На правах рукописи

УДК.616.33/.342-002-053.6-02:616.155.3

КЛЫКОВА ЕКАТЕРИНА НИКОЛАЕВНА

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ И КОРРЕКЦИЯ ИХ ОТКЛОНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ

14.00.09-педиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

ИВАНОВО 2004

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации», на кафедре детских болезней лечебного факультета

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор медицинских наук, профессор **В.В.Чемоданов**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук, профессор **Н.Ю.Сотникова**

Кандидат медицинских наук Г.А.Островская

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Научный центр здоровья детей РАМН

Защита состоится 21 апреля 2004 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д.208.027.01. при ГОУ ВПО ИвГМА Минздрава России (153462 г. Иваново, пр.Ф.Энгельса,8).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО ИвГМА Минздрава России.

Автореферат разослан «19»марта 2004 года.

Учёный секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук,

профессор Л.А.Жданова

АКТУАЛЬНОСТЬ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В структуре патологии детского возраста одно из . ведущих мест занимают хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (Таболин В.А. с соавт., 1998; Волков А.И., 1999; Жуйкова Г.В. с соавт., 2000). За последние 15-20 лет их распространённость выросла более чем в два раза и в настоящее время составляет 140 на 1000 детского населения (Баранов А.А. с соавт., 2002). Более 50% всех заболеваний пищеварительного тракта приходится на хронические заболевания верхних отделов пищеварительного тракта: гастриты, гастродуодениты (Запруднов А.М. с соавт., 2003.)

Неуклонный рост заболеваемости хроническим гастродуоденитом сопровождается утяжелением его течения (Запруднов А.М., 1995). В 2,5 раза увеличился удельный вес тяжёлых форм гастродуоденита, в частности, эрозивного (Волков А.И., 1999; Краснов А.Б., 2001; Дублина Е.С., 2002). Выросла частота рецидивов (Баранов А.А., Климанская Е.В., 1995; Волков А.И., 1999), ведущих к формированию атрофии слизистой оболочки и её склерозированию. Растет резистентность к проводимой терапии.

Серьёзной проблемой хронических гастродуоденальных заболеваний у детей остаётся несвоевременная их диагностика, что во многом объясняется малоинформативным началом болезни, наличием стёртых и безболевых форм, частым вовлечением в патологический процесс других органов пищеварительной системы,, сложностью инструментального обследования ребёнка (Волков А.И., 1999).

Известна большая значимость изменений иммунобиологической реактивности и неспецифической резистентности организма в патогенезе хронического воспаления вообще (Маянский Д.Н., 1992; Серов В.В., 1995), и в частности в развитии хронического гастродуоденита (Маянская И.В. с соавт., 1999; Баженов Ю.А., 2002; Маянская И.В., 2003).

Морфологической единицей воспалительного процесса, в первую очередь реагирующей на патологические агенты являются лейкоциты крови, функциональная активность которых обуславливает адекватность реагирования, способность организма к саногенезу (Маянский Д.Н., 1992; Серов В.В., 1995; Мельник В.А. с соавт., 1998).

Вместе с тем, до настоящего времени не раскрыты функциональные особенности популяций лейкоцитарных клеток крови, при хроническом гастродуодените в зависимости от инфицирования Helicobacter pylori (Hp), периода заболевания и длительности процесса.

Мы полагаем, что предпринятое комплексное исследование лейкоцитарной системы крови позволит раскрыть один из возможных путей развития хронического гастродуоденита и обосновать подходы к коррекции выявленных нарушений.

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
С.Петербург
09 2004 вх 242

ЦЕЛЬ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить особенности изменений функциональных свойств лейкоцитов у детей с хроническим гастродуоденитом с тем, чтобы определить их значение в механизмах развития и течения заболевания и обосновать целесообразность проведения коррекции выявленных отклонений.

ЗАДАЧИ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Уточнить роль медико-биологических и социально-гигиенических факторов в формировании и развитии хронической гастродуоденальной патологии у детей.

2. Изучить направленность показателей функции лейкоцитов крови (адгезии, миграции, ЦИК-элиминирующей способности) в различные периоды хронического гастродуоденита у детей, а также в зависимости от давности заболевания, визуально-эндоскопической формы и наличия Нр-инфекции.

3. Сопоставить динамику изменений функциональных свойств лейкоцитов, показателей кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций желудка и клинических признаков при хроническом гастродуодените.

4. Отобрать в качестве дополнительных маркёров наличия воспалительного процесса наиболее информативные показатели функции лейкоцитов при хроническом гастродуодените.

5. Обосновать необходимость коррекции нарушений функции лейкоцитов с помощью витаминно-минерального комплекса «Дуовит» и биологически активной добавки «Нагипол-3» для улучшения эффективности реабилитационных мероприятий детям с хроническим гастродуоденитом.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Установлена вариабельность изменений адгезивно-миграционных свойств, ЦИК-элиминирующей способности нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в различные периоды хронического гастродуоденита, в зависимости от давности заболевания, визуально-эндоскопической формы и наличия геликобактерной инфекции.

2. Доказана сопряжённость изменений функциональной активности нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов с морфологическими данными, клиническими симптомами и показателями внутрижелудочной pH-метрии в динамике заболевания, что подтверждает участие лейкоцитарных клеток крови в механизмах возникновения хронического воспаления в гастродуоденальной зоне.

3. Обоснована возможность терапевтической коррекции выявленных лейкоцитарных дисфункций витаминно-минеральным комплексом «Дуовит» и биологически активной добавкой «Нагипол-3», . дана оценка её эффективности.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Даны количественные значения показателей функциональной; активности нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в зависимости от периода. хронического гастродуоденита и наличия Нр-инфекции у детей, которые могут быть использованы для оценки выраженности воспалительного процесса.

2. Дополнен диагностический лабораторный комплекс для верификации периодов хронического гастродуоденита, включающий определение показателей спонтанной и индуцированной адгезии, миграции, ЦИК-элиминирующей способности лейкоцитов.

3. Показано положительное влияние витаминно-минерального комплекса «Дуовит» и биологически-активной добавки «Нагипол-3» на функциональные свойства лейкоцитов.

ПОЛОЖЕНИЕ, ВЫНОСИМОЕ НА ЗАЩИТУ

При развитии хронического гастродуоденита у детей, параллельно с изменениями морфологических показателей и параметров внутрижелудочной pH-метрии, наблюдаются лейкоцитарные дисфункции, которые зависят от периода заболевания, визуально-эндоскопической формы, наличия Нр-инфекции и длительности патологического процесса, что обосновывает включение в комплекс лечебно-реабилитационых мероприятий препаратов, корригирующих выявленные нарушения.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях молодых учёных ИвГМА «Неделя науки» (2000, 2003); Всероссийской конференции с международным участием «Исследование качества жизни в медицине» (Санкт-Петербург, 2000); I Всероссийском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2002); Всероссийской научно-практической конференции «Организация медицинской помощи детям подросткового возраста» (Иваново, 2003); II Всероссийской университетской научно-практической конференции «Новое в ультразвуковой диагностике в педиатрии» (Тула, 2003); I Всероссийском • конгрессе «Медицина детям» (Нижний Новгород, 2003); II Российском конгрессе «Современные

технологам педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2003); X конгрессе детских гастроэнтерологов России (Москва, 2003).

РЕАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

По результатам диссертации опубликовано 11 научных работ и получено свидетельство о рационализаторском предложении. Получена приоритетная справка от 14.07.2003г. по заявке № 2003121681/14 (022962) на изобретение «Способ диагностики воспалительных и невоспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны у детей».

Результаты исследования и вытекающие из них рекомендации используются в клинической практике на отделениях №1 и №2 МУЗ Первая детская городская клиническая больница г.Иваново.

СТРУКТУРА И ОБЪЁМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована таблицами, рисунками. Библиография включает отечественные и зарубежные источники.

МАТЕРИАЛЫ, ОБЪЁМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на клинической базе кафедры детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России в педиатрических отделениях №1 и №2 МУЗ Первая детская городская клиническая больница г.Иваново.

В соответствии с целью и задачами исследования, по заранее составленной программе проведено клинико-лабораторное обследование 115 детей в возрасте от 7 до 15 лет, разделённых на 3 группы наблюдения. Первую (основную) группу составили 67 детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД), вторую (группа сравнения) - 23 ребенка с функциональной диспепсией (ФД), третью (контрольная) - 25 здоровых детей. Клинические и специальные методы исследования у детей основной группы были проведены до и после лечения.

Проведено изучение медико-биологического и социально-гигиенического анамнеза, полное клиническое обследование детей.

Отбор детей для обследования и распределения их по группам осуществлялся с учётом данных клинико-эндоскопического исследования, полученных при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) аппаратами GIF-N30 и GIF-P20 фирмы «Огутриз»(Япония).

Визуально-эндоскопические формы поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки выделяли согласно рекомендациям

А. А.Баранова и соавт. (1996), А.И.Волкова (1999). Проводилась морфологическая оценка биоптатов слизистой оболочки желудка, в соответствии с критериями модифицированной Сиднейской системы (1996). Инфицированность Нр выявляли бактсриоскопическим методом и уреазным тестом.

Для определения функционального состояния желудка выполнялась внутрижелудочная рН-метрия с помощью программно-аппаратного комплекса "Гастроскан-5" с компьютерной обработкой полученных данных на базе IBM PC-386 по программе разработанной компанией "Высокие технологии и медицинская техника", НПО "Исток", РГМУ, Москва, 1995.

У всех наблюдаемых детей оценивали показатели лейкоцитов периферической крови и проводили расчёт интегральных лейкоцитарных индексов.

Для изучения функциональных свойств лейкоцитов использовался способ выделения их из цельной крови (Баклушин А.Е., Чемоданов В.В., 1992) и фракционирования мононуклеаров по методике Н.В.Заречневой (1989).

Определение спонтанной адгезии нейтрофилов, мононуклеаров и лимфоцитов проводили раздельно для каждого типа клеток по методу M.H.Goldrosen (1979) в модификации НЛ.Вартаняна с соавт. (1988), видоизменённому в лаборатории ИвГМА (1997). Также изучали показатели стимулированной (ФГА, теофиллин, тималин) адгезии лейкоцитов с вычислением индекса чувствительности. Функциональный резерв клеток рассчитывали через отношение разницы между показателями стимулированной и спонтанной адгезии к значению последней, выраженное в процентах (Фадеева О.Ю., 1997).

Изучали концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации их 4% раствором полиэтиленгликоля с последующим спектрофотометрическим исследованием осадка (Digeon M. et al., 1977).

ЦИК-элиминирующую способность моно- и полинуклеаров определяли по методу Виноградовой Т.В. с соавт. (1986).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ для персонального компьютера с учетом вычислительных методов, рекомендованных для биологии и медицины *(Гублер* Е.В., 1978,1990; Сергиенко В.И., Бондаренко И.Б.,2001).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными целями и задачами, в ходе проведённых нами исследований подтверждена роль ряда отдельных эндогенных и экзогенных факторов в формировании хронического гастродуоденита. В частности, данные, полученные в результате анализа

медико-биологического анамнеза, свидетельствуют о существенной роли наследственной предрасположенности к возникновению заболеваний желудочно-кишечного тракта. Характерно, что у детей с хроническим гастродуоденитом родители и ближайшие родственники чаще страдали заболеваниями пищеварительной системы (58,2%). Кроме того, мы отметили, что фактор наследственности у мальчиков имел большее значение, чем у девочек при хроническом гастродуодените.

Отчётливо прослеживалось влияние неблагоприятных перинатальных факторов на формирование хронической гастродуоденальной патологии таких как, осложнённое течение беременности, патологическое течение родов. В анамнезе у 31,3% больных выявлена хроническая внутриутробная гипоксия плода, у 38,8% - с периода новорожденности диагностировано гипоксически-ишемическое поражение ЦНС.

Обращает на себя внимание наличие аллергических заболеваний у 25,3% детей, причем чаще встречалась пищевая аллергия, которая, как известно (Мазурин А.В. с соавт., 1984; Денисов М.Ю. с соавт., 1999), изменяет реактивность слизистой оболочки желудка, повышая ответ кислотообразующих желёз при механическом или химическом раздражении, и способствует формированию моторных нарушений.

Наши исследования подтвердили значимость в возникновении хронического гастродуоденита неблагоприятных социально-гигиенических факторов: нарушения качества и режима питания проявлялись в редких приёмах пищи, но большими объёмами, сухоедении, преобладании в рационе жирной и углеводистой пищи, злоупотреблении жареными и острыми продуктами.

Наличие стрессовых ситуаций в школе, повышающих тревожность и эмоциональную напряженность детей, отмечали более половины больных. Характерно, что, чем старше возраст детей, тем чаще они указывали на неблагоприятный микроклимат в семье. Определённую роль играли такие факторы, как неполная семья (38,8%), низкий материальный достаток (26,9%), плохие бытовые условия (20,8%) и невысокая медицинская активность родителей у 58,2% больных хроническим гастродуоденитом, что проявлялось в недостаточном контроле за режимом питания и дня, недооценке жалоб ребёнка и как следствие, в позднем обращении к врачу.

Более половины детей (64,2%) ХГД имели давность заболевания до 3 лет. У 35,8% «стаж» заболевания составил 3 и более лет. Несвоевременная диагностика хронического гастродуоденита, приводит к позднему началу адекватной терапии, необходимой для предотвращения ремоделирования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, формированию необратимых изменений и развитию эрозивного гастродуоденита или язвенной болезни.

Этиологическая значимость Hp в возникновении хронического гастродуоденита подтверждена нами обнаружением бактерий в 49% случаев.

Во всех случаях геликобактерный гастрит был активным, что определяли по наличию нейтрофильной инфильтрации эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки желудка на фоне лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации. Степень обсеменённости слизистой оболочки желудка геликобактериями в наших исследованиях, как правило, соответствовала степени активности воспалительного процесса.

Результаты внутрижелудочной pH-метрии показали, что гиперацидное состояние с непрерывным кислотообразованием высокой интенсивности отмечено у 55,6% больных хроническим гастродуоденитом, нарушение ощелачивающей функции антрального отдела желудка, декомпенсированное состояние у 50% больных, субкомпенсированное - в 22,2% случаев и компенсация ощелачивания у четверти больных.

Общее количество лейкоцитов при обострении ХГД было в пределах возрастной нормы с тенденцией к верхней границе. Уровни лимфоцитов и нейтрофилов, значения интегральных показателей этих клеток варьировали. У 58% больных отмечалась эозинофилия, ИСЛЭ при этом был достоверно меньше, чем в контроле. Анализ лейкоцитограммы позволил выявить активацию эффекторного звена иммунной защиты у большинства больных, на что указывали относительное увеличение количества моноцитов, снижение ИСНМ и ИСЛМ.

По нашим данным, величины изучаемых показателей нередко зависели от визуально-эндоскопической формы гастродуоденита. При недеструктивных его вариантах (эритематозном, гиперпластическом) почти в половине случаев регистрировались относительный лимфоцитоз, нейтропения и повышение ЛИ, что отражает способность иммунной системы адекватно отвечать на воспаление и, как мы полагаем, является благоприятной реакцией организма. У 6% пациентов с эритематозным и гиперпластическим гастродуоденитом мы выявили сочетание абсолютного лимфоцитоза, небольшого ускорения СОЭ, высоких значений ИЛСОЭ и ИЛГ, что может свидетельствовать об аутоиммунном компоненте воспаления, значение которого до настоящего времени недооценивается в детском возрасте. Клиническая картина у этих больных отмечалась торпидностью течения и частыми рецидивами.

При эрозивном гастродуодените, который почти во всех случаях сочетался с Hp инфицированием выявлен относительный нейтрофилёз. Увеличение ЛИИ у этих детей свидетельствовало о повышении уровня эндогенной интоксикации. После проведённой антибактериальной терапии показатели лейкоцитарной формулы у этой группы больных приближалась к контрольным цифрам. Сохранение лимфоцитопении у ряда больных, как правило, сопровождалось сохранением Hp-инфекции и указывало на несостоятельность иммунной системы.

Как видим, анализ количественно-качественного состава лейкоцитов и их интегральных показателей позволяет ориентировочно оценить вероятный

характер иммунных нарушений и адаптационные возможности организма при ХГД, а также прогнозировать течение заболевания. Вместе с тем, сохраняет значение поиск более точных критериев диагностики хронического гастродуоденита, его периодов.

В период обострения заболевания выявлена повышенная способность нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов к спонтанной адгезии, что указывает на их активацию на фоне воспалительного процесса. Более выраженными эти изменения были у нейтрофилов, которые как известно, являются первой линией защиты в ответ на повреждения независимо от их природы.

В отличие от хронического гастродуоденита, в группе сравнения у детей с функциональной диспепсией мы не выявили достоверных различий адгезивной активности лейкоцитов крови, по сравнению со здоровыми, что подтверждало невоспалительный характер изменений при данной патологии.

Воздействие ФГА на лейкоциты при хроническом гастродуодените приводило к повышению адгезии, однако расчёт индекса чувствительности клеток к этому стимулятору показал, что он ниже, чем у здоровых. Снижался и функциональный резерв клеток. Сочетание гиперадгезивности клеток при одновременном снижении чувствительности и функционального резерва отражало напряжение в системе полинуклеаров.

Инкубация нейтрофилов с теофиллином и тималином приводила не к повышению их адгезии, как это наблюдалось у здоровых, а к её некоторому снижению, но на более высоком уровне по сравнению с контролем. Индекс чувствительности при этом был значительно ниже, чем у здоровых детей.

Наряду с высокой адгезивностью, отмечена повышенная способность лейкоцитов к спонтанной миграции на фоне увеличенной продукции миграцию ингибирующего фактора (МИФ), что косвенно отражает нарушения клеточного звена иммунитета.

Сочетание гиперадгезивности и увеличение выработки МИФ, способствовало аккумуляции клеток в очаге воспаления и повышало возможность межклеточных взаимодействий. Увеличение же спонтанной миграции обеспечивало приток новых клеток в очаг воспаления.

Отражением иммунных реакций в организме являются показатели ЦИК. Уровень иммунных комплексов в крови у детей в период обострения ХГД в 2 раза превысил контрольные значения. Определённая роль в элиминации ЦИК отводится нейтрофилам и лимфоцитам. Нами установлено, что у больных ЦИК-элиминирующая способность этих клеток оказалась пониженной.

В период стихания обострения хронического гастродуоденита отмечалось снижение способности спонтанной адгезии всех типов лейкоцитарных клеток. Однако уровень спонтанной адгезии как полинуклеаров, так и мононуклеаров не достигал уровня здоровых, что указывает на сохраняющийся воспалительный процесс в организме. Стимулированная различными индукторами адгезия сохранялась повышен-

ной, возрастали показатели чувствительности и функционального резерва до уровня здоровых детей. Сохраняющаяся повышенная ФГА-индуцированная адгезия нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, по-нашему мнению, может служить доказательством готовности клеток взаимодействовать с индукторами адгезии и сосудистой стенкой. Все эти изменения указывали на сохраняющиеся патологические изменения, даже в периоде стихания обострения ХГД и подтверждали хроническое течение заболевания. Продукция МИФ уменьшалась, однако была более высокой, чем в контроле, что свидетельствовало о повышенном уровне сенсибилизированных лимфоцитов.

Таким образом, хронический гастродуоденит характеризуется изменениями функциональных свойств нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в зависимости от периода заболевания. Выявленные нами изменения свидетельствуют о том, что в воспалительной реакции принимают участие все виды изучаемых нами клеток, причём воспаление поддерживается за счёт постоянной миграции из крови и аккумуляции в очаге воспаления, регулируемой МИФ. В свою очередь, спонтанная активация клеток, как мы полагаем, сочетается с повышением их цитотоксического потенциала, за счёт, выделения биологически активных веществ. Сохранение функционального резерва лейкоцитов в периоде стихания обострения, свидетельствует о потенциальной возможности их мобилизации при воздействии триггерных факторов.

Индивидуальный анализ показателей функционального состояния лейкоцитов показал отсутствие однородности их значений при ХГД. Это побудило нас изучить зависимость активности популяций лейкоцитов от инфицированности Нр, визуально-эндоскопической формы и длительности заболевания.

Мы выделили 2 группы: первую составили больные Нр-ассоциированным (Нр (+) ХГД) и вторую группу - Нр-неассоциированный (Нр (-) ХГД).

При обострении Нр (+) ХГД показатели спонтанной адгезии клеток были выше по сравнению с группой больных Нр (-) ХГД. Наиболее выраженными были изменения активности нейтрофилов, что указывает на первоочерёдность участия данных клеток в воспалительной реакции при инфицированности Нр. Однако, функциональный резерв нейтрофилов при наличии Нр-инфекции был ниже, по-видимому, в связи с воздействием инфекционного агента. Уровень спонтанной адгезии моноцитов также был выше при Нр (+) ХГД, при одинаковой чувствительности этих клеток к стимуляторам адгезии. Однако функциональный резерв моноцитов при Нр (+) ХГД был ниже.

Спонтанная и стимулированная адгезия лимфоцитов, их чувствительность к стимуляторам и функциональный резерв практически не зависели от инфицированности Нр. Это свидетельствует о значении иммуно-

патологических процессов в возникновении ХГД, независимо от этиологического фактора.

Миграция лейкоцитов при ХГД достоверно не зависела от ассоциации с Нр и мы выявили лишь тенденцию её к повышению при Нр (+) ХГД. Выработка МИФ также достоверно не отличалась.

Исходный уровень ЦИК в крови при Нр (+) ХГД был достоверно выше, чем у детей с Нр (-) ХГД. Кроме того, что дополнительная антигенная стимуляция вызывала усиление образования иммунных комплексов, происходило снижение ЦИК-элиминирующей способности лейкоцитов, которая, по-видимому, связана с напряжением, а в ряде случаев и с истощением их функциональных возможностей.

В группе детей с длительностью заболевания до 3-х лет обострение хронического гастродуоденита характеризовалось повышенными показателями спонтанной адгезии нейтрофилов и их чувствительности к стимуляторам адгезии. Аналогичная направленность изменений отмечалась и у моноцитов.

При более длительном течении ХГД отмечались не только высокий уровень ЦИК и снижение ЦИК-элиминирующей функции лейкоцитов, но и повышенная продукция МИФ что, по-видимому, способствовало персистированию воспалительного процесса в слизистой оболочке.

У детей со «стажем» заболевания 3 и более лет показатели функциональной активности лимфоцитов были ниже, чем у больных с меньшей продолжительностью заболевания. Более низкая адгезивная активность лимфоцитов у данных детей и особенно недостаточный функциональный резерв и чувствительность, отражают несовершенство иммунного ответа, что могло способствовать пролонгированному течению ХГД. Клиническая картина при этом характеризовалась рецидивирующим течением, с упорным болевым синдромом. Кроме того, мы отметили у этих детей в анамнезе - частые респираторные заболевания (до 4-5 раз в год), что, по-нашему мнению, указывает на снижение резистентности организма.

Уровень спонтанной адгезии нейтрофилов при эрозивном ХГД был достоверно выше по сравнению с другими формами хронического гастродуоденита, что отражает высокую степень активации нейтрофилов. Это сочеталось со 100% инфицированием Нр и присутствием нейтрофилов в биоптатах слизистой оболочке желудка. Уменьшение чувствительности нейтрофилов к стимуляторам при этой форме свидетельствует о напряжённости их функционирования при одновременном снижении ЦИК-элиминирующей их функции.

При сравнении функционального резерва нейтрофилов у детей с различными формами гастродуоденита достоверных различий не получено, но можно отметить тенденцию к снижению функционального резерва у детей с эрозивной формой.

Функциональная активность моноцитов не имела достоверных разли-

чий при рассматриваемых визуально-эндоскопических формах.

Уровень спонтанной и стимулированной адгезии лимфоцитов был выше у детей с эрозивной формой, но функциональный резерв этих клеток и их чувствительность к модуляторам не имели сколь-нибудь значимых отличий.

Миграционная способность лейкоцитов при всех формах ХГД достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,05$). Наибольшим этот показатель был у детей с эрозивной формой хронического гастродуоденита, в сравнении с таковыми у детей с эритематозной формой и гиперпластической.

Исходный уровень содержания ЦИК в крови у детей с эрозивной-формой был выше, чем при эритематозной и гиперпластической. Элиминационная способность нейтрофилов и лимфоцитов также снижалась при всех формах ХГД. Возможно, количество ЦИК в крови при всех морфологических вариантах заболевания зависит от сочетания механизмов, которые обеспечивают уровень иммунных комплексов.

Итак, полученные данные позволяют выделить ряд особенностей функциональной активности лейкоцитов у детей с разными формами ХГД. В частности, при эрозивной форме выявились более высокие параметры спонтанной адгезии и миграции лейкоцитарных клеток, высокий уровень ЦИК, повышенная способность лимфоцитов к выработке МИФ, что указывает на избыток повреждающих факторов при этой форме хронического гастродуоденита по сравнению с другими визуально-' эндоскопическими формами хронического гастродуоденита. В то же время более низкая ЦИК-элиминирующая способность лейкоцитарных клеток отражает снижение активности факторов защиты.

Следовательно, обострение ХГД характеризуется зависимыми от наличия Нр-инфекции, визуально-эндоскопической формы и давности заболевания изменениями показателей спонтанной, индуцированной адгезии, миграционной активности лейкоцитов и уровня ЦИК. Максимально выраженные их отклонения зарегистрированы при хроническом гастродуодените, ассоциированном с Нр и его эрозивной визуально-эндоскопической форме. При длительном «стаже» заболевания увеличивалась выработка сенсибилизированными лимфоцитами МИФ, что способствует поддержанию воспаления в гастродуоденальной слизистой оболочке и косвенно указывает на значение нарушений клеточного иммунитета в пролонгировании течения ХГД.

Исследование взаимоотношений популяций лейкоцитов, принимающих участие в хроническом воспалительном процессе, даёт новые сведения о формировании иммунологического гомеостаза. В этой связи, для верификации патогенетической значимости выявленных изменений у больных хроническим гастродуоденитом мы изучили взаимосвязь параметров функциональной активности нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов с показателями кислотообразующей и кислотонейтрализующей

функции желудка, а также с основными клиническими синдромами.

При анализе корреляционных взаимосвязей анализируемых параметров установлены различия в характере и силе связей. Отмечены сильные и умеренные взаимосвязи показателей спонтанной адгезии лейкоцитов, выработки МИФ, уровня ЦИК с параметрами кислотообразующей функции обратной направленности, что отражало зависимость повреждающего действия соляной кислоты и воспалительного процесса в слизистой оболочке.

Активация нейтрофилов зависела от уровня ЦИК в крови, так как длительная циркуляция иммунных комплексов могла привести к перегрузке системы нейтрофильных фагоцитов, снижению их активности и, следовательно, к ухудшению их функционирования (Виксман М.Е., Маянский А.Н., 1977; Виноградова Т.В., 1986).

Уровень ЦИК в крови коррелировал с показателями функционального состояния лимфоцитов - клеток непосредственно участвующих в антителообразовании и, следовательно, в образовании иммунных комплексов, а также активности нейтрофилов и моноцитов, обеспечивающих выведение их из организма. Также имелись корреляционные взаимосвязи с показателями продукции фактора ингибирующего миграцию, теофиллин-индуцированной адгезии моноцитов.

Данные корреляционного анализа показали, что при ХГД между функциональными показателями нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов устанавливаются корреляционные взаимосвязи, отражающие процессы межклеточной кооперации. По мере развития воспалительного процесса гастродуоденальной зоны уменьшается функциональный диапазон клеток. При этом происходит рассогласование внутренних механизмов регуляции функций различных клеточных популяций, нарушается их кооперативный ответ на повреждающее воздействие, в результате чего компенсаторные изменения на том или ином этапе патологического процесса становятся по своей сути дизадаптивными.

Корреляционные взаимосвязи между клиническими признаками и отдельными функциональными показателями лейкоцитов приобретают особую значимость, поскольку направленная терапевтическая коррекция синдромов заболевания зависит от характера изменений лейкоцитарных свойств. В клинической практике решение подобной задачи основывается на проведении математического анализа взаимосвязей клинических признаков заболевания с исследуемыми показателями функции лейкоцитов.

Выраженность болевого абдоминального синдрома у детей с ХГД находилась в корреляционной зависимости от различных параметров функциональной активности лейкоцитов. В частности, со спонтанной и ФГА-стимулированной адгезией нейтрофилов, функциональным резервом нейтрофилов, ФГА — стимулированной адгезией и функциональным резервом лимфоцитов. Следует отметить, что по мерс нарастания выражен-

ности болевого синдрома, увеличивалось количество обратных, меньшей силы взаимосвязей с функциональным резервом нейтрофилов и лимфоцитов и отмечено появление прямой связи с уровнем ЦИК. Чем более активированными были лимфоциты, тем с большей частотой у этих детей регистрировались рвота и тошнота.

При ХГД у детей снижение ЦИК-элиминирующей способности нейтрофилов и лимфоцитов обусловливало увеличение продолжительности заболевания.

Таким образом, нами выявлена патогенетическая значимость изменений лейкоцитарных функций при воспалительном процессе в гастродуоденальной слизистой оболочке. В ответ на воздействие повреждающих факторов происходило усиление адгезивно-миграционных функций лейкоцитов с истощением их резервного потенциала.

Характер устанавливаемых взаимосвязей в одних случаях отражает повышение воздействия агрессивных факторов, а в других - указывает на снижение факторов защиты, определяющих условия сохранения воспалительного процесса. К первым следует отнести увеличение адгезивной активности нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, увеличение выработки МИФ, повышенный уровень ЦИК в крови, а ко вторым - прежде всего, и снижение ЦИК - элиминационной функции лейкоцитов.

Необходимо отметить, что в период обострения ведущую роль в процессах клеточного взаимодействия играли нейтрофилы, а в стихание обострения - лимфоциты. Лимфоциты вырабатывают лимфокины, одним из которых является фактор торможения миграции лейкоцитов. Сочетаиное действие последнего, наряду с гиперадгезивностью этих клеток приводит к поддержанию воспалительного процесса даже в период стихания обострения.

Период стихания обострения ХГД характеризуется тенденцией к нормализации кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций желудка и снижением адгезивной и миграционной активности лейкоцитов с повышением их функционального резерва, между показателями которых устанавливаются преимущественно слабые и умеренные корреляционные связи.

Сохранение в этот период корреляционных взаимосвязей показателей, по-нашему мнению, свидетельствовало о незавершённости патологического процесса, что соответствовало сохраняющимся морфологическим изменениям в биоптате слизистой оболочки. Однако снижение их силы указывает на тенденцию к нормализации изучаемых функций.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об участии всех изучаемых клеток в воспалительной реакции, причем воспаление поддерживается за счёт постоянного их обновления в очаге в результате миграции из крови. Проведённый корреляционный анализ выявил тесную взаимосвязь между показателями внутрижелудочной pH-метрии, клиническими симптомами и параметрами функциональной активности

нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, что по-нашему мнению, отражает патогенетическую значимость нарушения кислотообразования, кислотонейтрализации, адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов и их миграции в возникновении и сохранении хронического воспалительного процесса в гастродуоденальной слизистой оболочке при ХГД у детей.

Диагностика клинических форм ХГД в настоящее время базируется на основе данных клинического обследования ребёнка, эндоскопического и гистологического исследований. Однако морфологические методы дают информацию об уже развившемся патологическом процессе в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишке (гастрит, дуоденит). В то же время выявленные нами значительные отклонения показателей функциональной активности нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в различные периоды хронического воспалительного процесса, по нашему мнению, дают возможность использовать эти методы исследования для диагностики смены периода заболевания, а также для прогнозирования возникновения возможного обострения.

Используя последовательный анализ Вальда, основанного на вероятностных методах Байеса, мы определили информационную ценность изучаемых показателей функциональных свойств нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в зависимости от периода хронического гастродуоденита.

В прогностические таблицы включены показатели, имеющие достоверную прогностическую ценность для определения периода ХГД. Для верификации периода обострения наибольшую ценность имели следующие показатели: спонтанная и ФГА-стимулированная адгезия популяций лейкоцитов и их функциональный резерв, циркулирующие иммунные комплексы, ЦИК-элиминирующая способность нейтрофилов и лимфоцитов, индекс миграции, показатель торможения миграции. В периоде стихания обострения информативность сохраняли ФГА-стимулированная адгезия нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, индекс миграции, показатель торможения миграции. Данные анализа информативности исследуемых параметров могут быть основой программы лабораторного обследования ребёнка для определения периода ХГД.

В настоящее время признана адекватной терапия воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны, включающая комплексное воздействие на этиопатогенетические факторы и преимущественно направленная на уменьшение влияния факторов агрессии и усиление факторов защиты (Григорьев ПЛ., Солуянова И.П., 1990; Запруднов А.М., 1997; Волков А.И., 1999; Лапина ТЛ., 2000; Урсова Н.И., 2000; Modlin J.M., Sacbs G., 1998).

Лечение наблюдаемых нами больных хроническим гастродуоденитом проводилось с учётом характера желудочной секреции, наличия Hp и сопутствующей патологии. Установленная в настоящем исследовании роль

изменений функциональных свойств лейкоцитов оправдывает поиск средств, способных оказывать модулирующее воздействие на них, что позволит обеспечить адекватное течение патологического процесса, то есть снизить риск рецидивов.

Проведено изучение влияния витаминно-минерального комплекса. «Дуовит» и биологически активной добавки «Нагипол-3» на функциональные свойства лейкоцитарных клеток у детей' с ХГД. Полученные нами результаты включения Дуовита в схему лечения хронического гастродуоденита свидетельствуют о более быстрой нормализации функциональной активности нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, что способствовало уменьшению выраженности воспалительного процесса.

Положительный эффект применения «Дуовита» в достижении ремиссии хронического гастродуоденита, по-нашему мнению, еще раз подтверждает значимость нарушений функциональной активности лейкоцитов в патогенезе изучаемой патологии.

У детей с хроническим гастродуоденитом со «стажем» заболевания более 3-х лет имеют место различные нарушения в иммунной системе имеющее особое значение в течении и прогнозе хронического гастродуоденита. Поэтому поиск безопасных иммунокорригирующих средств для данной категории детей приобретает особое значение. В связи с этим, мы изучили влияние пищевой добавки «Нагипол - 3», в состав которой входят автолизат пивных дрожжей, минералы (железо, цинк, селен) и витамины (В1, В2, ВЗ, Вб, В12, Вс, Н, РР, С, Е) на отдельные функции лейкоцитов у детей с хроническим гастродуоденитом.

Нами установлено, что «Нагипол - 3» у детей с ХГД, имеющих «стаж» заболевания более 3-х лет способствует уменьшению гиперадгезивности клеток, снижает продукцию МИФ, оказывает модулирующее воздействие на нейтрофилы, зависящее от исходных свойств клеток.

Предусматривается дифференцированное назначение указанных препаратов. В частности, больным хроническим гастродуоденитом любого возраста со «стажем» более 3-х лет показано назначение биологически активной добавки «Нагипол - 3». Детям старше 10 лет достаточным является назначение витаминно-минерального комплекса «Дуовит».

Внедрение предложенной тактики включения этих средств в лечебные комплексы больным с хроническим гастродуоденитом позволило сократить длительность их лечения в стационаре в среднем на 1,25 дней, а также способствовало уменьшению или даже устранению лейкоцитарных дисфункций.

ВЫВОДЫ

1. Формирование хронического гастродуоденита происходит на основе взаимодействия эндогенных и экзогенных факторов, среди которых наиболее значимыми являются: инфицированность Hp, наследственная предрасположенность к заболеваниям желудочно-кишечного тракта, неблагоприятные социально-гигиенические факторы, отягощенное течение перинатального периода, пищевая аллергия.

2. Обострение хронического гастродуоденита сопровождается изменениями функциональных свойств нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, важнейшими из которых являются: повышение спонтанной и ФГА-индуцированной адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, миграционных свойств лейкоцитов, уровня ЦИК и снижение ЦИК-элиминирующей способности лейкоцитов.

3. Вариабельность изменений показателей адгезии и миграции лейкоцитов зависит от периода патологического процесса, наличия Hp-инфекции, визуально-эндоскопической формы и давности заболевания. Максимально выраженные отклонения регистрируются у детей в период обострения, при эрозивном гастродуодените, со «стажем» заболевания 3 и более лет и при наличии Hp.

4. Повышение адгезивно-миграционных функций лейкоцитов в период обострения хронического гастродуоденита коррелирует с изменениями кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций желудка, характеризуемых показателями pH тела желудка, pH антрума и щелочного времени, а также с основными клиническими синдромами, что свидетельствует о патогенетической значимости выявленных лейкоцитарных дисфункций.

5. Наличие слабых и умеренной силы корреляционных взаимосвязей между изучаемыми показателями в динамике заболевания на фоне купирования клинических проявлений свидетельствует о незавершённости патологического процесса, соответствует сохраняющимся морфологическим изменениям в биоптате слизистой оболочки и позволяет верифицировать период стихания обострения хронического гастродуоденита.

6. Среди изучаемых параметров наибольшую информативную ценность имеют показатели, отражающие адгезивно-миграционные свойства лейкоцитов, продукцию лимфоцитами миграцию ингибирующего фактора, уровня ЦИК и ЦИК-элиминирующей способности, что позволило разработать формализованные таблицы для диагностики периода заболевания.

7. Включение витаминно-минерального комплекса «Дуовит» и биологически активной добавки «Нагипол-3» в комплексную терапию периода обострения хронического гастродуоденита способствует коррекции выявленных нарушений функциональных свойств лейкоцитов, повышая эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью диагностики периодов хронического гастродуоденита и оценки эффективности реабилитационных мероприятий, наряду с внутрижелудочной pH-метрией и морфологическими методами, следует использовать определение показателей спонтанной и стимулированной адгезии, миграции лейкоцитов, уровня ЦИК и ЦИК-элиминирующей способности, отличающихся высокой информативностью.

2. Для коррекции изменений функциональной активности лейкоцитов показано дифференцированное применение витаминно-минерального комплекса «Дуовит», детям старше 10 лет, по 1 драже красного цвета и 1 драже голубого цвета в сутки после завтрака в течение 20 дней и биологически активной добавки «Нагипол-3» детям любого возраста по 2 таблетки 3 раза в день.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Функциональная активность лейкоцитов периферической крови у детей с гастродуоденальной патологией //Сборник материалов, посвященных 30-летию детской клинической больницы №3 и 25-летию кафедры детской хирургии Ярославской государственной медицинской академии. - Ярославль,2000. - С.I51 - 153 (Соавт. Чемоданов ВВ., Краснова Е.Е., Выборнова Н.В.).

2. Оценка качества жизни у детей с хронической гастродуоденальной патологией //Всероссийская конференция с международным участием «Исследование качества жизни в медицине»: Материалы конференции, Санкт-Петербург, 4-6 июня 2000г. - СПб., 2000. - С. 71-72 (Соавт. Краснова Е.Е., Выборнова Н.В., Филиппова Л.Н.).

3. Активность лейкоцитов у детей с функциональной диспепсией желудка и хроническим гастродуоденитом *III* Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»: Материалы конгресса, Москва, 16-19 октября 2002г. - М., 2002. - С. 14-15 (Соавт. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е.).

4. Особенности моторно-эвакуаторной функции желчевыводящих системы у детей с хроническим гастродуоденитом /Л Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»: Материалы конгресса, Москва, 16-19 октября 2002г. - М., 2002. - С. 51-52 (Соавт. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., Ситнова Е.В.).

5. Структурно-функциональная характеристика лейкоцитов при хроническом гастродуодените и функциональном расстройстве желудка //Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: Материалы X

Конгресса детских гастроэнтерологов России. - М, 2003.- С. 112-113 (Соавт. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е.).

6. Морфологические особенности поражений верхних отделов пищеварительного тракта у детей //Вестник Ивановской медицинской академии. - Т.8, №1-2., 2003. - С. 68-70 (Соавт. Краснова Е.Е., Чемоданов *ВВ.,* Краснов А.Б., РЫБКИН А.И., Ходунова А.М., Егорова Е.Ю., Карпенков М.В., Афанасьев Ю.В).

7. Адгезивная и миграционная способность лимфоцитов у детей с хроническим гастродуоденитом и функциональной диспепсией //Всероссийский конгресс «Медицина детям»: Тезисы докладов, Нижний Новгород, 22-25 апреля 2003г. - Н.Новгород., 2003 - С. *96* (Соавт. Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Егорова ЕЛО.).

8. УЗИ поджелудочной железы при хронических гастродуоденотах //II Всероссийская университетская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов по медицине: Сборник материалов, Тула, 21-23 мая 2003г. - Тула, 2003 (Соавт. Краснова Е.Е., Егорова Е.Ю., Филиппова Л.Н., Муравьёва Е.С.).

9. Неинвазивный метод диагностики функциональной желудочной диспепсии у детей //Второй Российского конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»: Материалы конгресса, Москва, 15-17 октября 2003г. - М., 2003. - С. 29-30. (Соавт. Егорова Е.Ю., Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Григорян Э.А., Талепоровская С.Ю., Сураилова О.В.).

10. Клиническая характеристика хронических гастродуоденитов у подростков //«Организация медицинской помощи детям подросткового возраста»: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. - Иваново, 2003.-С. 23-26 (Соавт. Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Егорова Е.Ю., Трейер Н.С., Филиппова Л.Н., Сураилова О.В., Муравьёва Е.С., Блохина М.В.).

11. Технология подбора индивидуальных программ лечения хронического гастродуоднита у подростков //«Организация медицинской помощи детям подросткового возраста»: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. - Иваново, 2003. - С. 21-23 (Соавт. Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Егорова Е.Ю., Москвина Л.П., Копылова Л.А).

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии
https://gastroscan.ru/literature/

Отпечатано в типографии «Х-Пресс», г. Иваново, пр. Ленина, 19, тел. (0932) 41-56-06
Печать трафаретная Бумага CopyLine. Тираж 75 экз , зак.№ 1/65 от 17 03 04 г.

6038