

*На правах рукописи*

ШИНКАРИК  
Ольга Владимировна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ  
ГАСТРОДУОДЕНИТОВ У ДЕТЕЙ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ  
ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.09 — педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь 2009

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор Аверьянова Наталья Ивановна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор **Иллек Ян Юрьевич** (ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия Росздрава»)

кандидат медицинских наук, доцент **Яковлева Ольга Павловна** (ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера Росздрава»)

**Ведущая организация:**

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава»

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2009 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 614990 г. Пермь, ул. Куйбышева, 39.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 614000 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

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

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**В.В.Щекотов**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В настоящее время в структуре хронических заболеваний органов пищеварения у детей одно из первых мест занимают неэрозивные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, гастродуоденит).

Внедрение в педиатрическую практику современных методов диагностики заболеваний гастродуоденальной области позволило улучшить их распознавание на ранних этапах развития болезни, в то же время, кратковременные периоды клинической ремиссии при многократных рецидивах болезни свидетельствуют о низком качестве лечения и реабилитации больных (Л.Н. Малямова с соавт., 2002), а отсутствие строгой корреляции между клинической симптоматикой и морфологической картиной гастрита создает трудности в тактике ведения больных (М.А. Осадчук с соавт., 2002).

В настоящее время, как морфологами, так и клиницистами признается, что диагноз хронического гастрита и хронического гастродуоденита, прежде всего, морфологически, основу которых составляют воспалительный и дисрегенераторный процессы; при этом выявляются нарушения нормальной структуры слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (Л.И. Аруин с соавт., 1993; В.Ф. Приворотский с соавт., 2003).

Известно, что патогенез хронического гастрита и морфологические изменения СОЖ имеют свои особенности для разных форм гастрита (О.Н. Минушкин с соавт., 2003). Общеизвестно, что в детском возрасте наиболее часто встречается *Helicobacter pylori* – ассоциированный гастрит, однако внимание исследователей в последнее время привлекает и «негеликобактерный» гастрит, в частности НПВП-гастропатия (одна из разновидностей химического гастрита, типа С) – повреждение слизистой оболочки желудка, вызванное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Нестероидные противовоспалительные препараты относятся к числу наиболее распространенных лекарственных средств, назначаемых для лечения различных заболеваний, в частности, для купирования гипертермии, в том числе, в детском возрасте (Hawkey et al., 2001). По данным В.Н. Дроздова (2005), прием НПВП приводит к развитию острого гастрита через неделю после начала лечения практически в 100% случаев.

Реактивная гастропатия, развивающаяся вследствие дуодено-гастрального рефлюкса или употребления пациентом НПВП, является вторым наиболее распространенным гистологическим диагнозом, устанавливаемым при проведении биопсии желудка (Owen et al., 2003).

Учитывая многогранность этиопатогенетических механизмов повреждения СОЖ и недостаточную эффективность медикаментозной терапии, совершенствование методов лечения этой патологии остается актуальной проблемой.

Минеральные воды традиционно используются в терапии гастродуоденальной патологией (Р.Н. Ямолдинов, Л.С. Мякишева, 2002;

Р.М. Филимонов Р.М., 2005). Пермский край является одним из богатейших по запасам МВ. Широко известен курорт «Ключи», который функционирует с 1826 года. Одним из лечебных факторов курорта является питьевая МВ, которая относится к группе сульфатно-магниево-кальциевых вод, что позволяет использовать ее при заболеваниях ЖКТ. При этом, глубоких клинико-экспериментальных исследований по изучению ее эффективности при заболевании желудка у детей не проводилось.

**Цель исследования:** изучить современные клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита у детей Пермского края и оценить эффективность питьевой бальнеотерапии минеральной водой «Ключи» в эксперименте и клинике.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать факторы риска и изучить современные особенности клинического течения хронических гастродуоденитов в детском возрасте и дать их гистологическую характеристику.
2. Разработать экспериментальную модель хронического гастрита; изучить экспрессию факторов апоптоза, клеточной пролиферации и секрецию муцина клетками СОЖ иммуногистохимическими методами.
3. Используя гистологические и иммуногистохимические методики, оценить эффективность терапии МВ «Ключи» у животных с экспериментальным гастритом.
4. Используя метод «острой» рН-метрии, подобрать оптимальные дозы и температурный режим приёма минеральной воды «Ключи» у детей; оценить эффективность курсовой терапии МВ «Ключи» у детей с хроническим гастродуоденитом.

**Научная новизна исследования.**

Определены современные тенденции клинического течения хронического гастродуоденита в детском возрасте. На основании результатов гистологического исследования показано, что у пациентов с клинической симптоматикой хронического гастродуоденита и отсутствием выявления *Helicobacter pylori* в биоптатах СОЖ определяются гистологические признаки, характерные для НПВП-гастропатии.

Разработана экспериментальная модель химического гастрита (НПВП-гастропатии), позволяющая более детально изучить характер поражения СОЖ при приеме НПВП. В условиях эксперимента показана роль нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии поражения слизистой оболочки желудка. Установлено, что у животных с химическим гастритом, обусловленным приемом НПВП, отмечается достоверное увеличение средних показателей толщины слизистой оболочки желудка за счет увеличения ширины мышечной пластинки СОЖ и статистически достоверное увеличение числа

обкладочных клеток в эпителии желез. Выявлена активация процессов апоптоза, аномальная пролиферация эпителиоцитов в желудочных ямках и аномальная секреция муцина MUC 5AC в эпителии желез.

Впервые при проведении экспериментальных исследований выявлено, что включение МВ «Ключи» в терапию животных с НПВП-гастропатией способствует более быстрой регрессии проявлений химического гастрита.

Разработан и научно обоснован оптимальный способ применения МВ «Ключи» у детей, страдающих хроническими гастродуоденитами. Установлено, что использование в комплексной терапии хронического гастрита МВ «Ключи» позволяет улучшить качество и сроки наступления ремиссии у детей, способствует более быстрой нормализации лабораторных показателей.

### **Практическая значимость исследования.**

Установлено, что хронический геликобактер-неассоциированный гастрит у детей имеет гистологические признаки НПВП-гастропатии, что требует от педиатров строгой обоснованности, контроля и соблюдения правил этих препаратов.

Установленный в экспериментальных и клинических условиях терапевтический эффект МВ «Ключи» в отношении патологии СОЖ научно обосновал целесообразность включения МВ «Ключи» в программу лечения детей с хроническими гастродуоденитами.

Разработанная модель экспериментальной НПВП-гастропатии может быть использована для апробации новых методов лечения хронической воспалительной патологии СОЖ.

Полученные результаты, свидетельствующие о роли процессов клеточной пролиферации и апоптоза в развитии НПВП-индуцированного поражения СОЖ, позволяют, в целом расширить представление о механизмах патогенеза хронического гастрита и обозначить перспективные направления патогенетической терапии данной патологии.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. В детском возрасте в развитии и прогрессировании хронического поражения слизистой оболочки желудка существенную роль играют как наследственные, так и экзогенно обусловленные факторы, в том числе частые острые респираторные инфекции, требующие назначения антибиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. При гистологическом исследовании образцов слизистой оболочки желудка у детей с геликобактер-неассоциированным ХГД (по данным ИФА и хелик-теста) достоверно чаще встречаются характерные для химического гастрита.
2. Применение в эксперименте минеральной воды «Ключи» в качестве компонента патогенетической терапии гастрита способствует более быстрой регрессии проявлений заболевания, что подтверждается ре-

зультатами гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов исследования.

3. Включение в комплексную терапию детей с хроническими гастроуденитами минеральной воды «Ключи» позволяет существенно улучшить качество и сроки наступления ремиссии у пациентов.

### **Внедрение в практику.**

Результаты работы внедрены в клиническую практику курорта «Ключи», отделений гастроэнтерологии, аллергологии и иммунологии МУЗ ГДКБ № 1, соматического отделения МУЗ ГДКБ им. Пичугина; учебную программу кафедры пропедевтики детских болезней, факультетской педиатрии и сестринского дела в педиатрии и кафедры педиатрии ФПК и ППС ГОУ ВПО ПГМА им. академика Е.А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

### **Степень личного участия.**

Автором самостоятельно проводилось планирование, организация и проведение исследований. Самостоятельное клиническое обследование и наблюдение за больными, выполнении методики «острой» рН-метрии с целью определения оптимальных доз минеральной воды «Ключи» для лечения детей с хроническим гастроуденитом. (свидетельство на интеллектуальный продукт под названием «Способ лечения гастроуденитов у детей» № 73200600053). Также автором проводилась разработка экспериментальной модели химического гастрита («Способ моделирования химического гастрита в эксперименте», заявка на патент №2009120845 от 01.06.2009 г.) Была выполнена статистическая обработка результатов, подготовка публикаций по теме диссертации.

### **Апробация работы.**

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на Республиканской конференции с международным участием, посвященной 85-летию первой на западном Урале клиники детских болезней: «III Пичугинские чтения» (Пермь, 2007); Республиканская конференция «Теоретические и практические аспекты бальнеофизиотерапии» (Ключи, 2007); Научной сессии ПГМА, Секция «Актуальные вопросы педиатрии» (Пермь, 2009). Апробация диссертации проведена на совместном заседании научного координационного совета по педиатрии и кафедр: педиатрии ФПК и ППС, детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, пропедевтики детских болезней, факультетской педиатрии и сестринского дела в педиатрии ГОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава» 28. 09.09.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 1 в ВАК рецензируемом журнале.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы,

который содержит 163 наименования работ, в том числе 84 отечественных и 79 зарубежных автора. Работа иллюстрирована – 27 таблицами, 39 рисунками и 2 клиническими примерами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования.

Обследовано на базе гастроэнтерологического отделения МУЗ ДГКБ№1 г. Перми 108 детей с хроническим гастродуоденитом не ассоциированным с *Helicobacter pylori* в возрасте от 6 до 16 лет, из них 56 девочек и 52 мальчика, средний возраст детей  $13,04 \pm 2,3$  лет.

Пациентам проведено полное клинико-лабораторное обследование, включая изучение анамнеза. Проанализированы жалобы, характер начала заболевания, наличие сопутствующей патологии, как со стороны ЖКТ, так и со стороны других систем. Оценен общий статус детей с выявлением симптомов, характерных для поражения ЖКТ. Проведено эндоскопическое исследование слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, у 48 детей при проведении эндоскопии взята биопсия из фундального и антрального отделов желудка, определена кислотность (рН) желудочного сока, наличие *Helicobacter pylori* определено методом ИФА и хелик-теста.

С целью воспроизведения в эксперименте хронической НПВП-гастропатии и для проведения экспериментальной терапии использовано 90 животных – беспородных белых крыс (самцов и самок) четырехмесячного возраста, с массой тела 150-200 г, содержащихся в стандартных условиях экспериментально-биологической клиники (вивария). Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. N 755) и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г. на базе ЦНИЛ ГОУ ВПО «ПГМА имени академика Е.А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», имеющего разрешение на работу с экспериментальными животными.

Проведены гистологические исследования (окраска гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, метиленовым синим с целью визуализации микробных тел *Helicobacter pylori*), альциановым синим (визуализация муцина). Для оценки состояния слизистой оболочки желудка использованы: иммуногистохимические (иммуногистохимическое выявление муцина MUS 5AC, регуляторного протеина Ki-67 в ядрах эпителиоцитов СОЖ, проапоптотического протеина Fas Ligand) и морфометрические методы.

## Дизайн исследования. Программа лечения.

### 1. Пациенты и методы клинического исследования

Исследование имело параллельный дизайн, было простым, открытым, контролируемым. В соответствии с поставленной целью и задачами исследования дети с ХГД не ассоциированным с *Helicobacter pylori*, в зависимости от схемы терапии были разделены на 2 группы:

1 группу (основная) - 70 больных, которые получали комплексное лечение с применением минеральной воды «Ключи» и базисной терапии, которая включала в себя антацидный препарат и по показаниям мотилиум и седативные препараты.

2-ая группа (сравнения) состояла из 38 пациентов, которым была назначена только базисная терапия.

Критериями включения в исследование были: характер эндоскопических изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (отсутствие эрозивно-язвенных изменений), рН желудочного сока, необнаружение *Helicobacter pylori*, при обследовании больных методом ИФА и проведении хелик-теста.

Формирование групп проводилось с применением случайной выборки и типологически – методом уравновешенных групп с учетом возраста, пола, тяжести заболевания ( $p > 0,05$ ). Была разработана оптимальная схема приема минеральной воды «Ключи» (дозы, температурный режим, время приема) при помощи метода «острой» рН-метрии. Затем оценена эффективность МВ при курсовой терапии детей с хроническим гастродуоденитом.

Лечебно-столовая минеральная вода «Ключи» относится к сульфатно-магниево-кальциевой группе минеральных вод, по составу близка к минеральным водам «Смирновская», «Нафтуся», «Варзи-Ятчи», имеет малую степень минерализации 2,62 мг/дм куб, рН-7,62. В основном ионном составе превалирует сульфат-ионы, катионы кальция и магния. Содержание катионов кальция и магния – 9,4 мг/дм куб, кроме того в ней обнаружено наличие ортоборной и метакремниевой кислот.

### 2. Экспериментальные методы. Дизайн экспериментального исследования.

Проведена терапия минеральной водой «Ключи» белых крыс, у которых была сформирована экспериментальная НПВП-гастропатия. НПВП-гастропатию моделировали путем перорального введения нелинейным белым крысам в течение 21 дня за 1 ч до кормления 1 раз в сутки смеси 200 мкл 5% раствора аскорбиновой кислоты и нестероидного противовоспалительного препарата: «Кеторол®» из расчета 5 мг/кг или «Найз®» из расчета 20 мг/кг массы тела. В целом – не более 2,0 мл жидкости, так как, согласно физиологическим нормам, животному можно вводить раствор в объеме, не превышающем 1% массы тела (Sharp, La Regina, 1998).

Для проведения исследования были сформированы следующие экспериментальные группы:



I – контрольная группа – интактные животные, в течение всего эксперимента находящиеся в стандартных условиях экспериментально-биологической клиники (вивария) и получавшие стандартный рацион, n=10;

II – животные, получавшие в течение 21 дня per os смесь 5% раствора аскорбиновой кислоты с нестероидным противовоспалительным препаратом «Найз®» (действующее вещество – нимесулид), n=40;

III – животные, получавшие в течение 21 дня per os смесь 5% раствора аскорбиновой кислоты с нестероидным противовоспалительным препаратом «Кеторол®» (действующее вещество – кеторолак), n=40;

В ходе эксперимента у животных II и III группы был сформирован химический гастрит. Гистологическая картина экспериментального гастрита у крыс II и III группы достоверно не отличалась, поэтому обе модели были использованы для оценки экспериментальной терапии, которая была проведена по 3 схемам: алмагель 14 дней, алмагель и МВ «Ключи» - 14 дней, алмагель и МВ «Ключи» -21 день.

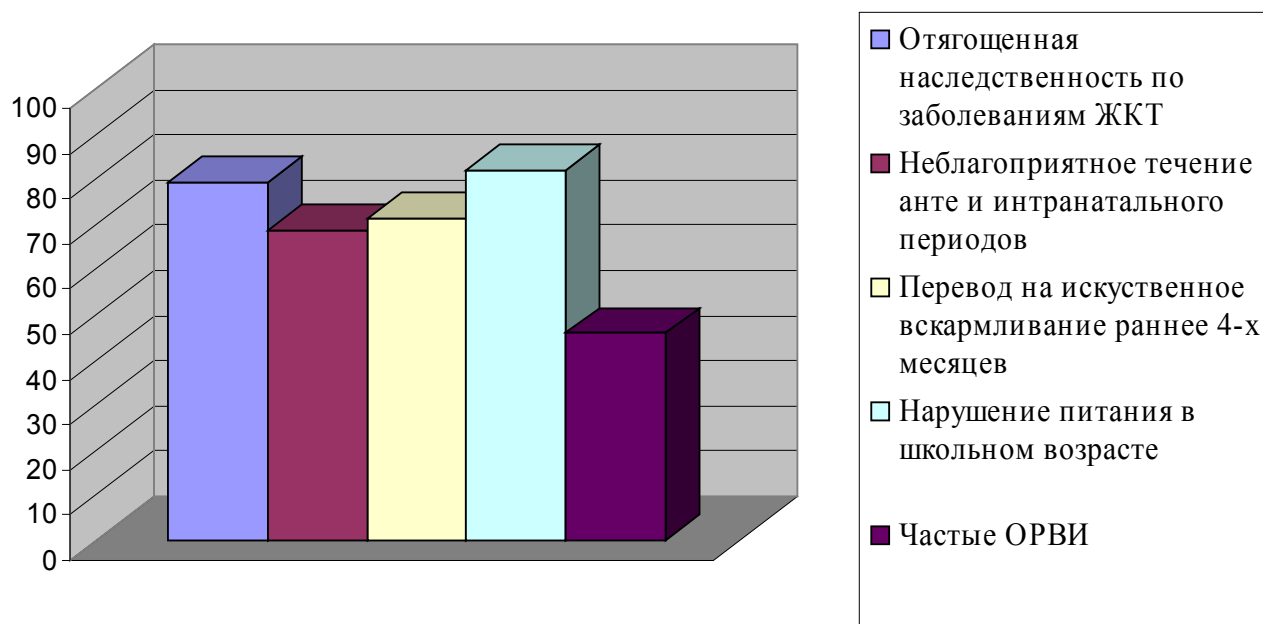
#### **Статистическая обработка материалов исследования.**

Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке с применением программы Microsoft Excel и программного пакета Biostat. При проведении статистической обработки результатов исследований вычисляли среднее арифметическое и стандартную ошибку среднего. Сравнение между собой двух выборок проводили при помощи критерия Стьюдента в клинических исследованиях и при помощи критерия Манна-Уитни в экспериментальных исследованиях. За критический уровень значимости выявленных различий принимали  $p < 0,05$ .

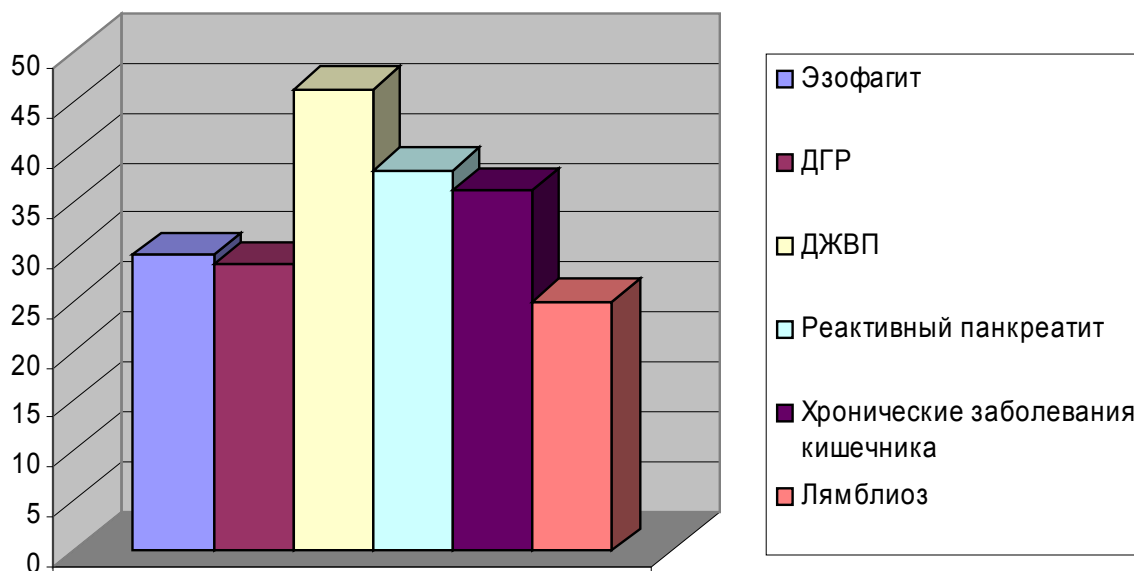
### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате изучения анамнеза детей с хроническим гастродуоденитом установлено, что в настоящее время ведущими факторами риска в возникновении хронического гастродуоденита у детей являются отягощенная наследственность по гастроэнтерологическим заболеваниям, неблагоприятное течение антенатального и интранатального периодов развития, раннее искусственное вскармливание, нерациональное питание в школьном возрасте (рис.1), частые респираторные заболевания, требующие назначения жаропонижающих препаратов (НПВП) (рис.3).

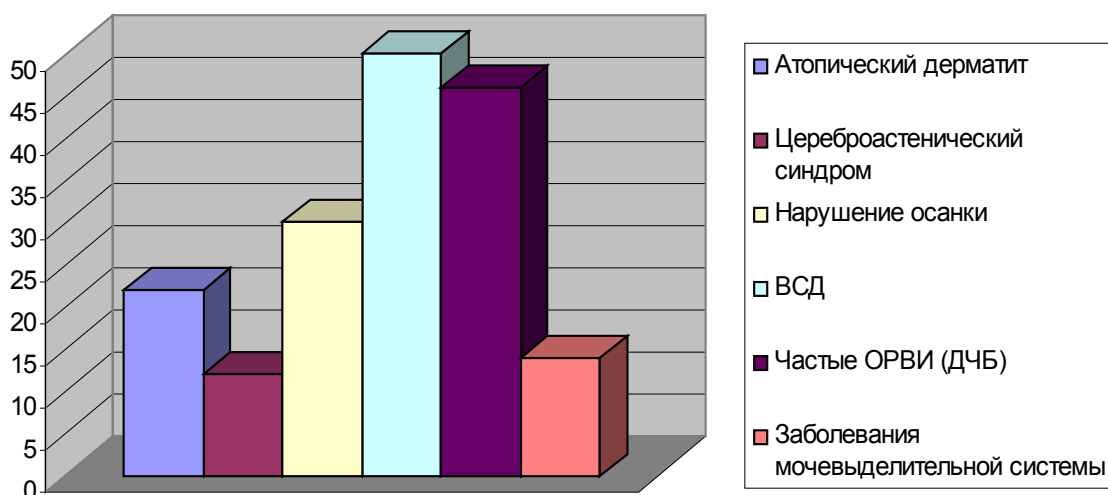
Основной сопутствующей патологией со стороны ЖКТ у детей с ХГД является ДЖВП встречающаяся у 46,3%, реактивный панкреатит – 38,2%, хронические заболевания кишечника – 36,1%, дуодено-гастральный рефлюкс -28,7%.(рис.2) Наряду с поражением органов пищеварения у детей с гастродуоденитом выявлялись сопутствующие заболевания других органов и систем, среди которых преобладали ВСД у 50%, атопический дерматит – 22,2 %, частые ОРВИ у 46,2%, нарушение осанки у 35,1%. (рис.3)



**Рис.1. Факторы риска формирования хронического гастродуоденита (%)**



**Рис.2. Наиболее часто встречающаяся сопутствующая патология (%)**



**Рис.3. Наиболее часто встречающаяся сопутствующая патология, не связанная с поражением органов пищеварения (%)**

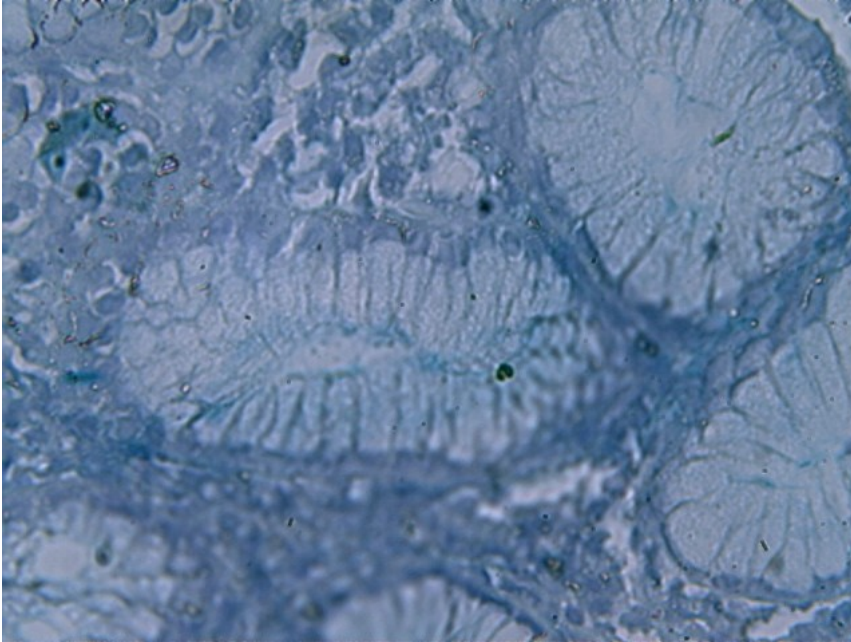
Хронический гастродуоденит у находящихся под наблюдением детей в большинстве случаев характеризовался рецидивирующим течением, прогрессированием основных симптомов заболевания, вовлечением в патологический процесс сопряженных органов пищеварения. Основными клиническими проявлениями гастродуоденита были абдоминальный болевой синдром с локализацией болей в эпигастральной и пилорoduоденальной областях, диспепсический и астеновегетативный синдромы. Наряду с этим у подавляющего большинства детей выявлялись симптомы микронутриентной недостаточности: бледность и сухость кожи, ангулярный стоматит, хейлит, повышенная ломкость ногтей и волос, поперечная и продольная исчерченность ногтей, общая слабость, снижение аппетита, быстрая утомляемость. По результатам pH-метрии установлено, что хронический гастродуоденит у детей сопровождается повышением кислотообразующей функции желудка в 33,4% случаев.

С целью объективной оценки изменений слизистой оболочки желудка проведено гистологическое и гистохимическое исследование гастробиоптатов, полученных от 48 детей с эндоскопически подтвержденным диагнозом хронического гастрита (гастродуоденита), полученных при проведении эндоскопического исследования из антрального и фундального отделов желудка.

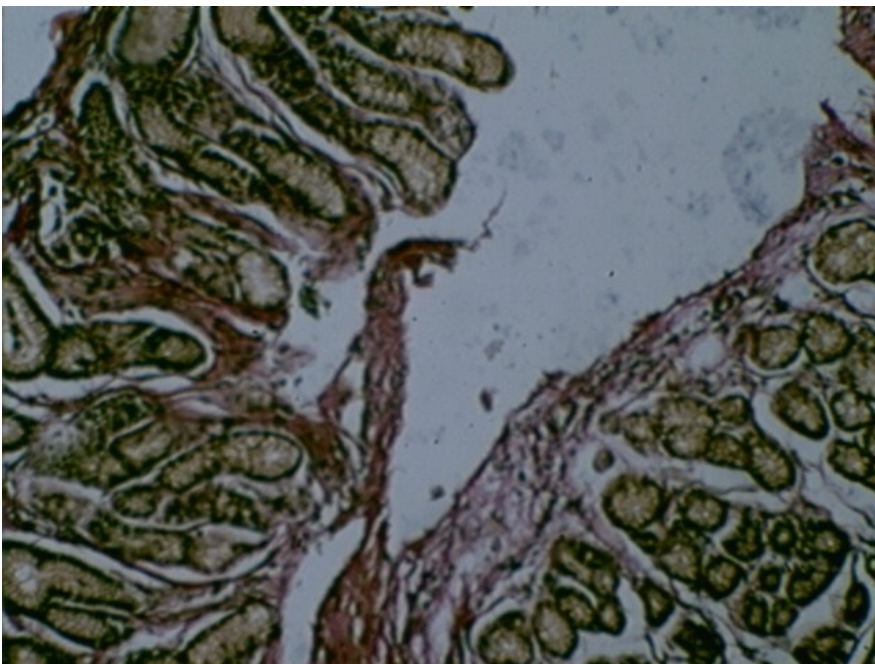
При проведении гистологического исследования обращали внимание на наличие дистрофических изменений покровно-ямочного эпителия, в том числе – гиперхромия и увеличение размеров ядер эпителиальных клеток, наличие участков некроза или десквамации эпителиальных клеток с поверхности слизистой, расширение капилляров собственной пластинки слизистой оболочки, гипертрофию гладкомышечных элементов, характер секреции муцина эпителиальными клетками СОЖ, наличие и выраженность

воспалительной инфильтрации в собственной пластинке слизистой оболочки желудка, выявление в биоптатах *Helicobacter pylori*.

У 77,1 % пациентов при проведении микроскопического исследования препаратов образцов СОЖ достоверно чаще встречались гистологические признаки, так или иначе характерные для НПВП-гастропатии.: отсутствие воспаления, выявление муцина в цитоплазме, фиброзные изменения собственной пластинки СОЖ (рис.4,5).

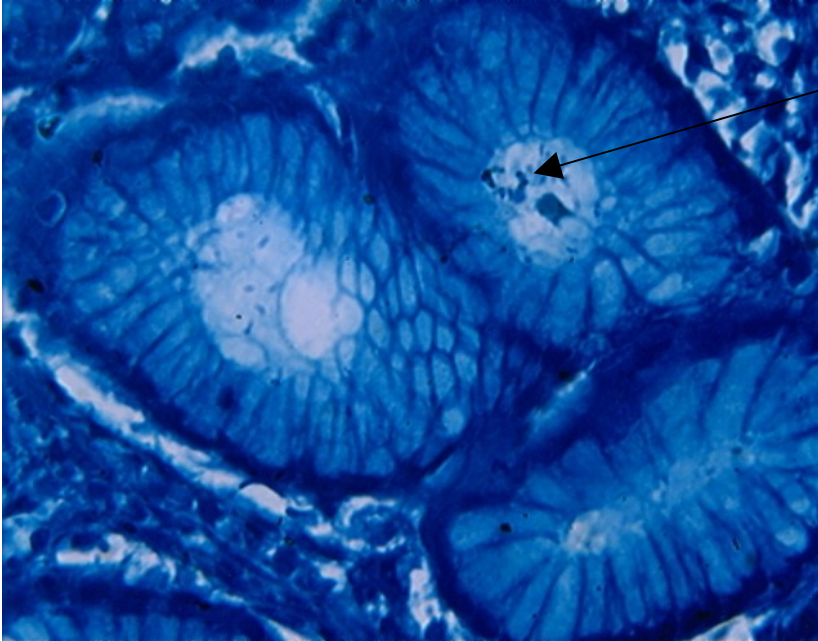


**Рис. 4. Муцин в цитоплазме эпителиоцитов желудочных желез у пациента отсутствием в гистологических образцах микробных тел *Helicobacter pylori*. Окраска альциановым синим x 600.**



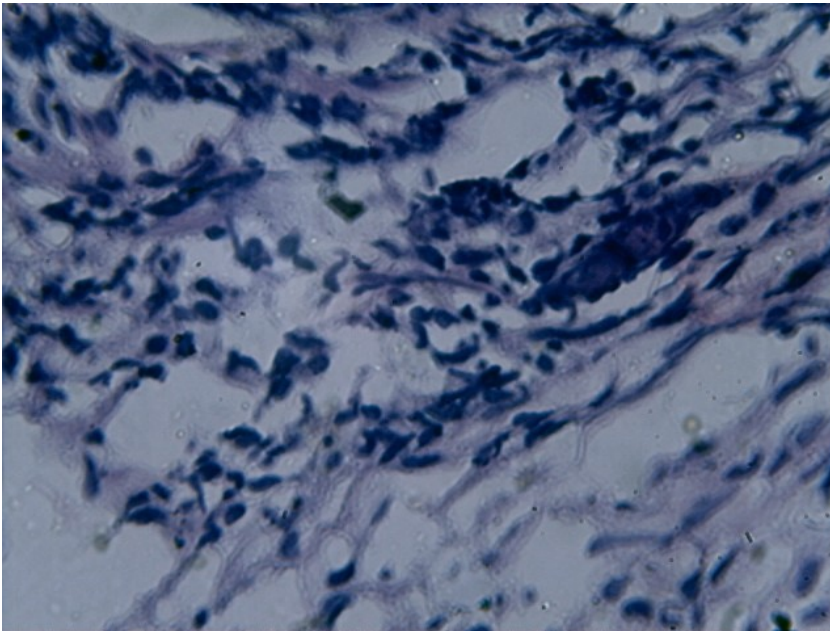
**Рис. 5. Фиброзные изменения собственной пластинки СОЖ у пациента с отсутствием *Helicobacter pylori* в гистологических образцах. Окраска пикрофуксином по ван Гизону x 150.**

У 22,9 % обследованных детей, несмотря на то, что лабораторными методами (ИФА и хелик-тест) *Helicobacter pylori* не был выявлен, и больные считались НР-негативными, при проведении гистологического исследования образцов СОЖ обнаружено наличие микробных тел *Helicobacter pylori* .(рис.6)



**Рис.6. Микробные тела *Helicobacter pylori* в просвете желез СОЖ пациента с ХГД. Окраска метиленовым синим x 600**

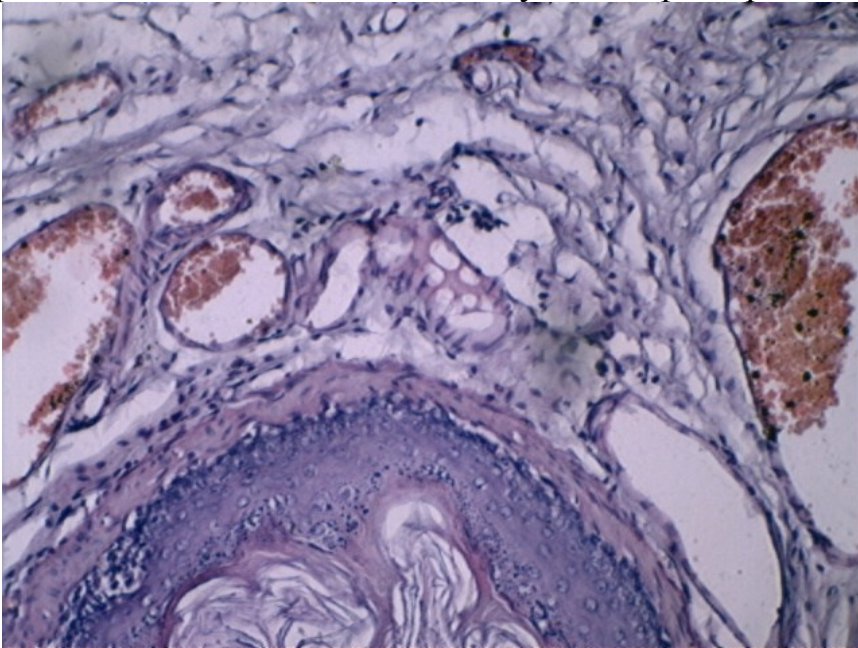
В этих биоптатах с достоверно большей частотой выявлялись гистологические признаки гастрита типа В, такие как выраженная воспалительная инфильтрация (рис.7), а также гиперсекреция муцина клетками покровно-ямочного эпителия.



**Рис.7. Воспалительная инфильтрация собственной пластинки СОЖ у пациента с выявлением в гистологических образцах *Helicobacter pylori*. Окраска гематоксилином и эозином x 600**

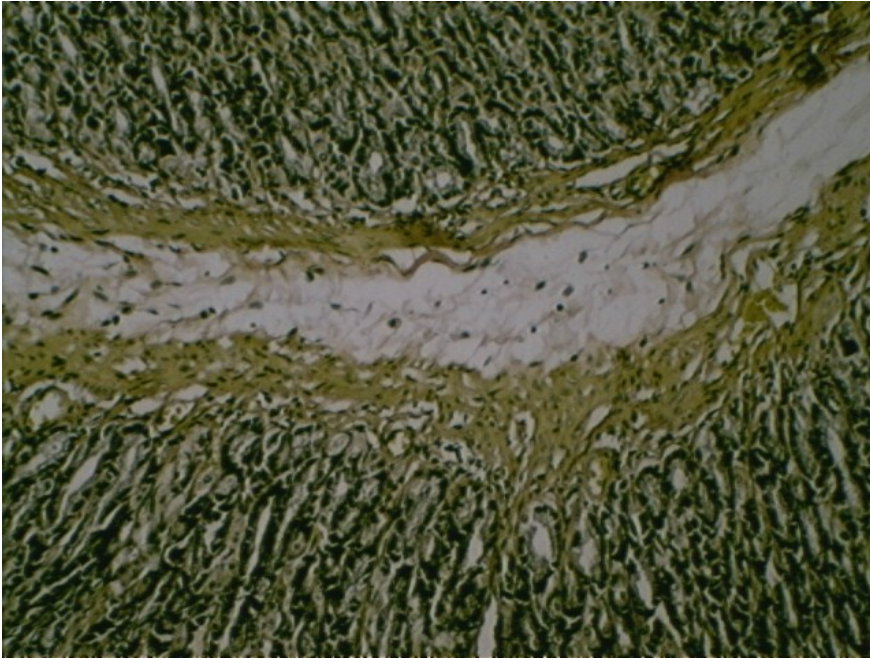
Учитывая гистологическую картину изменений СОЖ, характерную для НПВП-гастропатии, а также тот факт, что при исследовании анамнеза пациентов с ХГД мы выявили большую частоту применения НПВП с целью купирования гипертермии, мы сочли возможным для оценки эффективности МВ «Ключи» использовать модель НПВП-гастропатии, в связи с чем, нами были проведены экспериментальные исследования по моделированию хронического гастрита и доклинической апробации МВ «Ключи».

По оригинальной методике был разработан способ моделирования химического гастрита, обусловленного приемом НПВП. По результатам экспериментальных исследований установлено, что в обеих группах животных, получавших Кеторол в дозе 5 мг/кг (II группа) и Найз из расчета 20 мг/кг (III группа) в течение 21 дня перорально, мы наблюдали развитие химического гастрита, а именно одной из его наиболее часто встречающихся форм – так называемой НПВП-гастропатии. При этом в слизистой оболочке желудка отмечались патоморфологические изменения, типичные для данной формы гастрита и идентичные гистологическим признакам поражения СОЖ, наблюдаемым в клинике. У экспериментальных животных с НПВП-гастропатией в СОЖ выявлялись сосудистые расстройства (рис.8)

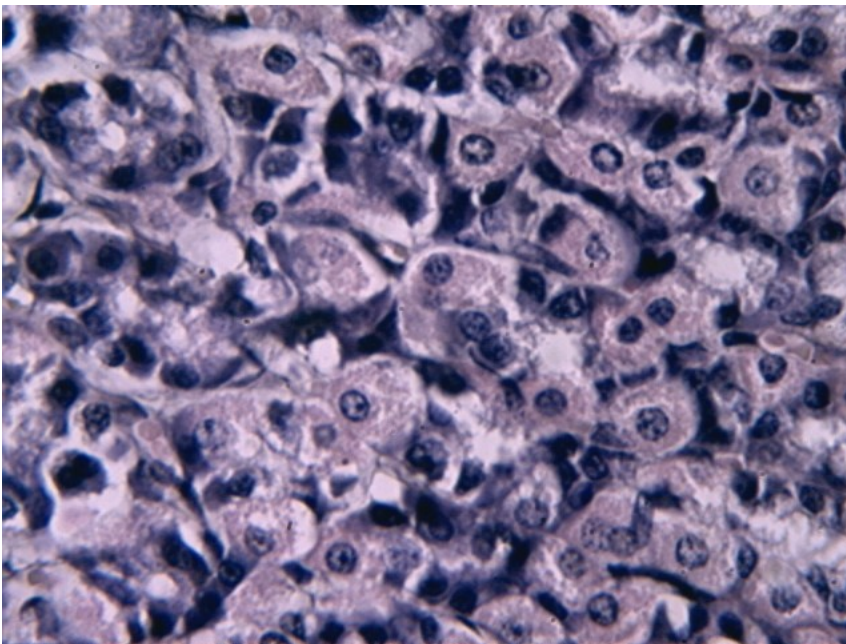


**Рис.8. Полнокровие сосудов подслизистой оболочки в стенке безжелезистой части желудка крысы с НПВП-гастропатией. Окраска гематоксилином и эозином.**

В железистой части отмечались дистрофические изменения ямочного эпителия, увеличение количества париетальных клеток в дне желез фундального и кардиального отделов, появление в собственной пластинке слизистой оболочки большого количества гладких миоцитов, ее отек, краевое стояние лейкоцитов в просвете сосудов, гипертрофия мышечной пластинки слизистой оболочки (рис.9).



**Рис.9. Гипертрофия мышечной пластинки в складке слизистой оболочки пилорического отдела желудка крысы с НПВП-гастропатией (на рисунке обозначена стрелкой). Окраска пикрофуксином по ван Гизону x 150.**



**Рис.10. Большое количество обкладочных клеток, главные клетки в железах фундального отдела желудка крысы с НПВП-гастропатией; железистые клетки не определяются. Окраска гематоксилином и эозином x 600.**

При проведении морфометрических исследований выявлено, что у животных отмечалось достоверное увеличение средних показателей толщины слизистой оболочки желудка за счет увеличения ширины мышечной пластинки СОЖ и статистически достоверное увеличение числа обкладочных клеток в

эпителии желез. Иммуногистохимические исследования выявили активацию процессов апоптоза, аномальную пролиферацию эпителиоцитов в желудочных ямках и аномальную секрецию муцина MUC 5AC в эпителии желез.

На основании полученных результатов, мы посчитали возможным провести дальнейшие исследования (оценка эффективности лечения) с обеими экспериментальными группами животных, поскольку морфологические и иммуногистохимические исследования выявили одинаковые закономерности: аномальную пролиферацию ямочных эпителиоцитов, нарушение зонального распределения MUC5AC, активацию процессов апоптоза.

Следующий этап работы заключался в изучении эффективности терапии НПВП-гастропатии у экспериментальных животных с применением МВ «Ключи». С этой целью были использованы три схемы терапии:

1. Только альмагель в течение 14 дней.
2. Альмагель в сочетании с МВ «Ключи» в течение 14 дней.
3. Альмагель в сочетании с МВ «Ключи» в течение 21 дня.

Установлено, что после проведенной терапии, патологические изменения слизистой оболочки желудка в наименьшей степени сохранялись у животных, получающих Альмагель и МВ «Ключи» в течение 21 дня. У животных этой группы выявлена нормализация гистологической картины СОЖ, нормализация процессов апоптоза (табл. 1) и клеточной пролиферации (табл.2), а так же восстановление нормальной схемы зонального распределения муцинов.

**Таблица 1**

**Индекс апоптоза в ямочном эпителии СОЖ, определяемый на основании выраженности экспрессии проапоптотического протеина Fas Ligand**

<b>Экспериментальные группы</b>	<b>Индекс апоптоза (IAPT), %</b>
Контрольная группа (интактные животные) n=10	4,52±0,38
Животные с химическим (Найз) - гастритом n=10	15,86±2,58*
Животные с химическим (Кеторол) гастритом n=10	18,52±1,76*
Терапия - только алмагель 14 дней (n=20)	11,86±0,54*
После комбинированной терапии (алмагель + мин. вода) 14 дней (n=20)	9,53±0,28*
После Комбинированной терапии (алмагель + мин. вода) 21 день (n=20)	5,78±0,67

\*p<0,05 по сравнению с контролем



Таблица 2

**Индекс пролиферации в эпителии СОЖ, определяемый на основании выраженности экспрессии регуляторного протеина Ki-67**

Экспериментальные группы	Индекс пролиферации (ИП), %
Контрольная группа (интактные животные) n=10	12,34±1,16
Животные с химическим (Найз) гастритом n=10	29,54±2,46*
Животные с химическим (Кеторол) гастритом n=10	32,53±1,89*
Терапия - только алмагель 14 дней (n=20)	19,55±2,38*
После комбинированной терапии (алмагель + мин. вода) 14 дней (n=20)	13,46±1,51
После Комбинированной терапии (алмагель + мин. вода) 21 день (n=20)	11,34±1,15

\*p<0,05 по сравнению с контролем

После получения экспериментального подтверждения эффективности МВ «Ключи» при лечении гастритов и определения оптимальной продолжительности терапии мы продолжили клинические исследования.

Ранее глубоких научных исследований по обоснованию схем терапии и изучению эффективности МВ «Ключи» при гастродуоденальной патологии у детей не проводилось, а применялась она имперически, поэтому, несмотря на имеющиеся в литературе сведения о схемах использования минеральных вод при патологии ЖКТ, мы провели работу по подбору оптимальной схемы назначения МВ «Ключи» детям с гастродуоденальной патологией.

Подбор оптимальной дозы МВ «Ключи» проводился исходя из соображений, что рекомендуемая доза для однократного приема МВ составляет 3-3,2 мл/кг массы тела (Методические рекомендации, СПб, 2006). В результате проведенных клинических испытаний («острой» рН-метрии) было установлено, что наибольший ощелачивающий эффект МВ «Ключи» достигается при приеме воды в дозировке 5 мл/кг, поэтому мы сочли данную дозировку оптимальной (табл.3)

Таблица 3

**Влияние однократного приема МВ «Ключи» в различных дозах на показатели рН в базальную фазу в теле желудка при температуре 37°С**

Режим приема	Доза			
	1мл/кг n=6	3 мл/кг n=14	5 мл/кг n=16	p
Макс. Уров. рН тела	Нет реакции	2,76±0,18	6,48±0,22	p<0,01
Время ответа (мин)	Нет реакции	6,2±1,78	17±3,5	p<0,01

Следующим этапом нашей работы стал подбор оптимального температурного режима. С этой целью нами было изучено действие МВ «Ключи» на показатели pH-метрии после однократного приема воды в дозе 5мл/кг при различных температурах..

Наибольшие цифры максимального уровня pH, ΔpH, (т.е. наиболее выраженный ощелачивающий эффект) отмечены при приеме МВ «Ключи» при температуре 37°C в дозе 5 мл/кг массы тела, что позволило считать данный режим оптимальным для лечения детей с сохранной и умеренно повышенной кислотностью желудка (табл. 4).

**Таблица 4**

**Влияние однократного приема МВ «Ключи» дозе 5мл/кг на показатели pH желудочного сока при различных температурах**

Режим приема	Температура			
	23°C n=14 (1гр.)	37°C n=16 (2гр.)	45°C n=12 (3гр.)	p
Макс. Уров. pH тела	3,06±0,15	6,48±0,22	6,2±0,14	p <sup>1/2</sup> <0,01 p <sup>1/3</sup> <0,01
ΔpH	1,3±0,12	4,9±0,18	4,7±0,14	p <sup>2/3</sup> >0,1 p <sup>1/2</sup> <0,01 p <sup>1/3</sup> <0,01
Время ответа (мин)	9,1±3,43	17±3,5	18,9±3,1	p <sup>2/3</sup> >0,05 p <sup>1/2</sup> <0,01 p <sup>1/3</sup> <0,01
Макс. Уров.pH антр. отдела	7,0	7,5	7,34	p <sup>2/3</sup> >0,05 p <sup>1/2</sup> <0,01 p <sup>1/3</sup> <0,01 p <sup>2/3</sup> >0,05

Согласно полученным данным общее время повышения pH в теле желудка составило 17 минут, что несколько ниже данных, полученных Р.Н. Ямолдиновым (2003), согласно которым длительность нормализации уровня pH в теле желудка у детей при приеме Увимской МВ составляет 21,6 мин.

Кроме того, после однократного приема МВ «Ключи» выявлено существенное увеличение базального уровня pH в антральном отделе, что также наиболее выражено при приеме МВ при температуре 37°C, в дозе 5 мл/кг массы

тела, что имеет исключительно важное клиническое значение, так как при ощелачивании антрального отдела так же, как и двенадцатиперстной кишки, уменьшается кислотнo-пептическая агрессия и создаются благоприятные условия для улучшения трофики и репаративных процессов.

Согласно представленным результатам, при однократном приеме МВ «Ключи» при температурном режиме 37°C уровень рН после приема воды практически возвращается к исходному уровню, что подтверждает изложенные выше данные о целесообразности применения МВ «Ключи» у детей с ХГД.

Таким образом, по результатам исследования воздействия МВ на динамику уровня рН желудочного секрета путем метода «острых наблюдений» (однократное введение воды в дозе 5 мл/кг при различных температурных режимах) доказано, что оптимальным режимом приема МВ «Ключи» при нормацидном и умеренном гиперацидном состоянии желудка следует считать температуру 37°C, дозу 5 мл/кг и время – за 20 мин. до приема пищи.

Вышеизложенное позволило обосновать схему курсового применения МВ «Ключи» у детей с хроническими гастродуоденитами с сохранной и повышенной кислотообразующей функцией.

Все дети были распределены на 2 группы:

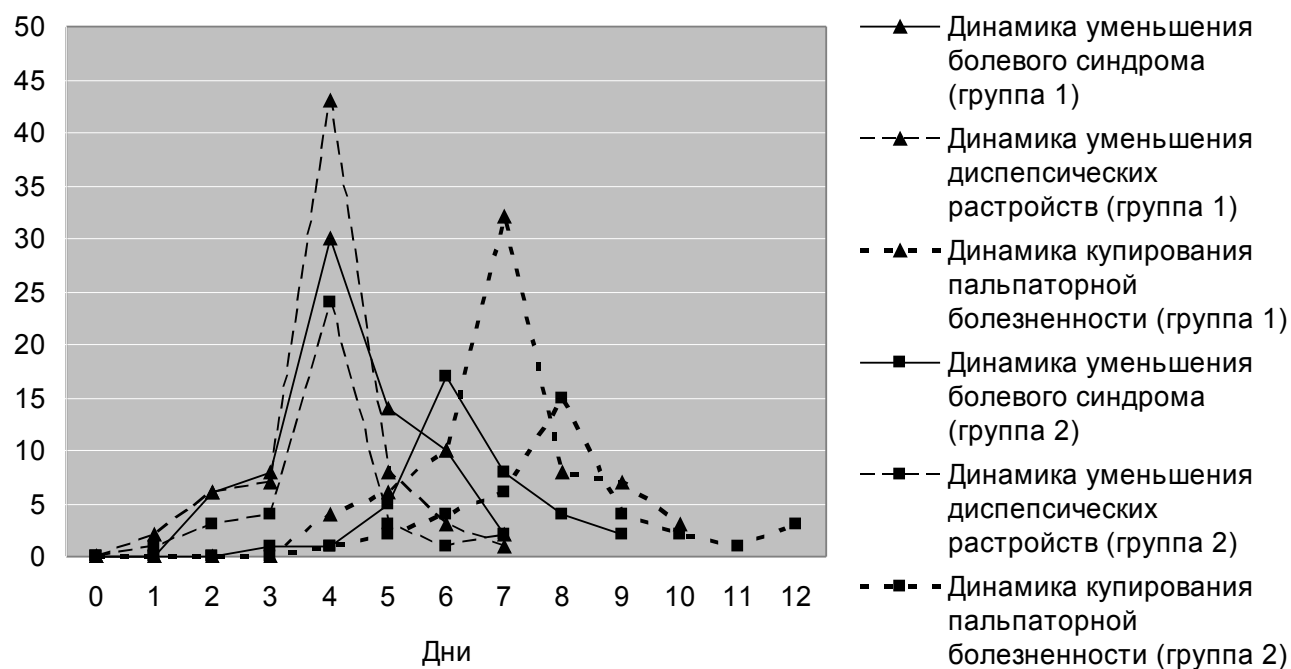
- 1- основная (70 детей), дети, получающие базисную терапию в комплексе с МВ «Ключи».
- 2- группа сравнения (38 детей), дети, получающие только базисную терапию.

Одним из главных критериев эффективности терапии гастродуоденита является устранение болевого синдрома, наличие которого отрицательно сказывается не только на общем самочувствии больного, успеваемости в учебе, но и на функциональном состоянии систем организма. При поступлении детей в стационар болевой синдром был ведущим в клинической картине и наблюдался у всех детей. В процессе лечения болевой синдром купирован у всех пациентов преимущественно на 2-7 день терапии, при этом, в группе детей, получающих помимо базисной терапии МВ «Ключи», средний срок купирования болевого синдрома составил  $4,6 \pm 2,3$  дней, а у детей группы сравнения, получавших только базисную терапию -  $6,1 \pm 3,3$  день ( $p < 0,01$ ). (рис.11)

Проводимая терапия привела к исчезновению диспепсических расстройств в группе наблюдения значительно быстрее, чем болевого синдрома. У 82,8% детей купирование диспепсических симптомов наступило на 1-4 день лечения, средние сроки составили  $3,1 \pm 1,9$  дней. (Рис.11)

В группе сравнения в отношении диспепсического синдрома также достигнут положительный терапевтический эффект с устранением симптомов у всех больных. Регрессия диспепсических расстройств наступила у 84,2% детей на 1-4 день лечения, средние сроки купирования составили  $3,1 \pm 1,8$  дня ( $p > 0,05$ ).

Пальпаторная болезненность в группе наблюдения исчезла в среднем на  $7,2 \pm 2,6$  день терапии, в группе сравнения на  $8,4 \pm 3,9$  день ( $p > 0,05$ )



**Рис. 11. Динамика купирования симптомов**

Важным критерием эффективности является динамика кислотообразующей функции желудка. Проведенная после окончания терапии рН-метрии показала, что курсовая терапия с применением МВ «Ключи» благоприятно влияет на кислотность желудка, что проявляется в достоверном повышении максимальных, минимальных и средних базальных цифр рН в теле желудка (табл.5).

**Таблица 5**

**Усредненные значения рН в теле желудка до и после курсового лечения с применением МВ «Ключи» (n=58)**

Показатели	рН-до лечения n =58	рН-после лечения n =58	р
кислотности желудка			
рН max.	1,67±0,05	2,12±0,07	P<0,01
рН min.	1,5±0,06	1,83±0,04	P<0,01
рН ср.	1,58±0,04	1,92±0,06	P<0,01

Снижение кислотности желудочного содержимого, по данным А.М.Запрудного (1998) обуславливает купирование болевого синдрома, так как в патогенезе более немаловажное значение придается закислению среды желудка.

Показатели рН в антральном отделе также имели тенденцию к улучшению, а щелочное время после курса лечения увеличилось почти в 2 раза. (табл.6) По мнению Р.Н.Ямолдинова (2003), увеличение базальных значений рН в антральном отделе желудка имеет важное значение, так как при ощелачивании антрального отдела, равно как и ДПК, уменьшается кислотно-пептическая агрессия и создаются благоприятные условия для трофики и репаративных процессов.

Таким образом, на основании проведенных исследований, установлена эффективность включения МВ «Ключи» в комплексную терапию гиперацидного и нормацидного синдрома у детей, оказывает положительный эффект при сочетании данного метода с базисной терапией. Положительный эффект применения МВ «Ключи» у детей с хроническим гастродуоденитом в сочетании с базисной терапией, обусловлен ощелачивающим эффектом минеральной воды, улучшением показателей закисления в антральном отделе желудка, увеличением времени ощелачивания, что свидетельствует о снижении скорости кислотопродукции.

Результаты проведенного комплекса экспериментальных и клинических исследований позволяют широко рекомендовать применение МВ Пермского курорта «Ключи» в комплексном лечении пациентов детского возраста с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной зоны.

## **ВЫВОДЫ**

1. Факторами риска формирования поражения слизистой оболочки желудка у детей являются как наследственные, так и экзогеннообусловленные факторы – ранний перевод на искусственное вскармливание, нарушение режима питания, частые респираторные инфекции, протекающие с гипертермией и требующие назначения НПВП. При гистологическом исследовании образцов слизистой оболочки желудка у детей с Нр-неассоциированным хроническим гастродуоденитом по данным ИФА и хелик-теста достоверно чаще встречаются гистологические признаки, характерные для химического гастрита.
2. У экспериментальных животных, получающих в течение 21 дня перорально нестероидные противовоспалительные препараты (кеторол, найз), формируется гистологическая картина НПВП-гастропатии. При этом в слизистой оболочке желудка отмечаются патоморфологические и иммуногистохимические изменения, характерные для данной формы

гастрита и идентичные гистологическим признакам поражения СОЖ, выявленным у части детей с гастродуоденитом.

3. Применение в эксперименте минеральной воды «Ключи» в качестве компонента патогенетической терапии гастрита способствует более выраженной регрессии проявлений заболевания, что подтверждается результатами гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов исследования.

4. По результатам проведенной «острой» рН-метрии у детей оптимальной схемой назначения МВ «Ключи» при нормацидном и умеренном гиперацидном состоянии желудка следует считать дозу 5 мл/кг, температуру 37°C и время – за 20 минут до приема пищи. Оптимальная длительность курса терапии согласно экспериментальным данным должна составлять не менее 21 дня.

5. Включение в комплексную терапию гастродуоденита у детей минеральной воды «Ключи» оказывает благоприятное влияние на клиническое течение заболевания, ускоряя регресс основных клинических симптомов; при исследовании рН наблюдается ощелачивающий эффект, увеличение времени ощелачивания в 2 раза, что косвенно свидетельствует о снижении скорости кислотопродукции.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В комплексную терапию хронических гастродуоденитов у детей, проводимую как в условиях стационара, так и в амбулаторных и санаторных условиях, целесообразно включать минеральную воду курорта «Ключи» курсом не менее, чем 21 день.
2. Рекомендуемые режимы приема МВ «Ключи»: доза 5 мл/кг, температура 37°C, при нормацидном и умеренно гиперацидном состоянии желудка за 20 минут до приема пищи. При резко повышенной кислотности показано применение МВ в дозе 5 мл/кг, при температуре 45°C, за 45 минут до еды.
3. При лечении ОРВИ и другой патологии, протекающей с гипертермией или требующей патогенетической терапии НПВП, необходимо строго соблюдать правила их назначения.
4. Разработанную нами оригинальную экспериментальную модель НПВП-гастропатии рекомендуется использовать для доклинической апробации новых средств терапии данной нозологической формы.
5. Всем детям с Нр-негативным по данным ИФА и хелик-теста гастродуоденитом рекомендовано повторное обследование на *Helicobacter pylori*.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Аверьянова Н.И. Аллергический статус и болезни органов пищеварения у детей /Н.И. Аверьянова, О.В. Шинкарик// «Молодежь и медицинская наука в 21 веке» – Киров, 2001. – с. 112-113.
2. Аверьянова Н.И. Некоторые особенности гастродуоденальной патологии у детей с аллергиями / Н.И. Аверьянова, О.В.Шинкарик// Материалы I Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье и образование ребенка», Пермь: ГОУ ВПО ПГМА МЗ России, 2002 – с. 20-22.
3. Аверьянова Н.И. Морфофункциональные особенности гастродуоденальной патологии у детей с аллергиями /Н.И. Аверьянова, О.В. Шинкарик// «Указатель депонированных рукописей по медицине и здравоохранению»ГЦНМБ», депонированная рукопись № Д-27-213 от.01.11.2002
4. Аверьянова Н.И. Психосоматическая характеристика детей с гастродуоденальной патологией /Н.И. Аверьянова, А.М. Пермяков, О.В. Шинкарик// II Конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», Москва 15-17 октября, 2003 – с.38.
5. Аверьянова Н.И. Эффективность минеральной воды «Ключи» при лечении хронического гастродуоденита у детей / Н.И. Аверьянова, О.В. Шинкарик, Д.В. Лишке// Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии – Сочи, 2006. – с. 250-251.
6. Аверьянова Н.И. Питьевая бальнеотерапия хронического гастродуоденита у детей/ Н.И. Аверьянова, О.В. Шинкарик, В.Д. Гордеева// Бальнеогрязевые и физические факторы в курортной медицине: Материалы Межрегиональной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты бальнеофизиотерапии», 7-8 декабря 2006, Ключи / Под. редакцией Е.В. Владимирского, Е.В. Рыболовлева – Ключи – Пермь, 2006 – с.3-5.
7. Аверьянова Н.И. Организационные, теоретические и практические аспекты бальнеотерапии / Н.И. Аверьянова, О.В. Шинкарик // Монография « использование минеральной воды «Ключи» в реабилитации детей с гастродуоденальной патологией». Под редакцией Е.В. Рыболовлева– Пермь, 2006 – с.207-218.
8. Аверьянова Н.И. Интеллектуальный продукт «Применение минеральной воды «Ключи» в комплексной терапии детей с хроническим гастродуоденитом» / Н.И. Аверьянова, О.В. Шинкарик, М.Г. Иванов, В.Д. Гордеева, Д.В. Лишке// Зарегистрирован ФГУП «ВНТИЦ» 26 октября 2006г., № 73200600053
9. Н.И. Аверьянова Эффективность питьевой бальнеотерапии у детей с хроническим гастродуоденитом / Н.И. Аверьянова, О.В. Шинкарик//

Сборник материалов X I Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2009. – с. 4-5

10. Н.И. Аверьянова Влияние питьевой бальнеотерапии на клиническое течение хронического гастродуоденита у детей в условиях стационара / Н.И. Аверьянова, О.В. Шинкарик, В.Д. Гордеева// Материалы российского симпозиума «Актуальные проблемы современной курортологии» – Пермь, 2009 – с.7-10.
11. Шинкарик О.В. Влияние минеральной воды «Ключи» на кислотопродукцию желудка при курсовом лечении детей с хроническим гастродуоденитом в условиях стационара» / О.В. Шинкарик, П.В. Косарева, Н.И. Аверьянова// Казанский медицинский журнал». – Казань, 2009
12. Шинкарик О.В. Способ моделирования химического гастрита в эксперименте / О.В. Шинкарик, П.В. Косарева, В.П. Хоринко, Н.И. Аверьянова// – заявка на патент № 200912084 от 01.06.2009/

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

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