

На правах рукописи

КАЛАГИНА
Людмила Сергеевна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ОПТИМИЗАЦИИ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ
ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ А И В
У ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

14.01.09 – Инфекционные болезни
14.01.28 - Гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Москва - 2013

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук, профессор	БАШИРОВА Диляра Кабировна
---------------------------------------	--

Доктор медицинских наук

ПАВЛОВ
Чавдар Савов

Официальные оппоненты:

МАЗАНКОВА
Людмила Николаевна

доктор медицинских наук, профессор
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России,
заведующий кафедрой детских
инфекционных болезней

КОЖЕВНИКОВА
Галина Михайловна

доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВПО «Российский университет
дружбы народов», заведующий кафедрой
инфекционных болезней с курсом
эпидемиологии

КАЛИНИН
Андрей Викторович

доктор медицинских наук, профессор
кафедры гастроэнтерологии ГБУЗ МО
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Ведущая организация – ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрав России

Защита диссертации состоится «28» марта 2013 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.02 при ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д.19)

Автореферат разослан «_____» февраля 2013 года

Учёный секретарь
диссертационного совета

Кицак
Василий Яковлевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

До настоящего времени гепатит А (ГА) и гепатит В (ГВ) в структуре общей заболеваемости детей острыми вирусными гепатитами, несмотря на успехи в изучении, занимают не последнее место. Увеличивается частота тяжёлых форм и затяжного течения ГА [Михайлов М.И. и др., 2007; Рейзис А.Р., 2006]. Среди хронических гепатитов у детей одно из ведущих мест по-прежнему занимает ГВ, а заболеваемость хроническими гепатитами не имеет отчётливой тенденции к снижению [Лобзин Ю.В. и др., 2009]. При хроническом течении ГВ у детей описаны цирроз печени и гепатокарцинома [Куперштейн А.П. и др., 2000; Chang М.Н., 2000]. Хроническое течение гепатита В обусловлено как этиологией болезни, так и реактивностью организма ребёнка [Полунина Т.И. и др., 2009].

Одной из причин меняющейся реактивности детского организма является распространённость аллергических заболеваний, среди которых доминирует пищевая аллергия (ПА). Почти у всех детей с ПА (92,9%) при комплексном инструментальном и лабораторном обследовании отмечается поражение органов пищеварительной системы. Наследственность, отягощённая аллергическими заболеваниями, относящаяся к факторам риска возникновения аллергии, регистрируется у каждого второго ребёнка [Балаболкин И.И. и др., 2009; Никифорова Е.М. и др., 2010; Astarita С. et al., 2000].

Несмотря на распространённость ПА у детей при вирусных гепатитах, этой проблеме посвящено небольшое число работ [Калагина Л.С., 1987; Нагимова Ф.И., 1995; Наговицына Е.А., 2003]. Они рассматривают только лёгкую форму вирусных гепатитов и, в основном, лишь констатируют факт неблагоприятного влияния ПА на клинику и течение заболевания. Не выполнено ни одного научного исследования, в котором было бы прослежено взаимное влияние вирусных гепатитов и ПА на органы желудочно-кишечного тракта. В доступной литературе мы не отметили работ, посвящённых терапии вирусных ге-

патитов у детей с ПА. В то же время аллергические и неаллергические (инфекционные) причины поражения органов желудочно-кишечного тракта могут дополнять друг друга, создавая своего рода порочный круг. В связи с вышеизложенными данными совершенствование прогнозирования течения вирусных гепатитов и их терапии у детей с ПА являются нерешёнными задачами практического здравоохранения.

Цель исследования: изучить патогенетические особенности функционирования органов верхнего отдела пищеварительной системы при острых гепатитах А и В у детей с пищевой аллергией, разработать прогностические критерии течения заболевания, оптимизировать стандарты лечения.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать клинические формы острых вирусных гепатитов А и В у детей с пищевой аллергией.
2. Изучить у детей с пищевой аллергией при желтушных формах гепатитов А и В серологические тесты функциональной активности органов верхнего отдела пищеварительной системы (гастрина, пепсиногена-I, трипсина), активности аллергического воспаления (общих IgE) и изменения кортизола сыворотки крови.
3. Определить прогностическое значение показаний кортизола, гастрина, трипсина, пепсиногена-I и общих IgE сыворотки крови в острый период желтушных форм гепатитов А и В у детей с пищевой аллергией.
4. Охарактеризовать влияние показаний трипсина сыворотки крови у детей с пищевой аллергией при желтушных формах гепатитов А и В на клинические проявления и лабораторные показатели болезни.
5. Оценить частоту и тяжесть поражения органов верхнего отдела пищеварительной системы у детей с пищевой аллергией, перенесших гепатиты А и В.
6. Дать клиническую оценку показаниям серологических тестов функциональной активности органов верхнего отдела пищеварительной системы (гастрина, пепсиногена-I и трипсина), активности аллергического воспаления (общих IgE) и изменениям кортизола сыворотки крови у детей с пищевой аллергией и

группы риска развития атопии (наследственность, отягощённая аллергическими заболеваниями, реакция организма на введение докорма и прикорма) при хроническом гепатите В.

7. Оценить эффективность различных схем лечения желтушных форм гепатитов А и В у детей с пищевой аллергией.

8. Разработать алгоритм поэтапного лечения, наблюдения и реабилитации детей с пищевой аллергией при желтушных формах гепатитов А и В.

Научная новизна работы

Впервые у детей с пищевой аллергией установлены особенности острых гепатитов А и В при желтушных формах болезни, характеризующиеся удлинением сроков выздоровления, значительной частотой осложнений заболевания (ферментативными обострениями болезни, поражениями желчевыводящих путей воспалительного и дискинетического характера), затяжным и хроническим течением гепатита В.

Впервые у детей с пищевой аллергией при желтушных формах гепатитов А и В изучены показания серологических тестов функциональной активности органов верхнего отдела пищеварительной системы (гастрин, пепсиноген-I и трипсин), активности аллергического воспаления (общие IgE) и изменения кортизола сыворотки крови.

Впервые разработаны прогностические критерии затяжного течения желтушных форм гепатита А у детей с пищевой аллергией по показаниям гастрина, трипсина, общих IgE и кортизола сыворотки крови острого периода болезни.

Впервые предложена модель прогнозирования хронического течения желтушных форм гепатита В у детей с пищевой аллергией по показаниям гастрина, трипсина, общих IgE и кортизола сыворотки крови острого периода заболевания.

Впервые определено влияние показаний трипсина сыворотки крови у детей с пищевой аллергией при желтушных формах гепатитов А и В на клинические проявления и лабораторные показатели болезни (экзантемы, сроки выздо-

ровления, ферментативные обострения заболевания, HBe-антигеномию и HBs-антигеномию при гепатите В).

Впервые сформулированы особенности функционирования органов верхнего отдела пищеварительной системы у детей с пищевой аллергией при желтушных формах гепатитов А и В, характеризующиеся обострениями гастродуоденальной патологии, в основном с повышенной кислотной функции желудка, развитием панкреатита, начиная с острого периода болезни.

Впервые изучены показания трипсина, гастрина, пепсиногена-I, общих IgE, кортизола сыворотки крови у детей с пищевой аллергией и группы риска развития атопии (наследственность, отягощённая аллергическими заболеваниями, реакция организма на введение докорма и прикорма) при хроническом гепатите В.

Впервые изучена эффективность включения в терапию острого периода желтушных форм гепатитов А и В у детей с пищевой аллергией ферментных препаратов (Панкреатина или Мезима форте) в сочетании с антигистаминными препаратами (Клемастином или Хлоропирамином), повышающих частоту выздоровления.

Впервые разработана модель поэтапного лечения, наблюдения и реабилитации детей с пищевой аллергией при желтушных формах гепатитов А и В врачами-инфекционистами совместно со специалистами (аллергологами и гастроэнтерологами), позволяющая повышать эффективность существующих стандартов лечения и профилактики формирования заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Практическая значимость исследования

Доказана роль пищевой аллергии у детей как фактора риска затяжного течения гепатита А и хронического течения гепатита В при желтушных формах болезни.

Разработаны критерии прогнозирования затяжного течения гепатита А и хронического течения гепатита В в острый период желтушных форм болезни у

детей с пищевой аллергией по показаниям гастрина, трипсина, общих IgE и кортизола сыворотки крови.

Установлена диагностическая значимость обострений пищевой аллергии у детей на коже (экзантем) при желтушных формах гепатитов А и В, сопровождающихся во всех случаях высокими показателями трипсина сыворотки крови, позволяющая предположить патологию (воспаление) поджелудочной железы в острый период болезни более чем у трети заболевших.

Обосновано включение в протоколы лечения детей с пищевой аллергией острого периода желтушных форм гепатитов А и В антацидных препаратов как превентивных мер развивающейся гастродуоденальной патологии, в основном с повышенной кислотной функцией желудка.

Предложено включение в терапию острого периода желтушных форм гепатитов А и В у детей с пищевой аллергией сочетания ферментных препаратов (Панкреатина или Мезима форте) с антигистаминными препаратами (Клемастином или Хлоропирамином), что повышает частоту выздоровления на 25%.

Обоснована необходимость обследования и лечения детей с пищевой аллергией и группы риска развития атопии (наследственность, отягощённая аллергическими заболеваниями, реакция организма на введение докорма и прикорма), больных хроническим гепатитом В, как больных с сочетанной патологией органов верхнего отдела пищеварительной системы, в специализированных гастроэнтерологических центрах совместно с врачами-инфекционистами.

Предложена в практику модель поэтапного лечения детей с ПА, больных острыми гепатитами А и В (желтушные формы), врачами-инфекционистами совместно со специалистами (аллергологами и гастроэнтерологами), повышающая эффективность терапии и обеспечивающая раннюю диагностику заболеваний пищеварительной системы у данной категории больных.

На защиту выносятся следующие основные положения:

- 1.** Острые вирусные гепатиты А и В у детей с пищевой аллергией имеют клинические и лабораторные особенности при желтушных формах заболевания: замедленные темпы выздоровления, значительную частоту осложнений болезни (ферментативных обострений и поражений желчевыводящих путей), затяжное и хроническое течение гепатита В.
- 2.** Желтушные формы гепатитов А и В у детей с пищевой аллергией сопровождаются развитием сочетанной патологии органов верхнего отдела пищеварительной системы (гастродуоденитов, в основном с повышенной кислотной функцией желудка, панкреатита, поражением желчевыводящих путей) с выраженной активностью аллергического воспаления начиная с острого периода болезни - повышением показаний общих IgE и снижением кортизола сыворотки крови.
- 3.** Хронический гепатит В у детей с пищевой аллергией и группы риска развития атопии (наследственность, отягощённая аллергическими заболеваниями, реакция организма на введение докорма и прикорма) характеризуется повышенными показаниями серологических тестов: активности аллергического воспаления (общих IgE) и функциональной активности органов верхнего отдела пищеварительной системы (гастрина, трипсина), - что во всех случаях при инструментальном обследовании подтверждается их сочетанным вовлечением в патологический процесс.
- 4.** Представлена модель лечения, диспансеризации и реабилитации детей с пищевой аллергией при желтушных формах гепатитов А и В, основанная на взаимодействии врачей-инфекционистов со специалистами (аллергологами и гастроэнтерологами), которая повышает эффективность терапии и профилактики формирования патологии органов пищеварительной системы у данной категории больных.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на Международном обществе инфекционистов (1998), съезде инфекционистов

России (2006), на заседании кафедры детских инфекций ГБОУ ВПО «Ниж. ГМА» (2011 г), опубликованы в материалах Международных конференций инфекционистов по актуальным вопросам инфекционной патологии (Харьков 2001; 2002; 2003; 2004; 2005; 2008, 2009 г.г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований внедрены в практику Нижегородского детского областного гепатологического центра при инфекционной больнице № 23 г. Н. Новгорода, инфекционных отделений центральных районных больниц г. Балахны и г. Кстова Нижегородской области, республиканской клинической инфекционной больницы России (г. Санкт-Петербург). Материалы диссертации используются в преподавании раздела «Вирусные гепатиты у детей» на кафедре детских инфекций Нижегородской государственной медицинской академии. Результаты диссертационного исследования защищены двумя патентами на изобретения «Способ прогнозирования затяжного течения вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией» - патент № 2382363 от 08.09.09. и «Способ лечения желтушных форм вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией» - патент № 2392001 от 22.01.10.

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Объём диссертации 349 страниц машинописного текста, содержит 67 таблиц, 30 рисунков, 38 графиков анализа дискриминантных функций и 5 диаграмм историй болезни. Список литературы включает 256 отечественных источников и 261 зарубежный источник. Диссертация имеет приложение 322 страницы (таблицы и графики анализа дискриминантных функций).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследованных детей. Работа выполнена на базе Нижегородского областного детского гепатологического центра при инфекцион-

ной больнице № 23 г. Н. Новгорода, включающего инфекционный стационар (первый этап лечения), кабинет последующих наблюдений – КПН (второй этап лечения), дополнительно в летние месяцы года (май – август) - стационар и санаторий гастроэнтерологического профиля для работы с реконвалесцентами вирусных гепатитов, в основном, дневного пребывания ребёнка в центре (третий и четвёртый этапы лечения). Детям с аллергией, больным и переболевшим вирусными гепатитами, оказывалась консультативная помощь врачом, прошедшим специализацию по аллергологии (инфекционистом-аллергологом).

Результаты работы основываются на данных обследования, наблюдения и лечения 648 детей в возрасте от 3-х до 15-и лет, из них: 338 мальчиков и 310 девочек. Больных ГА было 520 детей, ГВ – 128 детей. Диагноз вирусных гепатитов ставился на основании клинических и лабораторных данных по стандарту, дополняясь результатами радиоизотопного анализа (РИА) на маркеры ГВ. Оценивались: этиология заболевания, форма болезни, характер её течения, исходы и осложнения. Среди больных ГА безжелтушная форма болезни констатирована у 77 детей; желтушные формы – у 443: лёгкая – у 309, среднетяжёлая – у 134 детей. Среди больных ГВ у 106 детей имела место лёгкая форма болезни, у 22-х детей был диагностирован ХГВ сроком наблюдения от года до пяти лет.

В каждой этиологической и клинической форме вирусных гепатитов по данным аллергологического анамнеза были выделены три группы: I - дети с пищевой аллергией (ПА); II - дети с наследственностью, отягощённой аллергическими заболеваниями или реакцией организма на введение докорма и прикорма, а также их сочетанием (группа риска развития атопии); III - дети без клинических проявлений аллергии, с наследственностью, не отягощённой аллергическими и другими заболеваниями, и без реакции организма на введение докорма и прикорма (контрольная группа).

Пищевая аллергия у детей (I группа) была документирована результатами обследования в соответствии со стандартами аллергологического стационара и

кабинета последующих наблюдений до заболевания вирусными гепатитами, подкреплёнными во всех случаях данными специфических IgE к пищевым аллергенам ИФА, реже - РИА (радиоаллергосорбентный тест - RAST), что соответствует Международной классификации (Стокгольм, 1994 г.). Согласно данным амбулаторной карты, у всех детей ПА была манифестирована кожными проявлениями (100%), сочетающимися с бронхиальной астмой в единичных случаях (1,23%). Всего таких детей было 405; из них больных ГА – 333 ребёнка, острым ГВ – 61 ребёнок и 11 детей больных ХГВ. Наиболее часто ПА у детей была диагностирована на употребление сладкого, яйца и молока, реже – рыбы. У всех детей отмечалась сенсibilизация одновременно к двум или трём пищевым продуктам.

Известна несостоятельность проведения диагностики ПА у детей при острых гепатитах А и В [Калагина Л.С., 1987].

Вторую группу составили 132 ребёнка, из них: больных ГА – 103 ребёнка, острым ГВ – 18 детей и ХГВ - 11 детей. Наследственность, отягощённую аллергическими заболеваниями, имел каждый третий ребёнок (33,33%). У 2/3 детей этой группы (78,79%), со слов матерей, отмечалась реакция организма на введение докорма и прикорма: небольшая гиперемия кожи лица с шелушением, не зарегистрированная в амбулаторной карте ребёнка, вероятно, в связи с её кратковременностью и незначительностью проявления и не подтверждённая результатами обследования у аллерголога.

В третью группу вошли 111 детей, из них: больных ГА – 84 ребёнка, больных ГВ – 27 детей. У детей контрольной группы ХГВ мы не отметили.

Все наблюдаемые больные ГА и острым ГВ получали терапию в соответствии со стандартами (базисная терапия: диета и режим; витамины per os; при желтушных формах болезни - спазмолитики, после нормализации окраски кала и мочи - желчегонные препараты; при среднетяжёлой форме заболевания базисная терапия дополнялась дезинтоксикационной – инфузионной терапией).

У всех детей с ПА из питания исключались продукты, обозначенные аллергологом в амбулаторной карте ребёнка как причинно-значимые аллергены.

Кроме того, 172 ребёнка с ПА в острый период желтушных форм ГА (лёгкой – 81 ребёнок и среднетяжёлой – 55 детей) и лёгкой формы ГВ (36 детей) дополнительно получали антигистаминные препараты (Клемастин или Хлоропирамин) - I-A группа (29 детей); ферментные препараты (Панкреатин или Мезим форте) - I-B группа (86 детей) и их сочетание - I-AB группа (57 детей). Антигистаминные и ферментные препараты назначались ребёнку с конца первой – начала второй недели пребывания в стационаре в возрастных дозах согласно данным литературы Государственной фармакопеи. Антигистаминные препараты (Клемастин или Хлоропирамин) дети получали 7-10 дней, ферментные препараты (Панкреатин или Мезим форте) – 14-20 дней. Группы больных с ПА, получавшие дополнительную терапию, внутри этиологической и клинической формы заболевания по полу и возрасту были идентичны с группой детей, получавших стандартную терапию - I группа (186 детей).

Выписка детей из стационара проводилась по стандарту (клиническое выздоровление, нормализация билирубина, снижение аланинаминотрансферазы (АлАТ) до трёх норм; при ГВ - снижение титра HBsAg, исчезновение HBeAg). Последующие наблюдения детей (диспансеризация) также проводились по стандарту. При ГА дети наблюдались шесть месяцев после выписки из стационара, при ГВ – двенадцать месяцев, последовательно через один месяц, а затем ежеквартально. Диспансерное наблюдение за больными ХГВ проводилось 2- 4 раза в год.

По данным аллергологического анамнеза, из 126-и здоровых детей детского сада № 63 и школы № 179 г. Н. Новгорода было отобрано на обследование 15 детей в возрасте от 3-х до 15-и лет – группа сравнения (норма). Из этих детей обследование прошли 8 мальчиков и 7 девочек.

Методы исследования. В работе были применены общепринятые клинические, лабораторные и дополнительные (иммунологические, аллергологиче-

ские) методы исследования. Общепринятые клинические лабораторные методы исследования при вирусных гепатитах: общий анализ крови, общий анализ мочи - проводились в динамике заболевания 2-3 раза; биохимический анализ крови: билирубина и аланинаминотрансферазы (АлАТ), кроме того, в период реконвалесценции – 3-5 раз. Копрологическое исследование у всех детей выполнялось однократно с поступления ребёнка в стационар. Определение глюкозы, амилазы крови и мочи проводились при поступлении ребёнка в стационар по показаниям (абдоминальный болевой симптом, рвота), повторно - при повышенных показателях результата. Протромбиновый индекс определялся по тяжести состояния ребёнка при поступлении в стационар, повторно – при повышенных результатах. Общий белок и белковые фракции определялись по тяжести состояния ребёнка при поступлении в стационар у больных ГА, острым ГВ и у всех больных ХГВ.

Специфическая диагностика у всех больных основывалась на данных ИФА с тест-системами института эпидемиологии и микробиологии г. Н. Новгорода (ННИЭМ) «Диагностические системы». Исследования сыворотки ИФА на маркеры вирусных гепатитов проводили по стандарту: ГА (анти-HAV IgM), ГВ (HBsAg с определением титра, HBeAg, анти-HBe, анти-HBc IgM и анти-HBc суммарные, анти-HBs суммарные), ГС (анти-HCV суммарные) и ГД (анти-HDV IgM и анти-HDV IgG) в острый период болезни с интервалом 10-14 дней (2-3 раза) и при каждом диспансерном осмотре ребёнка в течение шести месяцев при ГА и двенадцати месяцев при ГВ.

Больные ХГВ обследовались аналогично, ИФА выполнялся при госпитализации ребёнка в стационар и после выписки при каждом диспансерном осмотре с интервалом 3-6 месяцев. У больных ХГВ обследование дополнялось ПЦР к DNA HBV (1-2 раза в год) в ННИЭМ.

Дополнительные методы обследования. Эти исследования начинались с аллергологического анамнеза, который проводился согласно требованиям,

установленным для аллергологических кабинетов по схеме НИАЛ РАМН, модифицированной применительно к детскому возрасту НИИ педиатрии РАМН.

Из лабораторных методов исследования во всех наблюдаемых группах у 159 детей дополнительно были выполнены РИА по определению в сыворотке крови показаний утреннего уровня гастрина, пепсиногена-I, трипсина, кортизола и общих IgE. Из них: при ГА - у 104-х детей, при остром ГВ - у 33-х детей, при ХГВ – у 22-х детей. В последние годы определение показаний гастрина и пепсиногена-I предлагается как доступные и хорошо информативные тесты серологической диагностики гастродуоденальной патологии, прогнозирования течения заболевания и выделения групп риска её развития – «серологическая гастробиопсия» - для последующего более углублённого обследования с использованием эндоскопии /Маев И.В. и др., 2009; Kikuchi R. et al., 2011; Song H.J. et al., 2010/. Оптимальным маркером для выявления патологии поджелудочной железы является уровень трипсина, ибо он специфичен для этого органа /Губергриц Н.Б. и др., 1993/. Выраженность аллергической реакции соответствует уровню общих IgE в сыворотке крови /Медуницын Н.В., 1999; Laske et al., 2003/. Измерение утреннего уровня кортизола в сыворотке крови позволяет оценить функциональную реактивность гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой (ГГН) системы организма, в том числе в условиях патологического процесса /Никитин Д.А. и др., 2000/. Данные исследования проводились в радиоизотопной лаборатории при Нижегородской областной больницы имени Н.А. Семашко (г.Н. Новгород). Для определения показаний гастрина и трипсина в сыворотке крови были использованы стандартные наборы GASK фирмы ORIS INDUSTRIE (Франция); пепсиногена-I – SORIN BIOMEDICA (Германия); общих IgE – Pharmacia Diagnostics (Швейцария). Определение кортизола в сыворотке крови проводилось с использованием стандартных наборов ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси». Исследования выполнялись по методу L.Wide (бумажный радиоиммуносорбентный тест – БРИСТ). Определение показаний гастрина, трипсина, пепсиногена-I

и общих IgE по РИА в сыворотке крови проводили при лёгкой форме ГА и ГВ в острый период болезни и через 1, 3 месяца после выписки из стационара; определение показаний кортизола – однократно, в острый период болезни. У больных ХГВ определение показаний гастрина, трипсина, пепсиногена-I, общих IgE и кортизола в сыворотке крови проводили однократно во время лечения в стационаре.

Специфическая диагностика ИФА у всех больных дополнялась данными РИА с тест-системами института ядерной физики АН Узбекистана «РАДИО-ПРЕПАРАТ». Результаты РИА на маркеры HBV включали количественное определение: HBsAg, анти-HBc (суммарные) и анти-HBs (суммарные) однократно в острый период болезни и при каждом диспансерном осмотре ребёнка в течение шести месяцев при ГА и двенадцати месяцев при ГВ. Это, прежде всего, позволило исключить из исследования больных ГА, переболевших ГВ, так как анти-HBs (суммарные), по результатам РИА, определялись статистически значимо чаще, чем по данным ИФА ($p < 0,05$), а при ГВ - дополнить результаты ИФА.

У больных ХГВ специфическая диагностика ИФА также дополнялась результатами РИА на маркеры HBV при госпитализации ребёнка в стационар и после выписки при каждом диспансерном осмотре с интервалом 3-6 месяцев на протяжении двух лет.

Аналогичное обследование, включая общепринятое при вирусных гепатитах, было проведено у 15-и здоровых детей - группа сравнения (норма).

Все группы детей были идентичны по полу и возрасту.

Инструментальные методы обследования. По результатам катамнестического наблюдения в КПН (второй этап лечения) часть детей, перенесших вирусные гепатиты (жалобы на боли в животе, тошнота, изжога, болезненность при пальпации живота, сохраняющаяся гепатомегалия), направлялись на инструментальное обследование и лечение в отделение, а затем - в санаторную

группу гастроэнтерологического профиля (третий и четвёртый этапы лечения) Нижегородского детского областного гепатологического центра.

Инструментальные методы обследования включали: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек – УЗИ (аппарат «АЛОКА SSD-plus»), эзофагогастродуоденоскопию – ЭГДС (эндоскоп «PENTAX»), морфологическое исследование биоптатов слизистых оболочек антрального отдела желудка, двенадцатиперстной кишки, определение *Helicobacter pylori* (метод L. Waiters, 1986). Функциональное состояние желудка оценивалось с помощью фракционного желудочного зондирования или [многоканальной внутрижелудочной рН-метрии](#) (аппарат «Гастроскан-5»). Фракционное дуоденальное зондирование с анализом содержимого, включая бактериологическое исследование желчи, проводили по методу А.М. Ногаллера. Ряд обследований (ЭГДС, исследование секреторной функции желудка) с осмотром гастроэнтеролога дети проходили, в основном, в Нижегородском детском диагностическом центре на базе детской областной поликлиники (г. Н. Новгород).

Осложнения болезни – воспалительные и дискинетические поражения желчевыводящих путей у реконвалесцентов вирусных гепатитов диагностировались стандартно: по клинической картине, результатам УЗИ органов брюшной полости, - подтверждаясь во всех случаях данными фракционного дуоденального зондирования.

Диагностика патологии слизистых оболочек (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки у реконвалесцентов проводилась по стандарту (клинические и лабораторные данные, ЭГДС с исследованием биоптатов, определением *Helicobacter pylori*, исследование функционального состояния желудка), дополняясь определением показаний гастрина и пепсиногена-I в сыворотке крови, и оценивалась в соответствии с рабочей классификацией, утверждённой на VII Конгрессе педиатров России (Москва, 2002).

Острый панкреатит в острый период вирусных гепатитов диагностировался по клиническим данным, результатам амилазы крови и мочи, дополняясь

определением показаний трипсина сыворотки крови, и оценивался по Международной классификации (Атланта, 1992 г.).

Статистическая обработка. Для оценки клинических и лабораторных показателей использовали современные методы статистического анализа, интегрированные в пакет программ «Statistika 6.0». Применены анализ дискриминантных функций, деревьев классификации, корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r_s), точный метод Фишера (ТМФ). В представлении параметров изучаемых показателей использованы общепринятые интервальные и точечные характеристики описательной статистики: среднее (M), доверительный интервал (ДИ), стандартная ошибка среднего (m). Выполнено определение относительного (ОР) и атрибутивного риска (АР) изучаемого явления в сравниваемых группах. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, что принято в медицине.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая и лабораторная характеристика больных

Острые гепатиты А и В. Обследование детей предусматривало оценку анамнестических, клинических данных и лабораторных показателей.

Констатировано, что у каждого третьего ребёнка с ПА (I группа) заболевание ГА и ГВ начинались её обострениями на коже – экзантемами (32,49 и 45,90%). Они отмечались при всех клинических формах болезни. В единичных случаях, в основном при ГВ, экзантемы регистрировались у детей II-й группы (2,91 и 5,55%) и у детей III-й группы (0,00 и 3,70%), что статистически значимо отличило их от I-й группы (ОР=8,3 – 12,4; АР=29,58 - 42,20%; $p=0,0000$ – 0,0001). Известна прямая взаимосвязь между активностью аллергического воспаления на коже и выраженностью его в слизистых оболочках (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки - ДПК у детей с ПА [Сазанова Н.Е., 1999]. При желтушных формах ГА, кроме того, у детей с ПА, чаще, чем у детей кон-

трольной группы, отмечались тошнота с повторяющейся рвотой – при лёгкой форме болезни (OR=1,4; AP=20,68%; p=0,01) и респираторные явления – при среднетяжёлой форме заболевания (OR=3,7; AP=41,29%; p=0,001).

Выявлено влияние ПА у детей, замедляющее сроки нормализации основных клинических проявлений и улучшения лабораторных показателей желтушных форм ГА: лёгкой (p<0,0002), среднетяжёлой (p<0,0043), и лёгкой формы ГВ (p<0,0412).

Установлено влияние ПА (I группа) и факторов риска развития атопии (II группа) на частоту появления абдоминального болевого симптома у реконвалесцентов желтушных форм ГА и ГВ, характеризующегося стабильностью. Абдоминальный болевой симптом отмечался у половины детей первых двух групп, перенесших желтушные формы ГА: лёгкую (42,75 и 57,14%), среднетяжёлую (46,67 и 52,17%) и лёгкую форму ГВ (64,00 и 61,11%). У детей III-й группы, перенесших желтушные формы ГА: лёгкую (17,04%), среднетяжёлую (19,23%) и лёгкую форму ГВ (18,52%), - он отмечался в два раза реже (OR=2,4 – 3,4; AP=25,68 - 45,48%; p=0,0001 – 0,03) и, в основном, при нарушении диеты.

При желтушных формах ГА (лёгкой и среднетяжёлой) и лёгкой форме ГВ доказано влияние ПА (I группа) на частоту ферментативных обострений болезни в период реконвалесценции. У реконвалесцентов I-й группы они наблюдались значительно чаще (соответственно: 17,39 и 32%), чем у реконвалесцентов III-й группы (7,46 и 7,41%) как при ГА (OR=2,3; AP=9,93%; p=0,04), так и при ГВ (OR=4,3; AP=24,59%; p=0,03).

Доказано влияние ПА (I группа) на частоту поражений желчевыводящих путей (дискинетических и воспалительных) у реконвалесцентов желтушных форм ГА (лёгкой и среднетяжёлой) и лёгкой формы ГВ. При дуоденальном зондировании они выявлялись у большинства детей с ПА, перенесших ГА (87,50%), и у всех детей (100%), перенесших ГВ. Чаще регистрировались дискинетические поражения желчевыводящих путей (соответственно: 64,28 и 66,67%), реже - воспалительные (35,71 и 33,33%), что согласуется с данными

литературы [Пайков В.Л. и др., 1999]. У детей III-й группы поражения желчевыводящих путей при ГА и при ГВ отмечались в два раза реже (33,33 и 44,44%), ОР=2,6; АР=54,17%; $p=0,02$ и ОР=2,2; АР=55,56%; $p=0,006$.

Впервые установлена связь ПА (I группа) и факторов риска развития атопии (II группа) с изменениями СО желудка и ДПК, в основном у реконвалесцентов желтушных форм ГА (лёгкой и среднетяжёлой) и лёгкой формы ГВ. Они выявлялись у всех реконвалесцентов первых двух групп (100%), направленных на ЭГДС по клиническим показаниям (жалобы на боли в животе, тошнота, изжога, болезненность при пальпации живота). У реконвалесцентов III-й группы (контрольной) как при ГА, так и при ГВ, по данным ЭГДС, проведённой в единичных случаях, также по клиническим показаниям, изменения органов верхнего отдела пищеварительной системы не отмечалась, что отличило их от первых двух групп ($p=0,003 - 0,02$). По данным ЭГДС, у детей с ПА (I группа), перенесших желтушные формы ГА (лёгкую и среднетяжёлую) и лёгкую форму ГВ, во всех случаях отмечались гастродуодениты в стадии обострения, в основном с повышенной кислотной функцией желудка (соответственно: 80,00 и 100%). Преобладали эритематозные/экссудативные изменения СО желудка и ДПК (60,00 и 50,00%), реже отмечались «узловатые» (33,33 и 33,33%), эрозивные изменения (6,67 и 16,67%) и ДГР (20,00 и 16,67%), ассоциированные у каждого второго ребёнка с инфицированием *Helicobacter pylori* (46,67 и 50,00%) и сочетающиеся у большинства детей с поражениями желчевыводящих путей (93,33 и 100%). По результатам ЭГДС, у детей с факторами риска развития атопии (II группа), перенесших желтушные формы ГА (лёгкой и среднетяжёлой) и лёгкую форму ГВ, выявлялись как сочетанные поражения СО желудка и ДПК – гастродуодениты (соответственно: 100% и 50%), так и изолированное поражение желудка – гастриты (0,00 и 50,00%). У половины детей отмечалась повышенная кислотная функция желудка (66,67 и 50,00%), у большинства выявлялись эритематозные/экссудативные изменения СО желудка и ДПК (77,78 и 75,00%), эрозивные изменения не наблюдались.

Таким образом, дети с ПА (I группа), перенесшие желтушные формы ГА (лёгкую и среднетяжёлую) и лёгкую форму ГВ, отличались от детей III-й группы (контрольной), во-первых, большей частотой поражений желчевыводящих путей (дискинетических и воспалительных), во-вторых, обострениями гастродуоденитов, выявленными впервые во всех случаях при проведении ЭГДС, в-третьих, их сочетанием у большинства детей.

Доказано влияние ПА у детей на частоту затяжного течения лёгкой формы ГВ: оно имело место у каждого третьего ребёнка I-й группы (32,00%), $AP=32,00\%$; $p=0,001$. Затяжное течение болезни мы отметили только у детей первых двух групп как при ГА, так и при ГВ.

Отмечено влияние ПА у детей на частоту формирования ХГВ при лёгкой форме болезни ($AP=16,00\%$; $p=0,05$). Хроническое течение заболевания у детей отмечалось только при ГВ, что соответствует данным литературы [Рейзис А.Р. и др., 1999]. Оно имело место лишь у детей первых двух групп.

Впервые установлено влияние ПА у детей на показания билирубина и аланинаминотрансферазы (АЛАТ) сыворотки крови, замедляющее сроки их нормализации, прежде всего, показаний прямого билирубина при желтушных формах ГА (лёгкой - $p<0,0000$ и среднетяжёлой - $p<0,0028$) по сравнению с детьми контрольной группы более чем на 3 месяца, а при лёгкой форме ГВ – более чем на 9 месяцев ($p<0,0321$).

Впервые, по данным РИА, установлено влияние ПА (I группа) на маркеры HBV у больных лёгкой формой ГВ, прежде всего уровень HBs-антигенемии ($p=0,000000$). У больных I-й группы уровень HBs-антигенемии (13895,75 р.им./мл) был выше, чем у больных II-й группы (12760,14 р.им./мл) и у больных III-й группы – контрольной (10151,00 р.им./мл), $p=0,000000$.

Подтверждено влияние ПА (I группа) на продолжительность HBs-антигенемии при ГВ у детей [Калагина Л.С., 1987], её аналогичное влияние у детей установлено на HBe-антигенемию. У детей I-й группы в сравнении с детьми III-й группы статистически значимо чаще отмечалась HBe-антигенемия

- более месяца ($p=0,0006 - 0,001$) и HBs-антигенемия - более шести месяцев ($p=0,006 - 0,04$).

Установлено влияние ПА, существенно снижающее частоту выздоровления детей при желтушных формах ГА (лёгкой и среднетяжёлой) и лёгкой форме ГВ. По итогам наблюдения, через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара у детей с ПА (I группа) констатировано снижение частоты выздоровления по сравнению с III-й группой (контрольной) более чем на 25% ($OR=1,4 - 1,6$; $AR=25,51 - 36,59\%$; $p=0,0001 - 0,004$).

Согласно вышеизложенным данным, доказано влияние ПА на характер течения и исходы острых гепатитов А и В при желтушных формах болезни.

Впервые изучено влияние ПА при безжелтушной форме ГА; статистически значимые различия клинических проявлений ($p<0,03 - 0,48$) и лабораторных показателей болезни ($p<0,0826$) в наблюдаемых группах детей, в основном не установлены.

Хронический гепатит В. Изучены клинические и лабораторные проявления ХГВ сроком наблюдения от 1 года до 5 лет у детей с ПА – I группа (11 детей) и группы риска развития атопии (наследственность, отягощённая аллергическими заболеваниями, реакция организма на введение докорма и прикорма) – II группа (11 детей). У большинства детей (72,73%) ХГВ был выявлен при обследовании, реже (27,27%) он формировался после стёртой и лёгкой форм болезни. Среди больных было 16 мальчиков - 72,73% и 6 девочек - 27,27%. Из 22-х больных 19 (86,36%) детей были в возрасте 3 - 10 лет и 3 (13,64%) ребёнка – в возрасте 11 - 14 лет.

По показаниям аланинаминотрансферазы (АлАТ) сыворотки крови у больных ХГВ чаще отмечалась слабая, реже - минимальная и умеренная биохимическая активность без статистически значимых различий групп ($p>0,05$).

При ХГВ, по данным ИФА, только у детей с ПА (I группа) отмечалась HBe-антигенемия (27,27%), подтверждённая ПЦР (DNA HBV +), без статистически значимых отличий от II-й группы ($p=0,21$). По данным РИА, различия

уровней HBs-антигенемии у больных с ПА (I группа) и группы риска развития атопии (II группа) также не были установлены ($p < 0,4507$).

Хронический гепатит В у детей с ПА (I группа) и группы риска развития атопии (II группа), в основном, не имея между собой статистически значимых различий в клинических проявлениях, характеризовался значительной частотой абдоминального болевого симптома (100 и 81,82%; OR=1,2; AP=18,18%; $p=0,24$), полилимфаденопатии (45,45 и 18,18%; OR=2,5; AP=27,27%; $p=0,18$) и интеркуррентных заболеваний, в основном ОРЗ (100 и 90,91%; OR=1,1; AP=9,91%; $p=0,50$).

По данным УЗИ органов брюшной полости, при ХГВ изменения в печени отмечались у большинства детей (81,82%), реже (25,00%) отмечались изменения поджелудочной железы.

По результатам фракционного дуоденального зондирования, у всех больных ХГВ выявлялись поражения желчевыводящих путей, чаще дискинетические (64,25%), реже – воспалительные (35,71%), OR=1,8; AP=28,57; $p=0,13$.

У всех больных ХГВ при проведении ЭГДС была впервые выявлена патология СО желудка и ДПК в стадии обострения, в основном, сочетанная – гастродуодениты (88,89%) с повышенной кислотной функцией желудка (95,46%). Примечательно, что чаще наблюдались «узловатые» изменения СО верхнего отдела ЖКТ (66,67%), реже - эрозивные (22,22%), в единичных случаях – эритематозные/экссудативные (11,11%), ассоциированные с инфицированием *Helicobacter pylori* у каждого второго ребёнка (66,67%). У каждого третьего ребёнка был диагностирован ДГР (33,33%).

Клинически ХГВ у детей с ПА (I группа) отличался от группы риска развития атопии (II группа), прежде всего, изменениями на коже: они имели место у большинства детей (81,82%), AP=81,82%; $p=0,0001$. Кроме того, почти у половины детей с ПА (45,45%) отмечалась спленомегалия (AP=45,45%; $p=0,02$), что согласуется с данными литературы [Новицына Е.А., 2003].

Иммунологические и гормональные лабораторные показатели

Острые гепатиты А и В. С целью установить связь состояния пищеварительной системы у детей с ПА при желтушных формах ГА и ГВ с особенностями течения заболеваний изучены серологические тесты функционирования органов верхнего отдела желудочно-кишечного тракта - ЖКТ (гастрина, пепсиногена-I), поджелудочной железы (трипсина), активности аллергического воспаления (общие IgE) и изменения кортизола сыворотки крови у наблюдаемых групп детей при лёгкой форме болезни в динамике выздоровления. Данные исследования предусматривали сравнение показаний кортизола, трипсина, гастрина, пепсиногена-I и общих IgE сыворотки крови у детей с ПА (I группа), у детей с факторами риска развития атопии (II группа) и у детей III-й группы (контрольной), а также, их сравнение с нормой по периодам заболевания.

Впервые по вышеприведённым переменным установлены статистически значимые отличия первых двух групп от III-й группы в острый период ГА ($p < 0,0056$) и ГВ ($p < 0,0003$). Показания кортизола заняли первое (ранговое) место как при ГА ($p = 0,001515$), так и при ГВ ($p = 0,000004$). Средние значения показаний кортизола при ГА и ГВ у больных III-й группы (соответственно: 1048,93 и 893,25 нг/мл) были в полтора раза выше, чем у больных I-й группы (718,09 и 418,10 нг/мл) и II-й группы (758,76 и 512,05 нг/мл). Показания кортизола, превышающие норму (617,96 нг/мл), отмечались у всех больных ГА и ГВ III-й группы (100%). В первых двух группах при ГА они имели место у большинства больных (60,87 и 70,59%); при ГВ - отмечались очень редко (0,00 и 10,00%), подтверждая статистически значимые различия с III-й группой (OR=1,4 – 10; AP=29,41 - 90,00%; $p = 0,0000 - 0,02$).

Получены приоритетные данные о статистически значимом отличии первых двух групп при ГА и ГВ по вышеприведённым переменным от нормы (группы сравнения) на протяжении всего периода наблюдения: острый период болезни (соответственно: $p < 0,0000$; $p < 0,0002$ и $p < 0,0038$; $p < 0,0000$) и период

реконвалесценции – три месяца после выписки из стационара ($p < 0,0000$; $p < 0,0030$ и $p < 0,0000$; $p < 0,0000$). Стабильно ведущими отличиями первых двух групп от нормы на протяжении всего периода наблюдения были показания трипсина, наиболее высокие в острый период болезни у детей с ПА. Кроме того, первые две группы отличались от нормы по показаниям общих IgE, также наиболее высоких в острый период болезни у детей с ПА. В период реконвалесценции их различия с нормой дополняли показания гастрина, нарастающие в динамике выздоровления детей.

Средние значения показаний трипсина у больных первых двух групп при ГА (288,20 и 240,31 нг/мл) и при ГВ (370,36 и 275,52 нг/мл) были выше нормы (35,59 нг/мл) в 10 раз. Их показания, превышающие норму, отмечались почти у всех больных первых двух групп при ГА (86,96 и 82,35%) и при ГВ (100 и 100%), подтверждая статистически значимые различия с группой сравнения – 33,33% (ОР=2,2 – 3,0; АР=49,02 – 66,67%; $p=0,0001$ – 0,01). Следует отметить, что только в единичных случаях (3,82%) у детей с ПА в острый период лёгкой формы ГА наблюдались повышенные по сравнению с нормой (64 ед.) показания амилазы мочи. В зарубежной литературе описаны случаи острого воспаления поджелудочной железы (панкреатита) с нормальными показаниями липазы сыворотки крови [Shah A.M. et al., 2010].

После выписки из стационара (через 1 и 3 месяца) средние значения показаний трипсина у детей с ПА (I группа) при ГА (158,66 и 169,41 нг/мл) и при ГВ (238,97 и 140,08 нг/мл) были выше нормы (35,59 нг/мл) в 6 раз. Показания трипсина превышали норму при ГА у большинства реконвалесцентов с ПА через 1 и 3 месяца после выписки из стационара (62,32 и 65,22%) и у всех – при ГВ (100%), подтверждая сохранение статистически значимых отличий от группы сравнения (33,33%), ОР=1,9 – 3,0; АР=28,99 – 66,67%; $p=0,0002$ – 0,05.

В то же время (через 1 и 3 месяца после выписки из стационара) у детей группы риска развития атопии (II группа) средние значения показаний трипсина при ГА (132,64 и 61,13 нг/мл) и при ГВ (176,83 и 149,46 нг/мл) были выше

нормы (35,59 нг/мл) от полутора до 5-и раз. Их показания, превышающие норму, у реконвалесцентов ГА через 1 и 3 месяца после выписки из стационара (41,18 и 35,29%) отмечались без статистически значимых различий с группой сравнения – 33,33% (OR=1,1 – 1,2; AP=1,96 - 7,85%; p=0,7 - 1,0). При ГВ повышенные показания трипсина имели место почти у всех реконвалесцентов II-й группы (100 и 90,00%), подтверждая сохранение статистически значимых отличий от группы сравнения (OR=2,7 – 3,0; AP=56,67 - 66,67%; p=0,001 – 0,01).

Значительное и продолжительное - более 4-х месяцев от начала заболевания - повышение показаний трипсина в сыворотке крови у детей с ПА (I группа) при ГА и при ГВ свидетельствовало о вовлечении в патологический (воспалительный) процесс поджелудочной железы – острым панкреатите затяжного течения. Аналогичные данные имели место при ГВ у детей группы риска развития атопии (II группа).

В литературе отмечают два основных патофизиологических варианта формирования воспалительного процесса в поджелудочной железе. Первый из них подразумевает соответствие выраженности активности патологического процесса в поджелудочной железе и в печени [Мазурин А.В. и др., 1997; Sezgin O. et al., 2010]. Вторым вариантом формирования воспалительного процесса в поджелудочной железе является «функциональным» следствием изменения дуоденального содержимого, связанного, в том числе, с отсутствием поступления желчи в двенадцатиперстную кишку, а также воспалительных заболеваний двенадцатиперстной кишки [Baez J.C. et al., 2010].

Установлена статистически значимая обратная взаимосвязь показаний трипсина у детей с наличием выздоровления при ГА и при ГВ (соответственно: rs=-0,56; p=0,03 и rs=-0,83; p=0,04) и прямая взаимосвязь с остаточными явлениями болезни – гепатомегалией (rs=0,56; p=0,03 и rs=0,83; p=0,04). Выявлена статистически значимая прямая взаимосвязь показаний трипсина у детей и темпов их выздоровления при ГА – сроков нормализации: самочувствия (rs=0,55; p=0,03); окраски кала и мочи (rs=0,61; p=0,01). При ГВ отмечена статистически

значимая прямая взаимосвязь показаний трипсина и продолжительности общего инфекционно-токсического синдрома, включая лихорадку ($r_s=0,80$; $p=0,03$), сроков нормализации окраски кожи и слизистых ($r_s=0,68$; $p=0,04$).

Особо следует привлечь внимание к статистически значимой прямой взаимосвязи показаний трипсина у детей при ГВ с уровнем HBs-антигенемии в острый период болезни ($r_s=0,67$; $p=0,0001$), HBe-антигенемией более месяца ($r_s=0,69 - 0,76$; $p=0,01 - 0,02$) и HBs-антигенемией на протяжении 6-и месяцев ($r_s=0,71 - 0,88$; $p=0,02 - 0,04$). Кроме того, установлена статистически значимая прямая взаимосвязь показаний трипсина с ферментативными обострениями болезни у реконвалесцентов ГВ ($r_s=0,64$; $p=0,04$). Следовательно, влияние показаний трипсина сыворотки крови при ГА и ГВ на инфекционный процесс, включая HBV (HBeAg и HBsAg), можно охарактеризовать как благоприятное. Известна активация инфекционного агента: вируса гриппа /Жирнов О.П., 1990/ и ротавируса /Окулова О.Н. и др., 2008/ при повышенных показаниях трипсина.

Выявлена статистически значимая прямая взаимосвязь показаний трипсина с обострениями ПА у детей на коже (экзантемами) при ГА ($r_s=0,40$ и $p=0,04$) и при ГВ ($r_s=0,87$; $p=0,01$). Таким образом, обострения ПА у детей на коже (экзантемы) в начальный период болезни, сопровождающиеся во всех случаях высокими показаниями трипсина сыворотки крови, можно рассматривать как диагностические тесты (индикаторы) функциональной активности поджелудочной железы, позволяющие предположить её вовлечение в патологический (воспалительный) процесс более чем у трети заболевших.

Согласно вышеприведённым данным, второй ведущей (ранговой) переменной отличия детей первых двух групп при ГА и ГВ от нормы на протяжении всего периода наблюдения были показания общих IgE.

Средние уровни общих IgE сыворотки крови у больных первых двух групп в острый период ГА (236,85 и 174,29 МЕ/мл) и ГВ (318,57 и 247,72 МЕ/мл) были выше нормы (39,47 МЕ/мл) в 7 раз. Их показания, превышающие норму, отмечались у всех больных первых двух групп (100%) как при ГА так и

при ГВ, констатируя статистически значимые различия с группой сравнения (20,00%), ОР=5,0; АР=80,00%; $p=0,0000 - 0,0001$.

После выписки из стационара - через 1 и 3 месяца – средние уровни общих IgE сыворотки крови у детей первых двух групп при ГА (160,20; 100,68 МЕ/мл и 105,45; 88,69 МЕ/мл) и при ГВ (265,06; 147,50 МЕ/мл и 146,96; 96,03 МЕ/мл) были выше нормы (39,47 МЕ/мл) от 2-х до 6-и раз. Их показания, превышающие норму, сохранились у большинства реконвалесцентов первых двух групп, как при ГА (84,06; 82,61% и 76,47; 76,47%), так и при ГВ (100; 100% и 100; 90,00%), констатируя продолжающиеся отличия от группы сравнения (20,00%), ОР=3,8 – 5,0; АР=56,47 - 80,00%; $p=0,0000 - 0,004$.

Итак, ГА и ГВ у детей первых двух групп, особенно у детей с ПА, сопровождались значительным и продолжительным повышением показаний общих IgE в сыворотке крови. Их уровень в сыворотке крови соответствует выраженности аллергической реакции [Laske N. et al., 2003]. Высокие показания общих IgE сыворотки крови отмечены при аутоиммунном панкреатите [Hirano K. et al., 2010]. Известна обратная взаимосвязь показаний общих IgE сыворотки крови с показаниями гамма-интерферона и IgA сыворотки крови [Субботина О.А. и др., 1996; Martinez F.D. et al., 1995].

Установлена прямая взаимосвязь показаний общих IgE в сыворотке крови у детей с клиническими и лабораторными проявлениями ГА и ГВ, а именно: с абдоминальным болевым симптомом, остаточными явлениями болезни – гепатомегалией, осложнениями (ферментативными обострениями заболевания, дискинетическими и воспалительными поражениями желчевыводящих путей), с показаниями прямого билирубина и аланинаминотрансферазы (АлАТ) сыворотки крови ($r_s=0,64 - 0,89$; $p=0,01 - 0,04$), что позволяет рекомендовать использовать их показания как критерии выздоровления.

Параллельно с результатами сравнения первых двух групп с нормой по показаниям общих IgE сыворотки крови необходимо отразить результаты их сравнения по показаниям кортизола в острый период болезни. Кортизол - важ-

нейший стрессорный гормон, обладающий широким спектром действия на клетки - мишени, в том числе и противовоспалительным [Blazejova K. et al., 2000], снижающийся в сыворотке крови при активности аллергического воспаления [Адо А.Д. и др., 1999; Fujiaka M. et al., 2000].

В острый период болезни средние показания кортизола у больных первых двух групп при ГА (718,09 и 758,76 нг/мл) статистически значимо не отличались от нормы - 617,96 нг/мл ($p=0,701580$ и $p=0,409334$). При ГВ у больных первых двух групп они (418,10 и 512,05 нг/мл) были ниже нормы (617,96 нг/мл), статистически значимо отличаясь от неё у детей с ПА - I группа ($p=0,025854$ и $p=0,854686$). Их показания, превышающие норму, у больных первых двух групп при ГА отмечались (60,87 и 70,59%) также без статистически значимых отличий от группы сравнения (53,33%), $OR=1,1 - 1,3$; $AR=7,54 - 17,26\%$; $p=0,47 - 0,77$. При ГВ показания кортизола, превышающие норму, у больных первых двух групп почти не регистрировались (0,00 и 10,00%), констатируя статистически значимые отличия от группы сравнения (53,33%), $AR=53,33\%$; $p=0,002$ и $OR=5,3$; $AR=43,33\%$; $p=0,04$.

Наименьшие соотношения средних показаний кортизола у больных с ПА к норме в острый период болезни мы наблюдали при затяжном течении ГА (1,1) и при хроническом течении ГВ (0,5), что позволило их рекомендовать как прогностические критерии течения заболевания [Патент № 2382363 от 08.09.09. «Способ прогнозирования затяжного течения вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией»]. При низких уровнях кортизола в сыворотке крови отмечаются неблагоприятные исходы менингококковой инфекции [Bone M. et al., 2002].

Третьей ведущей (ранговой) переменной отличия детей первых двух групп при ГА и ГВ от нормы были показания гастрина сыворотки крови.

В острый период болезни средние уровни гастрина сыворотки крови у детей первых двух групп при ГА (43,31 и 42,03 нг/мл) и при ГВ (40,81 и 39,34 нг/мл) были выше нормы (30,00 нг/мл) в полтора раза ($p=0,094262 - 0,177908$).

Их показания, превышающие норму, у больных первых двух групп как при ГА (59,42 и 64,70%), так и при ГВ (71,43 и 80,00%), регистрировались в два раза чаще, чем у детей группы сравнения (26,67%), ОР=2,2 – 3,0; АР=32,75 - 53,33%; $p=0,01 - 0,04$.

В период реконвалесценции (через 1 и 3 месяца после выписки из стационара) средние показания гастрин сыворотки крови у детей первых двух групп при ГА (54,83; 67,49 нг/мл и 64,42; 39,82 нг/мл) и при ГВ (43,55; 68,24 нг/мл и 53,30; 56,23 нг/мл) были выше нормы (30,00 нг/мл) от полутора до двух раз ($p=0,001910 - 0,123194$). Показания гастрин, превышающие норму, у реконвалесцентов первых двух групп как при ГА (89,85; 100% и 88,40; 64,70%), так и при ГВ (78,57; 100% и 100; 100%), отмечались чаще, чем в острый период болезни, в основном без статистически значимого увеличения (ОР=1,1 – 1,5; АР=0,00% - 35,30%; $p=0,0001 - 1,0$). Это подтвердило сохранение их существенных отличий от группы сравнения (26,67%), ОР=2,4 – 3,7; АР=38,03 - 73,33%; $p=0,0000 - 0,04$.

Гастрин - один из кишечных гормонов с хорошо изученной его способностью вызывать стимуляцию секреции соляной кислоты и пепсина слизистой оболочкой желудка [Климов П.К. и др., 1991; Dockray G. et al., 2005]. Известен клинически значимый эффект усиления кровотока в печени у больных сахарным диабетом на введение синтетического аналога гастрин – пентагастрин [Геллер Л.И. и др., 1989]. Гипергастринемия сыворотки крови наблюдается при нарушениях желчевыделения у взрослых людей, перенесших холецистэктомию [Шварц В.Я. и др., 1991].

Установлена статистически значимая обратная взаимосвязь показаний гастрин у реконвалесцентов ГВ с показаниями ряда элементов общего анализа крови при выписке детей из стационара, преимущественно с защитными функциями: моноцитов ($rs=-0,78$; $p=0,02$), сегментоядерных нейтрофилов ($rs=-0,71$; $p=0,04$), соответствующая их положительному влиянию на течение воспалительного процесса, в том числе инфекционного [Зверева Л.И. и др., 1990; Пай-

ков В.Л. и др., 1992]. Выявлена статистически значимая обратная взаимосвязь показаний гастринина у реконвалесцентов ГВ и показаний прямого билирубина сыворотки крови через 1 – 9 месяцев после выписки из стационара ($r_s = -0,72 - 0,98$; $p = 0,0003 - 0,02$), что, вероятно, соответствовало их участию в нормализации нарушенного желчевыделения и согласуется с данными литературы [Климов П.К., 1983]. Отмечена статистически значимая обратная взаимосвязь показаний гастринина и показаний трипсина сыворотки крови у больных ГВ ($r_s = -0,90$; $p = 0,04$), что соответствует данным литературы о тормозном влиянии показаний трипсина на показания гастринина [Климов П.К., 1983].

Вероятно, повышение показаний гастринина в сыворотке крови в период реконвалесценции лёгкой формы ГА и ГВ у детей первых двух групп, прежде всего у детей с ПА (I группа), обусловлено, с одной стороны, сохраняющимися изменениями в печени, стимулирующими его выработку, с другой стороны, понижением тормозного влияния снижающихся показаний трипсина. Следовательно, у детей первых двух групп, особенно у детей с ПА (I группа), в период реконвалесценции имело место усиление функциональной активности СО желудка и ДПК - обострение гастродуоденальной патологии (гастродуоденитов, реже – гастритов) или её развитие. Полученные данные подтверждаются значительной частотой абдоминального болевого симптома у детей этих групп в период реконвалесценции, характеризующегося стабильностью, и согласуются с мнением исследователей о формировании гастродуоденальной патологии в период от шести до двенадцати месяцев после перенесённого заболевания [Созинов А.С. и др., 2002]. Известно, что гастродуоденальная патология у детей оказывает неблагоприятное влияние на течение и исходы вирусных гепатитов, провоцируя ферментативные обострения болезни, затяжное течение, а в ряде случаев, при ГВ - хроническое течение заболевания [Кучина А.В., 2000].

Наибольшие соотношения средних значений показаний трипсина, общих IgE и гастринина сыворотки крови в острый период болезни у детей с ПА (I группа к норме констатированы при затяжном течении ГА (соответственно: 11,5; 5,9

и 1,6) и при хроническом течении ГВ (15,2; 11,5 и 1,7), что позволило их рассматривать как прогностические критерии характера течения заболевания.

Следует отметить результаты сравнения показаний кортизола, трипсина, гастрина, пепсиногена-I и общих IgE сыворотки крови при лёгкой форме ГА и ГВ у детей III-й группы (контрольной) с нормой. В отличие от первых двух групп дети III-й группы по вышеприведённым переменным статистически значимо отличались от нормы, кроме острого периода болезни ($p < 0,0014$ и $p < 0,0000$), лишь в течение одного месяца после выписки из стационара ($p < 0,01$ и $p < 0,0000$): при ГА, прежде всего, по показаниям гастрина ($p = 0,049442$ и $p = 0,000096$), при ГВ – по показаниям трипсина ($p = 0,000014$ и $p = 0,001316$). Непродолжительное повышение показаний гастрина при ГА и показаний трипсина при ГВ у детей контрольной группы, по-видимому, было функциональным, «физиологическим» в условиях данной патологии [Ткаченко Е.И. и др., 1996]. Эти данные согласуются с мнением ряда исследователей о том, что изменения СО желудка и ДПК сопровождают вирусные гепатиты и проходят вместе с ними [Блюгер А.Ф. и др., 1988].

Кроме того, одной из ведущих (ранговых) переменных отличия детей III-й группы в острый период болезни от нормы были показания кортизола сыворотки крови. Средние значения показаний кортизола у больных III-й группы при ГА (1048,93 нг/мл) и при ГВ (893,25 нг/мл) были выше нормы (617,96 нг/мл) в полтора раза ($p = 0,006390$ и $p = 0,734297$). Их значения, превышающие норму, отмечались у всех больных III-й группы (100%) как при ГА, так и при ГВ, подтверждая статистически значимые различия с группой сравнения (53,33%), ОР=1,9; АР=46,67%; $p = 0,02$.

В данной диссертации отражены результаты фактически первого комплексного научного анализа состояния органов верхнего отдела пищеварительной системы при гепатитах А и В у детей. У всех больных лёгкой формой ГА и ГВ по показаниям серологических тестов (гастрин, трипсин) установлены нарушения функционирования органов пищеварительной системы. Это позволяет

рассматривать острые вирусные гепатиты как факторы риска развития патологии пищеварительной системы у детей, что согласуется с данными литературы [Пайков В.Л. и соавт., 1999].

Впервые выявлена патогенетическая связь ПА у детей с нарушением функционирования поджелудочной железы, СО желудка и ДПК при лёгкой форме ГА и ГВ, которая установлена по данным серологических тестов (трипсина и гастрина). Установлена высокая и продолжительная функциональная активность поджелудочной железы, а также, нарастающая в динамике выздоровления активность СО желудка и ДПК, что сопровождается обострением аллергического воспаления у данной категории детей начиная с острого периода болезни: повышением показаний общих IgE и снижением кортизола сыворотки крови (см. рисунок). Следовательно, дети с ПА при желтушных формах ГА и ГВ входят в группу высокого риска развития сочетанной патологии органов верхнего отдела пищеварительной системы (гастродуоденитов, панкреатитов). Эти данные подтверждаются результатами инструментального обследования в период реконвалесценции.

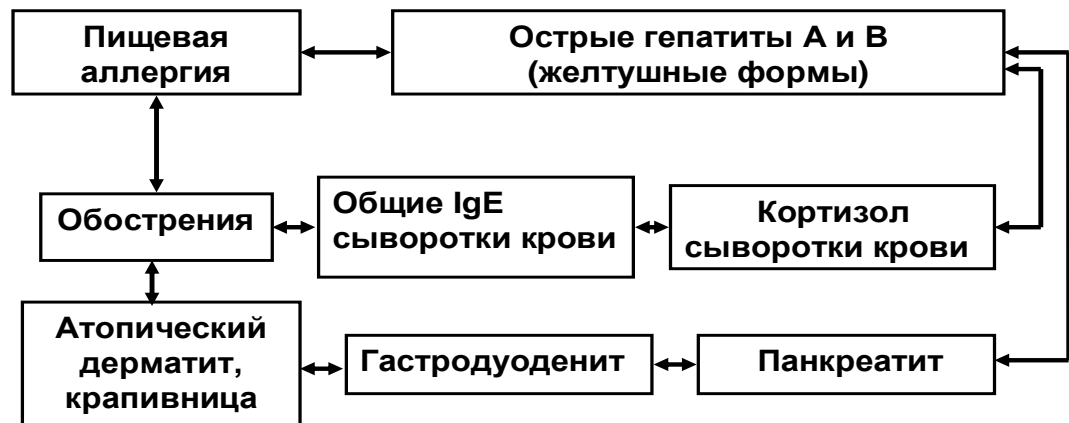


Схема функционирования органов верхнего отдела пищеварительной системы у детей с пищевой аллергией при острых гепатитах А и В

Хронический гепатит В. Исследования предусматривали сравнение показаний кортизола, трипсина, гастрина, пепсиногена-I, общих IgE сыворотки крови больных ХГВ наблюдаемых групп: с ПА (I группа), с факторами риска развития атопии (наследственность, отягощённая аллергическими заболеваниями, реакция организма на введение докорма и прикорма) - II группа, а также их сравнение с нормой (группой сравнения).

Впервые установлен факт отсутствия существенных различий больных ХГВ с ПА (I группа) и группы риска развития атопии (II группа) по показаниям гастрин, трипсина, пепсиногена-I, кортизола и общих IgE сыворотки крови, статистически значимо отличающихся от нормы ($p < 0,0003$).

Впервые доказаны их статистически значимые отличия от нормы, прежде всего, по показаниям трипсина ($p = 0,000329$). Средние значения показаний трипсина у больных I-й группы (326,00 нг/мл) и II-й группы (242,96 нг/мл) превышали норму (35,59 нг/мл) до 9-и раз. Их показания, превышающие норму, имели место у всех больных, подтверждая отличия от группы сравнения (33,33%), $OR = 3,0$; $AP = 66,67\%$; $p = 0,0007$. Установлена статистически значимая высокая прямая взаимосвязь показаний трипсина и уровней HBs-антигенемии ($rs = 0,94$ и $p = 0,001$), отражающая их благоприятное влияние на HBV. Эти данные обуславливают необходимость уточнения функционального состояния поджелудочной железы у данной категории больных ХГВ, их обследования и лечения в специализированных гастроэнтерологических отделениях совместно с врачами-инфекционистами.

Есть мнение о соответствии воспалительных изменений в печени и в поджелудочной железе [Sezgin O. et al., 2010]. При хронической HCV и HBV-инфекции описаны случаи рака поджелудочной железы с длительно предшествующим панкреатитом [Tsutsumi Y. et al., 2005]. Следует отметить, что у больных ХГВ повышенные показатели амилазы мочи по сравнению с нормой (64 ед.) наблюдались очень редко (4,54%).

Впервые установлены статистически значимые отличия наблюдаемых групп больных ХГВ от нормы по показаниям гастрина ($p=0,046605$). Средние значения показаний гастрина у больных с ПА - I группа (64,08 нг/мл) и группы риска развития атопии - II группа (60,20 нг/мл) превышали норму (30,00 нг/мл) в два раза. Их показания, превышающие норму, отмечались у большинства больных как I-й группы (90,91%), так и II-й группы (72,73%), то есть в три раза чаще, чем у детей группы сравнения (26,67%), $OR=2,7 - 3,4$; $AR=46,06 - 64,24\%$; $p=0,002 - 0,04$. В литературе отрицается повышение показаний гастрин в сыворотке крови при хроническом течении гепатита [Шубина М.Э., 1996]. При циррозе печени одни авторы отмечают значительное снижение уровня гастрин в сыворотке крови по сравнению с нормой [Чирков Ю.В., 1985], другие - его повышение [Шубина М.Э., 1996].

Третье (ранговое) место в отличиях больных ХГВ от нормы по вышеприведённым переменным было у показаний общих IgE сыворотки крови ($p=0,148658$). Средние уровни общих IgE у больных с ПА - I группа (87,27 МЕ/мл) и группы риска развития атопии - II группа (160,43 МЕ/мл) превышали норму (39,47 МЕ/мл) до 4-х раз, отражая активность аллергического воспаления [Гущин И.С., 2000; Morisset J. et al., 2004]. Показания общих IgE, превышающие норму, имели место у большинства детей с ПА (72,73%) и группы риска развития атопии (72,73%), то есть почти в четыре раза чаще, чем у детей группы сравнения (20,00%), $OR=3,6$; $AR=52,73\%$; $p=0,01$.

Известно, что активность аллергического воспаления сопровождается снижением показаний кортизола в сыворотке крови [Адо А.Д. и др., 1999; Fujiaka M. et al., 2000]. Эти данные подтвердили результаты наших исследований у больных ХГВ с ПА (I группа) и группы риска развития атопии (II группа). Установлено отсутствие статистически значимых различий показаний кортизола больных ХГВ с нормой ($p=0,760762$). Средние показания кортизола у больных с ПА - I группа (678,22 нг/мл) и группы риска развития атопии - II группа (563,75 нг/мл) практически не отличались от нормы (617,96 нг/мл). Их показа-

ния, превышающие норму, у больных с ПА (45,45%) и группы риска развития атопии (54,54%) регистрировались примерно с той же частотой, что и у детей группы сравнения (53,33%), подтверждая отсутствие статистически значимых различий (OR=1,0 – 1,2; AP=1,21 - 7,55%; p=0,071 – 1,0). Зарубежные исследователи отметили снижение показаний кортизола в сыворотке крови при ХГВ по сравнению с нормой [Kasianchuk N.R. et al., 2003], отечественные - его повышение [Виноградова Н.А., 2001].

Итак, ХГВ у детей с ПА (I группа) и с факторами риска развития атопии (II группа) характеризовался повышенными показателями серологических тестов функциональной активности СО желудка и ДПК (гастрина), поджелудочной железы (трипсина) и активности аллергического воспаления (общих IgE), подтверждаясь результатами инструментального обследования их сочетанным вовлечением в патологический процесс, что согласуется с данными литературы [Бабаджян Е.Н., 1991; Пайков В.Л. и соавт., 1999]. Установлено положительное влияние показаний трипсина на НВУ при ХГВ у детей.

Оптимизация стандартной терапии желтушных форм гепатита А и В

Впервые была создана и апробирована модель поэтапного лечения, наблюдения и реабилитации детей с ПА при желтушных формах ГА и ГВ. Она включает 4 этапа: инфекционное отделение, кабинет последующих наблюдений (КПН), отделение и санаторную группу гастроэнтерологического профиля, в основном дневного пребывания ребёнка, Нижегородского детского областного гепатологического центра. Лечение, наблюдение и реабилитация детей проводились врачами-инфекционистами в тесном взаимодействии со специалистами: аллергологами и гастроэнтерологами. Учитывались основное и предшествующее заболевания у ребёнка, что позволяло повысить эффективность терапии и своевременно диагностировать патологию органов верхнего отдела пищеварительной системы у данной категории детей.

Этапы лечения, наблюдения и реабилитации. В острый период болезни дети с ПА при желтушных формах ГА и ГВ получали терапию согласно

стандартам с дополнением ферментными препаратами (Панкреатином или Мезимом форте) и антигистаминными препаратами (Клемастином или Хлоропирамином).

В период реконвалесценции (6 – 12 месяцев после выписки из стационара) дети с ПА, перенесшие желтушные формы ГА и ГВ, наблюдались, обследовались и получали терапию у инфекциониста КПН согласно стандарту.

Третьим этапом обследования и лечения детей ПА, перенесших желтушные формы ГА и ГВ, был стационар гастроэнтерологического профиля. Дети по показаниям (абдоминальный болевой симптом, жалобы на тошноту и изжогу, болезненность при пальпации живота) от врача-инфекциониста, наблюдавшего их до шести месяцев после выписки из инфекционного отделения, направлялись к гастроэнтерологу, а затем - на обследование и лечение в отделение гастроэнтерологического профиля. Дети с ПА (I группа) и факторами риска развития атопии (II группа), больные ХГВ, направлялись на дополнительное обследование и лечение в специализированный гастроэнтерологический центр, что позволяло своевременно диагностировать и лечить заболевания органов верхнего отдела пищеварительной системы и способствовало продолжительной ремиссии ХГВ у этих детей.

Заключительным этапом лечения (четвёртым) детей с ПА, перенесших желтушные формы ГА и ГВ, был санаторий гастроэнтерологического профиля. Лечение в санатории гастроэнтерологического профиля также проходили дети с ПА и факторами риска развития атопии, больные ХГВ. Полученные данные позволили рекомендовать проведение и совершенствование терапии желтушных форм ГА и ГВ у детей с ПА по апробированной модели поэтапного лечения.

Оптимизация терапии в острый период болезни. Изучены клинические и лабораторные эффекты включения в терапию острого периода желтушных форм ГА (лёгкой и среднетяжёлой) и лёгкой формы ГВ детям с ПА антигистаминных препаратов (Клемастина или Хлоропирамина) – I-A группа; фер-

ментных препаратов (Панкреатина или Мезима форте) – I-Б группа и их сочетания - I-АБ группа.

Установлена эффективность включения в терапию детям с ПА лёгкой формы ГА антигистаминных препаратов - I-А группа ($p < 0,0001$), уменьшающих сроки нормализации основных клинических проявлений и улучшения лабораторных показателей болезни (самочувствия ребёнка, размеров печени, окраски кала и мочи, окраски кожи и слизистых, показателей билирубина и аланинаминотрансферазы - АлАТ) в сравнении со стандартной терапией (I группа) по отдельным переменным до 8-и дней. Аналогичный эффект у детей с ПА был получен при включении в терапию среднетяжёлой формы ГА ферментных препаратов (I-Б группа), $p < 0,0002$.

Констатирована эффективность включения детям с ПА в терапию лёгкой формы ГА и ГВ антигистаминных препаратов (I-А группа), ферментных препаратов (I-Б группа) и их сочетания (I-АБ группа), снижающих частоту появления абдоминального болевого симптома по сравнению со стандартной терапией более чем в два раза (ОР=2,2 – 5,1; АР=23,24 - 49,72%; $p = 0,005 - 0,04$). Жалобы на боли в животе предъявляли половина детей с ПА, перенесших лёгкую форму ГА и ГВ при стандартной терапии - I группа (42,75 и 64,00%) и - менее $\frac{1}{4}$ детей при включении в терапию антигистаминных препаратов – I-А группа (8,33 и 14,28%), ферментных препаратов – I-Б группа (19,51 и 25,00%) и их сочетания – I-АБ группа (17,86 и 22,22%). В связи с этим дети, получавшие дополнительную терапию, очень редко направлялись на инструментальное обследование.

По данным ЭГДС, проведённой у реконвалесцентов ГА и ГВ получавших дополнительную терапию, изменения СО желудка и ДПК также имели место во всех случаях. Отмечалась сочетанная патология – гастродуодениты, чаще с повышенной кислотной функцией желудка (соответственно: 50,00 и 66,67%). Примечательно, что во всех случаях у детей были констатированы лишь эритематозные/экссудативные изменения СО желудка и ДПК. При ГВ отмечалось инфицирование *Helicobacter pylori* (33,33%).

Доказана эффективность включения детям с ПА в терапию лёгкой формы ГА ферментных препаратов (I-Б группа), снижающих частоту ферментативных обострений болезни после выписки из стационара по сравнению со стандартной терапией (I группа) в пять раз (OR=4,9; AP=12,68%; p=0,03). У детей с ПА при стандартной терапии заболевания (I группа) они имели место в 17,56% случаев, а при дополнении ферментными препаратами (I-Б группа) – в единичных случаях (3,57%).

Особо следует отметить эффективность включения детям с ПА в терапию лёгкой формы ГВ ферментных препаратов (I-Б группа), снижающих частоту затяжного течения болезни по сравнению со стандартной терапией (I группа) более чем в шесть раз (OR=6,4; AP=27,00%; p=0,03). Затяжное течение ГВ наблюдалось у каждого третьего ребёнка с ПА при стандартной терапии – I группа (32,00%) и в единичных случаях при её дополнении ферментными препаратами – I-Б группа (5,00%).

Доказана эффективность включения детям с ПА в терапию желтушных форм ГА (лёгкой и среднетяжёлой) и лёгкой формы ГВ ферментных препаратов (I-Б группа), уменьшающих сроки нормализации показаний билирубина и аланинаминотрансферазы (АлАТ) сыворотки крови не менее чем на 3 и 9 месяцев (соответственно: p<0,0366; p<0,0217 и p<0,0027). Включение детям с ПА в терапию желтушных форм ГА (лёгкой и среднетяжёлой) и лёгкой формы ГВ антигистаминных препаратов (I-А группа), их сочетания с ферментными препаратами (I-АБ группа) более существенно – не менее чем на 5 и 11 месяцев - уменьшало сроки нормализации показаний билирубина и аланинаминотрансферазы (АлАТ) сыворотки крови. У детей этих групп они не имели статистически значимых различий с нормой уже через месяц после выписки из стационара (соответственно: p<0,0628 – 0,2248 и p<0,0830 – 0,1342).

Установлена эффективность включения детям с ПА в терапию острого периода лёгкой формы ГВ ферментных препаратов (I-Б группа), снижающих частоту HBs-антигенемии. Через шесть месяцев после выписки из стационара

она определялась у детей с ПА, получавших ферментные препараты (I-Б группа), в единичных случаях (5,00%), в то время как при стандартной терапии (I группа) - у каждого четвертого ребёнка (28,00%), $p=0,05$. Снижение титра HBsAg в сыворотке крови у детей наблюдали отечественные исследователи при лечении ХГВ ферментными препаратами [Романова С.В. и др., 2001].

По итогам наблюдения (через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара) доказана эффективность включения детям с ПА в терапию желтушных форм ГА (лёгкой и среднетяжёлой) и ГВ (лёгкой) ферментных препаратов (I-Б группа) и их сочетания с антигистаминными препаратами (I-АБ группа), повышающих частоту выздоровления по сравнению со стандартной терапией (I группа) на 25% (ОР=1,4 – 1,8; АР=26,67 - 43,00%; $p=0,0000 - 0,05$).

Вышеприведённые данные нам впервые позволили сделать вывод о существенной значимости включения в терапию острого периода желтушных форм ГА (лёгкой и среднетяжёлой) и лёгкой формы ГВ детям с ПА ферментных препаратов (Панкреатина или Мезима форте) в сочетании с антигистаминными препаратами (Клемастином или Хлоропирамином), повышающих эффективность существующих стандартов лечения. Наилучшие результаты дополнительной терапии у детей с ПА установлены при лёгкой форме ГА. Полученные данные позволили рекомендовать по вышеприведённым схемам антигистаминные препараты (Клемастин или Хлоропирамин) в сочетании с ферментными препаратами (Панкреатином или Мезимом форте) детям с ПА в терапии острого периода желтушных форм ГА и ГВ /Патент № 2392001 от 22.01.10. «Способ лечения желтушных форм вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией»/.

Дальнейшее решение проблемы улучшения исходов желтушных форм ГА и ГВ у детей с ПА предусматривает совершенствование апробированной модели поэтапного лечения, что позволит повышать эффективность терапии, предупреждать и как можно раньше диагностировать заболевания органов верхнего

отдела пищеварительной системы у данной категории больных, увеличивая долю здоровых детей.

Изучение в равной степени всех причин формирования тяжёлых форм, затяжного и хронического течения вирусных гепатитов, определяемых свойствами как возбудителя заболевания, так и реактивности организма ребёнка, обеспечит прогнозирование характера их течения, позволит оптимизировать терапию, реабилитацию и повышать частоту выздоровления больных.

ВЫВОДЫ

- 1.** Установлено, что острые вирусные гепатиты А и В у детей с пищевой аллергией имеют клинические и лабораторные особенности при желтушных формах болезни, проявляющиеся удлинением сроков выздоровления, значительной частотой осложнений заболевания: ферментативными обострениями (17,39 и 32,00%), поражениями желчевыводящих путей воспалительного и дискинетического характера (87,50 и 100%), затяжным течением гепатита В у каждого третьего ребёнка (32,00%) и формированием хронического гепатита В у 16,00% детей.
- 2.** Желтушные формы вирусных гепатитов А и В у детей с пищевой аллергией сопровождаются выраженным и продолжительным (более 4-х месяцев) повышением показаний серологических тестов функциональной активности органов верхнего отдела пищеварительной системы (гастрина, трипсина), активности аллергического воспаления (общих IgE) и снижением показаний кортизола сыворотки крови, начиная с острого периода болезни.
- 3.** Затяжное течение гепатита А у детей с пищевой аллергией в острый период желтушных форм можно прогнозировать по высоким показаниям гастрина (выше 45,0 нг/мл), трипсина (выше 300,0 нг/мл), общих IgE (выше 200,0 МЕ/мл) и низким показаниям кортизола (ниже 700,0 нг/мл) сыворотки крови.

Ранними прогностическими критериями хронического течения гепатита В у детей с пищевой аллергией в острый период желтушных форм являются более

высокие показания гастрина (выше 50,0 нг/мл), трипсина (выше 450,0 нг/мл), общих IgE (выше 400,0 МЕ/мл) и наиболее низкие показания кортизола (ниже 400,0 нг/мл) сыворотки крови.

4. Установлено прямое (положительное) влияние показаний трипсина сыворотки крови у детей при желтушных формах гепатитов А и В на клинические проявления и лабораторные показатели болезни (продолжительность общего инфекционно-токсического синдрома, включая лихорадку, нарушения окраски кала и мочи, кожи и слизистых оболочек, остаточные явления болезни – гепатомегалию, при гепатите В – уровень HBs-антигенемии, продолжительность HBe-антигенемии более месяца и HBs-антигенемии более шести месяцев), $r_s=0,56 - 0,88$ и $p=0,0001 - 0,04$.

5. Установлено, что желтушные формы острых вирусных гепатитов А и В у детей с пищевой аллергией оказывают существенное влияние на развитие заболеваний органов верхнего отдела пищеварительной системы, проявляющихся во всех случаях обострениями гастродуоденитов, в основном, с одновременным поражением желчевыводящих путей (93,33 и 100%). Они характеризуются преобладанием повышенной кислотной функции желудка (80,00 и 100%) и дискинетических поражений желчевыводящих путей (64,28 и 66,67%). Чаше отмечаются эритематозные/экссудативные изменения слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки (60,00 и 50,00%), реже - «узловатые» (33,33 и 33,33%), эрозивные изменения (6,67 и 16,67%) и дуоденогастральный рефлюкс (20,00 и 16,67%), ассоциированные с инфицированием *Helicobacter pylori* у каждого второго ребёнка (46,67 и 50,00%).

6. Хронический гепатит В у детей с пищевой аллергией и группы риска развития атопии (наследственность, отягощённая аллергическими заболеваниями, реакция организма на введение докорма и прикорма) характеризуется повышенными показаниями серологических тестов: активности аллергического воспаления (общих IgE) и функциональной активности органов верхнего отдела пищеварительной системы (гастрин, трипсин), что во всех случаях при инструментальном

обследовании подтверждается их сочетанным вовлечением в патологический процесс.

7. Включение в стандартную терапию острого периода желтушных форм гепатитов А и В детям с пищевой аллергией сочетания недорогостоящих и доступных ферментных препаратов (Панкреатина или Мезима форте) с антигистаминными препаратами (Клемастином или Хлоропирамином) в возрастных дозах общепринятым курсом, согласно данным литературы Государственной фармакопеи, оказывает отчётливый положительный медико-социальный эффект на характер течения и исходы болезни: отмечается сокращение сроков клинических проявлений и улучшения лабораторных показателей болезни, снижение частоты осложнений – ферментативных обострений и затяжного течения гепатита В. Наилучшие результаты лечения детей с пищевой аллергией по предлагаемым схемам констатированы при лёгкой форме гепатита А.

8. Разработана современная модель лечения, диспансеризации и реабилитации детей с пищевой аллергией при желтушных формах гепатитов А и В на основе взаимодействия врачей-инфекционистов со специалистами (аллергологами и гастроэнтерологами), повышающая эффективность терапии и профилактики формирования патологии органов пищеварительной системы у данной категории больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Относить детей с пищевой аллергией к группе риска по затяжному течению гепатита А и по хроническому течению гепатита В при желтушных формах болезни.

2. Считать критериями прогноза неблагоприятного течения желтушных форм гепатита А и В у детей с пищевой аллергией в острый период болезни следующие показатели:

-для затяжного течения гепатита А – значения гастрина - выше 45,0 нг/мл; трипсина - выше 300,0 нг/мл; общих IgE - выше 200,0 МЕ/мл; и кортизола - ниже 700,0 нг/мл в сыворотке крови;

- для хронического течения гепатита В - значения гастрина - выше 50,0 нг/мл; трипсина - выше 450,0 нг/мл; общих IgE - выше 400,0 нг/мл и кортизола - ниже 400,0 нг/мл в сыворотке крови.

3. Включать в стандартную терапию острого периода желтушных форм гепатитов А и В детям с пищевой аллергией антацидные препараты (Алгелдрат+Магния гидроксид, Алгелдрат+Магния гидроксид +Бензокаин) в возрастных дозах, согласно данным литературы Государственной фармакопеи, курсом не менее чем на 3 – 4 недели как группе риска развития гастродуоденальной патологии, в основном с повышенной кислотной функцией желудка.

4. Использовать клинические обострения ПА у детей на коже (экзантемы), сопровождающиеся во всех случаях наиболее высокими показателями трипсина сыворотки крови как диагностический (клинический) тест панкреатита.

5. Обследовать детей с пищевой аллергией и группы риска развития атопии (наследственность, отягощённая аллергическими заболеваниями и реакция организма на введение докорма и прикорма), больных хроническим гепатитом В, в специализированных гастроэнтерологических центрах как больных с сочетанной патологией органов верхнего отдела пищеварительной системы и лечить совместно с врачами-инфекционистами.

6. Включать в терапию острого периода желтушных форм гепатитов А и В у детей с пищевой аллергией ферментные препараты (Панкреатина или Мезима форте) в сочетании с антигистаминными препаратами (Клемастином или Хлоропирамином), что повышает частоту выздоровления данной категории больных не менее чем на 25%.

7. Использовать в клинической практике модель поэтапного лечения, наблюдения и реабилитации детей с пищевой аллергией при желтушных формах гепатитов А и В врачами-инфекционистами совместно со специалистами (аллергологами и гастроэнтерологами), повышающую эффективность терапии, обеспе-

чивающую профилактику и раннюю диагностику заболеваний органов верхнего отдела пищеварительной системы у данной категории больных.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Баширова Д.К., **Калагина Л.С.** Динамика гастрина у больных вирусным гепатитом А. //Материалы научной конференции. III-го Итало-Российского общества по инфекционным болезням «Инфекционные болезни - новое в диагностике и терапии». Санкт-Петербург . 3-7 июня 1998г. С.9.
2. Баширова Д.К., **Калагина Л.С.** Динамика гастрина в крови у детей при различных исходах вирусного гепатита А. //Материалы научно-практической конференции с международным участием «Инфекционные болезни в практике терапевта». Харьков. 13-14 ноября 2001. С. 112.
3. **Калагина Л.С.** Частота гипергастринемии крови у детей с пищевой аллергией при вирусном гепатите А. //Материалы научно-практической конференции с международным участием «Современная терапия больных с инфекционной и паразитарной патологией на догоспитальном и госпитальном этапах. Методы профилактики». Харьков. 10-11 марта 2002. Часть II. С. 22-23.
4. **Калагина Л.С.** Динамика трипсина в крови у детей при вирусном гепатите А. //Материалы научно-практической конференции с международным участием «Гепатиты в практике терапевта, семейного врача и инфекциониста. Современные методы диагностики и терапии». Харьков. 11-12 марта 2003. С. 95.
5. **Калагина Л.С. , Зеленская Н.О., Ефременко Т.Н., Дашкова Н.А., Зобкова Т.И., Беспалова Т.Ф.** Диагностическая ценность радиоиммунологического и иммуноферментного анализов выявления HBsAg в крови у детей, больных вирусными гепатитами. //Клиническая лабораторная диагностика. 2003. №11. С. 44.
6. **Калагина Л.С.** Динамика гастрина в крови у детей с пищевой аллергией при вирусном гепатите А. //Педиатрия. 2004. № 6. С. 20-21.

7. **Калагина Л.С.** Динамика трипсина в крови у детей при вирусном гепатите В. //Материалы научно-практической конференции с международным участием «Проблемы клиники, диагностики и терапии гепатитов». Харьков. 31марта - 1 апреля 2005. С. 84.
8. **Калагина Л.С.,** Кадников А.Ю. Динамика гастрина в крови у детей при вирусном гепатите А. //Материалы Всесоюзной научно-практической конференции «Особенности гастроэнтерологических заболеваний у детей и взрослых». Н. Новгород. 25-26 апреля 2006. С. 84-85.
9. **Калагина Л.С.** Содержание кортизола в крови у детей с пищевой аллергией при вирусном гепатите А. //Материалы VII съезда инфекционистов «Новые технологии в лечении и диагностике инфекционных болезней». Н.Новгород. 2006. С.123.
10. **Калагина Л.С.** Клиническое значение определения гастрина в крови у детей с пищевой аллергией на фоне вирусного гепатита А. //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. №5. С. 64.
11. **Калагина Л.С.,** Россохин В.Ф. Анализ дискриминантных функций в клинике вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией. //Нижегородский медицинский журнал. 2007. № 6. С. 21-25.
12. **Калагина Л.С.** Эффективность антигистаминных препаратов в терапии вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией. //Материалы научно-практической конференции с международным участием «Инфекции в практике клинициста. Антибактериальная и противовирусная терапия на догоспитальном и госпитальном этапах» Харьков. 27-28 марта 2008. С 144-145.
13. **Калагина Л.С.** Эффективность ферментных препаратов в терапии вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией. //Материалы научно-практической конференции с международным участием «Инфекции в практике клинициста. Антибактериальная и противовирусная терапия на до-

госпитальном и госпитальном этапах». Харьков. 27-28 марта 2008. С.145-146.

- 14. Калагина Л.С.** Содержание кортизола в сыворотке крови у детей с пищевой аллергией при остром вирусном гепатите В. //Материалы научно-практической конференции с международным участием «Болезни печени в клинической практике». Харьков. 26-27 марта 2009. С. 77-78.
- 15. Калагина Л.С., Живнина Л.А., Самоукова Н.А., Зобкова Т.И., Зубаров П.Г.** Опыт работы Нижегородского областного специализированного детского гепатологического центра. //Материалы научно-практической конференции с международным участием «Болезни печени в клинической практике». Харьков. 26-27 марта 2009. С. 78-79.
- 17. Калагина Л.С., Россохин В.Ф., Ефременко Т.Н., Зобкова Т.И.** Анализ дискриминантных функций в оценке лабораторных показателей у детей с пищевой аллергией при остром вирусном гепатите В. //Клиническая лабораторная диагностика. 2009. №11. С. 25-28.
- 18. Калагина Л.С., Римарчук Г.В., Щеплягина Л.А.** Способ прогнозирования затяжного течения вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией. Патент № 2008132181/15(040299) от 08.09.09.
- 19. Калагина Л.С., Щеплягина Л.А., Римарчук Г.В.** Способ лечения желтушных форм вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией. Патент № 2008132180/14(040298) от 22.01.10.
- 20. Калагина Л.С., Зеленская Н.О., Зобкова Т.И.** Частота повышения показателей трипсина сыворотки крови у детей в острый период вирусного гепатита А //Медицинский Альманах. 2010. №2. С. 122-124.
- 21. Калагина Л.С., Зобкова Т.И.** Ферментные препараты в клинике лёгкой желтушной формы вирусного гепатита А у детей с пищевой аллергией. //Internation. J. on Immunorehabilitation. 2010. Т.12. № 2. С. 100-102.

22. Калагина Л.С., Зеленская Н.О., Зобкова Т.И. Показатели трипсина сыворотки крови у детей при вирусном гепатите А по периодам заболевания. //Педиатрия. 2010. Т.89. № 3. С. 160.
23. Калагина Л.С., Россохин В.Ф., Ефременко Т.Н., Зобкова Т.И. Анализ дискриминантных функций в оценке лабораторных показателей при коррекции традиционной терапии лёгкой желтушной формы вирусного гепатита В у детей с пищевой аллергией. //Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 6. С. 17-22.
24. Калагина Л.С., Зеленская Н.О., Зобкова Т.И. Частота повышения показателей трипсина в сыворотке крови у детей с пищевой аллергией в острый период вирусного гепатита А. //Детские инфекции. 2010. №2. С. 33-35.
25. Калагина Л.С., Зеленская Н.О., Зобкова Т.И. Частота повышения показателей трипсина в сыворотке крови у детей при вирусном гепатите А. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 10. С. 22-24.
26. Калагина Л.С. Клиническое значение определения показателей трипсина в сыворотке крови (Обзор литературы). //Медицинский Альманах. 2010. №4 (13). С. 281-283.
27. Калагина Л.С., Зеленская Н.О., Зобкова Т.И. Динамика показателей трипсина сыворотки крови у детей с пищевой аллергией при вирусном гепатите А. //Аллергология и иммунология. 2010. Т.11. № 4. С. 321-323.
28. Калагина Л.С. Клиническое значение определения показателей гастрина в сыворотке крови. (Обзор литературы). //Клиническая лабораторная диагностика. 2011. № 1. С. 12-14.
29. Сморгалова В.М., Калагина Л.С., Зобкова Т.И. Графические методы статистики в прогнозировании затяжного течения гепатита В у детей. //Обозрение прикладной и промышленной математики. 2011.Т.18. Выпуск 1. С.149-150.

30. Калагина Л.С. Клиническое значение определения показателей кортизола в сыворотке крови. (Обзор литературы). //Клиническая лабораторная диагностика. 2011. № 2. С. 23-25.
31. Калагина Л.С., Сморкалова В.М., Зобкова Т.И. Деревья классификации в прогнозировании исходов гепатита А у детей. //Медицинский Альманах. 2011. №4 (17). С. 207-210.
32. Калагина Л.С. Вирусный гепатит А и В у детей с пищевой аллергией, совершенствование терапии и реабилитации. Монография. Нижегородская государственная медицинская академия. Н. Новгород. 2011. 256 с.
33. Калагина Л.С., Россохин В.Ф. Сроки нормализации биохимических показателей сыворотки крови у детей с пищевой аллергией, перенесших вирусный гепатит А. //Вопросы практической педиатрии. 2012. Т.7. № 2. С.77-78.
34. Калагина Л.С. Патология органов пищеварения при вирусных гепатитах (Обзор литературы). //Педиатрия. 2012. Т.91.№ 4. С. 132-135.
35. Калагина Л.С., Сморкалова В.М., Зобкова Т.И. Математическая модель прогнозирования исходов лёгкой формы гепатита В у детей //Педиатрия. 2012. Т.91. № 4. С. 156-159.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ	аланинаминотрансфераза (фермент)
ГА	гепатит А
ГВ	гепатит В
ДГР	дуоденогастральный рефлюкс
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИФА	иммуноферментный анализ
ПА	пищевая аллергия
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РИА	радиоиммунный анализ

СО	слизистые оболочки
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ХГВ	хронический гепатит В

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