

На правах рукописи

ЧАПЛЫГИНА Светлана Ивановна

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА
ДИСПЕПСИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

14.01.08 - Педиатрия

14.01.10 - Кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара - 2011

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Татьяна Ивановна Каганова;
доктор медицинских наук, профессор
Евгений Владимирович Орлов

Официальные оппоненты: заслуженный деятель науки РФ, профессор
Галина Андреевна Маковецкая
Член-корреспондент РАЕН, доктор
медицинских наук, профессор
Николай Гаврилович Короткий

Ведущее учреждение: ГОУ ВПО «Оренбургская государственная
медицинская академия»

Защита состоится «18» марта 2011 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» по адресу: 443079, г.о.Самара, пр. Карла Маркса 165 «б».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» (443001, г.о.Самара, ул. Арцыбушевская, 171).

Автореферат разослан «10» февраля 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Е.С. Гасилина

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. В настоящее время общепризнанным является факт взаимосвязи между поражениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и аллергическими болезнями. Эпидемиологическими исследованиями показана высокая частота их сочетания, в значительной мере расшифрованы механизмы формирования аллергии при гастроэнтерологической патологии (Балаболкин И.И., 1999, Денисов М.Ю., 2000). С другой стороны, известно и действие биологически активных веществ, медиаторов аллергии, способствующих развитию воспаления слизистых оболочек ЖКТ (Комаров Ф.И., 2004).

Атопический дерматит - одно из наиболее распространенных аллергических заболеваний у детей, которое в большинстве случаев сопровождается поражениями ЖКТ (Мачарадзе Д.Ш., 2005, Скрипкин Ю.К., 1995). К наиболее распространенным формам таких поражений относится синдром диспепсии – симптомокомплекс боли и дискомфорта в эпигастрии и околопупочной области.

Однако, клиническая картина и патогенез этого состояния на фоне атопии имеют ряд особенностей. Отмечается более яркая симптоматика, торпидное течение, значительная частота развития эрозивно-язвенных поражений (Балаболкин И.И., 2000, Копытина С.А., 1998). Для детей с аллергическими заболеваниями характерна гиперреактивность верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ), которая выражается в повышении базальной и стимулированной кислотности, нарушениях моторики (Денисов М.Ю., 1999).

Еще одним общим механизмом, способным обусловить синтропию СД и АД, является *Helicobacter pylori*. Общеизвестно свойство *H.pylori* вызывать хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, повышать его кислотообразующую функцию, влиять на моторику (Корсунский А.А., 2002). Однако, в последние годы активно обсуждаются внегастроинтестинальные эффекты этого микроорганизма в частности: стала известна его способность сенсibilизировать организм, а так же вызывать иммунные реакции, как общего, так и местного типа (Пасечников В.Д., 2000).

В исследованиях отмечается параллелизм течения заболеваний ВОПТ и АД, а так же корреляции между степенью хеликобактериоза и степенью дермальных проявлений (Файзуллина Р.А., 2008). Установлено, что при увеличении обсемененности *H.pylori* слизистой оболочки желудка наблюдается прогрессирующее увеличение содержания эозинофилов и снижение плотности тучных клеток (Бондаренко В.М., 1995, Щербак В.А., 2005).

Таким образом, есть достаточно оснований полагать, что комплексный подход к лечению СД у детей с АД позволит повысить эффективность ведения таких больных. Однако, в доступной литературе нам мы не встретили патогенетически обоснованных рекомендаций по

дифференцированному подходу к диагностике и лечению этих заболеваний при их сочетанном течении у детей.

Цель исследования: разработать дифференцированный подход к диагностике и лечению синдрома диспепсии у детей с атопическим дерматитом.

Задачи:

1. Определить клинико-лабораторные особенности синдрома диспепсии, протекающего на фоне атопического дерматита у детей.
2. Исследовать желудочное кислотообразование и моторику верхних отделов пищеварительного тракта у детей с сочетанным течением синдрома диспепсии и атопического дерматита.
3. Выявить особенности течения атопического дерматита у детей с синдромом диспепсии в зависимости от инфицирования *H.pylori* и состояния кислотообразующей и моторной функции желудка.
4. Обосновать дифференцированный подход к диагностике и лечению синдрома диспепсии у детей, больных АД, с учетом выявленных клинико-патогенетических особенностей.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Синдром диспепсии у детей с атопическим дерматитом характеризуется несоответствием между стертой болевой и диспепсической симптоматикой с одной стороны, и выраженными эндоскопическими и морфологическими изменениями слизистой желудка с другой стороны.
2. У детей с сочетанным течением синдрома диспепсии и атопического дерматита имеют место более выраженные нарушения секреторной и моторной функций верхних отделов пищеварительного тракта по сравнению с детьми с синдромом диспепсии без отягощенного аллергического фона.
3. Персистенция *H.pylori* и повышенное кислотообразование являются факторами, обуславливающими более тяжелое течение атопического дерматита по шкале SCORAD, прогрессирование процесса, раннее появление лихеноидной и пруригоподобной форм.
4. Дифференцированный подход к диагностике и лечению синдрома диспепсии у детей, больных атопическим дерматитом, с учетом выявленных клинико-патогенетических особенностей позволяет улучшить результаты лечения атопического дерматита и снизить число рецидивов.

Научная новизна исследования.

Впервые изучены особенности желудочного кислотообразования и моторики ВОПТ у детей с АД в зависимости от стадии и формы кожного процесса. Установлено повышение желудочного кислотообразования у детей с АД в период обострения, более выраженное при лихеноидной форме кожного процесса.

Впервые установлено влияние *H.pylori* на течение АД у детей, выражающееся в более тяжелом течении АД у детей с СД, ассоциированным с *H.pylori*. Показано, что для детей с АД характерно системное поражение ЖКТ, сочетание СД с билиарными нарушениями, кишечными расстройствами.

Научно обосновано раннее применение антисекреторных средств и мукоцитопротекторов в лечении обострений синдрома диспепсии у детей с атопическим дерматитом.

Практическая значимость.

Установленные нами клинико-патогенетические особенности синдрома диспепсии у детей с атопическим дерматитом позволили обосновать алгоритм обследования таких детей, включающий pH-метрию и тесты на хронические инфекции и инвазии ЖКТ.

Выявленные в ходе исследования закономерности позволяют повысить эффективность лечения детей с сочетанным течением синдрома диспепсии и АД за счет обоснования дифференцированного подхода к назначению мукоцитопротекторов, антисекреторных препаратов, антихеликобактерной, а так же местной противовоспалительной терапии.

Апробация работы:

Основные положения работы доложены на IX симпозиуме «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Санкт-Петербург 2002), XII Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 2005), а также на Областном дне детского гастроэнтеролога (Самара, 2009), научно-практической конференции для врачей СОКБ им. Калинина (Самара, 2009), научно-практической конференции «Современные технологии в педиатрической практике», (Самара 2009), заседаниях Самарского РОДВ Самара (2006, 2008, 2009), научно-практических конференциях «Актуальные проблемы дерматовенерологии» (Самара 2002, 2009, Тольятти 2007).

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах ВАК РФ («Вопросы детской диетологии», «Аспирантский вестник Поволжья», «Клиническая дерматология и венерология»).

Апробация диссертации была проведена на совместном заседании кафедр детских болезней, детских инфекций, госпитальной педиатрии, кожных и венерических болезней и кафедры педиатрии института последипломного образования СамГМУ 1 декабря 2010 года.

Внедрение в практику:

Обоснованные в ходе исследования подходы к ведению детей с сочетанным течением синдрома диспепсии и атопического дерматита внедрены в практику работы гастроэнтерологического отделения ДГКБ№1 г.о.Самара им. Н.Н.Ивановой и детского пульмонологического отделения

СОКБ им. М.И.Калинина, поликлинического и стационарного отделений ГУЗ «Самарский областной кожно-венерологический диспансер».

Основные положения работы включены в программу практических занятий и лекционного курса для студентов, интернов, ординаторов и врачей на кафедрах кожных и венерических болезней и педиатрии Института последипломного образования ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава»

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста (без списка литературы), иллюстрирована 19 таблицами и 23 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Список литературы включает 197 источников, в том числе 126 отечественных и 71 иностранных авторов.

Все разделы диссертации выполнены лично автором при содействии клинической лаборатории ДГКБ№1 им.Н.Н. Ивановой г.о. Самара (зав. лабораторией – О.В.Красота).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования.

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 129 детей в возрасте от 6 до 17 лет с синдромом диспепсии, проходивших лечение в гастроэнтерологическом отделении Детской городской клинической больницы №1 г.о.Самара им. Н.Н.Ивановой . Критериями включения в исследование было наличие симптомокомплекса, включающего боли и ощущение дискомфорта в эпигастрии, тяжесть и чувство переполнения после еды, раннее насыщение, вздутие живота, тошноту, рвоту, отрыжку, или изжогу в соответствии с Римскими Критериями I, 1999.

Критериями исключения являлось наличие «симптомов тревоги»: потеря веса, признаки кровотечения, интенсивная и некупирующаяся боль, повышение температуры тела, симптомы интоксикации, воспалительные изменения в анализе крови.

Были сформированы две группы сравнения. К первой (I) было отнесено 44 ребенка с СД, без сопутствующего АД. Ко второй (II) 85 детей с сочетанным течением СД и АД.

Диагноз АД ставился в соответствии с рекомендациями Российского общества дерматологов, 2008. Основными критериями, согласно которым выставлялся диагноз, являлись: зуд кожи, типичная морфология высыпаний и их локализация, ранняя манифестация первых симптомов, хроническое рецидивирующее течение, наследственная отягощенность по атопии. Так же нами учитывались дополнительные критерии АД, указанные в рекомендациях.

Все дети с АД получали ступенчатое лечение в соответствии с Национальным Консенсусом по лечению АД, которое включало в себя в зависимости от степени тяжести системные антигистаминные 1-го или 2-го поколения (лоратадин, цетиризин, клемастин), фототерапию, гипоаллергенную диету, местно топические глюкокортикостероиды (мометазон,) или нестероидные противовоспалительные препараты (пимекролимус), а также увлажняющие средства.

Стандартное гастроэнтерологическое обследование включало эзофагогастродуоденоскопию, УЗИ печени, желчного пузыря и поджелудочной железы, общий анализ крови и мочи, копрограмму, ряд биохимических тестов. Части детей дополнительно выполнялась суточная поэтажная рН-метрия пищевода и желудка с помощью приборов «Гастроскан-24» (пр-во НПО «Исток-Система» г.Фрязино, Россия).

При оценке выраженности эндоскопических признаков гастрита в соответствии с Сиднейской системой учитывалась распространенность гиперемии, наличие отека, кровоизлияний и дефектов СО желудка. Морфологическое исследование биоптата проводилось для определения степени выраженности воспалительной реакции и выявления *H. pylori*. Забор 1-3 кусочков СО производился из участков антрального отдела желудка с наиболее визуально выраженными признаками воспаления. Степень воспаления и обсемененности *H. pylori* в биоптате градуировалась по визуально-аналоговой шкале.

Обследованные дети получали лечение в соответствии со «Стандартом медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией», включающее антацидные препараты, прокинетики (домперидон), антисекреторные (ранитидин, омепразол, рабепразол), висмута трикалия дицитрат, по показаниям антихеликобактерную терапию.

Обработка результатов проводилась с использованием таких характеристик, как средняя арифметическая (\bar{X}), стандартная ошибка от средней арифметической (m), медиана (Me). Методом обнаружения различия между средними двух выборок являлся t -критерий Стьюдента. Выявление взаимосвязи для качественных данных проводилось с вычислением отношения шансов, коэффициента сопряженности Пирсона, хи-квадрат (χ^2). Для оценки результатов лечения и риска развития рецидивов использовали рекомендованные в доказательной медицине (Evidence – Based Medicine) показатели эффективности (ЧИЛ, ЧИК, ПОП, ПАП, ЧБНЛ, ОШ).

Для процесса статистического анализа использовалась ПЭВМ класса Pentium-IV и операционной системой Windows-Vista. Анализ проводился при помощи современных пакетов статистического анализа STATGRAPHICS Plus for Windows версии 2.0, STATISTICA for Windows версии 4.5, S-Plus 2003, Statistica 6. Для оформления результатов исследований применялись пакеты из системы Microsoft Office и CorelDraw-10.

Собственные данные.

В клинической картине у детей всех групп сравнения преобладали диспепсические симптомы, они отмечались у 107 пациентов (82,9%), такое же количество детей предъявляли жалобы астено-вегетативного спектра (головные боли, головокружение, слабость, утомляемость), на абдоминальные боли жаловалось 90 больных (69,8%).

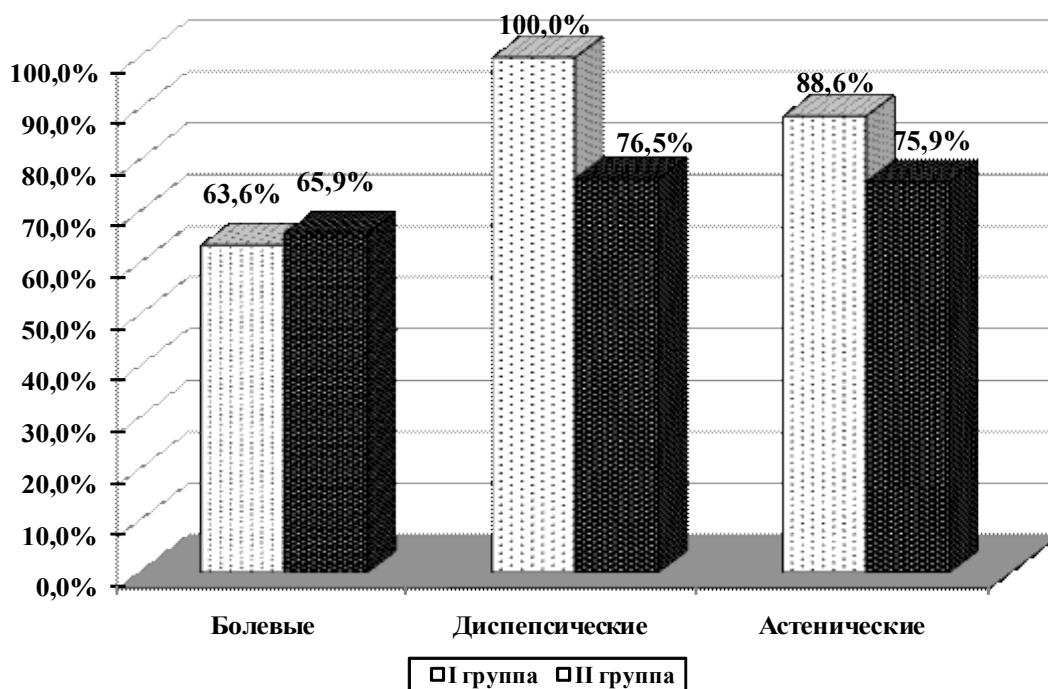


Рис 1. Распространенность болевых, диспепсических и астенических симптомов в группах сравнения.

Таким образом, у большинства пациентов с СД наблюдалось сочетание болевого, диспепсического и астеновегетативного синдромов. Вместе с тем, в группах сравнения имелись определенные отличия в распространенности и выраженности перечисленных синдромов (Рис. 1).

Более яркая диспепсическая симптоматика и астено-вегетативный синдром имели место в I группе ($\chi^2=4,8$, $C=0,11$ при $C_{max}=0,81$), а абдоминальные боли встречались в обеих группах одинаково часто.

Кроме того, следует отметить, что в I группе абдоминальная боль была более интенсивной, четверть детей этой группы указали, что их беспокоят сильные боли. Менее интенсивные боли характерны для детей с АД.

У большинства пациентов I группы боли были постоянными (60,9% по сравнению с 52,0% во II группе), а смешанные боли были отмечены нами только у пациентов с АД (Рис. 2).

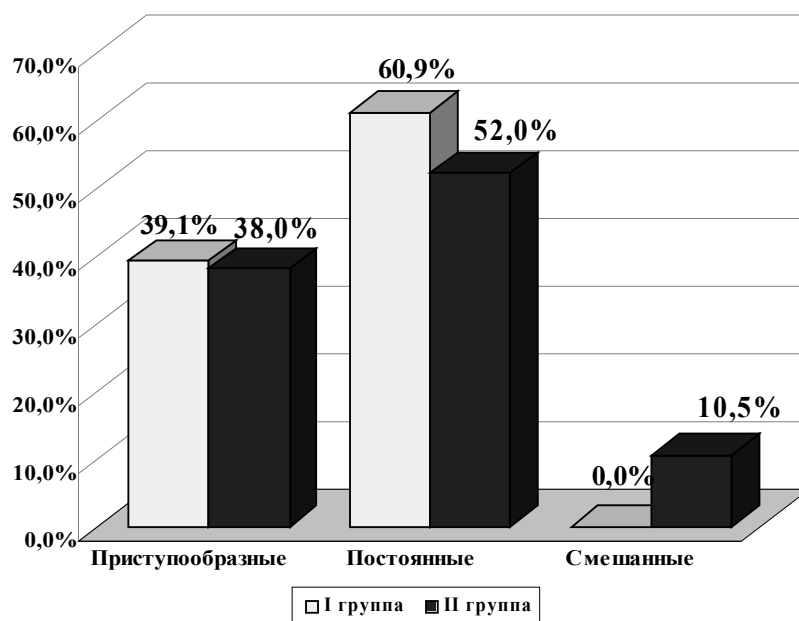


Рис 2. Особенности болевого синдрома по характеру болей в группах сравнения.

Так же нами проведен сравнительный анализ диспепсических симптомов в клинических группах. Выявлено, что диспепсия у детей с отягощенным аллергическим фоном характеризуется дискомфортом в эпигастрии и отрыжкой воздухом, а тошнота и рвота встречаются в этой группе реже, чем в первой группе, различия достоверны при $p < 0,05$ ($\chi^2 = 9,5$) (Таб. 1).

Таблица 1

Распространенность диспепсических симптомов в группах сравнения

Диспепсические симптомы	I группа (n=44)		II группа (n=85)		Достоверность различия
	абс	%	абс	%	
Дискомфорт	26	59,1	35	41,2	$p < 0,05$
Тошнота	30	68,2	29	34,1	$p < 0,05$
Изжога	9	20,5	22	25,9	$p > 0,05$
Отрыжка	19	41,2	46	54,1	$p > 0,05$
Рвота	16	36,4	13	15,3	$p < 0,05$

Анализ анамнестических данных показал, что патология беременности в анамнезе имела место у 46,2% (60 детей), чаще так же у детей с сочетанным течением СД и АД (45,5% в I группе и 49,4% во II группе), наиболее частыми осложнениями были гестоз и токсикоз беременности. У каждого четвертого ребенка отмечалось в анамнезе неблагоприятное течение родов: асфиксия, преждевременные роды, или роды путем кесарева сечения.

Особенно часто осложнения в родах встречались у детей с АД. Роды путем кесарева сечения отмечались у 15 детей из этой группы (17,6%), в то время как в I группе они имели место у 13,6%.

Так же неблагоприятно на становление микробного пейзажа сказываются преждевременные роды, которые в группе детей с АД встречались в 2,1 раза чаще, чем в группе сравнения (9,4%). В данном случае, по-видимому, причинами развития АД могли стать транзиторная ферментная недостаточность, характерная для преждевременно родившихся детей, и антибиотикотерапия, которая часто отмечается в анамнезе у недоношенных.

Как и следовало ожидать, в группах сравнения имелись особенности наследственной отягощенности. Наследственность по аллергическим заболеваниям или болезням ЖКТ была отягощена у 94 детей (72,9%), в том числе в I группе у 29 (65,9%), во II - у 65 детей (76,5%), однако суммарная отягощенность (по одному или нескольким заболеваниям) оказалась значительно выше у детей с АД по сравнению с I группой, у 31,8% из них имелась отягощенность по аллергической патологии, что в 3 раза чаще, чем в I группе (Таб. 2).

Такая же тенденция отмечена нами и в отношении пищевой и лекарственной непереносимости, которая встречалась в анамнезе трех четвертей детей с АД (74,3%), у трети детей I группы (31,7%).

Таблица 2

Особенности наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям, язвенной болезни и другой патологии ЖКТ в группах сравнения

Наследственная отягощенность	I группа (n=44)		II группа (n=85)		Достоверность различия
	Абс	%	абс	%	
Аллергические заболевания	5	11,4	27	31,8	p<0,05
Язвенная болезнь	10	22,7	14	16,5	p>0,05
Другая патология ЖКТ	14	31,8	24	28,2	p>0,05
Всего	29	65,9	65	76,5	p>0,05

По нашим данным, в общем анализе крови у детей с АД имеется достоверное повышение числа эозинофилов, а так же снижение уровня гемоглобина. Индивидуальный анализ показал, что в группе детей с АД эозинофилия имела место у каждого третьего ребенка. В связи с этим нами было проведено исследование на паразитозы (лямблиоз и глистные инвазии копрологически и по определению уровня ИФА в сыворотке крови). Выявлено, что паразитозы отягощали течение АД более чем в трети случаев – 31 ребенок (36,5%), что в 2,2 раза выше, чем в первой группе, где таких детей оказалось 7 (15,9%). В структуре паразитозов, по нашим данным, преобладал лямблиоз и энтеробиоз, которые составляли до 90% всех выявленных случаев инвазий.

По данным УЗИ у большинства обследованных детей имеются ультразвуковые признаки поражения билиарного тракта и поджелудочной железы, которые были расценены как реактивные и чаще имели место у детей с отягощенным аллергическим фоном.

В структуре поражений желчевыделительной системы, по нашим данным, преобладали функциональные изменения, ДЖВП была диагностирована у трех четвертей детей с патологией билиарного тракта (74,4%), дисхолия более чем у половины (55,9%). Это, на наш взгляд, объясняется тем, что АД в большинстве случаев сопутствует дисбиоз кишечника, а микробная флора - важный фактор регуляции обмена желчных кислот в кишечнике и поддержания холестерина в растворенном состоянии.

СД у детей с АД, по нашим данным, чаще, чем в I группе сопровождается дисфункциями кишечника в виде запоров или склонности к диарее, что свидетельствует о системном характере поражения ЖКТ у таких пациентов.

Эндоскопические изменения были отмечены у абсолютного большинства больных. Воспалительный процесс диагностирован у 123 детей (95,9%), а двигательные нарушения у 65 детей (49,0%), причем в большинстве случаев признаки воспаления и двигательные нарушения сочетались. У 6 детей (4,1%) при ЭГДС патологических изменений зафиксировано не было.

Наиболее распространенным эндоскопическим диагнозом являлся гастродуоденит, то есть распространенное и на СО желудка, и на СО ДПК воспаление, которое было диагностировано у 89,5% (115 детей), в остальных случаях имел место изолированно гастрит или дуоденит.

Ведущей формой поражения СО ВОПТ были поверхностные поражения, когда единственным эндоскопическим критерием воспаления являлась гиперемия, очаговая или разлитая (эритема), при этом в заключениях фигурировал диагноз «поверхностный гастрит». У 41 пациента (31,8%) наряду с гиперемией имел место отек СО желудка, который расценивался как признак выраженного гастрита, у 7 обнаруживались эрозии и/или геморрагии.

Нами определена статистическая взаимосвязь между аллергическим фоном при СД и формой поражения СОЖ ($\chi^2=10,7$) (Рис.4).

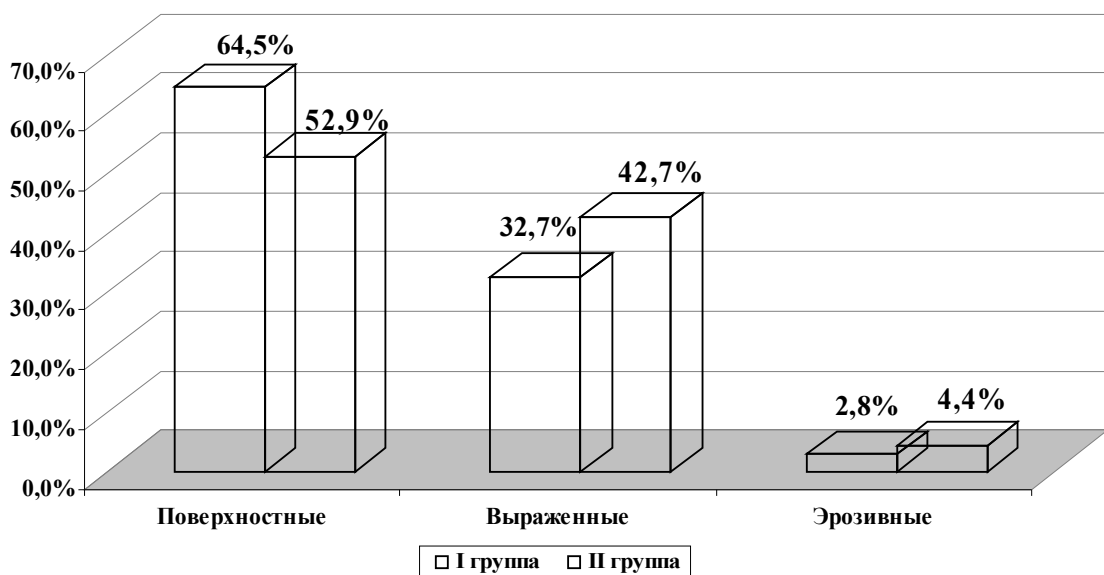


Рис 4. Частота поражения слизистой оболочки желудка в группах сравнения.

Гиперемия нижней трети пищевода, которая расценивалась нами как признак рефлюкс-эзофагита, имела у каждого пятого обследованного (20,7%). Наиболее распространенным вариантом двигательных расстройств, выявлявшихся при эндоскопии являлся дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) - 38,7% детей, у 15 пациентов (10,4%) обнаруживался гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Двигательные нарушения были обнаружены в 32,4% в I группе и в 53,1% во II группе.

Морфологическое исследование СО желудка было проведено нами у 43 детей с СД, в том числе у 22 детей I группы и 21 ребенка II группы. Воспалительные изменения СО желудка выявлены у 32 детей (74,4%). У детей с СД без сопутствующей аллергической патологии воспалительный инфильтрат имел место у 14 детей (63,6%), а у детей с АД изменения СО желудка встречались чаще в 85,7% (18 пациентов). Форма гастрита, согласно Сиднейской системе определяется, в том числе и составом клеточной инфильтрации. В частности, НР-ассоциированного гастрита характерна нейтрофильная инфильтрация, а для аллергического - эозинофильная.

По нашим данным в воспалительном инфильтрате у детей с неотягощенным аллергическим фоном чаще обнаруживались лимфоциты и плазматические клетки (78,6%), реже нейтрофилы (28,6%) и эозинофилы (21,4%). Нейтрофилы и эозинофилы чаще обнаруживались в незначительных количествах, а лимфоциты составляли основу инфильтрата (Рис. 5). У детей с сочетанным течением СД и АД нейтрофильная и, особенно, эозинофильная инфильтрация встречались чаще (38,9 и 44,4% соответственно). Более, чем в половине случаев (56,3%) инфильтрация имела смешанный характер, то есть в биоптате встречались клетки двух и более классов.

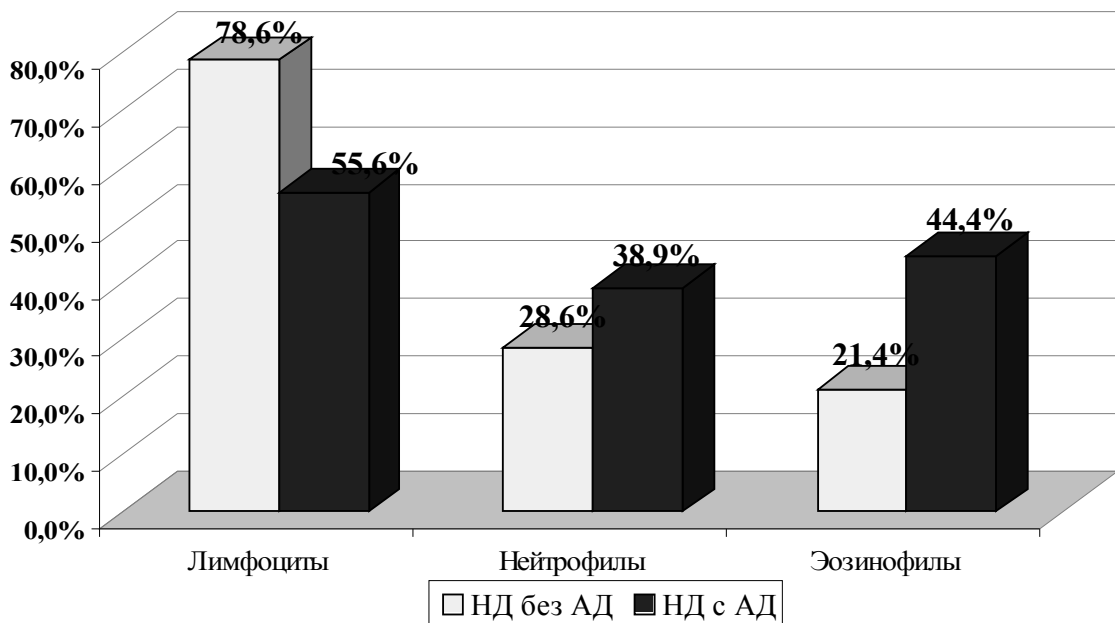


Рис 5. Особенности инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка у детей в группах сравнения

Для ХГ, протекающего на фоне АД более характерна была выраженная инфильтрация, а при неотягощенном аллергическом фоне почти в половине

случаев диагностировался гастрит без признаков активности или слабо выраженная активность (42,9%). В отличие от морфологической картины у детей с неотягощенным аллергическим фоном, при сочетанном течении СД и АД слизистая желудка в большей степени инфильтрирована эозинофилами, а степень лимфоплазмочитарной инфильтрации и обсемененности *H.pylori* в соответствии с визуально-аналоговой шкалой соответствует выраженной.

Нами изучена распространенность *H.pylori* в группах сравнения и выявлено, что, около четверти пациентов с СД контаминированы этим микроорганизмом (Рис.6). При этом отмечено, что распространенность *H.pylori* у детей с сочетанным течением СД и АД в два раза выше, чем у детей без аллергической патологии. В последнее время появились данные о внегастроинтестинальных проявлениях хеликобактерной инфекции, в частности об участии в развитии аллергической патологии, с чем можно связать большую распространенность хеликобактериоза у детей с АД.

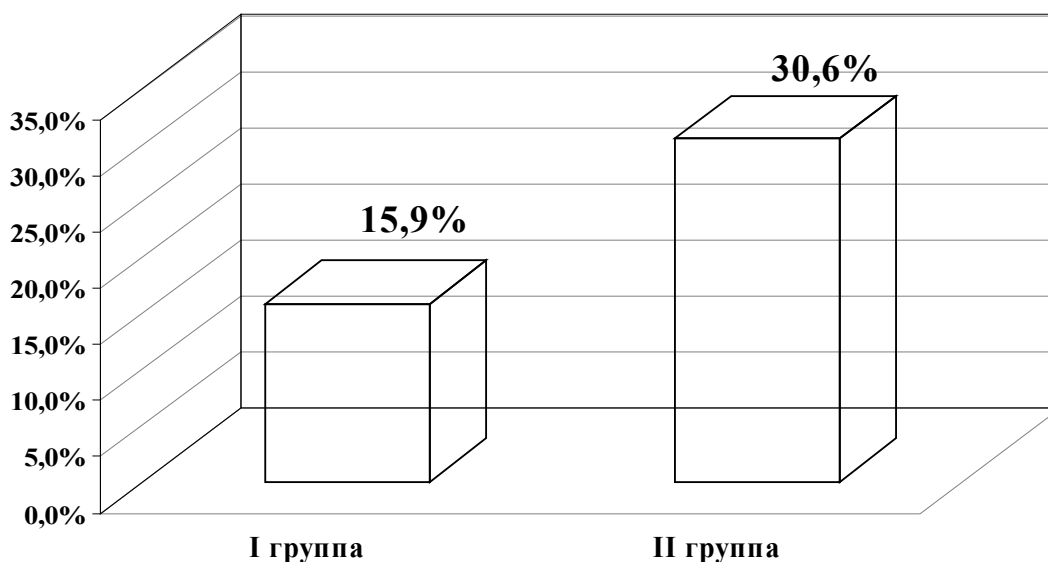


Рис 6. Обсемененность СО желудка *H.pylori* в группах сравнения.

Среднее значение рН кардиального отдела составило $3,0 \pm 0,8$ (95% ДИ 2,7-3,3), тела желудка $2,8 \pm 0,9$ (95% ДИ 2,6 – 3,0). Более низкие значения рН этих отделов были отмечены в группе детей с АД (Таб.3). Причем по показателю рН тела желудка различие между I и II группами достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 3

Средние значения рН кардиального отдела и тела желудка за период измерения в группах сравнения

Статистический показатель	I группа (n = 33)		II группа (n=23)	
	рН кардии	рН тела	рН кардии	рН тела
Ср. арифметическое	3,2	3,0	2,9	2,6
Ср. квадратичное отклонение	0,7	0,9	0,8	0,7
95% доверительный интервал	2,8-3,5	2,8-3,2	1,4-3,5	2,4-2,8

При анализе кислотного профиля тела желудка нами отмечено, что в течение суток большую часть времени (55%) уровень рН не превышает 1,9. По нашим данным приблизительно пятую часть времени измерения ($18,9 \pm 15,7\%$; 95% ДИ 15,7-22,1%) в теле желудка поддерживается слабо кислая среда ($\text{pH} > 3,9$) и около 25% времени кислотность колебалась в интервалах 2,0 – 3,9.

Согласно полученным данным, в группе детей с АД, свыше половины (56%) времени в сутки рН тела желудка не превышает 1,9. В I группе едва превышает половину длительности исследования (51%). Уже в следующем интервале рН (2,0-2,9) происходит «перекрест»: и в этом, а так же последующих коридорах отмечается преобладание I группы. По-видимому, высокая кислотность является важным патогенетическим механизмом развития СД при сочетанном течении с АД.

В соответствии с принятыми в качестве нормальных показателями суточной рН-метрии (De Meester, 1993), как патологию мы расценивали результат, если указанное значение рН превышало 4,5% времени измерения. Пациентов с такими значениями оказалось 21, что составило 38,3% от всех обследованных. Несколько более высоким этот показатель оказался во II группе - 39,1 %, а в I составил 37,7%.

Вместе с тем, в группе детей с АД более высоким оказался и индекс пищевода/кардия, который характеризует защитную функцию кардиоэзофагеальной зоны ($1,91 \pm 0,58$; 95% ДИ 1,62-2,20) по сравнению с первой группой ($1,59 \pm 0,54$; 95% ДИ 1,41-1,77). И хотя различия между группами недостоверны, выявленная тенденция указывает на напряжение компенсаторных механизмов, обеспечивающих состоятельность желудочно-пищеводного перехода в условиях более высоких показателей желудочной кислотности во II группе.

В качестве решающего признака патологического рефлюкса признается «составной» показатель (индекс De Meester), нормальными считаются его значения, не превышающие 14,7. Среди обследованных детей индекс составил в I группе $16,6 \pm 3,6$ (95% ДИ 15,4 – 17,8), во II группе $30,3 \pm 10,3$ (95% ДИ 26,1 – 34,5), различие между группами достоверно ($p < 0,05$).

Среди обследованных нами детей 85 детей от 6 до 16 лет с АД пациенты с ограниченно-локализованным кожным процессом составили 31,8% (27 детей), с распространенным процессом 38,8% (33 ребенка), с диффузным поражением кожи 29,4% (25 детей). Среди клинических форм поражения кожи преобладала эритемато-сквамозная форма в части случаев с элементами лихенизации, реже лихеноидная, экссудативная и только у трех пациентов имелись пруригоподобные высыпания.

Тяжесть кожного процесса объективизировалась нами с помощью индекса SCORAD. Значения индекса колебались у наших детей при поступлении от 9,6 до 101,5 баллов. Преобладало средне-тяжелое течение заболевания, индекс SCORAD колебался от 34 до 68, характер поражения кожного покрова был распространенный или диффузный, но с числом обострений в год до 3. Для

изучения особенностей поражения кожи и тяжести течения АД в зависимости от инфицирования *H.pylori*, нами были выделены 2 подгруппы детей: Па – 59 детей с НР- негативным СД и Пб – 26 детей с НР- ассоциированным СД.

Сравнительный анализ позволил установить, что если распространенный процесс встречается в обеих подгруппах практически одинаково часто, то диффузные поражения достоверно чаще развиваются при НР-ассоциированной, а ограниченно-локализованные при НР-негативной диспепсии (Таб.4).

Таблица 4

Особенности распространенности кожного процесса при атопическом дерматите у детей, инфицированных *H.pylori*

Распространенность процесса	Н.pylori-негативные (n = 59)		Н.pylori-инфицированные (n = 26)		Достоверность различия
	Абс.	%	Абс.	%	
Ограниченно-локализованный	24	40,7	3	11,5	p<0,05
Распространенный	21	35,6	12	46,2	p>0,05
Диффузный	14	23,7	11	42,3	p<0,05

Выявленные особенности можно объяснить с позиции теории гетерогенности АД: возможно у пациентов, инфицированных *H.pylori*, в ряде случаев имеет место эндогенный вариант дерматита, для которого характерны не IgE-зависимые, а клеточные реакции.

Такой же анализ был проведен нами и в отношении особенностей клинических форм кожного процесса в зависимости НР-статуса пациента с АД. Отмечено, что в обеих подгруппах преобладала эритемато-сквамозная форма кожного процесса, лихеноидная форма в 2 раза чаще встречалась у инфицированных *H.pylori*. При этом, если экссудативные поражения отмечались только у НР-негативных пациентов, то пруригоподобные высыпания только в подгруппе инфицированных *H.pylori*.

Мы полагаем, что такие особенности клинических форм объясняются с позиций эволюции кожного процесса: при АД, как известно, экссудативная фаза сменяется эритемато-сквамозной, а по мере хронизации процесса формируются лихеноидные формы. Так как подгруппы сравнения были сопоставимы по возрасту, можно предположить, что персистенция *H.pylori* ускоряет эволюцию кожного атопического процесса.

При комплексной оценке тяжести АД нами было выявлено, что легкое течение в 2,7 раза чаще встречалось среди неинфицированных *H.pylori* детей, а средне-тяжелое и тяжелое у детей с НР-ассоциированной диспепсией. Причем тяжесть течения у НР-инфицированных обуславливалась не площадью поражения, а интенсивностью симптомов и рецидивирующим течением (Рис.7). Среднее значение индекса SCORAD в подгруппе детей,

инфицированных *H.pylori*, составило $56,6 \pm 22,8$ (95% ДИ 47,8 – 65,4), что несколько выше, чем в подгруппе сравнения $53,4 \pm 25,0$ (95% ДИ 47,0 – 59,8).

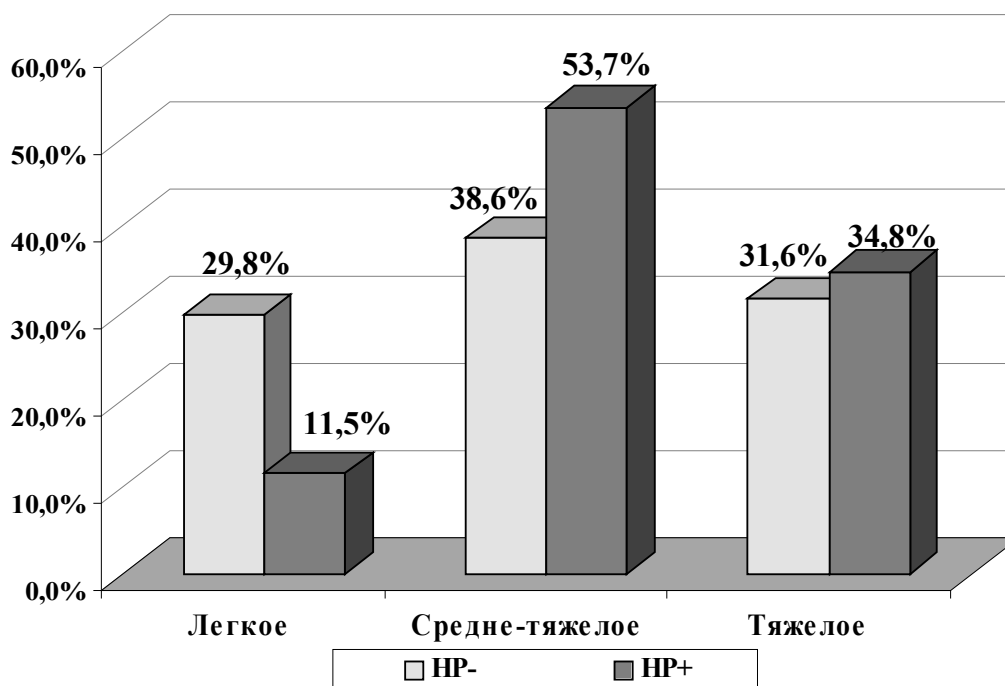


Рис 7. Тяжесть атопического дерматита у детей, инфицированных и неинфицированных *H.pylori*

Таким образом АД у детей, инфицированных *H.pylori*, характеризуется прогрессирующим течением в плане возрастной динамики кожных изменений, более ранним развитием лихенизации.

Согласно полученным данным, показатель рН тела желудка оказался более низким у детей с лихеноидной формой АД по сравнению с эритемато-сквамозной ($2,7 \pm 0,1$ и $3,0 \pm 0,1$ соответственно), различие достоверно при $p < 0,05$. Данный факт мы объясняем тем, что у детей с лихеноидной формой выше степень обсемененности СО желудка хеликобактером, персистенция которого проявляется повышенной кислотопродукцией. Анализ показал, что в подгруппе с патологическим индексом De Meester чаще встречаются диффузные и распространенные формы. Так же нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между индексами De Meester и SCORAD. Выявлена умеренная корреляционная зависимость между этими двумя индексами ($K \text{ коррел} = 0,31$).

Итак, СД у детей с АД имеет ряд особенностей: в частности при более стертой клинической симптоматике имеют место выраженные воспалительные изменения и моторные расстройства ВОПТ, чаще наблюдаются реактивные изменения со стороны билиарного тракта, особенно дискинезия желчевыводящих путей и синдром дисхолии, что свидетельствует о нарушении желчеоттока и реологических свойств желчи. В развитии СД у детей с АД большее значение имеет инфекционный фактор, в частности паразитарные инвазии и хеликобактер, в то время как в группе

пациентов без аллергической отягощенности в развитии СД преобладающую роль, по-видимому, играют астено-вегетативные нарушения.

Выявленные нами клиничко-инструментальные и патогенетические особенности СД у детей с АД позволили предложить алгоритм диагностики и лечения поражений ВОПТ у таких пациентов (Рис. 8).

Дисбаланс между стертой клинической картиной и выраженными моторно-секреторными и воспалительными изменениями у детей с сочетанным течением СД и АД обуславливает необходимость полного гастроэнтерологического обследования таких пациентов.

Системность поражений ЖКТ при аллергии обуславливает частое сочетание симптомов поражения верхних и нижних отделов пищеварительного тракта и, следовательно, делает целесообразным исследование переваривающей функции кишечника и его микробиоценоза. Учитывая большую чистоту функциональных нарушений билиарного тракта, мы полагаем правильным исследовать сократительную функцию желчного пузыря у всех детей с АД.

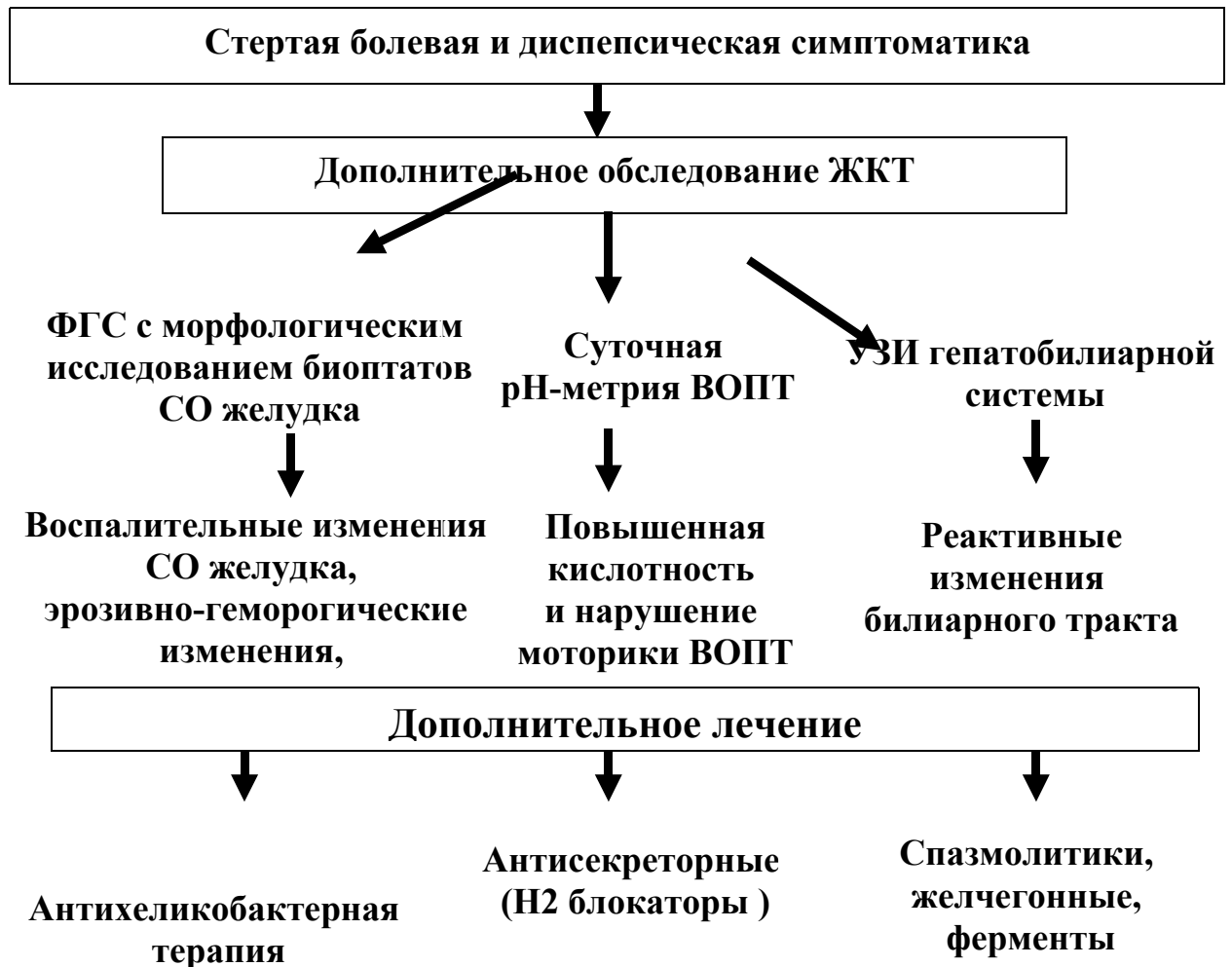


Рис 8. Алгоритм диагностики и лечения синдрома диспепсии у детей при сочетанном течении с атопическим дерматитом.

Кроме того, выявленные нами клинико-лабораторные особенности, требуют некоторых изменений в тактике лечения детей с сочетанным течением СД и АД. В частности повышенное кислотообразование, выявленное нами у таких детей, указывает на необходимость более широкого применения антисекреторных средств. Выраженные воспалительные и деструктивные изменения СО желудка делают обоснованным применение мукоцитопротекторов, а значительная роль *H.pylori* в развитии этого воспаления, а так же данные о том, что персистенция хеликобактера способствует более тяжелому течению АД, является дополнительным обоснованием его эрадикации. Роль аллергического фактора в развитии воспаления СО ВОПТ, требует включения в комплексную терапию адсорбентов для элиминации аллергенов.

Полученные результаты позволили провести оценку эффективности комплексной дифференцированной терапии направленной на коррекцию диспептического синдрома с учетом выявленных патогенетических особенностей у 28 детей страдающих АД (группа А). Терапия СД помимо антацидов включала в себя либо антисекреторные препараты, либо антихеликобактерную терапию, либо цитопротекторы, либо их комбинацию. Дети контрольной группы Б (22 ребенка) получали только антациды. Подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту и проявлениям атопического дерматита до начала лечения.

Клиническая оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась на основании динамики оценки по шкале SCORAD при поступлении и выписке из стационара (Таблица 5).

Таблица 5

Динамика оценки тяжести АД (по шкале SCORAD) на фоне терапии

Группы сравнения	При поступлении		При выписке	
	21-60 баллов	>60 баллов	< 20 баллов	21 и более баллов
Группа А n= 28	9	19	16	12
Группа В n= 22	7	15	6	16
p	0,78		0,04	

За благоприятный исход считали наличие клинических улучшений, оцениваемых по шкале SCORAD ниже 20 баллов, оценка в 21 балла и выше расценивалась нами как отсутствие эффекта от проводимой терапии.

Полученные результаты явились источником для расчета ключевых показателей эффективности лечения АД, в основной и контрольной группах.

Таблица 6

Ключевые показатели эффективности лечения атопического дерматита в стационаре по критерию «клиническое улучшение»

Показатель	Результат
ЧИЛ, %	57,1
ЧИК, %	27,3
ПАП, %, 95%ДИ	29,9 (3,7 — 55,9)
ПОП, %, 95%ДИ	52,3 (1,4 –77,5)
ОШ, 95%ДИ	3,5 (1,1 –11,8)
ЧБНЛ, 95%ДИ	3,3 (1,7 – 26,7)

Как видно из представленной таблицы 6 клиническое улучшение статистически значимо чаще отмечалось в основной группе (на 29,9%), чем в группе сравнения. О положительном эффекте изучаемой терапии свидетельствует также повышение относительной пользы (ПОП) на 52,3% и отношение шансов 3,5.

Нами так же проводилась проспективная (в течение 1 года) оценка частоты развития рецидивов, что считалось неблагоприятным исходом, в основной и контрольной подгруппах. В основной группе рецидивы развились у 9 детей и у 19 отсутствовали, а в контрольной рецидивы были у 14 детей, у 8 отсутствовали.

Таблица 7

Ключевые показатели эффективности лечения атопического дерматита по критерию «частота рецидивирования»

Показатель	Результат
ЧИЛ, %	32,1
ЧИК, %	63,6
САР, %, 95%ДИ	31,5 (4,97 – 58,01)
СОР, %, 95%ДИ	49,5 (5,7 – 72,89)
ОШ, 95%ДИ	0,27 (0,08 – 0,88)
ЧБНЛ, 95%ДИ	5,18 (1,72 — 20,11)

Результаты расчета показателей эффективности показывают, что комплексная дифференцированная терапия, направленная на коррекцию диспептического синдрома с учетом выявленных патогенетических особенностей у больных с атопическим дерматитом, позволяет снизить относительный риск развития рецидивов приблизительно на 50%, при этом отношение шансов составляет 0,27, что так же свидетельствует в пользу снижения риска вероятности развития рецидивов в основной группе по сравнению с контрольной.

Таким образом, учитывая проведенные статистические исследования, рекомендуемая схема терапии диспептического синдрома у детей страдающих атопическим дерматитом, оказывает положительное влияние на течение и прогноз АД.

Подводя итог работе, можно отметить, что нами выявлены определенные клинические и лабораторно-инструментальные особенности

СД у детей с АД, учет этих особенностей при проведении обследования и лечения таких детей, по нашему мнению, будет способствовать более эффективному ведению пациентов.

Выводы

1. Клинические проявления синдрома диспепсии при атопическом дерматите не соответствуют тяжести поражения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, что проявляется в менее выраженной болевой и диспепсической симптоматике ($\chi^2=9,5$) и более выраженными эндоскопическими и морфологическими изменениями ($\chi^2=10,7$) чем у детей без отягощенного аллергического фона.
2. При сочетанном течении синдрома диспепсии и атопического дерматита имеет место более выраженные комплексные нарушения секреторной и моторной функции по индексу De Meester ($30,3 \pm 10,3$; 95% ДИ 26,1–34,5) по сравнению синдромом диспепсии без отягощенного аллергического фона ($16,6 \pm 3,6$; 95% ДИ 15,4–17,8), различие достоверно ($p<0,05$).
3. Повышенное кислотообразование является фактором, ассоциирующимся с более тяжелым течением атопического дерматита по шкале SCORAD (К корреляции=0,31), что обосновывает применение антисекреторных препаратов в комплексном лечении обострений дерматита у таких детей.
4. Атопический дерматит у детей с НР-ассоциированной диспепсией характеризуется более частыми обострениями, прогрессирующим течением, ранним появлением лихеноидной и пруригоподобной форм ($\chi^2=9,6$, $C=0,32$, при $C_{\max}=0,7$).
5. Дифференцированный подход к диагностике и лечению синдрома диспепсии у детей АД, с учетом выявленных клинко-патогенетических особенностей способствует в 29,9 % (3,7-55,9) улучшению клинического течения атопического дерматита (ОШ, 95% ДИ – 3,5(1,1 – 11,8) и снижению на 50% риска вероятного развития рецидивов (ОШ, 95% ДИ – 0,27(0,08 – 0,88)).

Практические рекомендации

1. Все дети с атопическим дерматитом, независимо от наличия или отсутствия диспепсических и болевых симптомов нуждаются в полном обследовании ВОПТ, включающем эндоскопию с биопсией слизистой оболочки, pH-метрию, тест на *H.pylori*.
2. В комплекс лечения детей с сочетанным течением синдрома диспепсии и атопического дерматита рекомендуется включать мукоцитопротекторы, а при наличии гиперацидности по данным pH-метрии, антисекреторные препараты.
3. В случае выявления у детей с сочетанным течением синдрома диспепсии и атопического дерматита *H.pylori*, необходимо проводить

его эрадикацию с включением в комплекс терапии антигистаминных средств, пробиотиков при условии купирования обострения кожного процесса.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Клинические проявления неязвенной диспепсии у детей и подростков / Д.В. Печкуров, Е.Ю. Шилова, С.И. Чаплыгина //Сборник материалов IX симпозиума «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» Санкт-Петербург, 15-17 мая 2002.- С.68.
2. Распространённость патологии органов пищеварения у детей, страдающих атопическим дерматитом./Т.И. Каганова, С.И. Чаплыгина // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы дерматовенерологии», посвящённой 110-летию со дня рождения А.С. Зенина и 70-летию кафедры дерматовенерологии Самарского государственного медицинского университета. Самара,-2002,-С.55.
3. Опыт суточного мониторинга рН – пищевода и желудка у детей с синдромом диспепсии./ Д.В. Печкуров, С.И. Чаплыгина, Е.Ю. Шилова // Журнал гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. – 2001, -Т.ХI,- С. 104.
4. Изменение структуры заболеваемости на этапах оказания гастроэнтерологической помощи детям /Т.И. Каганова, Д.В. Печкуров, С.И. Чаплыгина //Журнал гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. – 2003.-Т.ХIII,- С. 116
5. Копрологические проявления энтероколонопатий при язвенной болезни: лекарственный патоморфоз вследствие антхеликобактерной терапии./ Д.В. Печкуров, Т.И. Каганова, С.И. Чаплыгина, О.А. Морозова // Научно - практический журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга».- 2004.- № 2-3.- С.112.
6. Опыт применения Париета в лечении хронического гастродуоденита у детей с атопическим дерматитом / С.И. Чаплыгина, О.А. Морозова //Материалы XII конгресса детских гастроэнтерологов России.- Москва, 2005.-С.98.
7. **Атопический дерматит, осложненный вторичной инфекцией: клинический разбор/ Е.В. Орлов, С.И. Чаплыгина //Клиническая дерматология и венерология.-2008.-№ 4.- С. – 89-92.**
8. Диагностика и лечение функциональных запоров у детей / С. И. Чаплыгина, Э.А. Хлопова, И.Е. Ульянов, Т.Ю. Данченко //Материалы научно-практической конференции «Современные технологии в педиатрической практике», посвящённой 40-летию юбилею ММУ ДГКБ №1.-Самара, 2009.- С.256-257
9. Современные подходы к диетотерапии детей грудного возраста с аллергодерматозами /Б.М. Аронов, Е.В. Орлов, С.И. Чаплыгина, //Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы

- дерматовенерологии», посвящённой 85-летию Самарской дерматовенерологии.- Самара, 2009.- С.51-52
10. Иммунологический статус пациентов с атопическим дерматитом С. И. Чаплыгина, Е. А. Васильев-Ступальский //Труды 10-ой Международной конференции «Актуальные проблемы современной науки». Естественные науки. Часть 24. Секция: медицинские науки. Самара. ГОУ ВПО «Самарский государственный областной университет (Наяновой)».- 2009.-С.98
11. Особенности патогенеза и лечения синдрома диспепсии у детей с атопическим дерматитом /С.И. Чаплыгина //Аспирантский вестник Поволжья..- 2009.- № 3-4 -С.27-30
12. Случай диагностики кисты холедоха у ребёнка 6 лет /А.А. Прокофьева, С.И. Чаплыгина, И.Е.Ульянова //Вопросы детской диетологии.-2010.-Т.8,№2 -С. 81-82.
13. Роль современных эмолентов в комплексном лечении атопического дерматита у детей /Е.В. Орлов, С.И. Чаплыгина, Г.И. Бибарсова, И.М. Корсунская //Клиническая дерматология и венерология.-2010.- №6.-С.115-119.

Условные обозначения и сокращения

АД	-	атопический дерматит
ВОПТ	-	верхние отделы пищеварительного тракта
ГЭР	-	гастро-эзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ	-	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДГР	-	дуоденогастральный рефлюкс
ДЖВП	-	дискинезия желчевыводящих путей
ДПК	-	двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	-	желудочно-кишечный тракт
ИФА	-	иммунофлюоресцирующие антитела
ПА	-	пищевая аллергия
СО	-	слизистая оболочка
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
ХГД	-	хронический гастродуоденит
ЯБ	-	язвенная болезнь
НР		Helicobacter pylori