

ки – $12,12 \pm 0,33$ дня, что достоверно ниже, чем при традиционной эндоскопической лазеротерапии: соответственно $16,30 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) и $14,1 \pm 0,18$ дня ($p < 0,05$). Медикаментозное лечение составило $28,12 \pm 0,5$ и $26,2 \pm 1,7$ дня, что достоверно дольше лазеротерапии ($p < 0,05$).

Анализ полученных результатов показал, что при любой локализации язвенного процесса чувствительность к лазерному излучению, установленная на основе биоспектрофотометрии, оказывает существенное влияние на эффективность лечения.

Использование лечебной эндоскопии на основе биоспектрофотометрии способствовало снижению сроков лечения и санации слизистой от *H. pylori*. Это связано не только с прямым бактерицидным действием на гастродуоденальную микрофлору, но и с активацией системы микроциркуляции и местного иммунитета [1]. Таким образом, разработанная методика способствует улучшению результатов лечения больных с торпидным течением язвенной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баженов Л.Г., Садыков Р.А., Тажиев А. // Актуальные вопросы лазерной медицины и оперативной эндоскопии / Тез. докл. III Междунар. конф. – М. – Видное, 1994. – С. 264.
2. Байбеков И.М., Касимов А.К., Козлов В.И. Морфологические основы низкоинтенсивной лазеротерапии. – Ташкент, 1991. – 223 с.
3. Баракаев С.Б. // Клин. мед. – 1991. – № 7. – С. 44-47.
4. Вахрушев Я.М., Иванов Л.А. Постгастрорезекционные синдромы. – Ижевск, 1998. – 211 с.
5. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. // Мед. помощь. – 1995. – № 4. – С. 4-7.
6. Завгородний Л.Г., Хмелевский Б.Г., Ксенофонтов С.С. // Вест. хир. – 1998. – № 8. – С. 25-29.
7. Илларионов В.Е. Основы лазерной терапии. – М., 1992. – 128 с.
8. Логинов А.С., Тутьян А.В., Звенигородская Л.А. и др. // Практ. врач. – 1998. – № 13. – С. 18-19.
9. Майоров В.М., Степанян Б.Т. // Клин. мед. – 1995. – № 4. – С. 95-96.
10. Матюшичев В.Б., Солдатов А.И. // Вестн. хир. – 2003. – № 2. – С. 25.
11. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. // Consilium medicum (Прилож.). – 2003. – № 2. – С. 7-10.
12. Москвин С.В., Буйлин В.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия. – М., 2000.
13. Новицкий В.А., Смолянинов А.Б., Сайденкова М.С. // Клин. мед. – 1998. – № 11. – С. 42-46.
14. Циммерман Я.С., Зиннатулин М.Р. // Клин. мед. – 1999. – № 2. – С. 52-56.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ НР-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РАЙОНАХ

Н.И. Урсова, Г.В. Римарчук, И.Л. Андреева, О.С. Миронова

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Болезни органов пищеварения у детей и подростков в настоящее время являются одной из наиболее обсуждаемых тем, что свидетельствует об особой остроте и актуальности проблемы. Научные направления развития детской гастроэнтерологии в различных регионах России определяются, прежде всего, неуклонным ростом болезней органов пи-

щеварения, что, бесспорно, отражает качество диагностики, оказания медицинской помощи и образ жизни детского населения.

Открытие *Helicobacter pylori* и установление его этиопатогенетической роли в воспалительно-деструктивных изменениях слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки существенно изменили терапевтические подходы, направленные на элиминацию этого микроорганизма. Результаты проведенных нами исследований и данные литературы свидетельствуют о частом сочетании гастродуоденальной патологии с хеликобактериозом, но факт сниженной резистентности слизистого эпителия и присутствия Нр-инфекции остается дискуссионным. Высокая степень корреляции между наличием бактерий и выраженностью клеточной инфильтрации слизистой оболочки, найденная различными авторами, свидетельствует о том, что *H. pylori* является одним из патогенных факторов развития гастродуоденальных заболеваний [3, 6, 10]. Однако, несмотря на довольно высокий уровень изучения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, многие аспекты их этиологии, пато- и морфогенеза, клиники, лечения и профилактики изучены недостаточно, особенно при гастроэнтерологической патологии у детей, испытывающих постоянное комплексное воздействие неблагоприятных экологических факторов.

Для выявления частоты Нр-инфекции при хронических гастродуоденитах у детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах Московской области (пилотная территория), изучены материалы 70 гастробиопсий, 80 ИФА концентрации антител класса IgG против *H. pylori* в сыворотке крови, 42 данных экспресс-тестов и 13 количественных ИФА концентрации антигена *H. pylori* в кале. Всего обследовано 152 ребенка.

При проведении ЭГДС осуществляли забор биопсийного образца антрального отдела желудка в связи с проведением первичной диагностики Нр-инфекции. Срезы окрашивали по методу Гимзы. Различали слабую степень обсеменения – до 20 микробных тел в поле зрения, умеренную – до 50 и выраженную – более 50 в поле зрения. Микроорганизмы в гистологических срезах находились под слоем слизи вблизи эпителиальных клеток.

R. Genta (1999) полагает, что на чувствительность гистологического метода существенное влияние оказывают как минимум три фактора: размер биоптатов, их число и правильность обработки. По его данным, если используются биопсийные щипцы максимального размера с фиксирующей иглой в центре, то диагностика Нр-инфекции абсолютная, более чем у 90% больных – даже по одному биоптату [2]. Однако морфологическая и гистологическая диагностика являются инвазивными методами, и в детской практике, по нашему мнению, невозможно использовать биопсийные щипцы максимального размера, поэтому бесспорно, что показатели чувствительности и специфичности морфологического метода диагностики Нр-инфекции в детском возрасте будут ниже, чем у взрослых. Следовательно, в педиатрии возрастает роль высокоточных лабораторных методов диагностики, например, полимеразной цепной реакции [1]. Для достоверной диагностики инфекции международные и национальные рекомендации предусматривают использование как минимум двух методов [3]. Мы считаем,

что каждый конкретный больной ребенок должен иметь свой диагностический алгоритм *Нр*-инфекции, в котором с целью обеспечения наибольшей достоверности результатов и максимальной экономии средств следует применять различные методы диагностики и в разном объеме.

Как показали проведенные нами исследования, частота инфицированности *H. pylori* среди больных с хроническим гастродуоденитом в экологически неблагоприятном районе достигает 53%. Данные литературы о встречаемости *H. pylori* при хроническом гастрите и гастродуодените у детей существенно расходятся. Большинство исследователей отмечает высокую *Нр*-инфицированность – от 50 до 90% [7, 8].

Для выявления клинических особенностей гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, дети были разделены на две группы: в 1-ю вошли 80 детей, у которых доказана инвазия *H. pylori*, во 2-ю – 72 ребенка с отрицательным результатом. Какой-либо достоверной связи между обнаружением *H. pylori* и типичными клиническими симптомами (характер течения заболевания, болевой абдоминальный синдром, диспепсические расстройства, выраженность системных проявлений) нам выявить не удалось. Следовательно, можно считать, что заболевания, ассоциированные с *Нр*-инфекцией, не имеют самостоятельной клинической картины и проявляются в виде хронического гастрита и хронического гастродуоденита. Эта точка зрения согласуется с мнением других авторов. Подобные результаты не расходятся с данными, полученными в аналогичных исследованиях и у взрослых больных [10, 11].

Исключением явились больные с морфофункциональными нарушениями щитовидной железы. При изучении распространенности *Нр*-инфекции мы получили данные, подтвержденные прямой корреляционной связью ($r=0,33$), свидетельствующие о высокой частоте обнаружения повышенных титров антител к *H. pylori* среди больных с хроническим гастродуоденитом и увеличенной щитовидной железой. В 1-й группе больных, инфицированных *H. pylori*, было 23 ребенка с увеличенной щитовидной железой (28,8%), во 2-й группе – 10 детей (13,8%). Следовательно, увеличение щитовидной железы в сочетании с гастродуоденальной *Нр*-ассоциированной патологией чаще сопровождается нарастанием степени обсемененности данным микроорганизмом эпителия слизистой желудка. Вероятно при морфофункциональных нарушениях щитовидной железы не обеспечивается мобилизация защитных сил организма, в связи с чем повышается восприимчивость к инфекции. Косвенным доказательством этому может служить найденная нами прямая корреляция ($r=0,31$) между интенсивностью обсеменения *H. pylori* слизистой желудка и имеющейся ЛОР-патологией у этих больных.

Концентрация ТТГ в 1-й группе детей составила $4,0 \pm 0,25$ мкЕд/мл, во 2-й – $2,16 \pm 0,26$ мкЕд/мл. Уровни cT_3 и cT_4 демонстрировали также своеобразную динамику изменений у больных с увеличением щитовидной железы в зависимости от инфицированности *H. pylori*. Концентрация cT_3 увеличиваясь у детей 1-й группы ($2,63 \pm 0,1$ пмоль/л), снижалась во 2-й группе ($2,1 \pm 0,12$ пмоль/л). Показатели cT_4 были одинаковыми в обеих груп-

пах ($15,1 \pm 0,39$ и $15,3 \pm 0,34$ пмоль/л). Таким образом, несмотря на то, что средние значения рассматриваемых показателей не выходят за рамки «коридора» нормы, обнаруженная нами динамика уровней исследованных гормонов косвенно свидетельствует о дисфункции гипофизарно-тиреоидной системы, которая в условиях увеличения щитовидной железы не у всех больных обеспечивает тиреоидный гомеостаз.

Эти данные позволяют предполагать, что в патогенезе Нр-ассоциированного хронического гастродуоденита имеется расцененная нами как адекватная реакция стрессорного типа с повышением уровня тиреоидных гормонов. Более того, корреляционный анализ показывает, что в этой группе уровень антител к *H. pylori* связан прямой зависимостью с концентрацией ТТГ ($r=0,37$). Напряженность функций тиреоидной системы подтверждают и показатели cT_3 . Создается впечатление, что увеличение этого уровня обуславливалось не столько усилением его синтеза, сколько снижением его метаболического клиренса – признака высокой потребности организма в гормонах в процессе сочетанного влияния макро- и микроэкологических факторов. Во 2-й группе детей определялась депрессия функциональных возможностей гипофизарно-тиреоидной системы, которую было необходимо обоснованно корректировать.

Установленное нами значение вариантов доклинических гормональных дисфункций в генезе Нр-позитивных Нр-негативных хронических гастродуоденитов позволит дифференцированно проводить комплексную терапию, важно в 1-й группе использовать препараты, модулирующие тиреоидную функцию, во 2-й группе – замещающие ее. В возрастном соотношении также выявлены определенные различия (см. таблицу).

Частота обнаружения *H. pylori* при хронических гастродуоденитах у больных в зависимости от возраста

Возраст, лет	Нр(+)		Нр(-)	
	абс.	%	абс.	%
7-9	5	8,3	16	21,6
10-12	46	55,6	28	39,2
13-14	29	36,1	28	39,2

Представленные данные позволяют утверждать, что, во-первых, гастродуоденальная патология учащается с возрастом; во-вторых, – что Нр-ассоциированные заболевания существенно больше выявляются в возрасте 10-12 лет и меньше – в 13-14 лет. Эти выводы не противоречат данным литературы о том, что частота встречаемости *H. pylori* увеличивается с возрастом ребенка, достигая уровня взрослых к 12-14 годам [6]. По нашему мнению, в старшей возрастной группе больные имеют более длительный анамнез хронического гастродуоденита, в связи с чем им неоднократно проводили те или иные курсы комплексной терапии, в том числе и антихеликобактерными препаратами.

Изучение длительности заболевания у детей, страдавших хроническим гастродуоденитом как при наличии инфицированности *H. pylori*, так и

при ее отсутствии, выявило численное преобладание больных с длительностью заболевания свыше 3 лет (52,3%) – в 1-й группе по сравнению со 2-й (соответственно 52,3 и 21%). В то же время во 2-й группе отмечалась бо́льшая доля больных с давностью заболевания свыше 1 года (54,1%).

При эндоскопическом исследовании какой-либо существенной разницы в отношении топики поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в сравниваемых группах не отмечено. Однако хронические эрозивные поражения гастродуоденальной зоны были обнаружены только у больных 1-й группы. Кроме того, в результате математической обработки установлено, что хронический эрозивный гастрит и хронический дуоденит положительно коррелируют с *H. pylori* (соответственно $r=0,37$ и $r=0,36$). Следовательно, можно считать, что *Hp*-инфекция является причиной всех наиболее тяжелых форм гастродуоденальной патологии у детей, что соответствует данным литературы [6].

По материалам эндоскопического исследования, среди *Hp*-ассоциированных гастродуоденитов доминируют гиперпластические формы гастрита и дуоденита (соответственно 62,2, 52,8% и 49,7, 42,4%), различия недостоверны. Прямая корреляция выявлена между диффузной формой гастрита и *H. pylori*, обнаруженным гистологическим методом, а также с уровнем анти-*Hp*-IgG ($r=0,58$ и $r=0,44$ соответственно). Для эритематозного гастрита отмечается обратная отрицательная корреляция этих показателей ($r=-0,46$ и $r=-0,33$ соответственно).

Таким образом, проведенный математический анализ подтверждает положительные и в высокой степени логичные взаимосвязи между анализируемыми процессами. Сопоставляя эти данные с результатами, не совпадающими с нашими [5], – о преобладании поверхностных форм гастрита среди *Hp*-ассоциированных гастродуоденитов у детей, – можно сделать вывод о том, что комплексное влияние макро- и микробиологических факторов (имеющихся в исследуемой пилотной территории) на генотип ребенка приводит к фенотипической реализации хронического гастродуоденита, заболевания с более сложным патогенезом, что подтверждается глубиной морфологических изменений со стороны слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Преимущественной локализацией воспалительной и сосудистой реакций при *Hp*-ассоциированном гастрите является антральный отдел. Так, в 1-й группе антральный гастрит встречался у 60,7% больных, а пангастрит – у 39,3%; во 2-й группе – соответственно у 45 и 55% больных ($p<0,05$).

При гистологическом исследовании гастробиоптатов у 37 из 70 больных (53%) выявлена инвазия *H. pylori*. Чтобы определить особенности *Hp*-ассоциированных гастродуоденитов у детей из пилотной территории, мы вновь сформировали две группы: 1-я – 37 больных с *Hp*-позитивным и 2-я группа – 33 больных с *Hp*-негативным хроническим гастродуоденитом. В антральном отделе желудка микроорганизмы в большинстве случаев находились на поверхности покровно-ямочного эпителия в виде колоний, реже – единичных бактерий. Нередко они обнаруживались в ямках, у некоторых пациентов проникали в более глубокие слои – в железы, изредка локали-

зовались субэпителиально. В абсолютном большинстве случаев *H. pylori* визуализировались в виде изогнутых палочек, но при густом обсеменении среди них на поверхности эпителия иногда обнаруживались кокковые формы микроба. Представленные данные свидетельствуют о том, что у большинства пациентов доминировала умеренная степень заселенности *H. pylori*, что соответствует II степени визуально-аналоговой шкале Л.И. Аруина (1996). Однако при одинаковой обсемененности антрального отдела одни пациенты страдали эрозивным гастродуоденитом, а у других он носил поверхностный характер, из чего можно сделать вывод о существовании других причин, которые определяют активность воспаления и характер поражения слизистой оболочки желудка.

Морфологическая картина изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка у пациентов 1-й группы в 46% (17 больных) соответствовала поверхностному гастриту (во 2-й группе – в 57,4%) и характеризовалась выраженными признаками хронического воспаления: полиморфноклеточной инфильтрацией, усилением слизиобразования. Симптомы активного воспаления (наличие в инфильтрате нейтрофилов, микроэрозий) обнаружены у всех больных 1-й группы и у 54,6% – 2-й группы ($p < 0,001$). Лимфоидные фолликулы со светлым центром размножения (герминативные центры) были найдены только в 3 наблюдениях (17,6%) в 1-й группе ($p < 0,01$). Соответственно микроскопическим данным, при морфологическом исследовании главной особенностью диффузного гастрита, который определялся у 20 больных (54%) 1-й группы и у 14 больных (42,6%) 2-й группы является также наличие лимфоидных фолликулов в слизистой желудка. В 1-й группе в антральном отделе желудка они найдены в 8 биоптатах (40%), причем в половине из них фолликулы имели светлый центр размножения, и в 10% – были множественными. Во 2-й группе единичные лимфоидные фолликулы со сниженной клеточной плотностью в герминативном центре присутствовали только в одном биоптате, что составило 7,1% ($p < 0,001$). Активный гастрит с нейтрофильной инфильтрацией стромы имелся у всех больных. Дистрофические изменения поверхностного эпителия и гиперплазия ретикулиновых волокон встречались во всех исследуемых биоптатах.

Таким образом, главной патоморфологической особенностью Нр-положительного хронического антрального гастрита является лимфофолликулярная гиперплазия слизистой оболочки антрального отдела желудка. Однако большое клиническое значение имеют величина, распространенность узелков лимфоидной гиперплазии, а также плотность расположения клеток в герминативных центрах лимфоидных фолликулов узелковой гиперплазии. Лимфоидные клетки, ассоциированные с поверхностью слизистой гастроинтестинального тракта, характеризуются высокой антигенной зависимостью, то есть количество лимфоидных клеток в антральном отделе желудка при хроническом гастродуодените постоянно восстанавливается в герминативных центрах лимфоидных фолликулов и увеличиваются под влиянием повышенной антигенной стимуляции, которую осуществляет *H. pylori*. Можно также полагать, что развитие

узелков лимфоидной гиперплазии у наблюдавшихся больных способствовало некоторой компенсации иммунного дефекта в детском организме. Нр-позитивный гастрит характеризуется высокой активностью воспаления при незначительной выраженности дистрофических изменений, однако при этом могут быть дисрегенераторные нарушения. Это, вероятно, является следствием высокой пролиферативной активности и напряженности местного иммунного ответа на Нр-инфекцию.

Оценка итогов серологического метода, который мы использовали для первичной диагностики *H. pylori*, проводилась с помощью стандартных тест-систем для определения в сыворотке крови специфических иммуноглобулинов класса G (GAP Biomerica Inc., США).

У 80 больных с хроническим гастродуоденитом были обнаружены антитела к *H. pylori* класса IgG в диагностическом титре при средних значениях $14,74 \pm 0,74$ Е/мл. Согласно данным литературы, чувствительность ИФА анти-Нр-IgG составляет 97-98% [3]. По нашим данным, чувствительность метода составляет 100%, хотя уровень антител редко достигал у детей высоких значений. Это подтверждает мнение о том, что у взрослых титр антител к *H. pylori* значительно выше, чем в детском возрасте. Мы одновременно исследовали уровень анти-Нр-IgG методом ИФА с морфологическим обнаружением *H. pylori* у 37 больных, с экспресс-тестом «*H. pylori* STAT-PAK» у 13 больных, с количественным ИФА концентрации антигена *H. pylori* в кале у 10 больных. Результаты сопоставления этих методов подтвердили их надежность в детской практике, исключением явился экспресс-тест «*H. pylori* STAT-PAK».

Среди 42 больных, обследованных помощью экспресс-теста на основе иммунопреципитации и иммунохроматографии *H. pylori* STAT-PAK (Chembio Diagnostic Systems, США), только у 13 серологическое исследование дало определенный результат при минимальном значении титра 22,0 Е/л. Поэтому в целом чувствительность этого метода приходится признать низкой. Такое заключение соответствует данным других исследователей [3, 5], которые считают, что низкая чувствительность метода может быть объяснена слабостью специфического иммунного ответа в детском возрасте и тем, что разработчики при его создании изначально заложили высокое пороговое значение титра антител, которое необходимо снизить при использовании в детском возрасте. Возможно, что возраст не имеет никакого значения, а важно время, прошедшее от момента инфицирования, но проверить эту гипотезу чрезвычайно сложно, так как надежных данных о времени инфицирования чаще всего получить не удастся. Для терапевтов это подтверждается общим положением: больные инфицируются преимущественно в детском возрасте, и поэтому чем моложе взрослый пациент, тем вероятнее у него найти низкий титр антител *H. pylori*. Педиатры в данном случае находятся в худшем положении, поэтому для эффективной диагностики Нр-ассоциированных гастродуоденитов у детей необходимо создание наборов для экспресс-тестов второго поколения с модифицированным значением пограничной концентрации IgG.

Для проведения ИФА концентрации антигена *H. pylori* в кале использовали пробы, полученные от 13 больных с хроническим гастродуоденитом до лечения. Выполняя анализ, использовали наборы «Premier Platinum HnSA» (Meridian Diagnostics Ins., USA). У 10 больных оптическая плотность была $\geq 0,160$ нм, и она, согласно рекомендациям производителя, расценивалась как положительный результат; у 3 больных оптическая плотность равнялась 0,140 нм, что считалось неопределенным результатом. Этот метод является наиболее перспективным для первичной диагностики в педиатрии из-за своей полной неинвазивности.

Таким образом, для больных хроническим гастродуоденитом, подверженных влиянию экологически неблагоприятных факторов, характерна высокая частота инфицированности *H. pylori* (53%). Частота встречаемости *H. pylori* увеличивается с возрастом ребенка, типичной клинической картины Нр-ассоциированного гастродуоденита не выявлено. Данные эндоскопического исследования среди Нр-ассоциированных гастродуоденитов свидетельствуют о том, что доминируют гиперпластические формы гастрита и дуоденита. Отличительными особенностями патоморфологической картины слизистой оболочки желудка при Нр-ассоциированных гастродуоденитах у детей являются активное воспаление, наличие лимфатических фолликулов и дистрофические изменения эпителия. Надежными критериями Нр-инфекции можно считать результаты гистологического метода, определение специфических антихеликобактерных IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа и ИФА концентрации антигена *H. pylori* в кале. Все они сопоставимы и достаточно информативны при первичной диагностике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Говорун В.М., Гушин А.Е., Дурова О.М. и др. // Генодиагностика в современной медицине / Тез. докл. – М., 2000. – С. 295-296.
2. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Справочное руководство по гастроэнтерологии. – М., 1999. – 410 с.
3. Исаков В.А., Доморадский И.В. Хеликобактериоз – М., 2003. – 425 с.
4. Корниенко Е.А. // Материалы 7-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. – Н. Новгород, 1998. – С. 56.
5. Корниенко Е.А., Милейко В.Е. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 6. – С. 34-38.
6. Корсунский А.А., Щербаков П.Л., Исаков В.А. Хеликобактериоз и болезни пищеварения у детей. – М., 2002. – 184 с.
7. Курилович С.А., Решетников О.В. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. – Новосибирск, 2000. – 165 с.
8. Нижевич А.А. // Этно-экологические особенности ассоциации инфекционных факторов и патологии органов пищеварения у взрослого и детского населения. – Красноярск, 2001. – С. 58-62.
9. Татаринов П.А., Грацианская А.Н. // Педиатрия. – 1998. – № 2. – С. 92-97.
10. Dunn B.E., Cohen H., Bleaser M.J. // Clin. Microbiol. Rev. – 1997. – V. 10, No. 4. – P. 720-741.
11. Pellicano R. // Minerva Pediatr. – 2000. – V.52, No.12. – P. 29-45.