

На правах рукописи

Купреенко
Виолетта Викторовна

ОБОСНОВАНИЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ У ДЕТЕЙ С
ХРОНИЧЕСКИМИ ГАСТРОДУОДЕНИТАМИ НА ОСНОВАНИИ
КЛИНИКО – ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЯ В ФАЗЕ РЕМИССИИ

14.01.08 - педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2018 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Гурова Маргарита Михайловна - доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Официальные оппоненты:

1. Хавкин Анатолий Ильич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика А.Ю. Вельтищева», ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.

2. Щербаков Петр Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, директор Бизнес-единицы «Красная Пресня» Акционерного общества «Группа компаний «МЕДСИ», профессор Медицинской Академии МЕДСИ.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 29 » ноября 2018 года в часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.35 Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» (адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10/2).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; сайт: <http://dissovet.rudn.ru>).

Автореферат разослан « ___ » _____ 2018 года

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.203.35,
кандидат медицинских наук, доцент

Пушко Любовь Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Патология органов пищеварения является одной из основных причин ухудшения состояния здоровья у детей и подростков. Так, за последние 20 лет распространённость хронической патологии пищеварительного тракта у детей возросла с 99,5 до 159,5, а у подростков - с 90,9 до 157,9 на 1000 детского населения [Мазанкова Л.Н., Захарова И.М., 2010; Ворбьёва А.В., 2016], при этом 70-90% всех болезней пищеварительной системы приходится на хронические гастриты и гастродуодениты (ХГД) [Лазарева Л.А., Гордеева Е.В., 2017].

Наряду с неуклонным ростом заболеваемости ХГД, отмечается утяжеление течения патологического процесса - в 2,5 раза увеличился удельный вес эрозивных, субатрофических и атрофических форм [Авдеева Т.Г. и соавт., 2009; Лазарева Л.А., Гордеева Е.В., 2017]. Вышеперечисленные изменения обусловлены высокой частотой хеликобактериоза (НР) в детском возрасте, составляющей по данным различных авторов 50-80% [Корниенко Е.А., 2011; Казюлин А.Н., 2017; Lee Y.C., Chiang T.H., 2016], и ростом резистентности НР к проводимой терапии [Бекетова Г.В., 2011; Ивашкин В.Т., 2017; Megraud F., 2016; Dekhnich N.N., 2016]. Длительная персистенция НР является фактором риска дисрегенераторных процессов в слизистой оболочке желудка (СОЖ) с развитием атрофии, появляющихся уже на ранних сроках: через два года после инфицирования - у 6% пациентов, а через 10 лет - у 43% пациентов [Евсютина Ю.В., 2016; Okuda M., 2016; Nimish V. Vakil, 2017]. Принимая во внимание, что у 60% - 80% взрослых больных с ХГД формирование воспалительного процесса начинается в детском возрасте, прогрессирование заболевания с последующей атрофией увеличивает риск дисплазии и метаплазии, лежащих в основе канцерогенеза [Сапожников В.Г., 2014; Кошимбетова Г.К., 2016; Dooley C.P., McKenna D., 2003]. Это делает актуальным поиск эффективных мер реабилитации с учётом характера патогенетических изменений, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания. Одним из нерешённых и недостаточно изученных остается вопрос ведения пациентов с ХГД в фазе ремиссии после эрадикации НР. Сохраняющиеся изменения со стороны регуляторных систем организма, лежащие в основе нарушений моторной функции верхних отделов ЖКТ, иммунной системы, изменения кишечной микробиоты могут способствовать не только рецидивам заболевания, но и развитию коморбидных состояний и метаболических нарушений [Иванова Н.И. и соавт., 2012; Кашников В.С., 2012].

Таким образом, актуальность настоящего исследования определяется необходимостью изучения клинических и морфофункциональных характеристик состояния верхних отделов пищеварительного тракта у детей с ХГД не только в фазе обострения, но и ремиссии. Актуальна также разработка комплекса реабилитационных мер, направленных на коррекцию выявленных нарушений с целью снижения частоты обострений.

Степень разработанности темы

В настоящее время, в связи с актуальностью проблемы ХГД в детском возрасте, во всем мире активно изучается эпидемиология [Воробьева А.В., 2016; Лазарева Л.А., 2017], возрастные особенности патогенеза и морфологические характеристики заболевания [Печкуров Д.В. и др., 2017; Репецкая М.Н. и др., 2017]. Отдельное внимание уделяется роли НР инфекции в развитии и эволюции ХГД [Lauren H. et al., 2017], особенностям иммунного ответа [Щербаков П.Л. и соавт., 2010], выбору эффективных схем эрадикации возбудителя, проблемам антибиотикорезистентности и возможностям использования адьювантной пробиотической терапии [Боровик Т.Э., 2012; Евсютина Ю.В. и соавт., 2017; Leal-Lopes C. et al., 2016].

В тоже время подходы к реабилитации пациентов с ХГД разработаны недостаточно, несмотря на отдельные исследования, свидетельствующие о сохраняющихся морфологических изменениях СОЖ, негативных сдвигах со стороны кишечной микробиоты, выявляющихся через 6 мес. после эрадикации НР [Новикова В.П., 2014]. Для обоснования программы реабилитации пациентов с ХГД необходима комплексная оценка состояния моторной, секреторной функций желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в фазе ремиссии, изучение динамики иммунологических показателей после эрадикации возбудителя, степени восстановления функциональной активности регулирующих систем организма и кишечной микробиоты.

Цель исследования

Разработать и внедрить реабилитационную программу, направленную на восстановление регуляции моторной функции гастродуоденальной зоны и кишечной микробиоты, у детей с хроническими НР-ассоциированными гастродуоденитами в фазе ремиссии.

Задачи исследования:

1. Оценить динамику клинической картины, вегетативной устойчивости, эндоскопических, морфологических изменений в слизистой оболочке желудка, двенадцатиперстной кишки и качество жизни у детей с хроническими НР-ассоциированными гастродуоденитами через 3 и 6 мес. после проведения эрадикационной терапии.
2. Выявить изменения со стороны показателей врождённого и адаптивного иммунитета (уровня иммуноглобулинов, цитокинов – ИЛ1, ИЛ8, ИЛ10, фактора некроза опухоли α , компонентов системы комплемента – С₃, С₄, циркулирующих иммунных комплексов) у детей с ХГД в фазе ремиссии в сравнении с фазой обострения.
3. Выявить функциональные особенности желудка и их взаимосвязь с уровнем гормонов холецистокинина и секретина на основании исследования моторной и секреторной функции у детей с хроническими НР-ассоциированными гастродуоденитами в различные фазы заболевания.
4. Изучить динамику состояния пристеночной микробиоты тонкого и толстого отделов кишечника после проведения эрадикационной терапии у детей с хроническими НР-ассоциированными гастродуоденитами и

взаимосвязь выявленных изменений с клинико-морфологической картиной заболевания.

5. Выявить факторы риска, способствующие поддержанию воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка в фазе ремиссии ХГД.

6. Разработать индивидуализированную реабилитационную программу патогенетически обоснованной терапии с включением пробиотика и препарата, регулирующего моторную функцию желудочно-кишечного тракта.

Научная новизна

Впервые проведена сравнительная оценка морфологических особенностей ХГД в фазе обострения и ремиссии (через 3 и 6 мес. после лечения), выявившая у 37% пациентов сохраняющиеся умеренно выраженные изменения в СОЖ и ДПК в виде лимфоплазмозитарной инфильтрации и неопределенной атрофии.

Впервые охарактеризованы изменения со стороны иммунной системы у детей, как в фазе обострения, так и ремиссии, характеризующиеся повышением у 19% уровня C_3 и C_4 компонентов комплемента через 6 мес. после проведенного лечения. Выявленные сдвиги имели положительную корреляцию с наличием факторов патогенности (*CagA* +) НР в фазе обострения.

Впервые установлены особенности моторной функции гастродуоденальной области в различные фазы течения ХГД. Выявлено, что для фазы обострения характерны нарушения аккомодации желудка и желудочно-дуоденальная дискоординация, сохраняющиеся в фазе ремиссии, сопровождающиеся изменением постпрандиальной секреции гормонов секретина и холецистокинина, и, как следствие, дисфункцией сфинктера Одди по панкреатическому типу в 34,8% и нарушением моторики жёлчного пузыря в 74,8% случаев с нарушением процессов переваривания пищи.

Установлены, сохраняющиеся в фазе ремиссии, изменения со стороны микробиоты тонкой и толстой кишки, проявляющиеся снижением количественного состава нормофлоры (лактобацилл, бифидобактерий, кишечной палочки, эубактерий, *F.prausnitzii*) с избыточным ростом условно-патогенной флоры (кишечной палочки с измененными свойствами, стафилококков, бактероидов, клебсиеллы, протей и грибов рода *Candida*).

Разработаны патогенетические подходы к терапии ХГД у детей в фазе ремиссии после эрадикации НР, включающие пробиотик (содержащий *Lactobacillus acidophilus LA-5*, *Bifidobacterium BB-12Y*) и препарат, регулирующей моторную функцию (тримебутин), направленные на восстановление нормальной моторики верхних отделов пищеварительного тракта, состава кишечной микробиоты и иммунного гомеостаза.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты могут найти применение в клинической практике для оптимизации наблюдения и реабилитации пациентов с ХГД, выявления группы пациентов, нуждающихся в индивидуальном наблюдении и подходах к назначению лекарственных препаратов, а также будут

способствовать совершенствованию научных исследований, проводимых в этой области.

Предложен алгоритм обследования детей с ХГД в фазе ремиссии, включающий морфологическую оценку состояния СОЖ, оценку моторной и секреторной функции желудка, микробиоты кишечника, вегетативной устойчивости и качества жизни.

Аргументирована необходимость применения лечебных мероприятий в фазе ремиссии ХГД, направленных на восстановление микробиоты кишечника, иммунного гомеостаза, моторики гастродуоденальной зоны и вегетативной реактивности.

Разработана, обоснована и внедрена в практическое здравоохранение индивидуализированная реабилитационная патогенетическая терапия с включением пробиотика и регулятора моторики для детей с ХГД в фазе ремиссии. Показана необходимость длительных или повторных курсов применения препаратов с пробиотической направленностью для восстановления нормофлоры кишечника (лакто-, бифидобактерий и эубактерий) в фазе ремиссии.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили труды отечественных и зарубежных авторов по теме исследования. Дизайн данного клинического исследования носит характер когортного, проспективного, контролируемого с проведением ретроспективного анализа. При проведении исследования использованы клиничко-anamnestический и лабораторно-инструментальные методы. Полученные данные систематизированы и изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Основные положения и результаты исследования нашли применение в практической работе педиатрического отделения №2 Областной детской больницы г. Курска, ГБУЗ «Брянская городская детская поликлиника №2», ГБУЗ «Брянская областная детская больница». Внедрены в учебный процесс на кафедре педиатрии Курского государственного медицинского университета, кафедре педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Течение ХГД в фазе ремиссии характеризуется наличием сохраняющихся морфологических изменений СОЖ и ДПК в виде лимфоплазмозитарной инфильтрации (у 37%) и явлений неопределённой атрофии у 9% пациентов.
2. В фазе ремиссии, после эрадикации хеликобактерной инфекции, отсутствует восстановление функционального состояния верхних отделов ЖКТ, проявляющееся нарушением моторики гастродуоденальной области с развитием антро-дуоденальной дискоординации, дисфункцией сфинктера Одди в 60% случаев и сохраняющимися нарушениями

кислотонейтрализующей функции желудка, положительно коррелирующими со снижением постпрандиального уровня гастроинтестинальных гормонов секретина и холецистокинина у детей.

3. Хронический воспалительный процесс в желудке и ДПК характеризуется нарушениями иммунного гомеостаза через 3 и 6 мес. после проведения эрадикационной терапии в виде повышенного уровня C_3 и C_4 компонентов комплемента.

4. Для детей с ХГД через 3 и 6 мес. после эрадикации хеликобактерной инфекции характерны стойкие нарушения со стороны кишечной микробиоты, сохраняющиеся при отсутствии клинических проявлений основного процесса.

5. Оптимизация реабилитации пациентов с ХГД в фазе ремиссии включает применение препаратов, корректирующих моторику ЖКТ с восстановлением согласованности работы желудочно-дуоденального комплекса, состояние кишечного микробиоценоза и иммунный гомеостаз.

Степень достоверности

Практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объёма проведённых исследований. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам и цели. Выводы обоснованы и являются следствием проведённых автором исследований.

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 «Педиатрия»; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней.

Апробация результатов работы

Диссертация апробирована на методическом совещании кафедры педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, протокол № 4 от 26 октября 2017 г.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Белгород, 2014); «Неделе студенческой науки» (Белгород, 2015, 2016); VII Latvian Gastroenterology Congress with International participation (Рига, 2016); Научно-практической конференции в рамках II междисциплинарного медицинского форума с международным участием «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования» (Белгород, 2017); конференции 4th Gastro Update Europe (Вена, 2017), 6 Global Congress for Consensus in Paediatrics and Child Health (Коломбо, 2017).

Личный вклад автора в разработку темы

Автором самостоятельно составлен план и дизайн исследования, проведён анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации, выполнено анкетирование и комплексное обследование исследуемых групп детей (155 детей основной группы и 30 детей группы сравнения). Составление базы данных, полученных в результате исследования, и последующая статистическая обработка проводились с личным участием автора. Изложение, анализ и интерпретация полученных результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены лично автором под руководством научного руководителя.

Доля автора в сборе информации по теме диссертации составила 90%, в анализе и обобщении результатов работы - 100%. Полученные данные обсуждены автором в научных публикациях и докладах, внедрены в практику.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ в центральной, местной и зарубежной печати, в том числе 8 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 303 литературных источника, в том числе 220 отечественных и 83 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 18 рисунками.

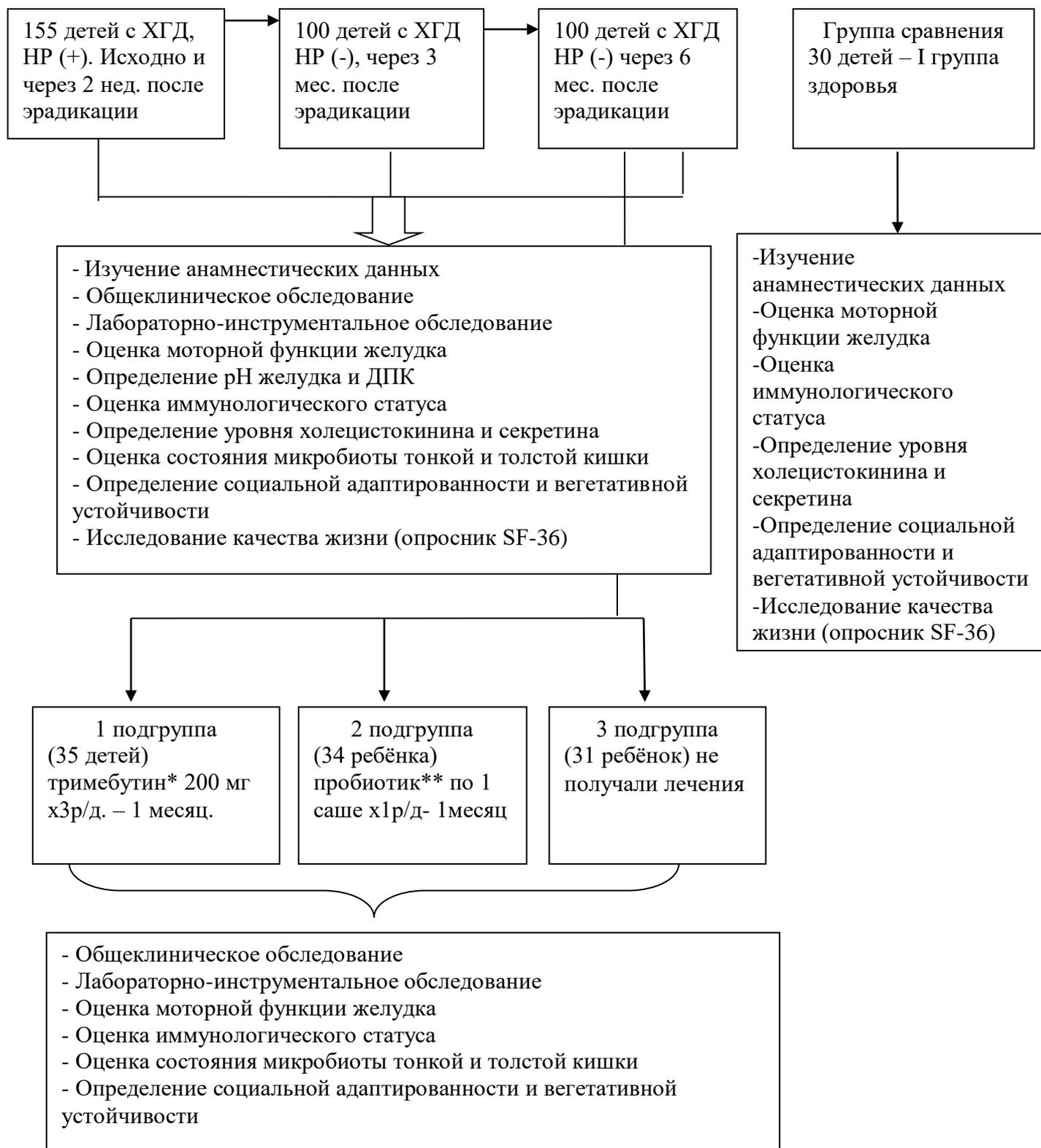
Материалы и методы исследования

Работа выполнена в период с 2012 по 2017 гг. на кафедре педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерство здравоохранения РФ, на базе детской поликлиники ГБУЗ «Брянская городская детская поликлиника №2».

В исследование было включено 155 детей в возрасте от 12 до 16 лет (средний возраст - $14,9 \pm 2,1$ лет) с ХГД, ассоциированным с НР (38% детей были инфицированы токсигенными штаммами, содержащими островок патогенности *Ca_gA+*), наблюдавшихся в фазе обострения и ремиссии (100 детей): через 3 мес. и через 6 мес. после успешно проведённой эрадикации. Группу сравнения составили 30 детей – студенты Брянского колледжа, автотранспортного техникума, средней школы №45 г. Брянска с 1 группой здоровья. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения в основную группу: 1) морфологически подтверждённый диагноз ХГД, ассоциированного с НР; 2) соответствующий возраст пациентов; 3) добровольное информированное согласие родителей (и/или их законных представителей) пациентов на включение в исследование, проведение инвазивных методов обследования и на обработку полученных данных при последующем наблюдении за ребёнком через 3 и 6

мес. после проведённой терапии (в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации [2000 г.] и Приказом МЗ РФ №266 от 19.06.2003г.).



*- применялся препарат тримебутина («Тримедат»)

** - применялся препарат, содержащий *L.acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium* BB-12Y («Нормобакт»)

Рис.1. Дизайн исследования

Критериями исключения из исследования являлись: 1) язвенная болезнь желудка и/или ДПК, наличие других тяжёлых органических заболеваний ЖКТ; 2) тяжёлые сопутствующие соматические заболевания; 3) острые инфекционные заболевания на момент исследования; 4) целиакия и/или другие заболевания, проявляющиеся синдромом мальабсорбции (на основании отрицательных результатов определения АТ IgA к трансаминазе); 5) активация латентных вирусов (цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Барр, вирусов герпеса 1 и 2 типов).

В фазе обострения ХГД дети получали 3-х компонентную эрадикационную терапию в течение 10 дней, включавшую ингибитор протонной помпы (омепразол), амоксициллин (флемоксин солютаб), кларитромицин (клацид) и пробиотик (живые ацидофильные лактобациллы 10^7 КОЕ и полисахарид кефирного грибка 400 мкг - аципол) в стандартных возрастных дозировках.

В фазе ремиссии (через 6 мес.) в зависимости от морфологических особенностей СОЖ, дети (n=100) были разделены на две подгруппы: 1 подгруппа (n=37) - с сохраняющимися воспалительными изменениями в СОЖ, 2 подгруппа (n=63) - с отсутствием воспалительных изменений, с последующим проведением дискриминантного анализа для выявления факторов риска, способствующих поддержанию воспалительного процесса в СОЖ. Кроме того, пациенты, методом случайной выборки, были распределены на 3 подгруппы в зависимости от получаемой терапии (рис.1). Пациенты 1 подгруппы получали препарат тримебутин («Тримедат»), регулирующий моторику на уровне энкефалинергической системы кишечника по 200 мг x 3 в течение 1 месяца. Пациенты 2 подгруппы получали пробиотик, содержащий *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium BB-12Y* («Нормобакт»), по 1 капсуле x 1 раз в день после еды в течение 1 месяца. Пациенты 3 подгруппы не получали медикаментозного лечения.

У всех детей проводилась оценка жалоб, физикальное обследование по стандартной методике. Рутинные лабораторные методы исследования включали: клинический анализ крови; биохимический анализ крови; общий анализ мочи; копрограмму; обследование кала на яйца гельминтов. Дополнительно применялось иммунологическое обследование, определение уровня гастроинтестинальных нейропептидов/гормонов (холецистокинина и секретина), диагностика хеликобактерной инфекции с определением фактора патогенности CagA, бактериологическое исследование кала на дисбактериоз.

Для оценки состояния врождённого и адаптивного иммунитета в плазме крови исследовались следующие показатели: C₃, C₄-компоненты комплемента, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, иммуноглобулины классов M, G, A, с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Уровень холецистокинина (ХЦК) и секретина в крови исследовался у 30 детей с ХГД и детей контрольной группы иммуноферментным методом с использованием набора реактивов фирмы Peninsula Laboratories, Inc. (США).

Концентрацию ХЦК и секретина определяли в базальных условиях и через 30 мин после стандартной пищевой нагрузки.

Для оценки состояния пристеночной микробиоты тонкой кишки применялся метод газовой хроматографии - масс-спектрометрии (ГХ-МС), определяющий видоспецифичные жирные кислоты структурных компонентов бактериальных клеток.

Инструментальные методы исследования включали: эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с гистологическим исследованием полученных биоптатов, интрагастральную топографическую рН-метрию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства с оценкой двигательной функции жёлчного пузыря и ультразвуковое исследование моторной функции желудка.

ЭГДС выполнялась фиброгастроскопами фирмы Olympus GIF-P30 по традиционной методике без предварительной анестезии со взятием двух биоптатов из антрального отдела желудка, тела желудка и одного биоптата из луковицы ДПК. Эндоскопическая картина оценивалась в соответствии с Сиднейской системой. Диагностика НР осуществлялась в соответствии со «Стандартами (протоколами) диагностики и лечения болезней органов пищеварения Министерства здравоохранения РФ, 1998 г.». Эрадикация НР подтверждалась на основании негативных результатов трёх методов исследования – «Хелик-теста», «Хелпил-теста» и гистологического метода. Для выявления фактора патогенности (белок CagA) определялись АТ IgA иммунохимическим методом с хемилюминесцентной детекцией (CLIA), ИФА, ELISA. Анализатор Immulite (Siemens AG), Германия; тест-система EUROIMMUN, Германия.

Кислотообразующая функция желудка оценивалась методом топографической интрагастральной рН-метрии с помощью ацидогастрометра «АГМ-03» (Исток-система). Замеры рН в базальную фазу секреции проводились непрерывно в реальном масштабе времени в течение 1 часа. По отношению показателей рН в теле и антральном отделе желудка определяли кислотообразующую и кислотонейтрализующую функции желудка.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводилось на аппарате фирмы LOGIQ 400 с исследованием сократительной функции жёлчного пузыря (Фракция выброса ЖП=[Объём ЖП натощак – Объём ЖП после еды]/ Объём выброса ЖП натощак x 100% (D.Festi и др., 2006)).

Моторная функция желудка оценивалась на основании определения скорости эвакуации содержимого из желудка (стандартного завтрака из овсяной каши, приготовленной на воде). Объём завтрака рассчитывался, исходя из рекомендованных порций для детей данной возрастной группы, и составлял от 200 мл (для девочек) до 350 мл (для мальчиков). Исследование проводилось аппаратом фирмы LOGIQ 400 с конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц. Так как поперечный срез антрального отдела желудка в сагиттальной плоскости имеет форму эллипса, его площадь рассчитывалась на основании формулы греческого эллипса – $P \times P3/4$, где P – продольный

диаметр, а ПЗ - передне-задний диаметр. Измерения осуществлялись натощак, сразу после приёма пищи и затем каждые 20 минут в течение 1 часа.

Для определения социальной адаптированности и вегетативной устойчивости нами применялись двухфакторный опросник М. Гавлиновой, проводилась оценка качества жизни с использованием опросника SF-36.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Stat+Statistica и Microsoft Excel 7.0 для Windows-XP. Нами использовались методы описательной и вариационной статистики. В качестве основных характеристик описательной статистики использовалась средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (SD). Качественные признаки были представлены в виде относительных частот с определением доверительного интервала (ДИ) для отношения шансов (ОШ). Достоверность различий между группами по количественным признакам при нормальном распределении переменных рассчитывали, используя t – критерий Стьюдента для независимых (основная и группа сравнения) выборок и зависимых выборок (три подгруппы внутри основной группы при сравнении эффективности терапии). В случае отличающегося от нормального распределения количественных признаков использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (U). Для анализа различия частот по качественным признакам в двух независимых группах оценивали критерий χ^2 по Пирсону. Пороговая величина вероятности ошибки для статистически значимых различий устанавливалась на уровне $p < 0,05$. Для выявления корреляционной зависимости вычислялся коэффициент корреляции рангов Спирмена (r). Выявление факторов риска сохранения воспалительных изменений в СОЖ через 6 мес. после проведённой терапии проводилось с помощью дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании изучения клинической картины ХГД через 3 и 6 мес. после эрадикационной терапии нами были выявлены следующие особенности течения заболевания: 1) значительное уменьшение детей с болевым синдромом в эпигастральной области со 100% в фазе обострения до 7% и 5% через 3 и 6 мес. соответственно ($p = 0,001$); 2) уменьшение выявляемости симптомов желудочной диспепсии (изжога, тошнота, рвота) с 75,5% до 28% через 3 мес. и 17% через 6 мес. ($p < 0,05$), при сохраняющихся симптомах кишечной диспепсии (вздутие живота, нарушения со стороны стула) – 21% в фазе обострения, 31% через 3 мес. и 36% через 6 мес., ($p > 0,05$); 3) сохранение астенических симптомов через 3 и 6 мес. после проведённого лечения у 60% и 69% детей соответственно, по сравнению с 82% в фазе обострения ($p > 0,05$); 4) сохранение вегетативной лабильности - $9,03 \pm 1,8$ баллов через 6 мес., по сравнению с $9,84 \pm 1,6$ баллов в фазе обострения ХГД ($p > 0,05$) и с $5,46 \pm 2,01$ в группе сравнения ($U_{\text{эмп.}} = 423,6 < U_{\text{критич.}} = 454,1$, $p < 0,05$). Нарушения со стороны вегетативной регуляции у детей с ХГД сочетались с более низкими значениями

социальной адаптированности - $8,13 \pm 1,04$ баллов против $10,24 \pm 1,38$ в группе сравнения ($U_{\text{эмп.}}=471,7 > U_{\text{критич.}}=454,1$, $p > 0,05$). Несмотря на повышение показателей через 3 мес., через 6 мес. их значение было ниже аналогичного у здоровых детей.

Выявленные изменения сопровождались снижением показателей КЖ, которые после эрадикационной терапии достоверно повысились с последующим снижением через 3 мес. и 6 мес. При этом наибольшие негативные сдвиги отмечались в сфере психосоциального функционирования, и приближались к значениям показателей КЖ детей до лечения. Были получены умеренной силы положительные корреляции между показателями психосоциального функционирования (RE - ролевого эмоционального функционирования и МН - психологического здоровья) и повышенной вегетативной лабильностью ($r=0,56$ и $r=0,45$, $p < 0,01$), сильная положительная корреляция между показателями социального функционирования (SF) и социальной адаптированности ($r=0,73$, $p < 0,01$). Выявлено, что значения физического функционирования (PF), ролевого физического функционирования (RP) и интенсивности болевых ощущений (BP) являются более чувствительными и первыми реагируют на улучшение самочувствия детей с ХГД. Напротив, нарушения психосоциального функционирования сохраняются длительно и приводят к ухудшению КЖ в фазе ремиссии заболевания. Полученные данные показывают, что, несмотря на исчезновение типичного болевого абдоминального синдрома после эрадикационной терапии, у пациентов с ХГД сохраняются симптомы кишечной диспепсии, астенические жалобы, проявления вегетативной лабильности и снижены показатели КЖ.

Нами проводилась оценка морфофункциональных характеристик желудка у детей с ХГД, включающих изучение моторной, секреторной, нейроэндокринной функций желудка, динамику показателей естественного и адаптивного иммунитета и состояние кишечной микробиоты.

При изучении эндоскопической картины было показано, что в фазе обострения ХГД недостоверно чаще выявлялся распространённый гастрит – у 58,1% детей против 41,9% с антральным гастритом ($p > 0,05$), признаки нарушения моторики - гастро-эзофагеальный рефлюкс (12,2%) и дуодено-гастральный рефлюкс (26,4%). Через 3 мес. и 6 мес. визуальные изменения СОЖ в виде умеренно выраженной гиперемии сохранялись у 21% и 24% детей, $p > 0,05$ (признаки пангастрита отмечались у 19% и 11% детей соответственно).

Морфологическая картина в фазе обострения характеризовалась наличием лимфоплазмозитарной инфильтрации в теле желудка (74,8%), преимущественно слабо (43,2%) и умеренно (23,9%) выраженной и в антральном отделе желудка (100%). При этом морфологические изменения в теле желудка присутствовали чаще, чем эндоскопические проявления (74,8% против 58,3%, $p=0,0037$). Признаки неопределённой атрофии выявлены у 23,2% детей (из них в антральном и фундальном отделах – у 16,1%). Через 3 и 6 мес. число детей с признаками воспалительных изменений достоверно

уменьшилось до 37%, тогда как количество пациентов с признаками неопределенной атрофии достоверно уменьшились только за счет пациентов с изменениями в антральном отделе. Полученные результаты продемонстрировали, что, несмотря на проведенную эрадикационную терапию и клиническое улучшение, морфологические изменения в СОЖ в виде умеренно выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрации и атрофии сохранялись через 6 мес. у 37% и 9% детей соответственно (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика морфологической картины СОЖ у детей с ХГД до лечения и через 3 и 6 мес. после проведенной терапии

Морфологические признаки		Фундальный отдел желудка			Антральный отдел желудка		
		1 группа n=155 abc (%)	2 группа n=100 abc (%)	3 группа n=100 abc (%)	1 группа n=155 abc (%)	2 группа n=100 abc (%)	3 группа n=100 abc (%)
Лимфоплазмоцитарная инфильтрация	Слабая	67 (43,2)	25 (25)*	20 (20)**	31 (31)	20 (20)	21 (21)
	Умеренная	37 (23,9)	11 (11)*	7 (7)**	69 (44,5)	13 (13)*	9 (9)**
	Выраженная	12 (7,7)	0	0	39 (25,2)	10 (10)*	7 (7)**
	Всего	116 (74,8)	36 (36)*	27 (27)**	155 (100)	43 (43)*	37 (37)**
Атрофия	Слабая	19 (12,2)	10 (10)	7 (7)	22 (14,2)	9 (9)	5 (5)**
	Умеренная	6 (3,9)	1 (1)	2 (2)	14 (9)	2 (2)*	2 (2)**
	Выраженная	0	0	0	0	0	0
	Всего	25 (16,1)	11 (11)	9 (9)	36 (23,2)	11 (11)*	7 (7)**
Тонкокишечная метаплазия	Слабая	0	0	0	17 (11)	3 (3)*	4 (4)**
	Умеренная	0	0	0	0	0	0
	Выраженная	0	0	0	0	0	0
	Всего	0	0	0	17 (11)	3 (3)*	4 (4)**

* – различия между детьми с ХГД в фазе обострения и через 3 месяца после эрадикационной терапии достоверные, $p < 0,05$

** – различия между детьми с ХГД в фазе обострения и через 6 месяцев после эрадикационной терапии достоверные, $p < 0,05$

При проведении рН-метрии было показано, что в фазе обострения у детей преобладало нормацидное состояние (67,1%/104 ребёнка), гиперацидное состояние выявлено в 30,3%/47 случаев. Через 6 мес. после проведенного лечения гиперацидное состояние сохранялось у 14% детей. При этом в фазе обострения отмечалось нарушение преимущественно кислотонейтрализующей функции желудка, положительно коррелировавшее с ускорением опорожнения антрального отдела желудка ($r_1=0,38$ и $r_1=0,44$, соответственно, $p < 0,05$). В фазе ремиссии отмечалась нормализация кислотопродуцирующей функции, при сохранении нарушений кислотонейтрализующей функции.

Изменения со стороны моторно-эвакуаторной функции желудка, характеризовались в фазе обострения нарушениями процессов аккомодации в ответ на приём пищи и ускоренным опорожнением у 98% детей. Показана положительная корреляция между ускорением моторики желудка и выраженностью болевого синдрома, появляющегося после еды ($r=0,68$, $p < 0,05$). Через 3 и 6 мес. после эрадикационной терапии отмечалось улучшение аккомодации желудка (через 6 мес. приближалось к показателям

здоровых детей) и скорости опорожнения желудка (Δ площади антрального отдела), сопоставимой с показателям здоровых детей. Однако полного восстановления согласованности моторики желудка и ДПК (размеры антрального отдела через 20 и 60 мин.) не отмечалось (таблица 2). При оценке дисперсии показателей размеров антрального отдела в фазе обострения и ремиссии нами было выявлено, что у 25% детей с ХГД изменения моторики желудка сохранялись через 3 и 6 мес. с Δ площади антрального отдела $57,7\% \pm 10,5$ по сравнению с аналогичным показателем у здоровых детей $34,4\% \pm 6,8$ ($p=0,04$).

Таблица 2. Динамика изменений моторно-эвакуаторных показателей у детей с ХГД через 3 и 6 мес. после проведения эрадикационной терапии

Показатели УЗИ, (M \pm SD)	Дети с ХГД, обострение, n=60	Через 3 мес. после лечения, n=60	Через 6 мес. после лечения, n=60	Здоровые дети, n=30
Размеры антрального отдела натошак (см ²)	8,6 \pm 2,1	8,9 \pm 1,8	9,0 \pm 1,7	9,5 \pm 1,8
Размеры антрального отдела сразу после еды (см ²)	10,0 \pm 1,3 [#]	9,7 \pm 1,4*	10,3 \pm 1,7	10,8 \pm 2,05
Размеры антрального отдела через 20 минут после еды (см ²) (M \pm SD)	8,5 \pm 1,45 [#]	9,11 \pm 1,3*/**	8,1 \pm 0,9**/**	9,8 \pm 1,8
Размеры антрального отдела через 40 минут после еды (см ²) (M \pm SD)	9,4 \pm 0,98 [#]	9,67 \pm 1,3**/**	8,01 \pm 0,8**/**	8,4 \pm 1,2
Размеры антрального отдела через 60 минут после еды (см ²) (M \pm SD)	8,9 \pm 1,2 [#]	9,3 \pm 1,4**/**	8,0 \pm 0,9**/**	7,0 \pm 1,4
Динамика изменения площади антрального отдела желудка (скорость опорожнения желудка), %	48,03 \pm 6,4 [#]	41,4 \pm 5,3	42,5 \pm 6,4	34,4 \pm 7,1

[#] - различия между детьми с ХГД в фазе обострения и группой сравнения достоверные, $p < 0,05$

* – различия между детьми с ХГД в фазе обострения и через 3 мес. после лечения достоверные, $p < 0,05$

** - различия между детьми с ХГД через 3 и 6 мес. после лечения и здоровыми детьми достоверные, $p < 0,05$

*** - различия между детьми с ХГД через 3 и 6 мес. после лечения достоверные, $p < 0,05$

Выявленные моторные нарушения сопровождались снижением постпрандиального уровня гастроинтестинальных гормонов секретина и ХК у детей с ХГД в фазе обострения, по сравнению со здоровыми детьми, что положительно коррелировало с повышением секреции соляной кислоты, ускорением эвакуаторной активности антрального отдела желудка и выявлением дискинезии ЖП по гипомоторному типу ($r=0,43$, $r=0,54$ и $r=0,62$ соответственно, $p < 0,05$). В фазе ремиссии показатели данных гормонов повысились, однако не достигали уровня здоровых детей (таблица 3). Полученные изменения со стороны уровня секретина и ХК, участвующих в регуляции функционирования гастро-дуодено-панкреато-гепатобилиарного комплекса, подчеркивают сложный характер изменений со стороны

паракринной регуляции, влияющих не только на моторику и секрецию желудка, но и ЖП и поджелудочной железы.

Таблица 3. Содержание секретина и холецистокинина у детей с ХГД в различные фазы течения заболевания

	Секретин, нг/мл (M±SD)		Холецистокинин, нг/мл (M±SD)	
	Базальный уровень	Постпрандиальный уровень	Базальный уровень	Постпрандиальный уровень
ХГД обострение (n=30)	0,81±0,04	0,86±0,02 [#]	0,51±0,03	0,6±0,04 [#]
Через 3 мес. после лечения (n=30)	0,8±0,02	0,9±0,04*	0,52±0,02	0,67±0,03*
Через 6 мес. после лечения (n=30)	0,78±0,02**/***	0,87±0,03**/***	0,55±0,03**/*** *	0,63±0,02**/*** *
Здоровые дети (n=30)	0,79±0,03	0,91±0,04	0,54±0,02	0,68±0,03

[#] - различия между детьми с ХГД в фазе обострения и детьми группы сравнения достоверные, $p < 0,05$

* - различия между детьми с ХГД в фазе обострения и через 3 месяца после эрадикационной терапии достоверные, $p < 0,05$

** - различия между детьми с ХГД в фазе обострения и через 6 месяцев после эрадикационной терапии достоверные, $p < 0,05$

*** - различия между детьми с ХГД через 3 и 6 месяцев после успешной эрадикационной терапии достоверные, $p < 0,05$

При оценке состояния показателей врожденного и адаптивного иммунитета у детей с ХГД в фазе обострения получены изменения, характерные для инфекционного процесса с повышением в плазме крови уровня компонентов системы комплемента (C₃ более чем в 2 раза, C₄ более чем в 3 раза), повышением уровня иммуноглобулинов M, G, снижением значений IgA. Изменения со стороны уровня цитокинов характеризовались повышением в 2 раза уровня ИЛ-1β, умеренным увеличением значений ИЛ-10, фактора некроза опухоли α, снижением ИЛ-8 (таблица 4).

Таблица 4. Содержание компонентов системы комплемента, цитокинов и иммуноглобулинов в плазме крови у детей с ХГД в фазе обострения и ремиссии.

Показатели	Дети в фазе обострения ХГД, n=155, (M±SD)	Через 3 мес. после лечения, n=100, (M±SD)	Через 6 мес. после лечения, n=100, (M±SD)	Здоровые дети, n=30, (M±SD)
C ₃ (г/л)	3,37±0,8 [#]	2,8±0,7*	2,07±0,8**/***	1,46±0,5
C ₄ (г/л)	0,84±0,13 [#]	0,72±0,1	0,68±0,08**	0,25±0,1
IgM(г/л)	2,37±0,5 [#]	1,86±0,7*	1,38±0,5**/***	1,14±0,6
IgG(г/л)	16,87±3,8 [#]	16,62±5,3	15,1±4,6**/***	14,4±2,3
IgA(г/л)	1,36±0,2 [#]	1,58±0,5*	1,74±0,6**/***	2,39±0,4
IgE (Ед/мл)	67,8±13,6 [#]	67,06±10,3	61,3±9,7**/***	57,2±10,8
IL-1β (пг/мл)	5,20±1,2 [#]	4,82±1,1*	4,40±1,3**	3,22±0,6
IL-8 (пг/мл)	26,23±6,5 [#]	29,7±7,4*	36,5±6,6**/***	46,5±8,4
IL-10 (пг/мл)	8,42±1,8	8,35±2,1	8,34±1,5	8,24±2,3
ФНОα (пг/мл)	3,51±0,7 [#]	3,45±0,6	2,99±0,8**	2,66±0,4
ЦИК(Ед/мл)	18,7±4,1 [#]	17,68±3,8*	14,5±2,6**/***	9,77±2,4

[#] - различия между детьми с ХГД в фазе обострения и детьми контрольной группы достоверные, $p < 0,001$

* - различия между детьми с ХГД в фазе обострения и через 3 мес. после эрадикационной терапии достоверные, $p < 0,05$

** - различия между детьми с ХГД в фазе обострения и через 6 мес. после эрадикационной терапии достоверные, $p < 0,05$

*** - различия между детьми с ХГД через 3 и 6 месяцев после эрадикационной терапии достоверные, $p < 0,05$

В динамике через 3 и 6 мес. после эрадикации выявлена тенденция к нормализации измененных показателей врожденного и адаптивного иммунитета. Несмотря на положительную динамику, у 19% детей сохранялось повышенное содержание C_3 и C_4 компонентов комплемента, положительно коррелировавшее с наличием фактора патогенности *СagA* НР ($r=0,64$, $p < 0,01$) и повышением численности условно-патогенной флоры (УПФ), особенно бактериоидов ($r=0,58$ и $r=0,49$, $p < 0,01$).

По результатам бактериологического исследования анализа кала на дисбактериоз в фазе обострения ХГД отмечалось уменьшение количества облигатной флоры и повышение численности УПФ. Через 3 мес. выявленные изменения сохранялись и характеризовались ростом УПФ, золотистого стафилококка, дрожжеподобных грибов, клостридий, клебсиеллы по сравнению с фазой обострения. Избыточная пролиферация *Candida albicans* выявлялась у 22/14,2% (95% ДИ 8,47 – 19,93) детей в фазе обострения, через 3 месяца после эрадикации НР - у 24/24% (95% ДИ 19,2 – 28,8) детей ($p=0,064$), и через 6 мес. после лечения - у 35/35% ($p < 0,05$).

Изучение микробных метаболитов пристеночной микрофлоры у детей с ХГД позволило документировать снижение количества симбиотических представителей микробиоты – бифидобактерий, лактобактерий, пропионобактерий, эубактерий (*Eubacterium moniliforme*, *E.nodatum*, *E.sabureum*), *Faecalibacterium prausnitzii* при избыточной концентрации представителей УПФ – клостридий (*Cl.hystolyticum*, *Cl.propionicum*, *Cl.ramosum*), актиномицет, стрептококков и *Bacteroides fragilis*.

Нами проводилась оценка факторов риска сохранения морфофункциональных изменений СОЖ у детей с ХГД через 6 мес. С этой целью все исследуемые дети были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия (1 подгруппа, $n=37$) или отсутствия (2 подгруппа, $n=63$) воспалительных изменений в СОЖ – коэффициент канонической корреляции - 0,34, $\chi^2=55,34$, $p < 0,01$. На основании проведенного нами дискриминантного анализа были определены следующие факторы риска: наличие фактора патогенности НР (*СagA*+), изменения со стороны кишечной микробиоты (дефицит облигатных микроорганизмов, избыточная пролиферация УПФ), нарушение моторной функции желудка и ДПК (наличие антро-дуоденальной дисрегуляции), изменения со стороны иммунной системы (повышение уровня C_3 и C_4 компонентов комплемента), нарушение вегетативной регуляции (снижение вегетативной устойчивости) и наличие коморбидной патологии (более 3 сопутствующих заболеваний).

Выявленные изменения в фазе ремиссии послужили основанием для назначения патогенетически ориентированной терапии с применением препарата, регулирующего моторику и обладающего спазмолитическим

эффектом (тримебутин – «Тримедат») и пробиотика, содержащего *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium* BB-12Y («Нормобакт») (рис.1). Препараты назначались в стандартных дозировках в течение 1 месяца. В 3 подгруппе дети не получали лечения.

На фоне проводимой терапии жалобы на кишечную диспепсию уменьшились в подгруппах пациентов, получавших тримебутин и пробиотик. В подгруппе детей, получавших тримебутин, также отмечалось уменьшение жалоб на боли в животе в околопупочной области, что, очевидно, связано с комплексным действием препарата. При оценке функциональных характеристик желудка было показано, что при приёме прокинетики и пробиотика кислотопродукция не менялась (на основании средних значений pH в теле желудка). В подгруппе детей, получавших тримебутин (в отличие от 2 и 3 подгрупп), отмечалось повышение pH в луковице ДПК, что связано с нормализацией моторной функции желудка.

Состояние моторной функции желудка характеризовалось улучшением аккомодации желудка с нормализацией размеров антрального отдела и восстановлением антро-дуоденальной координации у пациентов 1 подгруппы (тримебутин), во 2 и 3 подгруппах положительная динамика отсутствовала. Помимо улучшения моторной функции желудка в 1 подгруппе, отмечалась положительная динамика параметров, характеризующих моторно-эвакуаторную функцию жёлчевыделительной системы: уменьшение признаков дискинезии ЖП за счёт улучшения пассажа жёлчи и уменьшение количества пациентов с билиарным сладжем.

Динамическая оценка состояния показателей врождённого и адаптивного иммунитета на фоне проводимой терапии выявила положительные сдвиги у детей с ХГД, получавших пробиотик – происходило достоверное снижение концентрации C₃ и C₄-компонента комплемента в плазме крови (с 2,82±0,5 г/л до 2,12±0,4 г/л и с 0,71±0,2 до 0,45±0,1г/л соответственно, p<0,05) и повышение иммуноглобулинов А (с 1,62±0,6 г/л до 2,2±0,8 г/л, p<0,05). На фоне применения тримебутина выявлены недостоверные положительные сдвиги со стороны отдельных показателей иммунного гомеостаза. В подгруппе, где лечение не проводилось, через 1 мес. наблюдения данные практически не изменились.

Наряду с улучшением со стороны иммунной функции отмечалась положительная динамика показателей, характеризующих состояние кишечной микробиоты: во всех подгруппах увеличилось число представителей резидентной флоры со снижением УПФ. При этом у детей, получавших пробиотик, положительные сдвиги были наиболее выраженными. Минимальные изменения были получены в 3 подгруппе, где пациенты не получали дополнительной терапии (рис.2,3).

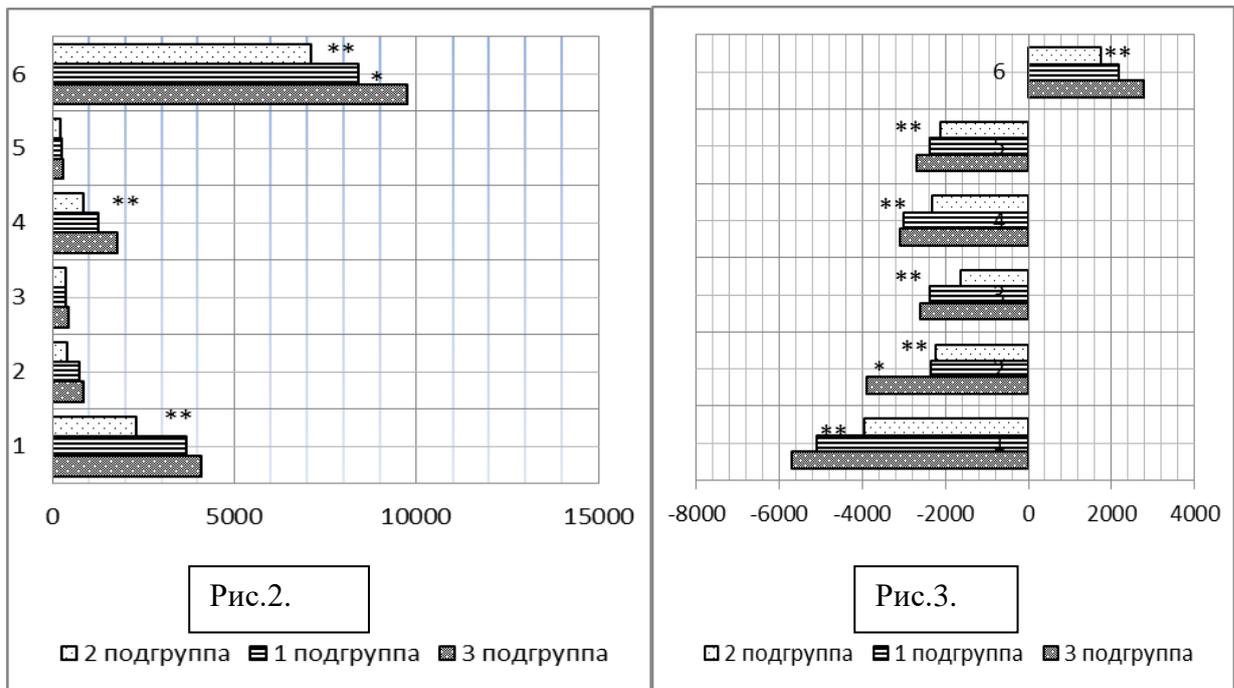


Рис. 2, 3. Изменения состава микрофлоры у детей с ХГД на фоне проводимой терапии по данным масс-спектрометрии, где по оси абсцисс показано содержание микроорганизмов в Кл/г $\times 10^5$, где вертикальная линия сетки с координатой «0» является нормой, отклонение в плюсовую сторону свидетельствует об избыточной пролиферации микроорганизмов, в минусовую сторону – о дефиците микрофлоры. 1 подгруппа – дети, получавшие тримебутин, 2 подгруппа – дети, получавшие пробиотик, 3 подгруппа – дети, не получавшие лечения. Рис.2. По оси ординат представлены отдельные виды микроорганизмов: 1 – *Streptococcus*, 2 – *Clostridium histolyticum*, 3 – *Peptostreptococcus anaerobius*, 4 – *Clostridium propionicum*, 5 – Актиномицеты, 6 – *Clostridium ramosum*. Рис.3. По оси ординат представлены отдельные виды микроорганизмов: 1 – *Lactobacillus*, 2 – *Eubacterium moniliforme*, *E. nodatum*, *E. sabureum*, 3 – *Bifidobacterium*, 4 – *Propionibacterium*, 5 – *Faecalibacterium prausnitzii*, 6 – *Bacteroides fragilis*.

*- сравнение результатов в 1 подгруппе (дети, получавшие тримебутин) и 3 подгруппе (дети, не получавшие лечения) ($p < 0,05$),

** - сравнение результатов во 2-й подгруппе (дети, получавшие пробиотик) и 3 подгруппе (дети, не получавшие лечения) ($p < 0,05$)

Изучение показателей вегетативной устойчивости и социальной адаптированности после проведенного лечения не выявило достоверных различий между результатами до и после полученной терапии, несмотря на положительную динамику.

С учётом полученных нами результатов можно заключить, что проводимая терапия, включающая препарат тримебутин (регулятор моторики и миотропный спазмолитик) и пробиотик, содержащий *Lactobacillus acidophilus LA-5*, *Bifidobacterium BB-12Y*, способствовала улучшению большинства нарушенных при ХГД функций за исключением влияния на вегетативную реактивность: 1) тримебутин способствовал нормализации моторной функции желудка и верхних отделов пищеварительной системы, улучшению кислотонейтрализующей функции желудка, состояния кишечной микробиоты; 2) пробиотик улучшал иммунологические показатели, приводил к восстановлению микробиоты.

ВЫВОДЫ

1. Клинические особенности течения ХГД в фазе ремиссии через 3 и 6 мес. после эффективной эрадикационной терапии характеризовались уменьшением болевого синдрома в эпигастральной области через 3 мес. и практически полным исчезновением через 6 мес. ($p=0,001$); уменьшением выявляемости симптомов желудочной диспепсии с 75,5% до 28% и 17% через 3 и 6 мес. соответственно ($p<0,05$) при сохранении симптомов кишечной диспепсии у 31% и 36% детей через 3 и 6 мес. ($p>0,05$), астенических симптомов у 60% и 69% детей соответственно ($p>0,05$) и снижении вегетативной устойчивости ($9,84\pm 1,6$ против $9,03\pm 1,8$ баллов в фазе обострения и через 6 мес. соответственно, $p>0,05$). Выявленные изменения сочетались со снижением показателей качества жизни, прежде всего, отражающих состояние психосоциального функционирования (социальное функционирование, жизнеспособность).

2. Морфологические изменения слизистой оболочки тела желудка, несмотря на адекватно проведенную терапию и клиническое улучшение, сохранялись через 6 мес. в виде умеренно выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрации (у 27% в фундальном отделе и 37% в антральном отделе) и неопределенной атрофии (у 9% в фундальном отделе и 7% в антральном отделе). К факторам, оказывающим прогностическое влияние на сохранение воспалительных изменений в СОЖ по данным дискриминантного анализа, относятся: наличие фактора патогенности НР (CagA+), изменения со стороны кишечной микробиоты, нарушение моторной функции желудка, изменения со стороны иммунной системы (повышение уровня C_3 и C_4 компонентов комплемента), нарушение вегетативной регуляции и наличие коморбидной патологии (более 3 сопутствующих заболеваний).

3. Состояние иммунной системы в фазе обострения ХГД характеризовалось повышением в плазме крови уровня компонентов системы комплемента (C_3 более чем в 2 раза, а C_4 более чем в 3 раза), повышением уровня иммуноглобулинов М и G со снижением значений IgA. В фазе ремиссии (через 6 мес. после лечения) у 19% детей, с сохраняющимися воспалительными изменениями СОЖ, отмечались повышенные значения C_3 и C_4 компонентов комплемента ($2,89\pm 0,9$ и $0,74\pm 0,1$ г/л против $1,46\pm 0,5$ и $0,25\pm 0,1$ г/л у здоровых детей, $p<0,05$). Повышение C_3 и C_4 компонентов комплемента положительно коррелировало с наличием фактора патогенности CagA ($r=0,64$, $p<0,01$) и повышением численности УПФ, особенно бактероидов ($r=0,58$ и $r=0,49$, $p<0,01$).

4. Моторная функция желудка в фазе обострения ХГД была нарушена у 98% детей и характеризовалась снижением аккомодации, антро-дуоденальной дисрегуляцией с ускорением опорожнения желудка. В фазе ремиссии при улучшении показателей, характеризующих аккомодацию желудка и скорость эвакуации содержимого из желудка, у 25% детей сохранялись признаки антро-дуоденальной дисрегуляции. Изменения со стороны моторной функции сочетались с нарушениями секреторной функции желудка с

наличием гиперацидного состояния у 30,3%/47 и нарушением кислотнейтрализующей функции.

5. Активный воспалительный процесс в слизистой оболочке желудка сопровождался снижением постпрандиального уровня гастроинтестинальных гормонов секретина и холецистокинина, который не достигал нормативных показателей в фазе ремиссии, и ассоциировался не только с нарушениями моторной функции желудка, но и жёлчного пузыря (74,8%/116) и ДПК с дисфункцией сфинктера Одди по панкреатическому типу у 34,8%/54 детей.

6. У детей с ХГД отмечались нарушения со стороны кишечной микробиоты, включая пристеночную микрофлору тонкой кишки по результатам бактериологического исследования и данным ГХ-МС в фазе обострения, сохраняющиеся в фазе ремиссии. Выявлено снижение количества симбиотических представителей нормофлоры – бифидобактерий, лактобактерий, пропионобактерий, эубактерий (*Eubacterium moniliforme*, *E.nodatum*, *E.sabureum*), *Faecalibacterium prausnitzii*, с избыточной концентрацией представителей УПФ – клостридий (*Cl.hystolyticum*, *Cl.propionicum*, *Cl.ramosum*), актиномицет, стрептококков и *Bacteroides fragilis*. Была получена умеренной силы обратная взаимосвязь между количеством *B.fragilis* и *Lactobacillus spp.* ($r=-0,51$, $p=0,014$), умеренной силы положительная взаимосвязь между содержанием *F. Prausnitzii* и уровнем IgA ($r=0,41$, $p=0,032$), между скоростью опорожнения желудка и количеством *Bifidobacterium spp.* ($r=-0,39$, $p=0,022$).

7. Назначение в фазе ремиссии терапии, включающей препарат тримебутин (регулятор моторики и миотропный спазмолитик) и пробиотик, содержащий *Lactobacillus acidophilus LA-5*, *Bifidobacterium BB-12Y*, способствовало улучшению большинства нарушенных при ХГД функций за исключением влияния на вегетативную реактивность. Тримебутин способствовал нормализации моторной функции желудка и верхних отделов пищеварительной системы, улучшению кислотнейтрализующей функции желудка. Пробиотик способствовал улучшению иммунологических показателей и восстановлению кишечной микробиоты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с хроническим НР-ассоциированным гастродуоденитом рекомендуется оценивать наличие фактора патогенности CagA+ для определения дальнейшей тактики лечебно-диагностических мероприятий в фазе ремиссии.

2. Детям, инфицированным НР CagA+, необходим дополнительный комплекс обследований, включающий исследование морфологического состояния СОЖ, моторной и секреторной функции желудка, оценки состояния пристеночной микробиоты; иммунной функции (компоненты комплемента C₃, C₄), состояния вегетативной устойчивости с соответствующей клинической интерпретацией

3. Детям с сохраняющимися нарушениями моторной функции желудка рекомендуется применение препарата, относящегося к группе регуляторов моторики ЖКТ (на уровне энкефалинергической системы кишечника) и

миотропных спазмолитиков – тримебутин («Тримедат»), по 200 мг х 3 раза в день в течение 1 мес.

4. Нарушения со стороны иммунной системы и биоценоза кишечника требуют применения курса комплексных пробиотиков, содержащих *Lactobacillus acidophilus LA-5*, *Bifidobacterium BB-12Y* («Нормобакт») по 1 саше х 1 раз в день после еды в течение 1 месяца.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные могут быть положены в основу дальнейшего изучения возможностей индивидуализированных программ профилактики ХГД у детей.

Актуальным представляется дальнейшее наблюдение за пациентами с ХГД с сохраняющимися воспалительными изменениями в слизистой оболочке желудка в фазе ремиссии не только в детском возрасте, но и на протяжении взрослого периода жизни. Это позволит приблизиться к пониманию особенностей патоморфоза хронического хеликобактер-ассоциированного гастродуоденита у детей на современном этапе по следующим аспектам: 1) определить время появления истинной атрофии в теле желудка; 2) выявить маркеры нарушений иммунного гомеостаза в зависимости от времени появления истинной атрофии; 3) выявить степень восстановления функциональной активности гастродуоденальной зоны в зависимости от выраженности морфологических изменений и атрофии; 4) определить значение состояния кишечной микробиоты в процессе разрешения или напротив поддержания воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. Результаты, полученные при разработке темы, послужат эффективной профилактике рака желудка у взрослых пациентов, в связи с ранним формированием групп риска по развитию онкологической патологии для последующего наблюдения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гурова М.М., Циркунова В.В. Состояние иммунного гомеостаза у детей с хроническими гастродуоденитами в различные фазы течения заболевания // XXXIX Сессия. Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам. Сборник тезисов. – 2012. – С.48.
2. Гурова М.М., Циркунова В.В., Новикова В.П. Состояние микрофлоры кишечника у детей с хроническими гастродуоденитами в различные фазы течения заболевания // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т.11, №2. - С.18-23.
3. Циркунова В.В., Гурова М.М., Новикова В.П. Влияние сопутствующей патологии на морфологические особенности хронических гастродуоденитов у детей // Российская гастроэнтерологическая неделя XIX. – 2013. – 156с.
4. Циркунова В.В., Гурова М.М. Сопутствующие заболевания органов пищеварения у детей подросткового возраста с хроническим гастродуоденитом // Вестник НовГУ. – 2014. – №78. – С.37-42.
5. Циркунова В.В., Гурова М.М. Нарушения микрофлоры кишечника у детей с ХГД НР-ассоциированными // Тезисы XXII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – 2015. – 121с.
6. Циркунова В.В., Гурова М.М. Характер дисбиотических нарушений микрофлоры кишечника у детей с НР-ассоциированными гастродуоденитами // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 4-3(35). – С.47-48.

7. Циркунова В.В. Особенности микрофлоры кишечника у детей с НР-ассоциированными гастродуоденитами в периоде обострения и неполной ремиссии // В сборнике: Знание пропедевтики – основа клинического мышления педиатра, сборник трудов, посвященный 80-летию проф. А.Я. Пучковой. Санкт-Петербург, 2015. С.250-254.
8. Tsirkunova V., Gurova M., Ermolenko S. Features of motor function of the upper gastrointestinal tract in children with helicobacter pylori-associated chronic gastroduodenitis // Collection of Scientific Papers. Riga Stradins University. – 2015. – P.57.
9. Циркунова В.В., Гурова М.М., Ермоленко С.В. Особенности моторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с хеликобактер-ассоциированными хроническими гастродуоденитами// Материалы XXIII Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – 2016. – С.134-136.
- 10. Циркунова В.В., Гурова М.М., Ермоленко С.В. Взаимосвязь гастродуоденальной моторики и клинических проявлений у детей с НР-ассоциированными гастродуоденитами. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – 31с.**
11. Циркунова В.В., Гурова М.М. Особенности гастродуоденальной моторики и клиничко-лабораторные параллели у детей с хеликобактер-ассоциированными гастродуоденитами // Врач-аспирант. – 2016. – Т.75 №2.2. – С.293-299.
12. Гурова М.М., Циркунова В.В. Значение коррекции микрофлоры кишечника в поддержании ремиссии у детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т.11 (№2). – С.44-50.
13. Циркунова В.В., Гурова М.М., Ермоленко С.В. Особенности моторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с хеликобактер-ассоциированными хроническими гастродуоденитами // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т.14, №2. - С.84.
14. Циркунова В.В., Гурова М.М. Особенности иммунной системы у детей с хроническими гастродуоденитами в периоде обострения и ремиссии // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т.15, №2. - С.57-58.
15. Циркунова В.В., Гурова М.М. Особенности состояния иммунной системы у детей с хроническим гастродуоденитом в периоде обострения и ремиссии // Материалы XXIV Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – 2017. – С.114-115.
16. Циркунова В.В., Ермоленко С.В. Особенности гастродуоденальной моторики у детей с хеликобактер-ассоциированными гастродуоденитами // Традиции и инновации петербургской педиатрии / под редакцией А.С. Симаходского, В.П. Новиковой, Т.М. Первуниной, И.А. Леоновой: сборник трудов. СПб.: «ИнформМед», 2017. - С.164-173.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	-аланинаминотрансфераза	СОЖ	- слизистая оболочка желудка
АСТ	- аспартатаминотрансфераза		
ГХ-МС	- газовая хроматография - масс-	УЗИ	- ультразвуковое исследование
ГЭР	спектрометрии		
	- гастро-эзофагеальный рефлюкс	УПФ	- условно-патогенная флора
ДПК	- двенадцатиперстная кишка	ФГДС	- фиброгастродуоденоскопия
ДИ	- доверительный интервал	ХГД	- хронический гастродуоденит
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт		
ОШ	- отношение шансов	ХЦК	- холецистокинин
СО	- слизистая оболочка	ЩФ	- щелочная фосфатаза
		НР	- Helicobacter pylori

Купреенко Виолетта Викторовна
«Обоснование реабилитационных подходов у детей с хроническими гастродуоденитами на основании клинико-патогенетических особенностей течения заболевания в фазе ремиссии»

Диссертационное исследование посвящено обоснованию реабилитационной программы лечения детей с хроническими НР-ассоциированными гастродуоденитами (ХГД) в фазе ремиссии с включением препарата, регулирующего моторную функцию и пробиотика на основании изучения особенностей морфофункционального состояния верхних отделов ЖКТ, состояния кишечной микробиоты и иммунной системы в фазе обострения, через 3 и 6 мес. после эрадикационной терапии НР.

Собственное исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе проводилось клиническое и морфофункциональное обследование и стандартное лечение 155 детей с ХГД, ассоциированным с НР-инфекцией. На 2 этапе обследовалось 100 детей через 3 и 6 месяцев после доказанной эрадикации НР. Выявлено, что в фазе ремиссии ХГД в 37% случаев сохранялась лимфоплазмочитарная инфильтрация СОЖ и неопределенная атрофия в 9%, повышенные значения C_3 и C_4 компонентов комплимента, антродуоденальная дискоординация, на фоне снижения постпрандиального уровня секретина и холецистокинина, и нарушения со стороны кишечной микробиоты. На 3 этапе были сформированы 3 группы пациентов: 35 детей, получавших регулятор моторики тримебутин, 34 пациента, принимавших пробиотик «Нормобакт» и 31 ребёнок, не получавшие лечения. Показано, что тримебутин способствовал нормализации моторной и кислотонейтрализующей функции желудка. Пробиотик способствовал улучшению иммунологических показателей и восстановлению кишечной микробиоты.

Kupreenko Violetta Viktorovna
«Justification of rehabilitation approaches in children with chronic gastroduodenitis based on clinical and pathogenetic features of the course of the disease in the remission phase»

The purpose of this thesis is to assist in the optimization of rehabilitation program of medical care in children with chronic HP-associated gastroduodenitis (CGD) in the remission phase with the inclusion of a drug regulating motor function and probiotics based on the study of the morphofunctional state of the upper gastrointestinal tract, the state of the intestinal microbiota and the immune system in the exacerbation phase, through 3 and 6 months after eradication therapy for HP.

The study was subdivided into several stages. Initially we carried out clinical and morphofunctional examination and standard treatment of 155 children with CGD associated with HP-infection. At 2nd stage, was performed examination of 100 children in 3 and 6 months after the proven eradication of HP. Was revealed that in the phase of remission in 37% of cases was present lymphoplasmocytic infiltration of gastric mucous and atrophy in 9%, increased values of C_3 and C_4 components of the compliment, anthro-duodenal discoordination, decrease in the postprandial level of secretin and cholecystokinin, and disturbances from the intestinal microbiota. At the 3rd stage, 3 groups of patients were formed: 35 children who received the motility regulator - trimebutine, 34 patients who took the probiotic "Normobakt" and 31 children who were not treated. It was shown that trimebutin contributed to the normalization of motor and acid-neutralizing function of the stomach. Probiotic helped improve immunological parameters and restore intestinal microbiota conditions.