

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.316 – 008.8:616.33 – 002.2:616.342 – 002:616 – 053.4

Л.Н. Шкенева

E-mail: shkenevam@mail.ru

НЕИНВАЗИВНЫЙ СКРИНИНГОВЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

ФГУ «ННИИ ДГ Росмедтехнологий»,
г. Нижний Новгород

В литературе последних лет все чаще отмечается и вызывает тревогу «омоложение» хронической патологии желудка и двенадцатиперстной кишки у детей [1, 2] со смещением пика заболеваемости у дошкольников на 3-4 года, у школьников – на 8-9 лет [3]. При этом официальные данные о распространенности патологии по обращаемости в несколько раз ниже результатов углубленных осмотров в детских дошкольных учреждениях, которая уже не редкость в возрасте 2-3 года. Ранний дебют увеличивает риск развития тяжелой патологии, требует поиска неинвазивных скринингов для младших возрастных групп [3], где перспективной представляется саливадиагностика.

В младшем возрасте Н.Рylogi-ассоциированные поражения встречаются по разным данным от 5,9% до 20-45% со слабой степенью обсемененности и не имеют решающего этиологического значения, в то же время общепризнана роль незрелости системного и местного иммунитета, неспецифических факторов защиты, регуляторных нарушений.

В настоящее время накоплено много данных, свидетельствующих о гомеостатической функции слюнных желез [4, 5, 6, 7]. Опираясь на современные знания о том, что секреторная система на протяжении всего пищеварительного тракта, начиная с полости рта, едина и взаимосвязана [4, 5, 6, 7], полагаем, что изменение амилалитической активности смешанной слюны и колебания других ее компонентов взаимосвязаны.

Известно, что α -амилаза – один из важнейших ферментов гидролиза углеводов (крахмала, гликогена, декстринов, составляющих 80% углеводов пищи), который начинается в ротовой полости. Конечный продукт гидролиза – глюкоза – главный источник энергии большинства клеток организма. В ротовой жидкости определяется высокая амилалитическая активность с момента рождения. В норме на первом году жизни она возрастает в 4 раза, к двухлетнему возрасту почти достигает уровня взрослых [8] и составляет в норме 5363 ± 411 г/л ч [8]. Ее максимум приходится на возраст от 4 до 7 лет [8]. Слюнная изофракция α -амилазы составляет 40% всей эндогенной амилазы [7, 10, 11, 12]. Амилалитическая активность смешанной слюны складывается на 2/3 из слюнной и на 1/3 – панкреатической изофракции α -амилазы, рекретируемой слюнными железами [6]. Столь высокая амилалитическая активность в смешанной слюне, обеспечивающая интенсивный гидролиз углеводного компонента пищи уже в ротовой полости [6, 7, 10], свидетельствует о ее важном физиологическом значении в самом начале пищеварительного конвейера. Процесс не прекращается внутри пищевого комка в желудке и, что показано в эксперименте [6], продолжается с участием слюнной изофракции α -амилазы в двенадцатиперстной и тонкой кишке. Многие авторы подчеркивают высокую вариабельность панкреатических ферментов в дуоденальном соке, однако в литературе приводятся данные об α -амилазе как наиболее стабильном показателе панкреатической секреции у здоровых детей [8, 13, 14, 15] и взрослых пациентов [7, 8, 15, 16]. Исследователями отмечается параллелизм в снижении активности амилазы смешанной слюны и панкреатического сока у детей с хроническим гастродуоденитом [8, 16]. Результаты наших исследований, опубликованные ранее [17], также свидетельствуют об отсутствии у детей с низкой активностью амилазы слюны при этой патологии компенсации панкреатической секрецией натошак. Подтверждают физиологическую значимость амилалитической активности ротовой жидкости в пищеварении экспериментальные данные об отсроченности адаптивного выброса поджелудочной железой в ответ на импульсацию рецепторов хемосенсорных зон двенадцатиперстной кишки при ферментативной недостаточности [18]. В функциональном отношении роль гидролитических ферментов неоднозначна. Участвуя в процессе ассимиляции, они одновременно выполняют гомеостатическую функцию, оберегая организм от антигенного материала, поступающего с пищей. Низкая амилалитическая активность смешанной слюны, как и нарушение баланса защитных факторов, не может быть изолированным от функционирования пищеварительной системы в целом. В условиях низкой амилалитической активности смешанного секрета ротовой полости в нижележащие отделы поступает неподготовленный химус. По данным литературы, всасывание до

95% глюкозы в норме происходит в двенадцатиперстной и начальном отрезке (до 50 см) тощей кишки [10, 19]. Неизвестно, как часто встречается низкий уровень активности амилазы у детей с хронической патологией желудка и двенадцатиперстной кишки. Если есть взаимосвязь амилалитической активности слюны с другими факторами защиты барьера ротовой полости, каков ее характер? Как отражаются выявленные нарушения на состоянии пищеварительного тракта, а, именно, на формировании воспалительных заболеваний гастродуоденальной системы, находящейся в тесной анатомической близости и многоплановой (пищеварительная, защитная, гомеостатическая) функциональной связи с полостью рта?

Цель работы: определить возможность использования низкой амилалитической активности смешанной слюны в качестве показателя, характеризующего особенности патологического процесса при хронических воспалительных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 285 детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной системы в возрасте от 3 до 15 лет (159 девочек и 126 мальчиков). Диагноз установлен в соответствии с рабочей классификацией, утвержденной на VII Конгрессе педиатров России (г. Москва, 2002). Обследование верхних отделов пищеварительного тракта проводилось натошак детскими эндоскопами GIF P-10 и P-3 с торцевой оптикой и IF B-4 – с боковой оптикой фирмы OLYMPUS (Япония). Для подтверждения диагноза у 26 больных дошкольного возраста (у 13 – с низкой и у 13 – с нормальной амилалитической активностью слюны) выполнено исследование биоптатов, полученных при проведении прицельной биопсии слизистой антрального и фундального отделов желудка и двенадцатиперстной кишки гистологическим и гистохимическим методами.

У больных и 30 практически здоровых детей исследовалась слюна на амилалитическую активность. Забор смешанной слюны осуществлялся в предприанципальную фазу по общепринятой методике, определение производилось декстринирующим методом Смита-Роя-Уголева [11] в модификации Глушкиной А.М. для больших разведений [20]. Критерием отбора детей в группу с амилалитической недостаточностью слюны было выявление при скрининговом обследовании показателя активности амилазы ниже 4000 г/л ч [13, 20] более двух раз.

В двух группах детей дошкольного возраста с патологией гастродуоденальной системы: 66 – с низкой амилалитической активностью слюны (I группа) и 45 – с нормальной (II группа – контроль) проведен подробный сравнительный анализ клинико-анамнестических данных, результатов морфологического исследования, лабораторного исследования защитных факторов в смешанном секрете рото-

вой полости. Процентное соотношение мальчиков и девочек в обеих группах не имело различий. У 80 из них проведено определение IgG, IgA методом простой радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini с использованием методических рекомендаций Черныхостовой Е.В., Гольдерман С.И. [21]; лизоцимной активности – фактора неспецифической защиты слизистой оболочки нефелометрическим методом Дорофейчук В.Г. [14, 20].

Защитная функция пищеварительной системы оценивалась по коэффициенту сбалансированности ($K_{сб.}$) слюны. $K_{сб.}$ – интегративный показатель (математическая модель) взаимосвязей в системе факторов местной защиты слизистой оболочки, – секреторных иммуноглобулинов и лизоцима. По существу, $K_{сб.}$ характеризует способность секретов к защите слизистой оболочки от антигенного воздействия, к обезвреживанию токсинов, элиминации бактерий.

$$K_{сб.} = \frac{IgG \times 40}{IgA \times 0,6 \times l.a.},$$

где IgG и IgA – концентрация иммуноглобулинов, л.а. – лизоцимная активность, 40 и 0,6 – условные нормы лизоцимной активности и индекса IgG/IgA, постоянные величины.

В норме $K_{сб.}$ не превышает 1,0 [13, 14, 20, 22]. $K_{сб.}$ выше 1,0 свидетельствует о нарушении сбалансированности факторов местного иммунитета; $K_{сб.}=2,1$ и выше отражает их выраженный дисбаланс, указывает на нарушение защищенности слизистой оболочки и снижение защитной функции организма [13, 14, 20, 22]. При статистической обработке для оценки значимости цифровых данных пользовались критерием Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По топографии поражения гастродуоденальной системы у 36 детей диагностирован хронический гастрит, у 46 – хронический дуоденит, и у 203 – хронический гастродуоденит. Гастрит и дуоденит диагностированы только в группе детей от 3 до 7 лет. При сопоставлении топографии патологического процесса в гастродуоденальной системе и амилалитической активности слюны установлено, что низкая амилалитическая активность чаще встречается при изолированном поражении двенадцатиперстной кишки (у 96% детей дошкольного возраста) и сочетанном поражении гастродуоденальной слизистой оболочки (у 40,4%), чем при гастрите (14%), $p<0,02$. Данные представлены в табл. 1. В настоящем исследовании сниженная амилалитическая активность смешанной слюны с высокой частотой выявлена в возрастной группе от 3 до 7 лет (46%), что в 2,8 раза чаще, чем у здоровых детей (17%, $p<0,01$) и в 3 раза чаще, чем у школьников (15%, $p<0,01$). В связи с этим последующие исследования проведены нами в группе больных от 3 до 7 лет.

Таблица 1

Частота встречаемости низкой амилолитической активности слюны у детей в зависимости от локализации патологического процесса и возраста

Нозологическая форма	Возраст 3-7 лет					Возраст 8-15 лет				
	n	Амилолитическая активность слюны снижена	%	Амилолитическая активность слюны не снижена	%	n	Амилолитическая активность слюны снижена	%	Амилолитическая активность слюны не снижена	%
Хронический гастрит	36	5	14	31	86	–	–	–	–	–
Хронический дуоденит	46	44	96	2	4	–	–	–	–	–
Хронический гастродуоденит	151	61	40,4	90	59,6	52	8	15	44	85
Всего детей:	233	110	46	123	54	52	8	15	44	85
Здоровые дети 3-7 лет	30	5	17	25	83	–	–	–	–	–

Примечание: n – число пациентов.

У 78 (70%) пациентов дошкольного возраста начальные проявления гастродуоденита появились в возрасте до 5 лет. Такая ранняя манифестация наблюдалась у 57 (86%) детей с низкой и у 21 ребенка (46%) с нормальной амилолитической активностью слюны, ($p < 0,01$). Группы больных с низкой амилолитической активностью и с нормальной были сопоставимы по характеру кислотопродукции. Повышенная кислотопродукция выявлена у 26 (39%) пациентов и у 19 (42%) соответственно, у других она была нормальная. Установлено, что обсеменение хеликобактерами слизистой оболочки желудка слабой выраженности в виде единичных скоплений имело место у 40% больных и не отличалось по группам (39% и 45% соответственно). Высокая степень обсеменения в виде очаговых скоплений выявлена лишь у одного ребенка.

Обращало на себя внимание, что пациенты с низкой амилолитической активностью слюны отличались пониженным питанием. У 33 (50%) этих детей при поступлении выявлено снижение массы тела, из них 28 (42%) больных отнесены к группе риска по физическому развитию, а 5 (8%) пациентов имели отклонение в развитии за счет выраженного дефицита веса. Снижение массы тела у больных с нормальной амилолитической активностью слюны выявлялось реже – у 14 (31%) детей, $p < 0,02$.

Клиника гастродуоденальной патологии у пациентов обеих групп развивалась постепенно, с сезонной периодичностью и нарастанием симптомов. Клиническая характеристика детей по основным гастроинтестинальным (диспепсический, болевой синдром), астеновегетативным симптомам и признакам интоксикации, а также статистическая значимость установленных различий в группах представлены в табл. 2.

Для больных с низкой амилолитической активностью слюны характерен и встречается значительно чаще сниженный и резко сниженный аппетит. У этих пациентов более выражен диспепсический синдром. Их чаще беспокоит тошнота. Болевой синдром отличается временем возникновения: характерны боли, не связанные с приемом пищи, невыраженные боли без четкой локализации; относительно реже, чем во II группе определяется болезненность в эпигастрии. У подавляющего большинства больных при обострении отмечается пальпаторная болезненность в пилорoduodenальной области. У них чаще констатируется нарушение функции кишечника по типу запоров и метеоризм, причем повышенное кислотообразование и наследственность по запорам не являются определяющими. Вероятно, склонность к запорам обусловлена небольшим объемом принимаемой пищи – причиной алиментарного характера.

В группах выявлены значительные отличия как по локализации поражения, так и морфологической картине слизистой оболочки. При сравнительном анализе эндоскопической картины в I группе констатировано более дистальное поражение гастродуоденальной слизистой оболочки – с преобладанием пандуоденита, – у 91% (в сравнении с 76% больных при нормальной амилолитической активности, $p < 0,05$) с более глубоким поражением слизистой, включая гиперплазию складок, наличие геморрагий, эрозий, нахождение признаков атрофии – 47% против 24%, $p < 0,01$; с более частой атрофией: как в луковице (у 11% пациентов I группы при отсутствии таковых во II группе, $p < 0,05$), так и дистальной части двенадцатиперстной кишки (у 14% против 2% больных, $p < 0,05$). Особо отметим, что у 5 (8%) больных из группы с низкой амилолитической активностью выявлен атрофический пандуоденит, у пациентов

**Особенности клинической симптоматики ХГДП у детей дошкольного возраста
в зависимости от уровня амилалитической активности слюны**

Признак	Больные с ХГДП и сниженной амилазой слюны (n=66)		Больные с ХГДП и нормальной амилазой слюны (n=45)		p
	I группа		II группа		
	абс.	%	абс.	%	
1	2		3		4
Аппетит:					
– снижен	36	55	17	37	p<0,05
– резко снижен	13	20	–	–	p<0,001
– удовлетворительный	17	26	23	52	p<0,05
– повышен	–	–	5	11	
«Обложенный» язык	65	98	39	87	
Чувство быстрого насыщения	25	38	1	2	p<0,001
Диспептический синдром:					
– тошнота	38	58	7	15	p<0,001
– отрыжка	29	44	25	56	
Локализация болей:					
– эпигастрие	7	11	31	69	p<0,001
– правое подреберье	14	36	4	9	p<0,01
– верхняя половина живота	30	45	10	22	p<0,05
– параумбиликальная область	9	14	1	2	p<0,05
– без четкой локализации	40	61	12	26	p<0,001
Характер болей:					
– до еды	2	3	26	58	p<0,001
– во время еды	2	3	–	–	
– после еды	28	42	9	20	p<0,01
– не связанные с приемом пищи	43	65	16	35	p<0,01
Болезненность при пальпации:					
– в эпигастрии	38	58	41	91	p<0,001
– пилородуоденальной области	64	97	35	78	p<0,01
– правом подреберье	46	70	25	56	
– «+» пузырьные симптомы	60	91	35	78	
Метеоризм	32	48	12	26	p<0,01
Характер стула:					
– неустойчивый	4	6	4	9	
– разжиженный	–	–	–	–	
– склонность к запорам	28	42	7	15	p<0,01
Астено-вегетативный синдром:					
– головные боли	47	72	28	63	
– психо-эмоциональная лабильность	29	44	26	58	
– вялость	49	74	9	20	p<0,001
Синдром интоксикации:					
– бледность	42	64	24	54	
– периорбитальные тени	61	92	20	44	p<0,001

Примечание: n – число пациентов; p – достигнутый уровень значимости критерия проверки гипотез о различиях между группами.

II группы такового не зафиксировано. Пациенты I группы в 2,4 раза чаще имели симптомы, утяжеляющие течение заболевания (39% против 16%, p<0,01), в их числе – папиллит (21% против 9%, p<0,05), дуодено-гастральный рефлюкс (18% против 7%, p<0,05), у части детей – с зиянием привратника. При

исследовании биопсийного материала выявлены морфологические отличия, свидетельствующие о более глубоком структурно-функциональном нарушении слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных I группы, выражающиеся в снижении высоты ворсинок, уменьшении числа бокаловидных кле-

ток и клеток Панета, истончении ШИК-позитивной щеточной каймы.

Тесная интеграция и взаимодействие энзиматического аппарата, иммунных и неспецифических факторов защиты обеспечивают барьерную функцию системы пищеварения. Для ее оценки и сравнения в группах детей с нормальной и сниженной амилолитической активностью определялся коэффициент сбалансированности ($K_{сб.}$) факторов местной защиты ротовой полости в период обострения при поступлении в клинику. У больных с низкой активностью амилазы смешанной слюны коэффициент сбалансированности лишь в 6% соответствовал норме (в то время как при нормальной амилолитической активности слюны он был в норме у трети пациентов, $p < 0,01$). У них же выявлено более частое нарушение защитной функции секрета ротовой полости, т.е. $K_{сб.} > 2$, – у 58%, против 43% у больных в первой группе, $p < 0,05$; отмечена тенденция к учащению пограничных значений коэффициента сбалансированности, свидетельствующих о напряженности компенсаторных процессов.

Важным результатом проведенного исследования является следующее: низкая активность амилазы слюны выявлена почти у половины (46%) детей дошкольного возраста с хронической патологией гастродуоденальной системы, которая протекает с выраженными особенностями клинической симптоматики. Эти пациенты имеют наиболее выраженные нарушения в системе защитных факторов барьера ротовой полости ($K_{сб.} > 2$, – у 58%), то есть слабую защищенность слизистой оболочки, что в литературе трактуется как показатель снижения защитной функции организма [13, 14, 22]. Принимая во внимание вышесказанное, представляются закономерными особенности патологического процесса в гастродуоденальной системе с ранней манифестацией, дистальной локализацией и ранним формированием более глубокого поражения слизистой оболочки.

ВЫВОДЫ

- Низкая амилолитическая активность смешанной слюны при хроническом воспалительном процессе в гастродуоденальной системе в дошкольном возрасте встречается в 2,8 раза чаще, чем у здоровых детей и в 3 раза чаще, чем у школьников.

- При комплексном изучении системы защитных факторов секрета ротовой полости выявлена их взаимосвязь с амилолитической активностью слюны. У пациентов с низкой амилолитической активностью определяется выраженный дисбаланс защитных факторов смешанной слюны с нарушением коэффициента сбалансированности > 2 , свидетельствующий о слабой защищенности слизистой оболочки и снижении защитной функции организма.

- Низкая амилолитическая активность смешанной слюны является неинвазивным скрининговым показателем, отражающим особенности патологичес-

кого процесса гастродуоденальной системы в дошкольном возрасте с ранней манифестацией, имеющего особенности клинической симптоматики; признаки, свидетельствующие о более глубоком структурно-функциональном повреждении слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, с проявлениями дистрофии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков А.И., Усанова Е.П. Региональные особенности, эпидемиология и пути снижения гастроэнтерологической заболеваемости у детей. Российский педиатрический журнал 2000; 2: 61-63.
2. Черненко Ю.В., Сердюкова З.В., Ваганова Л.Б. и др. Структура заболеваний органов пищеварения по данным детского районного гастроэнтерологического отделения крупного промышленного центра. В кн.: Материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России. М.; 2004. С. 28-29.
3. Волков А.И. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии. В сборнике материалов и тезисов педиатрического форума «Здоровье детей – шаг в будущее». Н. Новгород: «Ремедиум»; 2007. С. 73-76.
4. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Новые представления о функции слюнных желез в организме (клинико-биохимический аспект). Н. Новгород; 1994; 96 с.
5. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Саливация. Н.Новгород: Изд-во НГМА; 2006; 177 с.
6. Коротко Г.Ф. Секрция слюнных желез и элементы саливадиагностики. М.; 2006; 191 с.
7. Arglebe C. Biochemistry of human saliva Sialadenosis and Sialadentis. Athophsiol. and Diagn. Aspects 1981; P. 97-234.
8. Детская гастроэнтерология (избранные главы). Под ред. А.А.Баранова, Е.В.Климанской, Г.В.Римарчук. М: Медицина; 2002; 592 с.
9. Шабунина Е.И., Комарова Л.Г., Короташвили Л.В. Справочник по лабораторной диагностике в педиатрии. Науч. редактор А.И. Волков. Н.Новгород: 2004. С. 46.
10. Парфенов А.И. Энтерология. М.: «Триада – Х»; 2002; 744 с.
11. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.; 2000. С. 102-104.
12. Фекете З., Гольдберг А., Лукач И. Амилаза в смешанной слюне диабетиков и недиабетиков натощак и во время теста толерантности к глюкозе. Лабораторное дело 1989; 11. С. 8-12.
13. Бейер Л.В. Система местной защиты пищеварительного тракта, прогнозирование здоровья и профилактика заболеваний у детей. Дисс. ... д-ра мед. наук. Н. Новгород; 1992.
14. Баранов А.А., Дорофейчук В.Г. Лизоцим: теория и практика. М. – Н. Новгород; 1999.
15. Римарчук Г.В. Хронический панкреатит у детей. Дисс. ... д-ра мед. наук. Горький; 1986; 401 с.
16. Коротко Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. М.; 2002; 223 с.
17. Волков А.И., Шкенева Л.Н., Кузнецова О.А. Значение дефицита амилазы слюны и поджелудочной железы у детей при гастродуоденальной патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2005; 3: 87-88.
18. Коротко Г.Ф. Срочная адаптация секрции ферментов поджелудочной железой. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 1999; IX, 6. С. 14-17.