

© Ф.Н. Рябчук,
В.А. Александрова

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Резюме. В последнее время все чаще при гастродуоденитах одновременно с *Helicobacter pylori* (Нр) в слизистой оболочке желудка и 12-перстной кишки обнаружаются различные персистирующие патогены (вирусы гриппа, герпеса, HV 1-го и 2-го типов, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловирус). Работа посвящена тщательной диагностике вирусологических тестов у детей с гастродуоденитами, в лечении которых использовалась адекватная противовирусная терапия, способствующая исчезновению аутоантител из крови, повышению эффективности эрадикационной терапии и значительному улучшению морфологической структуры СОЖ у детей.

Ключевые слова: гастродуоденит; хеликобактер; цитомегаловирус; вирус Эпштейн-Барр; герпес-вирус; эрадикация НР.

ДИАГНОСТИКА МИКСТ-ФОРМ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) остаются частой формой патологии у детей и подростков. За последние 20 лет распространенность хронических заболеваний ЖКТ у детей возросла с 99,5 до 159,5; у подростков с 90,9 до 157,9 на 1000 детского населения [2, 7, 13, 14]. Наряду с неуклонным ростом заболеваемости хроническим гастритом наблюдается тенденция к росту утяжеления течения и увеличению удельного веса эрозивных, суб- и атрофических форм. Эта тенденция связана с высокой частотой хеликобактериоза (Нр). Она колеблется в пределах 50–80% у детей [2, 8, 9]. Нр инфекция поражает антравальный отдел желудка, однако с возрастом возникает мультифокальный атрофический гастрит. Появление атрофии в слизистой оболочке связывают с аутоиммунными процессами, возникновение которых обусловлено наличием перекрестной реактивности между антигенами Нр и Н⁺/К⁺-АТФ-зой париетальных клеток желудка. В этой связи представляют интерес сведения о провоцирующей роли латентного инфицирования слизистой оболочки желудка вирусами семейства герпеса. В последние годы роль триггера в запуске аутоиммунного процесса отводится вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) [1]. Сочетание Нр и ВЭБ-инфекции ухудшает эффективность эрадикации Нр. Неэффективная эрадикация Нр с повышенным уровнем антител к Н⁺/К⁺-АТФ-зе является фактором прогрессирования аутоиммунного гастрита у детей [8]. Диагностика хеликобактериоза по стандарту должна выполняться двумя методами: уреазным и дыхательным тестом (или серологическим тестом). Диагностике персистирующих герпес-вирусных инфекций в практической гастроэнтерологии уделяется недостаточное внимание.

Актуальность гастроэнтерологической проблемы при Нр и вирусной инфекции у детей заключается, прежде всего, в эффективной первичной диагностике Нр статуса, в ранней диагностике герпетических инфекций, в том числе ВЭБ и в своевременной диагностике аутоиммунного поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ) у детей [8, 10, 11]. Персистирующими инфекциями именуют такие формы заболеваний, при которых после пересенных инфекций не наступает очищение от инфекционного патогена, нередко возбудители инфекции длительно пребывают в латентном («дремлющем») состоянии, либо при неблагоприятных состояниях макроорганизма способны реактивироваться с появлением новых клинических доминант [10]. Высокой способностью к персистированию обладают вирусы гриппа, герпеса, HV 1-го и 2-го типов, ВЭБ и цитомегаловирус (ЦМВ) [4, 5, 6]. Диагностика вирусологических тестов, адекватная противовирусная терапия способствуют исчезновению аутоантител из крови и приводят к значительному улучшению морфологической структуры СОЖ у детей [1, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить причины неэффективной эрадикации хеликобактериоза у детей 7–12 лет с частыми обострениями хронического гастродуоденита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 39 детей в возрасте 7–12 лет с диагнозом хронический гастродуоденит и сопутствующей билиарной недостаточностью. В дизайн исследования включались оценка клинико-

УДК: 616.342-002-036-053.2

Частота персистирующих моноинфекций у детей с ХГД

Таблица 1

Персистенция возбудителя	Число детей	
	абс.	%
Нр+	3 из 39	7,7
Нр(-)+ВЭБ	4 из 39	10,2
Нр(-)+HV 1-го и 2-го типов	3 из 39	7,7
Всего	10 из 39	25,6

анамнестических данных, анализы клинического минимума, УЗИ органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия с проведением хелпил-теста, дыхательный тест (хелик-тест), ИФА сыворотки крови на антитела к антигенам вируса герпеса 1-го и 2-го типов, HV 6-го типа, ВЭБ, ЦМВ, ПЦР-тест на ДНК вирусов HV, ВЭБ, ЦМВ в крови и в секрете из носоглотки [3, 4]. Для исключения бактериальной персистенции кишечных возбудителей исследовалась реакция непрямой гемагглютинации (РНГА) с иерсиниозными диагностиками и ПЦР кала на маркеры ДНК иерсиний. Определение лямблей в кале проводилось методом формалин-эфирного обогащения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе данных анамнеза обследованных детей выяснилось его выраженное неблагополучие. В первые недели и месяцы жизни у 25 из 39 детей было диагностировано пренатальное поражение нервной системы с явлениями гипертензионно-гидроцефального синдрома. В раннем анамнезе наблюдаемые дети были чаще на искусственном вскармливании [27 из 39], у них на 1-м году жизни регистрировались нарушения микробиоценоза (у 32 из 39). В возрасте от 3 мес. до 3 лет 31 из 39 пациентов переносили острый ротавирус-

Частота выявленных сочетаний персистирующих инфекций у детей

Таблица 2

Микст-инфекция	Число детей	
	абс.	%
Нр(+)+ВЭБ+HV 1-го и 2-го типов+иерсинии	6 из 39	15,3
Нр(+)+ВЭБ+HV 1-го и 2-го типов	5 из 39	13
Нр(+)+ВЭБ+иерсинии	3 из 39	7,7
Нр(+)+ВЭБ+ЦМВ	4 из 39	10,2
Нр(+)+иерсинии+лямблии	9 из 39	23
Нр(+)+ЦМВ+HV 1-го и 2-го типов	4 из 39	10,2
Всего	29 из 39	74,4

Оценка лабораторных показателей у обследованных детей

Фаза болезни	IgM	Ig G			↑IgG в динамике	ПЦР	
		ВЭБЕА	ВЭБ НА	HV 1-2		Кровь	Секрет зева
Активная фаза	±	+	+>15 ед.	+	+	±	±
Латентная фаза	-	-	+>15 ед.	-	-	-	-

ный энтероколит. Более половины обследованных пациентов наблюдались в диспансерной группе «часто болеющих детей». Респираторные вирусные инфекции у 18 из 39 сопровождались лимфаденопатией, увеличением печени или селезенки, реже лакунарной ангиной (у 9 из 39). В анамнезе 3 детей была диагностирована пневмония. Комплексное клинико-лабораторное обследование показало, что моноинфицирование СОЖ у детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД) обнаруживается реже, чем сочетание возбудителей (табл. 1, 2).

Моноинфицирование хеликобактером СОЖ у детей с ХГД было выявлено только у 3 (7,7%) больных. В то время как Нр инвазия в сочетании с другими возбудителями была у 28 из 39 пациентов, что составило 72 %. Микст-инфекции выявлены у 29 из 39 детей (74,4 %). Таким образом, у пациентов с гастродуоденальной патологией в настоящее время чаще выявляется не Нр (+) и Нр (-) ХГД, а гастриты и гастродуодениты смешанной этиологии. Поэтому нацеленность на санацию только Нр инвазии так часто завершается отрицательными эрадикационными результатами.

Оценка серологических исследований и показателей ПЦР-тестов проводилась на основе положительных находок типоспецифических антител классов IgM и IgG (или нарастанию IgG в динамике) к антигенам разных групп вирусов (ВЭБ, HV1, 2 типов, ЦМВ) и обнаружения маркеров ДНК вышеуказанных типов вирусов в крови и секрете из носоглотки (табл. 3).

Активная фаза ВЭБ-инфекции, выявленная по данным высоких титров ИФА классов IgM и IgG, а также положительных маркеров ДНК ВЭБ, обнаруженных в двух биосубстратах, была у 26 из 32 обследованных больных ХГД, что составило 81,2 %. Латентная фаза персистирования ВЭБ-инфекции выявлена у 6 из 32 пациентов (18,8 %).

Герпес-вирусы 1-го и 2-го типов обнаруживались только в активной фазе у всех 18 детей (из 32 тестируемых на HV), что составило 56,2 %. Следовательно, в ассоциациях с *Helicobacter pylori* (НР) инфекцией в активной фазе вирусной инвазии чаще обнаруживаются ВЭБ и вирусы герпеса 1-го и 2-го типов. Что касается персистенции бактериальных патогенов, то следует указать на высокую значимость иерсиний. Маркеры ДНК *Y. pseudotuberculosis* или

Таблица 3

Таблица 4

Сопоставление показателей общей иммунологической реактивности у обследованных детей

Показатель КФЗ	Моноинфекция		Микст-формы		Контроль	
	M±m	p	M±m	p	M±m	p
	0,634±0,05	P1-2<0,001	0,540±0,03	P2-3<0,01	0,946±0,03	P1-3<0,001
ИЛМП	1,004±0,10	P1-2<0,05	1,070±0,05	P2-3<0,001	0,827±0,04	P1-3<0,001
ЛИИ	0,45±0,01	P1-2<0,002	0,90±0,015	P2-3<0,001	0,35±0,06	P1-3<0,05

Y. enterocolica были выявлены у 18 из 39 наблюдаемых больных, что составило 46,1%. Следует подчеркнуть, что только у 5 из 18 детей, у которых были положительные маркеры в кале на ДНК иерсиний, РНГА с иерсиниозными диагностикумами крови оказалась положительной в низком титре 1:100.

Диагностическая значимость РНГА с иерсиниозными диагностикумами крови составила 28% против 100% ПЦР-тестирования. Для адекватной терапии больных с микст-инфицированием слизистой гастродуоденальной зоны важна оценка общей иммунологической реактивности наблюдаемых детей (табл 4).

У больных ХГД с моноинфицированием СОЖ кофициент фагоцитарной защиты (КФЗ) был достоверно сниженным по сравнению с контрольным ($p1-3<0,001$), у детей же с микст-инфицированием показатель оказался не только ниже возрастной нормы, но и достоверно ниже по сравнению со средней величиной такого показателя у детей с моноинфекцией СОЖ ($p2-3<0,01$ и $p1-2<0,001$). У больных ХГД с моноинфицированием и микст-инфицированием СОЖ иммунный лимфомоноцитарный показатель, напротив, оказался достоверно повышенным по сравнению с контролем ($p1-3<0,001$), средняя величина иммунного лимфомоноцитарного показателя (ИЛМП) у пациентов с микст-формами по сравнению с таковым показателем при моноинфекции достоверно не различались ($p>0,05$). ИЛМП, достоверно превышающий значения показателей возрастного норматива, еще раз подтверждает лимфотропность вирусных возбудителей. Лейкоцитарный индекс интоксикации имел тенденцию к повышению у пациентов с моноинфицированием СОЖ ($p1-3>0,05$) и был достоверно выше по сравнению с возрастным нормативом и по сравнению со средней величиной у детей при моноинфицировании СОЖ при ХГД ($p2-3<0,001$ и $p1-2<0,002$). Все это в совокупности свидетельствует о выраженной эндогенной интоксикации у больных с инфицированным поражением СОЖ при гастродуоденальной патологии. Становится очевидной необходимость использования в комплексной терапии иммунокоррекции и детоксикации.

Приведем клинический пример упорного персистирования герпесвирусной инфекции у пациента с хронической патологией гастродуоденальной об-

ласти. Никита С., 10 лет, находился под наблюдением в течение 2 лет. Болен с 7 лет. Отмечались рецидивирующие боли в животе. В 9 лет после ФГДС выявлен ХГД, эрозии желудка. Проводимое лечение без эффекта. Анамнез жизни: мать во время беременности переносила респираторный герпес, герпетическую ангину с лимфаденопатией. Роды в срок, масса 3500/51 см. На грудном вскармливании до 1 года, прикормы вводились по возрасту. На 1-м году жизни перенес ветряную оспу, ОРЗ 2-3 раза в год с припухлостью подчелюстных лимфатических желез, иногда с герпес-высыпанием на лице и вовокруг носа. Объективно: высокого роста, умеренного питания. Кожа бледная, в области суставов аннулярная сыпь, участки витилиго на верхних и нижних конечностях, гипертрофия миндалин, зернистость небных дужек и задней стенки глотки, полиаденция. Сердце и органы дыхания без особенностей. Живот болезненный при пальпации в эпигастрии и пилородуоденальной области. Печень +1,5 см, селезенка +1,0 см ниже реберной дуги. Стул полуоформленный. Диурез не нарушен. Анализ крови: лейкопения, нейтропения, эозинофилия, СОЭ — 22 мм/час. Биохимический анализ крови, бактериологические анализы без патологии. ФГДС — пищевод и кардия не изменены. СОЖ диффузно гиперемирована, в теле желудка и в антруме множественные эрозии от 1 до 10 мм в диаметре, некоторые эрозии с пупковидными вдавлениями. СОДПК умеренно гиперемирована, хелпил-тест (+++). Гистология биоптата СОЖ — имеет место картина капиллярита с вторичными изменениями сосудистого генеза. УЗИ органов брюшной полости — увеличение размеров печени и желчного пузыря, в воротах селезенки увеличенные лимфатические узлы ($1,0 \times 1,5$ см). Лечение: стол 1, курс тройной терапии (омепразол, амоксициллин, кларитромицин), затем де-нол, бифиформ, поливитамины. Контрольная ФГДС через 1 месяц не выявила динамики. Эндоскопические изменения сохранились. В повторной биопсии СОЖ наблюдались картина капиллярита, набухание и гиперхроматоз эндотелия. Обнаруженные изменения эндотелия сосудов и эпителия желез характерны для ДНК-вирусного поражения СОЖ и сосудов. Вирусологическое обследование: ИФА крови на антитела ВЭБ — анти-ВЭБ IgM—

отрицательный, IgGEA-положительный $>0,5$ ед. ИФА на HV-IgM и IgG — положительные. ПЦР крови и слизи из носоглотки выявляет маркеры ДНК ВЭБ и HV 1-го типа.

Проведено вирусологическое и иммунокорригирующее лечение. ФГДС проведена спустя 2 мес. от начала противовирусной терапии. Выявлены поверхностные изменения СО в антруме, эрозий не обнаружено, хелпил-тест отрицательный. Последующее диспансерное наблюдение — стойкая ремиссия.

При упорных хронических эрозиях СОЖ необходим поиск не только Нр-инфекции, но и вирусных ассоциаций с целью исключения персистенции герпесвирусных и других хронических инфекций.

Пример 2. Александр З., 5 лет, направлен на госпитализацию с диагнозом лямблиоз, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП). Начало болезни острое, появилась рвота до 10 раз в сутки, температура — 37,3, стул кашицеобразный, без примесей. На 3-е сутки рвота повторилась 3 раза, появились боли в животе с локализацией вокруг пупка. Направлен на госпитализацию. Пренатальный анамнез благоприятный. Беременность 1, роды 1, масса при рождении — 3500/51 см. Перенесенные заболевания: ОРВИ — ежемесячно, в 2 года — острый гастроэнтерит неуточненной этиологии, в 3 года — острый гастроэнтерит и лямблиоз. В течение последнего года 4 раза ОРВИ с высокой температурой и интоксикацией, по поводу чего назначали 4 курса антибиотиков, на последнем курсе лечения была аллергия на сумамед (кожная сыпь). Три недели тому назад до настоящей госпитализации была проведена операция адентомии и тимпанопункция. Осмотр: бледен, беспокоен. Кожа сухая, в зеве умеренная гиперемия. Язык обложен густым белым налетом. Увеличены шейные лимфоузлы. Тоны сердца приглушенны. Дыхание везикулярное. Живот при пальпации болезненный в околопупочной, правой и левой подвздошных областях. Симптом Ортнера и Кера положительные. Печень на 1,5 см ниже реберной дуги. Стул кашицеобразный 2 раза в день. Мочится свободно. Анализ крови: гем — 134 г/л, эр — $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$, лейк — $7,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез, СОЭ — 17 мм/час. Копрограмма — синдром нарушенного желчеотделения, энтеральный синдром, лямблии и я/глистов — отрицат. УЗИ органов брюшной полости — увеличение размеров печени, желчный пузырь с перегибом в области шейки, густая пристеночная желчь. Биохимия крови — общ. белок — 73,6 г/л; ал. — 58,3%; гл. — 41,75; А/Гл — 1,43; а гл. — 3,0; а2 гл. — 13,4; β гл. — 12,6; γ гл. — 12,2%; амилаза — 50,5 ед.; глюк. — 4,4, сыв. жел. — 13,1 мкм/л; бил — 12,4 ммоль/л; Hbs Ag (—). РНГА на тифо-паратифозную и иерси-

ниозную группу отриц. ПЦР иерсиний — обнаружен антиген *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolica* (—), *Shigella* и *Salmonella* (—). ПЦР слизи из носоглотки на вирусы герпеса и ВЭБ не обнаружены. Диагноз: терминальный илеит иерсиниозной этиологии, персистирующее течение. Дискинезия желчевыводящих путей.

Подходы к лечению: традиционные (гентамицин, цедекс + примадофилус и далее ликопид, вобэнзим). Результат лечения — стойкая ремиссия.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска выявления персистирующих инфекций у больных с гастроэнтерологической патологией являются: отягощенный соматический анамнез, частые заболевания органов дыхания, носоглотки, лимфатического аппарата и др.
2. Диагностика персистирующих инфекций должна базироваться на клинических проявлениях болезни и основываться на комплексе лабораторных и иммунологических методов обследования.
3. Адекватный выбор лабораторных тестов — ИФА и ПЦР с различными биосубстратами позволяет выявить сочетанные формы инфекций.
4. У больных с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта наиболее часто выявляются микст-формы инфекций, Нр+ВЭБ, HV 1-го и 2-го типов, иерсинии. Санационная и эрадикационная терапия улучшает прогноз гастроэнтерологических заболеваний.
5. При сочетании Нр и микст-форм инфицирования сначала следует проводить санацию вирусной инфекции, затем назначать эрадикационные схемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волынец Г.В., Беляев Д.Я., Виноградова Т.В. и др. Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007. — Т. 52, № 6. — С. 73–81.
2. Гончар Н.В. Гастроэзофагеальная болезнь у детей (Клиника и терапия): Автореф. дисс... докт. мед. наук. — СПб., 2004.
3. Иванова В.В., Шилова И.В. с соавт. Новые данные об инфекционном мононуклеозе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 6. — С. 44–51.
4. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека // Руководство для врачей. — СПб., 2006. — С. 302.
5. Лобзин Ю.В. Проблемы детских инфекций на современном этапе // Инфекционные болезни. — 2009. — № 2. — С. 7–12.

6. Лындин А.А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 6. – С. 69–75.
7. Мазанкова Л.Н., Захарова И.М. Инфекционные аспекты соматической патологии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 5. – С. 8–11.
8. Новикова В.П. Этиопатогенетические и клинико-морфологические особенности хронического гастрита в разном возрасте: Автореф. дисс... докт. мед. наук. – СПб., 2009.
9. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии // Под ред. А.А. Баранова М.: Гэотар-Медиа, 2007. – С. 394–396.
10. Рябчук Ф.Н., Александрова В.А., Пирогова З.И. Персистирующие инфекции у детей внутриутробного, неонатального и постнатального происхождения. – СПб., 2012.
11. Собчак В.М., Корочкина О.В. и др. ВЭБ-инфекция (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение). – Н. Новгород: Изд-во НИЖГМА, 2010. – С. 5–18.
12. Ткаченко Е.И., Суворов А.Н. Дисбиоз кишечника // Руководство по диагностике и лечению. – 2008.
13. Царегородцев А.Д. ред. Ребенок и лекарство. Т. 1. – М., 2008. – С. 56–57, 77–82.
14. Шарапова О.В. Проблемы инфекционной заболеваемости в России в новом тысячелетии // Педиатрия, 2004. – № 4. – С. 4–5.

DIAGNOSIS OF MIXED-FORMS OF PERSISTENT INFECTIONS IN CHILDREN WITH GASTRODUODENAL PATHOLOGY

Ryabchuk F.N., Aleksandrova V.A.

◆ **Resume.** In recent years more and more frequently when mucosa of the stomach at the same time with *Helicobacter Pylori* (HP) in the mucosa of the stomach and duodenum found various persistent pathogens (viruses Gripp, Herpes, HV 1 and 2 type, virus Epstein-Barr and Cytomegalovirus). The work is devoted to a thorough diagnosis of persistent viruses in children with gastroduodenitis, which was used in the treatment of adequate antiviral therapy, contributing to the disappearance of autoantibodies from the blood, increase the effectiveness of eradication therapy and a significant improvement of the morphological structure of the stomach mucosa in children..

◆ **Key words:** gastroduodenitis; *Helicobacter*; Cytomegalovirus; a virus Epstein-Barr; cold sores virus; eradication of HP.

◆ Информация об авторах

Рябчук Фаина Николаевна – к.м.н., доцент, кафедра педиатрии и неонатологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: va.alexandrova@yandex.ru.

Александрова Валентина Александровна – д.м.н., профессор, кафедра педиатрии и неонатологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: va.alexandrova@yandex.ru.

Ryabchuk Faina Nikolayevna – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics. Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: va.alexandrova@yandex.ru.

Aleksandrova Valentina Aleksandrovna – MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology. Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: va.alexandrova@yandex.ru.