

ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ХЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНОЇ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ

Г.Б. Боднар

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Проведено комплексне обстеження дітей, хворих на гастрит, гастродуоденіт, ерозивний гастродуоденіт, ВХ ДПК. На підставі отриманих даних розроблено лікувально-діагностичний алгоритм хелікобактер-асоційованої гастродуоденальної патології у дітей.

Ключові слова: діти, гастродуоденальна патологія, хелікобактеріоз, лікувально-діагностичний алгоритм.

Вступ

Спостереження в гастроентерологічній клініці свідчать про те, що за останні 10 років у дітей реєструється збільшення частоти тяжких форм гастритів і гастродуоденітів, які призводять до розвитку виразкової хвороби [2] та множинних ерозій [3]. Статистичні дані [1,3,10] свідчать про те, що понад 2,2 млн дітей страждають на патологію органів травлення [1,2,5].

Значна поширеність захворювань гастродуоденальної ділянки в дітей, особливості їх клінічного перебігу, високий ризик ранньої маніфестації та інвалідизації на даний час становлять серйозну медико-соціальну проблему.

В сучасних умовах спостерігається зміна морфогенезу та характеру перебігу патологічних процесів гастродуоденальної ділянки. Типові для ГДП больовий, диспептичний та астеновегетативний синдроми не завжди маніфестують, нерідкісні стерті, малосимптомні форми захворювання, часто виникають ускладнення. Все вищезазначене свідчить про важливість проблем досимптомної діагностики та взаємозв'язку розвитку ГДП із спадковими генетичними чинниками.

Мета дослідження: розробити лікувально-діагностичний алгоритм хелікобактер-асоційованої гастродуоденальної патології у дітей.

Матеріал і методи дослідження

З метою вивчення клінічної характеристики ГДП обстежували дітей, хворих на гастрит, гастродуоденіт, ерозивний гастродуоденіт, ВХ ДПК (637 дітей). Захворювання верифіковано за параграфом К: ICD-10 Розділ XI: Хвороби травної системи. У всіх хворих на хронічний гастродуоденіт, хронічний ерозивний гастродуоденіт, ВХ ДПК до початку лікування були клінічні, функціональні, ендоскопічні та лабораторні ознаки загострення захворювання. За допомогою ендоскопічних критеріїв, концентрації сечовини в шлунковому вмісті та ІФА визначали наявність *H. pylori*. Морфологічні зміни СО оцінювали за візуально-аналоговою шкалою. Клініко-генеалогічне обстеження проводилося 736 дітям, з яких 637 були хворими на ГДП, 99 – практично здорові (група порівняння). Імуногенетичне дослідження проводили у 58 хворих з ГДП та 20 практично здорових дітей з метою вивчення особливостей асоціації генів HLA II класу (локусу DQ A1) з розвитком ГДП в дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні коефіцієнту успадкування схильності до ГДП, за даними родоводів встановлено, що серед загальної групи родичів I ступеня споріднення становить (рідні сибси + батьки пробанда) $64,24 \pm 7,12\%$, серед групи батьків (мати + батько) – $62,36 \pm 6,21\%$ та серед групи рідних сибсів – $66,3 \pm 9,28\%$. Все вищезазначене вказує на високу питому вагу спадковості в розвитку ГДП.

Формуванню ГДП у обстежених дітей могли сприяти наступні чинники: наявність токсикозу у матері під час вагітності (31,4%), прояви анте- та інтранатальної гіпоксії (35,1%), раннє штучне та змішане вигодовування (70,3%), часті респіраторні (93,2%) та перенесені кишкові інфекції (44,9%), хронічні вогнища інфекції (64,4%), пасивне тютюнокуріння (59,1%).

Початок ГДП пацієнти та їхні батьки пов'язували з порушенням режиму харчування (37,9%), стресовим перевантаженням (17,6%), перенесеними інфекційними хворобами (2,2%), але більшість (42,4%) вказувала на безпричинний початок.

Сезонність загострень ГДП виявлена лише у 48,8% випадків і припадає на вересень-листопад, що пов'язано з початком відвідування загальноосвітніх навчальних закладів (більшість обстежених дітей належить до вікової групи 12–14 років), з порушенням режиму харчування, підвищенням нервово-психічного навантаження.

Морфологічні зміни СО при ГДП переважно (83,0%) характеризувалися малими розмірами (до 0,5 см), супроводжувалися поширеним запальним процесом. Великі розміри дефекту СО (>0,5см) частіше (35,6%) діагностувались у хворих на ГДП через 4 роки після початку захворювання. Нами виявлені випадки наявності дефектів СО великих розмірів у дітей на першому році захворювання, ці діти мали обтяжену спадковість щодо ГДП.

При дослідженні секреторної та кислототвірної функції, переважали зміни в базальній фазі.

У дітей, хворих на хелікобактер-асоційовану ГДП, виявлялися значні зсуви показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, неспецифічної резистентності.

Під час загострення захворювань у хворих на хелікобактер-асоційовану ГДП відмічалось зменшення відносної кількості Т-лімфоцитів в крові, зниження рівня IgA та показників ФЧ, ФІ, підвищення рівня ЦІК, це збігається з дослідженнями деяких науковців [3,5,12].

При проведенні дослідження ми виявили зв'язок між змінами імунної системи та характеру ураження гастродуоденальної ділянки. У хворих на гастродуоденіт не спостерігали суттєвих відмінностей при дослідженні показників кількості В-лімфоцитів відносно групи порівняння ($23,2 \pm 1,67\%$ та $23,1 \pm 1,78\%$ відповідно), вони були максимально наближені до нормативних показників. Кількість Т-лімфоцитів в крові хворих на гастродуоденіт відносно групи порівняння була знижена, зміни показників відносної кількості субпопуляції Т-хелперів та Т-супресорів не спостерігалися. Оцінка кількісних показників концентрації сироваткових імуноглобулінів виявила, що під час загострення гастродуоденіту має місце незначне зниження вмісту IgA ($1,1 \pm 0,2$ г/л проти $1,7 \pm 0,3$ г/л в групі порівняння). Встановлено тенденцію до підвищення вмісту IgG в сироватці крові у хворих на гастродуоденіт відносно групи

порівняння (12,8±0,8 г/л та 9,6±1,2 г/л відповідно), в той час як концентрація IgM майже ідентична з такою у групі порівняння. При дослідженні фагоцитарної здатності виявили зниження показників ФЧ та ФІ у пацієнтів, хворих на гастродуоденіт, відносно групи порівняння. Змін при дослідженні ЦІК у хворих на гастродуоденіт не виявили.

При ерозивному ураженні гастродуоденальної ділянки у хворих спостерігалось зниження основних показників відносно групи порівняння, а також відносно хворих на гастродуоденіт дітей. Так, при дослідженні кількості Т-лімфоцитів виявили зниження показника на 9,8% відносно групи порівняння та на 4,1% відносно хворих на гастродуоденіт. Подібна тенденція спостерігалась при оцінюванні показників гуморальної ланки імунітету, а саме концентрації IgA: в сироватці крові хворих на гастродуоденіт цей показник становив 1,1±0,2 г/л, на ерозивний гастродуоденіт – 0,95±0,4 г/л порівняно з 1,7±0,3 г/л в групі порівняння. При дослідженні вмісту IgG не виявлено відмінностей його показника відносно групи порівняння, але тенденція до його підвищення при гастродуоденіті не мала місця при ерозивному ураженні. Вміст IgM вірогідно не відрізнявся від такого групи порівняння. ФЧ та ФІ аналогічно до решти показників мали тенденцію до зниження відносно хворих на гастродуоденіт (2,8±0,3 та 2,6±0,1, 19,7±0,8 та 18,1±0,2 відповідно) та групи порівняння (2,8±0,3 та 2,95±0,1, 18,1±0,2 та 26,4±0,9 відповідно). При дослідженні виявили динаміку підвищення ЦІК відносно групи порівняння на 9,2% та хворих з гастродуоденітом – на 9,0%.

Значні зміни, як гуморальної так і клітинної ланок імунної системи, спостерігалися при аналізі отриманих показників у хворих на ВХ ДПК. Спостерігалось значне зниження показників Т-лімфоцитів, як по відношенню до групи порівняння (44,5±1,4% та 55,5±0,5% відповідно), так і до хворих на гастродуоденіт та ерозивний гастродуоденіт (50,6±0,4%, 46,9±0,3% та 44,5±1,4% відповідно), зі

зниженням відносно кількості субпопуляцій Т-хелперів (30,7±1,2%) та Т-супресорів (14,5%) з домінуючим зниженням останніх. Аналізуючи концентрацію імуноглобулінів виявили значне зниження вмісту IgA до 0,8±0,1 г/л порівняно з групою порівняння – 1,7±0,1 г/л, хворими на гастродуоденіт – 1,1±0,2 г/л, хворими на ерозивний гастродуоденіт – 0,95±0,4 г/л. Стосовно класів інших імуноглобулінів не спостерігалось вірогідних відхилень від групи порівняння. З боку фагоцитарної ланки спостерігалися аналогічні зміни: зниження показників ФІ та ФЧ відносно групи порівняння та решти нозологій гастродуоденальної ділянки. Динаміка зростання виявлена і при дослідженні показника ЦІК відносно групи порівняння на 15,9%, хворих на гастродуоденіт – на 14,8%, хворих на ерозивний гастродуоденіт – на 5,6%.

Таким чином, у дітей, хворих на гелікобактер-асоційовану ГДП, під час загострення захворювання виявлялися схожі за характером та ступенем прояву зміни показників імунологічної реактивності. Зсуви параметрів імунітету у дітей з різними нозологіями під час загострення захворювання визначалися у відносній недостатності клітинної ланки (зменшення відносно кількості Т-лімфоцитів І ступеня), порушенні гуморальної ланки імунітету (зменшення кількості сироваткового IgA – ІІ ступеня), недостатності фагоцитарної функції (зниження показників ФІ та ФЧ – І ступеня). Проведені дослідження дозволили вивести формулу розладу імунної системи (ФРІС) (Т(CD3)₁⁻ Ig A₁₁⁻ ФЧ₁₁⁻ ФІ₁⁻), характерну для загострення ГДП, яка відображає всі виявлені нами зміни при дослідженні.

Проведені дослідження дозволили встановити, що підвищення відносного ризику розвитку ГДП у дітей (в 4,2–8,9 разу) асоціюється з наявністю генів HLA II класу алелів DQ A1 0103 та 0201. Враховуючи, що поєднання окремих алелів трапляється з різною частотою, ми дослідили асоціацію гаплотипів HLA DQ A1 з урахуванням нерівноваж-

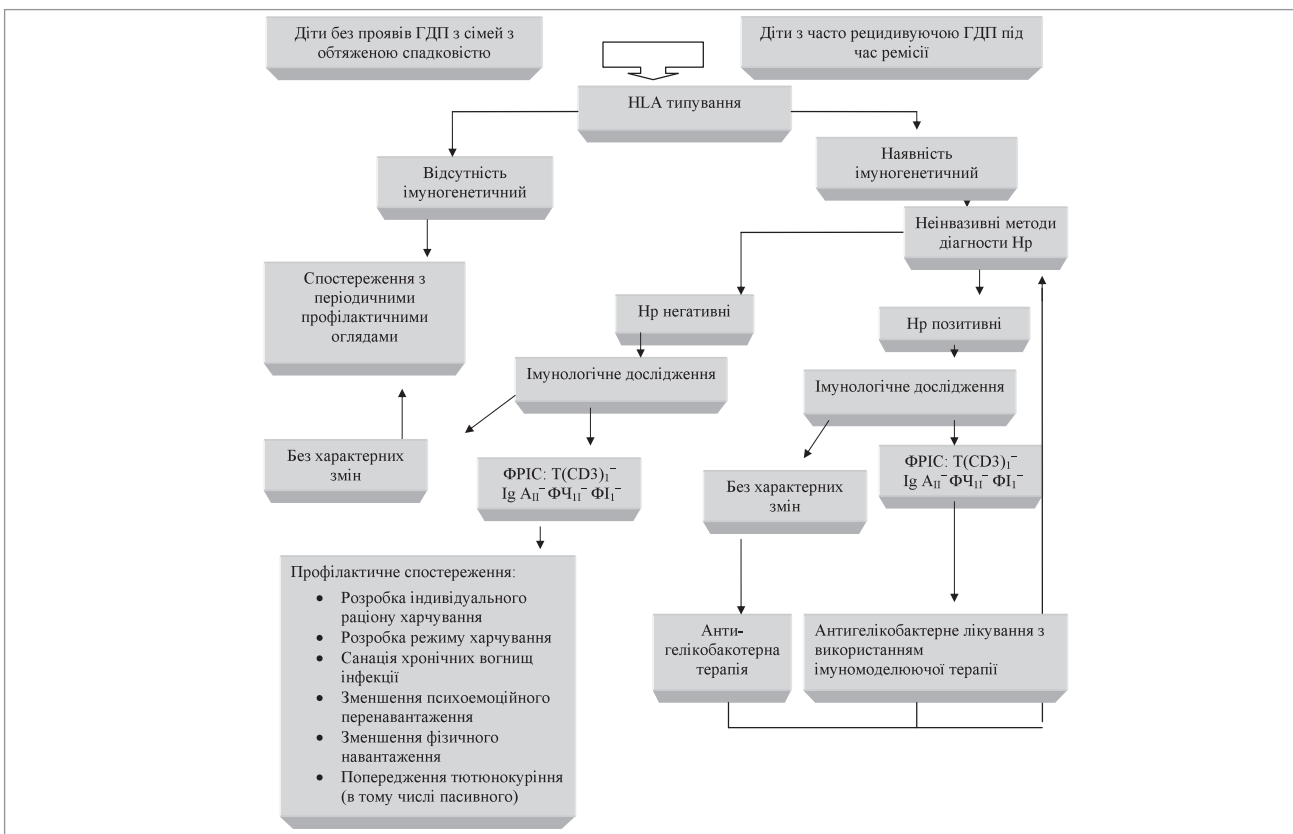


Рис. Лікувально-діагностичний алгоритм ГДП у дітей

ного зчеплення. За отриманими даними, підвищення відносного ризику розвитку ГДП спостерігається у дітей з гаплотиповим поєднанням 0103 0103, 0201 0103 та 0201 0101. При цьому у дітей з різними нозологіями виявлені особливості розподілу алелей генів комплексу гістосумісності. Виявлено, що гаплотипове поєднання 0103 0103 асоціюється з ерозивними (38,5%) та виразковими (54,8%) ураженнями СО гастроудоденальної ділянки і не виявляється в групі порівняння. Слід зазначити, що найважчий перебіг гастроудоденіту асоціювався з наявністю у хворих гаплотипів 0501 0102, ерозивного гастроудоденіту та ВХ ДПК — 0103 0103.

При дослідженні нами виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між частотою антигенів HLA DQ A1 0103, 0201 та зниженими показниками фагоцитарної активності ($r_{0103,0201/FA} = -0,933$), що вказує на те, що при збільшенні частоти антигенів DQ A1 0103, 0201 будуть знижуватись показники фагоцитарної активності, а саме ФЧ та ФІ. Це, на нашу думку, знижує протективні механізми, що сприяє виникненню ГДП.

Наші дослідження виявили виражений асоціативний зв'язок між системою HLA та ризиком виникнення ГДП. Отримані під час проведення дослідження дані можуть використовуватися для виділення дітей, схильних до розвитку ГДП, та як маркер окремої нозоформи.

Використовуючи популяційний метод визначили показники ризику розвитку ГДП у дітей. Встановлено, що на розвиток ГДП впливають обтяжена спадковість, наявність імуногенетичних факторів та імунна недостатність.

Використання результатів регресійного та багатофакторного аналізів обґрунтовує більш точне формування груп ризику в кожному конкретному випадку за найбільш значимими чинниками формування хвороби, що в свою

чергу розширює можливості досимптомної діагностики, підвищує ефективність первинної профілактики при проведенні медико-генетичного консультування. Отримана кореляційна модель вказує на те, що за наявності у дитини обтяженого генеалогічного анамнезу щодо ГДП по батьківській лінії, факту порушення харчування та тютюнокуріння на тлі наявності гаплотипів HLA локусів DQ A1 0103 0103, 0201 0103 або 0201 0301, ризик розвитку ГДП в дитини значно підвищується.

На підставі результатів дослідження нами розроблений лікувально-діагностичний алгоритм ГДП у дітей (рис.).

Висновки

1. Захворювання гастроудоденальної ділянки можна віднести до генетично обумовлених (коефіцієнт успадкування схильності $66,30 \pm 9,28\%$) захворювань мультифакторної природи. Обтяжена спадковість більш виражена при ВХ ДПК.

2. Сприяливими факторами розвитку ГДП у дітей є порушення режиму та характеру харчування, стресові стани, хронічні вогнища інфекції.

3. Характер змін показників імунологічної реактивності організму у пацієнтів з різними нозологіями ГДП дозволяє дати більш об'єктивну оцінку ефективності терапії.

4. Наявність в генотипі алельних варіантів HLA DQA1 0103, DQA1 0201 асоціюється зі схильністю до розвитку хелікобактер-асоційованої ГДП.

5. Розроблений лікувально-діагностичний алгоритм покращить діагностику хелікобактер-асоційованої ГДП, розширить можливості досимптомної діагностики, сприятиме зменшенню кількості рецидивів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. В. Гастроэнтерология детского возраста / Ю. В. Белоусов. — Д. : Консум, 2000. — 528 с.
2. Гастроэнтерологи дитячого та підліткового віку (вибрані питання) / за ред. С. С. Казак. — К., 2004. — 204 с.
3. Заболевания органов пищеварения у детей / под ред. Е. В. Прохорова. — Донецк : Регина, 2005. — 191 с.
4. Инфицированность *Helicobacter pylori* различных групп больных многопрофильного стационара и доноров крови / Калинин А. Д., Спесивцев В. Н., Скворцов С. В., Лыцарь Б. Н. // Клин. мед. — 1993. — № 3. — С. 38—39.
5. Исаков В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Доморадский. — М. : Медпрактика, 2003. — 411 с.
6. Критерії діагностики та принципи лікування хронічних захворювань гастроудоденальної зони у дітей: метод. реком. / Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України; О. М. Лук'янова, М. Ф. Денисова, М. Л. Тараховський [та ін.]. — К., 2000. — 30 с.
7. Курилович С. А. Некоторые итоги и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции в Западной Сибири / С. А. Курилович, О. В. Решетников, Л. Г. Шлыкова // Педиатрия. — 2002. — № 2 (прил.). — С. 65—71.
8. Лобода В. Ф. Мікрохвильова резонансна терапія в лікуванні хронічної гастроудоденальної та гепатобіліарної патології у дітей / В. Ф. Лобода, О. Р. Боярчук // Вісн. наук, досліджень. — 1998. — № 1—2. — С. 73—76.
9. Мазурин В. В. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии / В. В. Мазурин, Л. Н. Цветкова, В. В. Филин // Педиатрия. — 2000. — № 5. — С. 19—21.
10. О патогенной роли *Helicobacter pylori* / Ивашкин В. Т., Положенцев С. Д., Султанов В. К. [и др.] // Тер. арх. — 1993. — № 2. — С. 11—13.
11. Abasivanik M. F. Enzyme immunoassay and immunoblotting analysis of *Helicobacter pylori* infection in Turkish asymptomatic subjects / M. F. Abasivanik, M. Tunc, B. A. Salih // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 50, № 3. — P. 173—177.
12. Brown L. M. *Helicobacter pylori*: Epidemiology and routes of transmission / L. M. Brown // Epidemiol. Rev. — 2000. — Vol. 22. — P. 283—297.
13. The effects of environmental factors on the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in inhabitants of Lublin province / Celinski K., Kurzeja-Mirowslaw A., Slomka M. [et al.] // Ann. Agric. Environ. Med. — 2006. — Vol. 13. — P. 185—191.

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Г.Б. Боднар

Резюме. Проведено комплексное обследование детей, больных гастритом, эрозивным гастроудоденитом, ЯБ ДПК. На основании полученных данных разработан лечебно-диагностический алгоритм хеликобактер-ассоциированной гастроудоденальной патологии у детей.

Ключевые слова: дети, гастроудоденальная патология, хеликобактериоз, лечебно-диагностический алгоритм.

DIAGNOSTIC AND TREATMENT ALGORITHM OF HELICOBACTER-ASSOCIATED GASTRODUODENAL PATHOLOGY AT CHILDREN

Bodnar G.B.

Summary. The comprehensive survey of children suffering from gastritis, erosive gastroduodenitis, and duodenal ulcer is conducted. As a matter of record the diagnostic and treatment algorithm of helicobacter-associated gastroduodenal pathologies in children is developed.

Key words: children, gastroduodenal pathology, helicobacteriosis, diagnostic and treatment algorithm.