

На правах рукописи

ГОРЯЧЕВА ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ НА
СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

14.00.09 - педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Цветкова Любовь Никифоровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Мухина Юлия Григорьевна

доктор медицинских наук,
профессор

Хавкин Анатолий Ильич

Ведущая организация:

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.М.Ф.Владимирского

Защита состоится «9» ноября 2009 года в 14.00 час. на заседании диссертационного совета Д 208.072.02 при ГОУ ВПО РГМУ Росздрава по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО РГМУ Росздрава по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Автореферат разослан «7» октября 2009 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

д.м.н., профессор

Н.П. Котлукова

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Важнейшей задачей здравоохранения на современном этапе является разработка и осуществление комплексных научно-обоснованных программ, направленных на оптимизацию оказания помощи детям с различными хроническими заболеваниями, среди которых патология органов пищеварения считается наиболее распространенной и прогрессирующей. [Филин В.А. с соавторами, 1999; Баранов А.А., Щербаков П.Л., 2002; Запруднов А.М. с соавторами, 2008; Цветкова Л.Н. с соавторами, 2009.]

В структуре заболеваний системы пищеварения у детей ведущее место занимает патология верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ), для которой характерен неуклонный рост. В настоящее время заболеваемость гастродуоденальной патологией в зависимости от региона России колеблется в пределах 15-48%. При этом частота выявления гастродуоденитов (ГД) и язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) у детей несколько снизилась с 60% до 50% и с 10,7% до 7,2% соответственно, частота гастритов и дуоденитов сохраняется на стабильном уровне – 20-25% и 15-17% соответственно, в то время как патология пищевода увеличилась в 2,5 раза. [Баранов А.А., 2002; Бельмер С.В., Хавкин А.И., 2008]

Язвенная болезнь (ЯБ) несмотря на свою многовековую историю и достигнутые успехи по изучению этиологии и патогенеза, а также разработке основных принципов диагностики и лечения продолжает вызывать интерес, как с научной, так и с практической точки зрения, что связано с ее распространенностью, частым рецидивированием, развитием тяжелых осложнений, приводящих к снижению качества жизни больных любого возраста.

Распространенность ЯБ у детей в различных странах мира значительно колеблется, а точная статистика ее частоты отсутствует.

Стандартизированные исследования позволяют прогнозировать наличие в Российской Федерации около 50 тысяч детей, страдающих ЯБ. Эпидемиологические исследования Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии показали, что распространенность ЯБ составляет $16 \pm 0,1$ на 1000 детского населения. Большинство специалистов сходятся во мнении, что ЯБДК выявляется у 81-87% детей, ЯБ желудка (ЯБЖ) – у 11-13% и сочетанная локализация – у 4-6% детей. [Бельмер С.В., Хавкин А.И., 2008; Баранов А.А., 2002]

Очевидный прогресс, достигнутый в лечении ЯБ, связан с открытием этиологической и патогенетической роли *Helicobacter pylori* (Hр) в развитии язвенного процесса и хроническом его течении, а также с разработкой и широким внедрением в повседневную практику антигеликобактерной терапии (АГТ) и современных антисекреторных препаратов (АСП). При этом большинство исследователей констатируют тот факт, что в последние годы отмечается трансформация клинической и эндоскопической картины заболевания, которая не может не влиять на своевременную диагностику и лечение заболевания. Данные о распространенности ЯБ в Российской Федерации значительно отличаются в зависимости от региона и достаточно противоречивы с пози-

ции оценки локализации язвенного дефекта, клинических и морфологических особенностей проявления заболевания в возрастном аспекте, а также развития и формирования тех или иных осложнений.

К сожалению, выявляемость ЯБ у детей на уровне первичного звена здравоохранения находится на достаточно низком уровне, что не может не влиять на качество оказания медицинской помощи этой категории больных. [Анфиногенова и соавт., 2008; Волков А.И., Усанова Е.П., 2002.]

Сегодня не вызывает сомнений актуальность исследований, направленных на дальнейшее изучение роли патогенетических факторов в развитии ЯБ, оценки влияния своевременной диагностики, сбалансированного лечения, адекватного диспансерного наблюдения и профилактики на ее клиническую картину, характер течения, скорость и качество заживления язвенного дефекта, динамику воспалительных изменений слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДК), рецидивирования заболевания и формирования осложнений.

За последние 15 лет с момента начала использования комплексных схем АГТ не проводился глубокий анализ трансформации ЯБ у детей с позиций клинко-эндоскопически-морфологических проявлений, отсутствует оценка качества оказания медицинской помощи этой категории больных, что позволило бы сделать еще один шаг вперед в борьбе с этим заболеванием.

В связи с вышеизложенным ЦЕЛЬЮ ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ – является оптимизация оказания помощи детям, страдающим ЯБ с учетом особенностей ее клинко-эндоскопически-морфологических проявлений и характера течения на современном этапе.

В соответствии с целью диссертационной работы были поставлены следующие задачи:

1. Провести ретроспективный анализ клинко-эндоскопической картины течения ЯБ за 12-летний период по данным архивного материала.
2. Изучить клинко-эндоскопически-морфологические параллели у детей с ЯБДК в зависимости от этиологических факторов и функционального состояния желудка.
3. Оценить качество оказания медицинской помощи язвенным больным на современном этапе и наметить пути для ее совершенствования.
4. Руководствуясь современными тенденциями в течении ЯБ у детей, уточнить ее алгоритм диагностики, лечения и диспансерного наблюдения.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые в педиатрической практике был проведен длительный ретроспективный клинко-эндоскопический анализ историй болезни 2000 больных страдающих ЯБ, позволивший оценить динамику клинических проявлений, особенность эндоскопической картины заболевания, частоту его рецидивирования и формирования осложнений за период, ознаменованный широким внедрением в клиническую практику различных схем АГТ.

Полученные данные свидетельствуют о существенной трансформации в клинической и эндоскопической картине ЯБ в детском возрасте выражающейся в росте бессимптомных, атипичных и неосложненных форм ее течения, снижением формирования множественных язвенных дефектов, уменьшением времени их рубцевания, развития осложнений и значительным увеличением длительности ремиссии заболевания.

Впервые у детей, страдающих ЯБДК, был проведен глубокий морфологический и морфометрический анализ структурных изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки, который в сопоставлении с клиническими и эндоскопическими данными, а также результатами функционального состояния желудка дал возможность выделить ряд факторов, определяющих характер течения и прогноз язвенного процесса в зависимости от пола ребенка, уровня кислотообразования и носительства инфекции Нр.

Впервые проведена оценка качества оказания медицинской помощи детям, страдающим ЯБДК, на современном этапе и предложены пути ее совершенствования, уточнен алгоритм диагностики, лечения и диспансерного наблюдения.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Последнее десятилетие ознаменовано существенной трансформацией ЯБДК, как с позиции клинических проявлений заболевания, её эндоскопической картины, характера течения, так и формирования различных осложнений.
2. ЯБДК характеризуется разнообразием структурных и функциональных изменений СО различных отделов желудка, луковицы ДК и её постбульбарных отделов, которые имеют индивидуальный характер и должны учитываться при выборе патогенетической терапии.
3. Качество оказания медицинской помощи детям, страдающим ЯБДК, свидетельствует о несоблюдении стандартов ее диагностики и лечения. что не может не сказываться на характере течения и исходе заболевания в целом.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

В результате проведенного исследования было показано, что своевременная диагностика ЯБДК у детей базируется на знании современных тенденций в течение заболевания, роли наследственных факторов в его формировании, а также соблюдении стандартов диагностики, адекватном лечении, регулярном диспансерном наблюдении и профилактике рецидивов. Все вышеизложенное позволяет добиться стойкой клинико-эндоскопической ремиссии ЯБДК в течение многих лет и значительно повысить качество жизни больных с этой распространенной патологией детского возраста.

Результаты морфологического исследования СО ВОПТ у детей с ЯБДК

дают важные диагностические и прогностические сведения, позволяющие индивидуализировать как терапевтические подходы при лечении данной патологии, так и тактику дальнейшего диспансерного наблюдения.

Более широкое использование в практике полученных в ходе исследования результатов, а также данных по оценке качества оказания медицинской помощи детям, страдающим ЯБДК, дают возможность усовершенствовать алгоритм диагностики, лечения и диспансерного наблюдения этой категорией больных.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ

Результаты исследования внедрены в практику работы гастроэнтерологического отделения Измайловской ДГКБ города Москвы и городского гастроэнтерологического детского центра, а также материалы диссертации используются при обучении студентов, клинических ординаторов и интернов, слушателей ФПК и ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Работа апробирована на совместной конференции сотрудников кафедры пропедевтики детских болезней РГМУ и врачей Измайловской детской городской клинической больницы г.Москвы 1 июля 2009 года.

Материалы диссертационной работы доложены на:

1. IV Региональной научно-практической конференции, посвященной 75-летию Высшего педиатрического образования в Казани «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе». Казань. 20-21 ноября 2007 г.
2. XV Юбилейном конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Москва. 18-20 марта 2008 г.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы в рецензируемых журналах.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, изложение результатов и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 67 отечественных и 48 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 87 рисунками и содержит 1 приложение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач нами было проведено исследование, состоящее из 2 этапов:

1 этап: Ретроспективный анализ результатов клинико-эндоскопического исследования 2000 детей (1128 мальчиков и 872 девочки) с ЯБ, в возрасте от 3 до 18 лет (средний возраст $12,8 \pm 3,64$ года), обследованных в Городском центре детской эндоскопии (зав. отделением – к.м.н. М.А. Квирквелия) и получавших лечение в гастроэнтерологическом отделении (зав. отделением – Заслуженный врач Р.Ф. Л.В. Нечаева) Измайловской ДГКБ (главный врач – А.П. Жарков) за период с 1995 по 2008 гг.

Диагноз ЯБ устанавливался на основании клинико-эндоскопических критериев с использованием общепринятой классификации ЯБ (А.В. Мазурин, 1984).

2 этап: Анализ клинико-эндоскопическо-морфологических параллелей течения язвенного процесса, а также оценка качества оказания помощи детям с ЯБДК на современном этапе. С этой целью был обследован 151 ребенок (133 мальчика и 18 девочек) с ЯБДК в возрасте от 7 до 18 лет (средний возраст $13,7 \pm 1,9$ лет ($p=0,05$)), находившийся на лечении в гастроэнтерологическом отделении Измайловской ДГКБ города Москвы за период 2004–2008 гг.

У родителей детей данной группы получено информированное согласие на включение в исследование.

Детям проводился полный комплекс диагностических мероприятий согласно стандартам диагностики ЯБДК, в том числе морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ВОПТ, полученных при выполнении ФЭГДС.

Для оценки и контроля результатов морфометрического исследования биоптатов СО ВОПТ детей с ЯБ при проведении ЭГДС, создана группа сравнения (ГС), состоящая из 102 детей (66 мальчиков и 36 девочек), в возрасте от 7 до 18 лет (средний возраст $11 \pm 2,85$ года ($p=0,05$)), проходивших обследование для исключения синдрома нарушенного кишечного всасывания, у которых при эндоскопическом исследовании не было выявлено эрозивно-язвенных изменений СО желудка и двенадцатиперстной кишки.

Критериями включения детей в исследование явились:

1. Возраст от 7 до 18 лет.
2. Наличие эндоскопических признаков язвенного процесса на разных стадиях заболевания.
3. Отсутствие сопутствующей эндокринной, неврологической, гематологической, онкологической патологий, требующих приема гормональных и противовоспалительных препаратов.

Критерии исключения:

1. Возраст младше 7 и старше 18 лет.
2. Наличие у ребенка онкологического, гематологического, неврологического или психического заболеваний.

3. Отсутствие информированного согласия родителей на включение их ребенка в исследование.

Распределение наблюдаемых детей с ЯБДК по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение наблюдаемых детей с ЯБДК по возрасту и полу

	Возраст, г.						ВСЕГО		
	7-10		11-14		15-18		М	Д	
	М	Д	М	Д	М	Д			
Число	17	1	42	13	73	5	132	19	151
%	94,4	5,6	76,4	23,6	93,6	6,4	87,4	12,6	100
ВСЕГО	18		55		78		151		
%	11,9		36,4		51,7		100		

Как видно из табл. 1, частота ЯБ увеличивалась с возрастом и составила у детей от 7 до 10 лет – 11,9%, от 11 до 14 лет – 36,4% и от 15 до 18 лет – 51,7%. При этом во всех группах преобладали мальчики с пиком выявляемости в 15-18 лет. Девочки значительно реже страдали данной патологией и в отличие от мальчиков пик ее выявляемости приходился на возраст от 11 до 14 лет. Полученные данные отражают общие закономерности распространения ЯБДК в зависимости от возраста и пола

Распределение детей ГС по возрасту и полу представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение больных группы сравнения по возрасту и полу

	Возраст						ВСЕГО		
	7-10		11-14		15-18		М	Д	
	М	Д	М	Д	М	Д			
Число	28	20	25	11	13	5	66	36	102
%	58,3	41,7	69,4	30,6	72,2	27,8	64,7	35,3	100
ВСЕГО	48		36		18		102		
%	47,0		35,3		17,7		100		

Контрольную группу также, как и основную, составили дети всех возрастов, идентичные в половом аспекте (мальчики преобладали над девочками).

При сравнении исследуемой группы и группы сравнения выявлена статистическая однородность по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Обследование детей с ЯБДК было комплексным и включало в себя общеклинические методы, предусмотренные медико-экономическими стандартами (сбор анамнеза, клиническое обследование, лабораторные исследования крови, мочи, кала), инструментальное исследование: фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с биопсией слизистой оболочки и последующим морфологическим изучением ее структуры, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости), рентгенологическое исследование ВОПТ с контрастным

веществом (Ba^{2+}), обследование на *H. pylori* (серологическими, ПЦР и дыхательным уреазным методом), суточная рН-метрия органов ВОПТ.

Морфологическое исследование проводилось на базе лаборатории электронной микроскопии НИИ питания РАМН старшим научным сотрудником, к.м.н. Ю.А. Лысиковым.

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета статистического анализа приложения MS Excel с расчётом среднего, средне-квадратичного отклонения, дисперсии, ошибки среднего. Достоверность различий сравниваемых показателей оценивали по параметрическому критерию Стьюдента.

Таблица 3

Объём проведенных исследований

Наименование исследования	Количество исследований	Метод
Клинический анализ крови	300	-
Общий анализ мочи	250	-
Биохимическое исследование сыворотки крови: общий белок, билирубин общий, билирубин прямой, АлАт, АсАт	213	Автоматический анализатор METRO-LAB 2300 (Аргентина)
Анализ кала на яйца глистов	100	-
Копрология	107	-
<u>рН-метрия верхних отделов пищеварительного тракта</u>	36	<u>Гастроскан-24</u> (НПО «Исток», г. Фрязино)
Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости	234	УЗИ сканер Voluson 730 Pro и HITACHI EUB-565A конвексным датчиком с частотой 5,5 МГц
Фиброзофагогастродуоденоскопия	342	В модификации Г.Б.Гершмана
Биопсия СОЖ и ДПК и морфометрическое исследование биоптатов	132	По методике в модификации к.м.н. Ю.А.Лысикова
Дыхательный уреазный тест	62	Хелик-тест (ООО «АМА»)
ПЦР кала на <i>Helicobacter pylori</i>	30	Литех
IgG <i>Helicobacter pylori</i>	150	«ИммуноКомб II <i>H. pylori</i> IgG» (ORGEN-ICS Ltd, Израиль) VIDAS <i>H. pylori</i> IgG (НРУ) (BioMerieux, Франция)
Рентгеноскопия ВОПТ с проведением водно-сифонной пробы	24	аппарат Continental TM 50RF рентгенологической трубой Eureka Linear MC-150

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Очевидный прогресс, достигнутый в лечении ЯБ, связан с открытием этиологической и патогенетической роли Нр в развитии язвенного процесса и хроническом его течении, а также с разработкой и широким внедрением в повседневную практику АГТ и современных АСП.

За последние 15 лет с момента начала использования комплексных

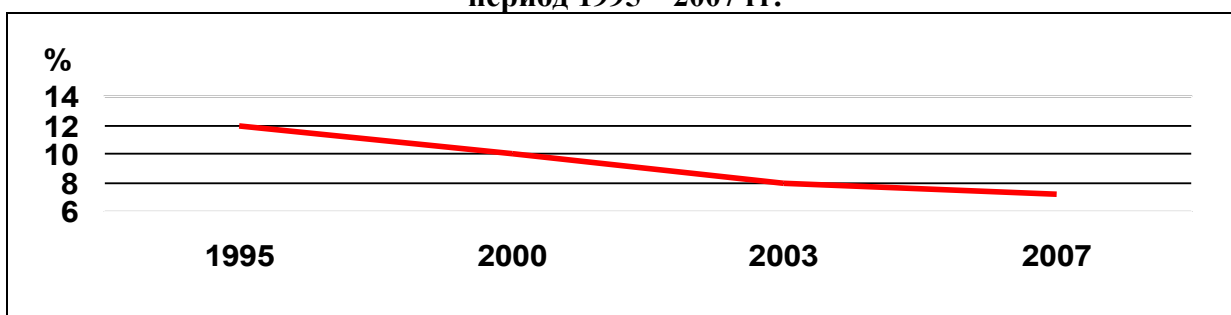
схем АГТ наметилась отчетливая тенденция к трансформации ЯБ у детей с позиций клинико-эндоскопически-морфологических проявлений.

Длительный 12-летний ретроспективный клинико-эндоскопический анализ историй болезни 2000 больных детей, страдающих ЯБ, позволил на современном этапе оценить динамику клинических проявлений, особенностей эндоскопической картины заболевания, частоту его рецидивирования и формирования осложнений за период, ознаменованный широким внедрением в клиническую практику схем АГТ.

Данные анализа свидетельствуют о 2-х кратном увеличении числа детей, страдающих ЯБ, однако при этом доля ее в структуре заболеваний ВОПТ снизилась с 12% в 1995 году до 9% к 2000 году и в 2007 году составила 7,2 % ($p > 0,05$). (Рисунок 1)

Рисунок 1

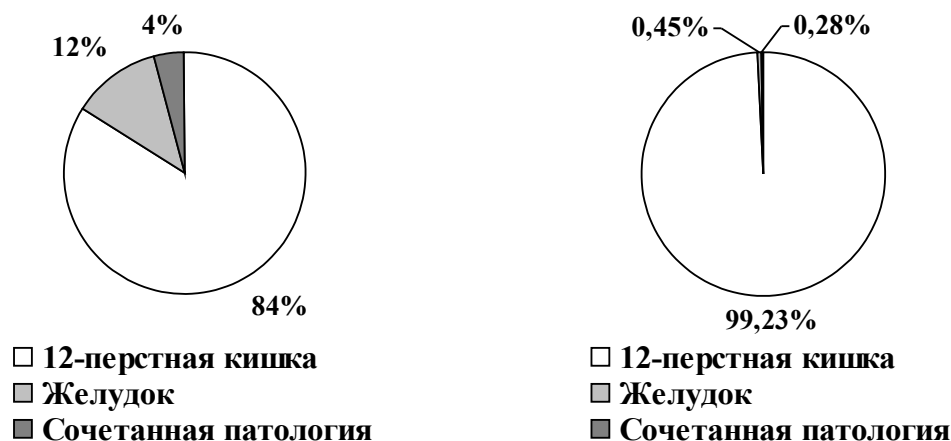
Выявление ЯБ у детей, находящихся в гастроэнтерологическом отделении в период 1995 – 2007 гг.



Эндоскопически было установлено, что из 2000 больных у 1986 детей (99,3%) язвенный дефект локализовался в ДК, у 9 детей (0,45%) – в желудке, а у 5 детей (0,28%) отмечалась сочетанная локализация. Эти данные существенно отличаются от общепринятых, по которым доля ЯБДК у детей составляет 81-87%. ЯБЖ – 11-13% и сочетанная – 4-6%. (Рисунок 2)

Рисунок 2

Частота локализации язвенного дефекта по данным литературы Локализация язвенного дефекта по нашим данным

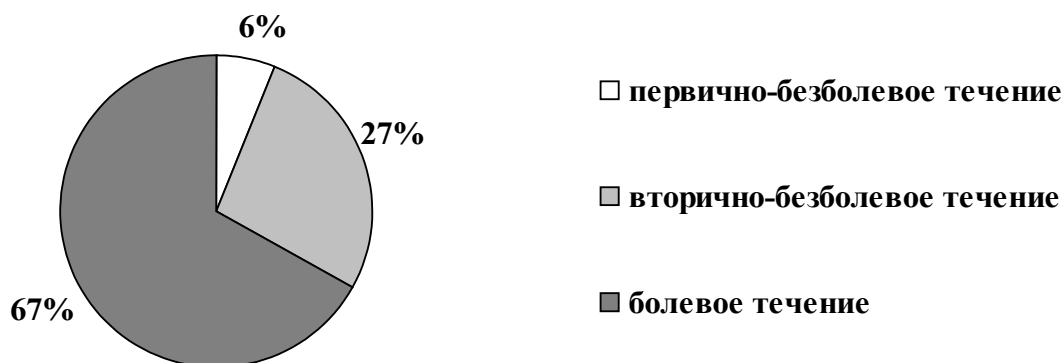


Анамнестические данные анализируемой группы детей позволяют говорить о ведущей роли наследственной предрасположенности в формировании ЯБДК, так как у 83,5% из них имела место отягощенная наследственность по гастродуоденальной патологии, при этом у 49,1% больных родственники первой степени родства страдали ЯБ.

Для ЯБДК характерен ранний дебют заболевания (начиная с 4х летнего возраста), отсутствие параллелизма между клинической картиной заболевания и данными эндоскопического исследования у 50% детей. Первично безболевого течения отмечено у 6% больных ЯБДК, а у 27% детей после проведенного лечения болевой абдоминальный синдром больше не возобновлялся даже при последующих обострениях язвенного процесса (вторично безболевого течения). (Рисунок 3)

Рисунок 3

Болевой синдром у детей с ЯБДК



Результаты эндоскопического исследования свидетельствуют, что одиночные язвы, преобладающие у детей с ЯБДК (70,4%), чаще локализовались на передней стенке ЛДК (74,3%) и реже на задней стенке (25,7%), сопутству-

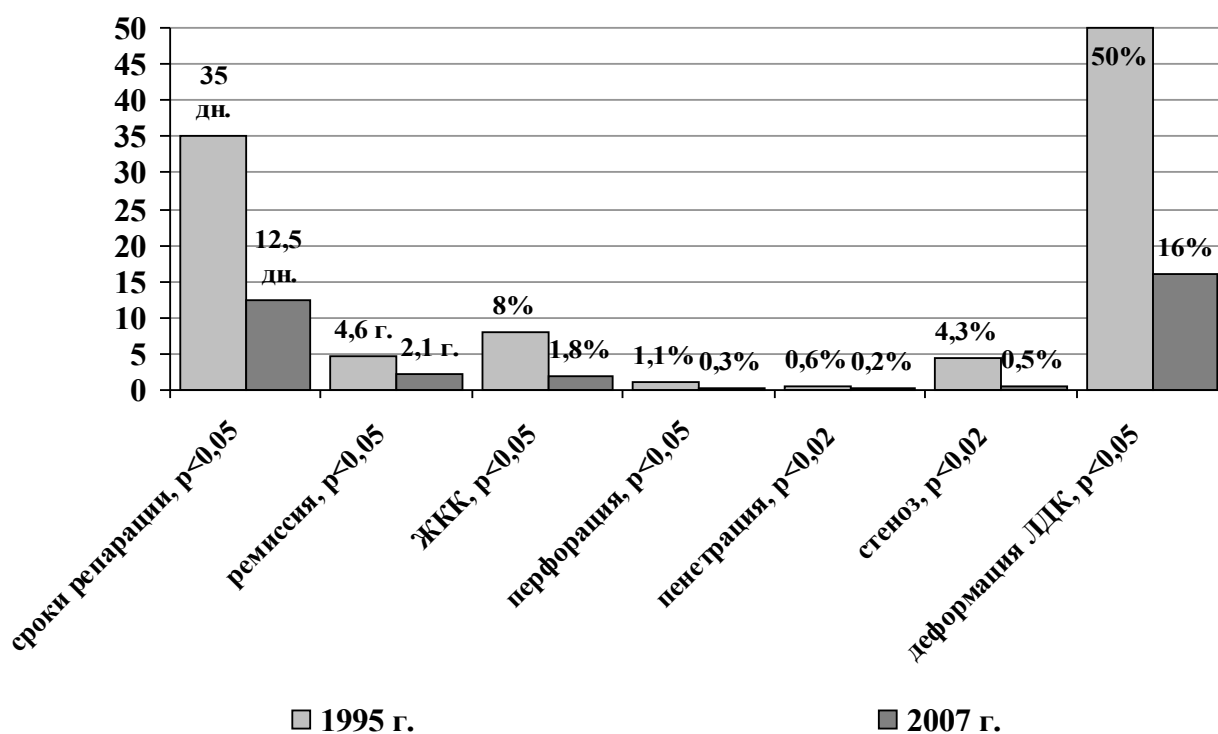
ющий эрозивный процесс СО ВОПТ отмечался у 41,7% детей.

За обсуждаемый период значительно сократились сроки репарации язвенного дефекта с 35 до 12,5 дней ($p < 0,05$), снизилась частота рецидивирования заболевания, увеличив при этом средние сроки ремиссии с 2,1 до 4,6 лет ($p < 0,05$). В течение последних 5 лет рецидивирование ЯБДК один раз в год отмечалось у 17% больных, два раза в год у 8% детей, а у 6% детей обострение заболевания регистрировалось три и более раз в год. Снижился процент осложнений язвенного процесса: по желудочно-кишечным кровотечениям с 8% до 1,8% ($p < 0,05$), перфорации с 1,1% до 0,3% ($p < 0,05$), пенетрации с 0,6% до 0,2% ($p < 0,02$), стеноза с 4,3% до 0,5% ($p < 0,02$), деформации ЛДК с 50% до 16% ($p < 0,05$). (Рисунок 4)

Морфологическое исследование СОЖ и ДК дает возможность не только более точно судить о характере течения язвенного процесса, но и, по мнению ряда исследователей, является единственным методом определения степени выраженности воспалительного процесса, а также позволяет оценить ряд структурных изменений слизистой, диагностировать степень ее обсемененности Нр и, что особенно важно, служить критерием излечения больного ЯБ.

Рисунок 4

Изменения за обсуждаемый период



В связи с вышеизложенным нами была предпринята попытка не только изучить структурные особенности различных отделов СОЖ, ДК и постбульбарных отделов (ПБО) у детей в зависимости от пола и особенностей клинического течения ЯБДК, но и провести эндоскопически-морфологические сопоставления в зависимости от функционального состояния желудка и наличия Нр-инфекции.

Глубокому морфологическому анализу предшествовала клинико-эндоскопическая характеристика язвенного процесса у 28 детей в возрасте от 9 до 18 лет с впервые выявленной ЯБДК – 10 детей (35,7%) и ранее диагностированным заболеванием – 18 детей (64,3%), которые были объединены в основную группу (ОГ). (Таблица 4)

Таблица 4

Распределение больных основной группы (ОГ) по возрасту и полу

	Возраст						ВСЕГО		
	9 - 12		13 - 15		16 - 18		М	Д	
	М	Д	М	Д	М	Д			
Число	6	1	10	3	7	1	23	5	28
%	85,7	14,3	76,9	23,1	87,5	12,5	82,1	17,9	100
ВСЕГО	7		13		8		28		
%	25,0		46,4		28,6		100		

При оценке клинической картины заболевания у 7,1% обследуемых детей ОГ было выявлено первично безболевого течения, у 17,9% детей – вторично безболевого и у 21,4% - атипичное течение болевого синдрома. Длительность болей в животе до постановки диагноза ЯБДК у детей с первично выявленным процессом составила $3 \pm 0,25$ месяца, а у детей с ранее диагностированной патологией $1,3 \pm 1,0$ года, причем за этот период у 10,7% детей имели место 2 рецидива, у 7,1% - 3 рецидива и у 14,2% детей - 4 и более рецидива заболевания. Непрерывно-рецидивирующее течение диагностировано у 10,7% больных ЯБДК.

При эндоскопическом обследовании 67,8% детей ОГ имели активный язвенный процесс и 32,2% детей находились в стадии ремиссии.

Язвенные дефекты и рубцы у 35,7% детей локализовались на передней стенке ЛДК, у 3,6% на задней стенке, а у 57,2% отмечалась сочетанная локализация. Множественные язвенные дефекты выявлены у 73,7% детей, а деформация ЛДК - у 39,3% детей. Воспалительные изменения СО пищевода, СОЖ и ДК диагностированы у 96,4% больных, причем у 57,2% из них имел место эрозивный процесс.

Суточное мониторирование рН, проведенное 64,3% детей старше 12 лет выявило отсутствие значимого повышения кислотопродукции у большинства обследуемых больных не зависимо от стадии и характера течения заболевания. Однако, у детей с рецидивирующим течением ЯБДК диагностирована гиперацидность. Полученные данные свидетельствуют о выраженной лабильности значений кислотности у детей с ЯБДК, как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии, которая может быть связана со значительными функциональными нарушениями моторики ВОПТ (гастроэзофагеальными, дуоденогастральными, дуоденогастро-эзофагеальными рефлюксами) у 57,1% обследуемых детей. Суточная рН-метрия в каждом конкретном случае позволила не только оценить индивидуальные параметры кислотообразова-

ния, но и определиться в дальнейшей тактике патогенетической терапии, дозах антисекреторных препаратов, антацидов и прокинетиков.

Диагностика Нр – инфекции у 67,9% детей основной группы показала, что носительство Нр выявлено у 68,4% из них. Отсутствие Нр у 31,6% детей ранее получавших АГТ и имевших на момент обследования ремиссию заболевания свидетельствует об эффективности эрадикационной терапии, проводимой ранее. (Рисунок 5)

Рисунок 5

Определение инфекции *H. pylori* у детей основной группы



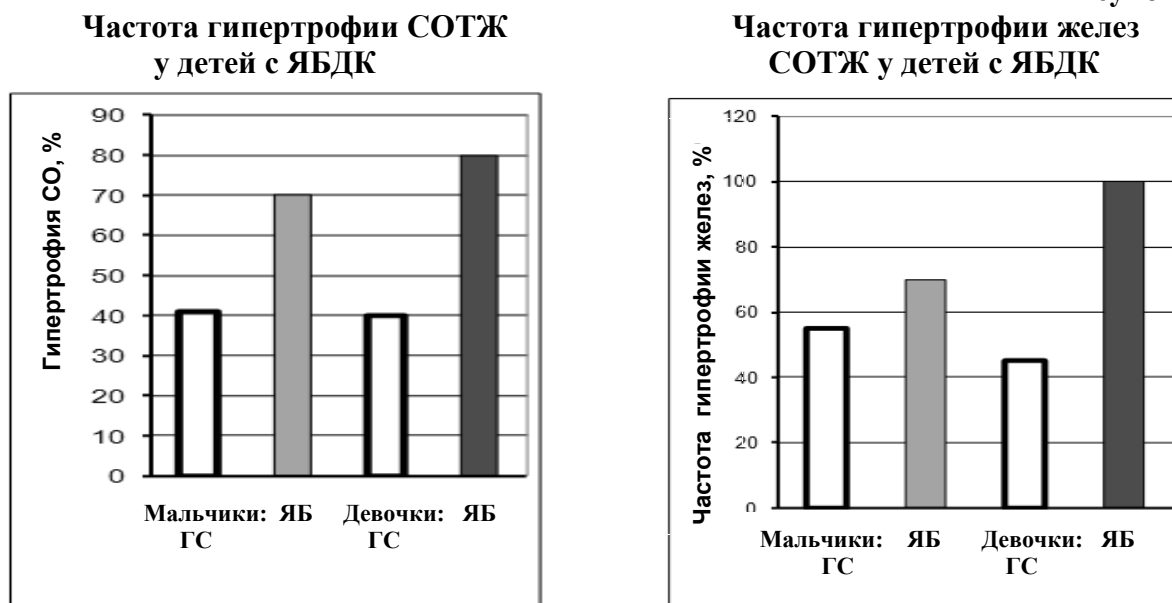
Патогенез ЯБ характеризуется балансом двух основных факторов: агрессии и защиты. Факторы агрессии связаны преимущественно с фундальным отделом желудка (ФоЖ), где вырабатывается и секретруется соляная кислота и пепсин. Определенный вклад в агрессию может вносить и антральный отдел желудка (АоЖ), где, в ряде случаев, возможно секретирование соляной кислоты и пепсина. Факторы защиты определяются состоянием слизистой ДК и ПБ ее отделов, которые одновременно являются объектом воздействия агрессивных факторов.

Анализ основных структурных параметров СО ФоЖ, АоЖ, ЛДК и ее ПБ отделов рассматривались отдельно у мальчиков и девочек с ЯБДК в сопоставлении с аналогичными показателями группы сравнения (102 ребенка в возрасте от 7 до 18 лет, проходивших обследование для исключения синдрома мальабсорбции, у которых при эндоскопическом исследовании не было выявлено эрозивно-язвенных изменений СО Ж и ДК). Последний показал невозможность выделения **единых структурных изменений слизистой**, лежащих в основе формирования язвенного процесса в ЛДК. В каждом конкретном случае имело место сочетание различных морфологических признаков, характеризующих факторы агрессии, связанные со СОЖ, и факторы защиты, связанные со СО АоЖ, ЛДК и ее ПБ отдела.

С точки зрения факторов агрессии наиболее значимыми морфологическими показателями оказались такие, как толщина СОТЖ, средние значения которой у детей с ЯБДК ОГ были существенно увеличены относительно детей ГС. Гипертрофия СОТЖ определялась у 70% мальчиков с ЯБДК (41% в ГС) и у 80% девочек с ЯБДК (40% в ГС). При этом у девочек средние значения толщины СОТЖ были на 15% выше, чем у мальчиков. Также выявлено увеличение средних значений глубины желез СОТЖ, которая у

мальчиков с ЯБДК была на 8%, а у девочек на 28% больше относительно аналогичных показателей ГС. Гипертрофия желез СОТЖ встречалась у 70% мальчиков с ЯБДК (в ГС – 55%) и у 100% девочек с ЯБДК (в ГС – 45%). (Рисунок 6)

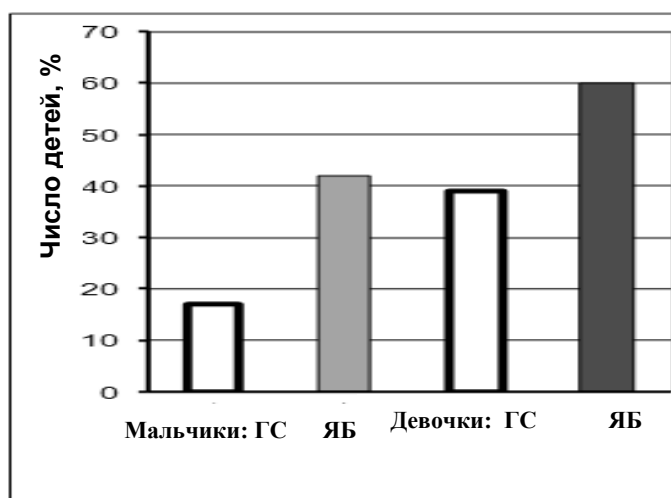
Рисунок 6



Полученные данные с одной стороны могут свидетельствовать о большей выраженности фактора агрессии у девочек с ЯБДК. С другой стороны, наличие гипертрофии желез СОТЖ у 45-55% детей ГС дает основание считать, что сама по себе гипертрофия желез и связанная с этим повышенная секреция соляной кислоты и пепсина является значимым, но недостаточным условием развития язвенного поражения.

Важным морфологическим показателем является увеличение относительного количества париетальных клеток в составе желез ТЖ, что может определять избыточную секрецию соляной кислоты и отражать состояние факторов агрессии. По нашим данным, увеличение относительного числа париетальных клеток отмечается у 42% мальчиков с ЯБДК (ГС – 17%) и у 60% девочек с ЯБДК (ГС – 39%). (Рисунок 7)

Число детей с увеличением относительного числа париетальных клеток в составе желез СОТЖ



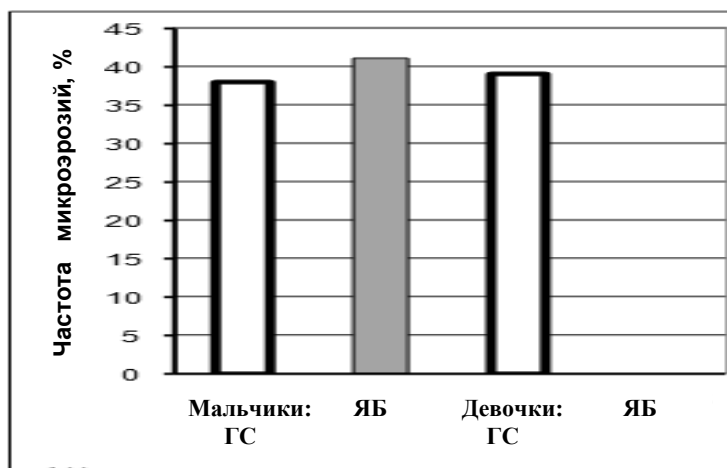
Таким образом, по сравнению с мальчиками у девочек почти в 2 раза чаще встречается увеличение относительного числа париетальных клеток, что подтверждает более высокий уровень агрессивного фактора при формировании язвенного процесса у последних.

При этом необходимо отметить, что у 55% мальчиков, страдающих ЯБДК, париетальные клетки определяются и в составе желез АоЖ, где в нормальных условиях их не должно быть. Данное обстоятельство может приводить к снижению рН желудочного сока непосредственно на выходе из желудка.

Говоря о факторах защиты, надо отметить, что у детей с ЯБДК основной мишенью со стороны кислого содержимого желудка является СО ЛДК, где формируются язвенные дефекты. Однако при этом возможно образование сопутствующих эрозивно-язвенных изменений как в СОТЖ, так и в СОАоЖ. В связи с чем СОЖ также можно рассматривать как одну из мишеней повышенной желудочной секреции при ЯБДК.

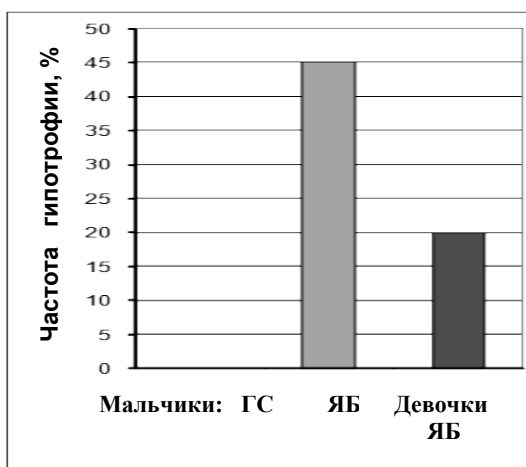
Ведущим показателем, определяющим суммарный потенциал защиты со стороны клеток СОЖ, секретирующих муцин и бикарбонаты, является толщина области слизистого эпителия (ОСЭ). Увеличение толщины ОСЭ в ТЖ и, особенно в АоЖ повышает устойчивость СО к воздействию кислого желудочного содержимого. У 40% мальчиков и 50% девочек с ЯБДК в СОТЖ толщина ОСЭ остается невысокой, что сопровождается микроэрозиями в СОТЖ. (Рисунок 8)

Частота микроэрозий в СОТЖ у детей с ЯБДК

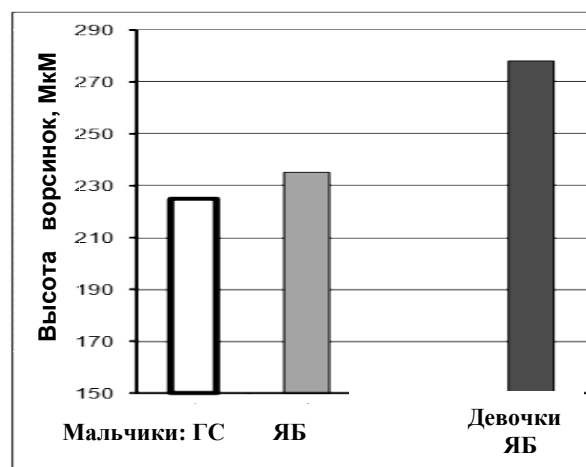


У детей с ЯБДК нами отмечено уменьшение средних значений толщины СО ЛДК, что свидетельствует о снижении потенциала ее защиты. При ЯБДК у 45% мальчиков (ГС – 0%) и 20% девочек (ГС – 0%) имела место гипотрофия СО ЛДК, при этом у детей с ЯБ было отмечено увеличение средних значений высоты ворсинок. (Рисунок 9)

Частота гипотрофии СО ЛДК у детей с ЯБДК



Средние значения высоты ворсинок ЛДК у детей с ЯБДК



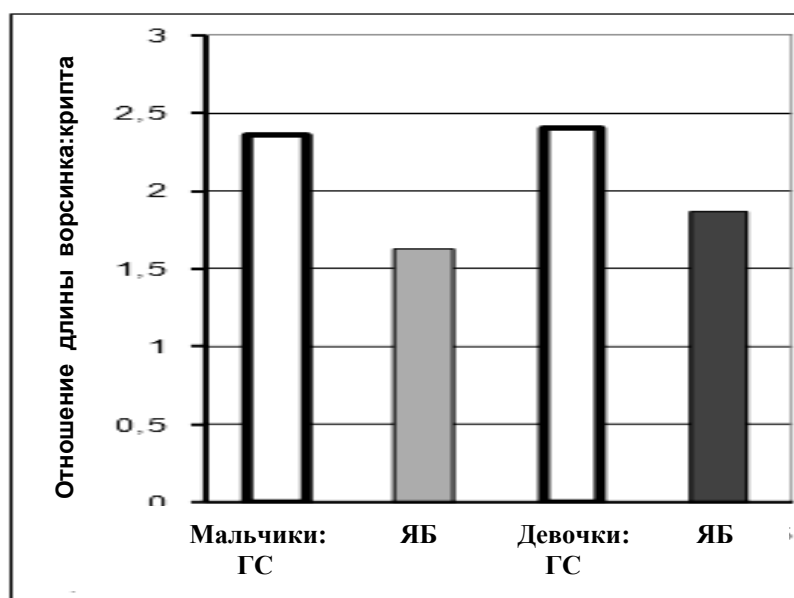
С увеличением высоты ворсинок СО ЛДК на фоне гиперсекреции соляной кислоты возрастает вероятность повреждения их эпителия, что может стать одной из причин формирования эрозивно-язвенного поражения. В этой связи одним из механизмов защиты СО ЛДК является увеличение глубины крипталной зоны, которая у детей с ЯБДК была уменьшена. Гипотрофия крипт как фактор снижения адаптации наблюдалась у 27% мальчиков с ЯБДК (ГС – 0%) и у 40% девочек с ЯБДК (ГС – 0%).

Большое значение имеет соотношение длины ворсинка:крипта. При

увеличении токсического или иного агрессивного воздействия со стороны внешней среды на СО тонкой кишки (ТК) часто развивается так называемая «атрофическая энтеропатия», когда уменьшается высота кишечных ворсинок и увеличивается глубина крипт, что приводит к снижению индекса ворсинка:крипта. В этом случае уменьшается площадь контакта кишечного эпителия с внешней агрессивной средой и повышается потенциал регенерации СО. Такого рода реакция СО ЛДК в большей степени характерна для детей ГС, у которых средние значения высоты ворсинок ниже, крипты глубже, а индекс ворсинка:крипта близок к 1,0. У детей с ЯБДК с одной стороны ворсинки ЛДК выше, а следовательно, в большей степени подвержены повреждающему действию со стороны кислого содержимого желудка, а, с другой стороны, крипты – короче, что снижает регенераторные возможности слизистой. Поэтому СО ЛДК у детей с ЯБДК ОГ в меньшей степени защищена от повышенной агрессивности желудочного сока. (Рисунок 10)

Рисунок 10

Среднее отношение длины ворсинка:крипта у детей с ЯБДК



Другим важным фактором защиты СО ЛДК является развитие в СО желудочной метаплазии, эпителий которой устойчив к низкому рН. Следует подчеркнуть, что если в ГС частота желудочной метаплазии составляет 25%, то у детей с ЯБДК она встречалась существенно реже (у мальчиков в 9% случаев, а у девочек – в 20%), что также свидетельствует о ослаблении защитного потенциала СО ЛДК. Необходимо отметить, что при наличии желудочной метаплазии, резко уменьшается высота кишечных ворсинок.

Наконец, одним из важных факторов, отражающих степень защиты СО ДК от кислого содержимого желудка является секреция Бруннеровых желез (БЖ). Они располагаются в СО и подслизистой (ПС) ЛДК, а также в слизистой ПБ отдела ДК. БЖ секретируют в просвет кишки муцин и бикарбонаты, нейтрализуя кислое содержимое желудка. У мальчиков ОГ степень развития

БЖ в ПС ЛДК составила 50%, а у девочек 80%. У некоторых детей с ЯБДК БЖ были плохо представлены и в СО, вплоть до полного их отсутствия. В ПБ отделе ДК БЖ в СО находили только у 45% мальчиков и 80% девочек, тогда как в ГС они присутствовали у 75-79% детей, однако при этом количество БЖ у детей ГС было примерно в 2 раза больше, чем у детей с ЯБДК.

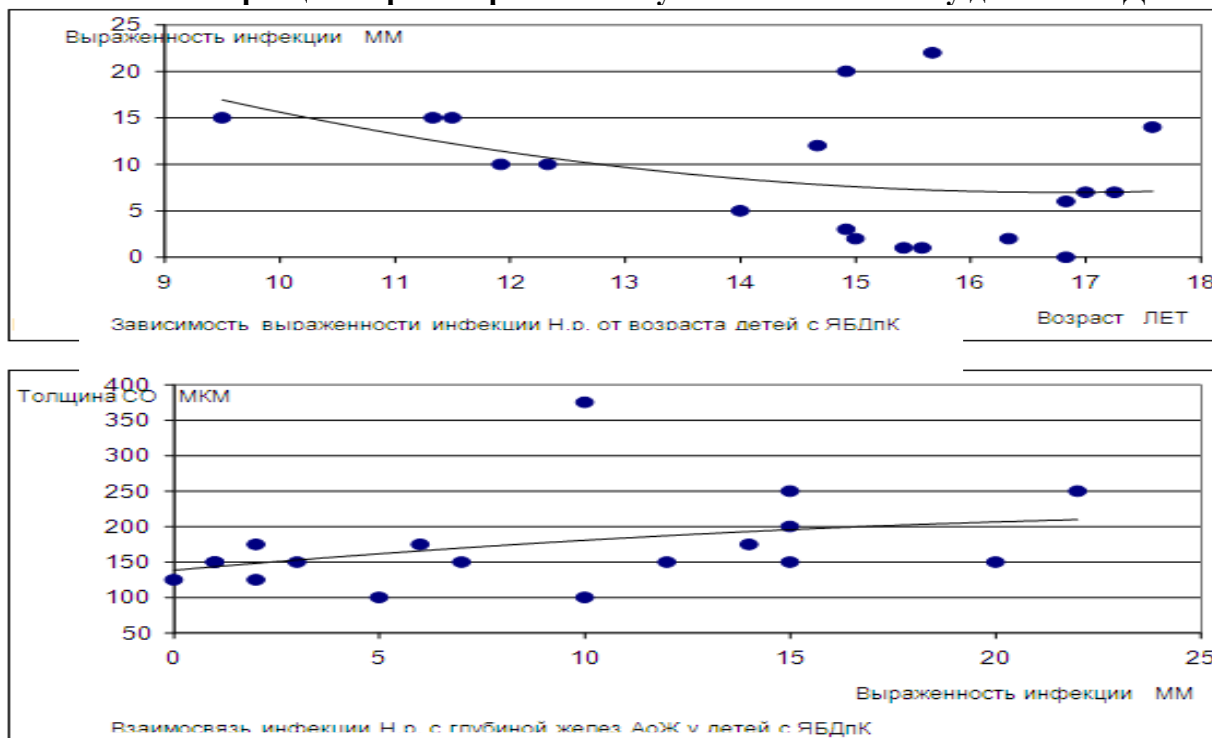
Таким образом, у детей с ЯБДК имеет место морфологическое разнообразие структурных изменений СОЖ, ЛДК и ПБ ее отделов, отражающее сложный индивидуальный баланс между агрессивными и защитными факторами, участвующими в формировании патологического процесса. Так гипотрофия СО ЛДК, отмечающаяся у большинства больных ЯБДК, в ряде случаев сопровождается уменьшением высоты ворсинок, что повышает устойчивость СО. У части детей толщина СО ЛДК увеличивается, что повышает ее регенераторные возможности, но если при этом происходит увеличение высоты ворсинок, то возрастает вероятность их повреждения под влиянием кислого содержимого желудка. Однако, уязвимость СО ЛДК к воздействию последнего может быть компенсирована развитием БЖ и других факторов защиты.

Все это свидетельствует о необходимости и важности морфологических исследований СО у детей с ЯБДК, которые в каждом конкретном случае требуют оценки и должны учитываться в выборе патогенетической терапии заболевания.

О роли морфологических исследований у детей с ЯБДК свидетельствуют результаты морфо-эндоскопических сопоставлений, проведенных в нашем исследовании. Как свидетельствуют данные их анализа, достоверными эндоскопическими критериями можно считать достаточно крупные и грубые структурные изменения, такие как налеты на поверхности СО, толщина складок Ж и ТК, полипы, язвы, пролапсы и стенозы кардиального и антрального сфинктеров. «Отек», «эрозия», «гиперемия» имеют слабую прямую корреляционную связь ($r=0,30$) между морфологическими и эндоскопическими признаками.

Анализ структурных изменений СОЖ в зависимости от выраженности инфицирования Нр показал, что увеличение толщины СО, глубины желез ТЖ и АоЖ сопровождается, как правило, увеличением степени инфицированности Нр. (Рисунок 11) Это означает, что Нр более активно инфицирует АоЖ на фоне повышенной желудочной секреции и появления париетальных клеток в СО АоЖ. В то же время подобная зависимость может иметь обратный характер - Нр-инфекция может вызывать структурные изменения СОЖ и приводить к увеличению его секреторной активности.

Взаимосвязь инфекции Н.р. с возрастом и глубиной желез АОЖ у детей с ЯБДК



Интерес представляют результаты сопоставления структурных изменений СОЖ в зависимости от функции кислотообразования. Установлено, что увеличение секреторной функции желудка сопровождается не увеличением, а снижением средних значений глубины желез ТЖ. При ЯБДК у 33% детей с максимально высокой кислотной продукцией и у 100% детей с умеренным ее повышением отмечается гипертрофия желез ТЖ, однако на фоне высокой желудочной секреции у всех детей в составе желез ТЖ мы фиксировали существенное увеличение числа париетальных клеток и уменьшение относительного количества главных клеток, которые вырабатывают пепсин и желудочную липазу.

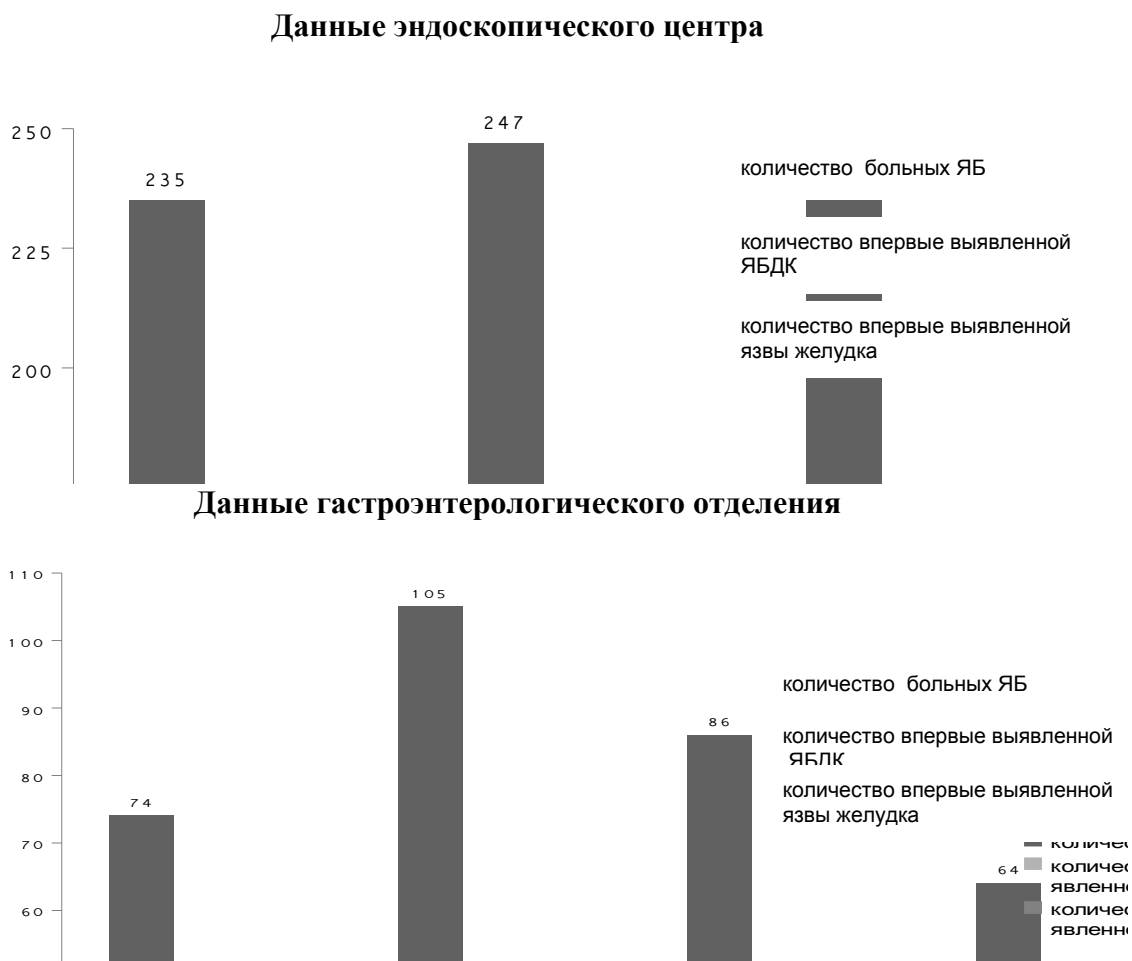
Увеличение числа нетипичных форм заболевания, отсутствие настороженности в формировании язвенного процесса, особенно у детей с отягощенной наследственностью по патологии ВОПТ, способствует наметившейся вновь тенденции к росту процента больных с поздней диагностикой ЯБ. Данный факт не может не сказываться на более частом рецидивировании заболевания у этой категории больных и раннем формировании его осложнений, приводящих к снижению качества жизни детей с ЯБ.

Проведенный нами анализ некоторых аспектов качества оказания медицинской помощи 151 больному, страдающему ЯБДК (77/51% детей с первично выявленным и 74/49% детей с ранее установленным заболеванием) показал, что у врачей практического звена здравоохранения отсутствует настороженность на возможность формирования язвенного процесса у детей, родственники которых страдают ЯБ или гастродуоденальной патологией, ассоциированной с Нр.

Выявлено несоблюдение стандартов диагностики ЯБ в детском возрасте, о чем свидетельствует тот факт, что только 40,8% детей с впервые выявленной в эндоскопическом центре ЯБ находились на стационарном обследовании и лечении, причем в 2007 году этот показатель уже составил 35,7%, а в 2008 году – 22,5% ($p < 0,05$). (Рисунок 12)

Рисунок 12

Динамика первичной выявляемости язвенной болезни у детей



О поздней диагностике заболевания говорит и тот факт, что у 19,5% детей с первично выявленной ЯБДК диагноз был поставлен в 3 стадию заболевания; а у 19,5% больных с ранее не диагностированным или не леченным в амбулаторных условиях язвенным процессом эндоскопически выявлена деформация ЛДК, которая возникает при заживлении язвенного дефекта грубым рубцом на фоне отсутствующей терапии.

Необходимо также отметить, что у 55,4% больных отсутствовал контроль за результатами эрадикационной терапии. В нашем исследовании отмечена низкая выявляемость семейного носительства *Нр*-инфекции и отсутствие системного подхода к ее эрадикации. Последнее способствует реинфицированию *Нр* и, как следствие, рецидивированию ЯБДК у детей.

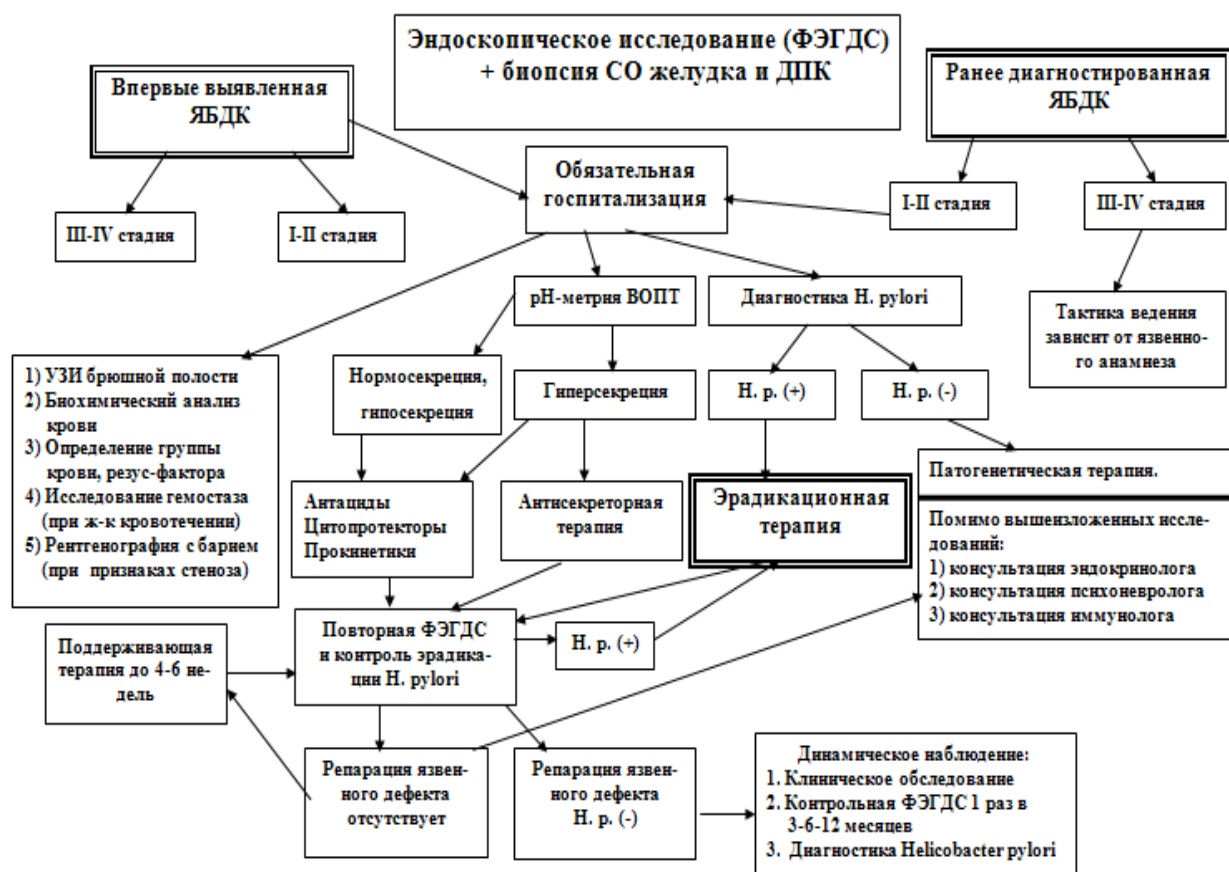
Для повышения эффективности оказания медицинской помощи детям, страдающим ЯБДК, необходимо соблюдение стандартов диагностики и лече-

ния ЯБДК у детей, а также диспансерного наблюдения за этой категорией больных.

Соблюдение представленной нами модифицированной схемы наблюдения за детьми, страдающими ЯБДК, позволит повысить уровень оказания медицинской помощи больным с этой тяжелой патологией детского возраста. (Рисунок 13)

Рисунок 13

Схема стандарта наблюдения за детьми с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.



ВЫВОДЫ

1. Неуклонный рост гастродуоденальной патологии, в том числе и ЯБДК у детей сопровождается стабильной тенденцией к снижению относительного числа последней в структуре ВОПТ с 12% в 1995 году до 7,2% в 2008 году.
2. Ретроспективный 12-летний анализ клинической и эндоскопической картины ЯБДК у детей свидетельствует об их трансформации, выражающейся в росте бессимптомных и атипичных форм заболевания, раннем дебюте (начиная с 4-хлетнего возраста), значительном снижении количества больных с множественным язвенным поражением и их локализацией в постбульбарных отделах.

3. Широкое внедрение в практику стандартов диагностики, лечения и диспансерного наблюдения язвенных больных в детском возрасте позволило: значительно сократить сроки репарации язвенного дефекта с 35 до 12,5 дней ($p < 0,05$), снизить частоту рецидивирования заболевания, увеличив при этом средние сроки ремиссии с 2,1 до 4,6 лет ($p < 0,05$) и снизить процент осложнений по желудочно-кишечным кровотечениям с 8% до 1,8% ($p < 0,05$), перфорации с 1,1% до 0,3%, пенетрации с 0,6% до 0,2%, стенозу с 4,3% до 0,5% и деформации ЛДК с 50% до 16% ($p < 0,05$).
4. У детей с ЯБДК имеют место структурные изменения СО, определяющие состояние факторов агрессии, отличающиеся существенными различиями по полу, и факторов защиты, которые характеризуются индивидуальным сложным балансом морфологических показателей.
5. Гиперплазия желез тела желудка, увеличение относительного числа париетальных клеток в составе желез, гипотрофия СО ЛДК и снижение секреции БЖ, характерные для большинства больных с ЯБДК, отражают важные процессы, участвующие в формировании ЯБДК у детей, что делает их значимыми как с точки зрения морфологической диагностики, так и с позиции выбора тактики патогенетической терапии.
6. Структурные изменения СОЖ и выраженность инфицирования Нр у детей с ЯБДК меняются синхронно, о чем свидетельствует показатель толщины СО, а также глубины желез ТЖ и АоЖ в зависимости от степени инфицированности Нр.
7. Анализ структурных изменений СОЖ в зависимости от функции кислотообразования показал, что увеличение секреторной функции желудка сопровождается увеличением средних значений глубины желез ТЖ. На фоне высокой желудочной секреции у всех детей в составе желез ТЖ отмечается существенное увеличение числа париетальных клеток и уменьшение относительного количества главных клеток, которые вырабатывают пепсин и желудочную липазу.
8. Несоблюдение стандартов диагностики ЯБДК и тактики диспансерного наблюдения за детьми, страдающими данной патологией, снижает качество оказания медицинской помощи этой категории больных, что приводит к поздней диагностике и увеличению частоты рецидивирования заболевания у детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Отягощающая наследственность по заболеваниям ВОПТ, в том числе и ЯБДК является важным фактором, наличие которого необходимо учитывать в объеме диагностических исследований у детей любых возрастных групп с целью своевременного выявления язвенного процесса.
2. Дети, у которых амбулаторно выявлена ЯБДК, не зависимо от стадии заболевания, а также наличия и степени выраженности ведущих клинических симптомов, нуждаются в госпитализации и проведении полного диагностического алгоритма, что позволит выработать индивидуальную тактику их лечения и диспансерного наблюдения.
3. С целью повышения качества оказания медицинской помощи детям, страдающим ЯБДК, врачам первичного звена здравоохранения необходимо особо учитывать семейный подход к терапии *H.pylori* и своевременный контроль эффективности эрадикационной терапии.
4. Учитывая необходимость полного и всестороннего обследования ребенка с ЯБДК, необходимо рассмотрение включения суточной рН-метрии, морфометрического анализа и определения *H. pylori* в медико-экономический стандарт.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Л.Н.Цветкова, В.А.Филин, Л.В.Нечаева, О.А.Горячева, А.Н.Гуреев - Язвенная болезнь у детей: особенности течения и выбора медикаментозной терапии на современном этапе. - Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2008, том 53, №5, с. 36-42.
2. Л.Н.Цветкова, О.А.Горячева, Л.В.Нечаева, А.Н.Гуреев - Современное течение язвенной болезни у детей. - Педиатрия, 2008, том 87, №6, с. 31-33.
3. Л.Н. Цветкова, П.М. Цветков, О.А. Горячева, Л.В. Нечаева, Т.Ф. Мухина, Е.Г. Щерба - Дифференцированный подход к коррекции патологии пищевода и гастроэзофагеального перехода у детей с хроническим запором. - Вопросы детской диетологии, 2009, том 7, №2, с. 46-48.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОПТ – верхние отделы пищеварительного тракта
ЯБДК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯБ – язвенная болезнь
ЯБЖ – язвенная болезнь желудка
Нр – *Helicobacter pylori*
АГТ – антигеликобактерная терапия
АСП – антисекреторные препараты
СО – слизистая оболочка
ДК – двенадцатиперстная кишка
ЛДК – луковица двенадцатиперстной кишки
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФоЖ – фундальный отдел желудка
АоЖ – антральный отдел желудка
ОСЭ – область слизистого эпителия
ГС – группа сравнения
ОГ – основная группа
ТЖ – тело желудка
ТК – тонкая кишка
БЖ – Бруннеровы железы
ПСО – подслизистая оболочка
ПБО – постбульбарные отделы

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
www.gastroscan.ru/literature/