

На правах рукописи

Б Е Л Я Е В А

Виктория Вадимовна

УДК 616-342-002:616.33:616-053.3

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ИСТОРИЧЕСКОГО ГЕЛИКОБАКТЕРИОЗА У ДЕТЕЙ

14.00.09 - Педиатрия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 1994 г.

Работа выполнена на кафедре детских инфекций Уральского государственного медицинского института

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Фомин В.В.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Котуба Э.А.

доктор медицинских наук Санникова Н.Е.

Ведущая организация - Научно-исследовательский институт педиатрии Российской АМН.

Защита состоится 26 мая 1994 г. на заседании специализированного совета Д 0841001 Уральского государственного медицинского института (620219, г.Екатеринбург, ул.Репина, 3). 6 10.00

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института (г.Екатеринбург, ул.Ермакова, 17).

Автореферат разослан 20 апреля 1994 г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В последние годы появились сообщения о значении микроорганизма *Helicobacter pylori* (HP) в возникновении острых и в формировании хронических воспалительных заболеваний желудка и 12-перстной кишки (B.Marshall, 1986, Н.А.Чайка, 1988, П.Я. Григорьев с соавт., 1987, А.А.Корсунский с соавт., 1989, Н.А. Коровина с соавт., 1989, В.А.Филин с соавт., 1991). Однако у детей не достаточно изучены распространенность геликобактериоза, его клинические, иммунологические особенности, состояния местных факторов защиты; применение традиционных методов лечения хронических гастродуоденитов не всегда обеспечивает стойкий терапевтический эффект. С этих позиций разработка поиска наиболее эффективных методов этиотропной и патогенетической терапии, изучение клиники, иммунологии и морфологии геликобактериоза является актуальной задачей гастроэнтерологии. Вышеизложенное послужило основанием к проведению настоящего исследования.

Целью исследования является научно-обоснованная разработка клинических, параклинических критериев диагностики пилорического геликобактериоза у детей, выявление особенностей иммунологической реактивности, обуславливающей течение патологического процесса и обоснование оптимального метода лечения геликобактериоза.

Реализация цели предусматривала решение следующих задач:
I. Определить распространенность HP при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей, выявить клинические и параклинические особенности геликобактериоза.

2. На основании полученных данных разработать для клинической практики диагностические критерии геликобактериоза, что могло бы способствовать его ранней клинической диагностике.
3. Изучить особенности клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от нозологической формы.
4. Определить характер и степень морфологических изменений слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки.
5. Провести сравнительную оценку различных схем лечения пилорического геликобактериоза.

Научная новизна

В отличие от опубликованных данных проведено комплексное клиническое, иммунологическое, морфологическое и этиологическое обследование детей с гастропатологией, что позволило разработать диагностические признаки геликобактериоза и показать, что хроническое течение пилорического геликобактериоза обусловлено нарушением равновесия между содержанием секреторного иммуноглобулина $sIg A$ желудочного сока и степенью обсемененности HP слизистой оболочки желудка.

Практическая значимость работы

Обоснована необходимость обследования на пилорический геликобактериоз в детской гастроэнтерологической клинике, представлены клинические особенности, определена эффективность санации одно- и двухкомпонентных схем лечения.

Основные положения, выносимые в зачету:

1. Развитие геликобактериоза происходит на фоне гипоимуноглобулинемии M, A, низких показателях секреторного иммуноглобулина $sIg A$ желудочного сока.
2. Оптимальным методом лечения геликобактериоза является дву-

хкомпонентная терапия де-нолом в сочетании с трихополом или монотерапия де-нолом.

Апробация работы

По материалам диссертации опубликована одна работа в центральной печати, две работы в местной печати, основные положения диссертации доложены на годовых научно-практических конференциях ДМБ № 9 в 1992-1994 г.г., ГKB № 16, ГKB № 5, ГKB № 23 в 1993 г., прочитаны лекции на курсах ФУВ при кафедре детских инфекций УТМИ в 1993-1994 г. . г.Екатеринбурга.

Внедрение результатов работы в практику.

Результаты диссертации внедрены в работу гестроэнтеро - логического отделения ДМБ № 9 г.Екатеринбурга, основные положения работы вошли в руководство для врачей постдипломной подготовки "Детские инфекционные болезни", 1992, т.1, с.145-159.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на страницах машинописного текста, иллюстрирована рисунками, содержит таблиц, состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Библиография включает 34 отечественных и 75 иностранных источников литературы.

СО Д Е Р Ж А Н И Е Д И С С Е Р Т А Ц И И

Материалы и методы исследования В настоящей работе представлен анализ комплексного обследования 200 детей в возрасте 7-14 лет (мальчиков - 94, девочек - 106). С целью уточнения этиологии заболеваний органов желудочно-кишечного тракта все

дети были обследованы на наличие геликобактериозной инвазии. Для этого проводились иммуноферментный анализ определения специфических антител класса Ig G с помощью наборов *Anti H. pylori EIA "ROCHE"* (Швейцария), выполненного на комплекте иммунологического оборудования фирмы *La Roche* и цитологический экспресс-метод: окраска мазка-отпечатка биоптата антрального отдела желудка по Романовскому-Гимзе с последующей прямой микроскопией при увеличении 630 и определением микробных тел НР в поле зрения. При обследовании детей применялись клиничко-anamnestический метод, эзофагогастродуоденоскопия, осуществляемая эндоскопами *Olimpris GIF-D₄; GIF-P₀; IF-10* (Япония), ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, почек на аппарате *Toshiba Sal 38B* (Япония), фракционное исследование желудочного сока по Лепорскому с применением парентерального раздражителя - гистамина в субмаксимальной дозе 0,002 мг/кг, фракционное луоденальное зондирование с последующими микроскопическим, биохимическим и фазово-контрастным исследованиями, ректороманоскопия аппаратом Красногвардеец *Re-BC5*, общие клинические анализы крови, мочи, биохимический анализ сыворотки крови, по показаниям проводилось бактериологическое исследование фекалий.

По результатам обследования, в зависимости от этиологии - чески подтвержденной геликобактериозной инвазии больные были разделены на одну основную и одну контрольную группу: первая - основная - 130 детей с наличием пилорического геликобактериоза, вторая - контрольная - 70 детей с отсутствием НР.

Для оценки состояния иммунитета иммунологический статус определен у 60 детей в каждой группе. Для идентификации Т-лимфоцитов использовалась реакция розеткообразования с эритро -

цитами барана (Е-РОК).

Для определения В-лимфоцитов использовалась реакция М-ро - зеткообразования с эритроцитами мыши. Применялся тест на чувствительность к теофиллину и Е-РОК. Количественное определение иммуноглобулинов осуществлялось методом радиальной иммунодиффузии в геле. Для оценки фагоцитоза применялся НСТ-тест с нитросиним тетразолием. Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИКов) осуществлялось методом Ю.А.Гринкевич (1981 г.), основанном на селективной преципитации комплексов антиген-антигена в 3,75% полиэтиленгликоле с последующим фотометрическим определением плотности преципитата. Определение уровня компонента в сыворотке крови осуществлялось путем титрования по 50% гемолизу.

Определение секреторного иммуноглобулина $sIg A$, сывороточных иммуноглобулинов $Ig A$ и $Ig G$ в базальном секрете желудочного сока и ротоглоточном секрете проводилось 80 больным первой группы и 70 больным второй. Иммуноглобулины определялись методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с использованием отечественных моноспецифических антисывороток. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом в базальном секрете желудочного сока проведено 40 больным и в ротоглоточном секрете 60 больным обеих групп.

Морфологическое исследование биоптатов антрального, фундального отделов желудка, луковицы 12-перстной кишки проведено 22 больным первой группы и 13 - второй; оно включало в себя окраску гематоксилин-эозином, окраску по Ван-Гизону, ИИК-реакцию.

Математическая обработка полученных данных осуществлялась методом вариационной статистики с расчетом среднего арифметического

ческого, среднеквадратичного отклонения, средней ошибки.

Характеристика полученных результатов: проведенное комплексное обследование детей с патологией желудочно-кишечного тракта позволили выявить пилорический геликобактериоз у 65% больных, при хроническом гастродуодените он отмечался чаще – у 76,9%, чем без него – 42,8%. При хроническом гастродуодените, ассоциированном с НР, чаще имела место высокая или умеренная степень обсеменения, при отсутствии гастродуоденита – низкая ($p < 0,05$).

Широкий спектр проведенных обследований позволил выявить основные различия в группах сравнения.

Основным клиническим диагнозом у большинства детей с геликобактериозом был хронический гастродуоденит – 100 человек (76,9%), сопутствующая патология функционально-сопряженных органов имела место у 52 больных (40%), вегето-сосудистая дистония – у 43 (33,1%), хроническая ЛОР-патология – у 34 (26,1%), хроническая почечная патология – у 19 (14,6%), неврологическая патология – у 27 (20,8%), атопический дерматит – у 10 (7,7%). В контрольной группе – с отсутствием НР – реже ($p < 0,05$) имел место хронический гастродуоденит – у 30 человек (42,8%), чаще – хронический холецистит – у 22 человек (31,4%) или хронический колит – у 18 (26,7%), сопутствующая вегето-сосудистая дистония имела место у 14 человек (20%), хроническая ЛОР-патология – также у 14 человек, хронические заболевания почек – у 8 (11,4%), неврологическая патология – у 13 (18,6%), атопический дерматит – у 6 (8,5%).

Больные с пилорическим геликобактериозом имели высокий индекс наследственной отягощенности по хроническим заболеваниям желудка и 12-перстной кишки. Выявлена наследственная предрасположенность по язвенной болезни родителей, больше с материн –

ской стороны, по хроническому гастродуодениту родителей, больше с отцовской стороны, по хроническому гастродуодениту родственников, больше с отцовской стороны и сибсов ($p < 0,05$). Наследственная отягощенность по хронической патологии панкреато-билиарной зоны, кишечника чаще имела место в контрольной группе ($p < 0,05$) - Таблица I. Исходя из этого, можно предположить, что инвазия НР скорее всего является связующим звеном в реализации генетически детерминированного заболевания, а условия внешней среды и состояния факторов защиты определяют сроки формирования патологии, с другой стороны, нельзя исключить семейное носительство НР и контактный путь заражения.

Анализ анамнестических данных не выявил достоверных различий между группами: в обеих группах сравнения патологическое течение антенатального периода имело место у 43% больных, патологическое течение перинатального периода - примерно у 16%, ранний период на искусственное вскармливание отмечался несколько чаще у детей с геликобактериозом - у 25% больных, чем без него - у 15% больных. В обеих группах имелся высокий индекс перенесенных вирусных и бактериальных инфекций.

При анализе основных клинических симптомов заболевания при пилорическом геликобактериозе выявлены следующие особенности: больные дети отмечали наличие спонтанных эпигастральных или не локализованных, разлитых болей, не интенсивных, ноющих, тупых или характеризующихся чувством тяжести, дискомфорта в области эпигастрия, возникающих вне зависимости от времени приема пищи, появляющихся с периодичностью несколько раз в месяц ($p < 0,05$). Нарушения аппетита отмечалось у 1/3 больных. Диспептический синдром имел место у большинства больных, в отличие от контрольной группы больных с геликобактериозом чаще

Таблица I

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ОТЯГОЩЕННОСТЬ ПО ХРОНИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Заболевание	Группа больных			
	I (НР+)		2 (НР-)	
	абс.	%	абс.	%
1. Язвенная болезнь:				
- родителей	25	19,2*	5	7,1*
- матери	11	8,5*	1	1,4*
- отца	14	10,8	4	5,7
- родственников	34	26,1	12	17,1
- по материнской линии	16	12,3	6	8,5
- по отцовской линии	14	11	4	6
- сибсов	4	3	2	2,8
2. Хронический гастродуоденит:				
- родителей	57	13,8*	20	23,6*
- матери	31	24	13	18,5
- отца	26	20*	7	10*
- родственников	35	26,9*	8	11,4*
- по материнской линии	14	11	4	6
- по отцовской линии	15	11,5*	2	2,8*
- сибсов	16	12*	2	2,8*
3. Хроническая патология других отделов ЖКТ:				
- родителей	39	30*	36	51,4*
- матери	28	21,5*	25	35,7*
- отца	11	8,5	11	15,7
- родственников	34	26,1	17	24,2
- по материнской линии	19	14,6	7	10
- по отцовской линии	11	8,5	4	6
- сибсов	4	3	6	8,5

* - различия достоверны при $P < 0,05$.

беспокоила изжога ($p < 0,05$).

Астено-вегетативный синдром отмечался у половины пациентов с НР – таблица 2. При пилорическом геликобактериозе характерна большая продолжительность заболевания, монотонное течение болезни с отсутствием четко выраженных периодов сезонных обострений и ремиссий ($p < 0,05$). В исследуемой группе имела место болезненность в эпигастрии при пальпации живота. Достоверных различий других данных объективного обследования в сравнении с контрольной группой не получено.

В контрольной группе боли чаще возникали в правом подреберье, параумбиликальной зоне, реже отмечалась эпигастральная и не локализованная болезненность ($p < 0,05$). В зависимости от времени приема пищи боли чаще появлялись после еды, реже – вне зависимости от времени приема пищи ($p < 0,05$). Для детей контрольной группы не характерно чувство тяжести, дискомфорта в области эпигастрия ($p < 0,05$). У большинства больных, как и в первой группе, имели место ноющие, тупые по характеру, не интенсивные боли. По периодичности возникновения в контрольной группе чаще имели место ежедневные боли, реже – несколько раз в месяц ($p < 0,05$). Астено-вегетативный синдром реже отмечался в контрольной группе ($p < 0,05$). У большинства детей, как и в первой группе, наблюдались диспептические расстройства, у 36% – нарушение стула, у 43% – изменения аппетита. Общая продолжительность заболевания чаще не превышала одного года ($p < 0,05$), не наблюдалась свыше 5 лет. Течение заболевания характеризовалось наличием четко выраженных периодов сезонных обострений и ремиссий ($p < 0,05$). При пальпации живота реже определялась болезненность в области эпигастрия, чаще в правых отделах ($p < 0,05$).

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Основные клинические симптомы	НР(+)		НР(-)	
	абс.	отн. %	абс.	отн. %
I	2	3	4	5
I. Локализация болей:				
- эпигастрий	81	62,3*	21	30*
- правое подреберье	4	3*	16	22,8*
- параумбиликальные	13	10*	23	32,8*
- разлитые	32	24,6*	5	7,1*
2. Характер болей:				
- ноющие	48	36,6	31	44,3
- тупые	48	36,9	19	27,1
- острые	17	13	15	21,4
- чувство дискомфорта	17	13	-	-
3. Интенсивность болей:				
- слабая	82	63	48	68
- умеренная	46	35	17	24,3
4. Зависимость от приема пищи:				
- до еды	15	11,5	9	12,8
- после еды	25	19,2*	37	52,8*
- нет зависимости	90	69,2*	16	22,8*
5. Периодичность возник- новения:				
- ежедневно	15	11,5*	24	34,3*
- 1-2 раза в неделю	66	50,7	34	48,6
- несколько раз в месяц	49	37*	7	10*
6. Диспептические расстрой- ства:				
- тошнота	44	33,8	33	47,1
- периодическая рвота	16	12,3	10	14,3
- отрыжка	50	38,4	21	30
- изжога	31	23,8*	3	4,3*
- метеоризм	40	30,7	24	34,3

Продолжение таблицы 2

I	2	3	4	5
7. Изменения аппетита:	50	38,5	34	42,8
- сниженный	27	20,7	19	27,1
- избирательный	23	17,7	15	21,4
8. Нарушения стула:	43	33,1	25	35,7
- запоры	31	23,8	18	25,7
- неустойчивый	12	9,2	7	10
9. Астено-вегетативный синдром	63	48,5*	18	25,7*
Общая продолжительность заболевания:				
- до одного года	11	8,5*	24	34,3*
- 1-3 года	53	40,8	34	48,6
- 3-5 лет	33	25,4	12	17,1
- свыше 5 лет	33	25,4	-	-
Течение заболевания:				
- монотонное	116	89,2*	20	28,6*
- с четкими сезонными обострениями	14	10,8*	50	71,4*
Болезненность при пальпации:				
- в эпигастрии	66	50,8*	15	21,4*
- в правом подреберье	4	3,1*	16	22,8*
- в подвздошных областях	11	8,5	12	17,1
Сочетанная болезненность:				
- в эпигастрии и правом подреберье	34	26,2	11	15,7
- в эпигастрии и правой подвздошной области	15	11,5	4	5,7
- в правом подреберье и правой подвздошной области	-	-	12	17,1

* - различия достоверны при $P < 0,05$.

Сопоставляя кислотообразующую функцию желудка, у детей с геликобактериозом выявлено увеличение абсолютного количества свободной НСІ в единицу времени - дебит/часа - в стимулированном секрете ($p < 0,05$), что является, видимо, компенсаторной реакцией на инвазию НР - таблица 3.

Таблица 3
ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОТООБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА ($\bar{x} \pm m$, $n=70$)

Группы больных Р	Дебит/час по свободной НСІ в мг		
	Тошачковый секрет	Базальный секрет	Стимулированный секрет
I (НР+)	12,895±1,97	31,13±5,79	86,95± 7,21
2 (НР-)	13,03±2,87	20,83±3,59	65,70±6,46
Р	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Результаты первичного эндоскопического обследования приведены в таблице 4. У 65 из 130 детей с пилорическим геликобактериозом (50%) выявлена гиперплазия лимфоидных фолликул, характеризующаяся наличием мелких полусферических выбуханий до 3 мм на розовой или местами гиперемированной слизистой оболочке в виде "зернистости", "бульжной мостовой".

Таблица 4
ДААННЫЕ ЭНДСКОПИИ

Форма гастродуоденита	Группы больных			
	I (НР+)		2 (НР-)	
	абс.	%	абс.	%
I	2	3	4	5
I. Поверхностная	25	19,2	13	18,5
- антрум-гастрит	11	8,5	-	-
-пангастрит	10	7,7	9	12,8
- гастродуоденит	4	3,1	4	5,7

Продолжение таблицы 4

I	2	3	4	5
2. Гиперплазия лимфоидных фолликул	65	50*	10	14,3*
- антрум-гастрит	31	23,8*	4	5,7*
-пангастрит	18	13,8*	4	5,7*
- гастродуоденит	16	12,3*	2	2,8*
3. Эрозивный бульбит	6	4,6	2	2,8
4. Субатрофический антрум-гастрит	4	3,1	5	7,1
5. Дуодено-гастральный рефлекс	13	10	5	7,1

* - различия достоверны при $P < 0,05$.

Выявляемая гиперплазия лимфоидных фолликул при гелико-бактериозе, морфологической основой которой являются лимфоплазмочитарная инфильтрация и наличие лимфоидных фолликул в собственной пластинке слизистой, является, по-видимому, реакцией лимфоидной ткани слизистой оболочки на инфекционный фактор - НР.

При сравнении показателей иммунограммы у детей с геликобактериозом со здоровыми детьми выявлено снижение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов периферической крови ($p < 0,001$), Т-лимфоцитов ($p < 0,05$), их популяций ($p < 0,05$), соотношения Т-тфр/Т-тфч ($p < 0,001$), НСТ-теста ($p < 0,05$), ЦИК ($p < 0,01$), сывороточного иммуноглобулина Ig M ($p < 0,01$) - таблица 6. При сопоставлении иммунологических показателей детей с геликобактериозом и контрольной группы выявлено снижение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов периферической крови ($p < 0,001$), Т-тфч фракции лимфоцитов ($p < 0,05$), а также иммуноглобулина Ig M ($p < 0,01$) у детей с НР - таблица 5.

Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОГРАММЫ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ НР ($\bar{x} \pm m$, $n = 60$)

Показатели иммунограммы		Группы больных		Здоровые (3)	P I-3	P 2-3	P I-2
		I (НР+)	2 (НР-)				
лейкоциты	$10^9/\text{л}$	$4,745 \pm 0,16$	$5,715 \pm 0,21$	$6,20 \pm 0,31$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
лимфоциты	$10^9/\text{л}$	$1,285 \pm 0,11$	$2,05 \pm 0,12$	$2,73 \pm 0,15$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
моноциты	$10^9/\text{л}$	$0,335 \pm 0,04$	$0,35 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,04$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
T-лимфоциты	$10^9/\text{л}$	$0,925 \pm 0,05$	$1,005 \pm 0,05$	$1,47 \pm 0,09$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$
T-тфр лимфоциты	$10^9/\text{л}$	$0,74 \pm 0,04$	$0,795 \pm 0,04$	$0,95 \pm 0,09$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
T-тфч лимфоциты	$10^9/\text{л}$	$0,365 \pm 0,02$	$0,445 \pm 0,025$	$0,52 \pm 0,06$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
T-тфр/T-тфч		$1,89 \pm 0,11$	$1,825 \pm 0,15$	$2,62 \pm 0,13$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$
B-лимфоциты	$10^9/\text{л}$	$0,245 \pm 0,07$	$0,31 \pm 0,030$	$0,41 \pm 0,04$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
НСТ%		$14,61 \pm 2,54$	$15,79 \pm 2,55$	$20,63 \pm 1,38$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
ЦИК		$54,01 \pm 8,14$	$63,98 \pm 10,78$	$80,31 \pm 5,90$	$< 0,01$	$> 0,05$	$> 0,05$
СН ⁵⁰		$44,05 \pm 1,66$	$46,45 \pm 1,86$	$45,08 \pm 0,72$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
иммуноглобулин	A г/л	$1,135 \pm 0,16$	$1,41 \pm 0,17$	$1,22 \pm 0,08$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
иммуноглобулин	M г/л	$0,96 \pm 0,11$	$1,445 \pm 0,14$	$1,30 \pm 0,10$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,05$
иммуноглобулин	G г/л	$10,485 \pm 0,77$	$11,68 \pm 0,78$	$10,74 \pm 0,28$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

У детей контрольной группы - с отсутствием геликобактериоза - в сравнении со здоровыми отмечалось снижение Т-лимфоцитов, соотношения Т-тфр/Т-тфс ($p < 0,001$) - таблица 5.

При определении иммуноглобулинов в базальном секрете желудочного сока и в ротоглоточном секрете у детей с пилорическим: геликобактериозом имело место снижение выявляемости секреторного иммуноглобулина $slg A$ в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$) - таблица 6.

Таблица 6

ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В БАЗАЛЬНОМ СЕКРЕТЕ
ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА И В РОТОГЛОТОЧНОМ СЕКРЕТЕ

Иммуноглобулины	Желудочный сок				Ротоглоточный секрет					
	Группа больных		Р		Группа больных		Р			
	1	2			1	2				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Секреторный $slg A$	23	28,7	41	58,6	<0,05	28	35	41	58,6	<0,05
Сывороточный $Ig A$	21	26,2	27	38,6	>0,05	23	28,7	24	34,3	>0,05
Сывороточный $Ig G$	19	23,7	25	35,7	>0,05	21	26,2	22	31,4	>0,05
n	80					70				

У детей с геликобактериозом имелось снижение уровня секреторного иммуноглобулина $slg A$ в базальном секрете желудочного сока в сопоставлении с контрольной группой ($p < 0,05$) - таблица 7. Достоверных различий содержания иммуноглобулинов ротоглоточного секрета между группами не получено.

Достоверных различий содержания лизоцима в базальном секрете желудочного сока и в ротоглоточном секрете между группами не получено.

Таким образом, персистенция пилорического геликобактериоза приводит к снижению выявляемости секреторного иммуноглобулина

Ig A в базальном секрете желудочного сока и в ротоглоточном секрете, а также к снижению уровня секреторного Iг A базального секрета желудочного сока, что может быть обусловлено угнетением синтеза секреторного иммуноглобулина Iг A или его связыванием с НР. Нарушения местных факторов защиты создают благоприятные условия для длительной персистенции НР.

Таблица 7

СОДЕРЖАНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В БАЗАЛЬНОМ СЕКРЕТЕ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА И В РОТОГЛОТОЧНОМ СЕКРЕТЕ ($\bar{x} \pm m$, Г/Л)

Иммуноглобулины	Желудочный сок		Ротоглоточный секрет	
	Группы больных		Группы больных	
	I	2	I	2
Секреторный Iг A	$0,257 \pm 0,015$	$0,345 \pm 0,03 < 0,05$	$0,328 \pm 0,03$	$0,379 \pm 0,018 > 0,05$
n	23	37	28	36
Сывороточный Iг M	$0,198 \pm 0,008$	$0,21 \pm 0,02 > 0,05$	$0,199 \pm 0,03$	$0,213 \pm 0,02 > 0,05$
n	21	27	23	24
Сывороточный Iг G	$0,213 \pm 0,007$	$0,263 \pm 0,005 > 0,05$	$0,284 \pm 0,02$	$0,320 \pm 0,003 > 0,05$
n	19	25	21	22

При сопоставлении патоморфологических изменений, у больных с пилорическим геликобактериозом чаще имела место хроническая форма воспаления слизистой оболочки желудка и луковицы I2-перстной кишки ($p < 0,05$), характеризующаяся наличием выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрации, достигающей базальных отделов слизистой, наличием активности в виде присутствия в инфильтрате значительного количества гранулоцитов, очагового или диффузного склероза, изменением секреции — таблица 8. Наибольшие изменения

Таблица 8

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА, ЛУКОВИЦЫ 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ
У ДЕТЕЙ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ НР

Показатель	Анtrum				P	Тело				P	ВД				P
	Группа больных НР(+)		Группа больных НР(-)			Группа больных НР(+)		Группа больных НР(-)			Группа больных НР(+)		Группа больных НР(-)		
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
I. Форма:															
- хронический	18	81,8	5	38,5	<0,05	14	63,6	4	30,8	<0,05	16	72,7	2	15,4	<0,05
- острый	2	9,1	3	23,1	>0,05	4	18,2	2	15,4	>0,05	3	13,6	8	61,5	<0,05
II. Морфология:															
- активность	20	90,9	2	15,4	<0,05	9	40,9	-	-		9	40,9	-	-	
- атрофия	5	22,7	1	7,7	>0,05	2	9,1	-	-		3	16,3	-	-	
- метаплазия	1	4,5	-	-		1	4,5	-	-		1	4,5	-	-	
III. Качественные изменения:															
- изменения секреции	18	81,8	5	38,8	<0,05	12	54,5	4	30,8	>0,05	2	9,1	2	15,4	>0,05
- склероз	15	68,2	3	23,1	<0,05	6	27,3	1	7,7	>0,05	7	31,8	1	7,7	>0,05

определялись в антральном отделе желудка. У большинства детей с геликобактериозом – 63,6% – имелась распространенная форма с вовлечением антрального, фундального отделов желудка и луковицы 12-перстной кишки. Морфологические изменения описаны в соответствии с Сиднейской классификацией гастритов, принятой на 9 Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в 1990 г. – таблица 8.

При лечении пилорического геликобактериоза применялись одно- и двухкомпонентные схемы. В качестве этиотропного специфического средства при монотерапии использовались препараты, к которым НР имеет высокую чувствительность *in vitro* : де-нол (субцитрат висмута) в суточной дозе 240–480 мг в зависимости от возраста, курсом 4 недели, или трихопол в суточной дозе 375–500 мг курсом 10 дней. При двухкомпонентной схеме применялось сочетание де-нола с трихополом в возрастных дозировках. Для сравнения эффективности указанных схем лечения больные были разделены на три группы: первую составили 22 человека, пролеченных де-нолом, вторую – 22 человека, пролеченных трихополом, и третью – 16 человек, пролеченных де-нолом в сочетании с трихополом. Учитывалась степень обсеменения НР до и после лечения по Л.И. Аруину : высокая (+++) – свыше 50 микробных тел в поле зрения при увеличении 630, средняя (++) – 20–50 микробных тел в поле зрения и слабая (+) – до 20 микробных тел в поле зрения.

Помимо этиотропного лечения во всех группах проводилась комплексная терапия, включающая диету, антациды (альмагель, гастрофарм), средства, улучшающие репаративные процессы (солкосерил, актовегин), спазмолитики или холинолитики (но-шпа, папаверин, галидор, церукал, реглан), седативные (валериана, пустырник), витамины группы В, Е, физиолечение, по показаниям –

желчегонные препараты, ферменты, биопрепараты.

Критериями оценки результатов лечения являлись клиническая, эндоскопическая, морфологическая динамика, изменения степени обсемененности НР. Повторная эндоскопия с прицельной биопсией антрального отдела желудка проводилась через четыре недели от начала лечения. Динамическое морфологическое исследование слизистой оболочки антрального отдела, где наблюдаются наиболее выраженные патологические изменения при геликобактериозе, проводилось пяти человекам из каждой группы.

В результате лечения де-нолом из 22 больных НР в динамике не обнаружен у 16 человек — эффективность санации составила 72,7%; у 6 человек с наличием НР после лечения уменьшилась степень обсеменения пилорическим геликобактериозом. Клинически у детей с гастродуоденитом к 3—5 дню от начала лечения купировались болевой, диспептический синдромы, улучшилось самочувствие, к 7—10 дню исчезла локальная болезненность в эпигастрии и пилородуоденальной зонах. Повторное эндоскопическое исследование показало, что у детей, пролеченных де-нолом, имелось исчезновение отека, гиперемии слизистой, пристеночной мутной слизи и свободной жидкости натошак в желудке, сохранялась гиперплазия лимфоидных фолликул. Динамическое морфологическое исследование антрального отдела желудка проведено 5 больным с гиперплазией лимфоидных фолликул. Гистологически диагностирован хронический неактивный антрум-гастрит: отмечалась незначительная лимфоплазмозитарная инфильтрация, в инфильтрате определялись единичные сегментоядерные лейкоциты, сохранялись очаговые дистрофические изменения железистого эпителия, изменения со стороны микроциркуляторного русла.

22 человека вместе с базисной терапией получили курс трихо-

поля длительностью 10 дней. По результатам повторного исследования отмечена санация НР у 9 человек – эффективность санации 40,9%. Из 13 больных с повторным обнаружением НР уменьшение степени обсеменения на порядок отмечалось только у четырех человек. К концу курса лечения трихололом у всех больных была отмечена положительная клиническая динамика в виде исчезновения болей и диспептических явлений. Повторное эндоскопическое исследование показало, что у 4 человек уменьшился отек, гиперемия слизистой, пристеночная слизь, сохранялась лимфоидная гиперплазия. У 6 человек выраженной положительной динамики не обнаружено. Морфологическое динамическое исследование антрального отдела желудка проводилось у двух больных, санированных от НР, и у трех с низкой степенью обсеменения в результате лечения. Гистологически у всех диагностирован хронический антрум-гастрит, у санированных от НР – не активный, у больных с НР – активный.

16 человек пролечены двухкомпонентной терапией де-нолом в сочетании с трихололом в возрастных дозировках. При повторном обследовании НР определялся лишь у одного больного – эффективность санации составила 93,75%. Клинически отмечалось купирование болевого, диспептического синдрома на 2-4 день от начала лечения, исчезновения локальной болезненности в эпигастрии и пилородуоденальной зонах на 7-10 день. Динамическое эндоскопическое исследование показало отсутствие отека, гиперемии слизистой, пристеночной слизи, эпителизации эрозий, сохранялась гиперплазия лимфоидных фолликулов. Морфологическое исследование антрального отдела желудка, проведенное после лечения, показало наличие хронического не активного антрум-гастрита.

Таким образом, из предложенных схем лечения оптимальной в плане санации НР, положительной клинической, эндоскопической и

морфологической динамики является сочетанная терапия де-нола с трихололом. Исчезновение активности и уменьшение степени воспалительных изменений у санированных больных подтверждает этиологическое и патогенетическое значение пилорического геликобактериоза в возникновении и развитии хронического гастродуоденита.

Таким образом, проведенное комплексное исследование позволяет уточнить некоторые стороны патогенеза геликобактериоза у детей: одним из условий хронического течения геликобактериоза является генетическая предрасположенность к нему, отмечаемая у большинства больных. При инвазии НР адгезируется на эпителиальных клетках желудка, проникает в межклеточные промежутки. Генез повреждения слизистой оболочки желудка сложен и не однозначен, не исключается непосредственное повреждающее действие ферментов, продуктов метаболизма НР на эпителиальные клетки.

Участие иммунокомпетентных клеток в развитии хронического гастродуоденита при геликобактериозе достаточно проблематично, выявленная нами Т, Т-тфр, Т-тфч-лимфопения не исключает развитие иммунопатологической реакции III типа, когда при постоянном наличии антигенов НР поддерживается хроническое воспаление. Низкое содержание секреторного иммуноглобулина $sIgA$ желудочного сока обусловлено участием его в реакции антиген-анти-тело с образованием иммунных комплексов, а также снижением его секреции в результате развивающегося склероза слизистой.

В ы в о д ы

I. Пилорический геликобактериоз – заболевание, для которого характерно затяжное или хроническое течение, отсутствие четко выраженных периодов сезонных обострений и ремиссий, наличие сопутствующей патологии функционально сопряженных органов.

2. В отличие от хронического гастродуоденита, не ассоциированного с НР, при хроническом геликобактериозном гастродуодените чаще наблюдаются упорные боли в эпигастриальной области или разлитые, без четкой локализации, возникающие вне зависимости от времени приема пищи, появляющиеся с периодичностью несколько раз в месяц.
3. При пилорическом геликобактериозе у детей характерна лейкопения, лимфопения, Т-тфр, Т-тфч лимфопения, снижение сывороточного иммуноглобулина М и снижение концентрации секреторного иммуноглобулина $sIg A$ в желудочном соке.
4. У детей с пилорическим геликобактериозом отмечается наследственная отягощенность по хроническим заболеваниям желудка и 12-перстной кишки со стороны родителей и родственников.
5. Эндоскопической формой гастродуоденита у большинства детей с геликобактериозом является гиперплазия лимфоидных фолликул слизистой оболочки; гистологически при НР определяется хроническое воспаление слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, сопровождающееся активностью, изменением секреции, наличием очагового или диффузного склероза, нарушением микроциркуляторного русла.
6. Оптимальным методом лечения пилорического геликобактериоза является двухкомпонентная терапия де-нолом в сочетании с трихололом – эффективность санации 93,75%.

Практические рекомендации

- I. Диагностический алгоритм пилорического геликобактериоза у детей включает подробный сбор анамнеза, проведения эндоскопического, цитологического, морфологического и иммунологического обследования, проводимых в условиях специализированной клиники.

2. Наличие наследственной отягощенности по хроническим заболеваниям гастродуоденальной зоны, монотонного течения заболевания, лимфоидной гиперплазии слизистой оболочки желудка требуют исключения инвазии НР.
3. Рекомендуется метод лечения геликобактериоза, заключающийся в сочетанной терапии де-нолом курсом 4 недели и трихополом курсом 10 дней в возрастных дозировках.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Пилорический геликобактериоз у детей // в кн.: "Детские инфекционные болезни у детей", Екатеринбург, 1992, с.145-159.
2. Изменения показателей иммунограммы при пилорическом геликобактериозе у детей // в кн. "Иммунные реакции и влияние на них лечебных факторов при инфекционных и соматических заболеваниях". - Свердловск, 1991. С.12-15.
3. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки при пилорическом геликобактериозе у детей // Тезисы доклада юбилейной научной конференции ЦНИИ Уральского государственного медицинского института. - Екатеринбург, 1994. С.93