

На правах рукописи

Казмирова  
Анжела Алексеевна

ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ У ДЕТЕЙ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ,  
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОПТИМИЗАЦИЯ  
ТЕРАПИИ

14.00.15 – патологическая анатомия  
14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Челябинск – 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава» на кафедрах патологической анатомии с секционным курсом и детских болезней и поликлинической педиатрии № 2

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,  
профессор

Казачков Евгений Леонидович

доктор медицинских наук,  
профессор

Волосников Дмитрий Кириллович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,  
профессор

Гринберг Лев Моисеевич

доктор медицинских наук,  
профессор

Фрейнд Генриетта Герхардовна

доктор медицинских наук

Захарова Светлана Юрьевна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет Росздрава»

Защита состоится «\_\_\_» октября 2009 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного Совета Д-208.117.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава» по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава»

Автореферат разослан «\_\_\_» июня 2009 г.

Учёный секретарь  
диссертационного Совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Долгушина Валентина Фёдоровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.** За последние 20 лет в Российской Федерации отмечается рост удельного веса заболеваний желудка в структуре болезней органов пищеварительной системы у детей, среди которых доминирует хронический гастрит (Волков А.И., 2001; Щербаков П.Л., 2008; Баранов А.А. 2009).

Хронический гастрит до настоящего времени остается малоуправляемым заболеванием и, часто начинаясь в дошкольном и школьном возрасте, имея в дальнейшем рецидивирующее прогрессирующее течение, приводит к выраженным анатомо-функциональным изменениям поражённого органа, снижению и потере трудоспособности, инвалидизации взрослого населения из-за развития язвенной болезни и рака желудка (Закомерный А.Г., 1995; Чернин В.В, 2006; Циммерман Я.С., 2009).

Высокая распространённость, прогнозируемый рост, частые осложнения хронического гастрита, низкая эффективность терапевтических мероприятий требуют поиска новых высокоинформативных методов диагностики, лечения, особенно на этапах становления заболевания, и разработки научно обоснованных подходов к управлению этой болезнью (Баранов А.А., 2008).

Важное значение в этиологии и патогенезе хронического гастрита имеет *Helicobacter pylori*-инфекция, которую сложно устранить в связи с высокой склонностью к изменчивости и резистентностью этого микроорганизма (Корсунский А.А. и соавт., 2002; Маев И.В., 2006). Существует проблема «эксгеликобактерного» гастрита, однако до настоящего времени не ясно, что обуславливает персистенцию воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка после устранения инфекта (Кононов А.В., 2004; Мозговой С.И. и соавт., 2004; Потрохова Е.А., 2004; Ливзан А.М., 2006).

Вместе с тем, вопрос о месте *H.pylori* в целостной симбионтной экосистеме человека остается далеким от разрешения (Базлов С.Н. и соавт., 2001; Червинец В.М., 2002). Единичные исследования микробиоты желудка при хроническом гастрите и дуоденальных язвах, ассоциированных с *H.pylori* (Еникеев Д.А. и соавт., 2001; Ромашкина Л.Н. и соавт., 2003; Чернин В.В., 2006), не дают однозначного ответа на вопросы: закономерны ли изменения в желудочном микробном пейзаже, насколько они связаны с *H.pylori*, что происходит с «геликобактерной нишей» после эрадикации? Ещё менее освещённой с клинико-микробиологических позиций является проблема хронического *H.pylori*-неассоциированного гастрита.

Несмотря на имеющиеся фундаментальные работы, посвященные терапевтическому аспекту хронического гастрита у детей (Корсунский А.А., 2002; Щербаков П.Л., 2004), показатели эрадикации колеблются в широких пределах – 24 – 99,9% (среднестатистический показатель эрадикации – 75 – 77%), при этом ни одна из схем не гарантирует 100% эрадикации (Исаков В.А., Домарадский И.В., 2003; Захарова Н.В., 2006). Кроме того, имеются сообщения о мутагенном влиянии эрадикационной терапии на кариотип соматических клеток больных (Бараева Т.Т и соавт., 2006). Это обуславливает целесообразность поиска новых путей

оптимизации терапии хронического гастрита, основанных на принципах доказательной медицины, клинко-иммунологических и морфофункциональных исследованиях.

Многочисленные однонаправленные и дистанцированные от больного исследования отдельных патогенетических звеньев хронического гастрита не обеспечивают целостного представления о причинах возникновения, механизмах развития и морфогенезе этого заболевания. Полагаем, что только комплексная оценка этиологических факторов, обстоятельств и условий становления болезни, динамики клинко-бактериологических и морфофункциональных проявлений на этапах ее развития могут сформировать взгляд на хронический гастрит как на общее заболевание с органом-мишенью – желудком и обеспечить научно обоснованный подход к новым методам диагностики и таргетной терапии.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – определить особенности механизмов развития, клинко-микробиологические и морфофункциональные закономерности хронического гастрита у детей на основании клинко-бактериологической характеристики, комплексного морфологического и морфометрического анализа биопсийного материала, разработать диагностический алгоритм и патогенетически обоснованную терапию этого заболевания.

#### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Изучить спектр этиологических факторов, обстоятельств, условий развития хронического гастрита у детей, состояние их общей резистентности при этом заболевании на современном этапе.

2. Изучить состояние микробиоценоза слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом и дать морфофункциональную характеристику компонентов слизьобразующего аппарата желудка в зависимости от состава бактериальной флоры его слизистой оболочки.

3. Оценить количественно-качественные свойства защитного слизевого геля в зависимости от состояния, интенсивности и полноценности процессов клеточного обновления в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите у детей.

4. Исследовать плотность рецепторов ростовых факторов EGF и TGF- $\beta$  на мембранах клеточных элементов слизистой оболочки желудка и оценить их роль в становлении и развитии хронического гастрита у детей.

5. Определить уровень синтеза и активации некоторых компонентов матриксной системы «протеазы-антипротеазы» на примере желатиназ и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ TIMP-1, их роль в ремоделировании слизистой оболочки желудка и характер взаимодействий с ростовыми факторами при хроническом гастрите у детей.

6. Дать морфометрическую характеристику особенностей воспалительно-дисрегенераторных процессов в слизистой оболочке желудка при различных этиологических вариантах хронического гастрита у детей.

7. Оптимизировать диагностический алгоритм и терапию хронического гастрита у детей на основе полученных данных о патогенезе и морфогенезе этого заболевания, оценить влияние эрадикационной терапии на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка при хроническом *H. pylori*-ассоциированном гастрите.

8. Предложить рабочую классификацию хронического гастрита у детей для обоснованных подходов к клинико-анатомическому анализу этого заболевания.

### НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Исследован спектр этиологических факторов, обстоятельств и условий развития хронического гастрита у детей с оценкой их особенностей при этиологических вариантах этого заболевания. Дана микробиологическая характеристика биоценоза желудка при этиологических вариантах хронического гастрита.

Охарактеризован медико-социальный портрет детей с хроническим гастритом. Произведена оценка общей резистентности организма больного ребенка при этом заболевании со сравнительной характеристикой нарушений адаптационных реакций и иммунного гомеостаза при этиологических вариантах хронического гастрита.

Впервые произведена комплексная оценка морфофункционального статуса слизистой оболочки желудка при этиологических вариантах хронического гастрита у детей. Впервые установлены молекулярные преобразования структуры гликопротеинов слизиобразующего аппарата желудка, способствующие колонизации слизистой оболочки желудка патогенными микроорганизмами и последующей их персистенции. Впервые дана комплексная оценка основных звеньев системы ремоделирования слизистой оболочки желудка в их взаимосвязи с процессами клеточного обновления и ростовыми факторами. Установлен стереотипный характер нарушений процессов клеточного обновления, цитокиновой регуляции и дисбаланса в системе матриксных «протеаз-антипротеаз» в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите у детей, которые выражены в большей степени при *H. pylori*-инфекции.

### ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Предложена новая рабочая синтетическая классификация хронического гастрита у детей с обоснованием подходов к клинико-патоморфологическому анализу этого заболевания.

Оптимизированы диагностическая программа и терапия детей с хроническим гастритом, ориентированные на этиологические варианты болезни, что позволило достичь высокой эффективности лечения.

Созданный медико-социальный портрет ребёнка, страдающего хроническим гастритом, характеристика критериев риска развития заболевания существенно облегчают выделение категории детей для целенаправленной профилактики развития этой болезни.

Предложена к применению высокоинформативная методика лектиногистохимического исследования гастробиоптатов, которая дает возможность получить

информацию о состоянии слизеобразующего аппарата желудка на молекулярном уровне.

### ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Хронический гастрит у детей характеризуется сложными воспалительно-дисрегенераторными процессами в слизистой оболочке желудка, общими проявлениями в виде нарушения адаптационных реакций, иммунного гомеостаза организма, а также высокой полиморбидностью.

2. Хронический гастрит у детей протекает с нарушением микробиоценоза слизистой оболочки желудка, что приводит к изменениям количественно-качественных характеристик прикреплённого слизевого геля и способствует дальнейшей колонизации и персистенции патогенных микроорганизмов.

3. При хроническом гастрите у детей возникает дисбаланс в системе матриксных «протеаз-антипротеаз», что обуславливает нарушение процессов клеточного обновления слизистой оболочки желудка и ее ремоделирование.

4. Хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит у детей характеризуется наиболее существенными изменениями морфофункциональных характеристик слизистой оболочки желудка, чем хронический негеликобактерный гастрит. Неэффективная антигеликобактерная терапия ускоряет прогрессирование и распространение воспалительно-дисрегенераторного процесса в слизистой оболочке желудка.

5. Лечение пациентов с хроническим гастритом должно быть комплексным и направленным не только на этиологический фактор, но и на ведущие патогенетические звенья этого заболевания.

### ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Результаты работы внедрены в практику специализированного гастроэнтерологического отделения Государственного медицинского лечебно-профилактического учреждения здравоохранения «Челябинская детская областная клиническая больница» в соответствии с принятым учрежденческим стандартом, областного Государственного учреждения здравоохранения «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», патологоанатомического отделения клиники Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава».

Материалы диссертации используются в педагогическом процессе на кафедре патологической анатомии с секционным курсом и кафедре детских болезней и поликлинической педиатрии №2 Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава».

### АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные результаты и положения исследования представлены и обсуждены на II Съезде Российского общества патологоанатомов и V Всероссий-

ской учебно-методической конференции заведующих кафедрами патологической анатомии (Москва, 2006), научно-практической «Актуальные проблемы управления качеством работ по специальности гистология» (Челябинск, 2006), конференции, посвящённой 25-летию Центральной научно-исследовательской лаборатории Челябинской государственной медицинской академии (Челябинск, 2006), Конгрессе Европейского общества патологов (Стамбул, 2007), научной конференции, посвящённой 10-летию Южно-Уральского научного центра РАМН (Челябинск, 2008), Всероссийской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития патологоанатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения» (Миасс Челябинской области, 2008), Конгрессе Международного общества патологов (Афины, 2008), заседании ассоциации патологоанатомов Челябинской области (Челябинск, 2008), III съезде Российского общества патологоанатомов (Самара, 2009).

**ПУБЛИКАЦИИ.** По материалам исследования опубликовано 30 научных работ.

### **ОБЪЁМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ**

Материалы диссертации изложены на 375 страницах машинописного текста и включают в себя введение, обзор литературы, характеристику материалов и методов исследования, три главы собственных исследований, обсуждение результатов и заключение, выводы, практические рекомендации, указатель литературы (178 отечественных и 145 зарубежных источников). Диссертация иллюстрирована 42 таблицами и 104 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объектами исследования явились 176 детей в возрасте от 7 до 15 лет, госпитализированных для обследования и лечения в 2003 – 2005 гг. в специализированное гастроэнтерологическое отделение ГМЛПУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» (главный врач – канд. мед. наук Е.И. Летягин), являющейся клинической базой кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии № 2 (зав. – д-р мед. наук, профессор Д.К. Волосников) ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава».

Все дети при госпитализации имели диагноз «функциональная диспепсия», «хронический гастрит» или «хронический гастродуоденит», который уточнялся в ходе проведения комплекса диагностических методов исследования. Для формирования выборок были разработаны критерии включения пациентов в анализируемые группы и исключения из них.

Критериями включения являлись: 1) возраст 7 – 15 лет; 2) наличие синдрома язвенноподобной или неязвенной желудочной диспепсии (абдоминальный

болевого синдром и/или синдром желудочной диспепсии). Родители пациентов были ознакомлены с целью и дизайном работы, дали информированное согласие на участие их детей в исследовании (Хельсинская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации от 1964 г. с дополнениями 1975 г., 1983 г., 1989 г., 2000 г.; Основы Законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан», Приказ МЗ РФ № 266 от 19.07.03 г. «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации»; Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» 2005 г.) и публикацию его результатов в открытой печати.

Критериями исключения являлись: 1) прием антибактериальных, антисекреторных или нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 3 месяцев, предшествовавших обследованию; 2) наличие аллергических, иммунопатологических или других болезней, способных оказать влияние на течение основного заболевания; 3) табакокурение и употребление алкогольных напитков; 4) наличие язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

Настоящее исследование носило характер когортного, проспективного, контролируемого клинико-морфологического исследования с элементами ретроспективного анализа (Гланц С., 1999; Власов В.В., 2001; Schulz K.F. et al., 1995). Формирование подгрупп для оценки эффективности схем лечения осуществлялось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода (Гланц С., 1999). При постановке диагноза руководствовались Хьюстонской модификацией Сиднейской системы (1996), с учётом классификации хронического гастрита (ХГ) В.А. Суринова, Я.С. Циммермана (1998).

В результате для анализа материала было сформировано 3 группы исследования: 1-я группа – 106 детей с *H.pylori*-ассоциированным ХГ; 2-я группа – 40 пациентов с *H.pylori*-неассоциированным ХГ; 3-я группа (контрольная) – 30 пациентов с функциональной диспепсией (ФД), у которых при морфологическом исследовании гастробиоптатов структурных отклонений от нормы не регистрировалось. Комплексное обследование пациентов проводилось при госпитализации, через 4-6 недель после лечения, а также при неэффективном антигеликобактерном лечении через 4-6 недель после повторного курса эрадикационной терапии.

Клиническое обследование пациентов проводилось по общепринятой схеме с углубленным изучением органов пищеварительного тракта в соответствии с Приказом № 76 МЗ РФ (1999) «О введении инструктивно-методических указаний по диагностике заболеваний органов пищеварения у детей», Приказом № 248 МЗ и СР РФ (2004) «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией».

Для оценки типов адаптационных реакций организма детей с ХГ и ФД были исследованы параметры лейкограмм по Х.Л. Гаркави и соавт. (1979).

Исследование общей резистентности проводили с помощью иммунологического метода: исследовали содержание CD3-, CD-4, CD-8, CD22-лимфоцитов в крови (метод непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител), уровни иммуноглобулинов (Ig) классов А, G, М (метод радиальной им-



мунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток) и концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови (унифицированный метод преципитации с раствором полиэтиленгликоля), фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный индекс (ФИ) и тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) с использованием частиц латекса).

После тщательного изучения клинической картины для верификации диагноза, определения распространённости воспалительного поражения всем больным проводилась эзофагогастродуоденофиброскопия (ЭГДФС) с помощью детского фиброгастроскопа («Olympus», Япония) с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка (СОЖ). Гастробиоптаты получали из 2-х отделов желудка (по малой кривизне: по 2 биоптата из антрального отдела и по 2 биоптата из фундального отдела желудка от каждого больного) с последующим бактериологическим и гистологическим исследованием тканевых образцов.

Исследование секрето- и кислотообразующей функции желудка проводилось по методике Р.И. Королёвой (1978) (в качестве энтерального раздражителя использовался 7% капустный отвар) у 73 больных ХГ (50%). У 73 (50%) больных с клинико-лабораторными проявлениями обострения ХГ выполнено интрагастральное определение концентрации водородных ионов в желудочном содержимом (рН-зонд) с помощью программно-аппаратного комплекса («Гастроскан», Россия). Данные кислотообразования оценивались согласно общепринятым критериям (Узунова А.Н. и соавт., 2000).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек с определением показателя двигательной функции желчного пузыря проводилось всем пациентам.

Идентификацию *H.pylori*-инфекции проводили с использованием двух методов согласно положениям Маастрихтских соглашений (I, II, III, 2000 – 2006) и Российским рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *H.pylori* у детей (Корсунский А.А. и соавт., 2002). Первичную диагностику *H.pylori*-инфекции осуществляли с помощью серологического и гистобактериоскопического методов исследования. Серологический метод включал определение антител IgM, IgG к *H.pylori* (иммунофлюоресцентный анализ, «ELISA»). Оценка эрадикации проводилась через 4 – 6 недель после лечения. Для контроля эрадикации *H.pylori* наряду с гистобактериоскопическим применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) кала (праймеры – blaTEM, blaSHV, blaOXA; «ДНК-технология», Россия). ПЦР выполнялась в вирусологическом центре Госсанэпиднадзора г. Челябинска. Кроме того, все больные были обследованы с помощью серологического метода на наличие антител (IgM, IgG) к *Lambliа intestinalis*, *Echinococcus granulosus*, *Ascaris toxocaris*, *Trichinella spiralis*.

Все пациенты I-й группы получали антигеликобактерную терапию. Схемы антигеликобактерной терапии базировались на положениях, утвержденных Маастрихтскими соглашениями (I, II, III, 2000 – 2006) и Российскими рекомендациями по диагностике и лечению инфекции *H.pylori* у детей (Морозов И.А. и соавт., 2001; Корсунский А.А. и соавт., 2002). В соответствии с вышеизложен-

ными документами, применялось несколько трехкомпонентных схем эрадикационной терапии с использованием двух антибактериальных средств и антисекреторного препарата (блокатора протонового нососа) или трикалия дицитратовисмута (коллоидного субцитрата висмута). Дифференцированный подход к назначению той или иной схемы лечения был продиктован непереносимостью некоторыми пациентами препаратов, входящих в альтернативные схемы, а также использование отдельных антибактериальных препаратов из этих схем ранее (более чем за 3 месяца до включения в исследование). Пациенты 2-й и 3-й групп получали дифференцированное лечение в зависимости от ведущего клинического синдрома. Кроме того, больным 2а подгруппы, при выявлении у них исследования патогенной микрофлоры в ассоциациях в СОЖ (с помощью бактериологического исследования), назначались антибактериальные препараты в возрастных дозировках с учётом чувствительности патогена *in vitro*. Пациенты 1а и 2а подгрупп дополнительно получали инъекции иммуномодулятора «Деринат» (дезоксирибонуклеат натрия; ЗАО ФП «Техномедсервис», Россия) и пробиотик «Примадофилус» (“Nature Way’s”, США), а также целенаправленную терапию адаптационных нарушений. Пациентов 1б и 2б подгрупп лечили только по традиционным схемам.

Бактериологическое исследование количественного и качественного состава микрофлоры СОЖ проводилось до лечения у 60 детей 1-й группы и 20 пациентов 2-й группы и после терапии у 60 детей 1-й группы (48 пациентов с эрадикацией и 12 без эрадикации).

Стерилизацию инструментов, исключаящую дополнительную контаминацию биоптатов, проводили в соответствии с Федеральным Законом «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30 марта 1999 года, № 52-ФЗ (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 14, ст.1650), «Положением о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании», утверждённым Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 июля 2000 года, № 554 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2000, № 31, ст. 3295), СанПиН (С.П. 3.1.125-03, МУ 3.5 1937-04 Дезинфектология, очистка, дезинфекция и стерилизация эндоскопов и инструментов к ним МУ от 04.03.2004 № 35.1937-04, Постановление главного санитарного врача РФ от 04.03.2004).

Бактериологические исследования проводились в микробиологическом центре МУЗ ГКБ № 6 г. Челябинска (зав. – канд. мед. наук, доцент Л.И. Бахарева). При этом исследовали гастробиоптат с пристеночной слизью из фундального отдела желудка, разделенный стерильной препаровальной иглой на два фрагмента (на аэробную и анаэробную микрофлору). Материал доставляли в лабораторию в течение двух часов с момента забора в специальной стерильной таре с транспортной средой.

Для материала, подлежащего исследованию на анаэробы, использовали транспортную среду BBL “Port-A-Cul”. Тканевые фрагменты, подлежащие исследованию на аэробную микрофлору, помещали в стерильную взвешенную ёмкость с 0,9% раствором натрия хлорида. Из гомогенной суспензии гастробиопта-

та готовился ряд последовательных десятикратных разведений в изотоническом растворе. Количественный посев производился на плотные и жидкие питательные среды с целью обнаружения возможных микроорганизмов: 5% кровяной агар, агар Эндо, среды Сабуро и тиогликолевую (для факультативно-анаэробных кокков и палочек), а также среды Блаурокка и МРС (для обнаружения бифидо- и лактобактерий). При идентификации культуры пользовались морфологически, культуральными и биохимическими тестами согласно «Определителю бактерий Берги» (1997) по стандартным методикам (Руководство ВОЗ, 1994; Поздеев О.К., 2001).

Количество бактерий определяли путем подсчета колониеобразующих единиц в 1 г материала (lg КОЕ/г) с учетом массы, количества посевного материала и разведения.

Для выделения и идентификации облигатных анаэробов использовали системы BBL Crystal (“Becton Dickinson”, США). В лаборатории материал высевали на агар Шедлера условно-количественным методом «тампон-петля» с последующей инкубацией в «Газ-Паках» с соответствующим составом газовой смеси. Критерием для проведения анализа данных бактериологического исследования служил титр  $10^3$  КОЕ/г (Еникеев Д.А. и др., 2001).

Морфологические исследования выполнены на кафедре патологической анатомии с секционным курсом ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава» (зав. – д-р мед. наук, профессор Е.Л. Казачков). Объектом для морфологического исследования являлись 1056 гастробиоптатов, полученных в ходе диагностической ЭГДФС у 176 детей, в том числе у 106 пациентов при контрольных обследованиях после проведения курса эрадикационной трёхкомпонентной терапии и 17 больных – после курса кванротерапии.

Фрагменты взятой при ЭГДФС ткани СОЖ после извлечения щипцов фиброскопа снимали препаровальной иглой и, не отмывая водой, помещали для световой микроскопии в 10% раствор нейтрального формалина на 24 часа. Далее материал обезвоживали, обезжиривали и заливали в парафин в гистологическом автомате по общепринятой методике (Меркулов Г.А., 1961). С парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм по несколько (5 – 10) на 10 – 12 предметных стёклах. Методы окраски депарафинированных срезов для световой микроскопии, использованные в работе (табл. 1). Для окрашивания микропрепаратов применяли растворы красителей, приготовленные по общепринятой методике (Пирс Э., 1962; Лилли Р.Д., 1969; Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996).

*H.pylori* идентифицировали в биоптатах антрального и фундального отделов желудка с помощью гистобактериоскопического методов (Ткач С.М., 1998; Голофеевский В.Ю. 2005) с последующей оценкой индекса обсеменённости СОЖ с использованием визуально-аналоговой шкалы (Аруин Л.И. и соавт., 1998). Индекс обсеменённости (ИО) СОЖ *H.pylori* и другими микроорганизмами оценивали по методике Л.И. Аруина, В.А. Исакова (1995) при увеличении микроскопа 400 с помощью следующих критериев: ИО СОЖ = число ямок и валиков с *H.pylori* (другими бактериями) / общее число ямок и валиков x 100. Кроме того, для оценки активности ХГ использовали следующие критерии (Аруин Л.И.,

Исаков В.А., 1995): а) активность на валиках СОЖ = число валиков с нейтрофильными гранулоцитами / общее число валиков x 100; б) активность в ямках СОЖ = число ямок с нейтрофильными гранулоцитами / общее число ямок x 100; д) активность в собственной пластинке СОЖ оценивали, согласно Сиднейской классификации, по трём степеням.

Таблица 1  
Гистологические и гистохимические методы светооптического исследования гастробиоптатов

Название методики (окраски)	Выявляемые структуры	Количество препаратов
гематоксилин-эозин	обзорная микроскопия	1056
фукселин по Харту	эластические волокна	679
пикрофуксин по ван Гизону	коллагеновые волокна	1056
ШИК-реакция с постановкой контрольных реакций, альциановый синий (при pH 2,5)	нейтральные муцины и кислые несulfатированные гликозаминогликаны	1056
альциановый синий (при pH 0,5-1,0)	селективная идентификация сульфомуцинов	718
анилиновый генциановый фиолетовый по Грам - Вейгерту, ШИК-реакция	бактерии и грибы	1056
метиленовый синий	<i>H.pylori</i>	1056
метиловый зеленый - пиронин по Бреше	РНК ядер и цитоплазмы	42

Морфологическое исследование гастробиоптатов проводилось с учётом рекомендаций модифицированной Сиднейской классификации ХГ (Аруин Л.И. и соавт., 1998) и методических рекомендаций «Морфологическая диагностика гастрита на биопсийном материале» (Кокшаров В.Н., 2007). При этом принимали во внимание гистологический тип ХГ, топографию и активность процесса, степень обсеменённости *H. pylori*, наличие, характер эрозий и метаплазии, состояние лимфатических узелков. Результаты гистологического изучения биоптатов сопоставлялись с заключением клинического и эндоскопического обследования пациентов.

Количественный (морфометрический и стереометрический) и морфологический анализ гастробиоптатов проведен в 102 наблюдениях (56 – с *H.pylori*-ассоциированным, 26 – с *H.pylori*-неассоциированным ХГ, 20 – с ФД). Толщину компонентов собственной пластинки СОЖ и подслизистой основы определяли с помощью объект-микрометра и окулярного микрометра; количественный состав элементов эпителиальной выстилки, клеточную плотность воспалительного инфильтрата и процентное соотношение его компонентов устанавливали по методу E. Savilahti (1972). Выявление объемных соотношений тканей, входящих в со-

став желудочной стенки, осуществляли с помощью точкосчетной объемометрии (Ташкэ К., 1980; Автандилов Г.Г., 1990, 1999).

Исследовано распределение остаточных олиго- и моносахаров в слизи-продуцирующих и слизь-содержащих структурах СОЖ по методу А.Д. Луцика (1989) у 90 больных: у 60 пациентов – до лечения (30 – с *H.pylori*-ассоциированным ХГ, 20 – с *H.pylori*-неассоциированным ХГ, 10 – с ФД) и у 30 больных – после лечения ( 20 пациентов с эрадикацией *H.pylori* и 10 – без эрадикации *H.pylori*). Для этого использовали набор из 6 лектинов различной углеводной специфичности (табл. 2), меченых пероксидазой хрена (НПО «Лектино-тест», Украина).

Таблица 2

Лектины, использованные для лектиногистохимического исследования гастробиоптатов

Название лектина	Обозначение*	Углеводная специфичность
лектин завязей пшеницы	WGA	N-ацетил-D-глюкозамин
конканавалин А	con A	α-D-манноза
лектин сои	SBA	N-ацетил-D-галактозамин
лектин клещевины	RGA	α-D-галактоза
лектин бузины чёрной	SNA	N-ацетилнейроминовая (сиаловая кислота)
лектин бобовника анагири-листного	LAL	α-L-фукоза

Примечание: \* – сокращения наименования лектинов представлены в соответствии с международной номенклатурой лектинов (Bob-Hanzen T.S., Vreborowich J., 1985).

Оценку результатов реакции связывания лектинов клетками слизи-образующего аппарата СОЖ проводили с учетом локализации зоны реагирования и интенсивности реакции. Зона реагирования определяла стадии формирования углеводной цепи гликопротеинов. Интенсивность реакции указывала на концентрацию рецепторов лектинов, что позволяло косвенно (полуколичественный метод) судить об уровне содержания олиго- и моносахаридов в составе цепочек гликопротеинов (Казачков Е.Л., 1996; Куренков Е.Л. и соавт., 2006): 5–35% позитивных клеток /«+» – слабая степень, 40-65%/ «++» – умеренная; 70% и более/ «+++» – высокая степень.

Моноклональные (МКАТ) или поликлональные (ПКАТ) антитела, которые мы использовали в исследовании («Novocastra», Великобритания), были предназначены для работы с парафиновыми срезами (табл. 3).

Таблица 3

Панель антител, использованная в иммуногистохимическом исследовании

МКАТ / ПКАТ	Клон	Рабочее разведение
CD4	1F6	Ready to use
CD8	1A5	Ready to use
Immunoglobulin A Lyophilised Polyclonal	NCL-IgAp	1:200
Immunoglobulin M Lyophilised Polyclonal	NCL-IgMp	1:200
Immunoglobulin G Lyophilised Polyclonal	NCL-IgGp	1:200
Caspase-3 (CPP32)	JHM62	1:50
Ki-67	MM1	1:100
Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)	EGFR.25	Ready to use
Transforming Growth Factor Beta Receptor1 (TGFR- $\beta$ 1)	8A11	1:100
MUC-5AC Glycoprotein	CLH2	1:70
MUC-6 Glycoprotein	CLH5	1:70
MUC-2 Glycoprotein	Ccp58	1:150
Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase 1 (TIMP1)	6F6a	1:150
Matrix Metalloproteinase 2 (MMP 2)	17B11	1:60
Matrix Metalloproteinase 9 (MMP 9)	15W2	1:30
«Novostain Universal Detection Kit»	NCL-D	Ready to use

Для иммуногистохимического исследования тканевые образцы фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 18–24 часов, заливали в парафин по общепринятым методикам. Затем готовили гистологические срезы толщиной 4–5 мкм. Срезы помещали на покрытые силаном предметные стекла («ДАКО», Дания), тщательно высушивали, депарафинировали, обезжировали и отмывали в растворе трис-буфера при pH 7,2–7,4.

Вариант обработки депарафинированных срезов выбирали в зависимости от вида МКАТ/ПКАТ с учетом инструкций фирмы-производителя. С целью восстановления структуры антигенных детерминант на поверхности клеток, изменившейся в процессе фиксации ткани, гистологические срезы подвергали термической обработке в СВЧ печи при 95° в течение 30 минут в цитратном буферном растворе при pH 6,0.

После отмывки в буфере наносили пероксидазный блок в течение 5 минут, вновь промывали в буфере, наносили на препарат МКАТ/ПКАТ в рабочих разведениях и продолжали инкубацию в течение 60 минут при  $t = 37^{\circ}\text{C}$ . Для визуализации антигенреактивных клеток использовали тест-систему «Novostain Universal Detection Kit» («Novocastra», Великобритания). После окончания инкуба-

ции с первичными антителами препараты тщательно отмывали, обрабатывали сначала вторичными биотинилированными, затем третичными стрептавидиновыми антителами. По окончании 30 минутной инкубации при температуре 37<sup>0</sup> и тщательной отмывки антигенреактивные клетки визуализировали с помощью 3,3-диаминобензидина тетрахлорида в буферном растворе. Препараты докрашивали водным раствором гематоксилина в течение 30 секунд, а с целью получения подсинивающего эффекта обрабатывали в растворе 37ММ аммония. После редегидратации в спиртах препараты осветляли в 2 объемах ксилола и заключали в канадский бальзам.

При просмотре препаратов на светооптическом уровне антиген-позитивные клетки идентифицировали по их коричневому окрашиванию. Использование каждого вида МКАТ сопровождалось постановкой контрольных реакций. Иммуноморфологическую оценку препарата начинали с просмотра негативного контроля. В случае отсутствия окрашивания, в том числе и фонового, приступали к анализу исследуемого материала.

Для оценки пролиферативной активности эпителиоцитов желудка учитывали интенсивность экспрессии маркера Ki-67, который метит ядра клеток в G<sub>1</sub> -, G<sub>2</sub> - и S-фазу митотического цикла. Активность апоптоза в биоптатах слизистой оболочки желудка изучали с помощью иммуногистохимического исследования экспрессии белка CPP32. Клетки воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка иммунофенотипировали с использованием МКАТ к CD4-, CD8-, IgA-, IgM- и IgG-антигенам.

Для маркеров CD4, CD8, IgA, IgM и IgG, Ki-67, CPP32 в 10 полях зрения (площадь поля зрения при об. 90 и ок. 8 составляет 994,5 мкм<sup>2</sup>) подсчитывали количество клеток, дающих интенсивное связывание пероксидазы в 1 мм<sup>2</sup> по E. Savilahti (1972). Морфометрические исследования проводили с помощью объект-, окуляр-микрометра, морфометрической сетки и метода точкосчетной объеметрии (Ташкэ К., 1980; Автандилов Г.Г., 1990, 1999).

Кроме того, для объективной оценки интенсивности процессов клеточного обновления в СОЖ вычисляли индекс пролиферации (ИП – экспонирование клетками Ki-67 антигена), индекс апоптоза (ИА – экспонирование клетками CPP32-антигена), как процентное отношение числа иммуногистохимически-позитивных эпителиоцитов к общему числу подсчитанных эпителиальных клеток. Обычно просматривали от 100 до 300 эпителиоцитов. Применяли систему компьютерного анализа цветового изображения «Диаморф-цито» (Россия). Количество выполненных иммуногистохимических исследований представлено в таблице 4.

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли на микроскопе Axioplan 2 («Carl Zeiss Jena», Германия) с использованием цифровой фотокамеры («Carl Zeiss Jena», Германия).

Таблица 4

Количество выполненных иммуногистохимических исследований

МКАТ / ПКАТ	ХГ Нр(+)	ХГ Нр(-)	ФД
CD4	52	24	20
CD8	52	24	20
Immunoglobulin A Lyophilised Polyclonal	52	24	20
Immunoglobulin M Lyophilised Polyclonal	52	24	20
Immunoglobulin G Lyophilised Polyclonal	52	24	20
Caspase-3 (CPP32)	48	20	20
Ki-67	48	20	20
Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)	48	20	20
Transforming Growth Factor Beta Receptor1 (TGFR-β1)	48	20	20
MUC-5AC Glycoprotein	40	20	16
MUC-6 Glycoprotein	40	20	16
MUC-2 Glycoprotein	40	20	16
Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase 1 (TIMP 1)	60	20	10
Matrix Metalloproteinase 2 (MMP 2)	60	20	10
Matrix Metalloproteinase 9 (MMP 9)	60	20	10

Примечание: ХГНр(+) – ХГ *H.pylori*-ассоциированный; ХГНр(-) – ХГ *H.pylori*-ассоциированный.

Статистический анализ материала начинался с определения типа изучаемых переменных. При нормальном типе распределения в качестве основных характеристик описательной статистики использовались средняя арифметическая и стандартное отклонение ( $\delta$ ).

В том случае, если распределение в группах исследования отличалось от нормального, указывались  $Me$ , нижний 25-й (L) и верхний 75-й (H) квартили (Платонов А.Е. 2000). При нормальном распределении количественных переменных двух групп применялся  $t$  – критерий Стьюдента с вариантами для связанных (группы пациентов до и после проведения эрадикационной терапии) и независимых (контрольная группа до лечения) выборок (различия считали достоверными при  $p < 0,05$ ). Для сравнения качественных признаков количественно малых групп применяли точный критерий Фишера (четырёхпольная таблица, одно-или двухвариантный) (различия считали достоверными при  $p < 0,05$ ). При множественном сравнении (3 группы) вводился поправочный коэффициент Даннета, который составил  $k = 0,05 \times 3 = 0,15$  (Гланц С. 1999). Вариационный анализ в случаях распределения ненормального типа осуществляли с помощью критериев Смирнова-Колмогорова и Манна-Уитни – для двух независимых выборок (при сравнении количественных параметров), Вилкоксона (W) – для двух связанных выборок. Статистическое измерение связи (силы и направления) проводилось



путём вычисления коэффициента корреляции рангов Спирмена ( $\rho$ ). Для расчетов использован статистический пакет лицензионных программ Microsoft Excel, Statistica 6,0 для операционной системы Windows XP.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Распределение детей по полу в анализируемых группах пациентов было относительно равномерным. При изучении возрастного состава наблюдаемых детей нами зарегистрированы некоторые особенности. Так, частота *H.pylori*-ассоциированного ХГ у пациентов обоего пола постепенно нарастала до 10-летнего возраста, на протяжении следующего года жизни снижалась с формированием повторного пика в 13 лет у девочек и в 14 лет – у мальчиков. Средний возраст пациентов, страдающих ФД, составил  $11,03 \pm 2,9$  лет, при *H.pylori*-ассоциированном ХГ –  $11,50 \pm 2,13$  лет, при *H.pylori*-негативном ХГ –  $12,65 \pm 1,92$  лет.

Наиболее интенсивные боли в животе отмечали пациенты 1-й группы ( $p < 0,05$ ;  $t = 2,37$ ; д.и. 95 – 99%). Иррадиация боли в область поясницы либо в правое подреберье отмечалась только у пациентов с *H.pylori*-ассоциированным ХГ (у 9 из 106). При ФД интенсивность боли была существенно меньше, чем при ХГ, наиболее частым провоцирующим её возникновение фактором было нервно-психическое напряжение (у 19 из 20 детей с этими жалобами).

У *H.pylori*-позитивных больных синдром желудочной диспепсии был более выражен, чем у *H.pylori*-негативных пациентов с ХГ и ФД ( $p^{1,2,3} < 0,05$ ;  $t = 2,28$ , д.и. 95 – 99%). Причем сочетание симптомов желудочной диспепсии наблюдалось достоверно чаще при *H.pylori*-инфекции ( $p^{1,2} < 0,05$ ;  $t = 2,31$ , д.и. 95 – 99%).

В семьях детей группы *H.pylori*-неассоциированного ХГ и ФД достоверно чаще, чем в 1-й группе (в 73,6% семей этих пациентов посуду мыли в тазу), соблюдались санитарно-гигиенические нормы: мытье посуды осуществлялось в проточной воде у 28 из 40 детей – 2-й группы и 30 – 3-й ( $p < 0,001$ ;  $t = 5,92$ ; д.и. –  $> 99,9\%$  и  $p < 0,001$ ;  $t = 12,41$ ; д.и. –  $> 99,9\%$ ), вероятно, этому способствовал более высокий уровень образования родителей (у половины детей 2-й группы и у 18 из 30 – 3-й группы родители имели высшее образование в сравнение с 1-й – лишь у 20 из 106). В группе с *H.pylori*-ассоциированным ХГ не придерживались определённого режима питания 100 больных (94,3%) из 106. Наиболее упорядоченным был пищевой режим в 3-й группе – у 2/3 пациентов ( $p^{1,3} < 0,001$ ;  $t = 6,7$ ; д.и. –  $> 99,9\%$  и  $p^{2,3} < 0,001$ ;  $t = 5,3$ ; д.и.  $> 99,9\%$ ).

У ближайших родственников и родителей пациентов 1-й группы ХГ регистрировался достоверно чаще, чем другие заболевания желудочно-кишечного тракта ( $p < 0,001$ ;  $t = 7,5$ ; д.и. –  $> 99,9\%$ ) и чаще, чем у родственников больных детей 2-й группы ( $p < 0,001$ ;  $t = 2,60$ ; д.и.  $> 99\%$ ).

Глистная и/или протозойная инвазия гораздо чаще присутствовала у пациентов 2-й группы (у 22 из 40), чем у больных 1-й группы (у 29 из 106) и не выявлялась в группе контроля ( $p^{1,2} < 0,01$  ( $t = 2,76$ ; д.и. 95 – 99%).

Более двух заболеваний органов пищеварительной системы имели 68 (64,2%) пациентов 1-й группы и 18 из 40 детей 2-й группы. Таким образом, по-

лиморбидность достоверно чаще регистрировалась у *H.pylori*-положительных пациентов ( $t=2,4$ , д.и. 95 – 99%).

У пациентов с *H.pylori*-неассоциированным ХГ достоверно чаще (у 8 из 40), чем у больных с геликобактериозом (у 4 из 106), выявлялся хронический тонзиллит ( $p<0,05$ ,  $t=2,5$ , д.и. 95–99%), причём в группе контроля это заболевание не выявлено.

Иммунограммы были выполнены 64 пациентам с *H.pylori*-ассоциированным ХГ и 28 больным пациентам с *H.pylori*-неассоциированным ХГ. ЦИК регистрировались значительно чаще у *H.pylori*-положительных пациентов, чем у больных 2-й группы ( $Me=64,5$  (47 – 97,5) и 56 (44–80) усл.ед. соответственно,  $p<0,005$ ). При этом мелкие ЦИК обнаружены только у 12 больных *H.pylori*-ассоциированным ХГ ( $p=0,033$ ).

При исследовании адаптационных реакций (табл.5) видно, что их изменения являются типичными для ХГ, причем независимо от связи этого заболевания с *H.pylori*.

Таблица 5

Адаптационные реакции у детей с хроническим гастритом и функциональной диспепсией

Реакция	Абс.			P
	ХГHp(+) n=106	ХГHp(-) n=40	ФД	
Тренировки	2	9	21*	$p^{1,2}<0,001$ ; $p^{1,3}<0,0001$ ; $p^{2,3}<0,0001$
Активации (зона спокойной активации)	24	2	9	$p^{1,2}<0,001$ ; $p^{1,3}>0,005$ ; $p^{2,3}<0,005$
Активации (зона повышенной активации)	7	0	0	-
Переактивации	6	11*	0	$p^{1,2}<0,005$
Неполноценности напряжения	62*,**	12	0	$p^{1,2}<0,001$
Стресса	5	6	0	$p^{1,2}>0,005$
Всего	106	40	30	

Примечание:  $p^{1,2,3}$  – ошибка и порядковые номера групп; \* – различия достоверны при сравнении по горизонтали; \*\* – различия достоверны при сравнении по вертикали.

ФД, напротив, характеризуется физиологическими параметрами адаптационных реакций. При этом наряду с расстройствами адаптационных реакций в виде стресса, встречающегося одинаково часто вне зависимости от варианта ХГ,

переактивацией чаще реагируют пациенты с *H.pylori*-неассоциированным ХГ, а неполноценностью напряжения – больные *H.pylori*-ассоциированным вариантом ХГ.

Наиболее ценным эндоскопическим маркёром *H.pylori*-ассоциированного ХГ у детей является зернистый рельеф СОЖ и/или двенадцатиперстной кишки, который обнаруживался в 37 случаях в желудке и 27 – в двенадцатиперстной кишке и ни в одном случае вне ассоциации патологии с *H.pylori*. Следует отметить, что при *H.pylori* –ассоциированном ХГ имеется тенденция к образованию эрозий, в том числе и полных.

Бактериологические исследования гастробиоптатов показали (табл.6), что у детей при *H.pylori*-неассоциированном ХГ в СОЖ и пристеночной слизи наряду с бифидо- и лактобактериями достоверно чаще присутствуют патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в ассоциациях: у 18 из 20 детей определялись ассоциации микроорганизмов, состоящие из 2 (у 6 пациентов) или 3-4 (у 12) культур. Микробиоценоз желудка при *H.pylori*-ассоциированном хроническом гастрите был менее разнообразным. Среди патогенной аэробной флоры обнаруживался *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*. Анаэробная флора была представлена *Peptostreptococcus anaerobius*. В отличие от наблюдений 2-й группы, при геликобактерном хроническом гастрите выделялись грибы *Candida albicans* в титре  $10^3$  КОЕ/г (у 8 пациентов). Бифидо- и лактобактерии присутствовали в виде монокультур лишь у 12 детей из 60, то есть реже, чем у детей 2 группы ( $p < 0,05$ ). У 40 пациентов из 60 другая бактериальная флора не культивировалась. Ассоциация патогенных микроорганизмов (кроме *H.pylori*) была выявлена лишь у одного больного.

Таблица 6  
Микрофлора желудка при хроническом гастрите у детей

Культивируемый микроорганизм	ХГ Нр(+), n=60		ХГ Нр (-), n=20		p
	КОЕ/г	n=60	КОЕ/г	n=20	
<i>Escherichia coli</i>	-	-	$10^3 - 10^6$	4	$p > 0,05$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	$10^3$	3	-	-	$p > 0,05$
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	$10^5$	4	$p > 0,05$
<i>Streptococcus viridans</i>	$10^4$	4	$10^3 - 10^4$	8*	$p < 0,01$
<i>Streptococcus pyogenes (sp. A)</i>	$10^4$	4	$10^3 - 10^4$	10*	$p < 0,001$
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	$10^4 - 10^5$	5	$10^3$	2	$p > 0,05$
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	-	-	$10^4$	2	$p > 0,05$
<i>Candida albicans</i>	$10^3$	8	-	-	$p > 0,05$
<i>Bifidobacterium speciaens</i>	$10^4$	6	$10^3 - 10^4$	14*	$p < 0,001$
<i>Lactobacillus speciaens</i>	$10^2$	6	$10^3 - 10^4$	12*	$p < 0,001$

Примечание: \* – различия достоверны при сравнении по горизонтали.

При гистологическом исследовании гастробиоптатов у пациентов группы контроля в гастробиоптатах зарегистрирована гистологическая норма, а у больных 1-й и 2-й групп выявлялся ХГ различной степени активности. При этом у 106 пациентов в слизи, покрывающей валики и ямки СОЖ при окраске метиленовым синим обнаруживались спиралевидные палочки. Активность ХГ у этого контингента наблюдаемых была преимущественно высокой – у 55 (51,8%) пациентов, у них также отмечались и наиболее выраженные дистрофические изменения и расстройства микроциркуляции в СОЖ. Кроме того, у 35 детей 1-й группы в СОЖ регистрировались лимфоидные фолликулы в антральном отделе, у 2 пациентов – острые эрозии в фундальном отделе, у 2 – острые эрозии в антральном отделе, у 4 – хронические эрозии в антральном отделе желудка. Атрофия структур СОЖ наблюдалась у 19 (17,9%) человек из 106: у 12 пациентов – слабой, у 7 – умеренной степени выраженности. У 5 из 7 пациентов с умеренной степенью атрофии регистрировалась полная кишечная метаплазия эпителия желез.

При ХГ, неассоциированном с *H.pylori*, в слизи часто выявлялись разновеликие кокки и прямые палочки, а активность воспаления и связанные с ней дисциркуляторные и дистрофические изменения были, как правило, умеренной – у 22 детей из 40, реже – слабой (у 16 больных) степени выраженности, а высокая активность ХГ наблюдалась лишь у 2 пациентов этой группы. Эрозии СОЖ, лимфоидные фолликулы, кишечная метаплазия эпителия в данной группе пациентов не регистрировались. У 3 детей из 40 выявлена атрофия СОЖ слабой степени выраженности и только у 1 – умеренной степени.

Морфометрический анализ гастробиоптатов показал, что количественно-качественный состав воспалительно-клеточного инфильтрата обусловлен характером повреждающего фактора, вызвавшего и поддерживающего патологические процессы в СОЖ. Клеточный инфильтрат в СОЖ был наиболее плотным у больных *H.pylori*-ассоциированным ХГ [в антральном отделе –  $Me=420,5$  (409–431)] в фундальном отделе –  $Me=266,5$  (259–278)) по сравнению с другими группами [2-я группа: антральный отдел –  $Me=306$  (302–309), фундальный отдел –  $Me=220$  (219–221); 3-я группа: антральный отдел –  $Me=118$  (115–120); фундальный отдел –  $Me=95$  (92–98)]. Среди компонентов инфильтрата преобладали лимфоциты. В антральном отделе СОЖ их было больше при *H.pylori*-ассоциированном ХГ, в фундальном – при *H.pylori*-неассоциированном ХГ: 1-я группа: антральный отдел  $Me=173,5$  (166–186)\*, фундальный отдел –  $Me=98$  (91–107); 2-я группа: антральный отдел –  $Me=140$  (137–142,5), фундальный отдел –  $Me=110,5$  (108–113); 3-я группа: антральный отдел –  $Me=74$  (72–77); фундальный отдел –  $Me=56$  (53–57), ( $p<0,05-0,001$ ). У детей основных групп, кроме лимфоцитов, на поле воспаления часто обнаруживались макрофаги (19,5% – *H.pylori*-ассоциированном ХГ, 22,5% – при *H.pylori*-негативном варианте ХГ и 12,3% – при ФД) ( $p<0,05-0,001$ ). Плазмциты регистрировались в клеточном инфильтрате примерно одинаково часто у пациентов 1-й и 2-й групп (11,9% и 11,1% соответственно) и в значительно меньшем количестве у пациентов с ФД.

Нейтрофильные гранулоциты среди элементов воспалительно-клеточного инфильтрата чаще регистрировались при *H.pylori*-позитивном ХГ (7,6%), чем у пациентов 2-й и 3-й групп (4,9% и 1,7% соответственно,  $p < 0,05-0,001$ ). Кроме того, дегранулированные лаброциты регистрировались только в составе воспалительного инфильтрата у больных с ХГ.

Индекс обсеменённости *H.pylori* СОЖ антрального отдела желудка был достаточно высоким, что обуславливало наибольшую активность воспаления в 1-й группе. На валиках активность воспаления составляла –  $Me=22,5$  (19,5–25), в ямках она была умеренно выраженной –  $Me=15$  (13–17), а в строме активность воспаления имела наименьшие значения –  $Me=3$ (3–3,5). Активность воспаления во 2-й группе значительно уступала одноимённому показателю 1-й группы: на валиках –  $Me=12,5$  (9,5–14), в ямках –  $Me=9$  (8–11,5), в строме –  $Me=1,5$ (1–2,5), ( $p < 0,05$ ). Воспалительно-дисрегенераторные процессы при ХГ на ранних этапах течения заболевания имеют определённые различия в зависимости от его этиологического варианта: для *H.pylori*-ассоциированного ХГ в антральном отделе характерным является истончение железистого слоя ( $Me=99$ , в сравнение со 2-й и 3-й группами – 123 и 116 соответственно,  $p < 0,001$ ), уменьшение относительного объёма желёз ( $Me=32$ , в сравнение со 2-й и 3-й группами – 35 и 39 соответственно,  $p < 0,001$ ), наряду с увеличением относительного объёма соединительной ткани ( $Me=38$ , в сравнение со 2-й и 3-й группами – 31 и 31 соответственно,  $p < 0,001$ ) и объёмной плотности капилляров ( $Me=35$ , в сравнение со 2-й и 3-й группами – 29 и 30 соответственно,  $p < 0,001$ ); для *H.pylori*-неассоциированного ХГ в фундальном отделе – увеличение толщины железистого слоя ( $Me=120$  (119–121,5), в сравнение с 1-й и 3-й группами – 120 (115–123) и 119 (117–120) соответственно,  $p < 0,001$ ) и снижение относительного объёма желёз ( $Me=35$  (33,5–39,5), в сравнение с 1-й и 3-й группами – 43 (41–44) и 44 (41–46) соответственно,  $p < 0,001$ ), наиболее высокий относительный объём соединительной ткани ( $Me=35,5$  (34–37), в сравнение с 1-й и 3-й группами – 34 (32–36) и 28 (27–30) соответственно,  $p < 0,001$ ). Количество фибробластов в биоптатах из антрального отдела СОЖ 1-й группы превышало их количество во 2-й и 3-й группах ( $Me=36$ ,  $Me=30$  и  $Me=21$  соответственно,  $p < 0,001$ ), а в биоптатах фундального отдела 2-й группы – одноименные показатели 1-й и 3-й групп ( $Me=28$ ,  $Me=24$  и  $Me=19$  соответственно,  $p < 0,001$ ). Наибольшая ширина базальной мембраны была в 1-й группе и в антральном, и в фундальном отделах (соответственно:  $Me=5$  и  $Me=6$  в сравнение с  $Me=4$  и  $Me=3$  во 2-й группе,  $Me=3$  и  $Me=3$  – в 3-й,  $p < 0,001$ ). Таким образом, если ХГ ассоциирован с *H.pylori*, то воспалительно-дисрегенераторные изменения выраженнее в СОЖ антрального отдела, а в отсутствие ассоциации ХГ с *H.pylori* больше страдает фундальный отдел желудка.

Иммунорегуляторный индекс ( $CD_4/CD_8$ ) был наиболее низким в гастробиоптатах больных 1-й группы (в антральном отделе - 1,68, в фундальном - 2,25) и наиболее высоким – у пациентов 3-й группы (в антральном отделе - 3,5, в фундальном - 3,1), ( $p < 0,001$ ). При *H.pylori*-неассоциированном ХГ этот показатель имел промежуточные значения. Отмечены средней силы корреляционные связи

между активностью воспаления и экспрессией CD<sub>4</sub> и CD<sub>8</sub> субпопуляций лимфоцитов в СОЖ как антрального ( $r=0,58$  ( $p<0,001$ ),  $r=0,61$  ( $p<0,001$ )), так и фундального ( $r=0,54$  ( $p<0,001$ ),  $r=0,51$  ( $p<0,001$ )) отделов.

При ФД экспрессия MUC-5AC была наиболее низкой (в антральном отделе – Me=1,3 балла (1,2 – 1,4), в фундальном – Me=1,2 балла (1–1,3)). У пациентов с *H.pylori*-ассоциированным ХГ уровень экспонирования MUC-5AC покровно-язочным эпителием и эпителием глубоких отделах желёз примерно в 2,5–3 раза превышал данный параметр при ФД: в антральном отделе – Me =3 балла (2,8 – 3,0) ( $p < 0,01$ ), в фундальном – 2,4 балла (2 – 2,7) ( $p < 0,001$ ). Параметры экспрессии MUC-5AC покровно-язочным эпителием и эпителием глубоких отделов желёз СОЖ больных *H.pylori*-неассоциированным ХГ были выше, чем при ФД ( $p<0,001$ ), но ниже, чем при *H.pylori*-ассоциированном ХГ ( $p<0,001$  – для антрального отдела и  $p<0,05$  – для фундального): в антральном отделе – Me=2,1 балла (2 – 2,3), в фундальном – Me=2 балла (1,6–2,1). Уровень экспрессии MUC-6 у пациентов 1-й группы был в 1,5 раза ниже, чем метки MUC-5AC: в glanduloцитах антрального отдела Me=2 балла (1,8–2), в фундальном – Me=1,5 (1,4–1,9). Экспрессия MUC-6 в СОЖ и антрального, и фундального отделов желудка была значительно выше у детей с ФД: в антральном отделе – Me=2,9 балла (2,4–3), в фундальном – Me=2,5 (2,4–2,7) ( $p<0,001$ ). Уровень экспрессии MUC-6 у пациентов 2-й группы был несколько ниже, чем экспонирование метки MUC-5AC: в антральном отделе – Me=2 балла (1,9–2,1), в фундальном – 2 балла (2–2,2). Экспрессия MUC-6 отмечалась также только в цитоплазме эпителиоцитов глубоких отделов желёз. Параметры экспрессии этого маркера в фундальном отделе желудка у пациентов 2-й группы были выше, чем у пациентов 1-й группы ( $p<0,001$ ). В антральном отделе между 1-й и 2-й группами различие в уровнях этой метки оказалось недостоверным ( $p>0,1$ ). При этом уровень экспрессии MUC-6 у пациентов 2-й группы также, как и у пациентов 1-й группы, не достигал одноименных показателей 3-й группы ( $p<0,001$ ). Локальная метка выявлялась MUC-2 лишь в очагах полной кишечной метаплазии у 4 больных с *H.pylori*-ассоциированным ХГ, а уровень экспонирования маркера не превышал 2 баллов.

Анализ лектиногистохимических реакций показал, что при *H.pylori*-ассоциированном ХГ и *H.pylori*-неассоциированном ХГ возникает перераспределение рецепторов к лектинам, различающееся степенью выраженности и указывающее на глубокие структурные изменения в углеводной цепочке гликопротеинов. Так, отмечено значительное ослабление связывания WGA и SNA (в антральном отделе: в 1-й группе – «+»/15, во 2-й – «+»/20, в сравнение с 3-й группой – «+++»/55; в фундальном: в 1-й группе – «+»/10, во 2-й – «+»/15 в сравнение с 3-й группой – «+»/30,  $p<0,01$ ) и SNA (в антральном отделе: в 1-й группе – «-»/0, во 2-й – «-»/0, в сравнение с 3-й группой – «+» /30; в фундальном: в 1-й группе – «-»/0, во 2-й – «+»/15 в сравнение с 3-й группой – «+» /30,  $p<0,01$ ) рецепторами всех клеток, реагирующих с этими лектинами в норме, особенно поверхностных эпителиоцитов желудочных ямок, что указывает на обеднение местных гликопротеинов сиаловыми кислотами. Наряду с этим, нарастала интен-

сивность связывания соn A и LAL покровно-ямочными клетками (в антральном отделе: в 1-й группе – «+»/10 и «++» / 65, во 2-й – «+»/5 и «++» / 60, в сравнение с 3-й группой – «-»/0 и + /30; в фундальном: в 1-й группе – «+»/10 и «+++» / 65, во 2-й – «+»/5 и «++» / 60 в сравнение с 3-й группой – «-»/0 и «+++» /35,  $p<0,01$ ), что, вероятно, следует связать с повышением содержания в этих эпителиоцитах гликоконъюгатов, богатых терминальной маннозой и фукозой. Следует отметить, что при одинаковой направленности перераспределения рецепторов к лектинам при ХГ выраженность изменений у больных с *H.pylori*-неассоциированным ХГ была меньше ( $p<0,05$ ).

При исследовании параметров клеточного обновления выявлено, что при *H.pylori*-ассоциированном ХГ митотическая активность эпителиоцитов с учетом маркера Ki-67 составила:  $Me=9,3\%$  (8,5–9,6) в антральном отделе и  $Me=6,5\%$  (5,8–7,2) – в фундальном отделе желудка. Во 2-й группе во всех отделах СОЖ индекс пролиферации (ИП) был достоверно ниже (в 2,4 раза), чем при *H.pylori*-ассоциированном ХГ, особенно в покровно-ямочном эпителии и glandулоцитах глубоких отделов желез. Экспрессия Ki-67 эпителиоцитами антрального отдела желудка у этих пациентов составила:  $Me=6,7\%$  (6,4–6,9) в антральном отделе, в фундальном отделе –  $Me=4,0\%$  (3,2-4,40). При ФД данные параметры были достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й группах:  $Me=3,4\%$  (3,2–3,9) – в антральном отделе и  $Me=1,9$  (1,6–2,1) – в фундальном отделе желудка. При *H.pylori*-ассоциированном ХГ количество CРP32-позитивных клеток было наибольшим в сравнение с другими группами ( $p<0,01$ ). Эпителиоциты, экспрессирующие CРP32, наиболее часто [ $Me=3,9\%$  (3,4–4,4)] обнаруживались в антральном отделе, реже [ $Me=2,2\%$  (2–2,6)] – в теле желудка. При этом индекс апоптоза (ИА) в гастробиоптатах 1-й группы был в 2,8 раза выше, чем при *H.pylori*-неассоциированном ХГ. В образцах СОЖ 2-й группы CРP32-экспрессирующие клетки были немногочисленны и локализовались в зоне шеек желез [в антральном отделе желудка  $Me=2,35\%$  (1,7-2,8), в фундальном –  $Me=1,5\%$  (1,3–1,8)]. При ФД данный параметр был достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й группах:  $Me=1,4\%$  (1,2–1,7) в антральном отделе и  $Me=1\%$  (0,8–1,2) в фундальном отделе желудка.

Выявлена прямая сильная корреляционная связь EGFR со степенью активности воспаления в СОЖ ( $r=0,80$ ,  $p<0,001$ ). Более высокий уровень экспрессии EGFR отмечен у пациентов с *H.pylori*-ассоциированным ХГ (в антральном отделе:  $Me=2,8$  балла (2,6 – 3,0); в фундальном: 2,2 балла (2–2,6), чем в образцах СОЖ 2-й группы детей [соответственно  $Me=2,2$  балла (1,7–2,4) и  $Me=1,4$  балла (1,1–1,7)]. Самый низкий уровень экспрессии EGFR регистрировался у пациентов с ФД: в антральном отделе желудка –  $Me=1,1$  балла (0,9–1,3), в фундальном – 0,8 балла (0,7–0,9).

При *H.pylori*-ассоциированном ХГ представительство TGFR- $\beta$ -позитивных клеточных элементов варьировало в пределах квартильного размаха от 1,6 до 2,4 баллов (Me=2 балла) в антральном отделе и Me=1,9 (1,5–2,2 балла) – в фундальном отделе желудка. Во 2-й группе Me уровня экспрессии TGFR- $\beta$  клетками антрального отдела желудка составила 1,8 балла (1,4 – 2,2), фундального отдела – 1,4 балла (1,2 – 1,8). У пациентов с ФД уровень экспрессии TGFR- $\beta$  был существенно ниже, чем при ХГ, ассоциированном или неассоциированном с *H.pylori*-инфекцией: Me в антральном отделе составила 1,1 балла (0,9–1,5) и в фундальном отделе – 0,9 балла (0,7–1). Наиболее сильные корреляционные связи при этом варианте ХГ установлены в фундальном отделе между Ki-67 и EGFR –  $r=0,79$  ( $p<0,001$ ), между Ki-67 в антральном и фундальном отделах –  $r=0,78$  ( $p<0,001$ ), между Ki-67 в антральном отделе и EGFR в фундальном отделе желудка –  $r=0,80$  ( $p<0,0001$ ), между Ki-67 в фундальном отделе и TGFR- $\beta$  в антральном отделе желудка –  $r=0,76$  ( $p<0,001$ ), между EGFR в антральном и фундальном отделах желудка –  $r=0,83$  ( $p<0,0001$ ), в антральном отделе между EGFR и TGFR- $\beta$  –  $r=0,74$  ( $p<0,0001$ ), между EGFR в фундальном отделе и TGFR- $\beta$  в антральном отделе –  $r=0,87$  ( $p<0,0001$ ).

При хроническом *H.pylori*-неассоциированном ХГ регистрировались различной силы прямые корреляционные связи. Отмечена сильная положительная связь между CPP32 в антральном и фундальном отделах –  $r=0,77$  ( $p<0,001$ ), между Ki-67 в антральном отделе и TGFR- $\beta$  в антральном отделе желудка –  $r=0,82$  ( $p<0,0001$ ), между EGFR в антральном и фундальном отделах желудка –  $r=0,83$  ( $p<0,0001$ ), между EGFR в антральном и TGFR- $\beta$  в фундальном отделах желудка –  $r=0,76$  ( $p<0,001$ ), между TGFR- $\beta$  в антральном и фундальном отделах желудка –  $r=0,80$  ( $p<0,0001$ ).

У пациентов с *H.pylori*-ассоциированным ХГ уровень экспонирования MMP-9 эпителиоцитами желез и клетками стромы значительно ( $p<0,005$ – $p<0,001$ ) превышал данный параметр при *H.pylori*-неассоциированном ХГ и ФД: в антральном отделе – в эпителиоцитах и glanduloцитах Me=2,6 балла (2,2–2,9), в базальной мембране и клетках воспалительного инфильтрата – 2,2 балла (1,9–2,4); в фундальном отделе в эпителиоцитах – 3 балла (2,6–3,0) и в строме – 2,45 балла (2,0–2,5). При *H.pylori*-неассоциированном ХГ экспрессия MMP-9 составила в антральном отделе: в эпителиоцитах – Me=2,05 балла (1,65–2,4), в строме – 1,8 балла (1,45–1,85); в фундальном отделе: в эпителиоцитах – Me=2,25 (2,05–2,5), в строме – Me=2,0 (1,7–2,3), что было также значительно выше, чем при ФД ( $p<0,025$ – $p<0,001$ ). При ФД экспрессия MMP-9 составила в антральном отделе: в эпителиоцитах – Me=1,07 балла (0,2–1,4), в строме – 0,75 балла (0,5–1,5); в фундальном отделе: в эпителиоцитах – 1,3 балла (0,8–1,8), в строме – 1,35 балла (1,0–1,6). Следует отметить, что усиление концентрации метки MMP-9 отмечалось в поверхностных эпителиоцитах по апикальному краю мембраны, базальной мембране валиков и ямок. В глубоких отделах желёз накопление это-



го маркера происходило преимущественно в базальных отделах glandулоцитов и базальной мембране.

Уровень экспрессии MMP-2 при *H.pylori*-ассоциированном ХГ был достоверно выше ( $p < 0,005$  –  $p < 0,001$ ) и в антральном, и в фундальном отделах желудка в сравнении с параметрами 2-й и 3-й групп: в антральном отделе – в эпителиоцитах и glandулоцитах Me составила 1,9 балла (1,7–2,0), в базальной мембране и клетках воспалительного инфильтрата – 2 балла (1,9–2,3); в фундальном – 2,55 балла (2,3–3,0) и 2 балла (2,0–2,3) соответственно, что было значительно выше, чем в образцах СОЖ 2-й и 3-й групп детей. Во 2-й группе экспрессия MMP-2 составила в антральном отделе: в эпителиоцитах – Me=1,5 балла (1,3–1,6), в строме – Me=1,65 (1,5–1,9); в фундальном отделе: в эпителиоцитах – Me=2,15 (1,8–2,55), в строме – Me=1,65 (1,5–1,8), что было достоверно выше, чем при ФД ( $p < 0,01$ – $p < 0,001$ ). В 3-й группе экспрессия MMP-2 в антральном отделе составила: в эпителиоцитах 1 балл (0,5–1,4), в строме – 0,5 балла (0–1,0); в фундальном отделе: в эпителиоцитах – 0,8 балла (0,4–1,2), в строме – 0,85 балла (0,7–1,0).

Распределение TIMP-1 в цитоплазме поверхностных эпителиоцитов и эпителиоцитов желёз было неравномерным и превышало уровни MMP-9 и MMP-2 ( $p < 0,05$ ). При *H.pylori*-ассоциированном ХГ представительство TIMP-1-позитивных клеточных элементов варьировало: в эпителиоцитах антрального отдела Me составила 2,5 балла (2,3–2,7), в строме – 2,85 балла (2,7–3,0); в эпителиоцитах фундального отдела – 3,0 балла (3,0–3,0) и в строме – 3,0 балла (2,5–3,0). Во 2-й и 3-й группах уровень экспрессии TIMP-1 клетками антрального и фундального отдела желудка был значительно ниже в сравнении с параметрами 1-й группы ( $p < 0,005$ – $p < 0,0001$ ). В то же время экспрессия этого маркера была достоверно выше у пациентов 2-й группы в сравнении с параметрами 3-й группы ( $p < 0,01$  –  $p < 0,001$ ) При *H.pylori*-неассоциированном ХГ представительство TIMP-1-позитивных клеточных элементов также варьировало: в эпителиоцитах антрального отдела Me составила 2,0 балла (1,6–2,3), в строме – 2,35 балла (2,3–2,5); в эпителиоцитах фундального отдела – 2,5 балла (2,4–2,6) и в строме – 2,5 балла (2,3–2,6). При ФД в антральном отделе позитивное окрашивание эпителиоцитов составило 1,0 балл (0,5–1,7), клеток стромы, внеклеточного вещества – 1,45 балла (1,3–1,7). В фундальном отделе экспрессия этого маркера была выражена несколько сильнее: в эпителиоцитах – 1,65 балла (1,3–1,8) и в строме 1,85 (1,6–2,0). Нам удалось проследить прямую корреляционную связь между активностью воспаления и повышением продукции MMP-2, MMP-9 и TIMP-1 ( $r = 0,64$ – $0,78$ ).

Разработанная нами терапевтическая схема *H.pylori*-ассоциированного ХГ включала:

1) курс эрадикационной терапии с использованием двух антибактериальных препаратов и блокатора протоновой помпы омепразола или хелатного соединения – трикалия дицитратовисмута; 2) пимафуцин (Yamanouchi, Голландия) энте-

рально – 100 мг 2 раза в сутки в течение 1 недели – при сочетании геликобактериоза с кандидозом желудка и/или кишечника; 3) деринат (ЗАО ФП «Техномедсервис», Россия) внутримышечно 1,5% раствор препарата (5 мл), 1 раз в 48 часов, 5 инъекций; 4) линекс (Lek D.D.Ljubljana, Словения) энтерально – по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 2 недель и примадофилус (Nature Way's, США) по 2 капсулы 1 раз в день в течение 4 недель; 5) иммунал (Lek D.D.Ljubljana, Словения) – от 7 до 12 лет: по 1,5 мл 3 раза в день, от 12 лет и старше – по 2,5 мл 3 раза в день в течение 4 недель – в период клинической ремиссии) – при реакции хронического стресса и неполноценности реакции напряжения или ново-пассит (IVAX, Чехия) – подбор дозы осуществлялся индивидуально с начальной дозы ½ таблетки 1 раз в день перед сном в течение 2–4 недель – при реакции острого стресса и перерактивации как средства целенаправленной неспецифической терапии адаптационных нарушений; 6) олиговит (Ай Си Эн Октябрь, Россия) – 1 таблетка 1 раз в день в течение 3–4 недель; 7) психотерапию; 8) диетотерапию.

Пациенты 1б подгруппы (66 детей) получали аналогичную терапию за исключением препаратов деринат, пимафуцин и пробиотика примадофилус. Вместе с тем, 20 детям (1б\*) этой подгруппы в качестве блокатора протоновой помпы был назначен препарат хелол, 20 (1б\*\*) – препарат омепразол (другой генерик), а 26 (1б\*\*\*) больным в возрасте 7–11 лет в качестве третьего компонента эрадикационной терапии был назначен препарат де-нол.

Больные 2а подгруппы (20 детей с *H. pylori*-неассоциированным ХГ, включенных в бактериологическое исследование) были пролечены по разработанной нами схеме: 1) домперидон (мотилиум (Janssen Pharmaceutica, Бельгия)) – по 10 мг 3 раза в сутки при симптомах желудочной диспепсии, дуоденогастрального и/или гастроэзофагального рефлюкса, гипомоторной дискинезии органов пищеварительного тракта; 2) дротаверин (но-шпа (Chinion, Венгрия)) – по 20 мг 1–2 раза в сутки детям 6–12 лет, по 40 мг 1–2 раза в сутки детям 13–15 лет при спастическом характере абдоминальных болей, гипермоторной дискинезии органов пищеварительного тракта; 3) маалокс (Phone-Poulenc Rorer, Франция) или фосфалюгель (Yamanouchi, Голландия), или альмагель (Pharmachim, Болгария) – по 5–10 мл детям 7–10 лет, по 10–15 мл 2–3 раза в день между приемами пищи и на ночь в течение 3–4 недель – с целью нейтрализации соляной кислоты и пептической активности желудочного сока; 4) при выявлении патогенной микрофлоры в слизистой оболочке желудка – антибактериальные препараты с учётом чувствительности патогена *in vitro* в возрастных дозировках; 5) 1,5% раствор препарата деринат внутримышечно по 5 мл 1 раз в день, 10 инъекций; 6) линекс по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 недель и примадофилус по 2 капсул 1 раз в день в течение 2 недель; 7) олиговит – 1 таблетка 1 раз в день в течение 3–4 недель; 8) иммунал – от 7 до 12 лет: по 1,5 мл 3 раза в день, от 12 лет и старше – по 2,5 мл 3 раза в день в течение 4 недель – в период клинической ремиссии) – при реакции хронического стресса и неполноценности реакции напряжения или экстракт валерианы, или экстракт Melissa, или ново-пассит – подбор дозы осуществлялся индивидуально с начальной дозы ½ таблетки 1 раз в день перед сном в

течение 2-4 недель – при реакции острого стресса и переактивации как средство целенаправленной неспецифической терапии адаптационных нарушений; 9) психотерапию; 10) диетотерапию.

Во 2б подгруппу вошли 20 пациентов с *H.pylori*-неассоциированным ХГ, которые получали дифференцированное симптоматическое лечение в зависимости от ведущего клинического синдрома, за исключением препаратов деринат, примодофилус, линекс и антибактериальных препаратов.

Пациенты с выявленной глистной инвазией до проведения основного комплексного лечения получили курс противогельминтной терапии в дозировках, согласно возрастным фармакопейным, у пациентов 1 группы лечение лямблиоза осуществлялось в составе разработанных нами схем при проведении эрадикационной терапии, а у пациентов 2 группы курс приёма противоямблиозного препарата (нифурантел, орнидазол) предшествовал лечению.

После лечения у детей 1-й группы расстройств адаптационных реакций были ассоциированы с отсутствием эрадикации инфекта либо обусловлены используемой схемой антигеликобактерной терапии. У пациентов 2-й группы измененные реакции адаптации после лечения почти во всех случаях были нормализованы, кроме 2 случаев хронического стресса и 2 – неполноценности реакции напряжения. Необходимо заметить, что все эти пациенты относились к подгруппе 2б и не получали в составе терапии деринат и примодофилус. Первоначально эффективность лечения в этой группе составила 95%. После проведенного нами пролонгированного лечения с включением в схему терапии этих препаратов, наряду с положительной клинико-эндоскопической динамикой заболевания, расстройств реакций адаптации не отмечено ни в одном случае 2б подгруппы. При этом результаты лечения были сопоставимы с результатами курации больных 2а подгруппы. Эффективность лечения после соответствующей коррекции составила 100%.

В результате лечения *H.pylori*-ассоциированного ХГ эрадикация достигнута у 84,0% больных. При этом наилучшие результаты лечения получены в подгруппе 1а – у пациентов получавших оптимизированную нами терапию – 95%. Отсутствие клинических и эндоскопических признаков заболевания у них отмечалось чаще, а уровень ЦИК достоверно снизился относительно параметров до лечения – до 62 усл.ЕД ( $p < 0,0001$ ). Следует отметить, что мелкие иммунные комплексы у этих больных не регистрировались. При микроскопическом исследовании определялось частичное обратное развитие морфологических изменений до степени неактивного или слабо активного ХГ: активность воспаления в строме была минимальной –  $Me = 0,5$  (0,5–0,5).

У 16,0% детей после курса лечения эрадикация патогена не произошла: индекс обсеменённости и активность ХГ в антральном отделе желудка существенно уменьшились, а в теле желудка – достоверно увеличились: ИО в антральном отделе составил  $Me = 23,5$  (20-26), в фундальном – 41 (37-44), активность воспаления в строме фундального отдела достигала  $Me = 2,5$  (2-3,0).

При морфометрическом исследовании гастробиоптатов фундального отдела при продолжающейся персистенции *H.pylori*-инфекции обнаруживается увели-

чение абсолютного числа всех составляющих клеточного инфильтрата и его плотности ( $Me=356,5$ ) и заметное их снижение у детей с эрадикацией ( $Me=135$ ),  $p<0,001$ .

Атрофические изменения, зарегистрированные до лечения, отличаются статичностью и не подвергаются обратному развитию в процессе него, что подтверждается и другими авторами (Пиманов С.И., 2000; Ливзан М.А., 2006).

Бактериологические исследования показали, что через 4–6 недель после окончания антибактериальной и антисекреторной терапии при эффективном комплексном лечении с использованием дерината и примифилуса почти у половины пациентов в СОЖ фундального отдела желудка регистрируются лактобактерии (табл.7).

Таблица 7

Микрофлора желудка у детей с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом после лечения

Культивируемый микроорганизм	До лечения (n=60)		Эрадикация (n=48)		Отсутствие эрадикации (n=12)	
	КОЕ/г	n <sub>1</sub>	КОЕ/г	n <sub>1</sub>	КОЕ/г	n <sub>1</sub>
<i>Escherichia coli</i>	-	-	10 <sup>6</sup>	5*	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 <sup>3</sup>	3	10 <sup>3</sup> -10 <sup>6</sup>	11*	-	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	10 <sup>3</sup> -10 <sup>5</sup>	5*	-	-
<i>Streptococcus viridans</i>	10 <sup>4</sup>	4	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	10	-	1
<i>Streptococcus pyogenes (gp. A)</i>	10 <sup>4</sup>	4	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	9	10 <sup>3</sup>	-
<i>Clostridium butyricum</i>	-	-	10 <sup>3</sup>	3	10 <sup>3</sup>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	7*	10 <sup>3</sup>	-
<i>Candida albicans</i>	10 <sup>3</sup>	8	10 <sup>3</sup>	10	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	10*
<i>Lactobacillus speciaens</i>	10 <sup>2</sup>	6	10 <sup>4</sup>	15*	-	-
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	5	-	-	-	-
<i>Bifidobacterium speciaens</i>	10 <sup>4</sup>	6	10 <sup>3</sup>	5	-	-

Примечание: \* – различие достоверно при сравнении показателей по горизонтали ( $p<0,05$ ); n<sub>1</sub> – количество детей с верификацией того или иного микроорганизма в СОЖ.

При *H. pylori*-ассоциированном ХГ в условиях эрадикации и отсутствии пробиотической заместительной и иммуномодулирующей терапии в слизистой оболочке желудка пациентов достоверно чаще присутствуют патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. Напротив, при *H. pylori*-ассоциированном ХГ в отсутствие эрадикации микробный пейзаж менее разнообразен ( $p<0,05$ ). У этих детей патогенные бактерии, а также бифидо- и лактобактерии, как правило, выявить не удастся, однако нередко идентифицируются патогенные грибы рода *Candida*.

Иммунорегуляторный индекс (CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>) был наиболее низким в гастробиоптатах фундального отдела желудка при неэффективном лечении, наиболее высоким – в фундальном отделе при эрадикации ( $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ перераспределения муцинов СОЖ до и после проведения антигеликобактерной терапии отмечены различия между полученными результатами у пациентов с эрадикацией и без неё. У пациентов с эрадикацией наблюдалось снижение уровня MUC 5AC относительно аналогичного показателя до лечения, причем как в антральном, так и в фундальном отделе желудка. При этом полученные значения приближались к уровню этого маркера при ФД и были достоверно ниже, чем до лечения ( $p < 0,001$ ): в антральном отделе – Me=1,3 (1,3–1,8), в фундальном – Me=1,3 (1,2–1,5). Уровень же MUC6 у этих больных, напротив, был значительно выше по сравнению с параметрами до лечения ( $p < 0,001$ ): в антральном отделе – Me=2,85 (1,9–3,0) и в фундальном – Me=2,5 (2,3–2,7). В отсутствие эрадикации уровень MUC6 и в антральном, и в фундальном отделах желудка был незначительно ниже [Me=1,85 (1,7–2,0) и Me=2,7 (2,5–2,9) соответственно] в сравнении с данными до лечения. Уровень MUC5AC оставался прежним: в антральном отделе желудка – Me=3,0 (3,0–3,0), в фундальном – Me=2,7 (2,5–2,9), и был существенно выше ( $p < 0,05$ ), чем у детей с эрадикацией *H.pylori*.

При исследовании гастробиоптатов установлено, что при ХГ после эрадикации возникает восстановление рецепторов к лектинам. Отмечено значительное усиление связывания WGA (в антральном отделе: «+++»/45, в сравнение с 3-й группой – «+++»/55 и при отсутствии эрадикации – «-»/ 0; фундальном: при эрадикации – «+++»/40, 3-й группой – «+»/30, при отсутствии эрадикации – «+»/5,  $p < 0,01$ ) и SNA (в антральном отделе: при эрадикации «+»/15, при отсутствии эрадикации – «-»/0, в сравнение с 3-й группой – «+» /30 ; в фундальном: в при эрадикации – «+»/25, в отсутствие эрадикации – «+»/15 в сравнение с 3-й группой – «+» /30,  $p < 0,01$ ) рецепторами всех клеток, что указывает на обогащение местных гликопротеинов сиаловыми кислотами при эрадикации. Наряду с этим, ослаблялась интенсивность связывания LAL (в фундальном: при эрадикации – «+» / 30, в отсутствие – «+++» / 40 в сравнение с 3-й группой – «+++» /35 , в антральном отделе: при эрадикации – «+++»/ 40 , в отсутствие эрадикации – «+++» / 75 , в сравнение с 3-й группой – «+» /30,  $p < 0,01$ ) покровно-ямочными клетками, что, вероятно, следует связать с повышением содержания в этих эпителиоцитах гликоконъюгатов, богатых терминальной фукозой.

У больных ХГ с эрадикацией *H.pylori* после окончания лечения выявлено достоверное изменение уровня экспонирования меток CPP32, Ki-67, EGFR и TGF $\beta$  в эпителиоцитах и компонентах стромы антрального и фундального отделов желудка в сравнении с аналогичными значениями до лечения (табл.8). При этом интенсивность экспрессии CPP32, Ki-67, EGFR клетками СОЖ значительно снижалась, а TGF $\beta$ , напротив, возрастала.

Вне эрадикации *H.pylori* у 2 из 4 детей в антральном отделе желудка отмечена тенденция к снижению уровня экспрессии EGFR в сравнении с параметрами

ми до лечения, а интенсивность экспонирования метки TGFR $\beta$  была несколько выше у всех 4 больных (табл.9). В фундальном отделе желудка у этих пациентов имела тенденция к сохранению исходного уровня EGFR на фоне достоверного повышения экспрессии маркёров апоптоза CPP32 и пролиферации Ki-67, а также снижения экспрессии TGFR $\beta$ ).

Таблица 8  
Экспонирование меток CPP32, Ki-67, EGFR и TGFR $\beta$  в слизистой оболочке желудка после эрадикации

Маркёр	Отдел желудка	Единица измерения	Ме	Нижний квартиль	Верхний квартиль	p*
CPP32	АО	%	1,95	1,75	2,85	<b>p&lt;0,001</b>
CPP32	ФО	%	1,1	1,0	1,3	<b>p&lt;0,001</b>
Ki-67	АО	%	5,5	4,7	5,95	<b>p&lt;0,001</b>
Ki-67	ФО	%	3,45	2,75	4,55	<b>p&lt;0,001</b>
EGFR	АО	баллы	1,75	1,5	1,85	<b>p&lt;0,001</b>
EGFR	ФО	баллы	1,15	1,0	1,45	<b>p&lt;0,001</b>
TGFR $\beta$	АО	баллы	2,42	2,1	2,7	<b>p&lt;0,001</b>
TGFR $\beta$	ФО	баллы	2,5	2,05	2,8	<b>p&lt;0,001</b>

Примечание (здесь и в табл.9-11): \* – статистическое различие при сравнении с параметрами до лечения; АО – антральный отдел; ФО – фундальный отдел.

Таблица 9

Экспонирование меток CPP32, Ki-67, EGFR и TGFR $\beta$  в слизистой оболочке желудка после неэффективной антигеликобактерной терапии

Маркёр	Отдел желудка	Единица измерения	Ме	Нижний квартиль	Верхний квартиль	p*	p**
CPP32	АО	%	3,4	2,8	4,1	p>0,05	<b>p&lt;0,05</b>
CPP32	ФО	%	3,85	3,7	4,15	<b>p&lt;0,05</b>	<b>p&lt;0,005</b>
Ki-67	АО	%	8,2	7,2	9,4	p>0,05	<b>p&lt;0,01</b>
Ki-67	ФО	%	10,0	9,6	10,9	<b>p&lt;0,05</b>	<b>p&lt;0,01</b>
EGFR	АО	Баллы	2,45	2,0	2,95	p>0,05	<b>p&lt;0,05</b>
EGFR	ФО	Баллы	2,65	2,0	3,4	p>0,05	<b>p&lt;0,005</b>
TGFR $\beta$	АО	Баллы	1,65	1,25	1,9	p>0,05	<b>p&lt;0,025</b>
TGFR $\beta$	ФО	Баллы	1,05	0,75	1,3	p>0,05	<b>p&lt;0,05</b>

Примечание: \*\*- после эрадикации.

Отмечена обратная умеренная корреляционная связь в антральном отделе желудка между экспрессией TGFR $\beta$  и CPP32 после лечения ( $r = -0,46$ ;  $p<0,05$ ), прямая умеренная корреляционная связь между экспонированием метки CPP32 в антральном отделе желудка до и после эрадикации –  $r=0,61$  ( $p=0,004$ ), а также между уровнем экспрессии Ki-67 в антральном отделе желудка до лечения и CPP32 – после эрадикации  $r=0,62$  ( $p=0,07$ ). Очень сильная прямая корреляцион-

ная связь прослеживалась между уровнем Ki-67 в антральном отделе желудка до лечения и в фундальном – после успешной антигеликобактерной терапии ( $r=0,95$ ;  $p<0,0001$ ). Кроме того, выраженность экспрессии Ki-67 в антральном отделе желудка до лечения прямо коррелировала с уровнем EGFR ( $r=0,62$ ) и с EGFR в фундальном отделе ( $r=0,75$ ), а также с экспрессией TGF $\beta$  – в антральном отделе ( $r=0,76$ ) ( $p<0,001$ ) после проведенной терапии.

При эффективной терапии и устранении *H.pylori*-инфекции зарегистрировано снижение уровня экспрессии желатиназ в СОЖ как антрального, так и фундального отделов по сравнению с их параметрами до лечения (табл.10). Их тканевой ингибитор TIMP-1 после эрадикации в антральном отделе желудка экспрессировался несколько слабее, чем до неё. В фундальном отделе этот маркер, несмотря на уменьшение интенсивности экспонирования в покровно-язочном эпителии и glanduloцитах, в клетках стромы и внеклеточном матриксе был представлен в большей мере.

В тех случаях, когда после лечения эрадикация не была достигнута, уровень TIMP-1 был ниже, чем при эффективной терапии и чем до лечения в фундальном отделе желудка (табл.11).

Таблица 10

Экспонирование меток желатиназ и TIMP-1 в слизистой оболочке желудка у детей при *H.pylori*-ассоциированном хроническом гастрите после эрадикации

Маркёр	Локализация	Ме (баллы)	Нижний квантиль (баллы)	Верхний квантиль (баллы)	p*
ММР-9	эпителий АО	1,55	1,2	1,85	$p<0,001$
ММР-9	эпителий ФО	2,2	1,5	2,4	$p<0,001$
ММР-9	строма ФО	1,6	1,3	1,8	$p<0,001$
ММР-2	строма АО	1,8	1,7	2,15	$p<0,05$
TIMP-1	эпителий ФО	2,5	2,4	2,6	$p<0,001$

Таблица 11

Экспонирование меток желатиназ и TIMP-1 в слизистой оболочке желудка у детей после неэффективного лечения *H.pylori*-ассоциированного хронического гастрита

Маркёр	Локализация	Ме (баллы)	Нижний квантиль (баллы)	Верхний квантиль (баллы)	p*	p**
ММР-9	эпителий АО	1,95	1,7	2	<b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
ММР-9	эпителий ФО	2,65	2,5	2,8	<b><math>p&lt;0,005</math></b>	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
ММР-9	строма ФО	2,05	1,9	2,5	$p>0,1$	<b><math>p&lt;0,025</math></b>
TIMP-1	эпителий ФО	2,1	1,6	2,4	<b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b><math>p&lt;0,005</math></b>
TIMP-1	строма ФО	1,8	1,4	2,0	<b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b><math>p&lt;0,001</math></b>

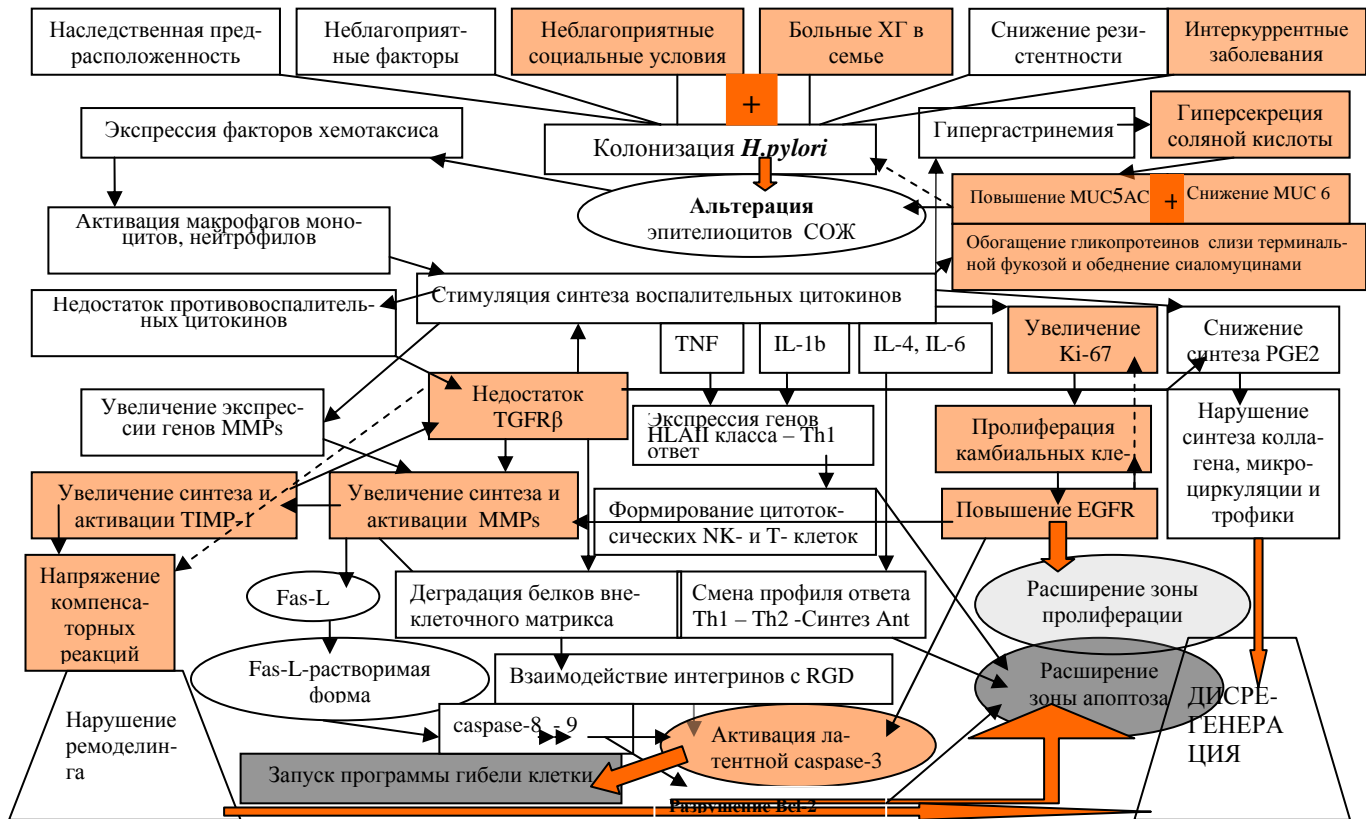


Рис.1. Схема пато- и морфогенеза *H. pylori*-ассоциированного ХГ у детей



Уровень же ММР-9 возрастал в компонентах стромы СОЖ фундального отдела желудка в сравнение с одноимённым показателем при эрадикации и снижался в покровно-ямочных эпителиоцитах и эпителиоцитах желёз антрального отдела относительно значений до лечения, однако был выше, чем при эффективном лечении. На основании обобщающего анализа современной литературы и собственных данных, нами разработана современная схема пато- и морфогенеза *H.pylori*-ассоциированного ХГ у детей (рис.1; на рисунке серым цветом выделены изученные нами звенья).

## ВЫВОДЫ

1. Хронический гастрит у детей характеризуется расстройствами адаптационных реакций: стрессом, неполноценностью напряжения или переактивацией. Маркёром нарушения иммунного гомеостаза при хроническом гастрите, особенно при его ассоциации с *H.pylori*-инфекцией, выступает повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов ( $Me=64,5$  (47-97,5) усл. ед. и 56 (44-80) усл. ед. соответственно,  $p<0,005$ ), в том числе и мелких.

2. Нарушение микробиоценоза в слизистой оболочке желудка в виде избыточного бактериального роста регистрируется при хроническом *H.pylori*-неассоциированном гастрите и в постэрадикационный период *H.pylori*-ассоциированного хронического гастрита у детей: при хроническом *H.pylori*-неассоциированном гастрите в слизистой оболочке желудка и пристеночной слизи наряду с бифидо- и лактобактериями выявляются патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в ассоциациях; при хроническом гастрите, ассоциированном с *H.pylori*, до эрадикации бифидо-, лактобактерии и патогенные микробы обнаруживаются редко, однако после эрадикации в отсутствие терапии пробиотиками патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в ассоциациях выявляются чаще ( $p<0,005$ ).

3. При хроническом гастрите у детей изменяются свойства защитного слизевого геля в виде нарушения последовательности включения моносахаров в олигосахаридную цепь: повышается продукция MUC5AC, что обусловлено высоким уровнем связывания рецепторами эпителиоцитов слизистой оболочки желудка лектинов, имеющих сродство к фукомуцинам, и снижается образование MUC6 в связи с падением уровня рецепторов к сиаломуцинам. Перераспределение рецепторов к лектинам, MUC5AC и MUC6 более выражено при наличии *H.pylori*-инфекции и является следствием альтерации эпителиоцитов патогенной микрофлорой (*H.pylori* и другими микроорганизмами), что проявляется смещением вектора процессов клеточного обновления в сторону апоптоза, способствует дальнейшей колонизации и персистенции патогенных микроорганизмов в слизистой оболочке желудка.

4. Для хронического гастрита у детей характерно значительное повышение экспрессии EGFR с формированием прямых корреляционных связей с выраженностью процессов клеточного обновления и степенью активности воспалительного процесса. С другой стороны, интенсификация пролиферации и апоптоза

связана с недостаточным уровнем представительства TGF- $\beta$  на мембранах клеток слизистой оболочки желудка, причём максимальная выраженность экспрессии EGFR и минимальная – TGF- $\beta$  отмечается при хроническом *H.pylori*-ассоциированном гастрите.

5. При хроническом гастрите у детей в слизистой оболочке желудка регистрируется дисбаланс в системе матриксных «протеаз-антипротеаз», что проявляется преобладанием гиперпродукции TIMP-1 над повышением синтеза желатиназа и обусловлено низким уровнем экспрессии рецепторов ростового фактора TGF- $\beta$ . Это приводит к усилению активации MMP-2 и MMP-9, интенсификации апоптоза, способствует прогрессированию коллагеногенеза и нарушению регенераторных процессов.

6. При хроническом гастрите у детей направленность вектора воспалительно-дисрегенераторных процессов в паренхиматозно-стромальных отношениях в слизистой оболочке желудка имеет морфометрические различия в зависимости от этиологического варианта болезни: для *H.pylori*-ассоциированного гастрита характерно истончение железистого слоя, уменьшение относительного объёма желёз наряду с увеличением относительного объёма соединительной ткани в антральном отделе желудка, а *H.pylori*-неассоциированному гастриту свойственны увеличение высоты железистого слоя и высокая выраженность фиброза слизистой оболочки фундального отдела желудка.

7. При эрадикации *H.pylori* происходит частичное восстановление распределения муцинов и экспрессии рецепторов к лектинам, снижение интенсивности апоптоза и пролиферации эпителия слизистой оболочки желудка, экспрессии EGFR, MMP-2, MMP-9 и усиление экспонирования рецепторов ростового фактора TGF- $\beta$ , а также изменение морфометрических показателей гастробиоптатов до параметров, характерных для негеликобактерного хронического гастрита, что требует внесения корректив в терапевтическую схему.

8. Введение в традиционную схему терапии хронического *H.pylori*-ассоциированного гастрита иммуномодуляторов, пролонгированного курса пробиотиков, препаратов, нормализующих адаптационные реакции, позволило без увеличения доз антибактериальных препаратов, блокаторов протоновой помпы и продолжительности их приема достичь эрадикации у 95% больных. Назначение антибактериальных препаратов с учетом чувствительности патогенной микрофлоры слизистой оболочки желудка *in vitro*, иммуномодуляторов, пролонгированного курса пробиотиков и препаратов, нормализующих адаптационные реакции, позволило достичь стойкой клинико-эндоскопической ремиссии у 100% детей с хроническим негеликобактерным гастритом.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения профилактических мероприятий и в качестве клинического скрининга хронического гастрита следует учитывать медико-социальный портрет больного ребёнка. Для медико-социального портрета пациентов, страдающих геликобактерным хроническим гастритом, характерно: а) средний или ниже среднего уровень образования родителей; б) низкий социальный статус

членов семьи; в) больные хроническим гастритом члены семьи и необследованные с диспепсическими жалобами и абдоминальными болями в микроокружении ребенка; г) члены семьи, не имеющие должного представления о санитарно-гигиенических нормах или пренебрегающие ими; д) возрастной период (10-14 лет); е) беспорядочный характер питания. Медико-социальный портрет ребёнка с *H.pylori*-неассоциированным хроническим гастритом отличается более высоким уровнем образования родителей, что способствует соблюдению санитарно-гигиенических норм и снижает вероятность распространения геликобактерной инфекции в семье, а также глистной и/или протозойной инвазией в анамнезе.

2. Мероприятия по профилактике возникновения и развития хронического гастрита у детей должны включать:

- проведение бесед с матерями о необходимости и пользе грудного вскармливания;

- разъяснительную работу в семьях с низким социально-экономическим и культурным уровнем родителей, о целесообразности обеспечения мер, направленных на исключение передачи инфекции с первых дней жизни ребёнка: соблюдение санитарно-гигиенических норм, повышение культуры питания, активное выявление и санация инфицированных *H.pylori* и глистно-протозойной инфекцией.

3. Диагностический поиск при хроническом гастрите должен начинаться с исключения глистно-протозойной инвазии, *H.pylori*-инфекции и только при их отсутствии дополняться проведением бактериологического исследования гастробиоптатов.

4. При выявлении расстройств продукции и содержания гликопротеинов в прикрепленном слизистом геле и эпителиальных структурах стенки желудка при хроническом гастрите у детей следует рекомендовать включение в комплексную патогенетическую терапию этого страдания препарата де-нол, улучшающего протективные свойства желудочной слизи.

5. Коррекция нарушений микробиоценоза желудка, выявленного с помощью бактериологического исследования гастробиоптатов, должна проводиться с учётом чувствительности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к антибиотикам, установленной *in vitro*.

6. Для повышения эффективности лечения хронического гастрита у детей в традиционные схемы терапии следует включать иммуномодулирующий препарат деринат и полонгированный курс препарата пробиотического действия примадофилус, а также препараты, корригирующие расстройства адаптационных реакций.

7. Схема лечения *H.pylori*-ассоциированного хронического гастрита должна включать: 1) курс эрадикационной терапии с использованием двух антибактериальных препаратов и блокатора протонной помпы омепразола или хелатного соединения – трикалия дицитратовисмута; 2) нагамицин энтерально – 100 мг 2 раза в сутки в течение 1 недели – при сочетании геликобактериоза с кандидозом желудка и/или кишечника; 3) иммуномодулятор (препарат выбора – деринат: внутримышечно 1,5% раствор препарата (5 мл), 1 раз в 48 часов, 5 инъекций); 4)

пробиотик (линекс, примадофилус: по 2 капсулы 1 раз в день в течение 4–6 недель); 5) адаптогены (иммунал: от 7 до 12 лет энтерально – по 1,5 мл 3 раза в день, от 12 лет и старше – по 2,5 мл 3 раза в день в течение 4 недель – в период клинической ремиссии) – при реакции хронического стресса и неполноценности реакции напряжения или седативные препараты растительного происхождения (ново-пассит – подбор дозы индивидуально: с начальной дозы ½ таблетки 1 раз в день перед сном в течение 2–4 недель) – при реакции острого стресса и переактивации как средства целенаправленной неспецифической терапии адаптационных нарушений; 6) поливитамины; 7) психотерапию; 8) диетотерапию.

8. Схема лечения *H.pylori*-неассоциированного хронического гастрита должна включать: 1) домперидон – по 10 мг 3 раза в сутки при симптомах желудочной диспепсии, дуоденогастрального и/или гастроэзофагального рефлюкса, гипомоторной дискинезии органов пищеварительного тракта или дротаверин – по 20 мг 1–2 раза в сутки детям 6–12 лет, по 40 мг 1–2 раза в сутки детям 13–15 лет при спастическом характере абдоминальных болей, гипермоторной дискинезии органов пищеварительного тракта; 2) маалокс или фосфалюгель, или альмагель – по 5–10 мл детям 7–10 лет, по 10–15 мл 2–3 раза в день между приёмами пищи и на ночь в течение 3–4 недель – с целью нейтрализации соляной кислоты и пептической активности желудочного сока; 3) при выявлении патогенной микрофлоры в слизистой оболочке желудка – антибактериальные препараты с учётом чувствительности патогена *in vitro* в возрастных дозировках; 4) иммуномодулятор (деринат 1,5% раствор внутримышечно по 5 мл 1 раз в день, 10 инъекций); 5) пробиотик (линекс, примадофилус по 2 капсулы 1 раз в день в течение 4 недель); 6) поливитамины в течение 3–4 недель; 7) адаптоген (иммунал – от 7 до 12 лет: по 1,5 мл 3 раза в день, от 12 лет и старше – по 2,5 мл 3 раза в день в течение 4 недель – в период клинической ремиссии) – при реакции хронического стресса и неполноценности реакции напряжения или экстракт валерианы, или экстракт Melissa, или ново-пассит – подбор дозы осуществлялся индивидуально с начальной дозы ½ таблетки 1 раз в день перед сном в течение 2–4 недель – при реакции острого стресса и переактивации, как средство целенаправленной неспецифической терапии адаптационных нарушений; 8) психотерапию; 9) диетотерапию.

9. Предлагаем для использования разработанную нами рабочую классификацию хронического гастрита у детей, которая, кроме пунктов Хьюстонской классификации хронического гастрита (1996) и традиционных функциональных признаков, а также фазы течения, содержит оценку общей резистентности больного, характеристику микробиоценоза и состояния слизеобразования слизистой оболочки желудка, наличие фовеолярной гиперплазии и фолликулярной гиперплазии в ней.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Казмирова А.А. Особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на современном этапе / А.А. Казмирова // Актуальные вопросы хирургии: сб. науч.-практ. работ. – Челябинск, 2004. – Т. 1. – Вып. 5. – С.54-57.
2. Казмирова А.А. Клинико-морфологическая характеристика хронического helicobактерного гастрита у детей, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А.А. Казмирова // Актуальные вопросы организации патологоанатомической службы, патологоанатомической диагностики и экспертизы: матер. науч.-практ. конф. заведующих патологоанатомическими отделениями лечебно-профилактических учреждений Уральского федерального округа. – Магнитогорск, 2004. – С.299-303.
3. Казачков Е.Л. Содержание и распределение гликопротеинов в эпителиоцитах желудка при хроническом *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите у детей (лектиногистохимическое исследование) / Е.Л. Казачков, А.А. Казмирова // Актуальные вопросы патологической анатомии: матер. I Всерос. науч.-практ. конф. патологоанатомов. – Орёл, 2005. – С.130-132.
4. Волосников Д.К. Некоторые особенности гастроэзофагальной рефлюксной болезни у детей с различной патологией верхнего отдела пищеварительного тракта / Д.К. Волосников, А.А. Казмирова, Н.В. Зуб // Вестн. Рос. военно-медицинской академии. – 2005. – Прил. 1(13). – С.70.
5. Казачков Е.Л. Лектиногистохимическая характеристика слизьобразующего аппарата желудка при хроническом *H.pylori*-ассоциированном гастрите у детей / Е.Л. Казачков, А.А. Казмирова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005.- Т.9, № 5 (прил. № 26). – С.26.
6. Казмирова А.А. Роль качества ингибитора протонной помпы в эрадикации при *H.pylori*-ассоциированном хроническом гастрите у детей / А.А. Казмирова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т.9, № 5 (прил. № 26). – С.26.
7. Казмирова А.А. Клиническая характеристика и патогенетические аспекты хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастродуоденита у детей / А.А. Казмирова, Е.Л. Казачков // Матер. II съезда акушеров-гинекологов и педиатров Челябинской области: сб. науч.-практ. тр.–Челябинск, 2005. – С.169-172.
8. Казмирова А.А. Микробиоценоз желудка у детей, страдающих хроническим *Helicobacter pylori*-неассоциированным гастритом / А.А. Казмирова // Актуальные проблемы медицинской науки, технологий и профессионального образования: сб. науч.-практ. тр. – Челябинск, 2005. – Т. 2. – С.75-76.
9. Казачков Е.Л. Патогенетические аспекты *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита у детей / Е.Л. Казачков, А.А. Казмирова, П.В. Целищева // Новые лабораторные технологии в диагностике и лечении заболеваний человека: матер. конф., посвящ. 25-летию Центральной научно-исследовательской лаборатории ЧелГМА. – Челябинск, 2006. – С.30-32.

10. Казачков Е.Л. Применение лектинов в гистохимии углеводов / Е.Л. Казачков, П.В. Целищева, А.А. Казимилова // Актуальные проблемы управления качеством работ по специальности гистология: матер. науч.-практ. конф. старших мед. сестер, главных лаборантов патологоанатомических учреждений Уральского Федерального округа. – Челябинск, 2006. – С.87-89.
11. Казачков Е.Л. Лектиногистохимический анализ состояния слизьобразующего аппарата желудка при функциональной диспепсии и хроническом *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите у детей / Е.Л. Казачков, А.А. Казимилова // тр. II Съезда Российского общ-ва патологоанатомов. – М., 2006. – Т.1. – С.184-186.
12. Казачков Е.Л. Патогенетические аспекты функциональной диспепсии и хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита: лектиногистохимическое исследование / Е.Л. Казачков, А.А. Казимилова // Лазерные технологии в медицине: сб. науч. работ. – Челябинск, 2006. – С.219-221.
13. Казимилова А.А. Микробиоценоз желудка при хроническом *Helicobacter pylori*- ассоциированном и эсгеликобактерном гастрите детей / А.А. Казимилова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии –2006. –Т.6, № 5 (прил. № 28). – С.105.
14. Казачков Е.Л. Значение роли некоторых факторов роста в патогенезе хронического *Helicobacter pylori*- ассоциированного гастрита у детей / Казачков Е.Л., А.А. Казимилова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2006. Т.6, № 5 (прил. № 28).- С.25.
15. Казимилова А.А. Микробиоценоз желудка при хроническом гастрите у детей / А.А. Казимилова, Д.К. Волосников, Л.И. Бахарева, Е.Н. Кандалова // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. –№ 2. – С.71-75.
16. Казимилова А.А. Полипатия у детей, страдающих хроническим гастритом / А.А. Казимилова // Матер. IV Межрегион. науч.-практ. конф. Уральского Федерального округа. – Челябинск, 2007. – С.58-60.
17. Kazachkov E. The role of epidermal and transforming grow factor- $\beta$  in genesis of chronic *Helicobacter pylori*-associated children gastritis / E. Kazachkov, A.A. Kazimirova, P.V. Tselischeva // *Virchows Archiv.* – 2007. – Vol. 451, N 2. – P.250 (PP1-117).
18. Казимилова А.А. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в регулировании плотности рецепторов некоторых факторов роста при хроническом гастрите / А.А. Казимилова, Е.Л. Казачков // Сибирский консилиум. – 2007. –Т.62, № 7. – С.42.
19. Казимилова А.А. Перераспределение рецепторов к факторам роста при хроническом *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите у детей в постэрадикационном периоде / А.А. Казимилова // Медицинская наука и образование Урала. –2008. – Т.54, № 4. –С.79-80.
20. Казимилова А.А. Полипатия у детей при хроническом *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите / А.А. Казимилова // Актуальные проблемы патолого-

анатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения: матер. Всерос. науч.-практ. патологоанатомической конф. –2008. – С.256-258.

21. Казиминова А.А. Лектиногистохимическая и бактериологическая характеристика прикрепленного слизевого геля при *Helicobacter pylori*-неассоциированном гастрите / А.А. Казиминова // Актуальные проблемы патологоанатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения: матер. Всерос. науч.-практ. патологоанатомической конф. – 2008. – С.258-260.

22. Казачков Е.Л. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки желудка у детей с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом / Е.Л. Казачков, В.Я. Глумов, А.А. Казиминова // Морфологические ведомости. – 2008. – № 1-2. – С.214-217.

23. Казачков Е.Л. Цитопротекция слизистой оболочки желудка у детей с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом: лектино- и иммуногистохимическое исследование / Е.Л. Казачков, В.Я. Глумов, А.А. Казиминова // Морфологические ведомости.- 2008. – № 1-2. – С.247-251.

24. Коваленко В.Л. Значение некоторых ростовых факторов в патогенезе хронического гастрита у детей / В.Л. Коваленко, Е.Л. Казачков, А.А. Казиминова // Архив патологии. – 2008. – Т.70, вып. 2. – С.3-5.

25. Kazachkov E.L. Lectinohistochemical research of stomach mucosa in children with helicobacter pylori-associated chronic gastritis (HPACG): before and after eradication / E.L. Kazachkov, V.L. Kovalenko, A.A. Kazimirova // Histopathology. 2008. – Vol. 53 (Suppl. 1). – №323. – P. 141.

26. Казиминова А.А. Морфологическая характеристика экстрацеллюлярного матрикса слизистой оболочки желудка у детей с хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом / А.А. Казиминова, Е.Л. Казачков // Новые технологии в здравоохранении: сб. науч. тр.- Вып. 7. – Челябинск, 2008. – С.220-221.

27. Казиминова А.А. Клинико-микробиологические и структурные основы оптимизации терапии хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита у детей / А.А. Казиминова, Е.Л. Казачков // Пермский медицинский журн. – 2009. – Т.26, № 1. – С.71-77.

28. Казиминова А.А. Структурно-функциональное состояние слизистой оболочки желудка и его микробиоценоз при хроническом гастрите у детей / А.А. Казиминова, Е.Л. Казачков // Уральский медицинский журн. – 2009. – № 4. – С.17-22.

29. Казачков Е.Л. Структурно-функциональные основы ремоделирования слизистой оболочки желудка при хроническом *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите у детей / Е.Л. Казачков, А.А. Казиминова // Уральский медицинский журн. – 2009. – № 4. – С.22-27.

30. Казачков Е.Л. Гистохимический анализ состояния слизьобразующего аппарата желудка при хроническом *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите у детей / Е.Л. Казачков, А.А. Казиминова // Актуальные вопросы патологической анатомии: матер. III съезда Российского общ-ва патологоанатомов. – Самара, 2009. – С.210-212.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИА – индекс апоптоза  
ИО – индекс обсеменённости  
ИП – индекс пролиферации  
ИФА – иммунофлюоресцентный анализ  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
СОЖ – слизистая оболочка желудка  
ФД – функциональная диспепсия  
ХГ – хронический гастрит  
ХГ Нр (+) – *H. pylori*-ассоциированный хронический гастрит  
ХГ Нр (-) – *H. pylori*-неассоциированный хронический гастрит  
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы  
ЭГДФС – эзофагогастродуоденофиброскопия  
EGF – эпидермальный фактор роста  
EGFR – рецепторы эпидермального фактора роста  
Ig – иммуноглобулины  
IL- – интерлейкин  
MMP-2 – матриксная металлопротеиназа-2  
MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9  
MUC5AC – муцин (гликопротеин) покровно-ямочного эпителия слизистой оболочки желудка  
MUC6 – муцин (гликопротеин) шеечных и глубоких отделов желёз слизистой оболочки желудка  
MUC2 – муцин (гликопротеин) бокаловидных клеток  
RGD – аргинин-гистидин-аспарагин трипептид  
TGF $\beta$  – трансформирующий фактор роста- $\beta$   
TGF $\beta$  – рецепторы трансформирующего фактора роста- $\beta$   
TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1  
TNF-  $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии**

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)