Coli* в 3 раза, увеличение *Proteus* в 2 раза.

При исследовании кислотообразующей функции желудка отмечено гиперацидное состояние более чем у половины детей с ГЭРБ, ЯБ, ЭГД; тогда как у детей с НГД преобладала нормаацидность (рис. 2).

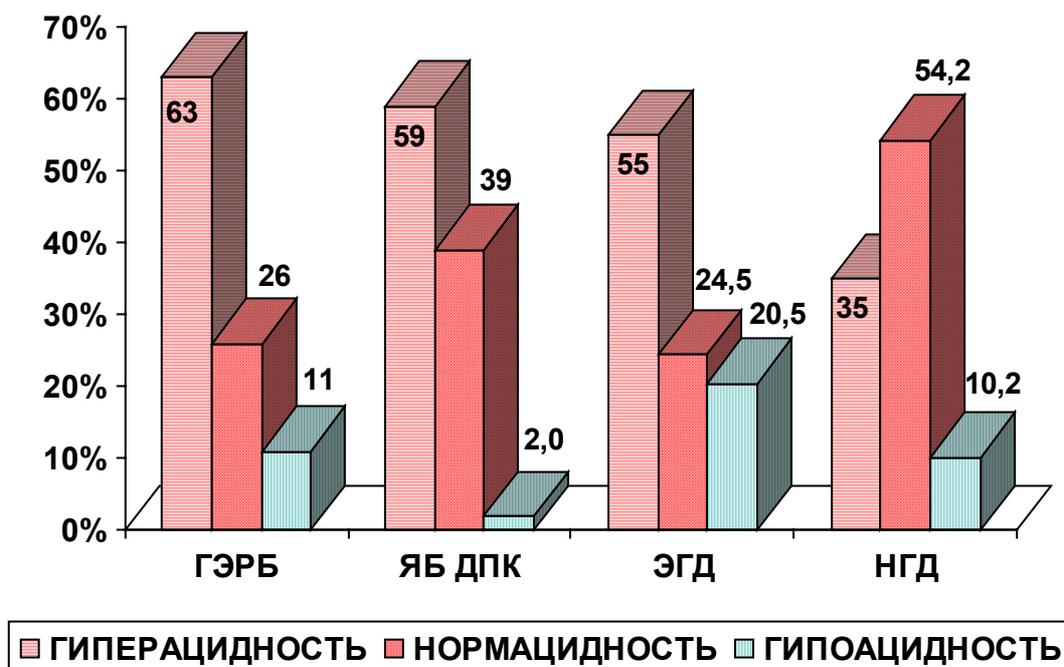


Рисунок 2. Кислотообразующая функция желудка при заболеваниях ВОПТ у детей, %

Эндоскопическая картина характеризовалась у обследуемых детей следующими изменениями. У детей с ГЭРБ в 36 % выявлен эрозивный процесс слизистой пищевода и в 26%- эрозивный процесс слизистой двенадцатиперстной кишки. У двух детей диагностировался кандидозный эзофагит. В 60% случаев при ЯБ выявлены язвы в сочетании с эрозиями слизистой ДПК, и 38% в сочетании с эрозиями слизистой желудка. Эндоскопически выявлена гиперемия слизистой оболочки различной степени выраженности, легкой ранимость, отечность, утолщение складок по типу «булыжной мостовой».

При морфологическом исследовании выявлена воспалительная инфильтрация умеренной степени в исследуемых биоптатах: в антральном отделе желудка 62,2%, в луковице двенадцатиперстной кишки 73,5%. В наших исследованиях активность воспаления в антральном отделе желудка оценивалась

как умеренная в 67,3%, в луковице двенадцатиперстной кишки как выраженная в 58,2% (табл.2).

Таблица 2

Характер гистологических изменений (степень и активность воспаления) слизистой антрального отдела желудка и луковицы 12-перстной кишки у детей с заболеваниями ВОПТ, %

Заболевание	Степень воспаления				Активность воспаления			
	0	I	II	III	0	I	II	III
ЭГД (n=17)	0	4,1	62,2	33,7	16,8	6,1	67,3	9,8
ЯБ (n=15)	0	0	73,5	26,5	0	3,2	38,6	58,2

У **94%** детей в антральном отделе желудка воспалительный процесс ассоциирован с *H. Pylori*, чаще определяется умеренная степень обсемененности *H. Pylori* (53%). Атрофия в антральном отделе желудка диагностирована у 90% детей, в луковице двенадцатиперстной кишки у 100% умеренной степени (53,0%, 69,8%). У двух старшеклассников обнаруживались признаки кишечной метаплазии слизистой оболочки антрального отдела желудка (табл.3).

Таблица 3

Характер гистологических изменений (степень атрофии и обсемененности *H. pylori*) слизистой антрального отдела желудка и луковицы 12-перстной кишки у детей с заболеваниями ВОПТ, %

Заболевание	Степень атрофии				Степень обсемененности <i>H. pylori</i>			
	0	I	II	III	0	I	II	III
ЭГД (n=17)	18	14,8	53	4,2	5,1	22,9	53,3	12,5
ЯБ ДПК (n=15)	1,8	27,9	69	0,5	0	0	0	0

При изучении показателей гуморального и местного иммунитета получены однонаправленные изменения в сыворотке и ротоглоточном секрете у детей с заболеваниями ВОПТ. Наблюдается значительное снижение сывороточного иммуноглобулина А и его секреторного компонента у детей с ГЭРБ, ЯБ, ЭГД; и повышение - IgM сыворотки в тех же группах (табл. 4, 5).

Таблица 4

Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови в период обострения, г/л

Заболевание	Ig A	Ig M	Ig G
ГЭРБ	0,84*	2,6*	10,6
ЯБ	0,56*	2,24	12,2
ЭГД	0,68*	2,57*	12,7*
НГД	1,02	2,36	10,9
НОРМА	1,44	1,3	11,3
p*	<0.01	<0.01	<0.01

Таблица 5

Концентрация иммуноглобулинов в ротоглоточном секрете, $\times 10^{-2}$ г/л

Заболевание	sIg A	Ig A	Ig G
ГЭРБ	6,5*	5,2*	17,8
ЯБ	9,5*	5,0*	18,2
ЭГД	6,2*	5,3*	18
НГД	30,2	22,5	6
НОРМА	32	26	6
p*	<0.001	<0.05	<0.001

Уровень S-IgA в ЖС достоверно снижен во всех исследуемых группах в 2-2,5 раза ($p < 0,05$).

По результатам исследования уровни цитокинов имеют разнонаправленные изменения в РГС и ЖС. Уровень ИЛ-1 в РГС у детей снижен во всех исследуемых группах, и достоверно повышен в ЖС в группах детей с ГЭРБ, ЯБ, ЭГД. При оценке ИЛ-4 в секретах более значимое снижение отмечается в РГС у детей с ЯБ, ЭГД и незначительное снижение в ЖС при ГЭРБ, ЯБ, ЭГД.

Для уточнения степени активности патологического процесса исследовался уровень лактоферрина. По результатам наших исследований ЛФ в РГС оказался значительно снижен во всех исследуемых группах, и менее снижен в сыворотке.

Один из вопросов исследования заключался в том, чтобы выяснить, имеется ли связь между локальными («местными») и системными иммунологическими реакциями. Учитывая инвазивность существующих лабораторных

иммунологических тестов, необходимость венозного доступа, мы в качестве ориентировочного показателя, оценки врожденного иммунитета использовали уровень лизосомально-катионного белка в нейтрофилах [Мазинг А.У. и др., 2002].

Таблица 6

Уровень катионного протеина (усл.ед) и лактоферрина (нг/мл) до коррекции

Показатели	ГЭРБ	ЯБ	ЭГД	НГД	Контр. группа	Норма
Катионный протеин	2,5	0,98*	1,6	1,28	1,5	1,23
ЛФ сыворотки	498	377*	430*	382	1000	700
ЛФ РГС	121*	116*	148*	228*	2531	1800

$P^* < 0.005$

Параллельно средний цитохимический показатель катионного протеина (лизосомально-катионного белка) значительно снижен при язвенном процессе у детей, что, по-видимому, и обуславливает длительное воспаление и тяжесть заболевания. Чем значительно снижен уровень ЛФ и средний цитохимический показатель катионного протеина, тем более выражен эрозивный и язвенный процесс (табл.6).

Проводя корреляционный анализ, нами выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы у детей с ГЭРБ между интерлейкином-4 в ЖС и секреторным иммуноглобулином А в ЖС ($r=0,56$, $p<0,05$); определена обратная корреляционная связь умеренной силы между интерлейкином-1 в РГС и sIg А в ЖС ($r= - 0,53$, $p<0,05$). При эрозивном и язвенном процессе выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы между sIg А в ЖС и интерлейкином-1 в ЖС ($r=0,63$) так же sIg А в ЖС и sIg А в РГС ($r=0,62$, $p<0,05$). Выявлена сильная положительная корреляционная связь между sIg А в РГС и интерлейкином-1 в РГС ($r=0,75$) и обратная корреляционная связь умеренной силы между sIg А в РГС и Ig А сыворотки ($r= -0,51$) (рис.3).

Высокая корреляция с секреторным иммуноглобулином А в ЖС и РГС указывает на однотипные изменения, поэтому определение секреторного иммуноглобулина А в РГС отражает его уровень в других отделах ЖКТ.

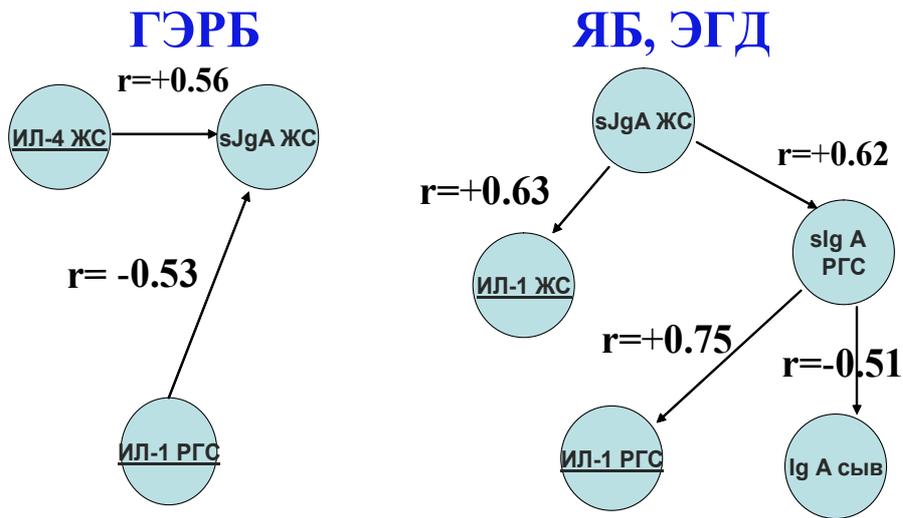


Рисунок 3. Корреляционные связи между иммуноглобулинами и интерлейкинами в секретах и сыворотке у детей.

С целью коррекции выявленных нарушений, наряду с традиционной терапией, нами апробировано применение иммуномодулирующего препарата циклоферон. При нормализации кислотообразующей функции желудка отмечена положительная динамика воспалительного процесса.

После лечения в исследуемых группах детей гиперацидное состояние снизилось в 1,5-2 раза, особенно в у детей с ЯБ ($p<0,05$) и ЭГД ($p<0,005$).

После проведенного лечения выявлена нормализация сывороточного Ig M, во всех исследуемых группах, кроме детей с ГЭРБ, и достоверное повышение уровня Ig A ($p<0,01$) у детей при ГЭРБ, ЯБ, ЭГД.

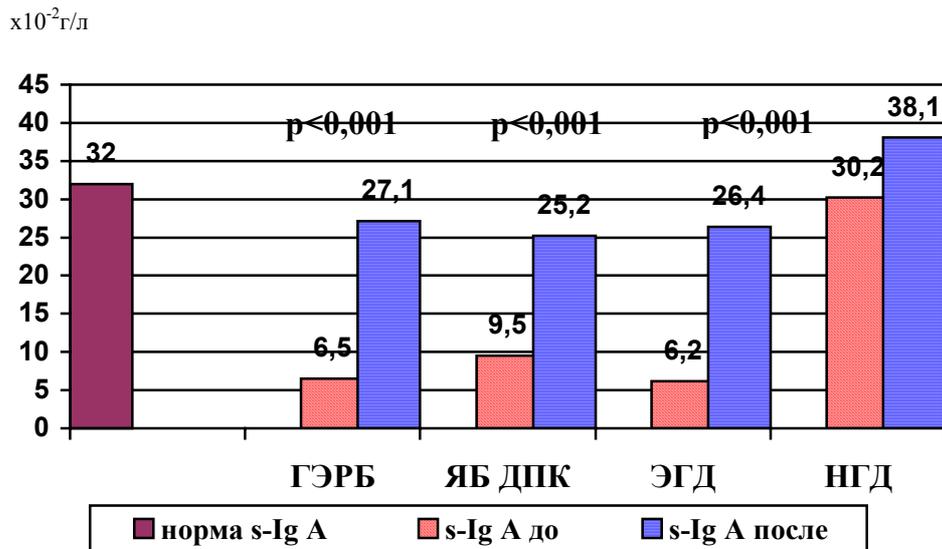


Рисунок 4. Динамика показателя sIg A в ротоглоточном секрете на фоне применения циклоферона, $\times 10^2$ г/л

По результатам контрольного исследования установлено достоверное повышение ($p < 0,001$) SIgA в РГС у детей во всех исследуемых группах, получавших ЦФ и ревит. В группе сравнения не отмечено достоверного повышения SIgA, но средний уровень SIgA достигает нормальных значений только в группе детей с НГД (рис.4).

На фоне проведенной терапии IgA и его секреторный компонент в ЖС достоверно повысились ($p < 0,01$) (рис. 5), наблюдается нормализация цитокина ИЛ-1 в РГС во всех исследуемых группах, кроме детей с ГЭРБ, где уровень ИЛ-1, не достигает нормы.

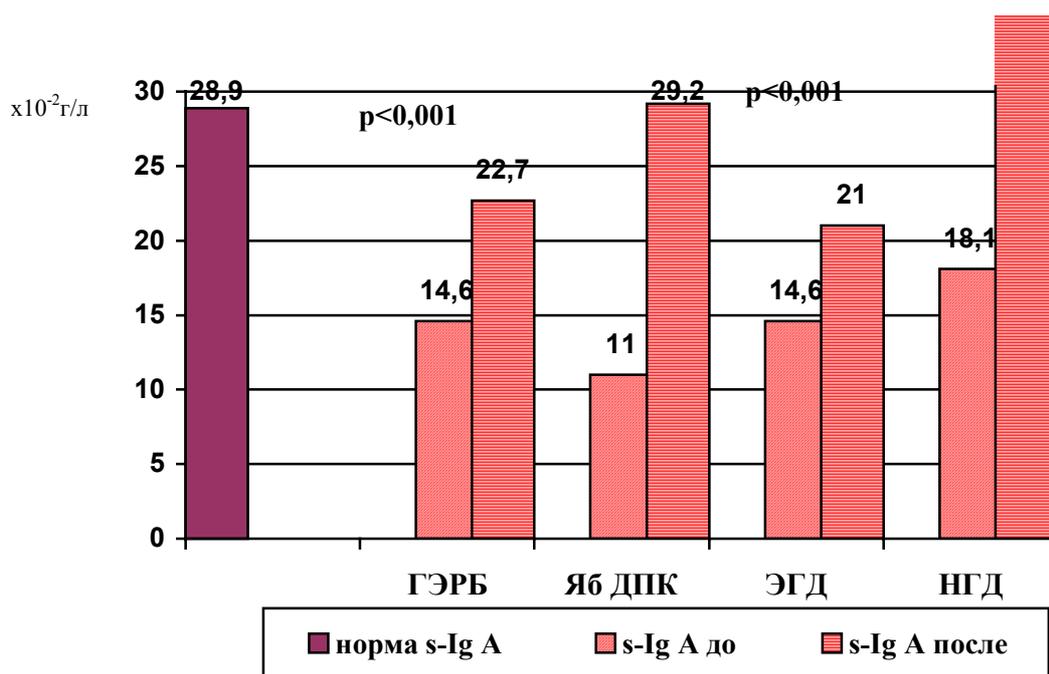


Рисунок 5. Динамика показателя sIg A в желудочном соке на фоне применения циклоферона, $\times 10^{-2}$ г/л

При исследовании ИЛ-1 ЖС выявлено достоверное повышение в группах детей с ГЭРБ в 2,0 раза ($p < 0,01$), с ЯБ - в 2,7 раза ($p < 0,005$), с ЭГД - в 3,1 ($p < 0,005$) по сравнению с контрольными исследованиями (рис. 6). На фоне проводимой терапии ИЛ-1 ЖС нормализуется. Количество цитокинов в секрете дает объективную информацию о состоянии провоспалительного потенциала в изучаемой биологической жидкости.

При оценке эффективности применения циклоферона у детей с заболеваниями ВОПТ дефицит SIg A в РГС уменьшается на 81 % (CAR, 95% ДИ =81%; $p < 0,0001$), а в ЖС на 64% (CAR, 95% ДИ =64%; $p < 0,001$).

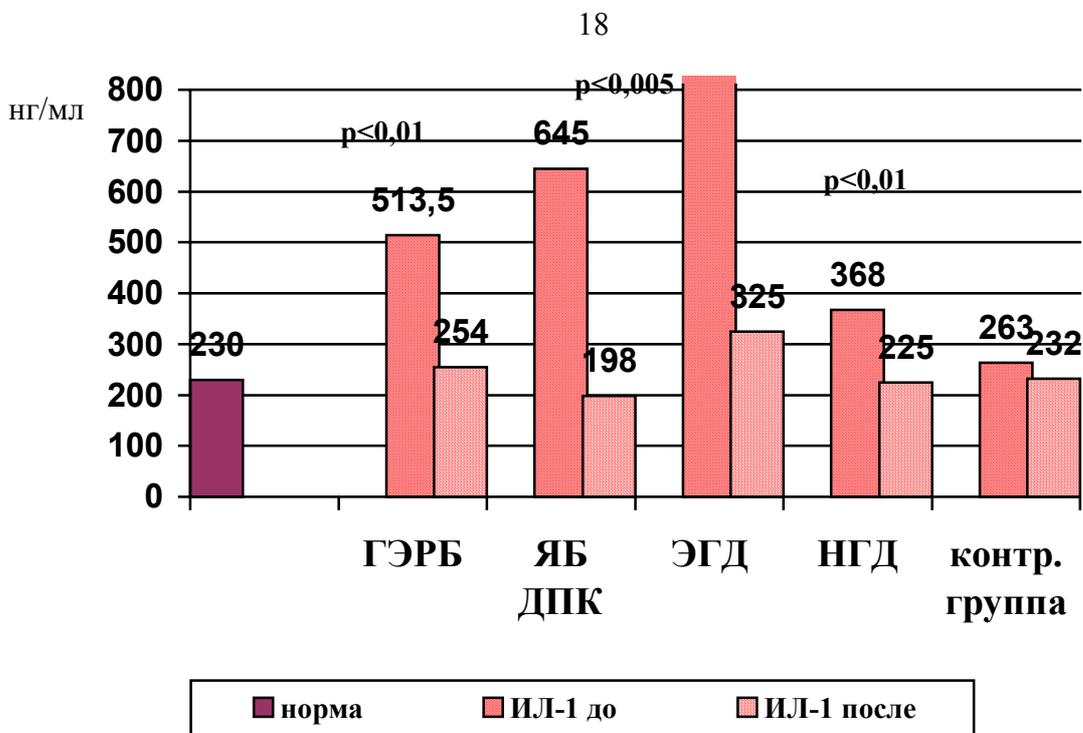


Рис. 6. Динамика показателя ИЛ-1 в желудочном соке на фоне применения циклоферона, нг/мл.

В комплексном лечении дети в исследуемых группах принимали полноценную сбалансированную смесь, обогащенную диетическими волокнами - пребиотиками, Нутрикомп Адн Браун.

Установлен хороший терапевтический эффект, отмечается положительная динамика в клинических симптомах болезни, болевой синдром исчез на 1-2 сутки в 64%, симптомы интоксикации на 3-4 сутки в 72%, диспептические симптомы на 3-4 сутки – 57,7%. Уменьшился воспалительный процесс кишечника (достигнута нормализация копрограммы в 100% случаях, снизился уровень лизоцима в копрофильтратах с 2,5-2,0% до 0,5-1,0% в 89% случаев).

Содержание sIg A в РГС на фоне данной коррекции в основной группе детей повышается значительно больше чем в группе сравнения ($p < 0,005$).

После повторного исследования на дисбиоз кишечника зафиксировано нормализация уровня лакто- и бифидобактерий и снижение различных условно-патогенных микроорганизмов, что свидетельствует о наличии положительного эффекта Нутрикомп Адн Браун.

Наряду с другими факторами нарушение состояния местного иммунитета способствует возникновению воспалительного процесса ВОПТ. Выраженная недостаточность факторов местной защиты (снижение секреторного иммуноглобулина А, ИЛ-1, ИЛ-4, ЛФ и ЛКБ) сопровождается формированием эрозий и язв в слизистой оболочке. Изменения ИЛ носят неоднородный характер и в целом отражают активность воспалительного процесса.

Таким образом, все изложенное доказывает необходимость применения иммуномодулирующего препарата и лечебной смеси после применения курса эрадикационной терапии, снижая риск формирования эрозивного и язвенного процесса слизистой ВОПТ у детей и подростков.

ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска в возникновении заболеваний ВОПТ у детей являются: отягощенная наследственность по гастроэнтерологической патологии ($p < 0,005$), раннее искусственное вскармливание ($p < 0,005$), нарушения режима и качества питания ($p < 0,05$), никотиновая зависимость, пассивное курение (38%) ($p < 0,05$).

2. При ГЭРБ, ЯБ ДПК ($p < 0,05$), ЭГД ($p < 0,005$) установлено, что преобладает умеренная атрофия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, с выявлением, при проведении рН-метрии, гиперацидного состояния.

3. Заболевания ВОПТ у детей и подростков характеризуются развитием дефицита факторов местного иммунитета в РГС и ЖС, в большей степени выраженным при эрозивном и язвенном процессе. Снижение противо- и провоспалительных цитокинов в секретах, уровня лактоферрина сыворотки и РГС, лизосомально-катионного белка доказывает тяжесть и активность воспалительного процесса.

4. Для достижения стойкой ремиссии при воспалительном процессе ВОПТ у детей показана длительная реабилитационная терапия, включающая иммуномодулирующие препараты и коррекцию питания, что положительно влияет на динамику клинических симптомов заболевания и сопровождается достоверным повышением секреторных иммуноглобулинов и цитокинов в секретах и нормализацией биоценоза кишечника.

5. Применение циклоферона у детей с заболеваниями ВОПТ Уменьшает дисбаланс секреторного иммуноглобулина А в ротоглоточном секрете ($p < 0,0001$) и в желудочном соке ($p < 0,001$), нормализует кислото-образующую функцию желудка у всех детей в группах с заболеваниями ВОПТ ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта при наличии эрозивного и язвенного процесса и рецидивирующего течения необходимо проводить исследования состояния местного иммунитета по уровню секреторного иммуноглобулина А, лактоферрина и цитокинов в ротоглоточном секрете.

2. Для эффективности лечения хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей в период нестойкой клинико-лабораторной ремиссии в условиях стационара и поликлиники целесообразно включить в состав комплексной терапии иммуномодулятор - циклоферон по схеме в возрастной дозировке один раз в сутки на 1-й, 2,4,6,8,11,14,17,20,23 день (10 раз) за 30 минут до еды, и витаминный препарат - ревит, по 1 драже 2-3 раза в день за 20 минут до еды после эрадикационной терапии.

3. Для нормализации кислотообразующей функции желудка и микрофлоры кишечника необходимо детям с заболеваниями ВОПТ на фоне проводимой эрадикационной терапии в условиях стационара эффективно назначать полноценную сбалансированную смесь, обогащенную диетическими волокнами - пребиотиками, НУТРИКОМП АДН БРАУН в виде напитка 250,0 мл через 1,5 часа после еды через коктейльную трубочку мелкими глоточками 1 раз в день в течение 14 дней.

Список опубликованных работ

1. X Конгресс педиатров России (февраль, 2006). Актуальные проблемы педиатрии. «Клинико-иммунологические взаимосвязи при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей», Стихина Т. М., Санникова Н.Е., Бородулина Т. В.. С. 781.

2. Материалы Международного Конгресса «Иммунитет и болезни: от теории к терапии», 3-8.10.2005, Москва, Россия.

Стихина Т.М., Санникова Н.Е., « Особенности местного иммунитета у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта», АДАИР, Журнал Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Аллергология и иммунология в педиатрии» №5 том 6 приложение 1 октябрь 2005, С. 145-146.

3. Санникова Н.Е., Базарный В.В., Шагиахметова Л.В., Стихина Т.М. «Характеристика местного иммунитета и микроэлементного статуса детей с воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта», Уральский медицинский журнал. Педиатрия. №6(16), 2005, С. 39-42.

4. Санникова Н. Е., Базарный В. В., Стихина Т. М. «Состояние местного иммунитета при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей», XIII Конгресс детских гастроэнтерологов России, Москва, март 2006, С.48.

5. Санникова Н. Е., Стихина Т. М. «Иммунокорректирующая терапия при воспалительных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта», XII Конгресс детских гастроэнтерологов России, Москва, март 2005, С. 142.

6. Стихина Т. М. Оценка связи воспалительного процесса верхних отделов пищеварительного тракта с кислотообразующей функцией желудка / Т.М. Стихина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы 60-ой межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Екатеринбург, 2005.- С.132.

7. Стихина Т. М. Состояние местного иммунитета при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта/ Т.М. Стихина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы 60-ой межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Екатеринбург, 2006.- С.117.

8. Т.М. Стихина, Н.Е. Санникова, Т.В. Бородулина «Клинико-лабораторная характеристика заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей и подростков и их лечение». Материалы X Съезд педиатров России «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям», Москва, (февраль) 2005. - С. 87.

9. Российская научная конференция «Педиатрия: из 19 в 21 век». Санникова Н.Е., Стихина Т.М. «Клинико-иммунологические характеристики прихронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей», С-Петербург, июнь 2005.- С. 132.

10. Стихина Т. М., Санникова Н.Е., Бородулина Т. В. «Местный иммунитет при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей». Сборник материалов научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии» 18-19.09.06 (Москва), 2006, С.117.

11. Санникова Н.Е, Бородулина Т.В., Стихина Т.М. «Клинико-лабораторная характеристика заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей и подростков и оптимизация лечения», С-Петербург, декабрь 2006, конкурс молодых ученых.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Нр - хеликобактер пилори

IgA - иммуноглобулин А

IgG - иммуноглобулин G

IgM - иммуноглобулин М

РН - кислотность

sIgA - секреторный иммуноглобулин А

ДПК - двенадцатиперстная кишка

ЖС - желудочный сок

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЛФ - лактоферрин

ИЛ-1- интерлейкин 1

ИПП - ингибиторы протоновой помпы

Ил-4 - интерлейкин 4

ИМВП - инфекция мочевыводящих путей

ИФА - иммуноферментный анализ

НГД - неэрозивный гастродуоденит

РГС - ротоглоточный секрет

СОЖ - слизистая оболочка желудка

ЦФ - циклоферон

ЭГД - эрозивный гастродуоденит

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЯБ - язвенная болезнь

ВОПТ - верхних отделов пищеварительного тракта

ГЭРБ - гастроэзофагорейфлюксная болезнь

ОАА - отягощенный акушерский анамнез

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

СЦК - средний цитохимический коэффициент

ЛКБ - лизосомально-катионный белок