

Схема диспансерного наблюдения за детьми с врожденными пороками сердца в зависимости от результата оперативного лечения

Объем наблюдения	Результат		
	Хороший	Удовлетворительный	Неудовлетворительный
Осмотр кардиохирурга	Не нуждаются	По показаниям	1 раз в год
Осмотр кардиолога	1 раз в год	2 раз в год	3-4 раза в год
ЭКГ	1 раз в год	2 раза в год	2 раза в год
ЭхоКГ	1 раз в год	2 раза в год	2 раза в год
Рентгенография органов грудной клетки	По показаниям	По показаниям	1 раз в год
Кардиометаболическая терапия	По показаниям	2 курса в год	2-3 курса в год
Терапия сердечной недостаточности	По показаниям	I-II ФК СН – по показаниям III-IVФК СН – постоянная	I-II ФК СН – по показаниям III-IVФК СН – постоянная
Профилактика септического эндокардита	По показаниям	Обязательна	Обязательна
Лечение в специализированном стационаре	Не нуждаются	1 раз в год	2 раза в год

УДК 616.341-072.1:616.341-076-018.73:616.34-008.6

Я.Е.Павлова, Ф.Ф. Антоненко, Т.А.Шуматова

АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ ПРИ СНКВ

ВГМУ, кафедра хирургии детей и подростков, кафедра педиатрии ФПК
Краевой клинический центр охраны материнства и детства, г. Владивосток

Проведен анализ эндоскопических, морфологических и гистохимических изменений (активность оксида азота) слизистой оболочки пищевода, желудка и тонкой кишки у 103 детей при различных вариантах синдрома нарушенного кишечного всасывания (мальабсорбции). На основе проведенного комплексного исследования установлены критерии гастроинтестинальных поражений желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе, целиакии и дисахаридазной недостаточности. Разработан алгоритм ранней диагностики и реабилитации детей с синдромом нарушенного кишечного всасывания.

Ключевые слова: синдром мальабсорбция, дети, морфология, оксид азота

ALGORITHM EARLY DIAGNOSIS AND REHABILITATION OF CHILDREN WITH MALABSORPTION SYNDROME

Y.E. Pavlova, F.F. Antonenko, T.A. Shumatova

Department of pediatric and teenager surgery, Department of pediatry
Regional Clinical Motherhood and Childhood Protection Center
Vladivostok State Medical University

The study of endoscopical, morphological and histochemical (nitric oxide activity) changes of mucous membrane of esophagus, stomach and small intestine of 103 children with different variation of malabsorption syndrome. New criteria of gastrointestinal changes of digestive tract were established, and new algorithm of early diagnosis and rehabilitation of children with cystic fibrosis, celiac disease and saccharos failure was made basing on complex examination.

Key words: malabsorption syndrome, children, morphology, nitric oxide

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания, сопровождающиеся нарушениями кишечного всасывания или мальабсорбцией,

чаще проявляются дисахаридазной недостаточностью (ДН), глютеневой энтеропатией (ГЭ) и муковисцидозом (МВ). Клинический полиморфизм СНКВ и разнообразные системные проявления со-

здают трудности в дифференциальной диагностике, что ведет к поздней диагностике и ранней инвалидации детей [5, 11].

Развивающиеся при этих заболеваниях метаболические нарушения и последствия медикаментозной терапии приводят к изменениям состояния слизистой оболочки (СО) всех органов пищеварения [13, 14]. Сочетанные поражения пищеварительной системы при нарушении кишечного всасывания у детей, отсутствие при ряде заболеваний параллелизма между клинической картиной болезни и результатами дополнительных методов обследования требует пересмотра основных постулатов детской гастроэнтерологии. Согласно «золотому» стандарту диагностики достоверную информацию о степени изменения СО, возможно, получить только при морфологическом исследовании биоптатов [1, 6, 9].

Поэтому в дифференциальной диагностике синдрома мальабсорбции ведущая роль принадлежит морфологическим методам исследования, а при некоторых видах нарушенного кишечного всасывания (целиакия, атипичные и стерые формы СНКВ) установить диагноз без морфологического исследования вообще не удастся [2, 10]. Для достоверной верификации диагноза необходимо учитывать результаты комплексного обследования, в том числе морфологические, гистохимические и электронно-микроскопические.

Изучение патоморфогенеза при всех видах нарушений кишечного всасывания показало, что поражается не только тонкая кишка, но и пищевод и желудок [3, 4, 7, 12]. Однако на изменения тонкой кишки клиницисты обращают внимание, и исследование этого отдела пищеварительного тракта включено в протоколы диагностики, то поражение пищевода и желудка остаются долгое время незамеченным, и зачастую, лечение пациентам назначается без учета поражения этих органов.

До недавнего времени исследования при патологии всасывания ограничивались только описанием и морфологической оценкой СО тонкой кишки при ГЭ [8, 15]. Несмотря на то, что этот отдел считается наиболее изученным, остаются спорные и нерешенные вопросы, в частности до конца не выяснен патогенез развития атрофии тонкой кишки при различных вариантах СНКВ. В литературе встречаются единичные описания патологических изменений пищевода и желудка у детей с МВ и патологии желудка при ГЭ, при ДН анализ состояния СО верхних отделов ЖКТ вовсе отсутствует.

Целью нашего исследования было установить характерные патоморфологические изменения СО верхних отделов ЖКТ при различных вариантах СНКВ и выделить комплекс диагностических параметров с разработкой алгоритма ранней диагностики СНКВ, определяющим тактику ведения пациентов на этапах лечения и диспансерное наблюдение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 1999 по 2004 гг. нами обследовано 103 пациента в возрасте от 2 мес. до 18 лет с синдромом нарушенного кишечного всасывания на-

следственного и приобретенного генеза. Из них 33 ребенка с муковисцидозом (МВ); 34 — с глютенотической энтеропатией (ГЭ) и 36 детей с недостаточностью дисахаридаз (ДН) (лактазной, сахарозной). Контрольную группу составили 10 здоровых детей. Пациенты обследовались в динамике на фоне терапии разной продолжительности (от 7 мес. до 8 лет).

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее эндоскопические, морфологические (световая и электронная микроскопия) и гистохимические методы.

Оценка степени выраженности эндоскопических признаков проводилась в соответствии с эндоскопической терминологией международной ассоциации эндоскопии пищеварительного тракта OMED (Маржатка 1996) и макроскопического (эндоскопического) раздела Сиднейско — Хьюстонской классификации хронического гастрита (1994). Диагностику хеликобактерной инфекции проводилась экспресс уреазным тестом. Для получения оптимальной информации проводили множественные биопсии наиболее визуально измененной СО: в желудке по два биоптата из антрального отдела (по большой и малой кривизне) и тела желудка (передняя и задняя стенка) один из угла желудка; в тонкой кишке — 2-3 кусочка на протяжении до связки Трейца (ступенчатая биопсия). Биопсийный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и окрашивали по общепринятой методике. Для гистологического исследования биоптатов применяли способ окрашивания гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование выполнялось методами оптической и электронной микроскопии. Состояние слизистой оболочки желудка оценивалось в соответствии с Сиднейско — Хьюстонской классификацией и визуально-аналоговой шкалой (M.F. Dixon et al., 1996), остальных отделов согласно стандартному морфологическому протоколу. Оценка функционального состояния слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) по ее способности синтезировать оксид азота (NO) методом гистохимического анализа биопсийного материала. О количестве образовавшегося NO судили по активности фермента нитрооксидсинтазы (NOS). Установлено, что NOS обладает мощной диафаразной активностью и по своим физическим параметрам идентична NADPH — диафаразе (НАДФ-диафараза, КФ:1.6.99.1.), которая рассматривается как её специфический топографический маркер (B.T. Hope, S.R. Vincent, 1989).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ эндоскопической картины СО пищевода, желудка и тонкой кишки показал, что в период клинических проявлений у каждого третьего ребенка с МВ регистрировались изменения СО пищевода (36,4% (12)) в виде гастро-эзофагиального рефлюкса (ГЭР), что согласуется с данными литературы. При динамическом наблюдении за пациентами с рефлюкс-эзофагитом на фоне медикаментозной терапии отмечена положительная динами-

ка и почти полное купирование явлений ГЭР, который сохранялся лишь у 2 из 12 пациентов.

Данные эндоскопического исследования выявили, что в патологический процесс при МВ, ГЭ и ДН у половины детей вовлекается СО желудка (45,5, 50, 41,7%). Поражение СО тонкой кишки зарегистрировано у большинства ($p < 0,01$) детей с ГЭ (82,4%), значительно реже в патологический процесс вовлекается при МВ и ДН (51,5 и 19,4%).

У 66,7% больных с МВ выявлены изменения на СО тонкой кишки в виде симптома «манной крупы», реже у пациентов с ГЭ (57,6%) и ДН (36,1%), что является косвенными признаками дискинезии желчевыводящих путей и панкреатической недостаточности нарушений процессов кишечного всасывания. При этом при ГЭ и ДН данный симптом носит транзиторный характер в отличие от больных МВ.

С целью изучения характера поражения СО желудка, и уточнения формы гастрита нами проведено морфологическое изучение гастробιοп-татов. Среди 50 обследованных нами больных (МВ - 15, ГЭ - 20, и ДН - 15): в периоде манифестации заболеваний хронический гастрит обнаружен у 74% (37) из всех обследованных пациентов (у 86,7, 75 и 60% соответственно). При сопоставлении полученных данных с эндоскопическими изменениями отмечена СО желудка в периоде клиничес-

ких проявлений при всех исследуемых патологиях выявлена переоценка воспалительных изменений, в периоде ремиссии при МВ и ГЭ наоборот их недооценка и лишь при ДН отмечено совпадения обоих тестов.

Из Таблицы 1 видно, что среди 15 пациентов 1 группы с МВ, у каждого третьего больного - 33,3% (5) выявлен атрофический (аутоиммунный) гастрит и реактивный (рефлюкс) и неатрофический (хеликобактерный) гастриты с одинаковым процентом встречаемости - 26,7%(4). Во 2 группе детей в 40% (8) наблюдений из обследованных детей с ГЭ - лимфоцитарный гастрит; в 20%(4) обнаружен реактивный (рефлюкс) гастрит, а в 15%(3) неатрофический (хеликобактерный) гастрит. Из 15 больных 3 группы ДН у 40%(6) детей - эозинофильный (аллергический) гастрит, у 20%(3) обнаружен неатрофический (хеликобактерный) гастрит. Обнаружение при ГЭ и МВ реактивного (рефлюкс) гастрита свидетельствует об участии панкреато-билиарной системы в патоморфогенезе данной патологии. Более редкое выявление хеликобактериального гастрита в группе больных ГЭ дает основание считать, что гастрит при ГЭ не является результатом сочетания основного заболевания с хеликобактериозом - главной причиной большинства гастритов, а имеет другую этиологию.

Таблица 1

Частота встречаемости различных форм гастрита у обследованных детей
(Сиднейско-Хьюстонская система 1994,1996)

№ п/п	Форма гастрита	Муковисцидоз		Целиакия		Дисахаридазная недостаточность	
		Период клинических проявлений	Период ремиссии	Период клинических проявлений	Период ремиссии	Период клинических проявлений	Период ремиссии
1.	Атрофический (аутоиммунный) гастрит	33,3±12,2	20,0±10,3	-	-	-	-
2.	Лимфоцитарный гастрит	-	-	40,0±11,0	10,0±6,7*	-	-
3.	Эозинофильный гастрит	-	-	-	-	40,0±12,6	10,0±7,7*
4.	Неатрофический хеликобактерный гастрит	26,7±11,4	20,0±10,3	20,0±7,0	5,0±2,8*	20,0±10,3	10,0±7,7*
5.	Реактивный (рефлюкс) гастрит	26,7±11,4	13,3±8,8	15,0±8,0	0*	-	-

Примечание: достоверность динамики* - $p < 0,05$

Анализ локализации патологического процесса выявил, что изменения антрального отдела достоверно чаще ($p < 0,001$), встречались при ДН (86,7%), а фундального - у пациентов с МВ (73,3%). У пациентов с ГЭ изменения в большинстве случаев охватывали все отделы желудка (пангастрит).

В настоящем исследовании наряду с изменениями СО желудка выявлены изменения кислотооб-

разующей функции желудка по данным хромогастроскопии. Установило, что повышенный уровень кислотообразования у пациентов с МВ (73,4%) встречался чаще ($p < 0,001$), чем при ГЭ (53%) и ДН (33,3%); нормальный уровень отмечен у 47% больных ГЭ, 13,3 % с МВ и 66,7% при ДН. Кроме этого у 13,3% (2) больных с МВ отмечен сниженный уровень кислотообразования. Эти данные необходи-

мо учитывать педиатрами при назначении терапии, особенно ферментов.

При динамическом наблюдении за больными с ГЭ и ДН на фоне диетотерапии к периоду ремиссии отмечена явная положительная динамика ($p < 0,05$) и улучшение морфологического состояния СО желудка. У пациентов с МВ наблюдалась незначительная положительная динамика ($p > 0,05$) при этом у большинства пациентов даже на фоне ферментотерапии сохранялись признаки аутоиммунного, хеликобактерного и реактивного гастрита, что очевидно связано с невозможностью полного исключения этиологического фактора заболевания, сохраняющимися моторными нарушениями, респираторным синдромом и медикаментозным воздействием.

Таким образом, наименьшая ($p < 0,05$) частота хеликобактерного гастрита зарегистрирована у пациентов с ГЭ и ДН, что свидетельствует о нехеликобактерной природе поражения желудка при данных патологиях. Выявление случаев реактивного гастрита при ГЭ и МВ подтверждает активное участие всех органов ЖКТ в патоморфогенезе этих заболеваний.

Поражение СО тонкой кишки в периоде клинических проявлений МВ, ГЭ и ДН гистологически определялось у всех групп наблюдаемых пациентов. При сопоставлении данных морфологического исследования и при визуальной оценки состояния СО тонкой кишки у больных всех исследуемых групп в периоде клинических проявлений имела место гиподиагностика, а в периоде ремиссии гипердиагностика изменений.

У всех больных нелеченной ГЭ при гистологическом исследовании тонкой кишки выявлена специфическая гиперрегенераторная атрофия, отражает иммунную реакцию тонкой кишки на местное воздействие антигена (глютена). Аналогичное поражение в виде атрофии СО тонкой кишки, но меньшей степени выраженности выявлено у большинства больных МВ (80,6%) и трети пациентов (33,3%) с ДН связаны с вторичной бактериальной пролиферацией в тонкой кишке (лямблиоз) (Ю.Г. Мухина с соавт., 2003; А.Я. Климов с соавт., 2004).

На фоне соблюдения диеты и заместительной ферментотерапии наблюдалась тенденция к морфологическому восстановлению нормальной структуры тонкой кишки. При динамическом наблюдении через 6 месяцев восстановление структуры тонкой кишки при ГЭ установлено только у 30% пациентов, при МВ в 90% случаев и у всех детей при ДН. Через 1 год, у пациентов с ГЭ, на фоне аглиа-

диновой диеты восстановление структуры тонкой кишки отмечено у 80%, у остальных через 2-3 года, что вероятно связано с несоблюдением диеты, неодинаковой чувствительностью больных целиакией к глюдину, но и с разной интенсивностью процессов восстановления слизистой, употреблением продуктов, содержащих скрытый глютен и возможно наличием сопутствующей патологии.

Следует отметить, что нормализация эндоскопической картины у больных с ГЭ по времени опережает интенсивность процесса восстановления структуры СО тонкой кишки. При сопоставлении морфологической картины и эндоскопической картины слизистой оболочки тонкой кишки в различные периоды ГЭ зарегистрировано наличие обратной сильной корреляции ($p < 0,05$) между соотношением длины ворсин к глубине крипт (В/К) и нормализацией состояния СО тонкой кишки. ($r_{xy} = -0,72$).

Наряду с проведением оптического гистологического исследования СО тонкой кишки представляло интерес провести анализ биоптатов слизистой путем электронной микроскопии. При изучении данных микроструктурных изменений в эпителиальных клетках атрофированных ворсин у 6 из 10 пациентов с ГЭ нами были выявлены дегенеративные процессы в ядре некоторых эпителиоцитов — кариопикноз и фрагментация ядра, что является косвенными морфологическими признаками апоптоза, подтверждающие литературные данные о связи усиленного апоптоза эпителиоцитов с атрофией слизистой оболочки тонкой кишки. Электронная микроскопия атрофических изменений СО тонкой кишки у пациентов с МВ (5) и ДН (5) показала компенсаторно-приспособительную реакцию клеток на физиологическую нагрузку.

При сопоставлении показателей активности синтеза оксида азота структурами СО тонкой кишки у детей с СНКВ различного генеза (рис. 1) выявлено, что наиболее высокая активность нитрооксидсинтазы установлена у детей с ДН ($109,61 \pm 1,70$ ЕОП), высокая ферментативная активность была зарегистрирована в эпителиоцитах у больных ГЭ ($94,21 \pm 3,43$ ЕОП), наименьшая — у пациентов с МВ ($58,36 \pm 2,82$ ЕОП). Максимальный уровень образования оксида азота в эпителиоцитах ворсин по времени совпадает с наиболее выраженными клиническими проявлениями нарушений кишечного всасывания и структурными изменениями СО тонкой кишки, а купирование клинических проявлений приводит к уменьшению активности энзима эпителиальных клеток.

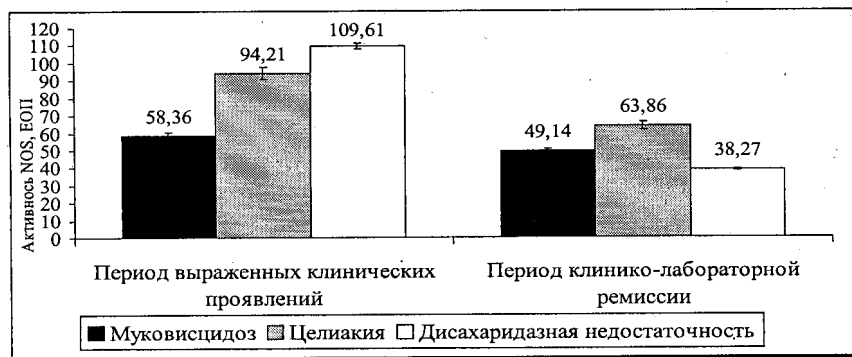


Рис. 1. Активность нитрооксидсинтазы (NOS) в энтероцитах тонкой кишки у детей с синдромом мальабсорбции в различные периоды заболеваний

В период ремиссии наиболее высокая активность нитрооксисинтазы сохраняется у пациентов с ГЭ и МВ ($63,86 \pm 1,94$ и $49,14 \pm 2,06$ ЕОП), наименее — у пациентов с ДН ($38,27 \pm 2,29$ ЕОП). Зарегистрировано наличие обратной сильной корреляции между соотношением длины ворсин к глубине крипт (В/К) и уровнем активности NOS ($r_{xy} = -0,78$), может свидетельствовать об активном участии нитрооксидергических механизмов в процессах кишечного всасывания у детей с СНКВ.

Таким образом, в случаях, когда клинические, лабораторные, функциональные методы не позволяют дифференцировать генез СНКВ, необходимо дополнять протокол исследования, наряду с эндоскопическими и гистологическими методами исследования, данными электронной микроскопии и изучением способности клеточных структур тонкой кишки синтезировать оксид азота. Полученные данные следует учитывать при проведении патогенетически обоснованной терапии. Ввиду отсутствия в нашей стране единого подхода к диагностике больных с различными формами СНКВ и эндоскопической оценке патологических состояний слизистой оболочки ЖКТ, а следовательно, и тактике ведения больных нами был разработан алгоритм ранней диагностики и реабилитации больных с синдромом мальабсорбции (рис.1), который предусматривает 4 этапа:

I этап. Первичное обследование. Представляет собой проведение фиброгастродуоденоскопии и выделение пациентов с изменениями слизистой оболочки пищевода, желудка и тонкой кишки.

II этап. Углубленное обследование. Включает в себя достоверное подтверждение поражения слизистой оболочки ЖКТ путем морфологической и гистохимической оценки изменений слизистой (прицельная биопсия); диагностики хеликобактериоза, хромозидоза.

III этап. Лечение. Терапия включает выбор метода лечения с учетом результатов углубленного обследования.

IV этап. Повторное обследование и оценка результатов лечения. Проведение фиброгастродуоденоскопии с прицельной биопсией для контроля динамики изменений и оценки эффективности лечения.

ВЫВОДЫ

Изучение изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при нарушениях кишечного всасывания у детей с применением эндоскопических систем и возможностей данного метода, а именно морфологических, гистохимических и электронно-микроскопических методик. Применение описанных методик позволяет выявить ультраструктурные изменения эпителиоцитов и судить о функциональной активности энтероцитов, определять стадию патологического процесса в кишечнике, оценивать эффективность проводимой терапии (диетотерапии, заместительной ферментотерапии), помогает прогнозировать исход заболевания,

а так же позволит выделить группы риска детей по развитию тяжелых органическим заболеваниям кишечника.

Предложенный алгоритм ранней диагностики и реабилитации больных позволит более эффективно организовать работу по выявлению и лечению изменений органов пищеварения у больных с синдромом нарушенного кишечного всасывания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.А. Капуллер, В.А. Исаков. — М.: Трида-Х, 1998.-496с.
2. Бельмер С.В. Целиакия // Русский медицинский журнал. - 1996. - Т.4, №3. - С.188-191
3. Кирсанова А.С. Желудочно-кишечные осложнения при муковисцидозе у детей и их лечение / А.С. Кирсанова, А.В. Едемский // Сб.статей и тезисов 6-го Национального конгресса по муковисцидозу. — СПб, 2003. — С. 62-63.
4. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом: Автореф. дис. ... докт. мед. Наук: 14.00.09. / М., 2001.-46с.
5. Капранов Н.И. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы): методические рекомендации. — М., Мед. генет. науч. центр РАМН: Мед. практика, 2001.-72с.
6. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника М.: Медицина, 2000.- 632с.
7. Мухина Ю.Г. Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста / Ю.Г. Мухина, А.И. Чубарова, В.П. Гераскина // Вопр. детской диетологии.-2003.-Т.1, №1.- С.50-56.
8. Ревнова М.О. Целиакия: Методические рекомендации. — СПб. СПбГПМА, 2003.- 24с.
9. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность.- СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003.- 192 с.
10. Bardella M.T. Reevaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease / Minoli G., Radaelli F. et al. // Gastrointest. Endosc.-2000.-№51.-P.714-6.
11. Chaabouni M. Cystic fibrosis of the child / Krichen A., Ben Halima N. et al // Tunis Med. 2004.- Vol.82, №6.- P.516-25.
12. Drut R. Lymphocytic gastritis in pediatric celiac disease — immunohistochemical study of the intraepithelial lymphocytic component / Drut RM // Med Sci Monit.-2004.-Vol.10, №1.-P. 38-42.
13. Littlewood JM. Control of malabsorption in cystic fibrosis. / Wolfe SP // Paediatr. Drugs.-2000.- Vol.2, №4.-P.252.
14. Pietzak MM. Childhood malabsorption / Thomas DW // Pediatr Rev.- 2003.- Vol.24, №6.-P.195-206.
15. Ravelli A.M. Endoscopic features of celiac disease in children / Tobanelli P., Minelli L. et al. // Gastrointest. Endosc.-2001.-Vol.54, №6.-P.736-42