

Канькова Н.Ю., Жукова Е.А., Шабунина Е.И., Видманова Т.А., Маянская И.В., Широкова Н.Ю.

Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии МЗ РФ

Динамика клинико-морфологических и микробиологических изменений при хроническом гастродуодените у детей.

Канькова Нелли Юрьевна

аспирант отдела «Клиника патологии верхних отделов пищеварительного тракта», 603006, Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 1, кв. 48, тел. 8-915-932-94-39, e-mail: nelly.kankova@gmail.com

При обследовании 88 детей с хроническим гастродуоденитом в возрасте 5-17 лет методом ПЦР в желудочном соке и/или биоптатах слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у 40% больных выявлены вирусы папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска - 16, 18 типов, простого герпеса (ВПГ) 1, 2 типов, цитомегаловирус (ЦМВ), у 14% из них — изолированно и 26% — в ассоциациях с *Helicobacter pylori*. Пациентам с вирусной персистенцией было назначено комплексное лечение, включающее противовирусные, иммуномодулирующие и противобактериальные препараты. Через 1,5 месяца после проведенной терапии выявлено, что у 16 (73%) детей вирусы больше не определялись. У этих пациентов отмечалось исчезновение болевого абдоминального синдрома, гиперемии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, снижение степени отека последней, а также уменьшение глубины воспаления гастродуоденальной слизистой оболочки.

Ключевые слова: гастродуоденит, дети, микрофлора, вирусы.

Kankova N.U., Zhukova E.A., Shabunina E.I., Vidmanova T.A., Mayanskaya I.W., Shirokova N.U.

Research Institute of Child Gastroenterology of the MH of RF, Nizhniy Novgorod

Clinical, morphological and microbiological changes and their dynamics of chronic gastroduodenitis in children

An examination of 88 children with chronic gastroduodenitis aged 5-17 years by PCR in gastric juice and/or biopsy of the gastric mucosa and duodenal ulcers in 40% of patients revealed human papilloma viruses a high cancer risk 16, 18 types (HPV), herpes simplex 1, 2 types (HSV), cytomegalovirus (CMV), 14% of them - in isolation and 26% - in association with *Helicobacter pylori*. Patients with viral persistence was scheduled comprehensive treatment, including antiviral, immunomodulatory, and antibacterial drugs. Through 1.5 months after therapy revealed that in 16 (73%) children viruses are no longer determined. In these patients, significantly more frequently observed the disappearance of abdominal pain syndrome, congestion of the mucous membrane of the stomach and duodenum, decrease the degree of swelling of the latter, as well as the decrease in the depth of inflammation of gastroduodenal mucosa.

Key words: children, gastroduodenitis, flora, viruses.

В настоящее время хронический гастродуоденит остается одним из самых распространенных и социально значимых заболеваний (от 153‰ до 235‰ в детской

популяции) [1,2]. Несмотря на современные достижения в медицине, не происходит отчетливого снижения количества рецидивов этой патологии, что определяет необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных схем лечения.

Доказано значение *Helicobacter pylori* (HP) в развитии данного заболевания, ее контаминация в слизистой оболочке желудка колеблется в пределах 50-85% [3, 4]. В то же время, появились работы, посвященные роли вирусов герпеса 1 и 2 типов, Эпштейна-Барр, цитомегаловируса в развитии гастрита [5, 6], а также кандидоза слизистых оболочек пищеварительного тракта [7]. Показано выявление вируса папилломы человека при хронических воспалительных и предопухолевых заболеваниях желудка [8]. Ряд авторов рекомендует рассматривать влияние всей мукозной микрофлоры желудка и двенадцатиперстной кишки в формировании воспаления [9, 10].

В последние годы достигнуты определенные успехи в лечении гастродуоденитов, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией, в частности в разработке схем эрадикации бактерии. Однако на данном этапе недостаточно внимания уделяется воздействию на другие инфекционные агенты. В литературе имеются только единичные исследования о применении противовирусной терапии у детей с гастритами, ассоциированными с герпес-вирусной инфекцией, что является лишь одним из аспектов исследуемой проблемы [11, 12]. Учитывая изменения в системе иммунитета, которые сопутствуют заболеваниям пищеварительного тракта, существуют определенные основания применять в комплексной терапии средства, нормализующие иммунный статус человека [13, 14]. В связи с чем, дальнейшие исследования, направленные на уточнение характера микробиологических изменений при хроническом гастродуодените у детей, призванные в конечном итоге оптимизировать диагностику и лечение этой патологии, приобретают особую актуальность.

На базе Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии под наблюдением находились 88 детей с хроническим гастродуоденитом в возрасте 5-17 лет, из них 48 мальчиков и 40 девочек. Всем больным проведено комплексное обследование, включающее клинический осмотр, лабораторные и инструментальные методы диагностики, в том числе фиброэзофагогастродуоденоскопию, внутрижелудочную рН-метрию. У всех пациентов было проведено желудочное зондирование и у 84 из них — морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки фундального, антрального отделов желудка и двенадцатиперстной кишки. Оценка эндоскопических и гистологических изменений проводилась в соответствии с разделами «Рабочей классификации хронического гастрита, дуоденита, гастродуоденита у детей», согласно которой глубина распространения воспаления являлась основанием для деления на

поверхностный и диффузный гастрит и дуоденит, а степень активности воспалительного процесса определялась по уровню нейтрофильной инфильтрации эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с выделением слабой, средней и сильной степеней [15]. Выявление вирусов в желудочном соке и/или биоптатах слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки осуществляли методом ПЦР-диагностики («Вектор Бест»).

Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica, версия 6.0. Для сравнения групп использовали точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости статистического критерия $p < 0,05$.

При обследовании получены следующие результаты: у 35 (40%) обследуемых выявлены вирусы, у 23 (26%) из них в сочетании с *Helicobacter pylori* и у 5 (6%) детей — с грибами *Candida*. Вирусы папилломы человека 16, 18 типов регистрировались у 17 из 35 (48%) наблюдаемых, простой герпес — у 8 (24%), цитомегаловирус — у 10 (28%) человек.

Противомикробная и противовирусная терапия была проведена 22 больным при выявлении у них вирусов, в том числе в ассоциации с НР. Определяемые методом ПЦР вирусы в этой группе (22 больных) распределялись следующим образом: папилломы человека — у 11 (50%), простой герпес — у 5 (23%), цитомегаловирус — у 7 (32%) из 22 детей. У 14 (64%) пациентов они ассоциировались с НР, у 5 (23%) — с грибами *Candida*.

В комплексную схему лечения были включены следующие препараты: алпизарин — по 0,1 г (до 12 лет) и по 0,2 г (старше 12 лет) 3 раза в сутки в течение 3 недель с повторным курсом через месяц — противовирусное средство растительного происхождения, обладающее также умеренным бактериостатическим и иммуностимулирующим действием; макмирор — 15 мг/кг массы тела (в 2 приема) в течение 14 дней, оказывающий антибактериальное, в том числе против НР, и противогрибковое действие, и иммуномодулятор имунофан, являющийся синтетической модификацией фрагмента гормона тимопоэтина — 1 мл внутримышечно 1 раз в день ежедневно в течение 10 дней, затем через 2 дня на 3-й еще 10 инъекций (общая продолжительность курса — 1 месяц 10 дней). В состав терапии также входил препарат стандартной схемы лечения хронического гастродуоденита Де-Нол — 120 мг (детям до 12 лет) или 240 мг (старше 12 лет) 2 раза в сутки за 30 минут до еды, продолжительностью 3 недели, обладающий выраженным защитным действием по отношению к гастродуоденальной слизистой оболочке, а также бактерицидным эффектом к НР. Учитывая наличие у большинства больных сопутствующей патологии билиарной системы, им по показаниям назначали желчегонные средства.

Терапия проводилась только в случае клинически стабильного состояния пациентов с отсутствием соматических заболеваний в стадии декомпенсации. Перед назначением препаратов было получено информированное добровольное согласие детей старше 15 лет или их родителей на проведение лечения. Контроль эффективности терапии осуществлялся по динамике клинических проявлений и морфофункциональных изменений эзофагогастродуоденальной области.

До начала лечения у большинства больных отмечались боли в животе с локализацией, преимущественно, в области эпигастрия — у 18 из 22 (82%) пациентов, несколько реже в околопупочной области — у 9 (41%) человек. По интенсивности чаще всего встречались выраженные боли (73%). Пальпаторная болезненность эпигастральной и пилорoduоденальной зон различной степени отмечалась у 21 (95%) и у 14 (64%) из 22 наблюдаемых. Проявления диспептического синдрома в виде отрыжки воздухом или пищей, тошноты регистрировались у 10 (45%) из 22 детей.

При эндоскопическом исследовании пациентов до лечения чаще всего выявлялись признаки неспецифического воспаления в виде отека и гиперемии в фундальном и антральном отделах желудка у 19 (86%) и 17 (77%) из 22 обследованных соответственно, немного реже — в луковице двенадцатиперстной кишки — у 13 человек (59%). Для постбульбарной слизистой практически во всех случаях — у 20 детей (91%) — был характерен лишь отек слизистой оболочки, у 14-ти из них он был выраженным (64%). Рельеф дуоденальной слизистой оказался смазанным более чем у половины — 12 (55%) — детей. Необходимо отметить, что при исследовании антральной и бульбарной слизистой у 7 (32%) и 6 (27%) пациентов встречался узловатый процесс. Среди обследованных с одинаковой частотой определялись гастродуодениты с полипами и эрозиями желудка у 4-х из 22 детей (18%).

Морфологически воспалительный процесс до лечения характеризовался преобладанием поверхностного воспаления в фундальном у 12 (57%) и диффузного в антральном отделах желудка и двенадцатиперстной кишке у 9 (43%) и 12 (57%) из 21 обследованного соответственно. У 5 человек (24%) присутствовали атрофические изменения слизистой желудка. Чаще встречалась сильная и средняя степень активности воспаления: у 5 (24%) человек в фундальном и 7 (33%) в антральном отделах желудка, максимально — в двенадцатиперстной кишке — у 9 (43%) детей. Для больных была более характерна средняя степень обсемененности НР — у 9 (43%) обследованных.

После проводимой терапии к окончанию курса — через 1,5 месяца от ее начала — у всех пациентов выявлялись четкие положительные изменения в виде улучшения общего самочувствия, значительного уменьшения или ликвидации болевого и диспептического

синдромов заболевания. Так, жалобы на боли в животе остались только у 6 (27%) из 22 человек ($p=0,001$), при этом произошло значительное снижение их выраженности. При пальпации эпигастрия и пилородуоденальной области болезненность сохранялась у 8 (36%) обследованных ($p=0,016$). Диспептические проявления в виде отрыжки и тошноты после курса лечения отмечали 3 (14%) человека ($p=0,045$ по сравнению с частотой этого признака до назначения терапии) (табл.1).

На фоне лечения установлена позитивная эндоскопическая динамика: отек и гиперемия сохранились лишь у 7 (32%) из 22 обследованных в фундальном и у 8 (36%) в антральном отделах желудка, у 2 (9%) в луковице двенадцатиперстной кишки ($p=0,001$, $p=0,014$, $p=0,001$ соответственно). Выраженный отек постбульбарной слизистой оболочки остался у 6 (27%) из 22, сменившись на слабую выраженность у большинства больных ($p=0,033$). У основного числа пациентов отмечено восстановление рельефа дуоденальной слизистой, эндоскопическая картина смазанности продолжала визуализироваться у 3 (14%) детей ($p=0,01$). Таким образом, на фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение воспаления с переходом из эритематозно-экссудативной в экссудативную формы у большинства больных, уменьшение выраженности отека слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и восстановление ее рельефа (табл.2).

По результатам контрольного гистологического исследования была выявлена положительная динамика воспалительных изменений со стороны гастродуоденальной слизистой оболочки, выражавшаяся в уменьшении глубины ее поражения, уровня нейтрофильной инфильтрации собственной пластинки и степени обсемененности НР. После лечения диффузное воспаление в слизистой оболочке фундального и антрального отдела желудка у подавляющего большинства детей перешло в поверхностное, сохраняясь только у 1 (5%) ребенка в желудке ($p=0,045$ и $p=0,009$ по отделам желудка) и у 4 (19%) в двенадцатиперстной кишке ($p=0,025$). Снизилось или не определялось активное воспаление у всех пациентов в фундальном отделе желудка ($p=0,048$). Средний уровень нейтрофильной инфильтрации остался только у 1 (5%) и 2 (10%) из 21 человека в антральном отделе желудка и двенадцатиперстной кишке соответственно ($p=0,045$ и $p=0,032$). Уменьшилась степень обсемененности НР у 7 (33%) детей с сохранением средней ее степени у 2 (10%) ($p=0,032$) (табл.3).

Через 1,5 месяца все больные прошли контрольное обследование, показавшее, что у 16 (73%) человек вирусы больше не определялись, а у 6 (27%) человек также выявлялись. Необходимо отметить, что НР инфекция сохранилась у 9 (56%) из 16 детей и у 4 (67%) из 6 детей

Таким образом, выраженная положительная динамика основных клинических, эндоскопических и морфологических составляющих хронического гастродуоденита у детей с элиминацией вирусов после проведенного лечения, может указывать на роль вирусов в развитии данного заболевания.

Литература

1. Папко С.Б. Гастропатии у подростков // Материалы десятой Российской гастроэнтерологической недели: прил. к «Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии». — 2004. — 140 с.
2. Урсова Н.И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных // Лечащий врач. — 2009. — № 6 — с. 43-46.
3. Маев И.В. Эрозивный гастрит: отдельная нозологическая форма или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение? // РЖГГН. — 2005. — № 6. — С. 53-59.
4. Tanih N.F., Dube C., Green E. et al. An African perspective on Helicobacter pylori: prevalence of human infection, drug resistance, and alternative approaches to treatment // Ann Trop Medical Parasitology. — 2009. — Vol.103(3). — P. 189-204.
5. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П. и др. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей // Детская гастроэнтерология и нутрициология. — 2005. — № 13;18. — С. 1208-1212.
6. Петровский А.Н. Клинико-морфологические особенности Нр-неассоциированного хронического гастродуоденита в разных возрастных группах: автореферат дис. канд. мед. наук. — СПб. — 2008. — с. 3-19.
7. Colombo A.L., Nucci M., Park B.J., et al. Epidemiology of candidemia in Brasil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers // J Clinical Microbiology. — 2006. — Vol. 44(8). — P. 2816-2823.
8. Высоккий В.И. и соавт. Ассоциация опухолевых и предопухолевых заболеваний желудка с онкогенными вирусами // Сибирский онкологический журнал. — 2007. — №2. — с. 35-36.
9. Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С.Н. Дисбактериоз мукозной микрофлоры гастродуоденальной зоны при воспалительно-язвенных поражениях, его диагностика и классификация // Терапевтический архив. — 2008. — № 2. — с.21-25.
10. Циммерман Я.С. Проблема хронического гастрита // Клиническая медицина. — 2008. — № 5. — С.15-19.
11. Волынец Г.В., Беляев Д.Л., Виноградова Т.В. и др. Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. — № 6. — с. 33-39.

12. Нелюбин В.Н. Иммунопатогенетические особенности развития хронического воспаления у больных с гастродуоденальной патологией, обусловленной *Helicobacter pylori* и вирусами герпеса: автореферат дис. докт. мед. наук. — Москва, 2011. — с.5-6.
13. Арутюнян В.М., Григорян Э.Г. Эффективность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении больных с хроническим гастритом и язвенной болезнью // Клиническая медицина. — 2003. — № 5. — с. 33-35.
14. Циммерман Я.С. Проблема хронического гастрита // Клиническая медицина. — 2008. — № 5. — с. 13-21.
15. Жукова Е.А., Видманова Т.А., Кулик Н.Н. и др. Хронический гастродуоденит и язвенная болезнь у детей (диагностика, терапия, прогноз, профилактика): монография. — Н.Новгород: изд-во Волго-Вятской академии гос. службы: 2009. — с. 18-19.

Таблица 1

Динамика изменения клинических показателей на фоне терапии

Показатели	Группы детей				p
	До лечения		После лечения		
	n=22		n=22		
	абс.	%	абс.	%	
Боли в животе	18	82	6	27	0,001
Пальпаторная болезненность	21	95	15	68	0,046
Диспепсия (отрыжка/тошнота)	10	45	3	14	0,045

Примечание: p - степень достоверности различий показателей между группами детей до и после лечения.

Таблица 2

Динамика изменения эндоскопических показателей на фоне терапии

Показатели	Группы детей				p
	До лечения		После лечения		
	n=22		n=22		
	абс.	%	абс.	%	
Отек и гиперемия фундального отдела желудка	19	86	7	33	0,001
Отек и гиперемия антрального отдела желудка	17	77	8	36	0,014
Отек и гиперемия луковицы двенадцатиперстной кишки	13	59	2	9	0,001
Отек постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки	14	64	6	27	0,033
Смазанный рельеф слизистой двенадцатиперстной кишки	12	55	3	14	0,01

Примечание: p - степень достоверности различий показателей между группами детей до и после лечения.

Таблица 3

Динамика изменения морфологических показателей на фоне терапии

Показатели	Группы детей		p
	До лечения	После лечения	

	n=21		n=21		
	абс.	%	абс.	%	
Диффузное воспаление фундального отдела желудка	7	33	1	5	0,045
Высокая и средняя активность воспаления в фундальном отделе желудка	5	24	0	0	0,048
Диффузное воспаление антрального отдела желудка	9	43	1	5	0,009
Высокая и средняя активность воспаления в антральном отделе желудка	7	33	1	5	0,045
Обсемененность Н.р. антрального отдела желудка средней степени	9	43	2	10	0,032
Диффузное воспаление двенадцатиперстной кишки	12	57	4	19	0,025
Высокая и средняя активность воспаления в двенадцатиперстной кишке	9	43	2	10	0,032

Примечание: p - степень достоверности различий показателей между группами детей до и после лечения.