

Буторина Наталья Владимировна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ
К КОМПЛЕКСНОМУ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОМУ
ЛЕЧЕНИЮ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Ижевск - 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **Вахрушев Яков Максимович**.

Официальные оппоненты:

Корниенко Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней имени профессора И.М. Воронцова, факультет послевузовского и дополнительного профессионального образования, профессор.

Гончар Наталья Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, педиатрический факультет, профессор.

Бельмер Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии №2, педиатрический факультет, профессор.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 15 сентября 2021 года в 14.00. часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.03 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, www.almazovcentre.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 20 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.054.03,
кандидат медицинских наук, доцент

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы

Патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта занимает ведущее место в структуре заболеваний органов пищеварения в детском возрасте. Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в последние годы уделяется пристальное внимание, в связи с неуклонной тенденцией к росту, многообразием клинической симптоматики и трудностями диагностики (Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., 2013; Трухманов А.С. и соавт., 2013; Ахпаров Н.Н. и соавт., 2015; Загорский С.Э., 2016; Rybak A. et al., 2017; Liu Y.W. et al., 2016; Ristić N. et al., 2018).

Распространенность ГЭРБ у детей, по данным С.В.Бельмера, а также ряда отечественных и зарубежных авторов, составляет от 2% – 4% до 8,7% – 49% (Бельмер С.В., 2008; Гурова М.М. и соавт., 2013; Эрдес С.И., Полищук А.Р., Топольская И.А., 2015; Бородина Г.В. и соавт., 2017; Vandénplas Y., Hauser B., 2015; Okimoto E. et al., 2015; Ristić N. et al., 2017; Cho Y. K. et al., 2017). Значительные колебания показателей связаны с неспецифическими жалобами в детском возрасте.

Патогенетические механизмы развития ГЭРБ у детей изучены недостаточно. При относительно небольшой длительности заболевания диагностируются тяжелые проявления эзофагита – выраженные эндоскопические и морфологические изменения слизистой оболочки пищевода (Пахомовская Н. Л. и соавт., 2006; Загорский С. Э., Клецкий С. К., 2014; Приворотский В.Ф. и соавт., 2015). Неоспоримо патогенетическое значение заброса кислого желудочного содержимого в пищевод, но ограничено исследованы особенности моторной функции желудка, которые лежат в основе патогенеза, как функциональных, так и органических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта (Пономарева А. П. и соавт., 2007; Видманова Т.А. и соавт., 2009; Масленникова Е.В. и соавт., 2008; Е.В. Пасечников Д. В., Булгаков С. А., Пасечников В. Д., 2010; Shin, M.S., 2014; Kizilkan U. et al., 2016; Safe M., Cho J., Krishnan U., 2016; Hojsak I. et al., 2016; Cho Y.K. et al., 2017; Masui D. et al., 2018).

В последнее время подчеркивается важная роль нейрогормональной системы в развитии заболеваний пищевода и желудка (Герман С.В. и соавт., 1996; Циммерман Я. С., Вологжанина Л. Г., 2005; Вахрушев Я.М., Потапова Л.О., 2007; Dackray, G. J. et al., 2001). Вместе с тем еще недостаточно сведений о значении гормонов в нарушении функции нижнего пищеводного сфинктера, секреции соляной кислоты, защитно-протективного потенциала желудочной слизи и моторной деятельности желудка у детей с ГЭРБ.

В патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни особая роль принадлежит хроническому воспалению, которое является ключевым элементом прогрессирования заболевания. Хронический воспалительный процесс верхнего отдела желудочно-кишечного тракта ведет к изменению в собственной пластинки слизистой оболочки, подслизистой основы,

которые богаты соединительной тканью (Видершайн Г.Я. 1980; Старостин Б. Д., Старостина Г. А., 2012; Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин. В.Т., 2014; Langner C. et al., 2014). Однако, маркеры распада коллагена и протеогликанов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей не исследованы.

Факторами особого риска является формирование пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода (Загайнов Е.В.и соавт., 2007; Сухарева Г. В., Хомерики С. Г., Чурикова А. А., 2008; Иншаков Л. Н., Нагорная О. А., Паламарчук Г. Ф., 2010; Дронова О. Б. и соавт., 2018; Hu Q. et al., 2017; Souza R.F., 2017). Исследования частоты встречаемости пищевода Барретта у детей носят противоречивый характер (Герасимова Н. В. и соавт., 2006; Тыртычный А. С. и соавт., 2008; Корниенко Е. А. и соавт., 2011; Мамченко С. И. и соавт., 2014; Мухаметова Е. М., Хандогина А.С., Эрдес С. И., 2017). По данным Э.В.Дудниковой и соавт. (2009) у 9 (12%) обследованных детей с ГЭРБ была обнаружена метаплазия эпителия пищевода, как по желудочному типу, так и по тонкокишечному. О.Ю.Белоусова и соавт. (2014) выявили у 29,5% детей осложненные варианты ГЭРБ (эрозивно-язвенный эзофагит, полиповидные разрастания, пищевод Барретта, стриктуры пищевода). Поэтому важна ранняя диагностика ГЭРБ.

Лидирующие позиции в лечении ГЭРБ как у взрослых, так и у детей заняли ингибиторы протонной помпы (ИПП) (Winter H. et al., 2012; Davidson J. et al., 2013; Frye J. W., Peura D. A., 2015; Azizollahi H. R., Rafeey M., 2016; Mattos A. Z. et al., 2017; Freedberg D. E., Kim L. S., Yang Y. X., 2017; Gremse D. et al., 2019). Однако дискуссионным остается вопрос в отношении выбора и подбора дозы препарата при ГЭРБ у детей.

Традиционно санаторно-курортные факторы используются для укрепления эффекта медикаментозной терапии. Исследования терапевтического воздействия минеральных вод при ГЭРБ у детей ограничены, поэтому представляются перспективным направлением в оздоровлении детей в педиатрической практике.

Цель исследования

Разработать клинко-патогенетическую концепцию механизма развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей для обоснования и оценки эффективности комплексного лечения.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинических и эндоскопических проявлений при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей, в зависимости от возраста и пола, а также морфологических изменений слизистой оболочки пищевода.

2. Определить значение в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни характера нарушений моторной функции желудка и ее взаимосвязь с вегетативным статусом в детском возрасте.

3. Установить роль плазменных концентраций гастроинтестинальных гормонов (гастрина, соматостатина) и гормонов общего регулирования (кортизола, инсулина) в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

4. Выявить значение pH среды пищевода и желудка в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и оценить влияние курсового лечения минеральной водой на динамику показателей pH среды.

5. Определить в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни значение распада коллагена и слизисто-бикарбонатного барьера на основании исследования показателей компонентов распада коллагена (пептидсвязанного гидроксипролина, свободного гидроксипролина, гликозаминогликанов, α -маннозидазы) и слизисто-бикарбонатного барьера (олигосвязанных сиаловых кислот, белоксвязанных сиаловых кислот, свободных сиаловых кислот, связанной с белком фукозы) в желудочном соке.

6. Обосновать эффективность применения различных медикаментозных схем терапии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей, с использованием препаратов ингибиторов протонной помпы (омепразола и эзомепразола). Разработать и предложить алгоритм медикаментозного и немедикаментозного лечения.

7. Оценить влияние курсового лечения минеральной водой на динамику клинических показателей и показателей компонентов распада слизисто-бикарбонатного барьера в желудочном соке у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Научная новизна

Проведено комплексное клинико-статистическое исследование, посвященное изучению патогенетических механизмов развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

Произведен анализ различий клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от возраста (в 9-12 лет и в 13-17 лет). Установлено, что клинические проявления заболевания не зависят от эндоскопически диагностируемой степени эзофагита и выраженности морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода.

Определена зависимость степени тяжести эзофагита от пола и возраста детей. Показано, что эзофагит I степени преобладает у девочек, эзофагит II степени у мальчиков, III-IV степени эзофагита выявлены только у мальчиков. Эзофагит I и II степени с одинаковой частотой встречаются, как в возрасте 9-12 лет, так и в возрасте 13-17 лет.

Установлены различные типы нарушений моторной деятельности желудка при ГЭРБ у детей. Выявлено, что формирование заболевания у детей в возрасте 9-12 лет происходит в результате тахигастрии и преимущественно гиперкинетических сокращений желудка, в возрасте 13-17 лет вследствие брадигастрии и гипокинетических сокращений желудка.

Показано влияние вегетативного статуса на моторную функцию желудка, как одного из патогенетических звеньев. Показано, что в возрасте 9-12 лет на частоту желудочных волн оказывает влияние преобладание симпатикотонии, в возрасте 13-17 лет преобладание парасимпатикотонии.

Научно обосновано влияние гастроинтестинальных гормонов – гастрин и соматостатин на моторную функцию желудка, концентрация которых в крови разнонаправленна в зависимости от возраста детей с ГЭРБ. Выявлено в возрасте 9-12 лет повышение концентрации соматостатина, активизирующего моторную функцию желудка, в возрасте 13-17 лет повышение концентрации в крови гастрин, подавляющего моторную функцию желудка.

Показано, что уровень кислотообразования в желудке непосредственно влияет на рН среды пищевода, что способствует деградации коллагена слизистой оболочки пищевода и желудка, по уровню компонентов распада которого (пептидсвязанный гидроксипролин, свободный гидроксипролин, гликозаминогликаны, α – маннозидаза) можно судить об активности воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода.

Установлено, что при ГЭРБ у детей имеется несостоятельность слизисто-бикарбонатного барьера, так выявлено высокое содержание продуктов распада компонентов слизи в желудочном соке, таких как, свободные сиаловые кислоты, олигосвязанные сиаловые кислоты и связанная с белком фукоза.

Показано нарушение координационного влияния гормонов катаболического действия (кортизола) и анаболического действия (инсулина). Высокий уровень кортизола в крови приводит к нарушению динамического равновесия агрессивно-протективных факторов гастродуоденальной области у детей с ГЭРБ, в свою очередь о стимуляции защитных, адаптационно-приспособительных механизмов свидетельствует повышенный уровень инсулина.

Разработаны и предложены подходы к медикаментозной и немедикаментозная терапии, проведена оценка ее клинической эффективности.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе исследования научно обоснован патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей, на основании чего разработана комплексная терапия заболевания. Обоснованы и внедрены оптимальные дозы препаратов ингибиторов протонной помпы (омепразол и эзомепразол), в зависимости от степени тяжести ГЭРБ у детей.

Разработана и предложена схема патогенеза ГЭРБ у детей, которая позволяет проводить раннюю диагностику и лечение заболевания, осуществлять своевременную коррекцию питания и образа жизни.

Разработана методика оригинальной комплексной терапии ГЭРБ у детей маломинерализованной минеральной водой, которая определила возможность ее применения в

период стихающего обострения и в период ремиссии заболевания, как в амбулаторно-поликлинических условиях, так и в санаторно-курортных условиях. Проведена оценка ее клинической эффективности.

Интеграция немедикаментозного лечения ГЭРБ у детей в клиническую практику, позволяет осуществлять доставку минеральной воды в детские больницы г. Ижевска и районы Удмуртской Республики.

Предложен алгоритм тактики лечения ГЭРБ в детском возрасте.

Методология и методы исследования

В процессе выполнения диссертационной работы был проведен анализ современных отечественных и зарубежных научных данных, касающихся проблем патогенеза, клинической симптоматики и подходов к лечению ГЭРБ в детском возрасте.

Проведенное исследование состояло из пяти этапов, было проспективным, объектом изучения были 562 ребенка в возрасте от 9 до 17 лет, из них 382 пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и 180 детей группы сравнения. Для оценки эффективности медикаментозного и немедикаментозного лечения было сформировано 4 группы, в зависимости от схемы применяемой терапии.

В соответствии с целью и поставленными задачами, использовался широкий диапазон методов, соответствующий современному уровню обследования детей с гастроэнтерологическими заболеваниями. Лабораторные исследования включали общеклинические, биохимические, иммунологические, морфологические показатели. В инструментальное обследование входили эндоскопические, электрофизиологические, функциональные методы.

На всех этапах работы проводилась современная статистическая обработка данных, включающая в себя расчет количественных и качественных величин. Применялся корреляционный анализ, регрессионный анализ, бинарная логистическая регрессия, использовался инструмент ROC-анализа.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Диагностически значимые клинические пищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей зависят от возраста, нередко носят неспецифический характер, обусловленный сопутствующей патологией гастродуоденальной зоны. Эндоскопически различные степени эзофагита при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни зависят от пола и возраста детей. Выявлено несоответствие между эндоскопически визуализируемыми проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и выраженностью морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода.

2. В разные возрастные периоды формирование гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей происходит вследствие нарушений моторной деятельности желудка, которая

сопряжена с разнонаправленным высоким уровнем концентрации в крови гастрина и соматостатина. Доказано воздействие вегетативного статуса на моторную функцию желудка в зависимости от возраста детей.

3. Повышенная кислотность среды пищевода и желудка способствует деградации коллагена слизистой оболочки, компоненты распада которого, характеризуют степень активности воспалительного процесса. Высокое содержание продуктов распада компонентов слизи в желудочном соке свидетельствует о несостоятельности слизисто-бикарбонатного барьера у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Содержание кортизола и инсулина в крови имеет однонаправленно высокую концентрацию, что свидетельствует о напряженности адаптационно-приспособительных механизмов и отражает нарушение динамического равновесия агрессивно-протективных факторов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

4. В лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей дифференцированное назначение различных препаратов и доз ингибиторов протонной помпы оказывает существенный эффект на динамику клинических проявлений заболевания и эндоскопических признаков поражения пищевода. После курсового лечения минеральной водой выявлено ее ощелачивающее и противовоспалительное действие. Использование в составе комплексной терапии минеральной воды повышает эффективность лечения детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы основана на достаточной выборке пациентов, обоснована современными методами исследования и имеющейся доказательной базой. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в исследовании, подкреплены фактическими данными, которые представлены в таблицах и рисунках.

В соответствии с поставленной целью и задачами, интерпретация полученных результатов проводилась с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Внедрение результатов исследования в практику

Для практического здравоохранения издано информационное письмо «Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей» в 2011 году, учебное пособие «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: современные подходы к диагностике и лечению» в 2017 году; оформлено свидетельство о регистрации рационализаторского предложения «Способ применения маломинерализованной минеральной воды санатория «Варзи-Ятчи» в комплексном лечении детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью» (2018 г.). Результаты работы внедрены в работу БУЗ УР «Детская городская клиническая больница №7», БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница» г.Ижевска, ООО «Санаторий Варзи-Ятчи». Результаты работы используются в учебном процессе с клиническими ординаторами,

врачами – педиатрами, которые являются курсантами кафедры детских болезней с курсом неонатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XV Конгрессе педиатров России (2011); XVII Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2011); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии» (Ижевск, 2011); XVIII Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2012); Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2012); XIX Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2013); Межрегиональной научно-практической конференции, посвященная 80-летию ИГМА «Репродуктивное здоровье – здоровье будущего поколения» (Ижевск, 2013); XX Юбилейной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2014); XXI Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2015), Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 25-летию юбилею кафедры детских болезней с курсом неонатологии ФПК и ПП ИГМА (Ижевск, 2016); XXIII Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2017); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинической помощи детскому населению» в рамках празднования 85-летнего юбилея ФГБОУ ВО ИГМА (Ижевск, 2018); XXIV Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2018).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 50 работ, из них 12 в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Издано информационное письмо, учебное пособие, на которое получено свидетельство о регистрации интеллектуальной собственности (№13.17 от 11.12.2017), зарегистрировано рационализаторское предложение (№ 15.08 от 19.03.2018).

Личный вклад автора

Основной объем работы на всех этапах диссертации автором выполнен лично: анализ литературных источников, подготовка обзора литературы, постановка цели и формулировка задач, отбор и наблюдение за больными с оценкой клинических данных, проведения процедуры периферической электрогастрографии (ЭГГ), подготовка крови и желудочного сока к исследованиям, участие в проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и анализ видеоматериалов ЭГДС, процедуры эндоскопической рН-метрии, участие в подготовке морфологического материала, снятие и анализ электрокардиограмм. Выполнялись статистическая обработка результатов, их интерпретация, оформление диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 220 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 44 рисунками. Диссертация работа состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной объему и методам исследования, пяти глав собственных исследований, заключения, приложения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиография включает 489 источников, из них – 205 зарубежных авторов. Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ получена одобрительная форма для проведения исследования.

СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объем и методы исследования

Под наблюдением в гастроэнтерологическом отделении БУЗ МЗ УР «Детская городская клиническая больница №7» г. Ижевска (главный врач – С.В. Бурка) находилось 562 ребенка в возрасте от 9 до 17 лет (средний возраст $12,3 \pm 2,2$ лет), из них 334 мальчика (средний возраст $13,8 \pm 3,5$ года), 228 девочек (средний возраст $12,6 \pm 2,8$ лет), проживающих в г. Ижевске. Исследование сплошное, подбор детей осуществлялся по мере их поступления в стационар, в период с 2008 г. по 2016 г. Все больные поступали по направлению гастроэнтерологов поликлиники «ДГКБ №7» или участковых педиатров, для обследования органов пищеварения. Исследование проводилось в соответствии с действующим в настоящее время руководством International Conference of Harmonisation (ICH), по международному стандарту надлежащей клинической практике (Good Clinical Practice - GCP), а также информированного добровольного согласия родителей ребенка или самого ребенка, в возрасте 14 лет и старше п. 4.6.1. Приказ № 163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) МЗ РФ. Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ получена одобрительная форма (аппликационный №572 от 28.11.2017) для проведения настоящего исследования.

Дизайн исследования приведен на рисунке 1.

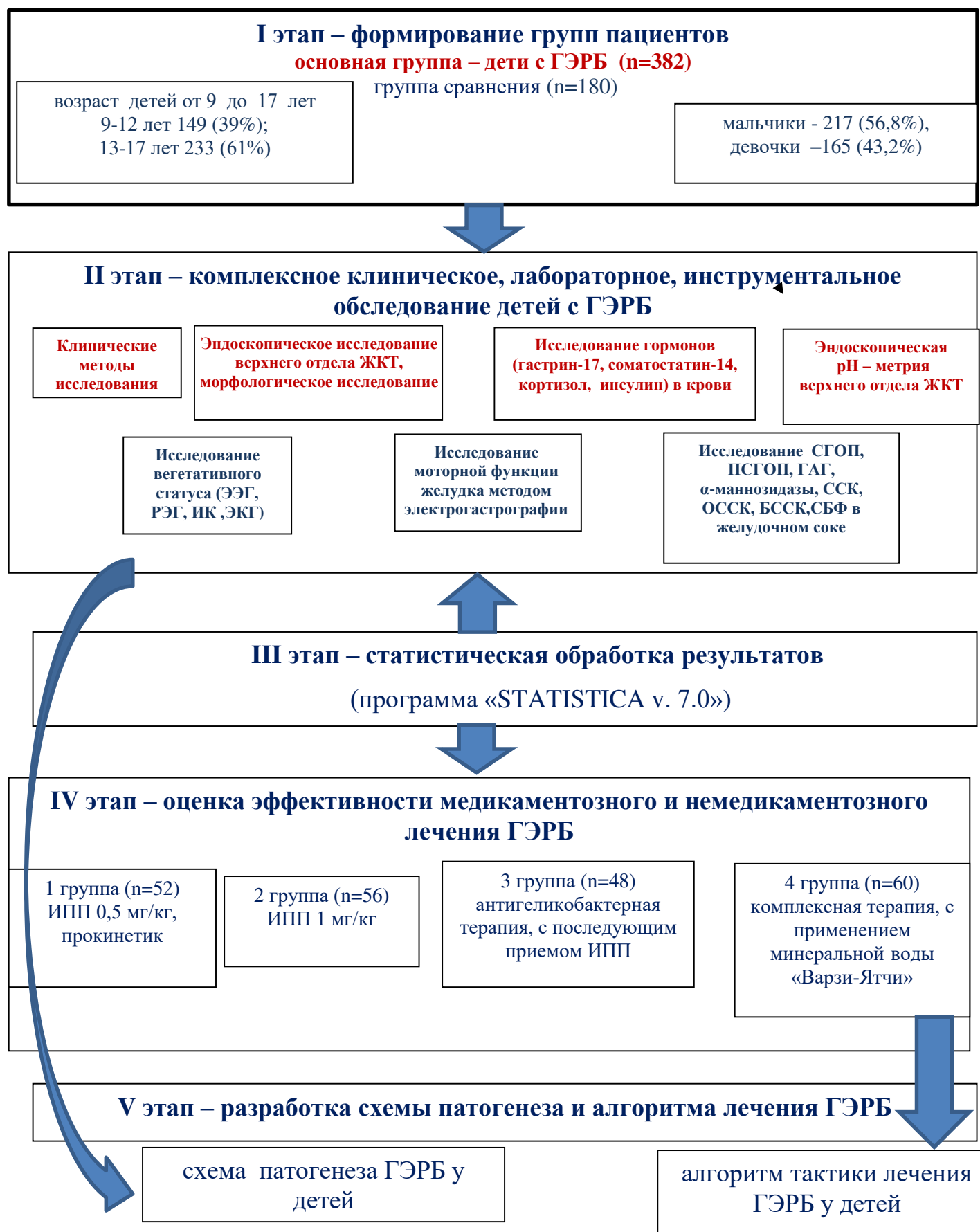


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Для подбора основной группы соблюдались критерии включения, не включения и критерии исключения.

Критерии включения: клинические признаки ГЭРБ в период обострения; наличие эзофагита; возраст от 9 до 17 лет.

Критерии не включения: отсутствие эзофагита; дети с пищевой аллергией, атопическим дерматитом; возраст до 9 лет.

Критерии исключения: подозрение на «острый живот»; подозрение на острую кишечную инфекцию;

В основную группу вошло 382 человека с ГЭРБ: 217 мальчиков (56,8%) и 165 девочек (43,2%). Для установления частоты встречаемости различных симптомов в зависимости от возраста дети были разделены на две возрастные группы. Первую группу составили 149 (39%) детей в возрасте 9-12 лет. Вторую группу составили 233 (61%) ребенка в возрасте 13-17 лет. Для верификации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, использовались клинические данные, результаты эзофагогастродуоденоскопии.

Группа сравнения (контрольная группа) была сформирована по принципу «госпитального контроля» (И.А.Кельмансон, 2001). Основным отличием данной группы больных было отсутствие клинических и эндоскопических признаков ГЭРБ. В нее вошли 180 детей – мальчиков 117 (65%) и девочек 63 (35%), (при сопоставлении с основной группой $p=0,390$). В возрасте 9-12 и 13-17 лет было соответственно 74 (41%) и 106 (59%) детей (при сопоставлении с основной группой $p=0,862$).

Анализ проявлений диспепсического синдрома включал: наличие изжоги, отрыжки, чувство першения в глотке, чувства «комка» в горле. Выделялись эпизодически возникающие симптомы (2-3 раза в месяц), симптомы возникающие 2-3 раза в неделю и ежедневно. Оценивалась интенсивность симптомов (легкая – слабо или не влияющая на самочувствие, самостоятельно проходящая; средняя – влияющая на самочувствие, редко проходящая без приема лекарственных средств; выраженная – сильно влияющая на самочувствие, всегда проходящая только после приема лекарственных препаратов), продолжительность (от нескольких минут, до 30 минут, более 30 минут), время возникновения (вне зависимости от времени суток, в дневное время, в вечернее или ночное время), взаимосвязь с приемом пищи (вне зависимости от приема пищи, сразу после еды, спустя 1-2 часа после приема пищи).

Анализ проявлений болевого синдрома включал: наличие самостоятельных абдоминальных болей (боли, возникающие через 1-2 часа после приема пищи, боли натощак или «голодные», боли, возникающие через 15-20 минут после еды), характер болевого синдрома (ноющие, умеренной интенсивности, выраженной интенсивности или приступообразные),

локализацию болезненности при пальпации живота (в эпигастральной области, в эпигастральной и пилорoduоденальной, в области правого подреберья, по ходу толстого кишечника).

Характер питания детей оценивался по следующим показателям –нерегулярное питание (одноразовое или двухразовое питание в сутки), употребление «fast-food» или высококалорийной пищи, длительный промежуток между приемами пищи и большой разовый объем пищи, «заедание стресса». Использовались анкетные данные, которые были включены в каждую историю болезни и заполнялись при поступлении ребенка в стационар.

Эзофагогастродуоденоскопия проводилась с помощью видеоэндоскопической системы RARMO японской фирмы «Fujinon», (эндоскоп серии «EG – 201FP», процессор EPX-201H), натошак. Для верификации диагноза использовалась наиболее адаптированная эндоскопическая классификация ГЭРБ для детей G.Tytgat (1996 г.) в модификации В.Ф. Приворотского и соавт. (2002 г.)

Для выявления характера морфологических изменений проводилось исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода и антрального отдела желудка в Республиканской детской клинической больнице г.Ижевска. Обработка материала и описание препаратов проводилась по стандартной методике на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии Ижевской государственной медицинской академии доктором медицинских наук, профессором Ю.Г.Васильевым.

Исследование моторной функции желудка проводилось методом периферической ЭГГ на аппарате ЭГС-4М (ЭМА, Россия). Исследование проводилось в течение первых 3 дней с момента поступления ребенка в стационар. Для регистрации сигнала использовались накожные электроды. Запись осуществлялась утром натошак в течение 15-20 минут.

Изучение кислотности среды проводилось с помощью пристеночной эндоскопической рН-метрии (аппарат «АГМ-03»), (ЗАО Научно-производственное предприятие «Исток-Система», г. Фрязино, Россия). Исследование проводилось в первые два дня с момента поступления ребенка в стационар. В оценке кислотности использовались данные рН в следующих точках – в пищеводе, «озерце» желудка, своде желудка, теле желудка, антральном отделе желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки. Активность кислотообразования оценивалась в желудке по данным рН: рН>5,0 – анацидное состояние; рН 5,0-2,1 – гипоацидное состояние; рН 1,2-2,0 – нормацидное состояние; рН <1,2 – гиперацидное состояние. Уровень кислотности среды в пищеводе принимался за норму при показателе рН >4.

Для ультразвукового исследования органов брюшной полости использовался аппарат «АЛОКА-2000» (Япония).

Функциональное исследование работы сердца и косвенную оценку состояния вегетативной нервной системы проводили методом ЭКГ, аппаратом «МАС-500». Изучалась

частота сердечных сокращений, источник ритма, оценивалась функция проводимости при подсчете зубцов и интервалов (P, P-Q, QRS, Q-T), производился подсчет угла α (положение электрической оси сердца). Состояние вегетативной иннервации косвенно оценивалась по интервалу S-T и зубцу T.

Оценку вегетативного статуса проводили также по величине индекса Кердо (ИК), который рассчитывали по формуле: $(1 - \text{диастолическое артериальное давление/пульс}) \times 100$. Величину ИК оценивали по номограмме, значения выше (+5) расценивали как преобладание симпатического тонуса, ниже (-5) – преобладание парасимпатического тонуса. По показаниям, (93 детям – 24%) проводилось нейрофизиологическое исследование – электроэнцефалограмма (ЭЭГ) и реоэнцефалограмма (РЕГ). Исследование проводили на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-2» фирмы «Нейрософт» (Россия, Иваново). При оценке результатов, наряду с визуальным, использовали компьютерный анализ в затылочных отведениях следующих параметров: индекс, частота, мощность альфа- и тета-ритмов. РЕГ проводилось аппаратом «Рео-Спектр-3» («Нейрософт», Россия, Иваново).

Для оценки метаболизма коллагена исследовали содержание свободного гидроксипролина (СГОП), пептид-связанного гидроксипролина (ПСГОП) и гликозаминогликанов (ГАГ) в желудочном соке. Содержание ГАГ определяли методом Greiling H. (1961) и П.Н.Шараева (1996). Фракции гидроксипролина исследованы по методике П.Н. Шараева (1981, 2009). Активность α – маннозидазы (КФ 3.2.1.24) определяли по количеству свободного 4-нитрофенола, освобождающегося при ферментативном расщеплении субстрата p-нитрофенил- α -D-маннозы. Использована методика Anson, в модификации Н.А. Юсиповой (1977), П.Н. Шараева (2009). Для оценки активности воспалительного процесса исследовали содержание свободных сиаловых кислот, олигосвязанных сиаловых кислот, белоксвязанных сиаловых кислот (соответственно ССК, ОССК, БССК), связанной с белком фукозы (СБФ), в желудочном соке. Использовался метод одновременного выделения, предложенного П.Н. Шараевым и др. (1980, 1983, 1998) с последующим использованием тиобарбитуровой кислоты (И.В. Цветкова, А.Б. Козина, 1968).

Для исследования производили забор желудочного сока в течение первых трех дней с момента поступления ребенка в стационар одноразовыми зондами фирмы «Arehmed». Производился забор «тощаковой» порции желудочного сока, объемом 10 мл, в пробирки. Исследование проводили на кафедре биохимии и лабораторной диагностики ФПК и ПП ИГМА (профессором П.Н. Шараевем).

Исследование соматостатина (Somatostatin -14) в сыворотке крови производилось методом иммуноферментного анализа набором «Peninsula Laboratories, LLCA Member of the Bachem Group» (США), протокол V (Ab1hr.Std2hr.BtON). Гастрин-17 (Gastrin- 17, высокочувствительный) определяли набором «Biohit Plc.» (Финляндия), сэндвич - методом

иммуноферментного анализа. Для обработки результатов соматостатина и гастрина использовался микропланшетный программный ризер «Anthos 2010» с программой «Adap+» фирмы «Biochrom» (США).

Определение инсулина и кортизола осуществлялось методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа «ECLIA» наборами «Elecsys-Cortisol» и «Elecsys-Insulin» фирмы «Hoffmann-La-Roche» (Швейцария). Для обработки результатов инсулина и кортизола использовался автоматический анализатор «Elecsys 2010» фирмы «Hoffmann-La-Roche», (Швейцария) с обработкой результатов на компьютере.

Для выявления *H. pylori* у детей проводилось исследование в крови антител (IgG) *H.pylori* методом иммуноферментного анализа, диагностическим считался показатель титра антител 1: 10 и более. Так же использовали уреазный тест (КАМПИ-тест, фирмы «Яманучи», Япония).

Всем детям проводился общеклинический лабораторный минимум исследований (клинический анализ крови, общие анализ мочи и кала), а также биохимическое исследование крови (общий белок и белковые фракции, АЛат, АСат, общий билирубин, холестерин, щелочная фосфатаза, амилаза). Уровень общего белка и альбуминов сыворотки крови определялся бауретовым методом с применением фотометра. Белковые фракции определяли методом электрофореза на бумаге по стандартной методике. Уровень ферментов АЛат и АСат был исследован с помощью анализатора ФП-901 (М) (Финляндия). Содержание общего билирубина и его прямой и непрямой фракций, определялся методом Ендраскина-Грофа.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета программ STATISTICA 7.0 (Stat Soft Inc, США).

Расчет объема выборки был проведен с учетом частоты явлений по формуле:

$$n = \frac{t^2 \times p \times q}{\Delta^2}, \quad (1)$$

где n – объем выборки,

t – доверительный коэффициент,

p – частота изучаемого явления по литературным данным,

q – 100- p,

Δ – максимально допустимая ошибка (%).

Статистические данные по распространенности ГЭРБ у детей не многочисленны и противоречивы и колеблются от 2-4 % до 8,7 - 49%. Среднее арифметическое значение составляет 25,5%. При 95,0% вероятности (что обеспечивает t=2) и максимально допустимой ошибке не более 10,0 %, число наблюдений должно быть не менее 76 человек.

Анализ нормальности распределения значений проводился с помощью теста Шапиро-Уилка. При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента. Описание количественных признаков было выполнено с помощью среднего арифметического значения (M) \pm ошибка средней арифметической (m).

Если распределение значений отклонялось от нормального, при анализе применялись непараметрические методы. Сравнение количественных признаков в этом случае было выполнено с помощью медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для оценки качественных признаков в двух независимых группах использовался U-тест Манна-Уитни. Частота качественных признаков в двух независимых группах сравнивалась с использованием критерия Фишера (χ^2).

Сравнение двух и более независимых групп по одному признаку выполнялось с помощью метода Краскела-Уоллиса или критерия χ^2 .

Для определения связи (корреляции) между переменными рассчитывался ранговый коэффициент корреляции по Спирману. Сила связи характеризуется абсолютной величиной коэффициента r . Если коэффициент корреляции отрицательный, это означает наличие обратной связи. Полученное значение коэффициента корреляции интерпретировалось согласно шкале Чеддока.

При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок и достоверности выявленной корреляции рассчитывалась вероятность ошибки p . Вероятность ошибки p равна проценту ошибки, которую можно допустить, отвергнув гипотезу о том, что наблюдаемые различия между средними значениями выборок находятся в пределах случайных отклонений (нулевая гипотеза). По существующей общепринятой терминологии в аналитической статистике высказывания, имеющие вероятность ошибки $p < 0,05$, называются значимыми; высказывания с вероятностью ошибки $p < 0,01$ - очень значимыми, а высказывания с вероятностью ошибки $p < 0,001$ - максимально значимыми.

Применялась бинарная логистическая регрессия. Для оценки качества модели логистической регрессии использовался инструмент ROC-анализ, путем построения ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic). На осях откладывалась чувствительность (Sensitivity) и специфичность (Specificity). Для интерпретации использовался показатель AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой. По показателю AUC определялось качество модели: 0,9-1,0 – отличное; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее, 0,6-0,7 – среднее; 0,5-0,6 – неудовлетворительное.

Результаты исследования и их обсуждение

Диагноз ГЭРБ у 247 (64,6%) детей был установлен впервые, у 135 (35,3%) заболевание было диагностировано ранее: в 78% случаях – при предыдущих обследованиях в «ДГКБ №7», в 22% случаях – амбулаторно, в поликлиниках города.

Диспепсические жалобы 192 (50,3%) ребенка беспокоили в течение от 1 года до 3 лет, у 67 (17,5%) детей длительность жалоб превышала 3 года, 123 ребенка (32,2%) и их родители не могли точно определить длительность беспокоящих симптомов и считали, что заболевание не превышает 1 года.

Отличительной особенностью детей в возрасте 9-12 лет, явилась неспособность четко охарактеризовать свои симптомы. В этом возрасте 112 детей (75%) жаловались на отрыжку пищей, 94 (63%) ребенка отмечали после приема пищи неприятные ощущения в глотке, либо за грудиной, 55 детей (34%) чувство «комка» в горле; всех детей периодически беспокоила тошнота.

В возрасте 13-17 лет 182 (78%) человека предъявляли типичные жалобы на изжогу и могли подробно описать длительность и частоту изжоги. Большинство детей – 98 (54%) этого возраста изжога беспокоила 2-3 раз в неделю, 34 (18,7%) ребенка отмечали изжогу ежедневно.

При рассмотрении основной группы полностью, вне зависимости от возраста, изжога беспокоила 230 (60%) детей. Отрыжку отмечали 199 (52%) детей, неприятные ощущения в глотке или за грудиной 139 (36%), чувство «комка» в горле 122 (32%) человека. При этом частота диспепсических проявлений была выражена в возрасте 9-12 лет, а интенсивность и длительность в возрасте 13-17 лет.

По данным эндоскопического исследования диагностирована различная степень поражения слизистой оболочки пищевода: I степень (катаральный эзофагит) выявлена у 199 детей (52%), II степень (эрозивный эзофагит) у 168 детей (44%), III степень в 12 (3,1%) случаях, IV степень у 3 человек (0,8%).

Следует отметить, что в процентном соотношении, среди возрастных категорий детей, как I степень, так и II степень эзофагита встречались с одинаковой частотой. В возрасте 9-12 лет 58,4% детей имели эзофагит I степени, 41,6% - II степени; в 13-17 лет - 48% и 45,5% соответственно ($\chi^2=6,0$; $p=0,18$); эзофагит III-IV степени выявлен только в 13-17 лет, его доля в этой возрастной категории составила 6,4%.

В то же время, имели место гендерные различия. Так эзофагит I степени преобладал у девочек - 119 (72%) человек, против 80 (37%) мальчиков ($\chi^2=11,7$; $p=0,0006$). Эзофагит II степени, достоверно чаще диагностирован у мальчиков – 122 человека (56%), чем у девочек (46 - 28%) ($\chi^2=12,8$; $p=0,0003$); III-IV степени эзофагита выявлена, только у 15 мальчиков (7%).

У всех детей основной группы диагностированы сопутствующие заболевания гастродуоденальной зоны, из которых наиболее часто встречались клинические проявления

хронического гастрита, дуоденита или гастродуоденита. У 172 (45%) детей с ГЭРБ выявлено эрозивное поражение желудка и/или двенадцатиперстной кишки, которое чаще встречалось в возрасте 13-17 лет - у 130 (55,8%) детей; в возрасте 9-12 лет у 42 (28%). В группе сравнения эрозии в желудке и двенадцатиперстной кишке были выявлены у 26 пациентов (14,4%).

Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода характеризовалась расширением межклеточных пространств, гиперплазией клеток базального слоя эпителия. Эпителиальные клетки находились в состоянии дистрофии разной степени выраженности: в части препаратов имели гиперхромные ядра, цитоплазма этих клеток была окрашена темнее, другая группа клеток имела более крупные размеры, нередко цитоплазма в них была вакуолизирована. Собственная пластинка слизистой характеризовалась очаговой иногда диффузной лейкоцитарной инфильтрацией, среди клеток лейкоцитарного ряда можно было идентифицировать клетки моноцитарно-макрофагического ряда – нейтрофилы и лимфоциты, с преобладанием последних. Тяжелый воспалительный процесс в слизистой оболочке пищевода был выявлен, как у детей с катаральным эзофагитом – 8 (44%), так и у детей с эрозивным эзофагитом – 10 (55%). У 3 детей (12%) с катаральным эзофагитом обнаружена метаплазия желудочного (пилорического) типа. По данным электрогастрографии у всех детей в возрасте 9-12 лет с ГЭРБ выявлена тахигастрия, тогда как у 26 (68%) детей в возрасте 13-17 лет частота волн соответствовала брадикастрии. Амплитуда волн на электрогастрограмме (ЭГГ) у всех обследуемых пациентов 9-12 лет соответствовала гиперкинетическому типу ЭГГ. В возрасте 13-17 лет у тех же 26 человек, наряду с брадикастрией, отмечен гипокинетический тип ЭГГ. У 12 (32%) детей 13-17 лет отмечены нерегулярные сокращения желудка: сочетание брадикастрии и гипокинетических сокращений с последующим переходом в тахигастрию и гиперкинетическому типу ЭГГ (Таблица 1).

Таблица 1 – Результаты исследования моторно-эвакуаторной функции желудка у детей разного возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатели	Дети в возрасте 9-12 лет		Дети в возрасте 13-17 лет	
	Контрольная группа (n=13)	Дети с ГЭРБ (n=24)	Контрольная группа (n=19)	Дети с ГЭРБ (n=26)
Частота волн, цикл/минуту	4,6±1,1	5,8±2,4*#	3,2±2,1	1,6±1,0*
Амплитуда волн, мм	40,6±10	55,4±15,7**#	36,6±10,8	18,4±7,5*

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверность по сравнению с показателем контрольной группы; # – $p < 0,01$ – достоверность по сравнению с показателем в группе детей в возрасте 13-17 лет с ГЭРБ.

Результаты ROC анализа, показали, что у детей 9-12 лет гастроэзофагеальные рефлюксы формируются за счет высокоамплитудных и частых сокращений желудка. Площадь под ROC кривой 0,91 и 0,71, что определяет качество модели, как отличное и хорошее соответственно. В

возрасте 13-17 лет данные ROC анализа подтвердили, что развитие рефлюксов происходит вследствие слабой двигательной активности желудка. Так площадь под ROC кривой, где представлена взаимосвязь амплитуды желудочных сокращений и ГЭР равна 0,99, площадь под ROC кривой, где представлена частота сокращений желудка – 0,86, качество модели, соответственно отличное и очень хорошее. Последствия перинатального поражения ЦНС (цереброастенический, неврозоподобный синдромы), приводящие к дисбалансу вегетативного статуса ребенка, участвуют в патогенезе ГЭРБ. Они были диагностированы у 118 (31%) детей основной группы и у 40 (22,3%) детей группы сравнения ($\chi^2=5,7$; $p=0,02$). Значения индекса Кердо (ИК) в зависимости от возраста детей с ГЭРБ показали, что у 19 (73%) из 26 пациентов 13-17 лет наблюдается преобладание парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, тогда как в возрасте 9-12 лет признаки ваготонии отмечались лишь у 8 (33%) детей из 24, преобладали дети с симпатикотонией (Таблица 2).

Таблица 2 – Вегетативный статус у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от возраста по данным индекса Кердо

Вегетативный статус	Дети в возрасте 9-12 лет		p	Дети в возрасте 13-17 лет		p
	Контрольная группа (n=13)	Дети с ГЭРБ (n=24)		Контрольная группа (n=19)	Дети с ГЭРБ (n=26)	
Симпатикотония	5 (38,5%)	16 (66,6%)*#	* $\chi^2=5,3$; $p=0,02$ # $\chi^2=6,6$; $p=0,01$	6 (31,5%)	4 (15,4%)	-
Парасимпатикотония	-	8 (33%)	-	8 (42%)	19 (73%)*#	* $\chi^2=6,9$; $p=0,008$ # $\chi^2=7,4$; $p=0,007$
Эутопия	8 (61,5%)	-	-	5 (26,3%)	3 (11,5%)	-

Примечание. * – достоверность по сравнению с показателем в контрольной группе; # – достоверность по сравнению с показателем в разных возрастных группах.

Данные электрокардиограммы косвенно подтверждали наличие признаков «ваготонии» у детей 13-17 лет с ГЭРБ (Таблица 3).

Таблица 3 – Электрокардиографические признаки парасимпатикотонии в разные возрастные периоды

Показатели ЭКГ	Дети в возрасте 9-12 лет		Дети в возрасте 13-17 лет		p
	Контрольная группа (n=13)	Дети с ГЭРБ (n=24)	Контрольная группа (n=19)	Дети с ГЭРБ (n=26)	
Синусовая брадикардия	2 (15,4%)	8 (33%)	4 (21%)	23 (88,5%)*#	* $\chi^2=5,7$; $p=0,02$ # $\chi^2=4,6$; $p=0,04$

Удлинение интервала «P-Q»	1 (7,7%)	5 (20,8%)	3 (15,8%)	18 (69%)*#	* $\chi^2=6,0$; p=0,01 # $\chi^2=5,6$; p=0,02
Миграция водителя ритма	-	3 (12,5%)	2 (10,5%)	9 (34,6%)*#	* $\chi^2=4,3$; p=0,05 # $\chi^2=4,6$; p=0,03
Ритм коронарного синуса	-	2 (8,3%)	-	4 (15,4%)	-
Признаки ранней реполяризации желудочков	-	4 (16,6%)	5 (26,3%)	21 (80,7%)*#	* $\chi^2=5,3$; p=0,02 # $\chi^2=6,6$; p=0,01
Высокий зубец «Т»	-	5 (20,8%)	3 (15,8%)	18 (69%)*#	* $\chi^2=6,3$; p=0,009 # $\chi^2=5,6$; p=0,02

Примечание. * – достоверность по сравнению с показателем в контрольной группе;
– достоверность по сравнению с показателем в разных возрастных группах.

Полученные результаты свидетельствуют, что у детей с ГЭРБ в возрасте 9-12 лет определенный тип нарушений моторной деятельности желудка связан с преобладанием симпатического отдела вегетативной нервной системы. Это подтверждает ROC анализ и значение площади под ROC кривой - 0,839, при которой качество модели характеризуется, как очень хорошее. Напротив, в возрасте 13-17 лет преобладание «ваготонии» сопровождается другим типом сокращения желудка при ГЭРБ. Данные ROC анализа подтверждают это: площадь под ROC кривой соответствует 0,928, качество модели – отличное.

Напряженность парасимпатического отдела нервной системы и, как следствие, опосредованная стимуляция париетальных клеток, способствует поражению слизистой оболочки и подслизистой основы за счет выраженной кислотной продукции. Исследования показали, что у детей с ГЭРБ наблюдается деградация коллагена верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в результате которого СГОП, ПСГОП и ГАГ, являясь составляющими компонентами соединительной ткани, в повышенном количестве накапливаются в желудочном соке. Выявлено повышение фермента α -маннозидазы, основная функция которого разрушение целостности ГАГ. Это указывает на срыв адаптационных механизмов и местных факторов защиты (Таблица 4).

Таблица 4 – Результаты исследований метаболитов коллагена и протеогликанов у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в желудочном соке

Показатели	Основная группа (n=62)	Контрольная группа (n=32)	p
СГОП (мкм/л)	29,6±3,2	20,2±2,4	<0,05
ПСГОП (мкм/л)	25,5±2,1	16,3±1,8	<0,01
ГАГ (мкмоль/л)	73,8±4,5	31,9±2,8	<0,01
α -маннозидаза (мкмоль/л/ч)	82,6±5,2	38,1±3,4	<0,01

Примечание. n- количество детей, p – достоверность изменений по отношению к контрольной группе.

Активность воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка с последующим распадом соединительной ткани поддерживает инфицированность *H.pylori*. При изучении инфицированности *H.pylori* у детей с ГЭРБ диагностически значимый титр антител был обнаружен у 133 детей (82%; $\chi^2=6,3$; $p=0,009$) из 162 обследованных; в группе сравнения у 32 человек (37,2%) из 86 обследованных. Проведенный ROC анализ выявил зависимость между уровнем концентрации метаболитов коллагена в желудочном соке и диагностическим титром АТ к *H.pylori*.

При исследовании протективного потенциала слизистой оболочки желудка у детей с ГЭРБ установлено высокое содержание продуктов распада слизи. Так выявлено повышение содержания ССК- $45,3\pm 2,8$ мг/л ($p<0,05$), ОССК- $81,9\pm 8,9$ мг/л ($p<0,01$) и СБФ- $357,3\pm 27,8$ мг/л ($p<0,05$), что свидетельствует о несостоятельности слизисто-бикарбонатного барьера. Повышенная концентрация СБФ в желудочном содержимом отражает активность ферментативного распада фукодержащих белков тканей. Данные исследования указывают на агрессивное воздействие содержимого желудка, в основном кислоты и инфекции *H.pylori*, в связи с чем, воспалительный процесс приводит к снижению вязкости слизи и уменьшению устойчивости гликопротеинов к действию протеолитических ферментов. Концентрация в желудочном соке БССК - $271,6\pm 26,1$ мг/л ($p<0,05$), которые и являются основным компонентом слизи с протективной активностью, были снижены. Это значит, что слизистая остается не защищенной, являясь благоприятным субстратом для сохранения геликобактериоза. Выявленные процессы деградации коллагена и разрушения слизисто-бикарбонатного барьера закономерны, поскольку уровень рН среды верхних отделов желудочно-кишечного тракта показал выраженное гиперацидное состояние у детей с ГЭРБ, особенно в пищеводе, «озерце» желудка и теле желудка (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели рН в различных отделах верхнего отдела пищеварительного тракта

Отдел ЖКТ	Показатели рН		p
	Группа основная (n=83)	Группа контроля (n=77)	
Дистальный отдел пищевода	2,04±0,1	3,015±0,15	<0,01
«Озерце» желудка	1,48±0,056	1,82±0,12	<0,01
Свод желудка	1,41±0,062	1,72±0,12	<0,05
Тело желудка задняя стенка	1,23±0,05	1,56±0,12	<0,05
Тело желудка передняя стенка	1,12±0,062	1,42±0,11	<0,05
Антральный отдел желудка	2,8±0,094	3,07±0,12	>0,05

Луковица двенадцатиперстной кишки, передняя стенка	5,75±0,077	5,85±0,085	>0,05
--	------------	------------	-------

Примечание. n – количество детей, p – достоверность различий по отношению к показателям пациентов контрольной группы.

Установлено, что 33 ребенка (39,7±5,1%; p<0,01) с ГЭРБ имеют высоко-кислый уровень рН в пищеводе (рН < 2), у 40 детей (48,2±5,5%; p< 0,01) рН соответствовал кислому значению от 2,1 до 2,9, у 10 человек (12±3,4%;p< 0,01) кислотность в пищеводе имела слабокислые значения - от 3,0 до 6,0. В группе контроля чаще выявлялась слабокислая среда – у 42 (54,5±5,6%) человек, у 22 (28,6±4,6%) - кислая и только у 13 (16,8±3,7%) детей - высоко-кислый уровень рН. Таким образом, диапазон колебаний кислотности в области кислого рН у детей с ГЭРБ достоверно выше, чем в контрольной группе (Рисунок 2).

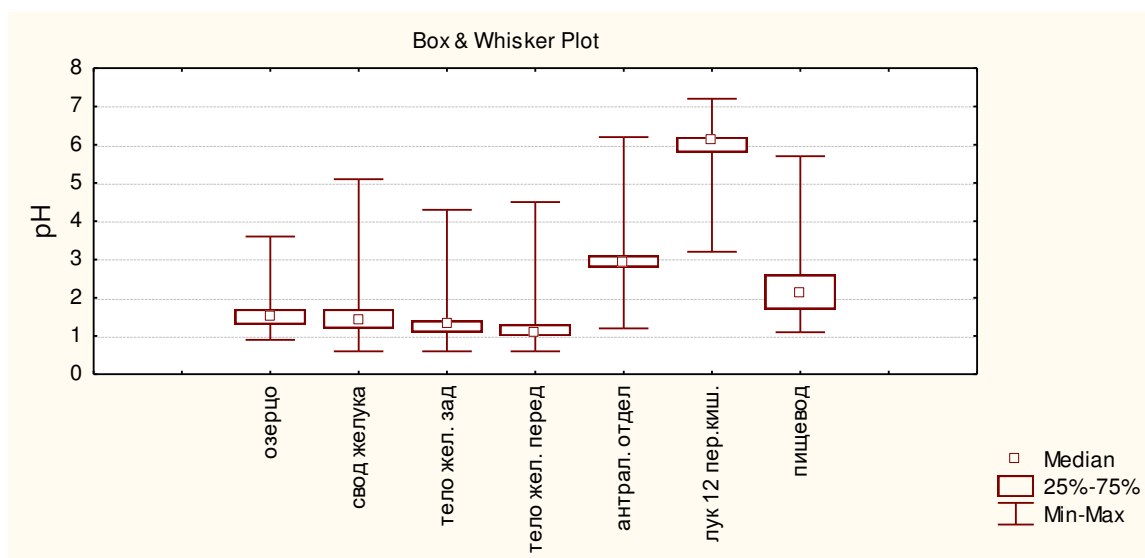


Рисунок 2 – Диапазон колебаний показателей кислотности у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Результаты корреляционного анализа (Спирмана) показателей кислотности верхних отделов ЖКТ между собой у детей с ГЭРБ показали, что уровень рН пищевода у детей с ГЭРБ находится в прямой положительной зависимости от показателей кислотности во всех исследуемых отделах желудка. Кислотность среды пищевода и желудка непосредственно влияет на структуру слизистой оболочки и подслизистой основы. Методом нейронных сетей и построением ROC кривой выявлена зависимость уровня кислотности пищевода и уровня метаболитов коллагена в желудочном соке у детей с ГЭРБ. Так, площадь под кривой взаимосвязи концентрации ГАГ в желудочном соке и рН пищевода составила 0,86, что определяет качество модели, как очень хорошее; площадь ROC кривой взаимосвязи концентрации ПСГО и рН пищевода составила 0,62, что определяет качество модели, как среднее; площадь ROC кривой взаимосвязи концентрации СГОП в желудочном соке и рН пищевода составила 0,72, что определяет качество модели, как

хорошее; площадь ROC кривой взаимосвязи концентрации а-маннозидазы в желудочном соке и рН пищевода составила 0,6, что определяет качество модели, как среднее. Важным этапом работы явилось исследование гастроинтестинальных гормонов. В возрасте от 9 до 12 лет выявлено повышение уровня соматостатина в крови при относительно низких показателях концентрации гастрин в крови. У детей старше 12 лет, напротив, была установлена гипергастринемия при относительно низких показателях соматостатина (Рисунки 3, 4).

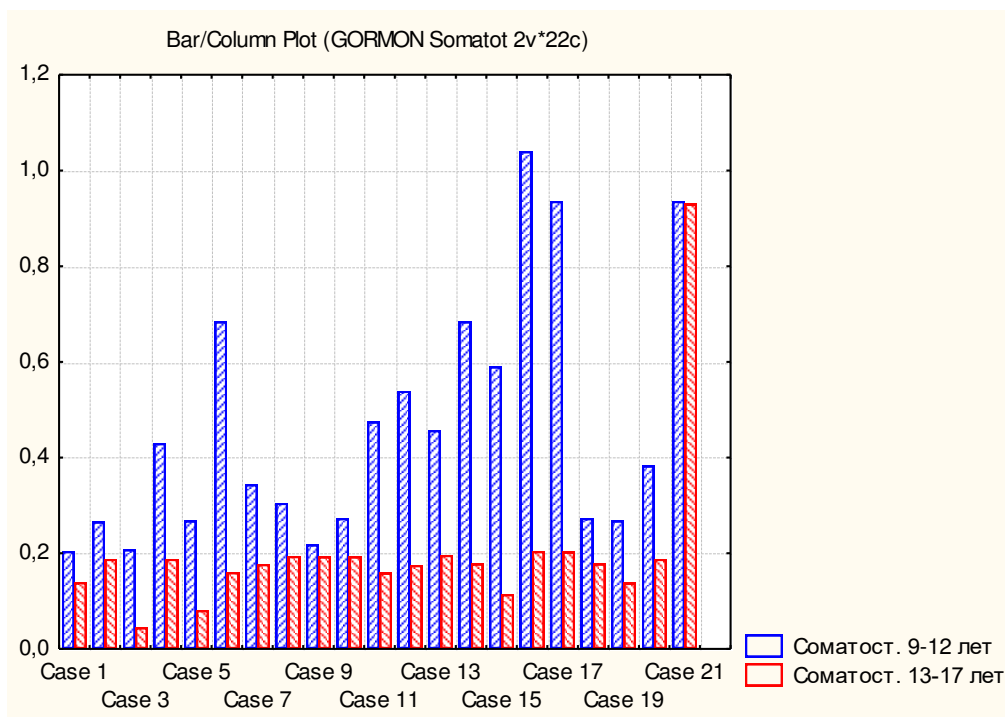


Рисунок 3 – Показатели уровня соматостатина в крови у детей при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от возраста.

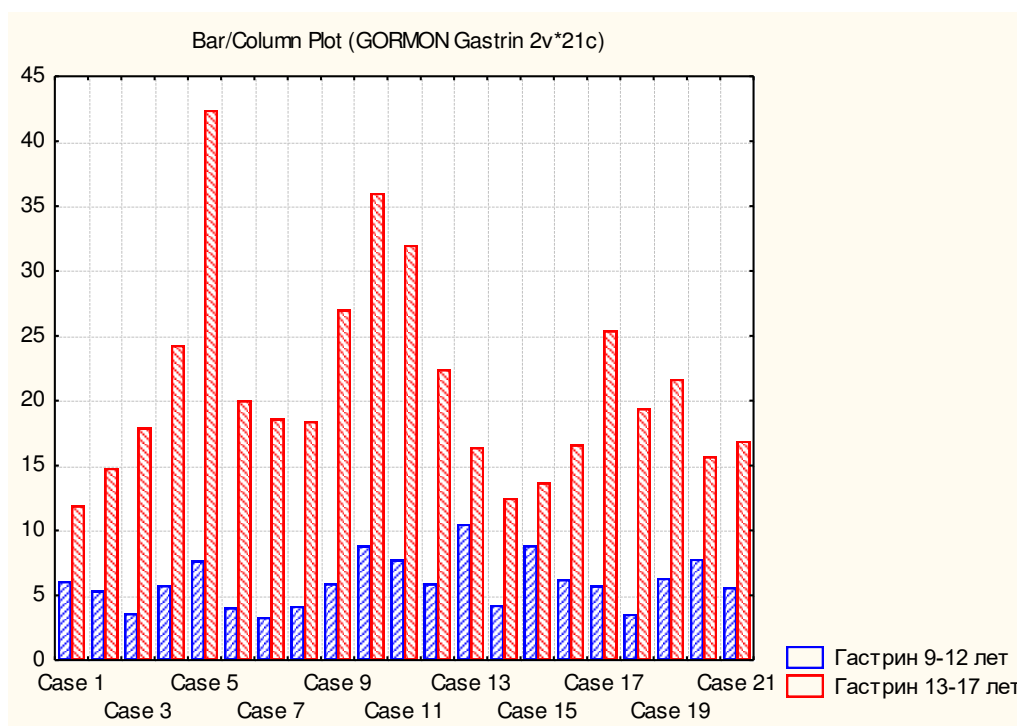


Рисунок 4 – Показатели уровня гастрина в крови у детей при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от возраста.

Так, у детей с ГЭРБ в возрасте 9-12 лет показатели уровня соматостатина соответствовали $0,457 \pm 0,14$ нмоль/л ($p < 0,01$), по сравнению с детьми 13-17 лет ($0,129 \pm 0,09$ нмоль/л). Уровень гастрина, у больных 9-12 лет соответствовал $7,2 \pm 1,4$ нмоль/л, в возрасте 13-17 лет соответствовал $18,72 \pm 3,2$ нмоль/л ($p < 0,01$).

На фоне «разбалансированной» выработки соматостатина и гастрина наблюдается значительное нарушение моторной функции желудка. При снижении уровня гастрина наблюдается повышение моторной деятельности желудка у детей 9-12 лет. Можно полагать, что высокий уровень соматостатина в этом возрасте способствует активной моторике желудка, забросу желудочного содержимого в пищевод, расслаблению нижнего пищеводного сфинктера. Такая трактовка представляется правомерной, так как установлена сильная положительная корреляция между уровнем соматостатина и показателями сокращений желудка (Рисунок 5).

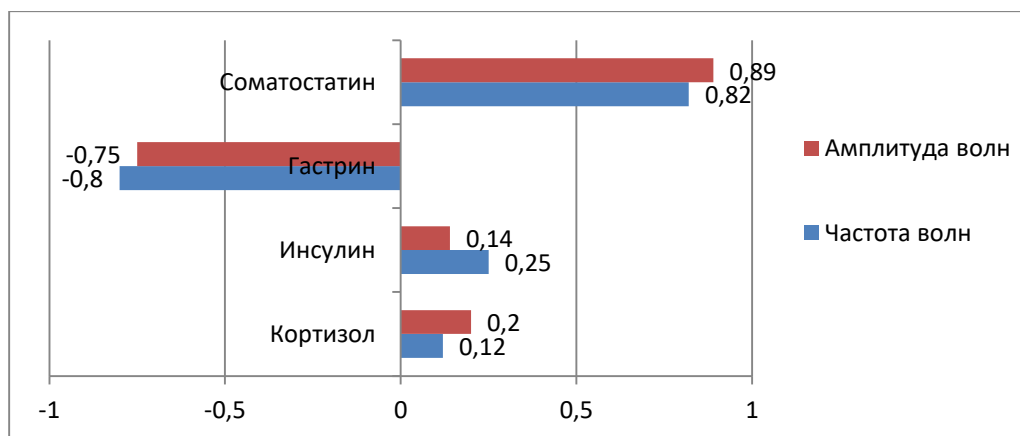


Рисунок 5 - Коэффициенты корреляции между уровнем гормонов и показателями моторной функции желудка у детей 9-12 лет с ГЭРБ.

В возрасте 13-17 лет имела обратная сильная связь между уровнем гастрина и моторной функцией желудка (Рисунок 6).

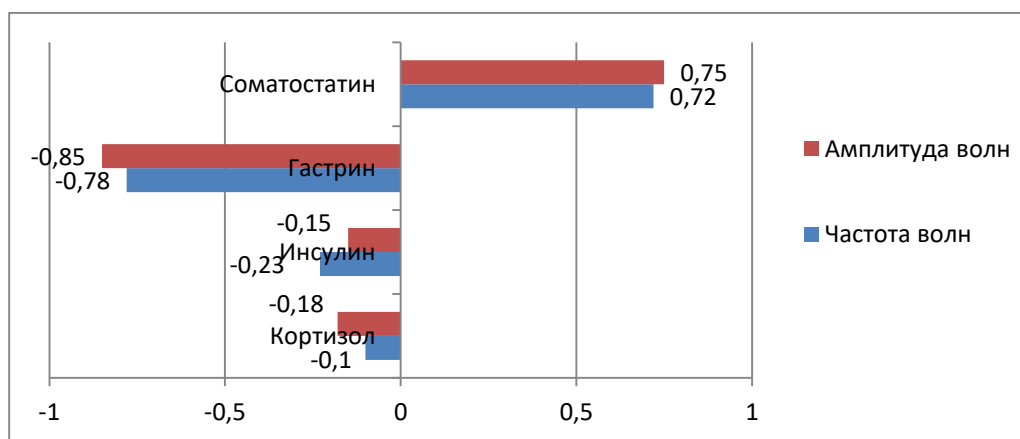


Рисунок 6 - Коэффициенты корреляции между уровнем гормонов и показателями моторной функции желудка у детей 13-17 лет с ГЭРБ.

Уровень соматостатина у детей 13-17 лет был достоверно ниже, чем у детей 9-12 лет. При исследовании корреляции соматостатина с показателями сокращения желудка у детей 13-17 лет выявлена прямая зависимость.

В дальнейшем, исследованные уровни концентрации гормоны общего регулирования, показали, что у детей с ГЭРБ, по сравнению с больными контрольной группы, установлено высокое содержание инсулина в крови. Так, в возрасте 9-12 лет, показатели соответствовали уровню $29,65 \pm 3,6$ мкЕД/мл ($p < 0,01$), в возрасте 13-17 лет - $27,43 \pm 2,8$ мкЕД/мл ($p < 0,01$). Содержание кортизола в крови в среднем было увеличено в 1,9 раза по сравнению с аналогичными показателями больных контрольной группы (в 9-12 лет- $374,8 \pm 14,2$ нмоль/л ($p < 0,05$); в 13-17 лет - $403,5 \pm 16,8$ нмоль/л ($p < 0,05$)). Методом корреляции установлена прямая зависимость между уровнями кортизола, инсулина и показателями коллагена, то есть однонаправленное их повышение (Рисунок 7).

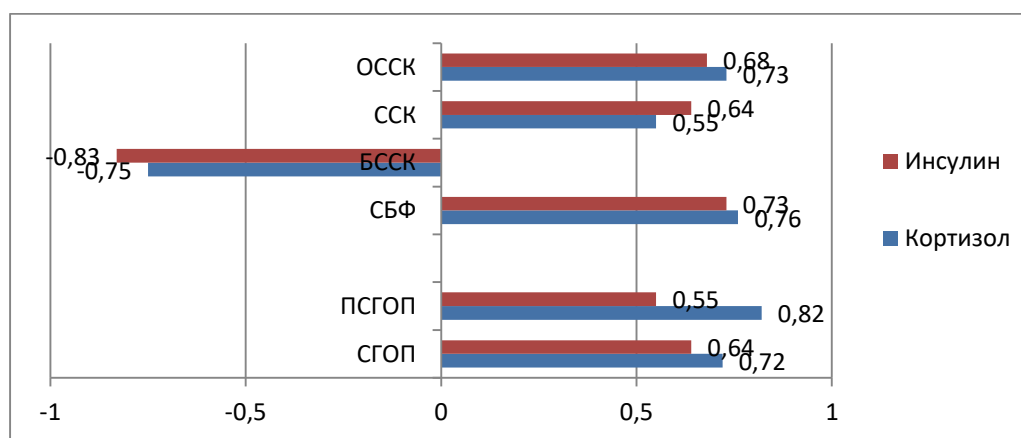


Рисунок 7 - Коэффициенты корреляции между уровнем гормонов и метаболитами коллагенов у детей с ГЭРБ.

Для подтверждения результатов, была построена логистическая модель методом регрессионного анализа. С помощью модели можно объяснить 91,8% дисперсии результата, это говорит о высокой определённости модели. Уравнение регрессии значимо, так как $p = 0,000008$.

В зависимости от проводимого лечения были сформированы четыре группы. Дети 1 группы (52 человек) в качестве основного лечения получали ингибитор протонной помпы (ИПП) в дозе 0,5 мг/кг массы тела, а также прокинетику (домперидон), пациентам 2 группы (56 человек) назначали только ИПП, в дозе 1 мг/кг массы тела. Третьей группе (48 человек) с диагностическим титром антител к *H. pylori*, была назначена тройная эрадикационная терапия (ИПП, де-нол, кларитромицин) в течение 7-10 дней, с последующим приемом ИПП в течение 2 недель. Для оценки курсового лечения минеральной водой «Варзи-Ятчи» была сформирована 4 группа - дети с ГЭРБ, поступавшие в стационар в летнее время (60 человек), у которых наряду с базисной терапией (антацид, прокинетику) применялась минеральная вода. Все группы включали пациентов с ГЭРБ I и II степени. В контрольную группу - вошли 90 детей (подгруппы по 50 и 40 человек) с

хроническим поверхностным гастродуоденитом, без эндоскопически подтвержденного эзофагита, в лечении которых применялась диетотерапия, антацидные препараты. Все больные получали диетотерапию – стол №1 по Певзнеру, с последующим переходом на стол №5. Эффект от проводимой терапии наблюдался у всех пациентов, но в разные сроки. Так, наиболее значимые симптомы ГЭРБ, такие как изжога, тошнота, отрыжка и чувство дискомфорта в глотке или за грудиной достоверно быстрее купировались у детей 2 и 3 группы. Положительная клиническая симптоматика чаще выявлялась у детей 2 группы, получавших более высокую дозу ИПП. В процессе лечения у большинства детей (46 человек – 82%; $\chi^2=3,9$; $p=0,048$) 2 группы, при сравнении с 1 и 3 группой, изжога была купирована на 2-3 день. В 1 группе изжога исчезла в первые дни у 35 (67,3%) детей. Аналогичная динамика отмечена и в 3 группе детей, изжога не беспокоила на 2-3 день 34 пациента (70,3%) (Рисунок 8).

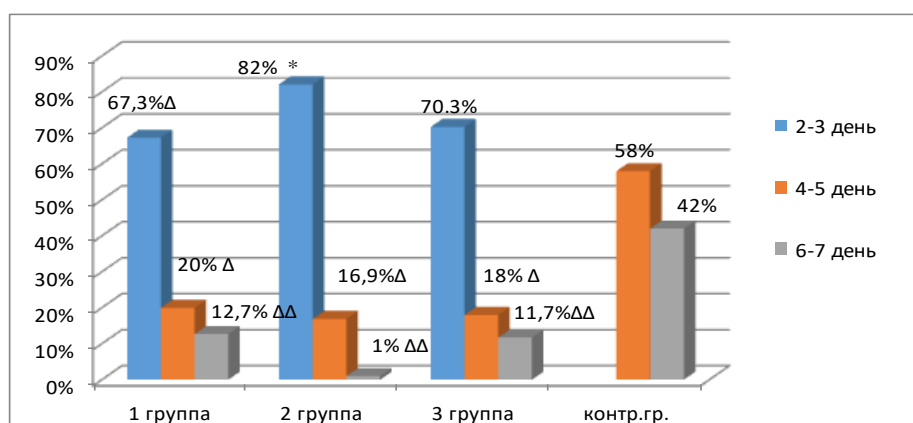


Рисунок 8 – Влияние терапии на динамику изжоги.

Примечание: степень достоверности в 1 и 2 группах: * – $p<0,05$; степень достоверности по отношению к контрольной группе: Δ – $p<0,01$; $\Delta\Delta$ – $p<0,001$

Болевой синдром быстрее купировался у детей 2 и 3 группы. Так у 30 детей (53,6%; $\chi^2=4,6$; $p=0,03$) 2 группы и 25 (52%; $\chi^2=3,76$; $p=0,05$) – 3 группы боль в животе исчезала на 4-5 день лечения. В 1 группе у 44 человек (84,6%), в 3 группе у 13 человек (27%), во 2 группе у 20 (35,7%) детей боли в животе купировались к концу первой недели лечения. После первой недели лечения (9-11 день) боли в животе не беспокоили 5 детей в 1 группе (9,6%), 6 детей (10,7%) – 2 группы и 10 детей (20,8%) – 3 группы.

В процессе лечения эндоскопические признаки эзофагита купировались в более ранние сроки на 14-16 день у 48 детей (85,7%, $\chi^2=5,7$; $p=0,02$) – 2 группы, у 35 (67,3%) – 1 группы. В 3 группе детей положительная динамика отмечалась у 15 человек (31,3%) на 11- 12 день лечения, у 26 (54,2%) на 14-16 день (Рисунок 9).

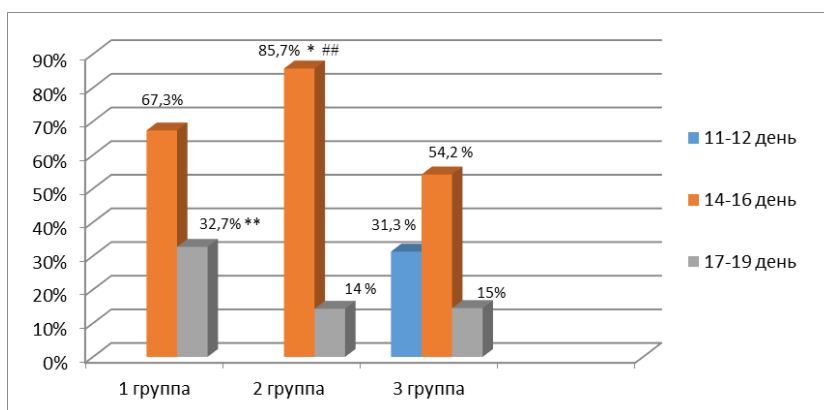


Рисунок 9 – Динамика исчезновения эндоскопических проявлений ГЭРБ на фоне лечения.

Примечание: степень достоверности в 1 и 2 группах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; степень достоверности между 2 и 3 группах: ## – $p < 0,01$

Анализ эффективности различных доз омепразола у детей с ГЭРБ I степенью показал, что достоверного отличия в эффективности препарата, как в дозе 0,5 мг/кг, так и в дозе омепразола 1 мг/кг не выявлено. При назначении эзомепразола в дозе 1 мг/кг детям с ГЭРБ II степенью, было выявлено более раннее заживление эрозий (Таблица 6).

Таблица 6 – Эффективность лечения детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью различными дозами ИПП (в днях)

Симптомы	Дети с ГЭРБ I степени		Дети с ГЭРБ II степени	
	Получавшие омепразол 0,5 мг/кг (n=17) 1 группа	Получавшие омепразол 1 мг/кг (n=16) 2 группа	Получавшие эзомепразол 0,5 мг/кг (n=18) 1 группа	Получавшие эзомепразол 1 мг/кг (n=20) 2 группа
Купирование изжоги	3,3 ± 0,5	3,1 ± 0,2	3,2 ± 0,4	2,2 ± 0,1
Исчезновение чувства дискомфорта в глотке или за грудиной	3,5 ± 0,5	2,5 ± 0,2	3,1 ± 0,4	2,3 ± 0,2
Купирование болевого синдрома	7,7 ± 0,9	6,5 ± 0,4	7,4 ± 0,6	5,4 ± 0,8*
Исчезновение эндоскопических признаков эзофагита	17,4 ± 1,4	16,8 ± 1,2	16,7 ± 1,3	13,6 ± 1,2*

Примечание. * – степень достоверности ($p < 0,05$) изменений в зависимости от дозы препарата при ГЭРБ II степени.

Таблица 7 – Эффективность лечения детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью различными ИПП (в днях)

Симптомы	Дети с ГЭРБ I степени		Дети с ГЭРБ II степени	
	Получавшие омепразол 0,5 мг/кг (n=17) 1 группа	Получавшие эзомепразол 0,5мг/кг (n=17) 1 группа	Получавшие омепразол 1 мг/кг (n=20) 2 группа	Получавшие эзомепразол 1 мг/кг (n=20) 2 группа
Купирование изжоги	3,3 ± 0,5	2,3 ± 0,1	2,8 ± 0,3	2,2 ± 0,1#
Исчезновение чувства дискомфорта в глотке или за грудиной	3,5 ± 0,5	2,4 ± 0,2	3,2 ± 0,4	2,3 ± 0,2#
Купирование болевого синдрома	7,7 ± 0,9	6,0 ± 0,5	7,2 ± 0,5	5,4 ± 0,8#
Исчезновение эндоскопических признаков эзофагита	17,4 ± 1,4	16,8 ± 1,2	16,7 ± 1,3	13,6 ± 1,2#

Примечание. #- степень достоверности ($p < 0,05$) между препаратами при ГЭРБ II степени.

В таблице 7 показано, что у детей с ГЭРБ I степени как омепразол, так и эзомепразол в дозе 0,5 мг/кг являются эффективными. При ГЭРБ II степени эзомепразол в дозе 1 мг/кг в более короткие сроки способствует купированию клинических и эндоскопических проявлений ГЭРБ, по сравнению с омепразолом в той же дозе.

Исчезновение клинических проявлений коррелирует с нормализацией кислотности на фоне лечения. Так, по данным исследований у пациентов 1 группы было более значимое изменение кислотности в сторону ощелачивания в пищеводе и антральном отделе желудка.

Во 2 группе, где назначались высокие дозы ИПП, рН-в пищеводе нормализовался, что подтверждалось, как было показано выше, и быстрым купированием клинической симптоматики.

У пациентов 3 группы отмечен высокий уровень ощелачивания в пищеводе, поскольку антигеликобактерная терапия, воздействуя на этиологический фактор, приводит к более устойчивому результату, а значит и к нормальным значениям кислотности как в пищеводе, так и в желудке.

Следовательно, ведущим направлением в лечении ГЭРБ у детей является устранение повышенной кислотообразующей функции желудка с использованием ИПП, при этом антигеликобактерная терапия оказывает достоверно более значимый эффект на динамику клинических проявлений и особенно эндоскопических признаков поражения пищевода.

Установленные многогранность и сложность патогенетических механизмов ГЭРБ, заставляют обратить внимание и на немедикаментозные методы лечения, а именно лечение минеральной водой. Использование местных источников минеральных вод внутрь, как доступного и эффективного метода лечения с длительным периодом последствий, является тем недостающим этапом в лечении ГЭРБ у детей.

Уникальной, является на территории Удмуртской Республики старейшая здравница - курорт «Варзи-Ятчи». Маломинерализованная сульфатно-кальциево-магниевая вода содержит в своем составе активные органические вещества, следы серебра, обладает антимикробной активностью. Для оценки эффективности курсового лечения, минеральная вода назначалась детям 4 группы из расчета 5 мл/кг массы тела, с ежесуточным трехкратным приемом, во временной период завтрака, обеда и ужина, в теплом виде ($t = 28-30^{\circ}\text{C}$) за 1-1,5 часа до еды. Курс лечения составлял от 16 до 18 дней. В контрольную группу вошли 40 человек с хроническим поверхностным гастродуоденитом, без эндоскопически подтвержденного эзофагита, в лечении которых применялась диетотерапия, антацидные препараты.

Изжога и другие проявления диспепсического синдрома купировалась на 2-3 день у детей с ГЭРБ (44 человека – 73,3%; $\chi^2=7,4$; $p=0,007$), в то время как пациенты группы сравнения (25 человек – 62,5%) не отмечали диспепсии только к концу первой недели лечения. Спонтанный болевой синдром на фоне курсового лечения минеральной водой исчезал несколько позже на 3-4 день у 52 детей (86,6%; $\chi^2=7,7$; $p=0,008$), что также раньше на 2-3 дня, чем в группе сравнения. Наряду с улучшением клинических показателей в конце курса лечения приближалась к нормальным показателям и кислотность. Так, показатели базальной кислотности после курса лечения минеральной водой, как в пищеводе, теле желудка, так и в антральном отделе желудка соответствовали нормальным значениям (Таблица 8). В группе контроля уровень рН свидетельствовал о гиперацидном состоянии.

Таблица 8 – Показатели кислотности у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в процессе курсового лечения минеральной водой

Показатели	До лечения (n=60)	После лечения (n=60)	p
рН(пищевод)	1,92 ± 0,14	4,83 ± 0,3	<0,001
рН(свод)	1,2 ± 0,06	1,95 ± 0,25	<0,05
рН(тело желудка)	1,52 ± 0,07	2,45 ± 0,18	<0,05
рН (анtrum)	1,23 ± 0,1	3,63 ± 0,23	<0,05

Примечание. p - достоверные изменения после лечения; n- число наблюдений.

Была прослежена динамика показателей фракций сиаловых кислот в желудочном соке на фоне бальнеотерапии. Уровень свободных ССК до после курса лечения значительно уменьшился. Показатели ОССК после бальнеотерапии достоверно снизились в 3,4 раз. Уровень БСФ уменьшился в 1,3 раза. Концентрация БССК на фоне лечения у детей 4 группы достоверно повысилась (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели сиалосодержащих соединений в желудочном соке детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне лечения минеральной водой (сравнение между группами)

Показатели мг/л Ме (25;75 процентили)	Дети с ГЭРБ (4 группа) n = 20	Группа контроля n = 12	p	Дети с ГЭРБ (4 группа) n = 20	Группа контроля n = 12	p
	До лечения	До лечения		После лечения	После лечения	
ССК	49,5 (45;55,5)	50,2 (45; 55,4)	>0,05	30,2 (27,4; 34,8)	45 (42,2; 48,1)	<0,05
ОССК	83,1 (78,2; 89,7)	77,9 (74,8; 83,5)	>0,05	26,2 (23,8; 31)	48,9 (46,9; 50,8)	<0,01
БССК	265,1 (225,6; 295,4)	300,6 (283,4; 327,2)	>0,05	402,7 (380,2; 420,4)	342,5 (323,1;363,4)	<0,01
СБФ	365,5 (357,3; 397)	353,9 (336,9; 360)	>0,05	255 (220,5; 268,7)	290,5 (276,4; 300,3)	>0,05

Примечание. p–степень достоверности изменений после лечения; n – число наблюдений.

Показатели, проведенного исследования, коррелируют с показателями уровня базального рН, изученного в процессе курсовой бальнеотерапии. Выявлена обратная корреляционная связь – при снижении уровня сиаловых кислот, повышается уровень рН. До приема минеральной воды была выявлена слабая обратная связь ($r = -0,29$), после курса лечения – высокая ($r = -0,75$). В контрольной группе детей обратная связь также присутствовала, но сохранялась умеренной ($r = -0,32$ до и $r = -0,48$ после лечения).

Заключение и перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенные исследования, показали сложность и глубину патогенетических механизмов развития ГЭРБ у детей. На основании проведенного исследования предложены схема патогенеза заболевания, алгоритм медикаментозного лечения с применением различных доз препаратов ингибиторов протонной помпы в зависимости от тяжести эзофагита. Показана эффективность немедикаментозного лечения ГЭРБ, с использованием маломинерализованной минеральной воды. Продемонстрировано ее клиническое, ощелачивающее и противовоспалительное действие, после проведенного курсового лечения.

Важным направлением является совершенствование методов ранней диагностики заболевания у детей с перспективой в коррекции вегетативного статуса ребенка, страдающего ГЭРБ.

ВЫВОДЫ

1. Диагностически значимые клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей в возрасте 9-12 лет носят неспецифический характер и проявляются отрыжкой (75%), неприятными ощущениями либо в глотке, либо за грудиной (63%), тошнотой (34%). Для детей 13-17 лет характерны типичные жалобы на изжогу (78%), которая большинство пациентов беспокоит 2-3 раза в неделю, 18,7% – отмечают изжогу ежедневно. Вне зависимости от возраста у всех детей выявлено присутствие боли в подложечной области, обусловленной сопутствующим воспалительным процессом в желудке и двенадцатиперстной кишке. Установлено, что 52% детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью имеют эзофагит I степени, 44% – эзофагит II степени; 4% – III-IV степени, при этом клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни не зависят от эндоскопически диагностируемой степени эзофагита.

2. Выявлено, что I степень эзофагита и II степень эзофагита встречаются с одинаковой частотой, как в возрасте 9-12 лет (58,4% и 41,6%), так и в возрасте 13-17 лет (48% и 45,5%). Показано, что эзофагит II степени, чаще диагностирован у мальчиков (56%), чем у девочек (28%). Эзофагит III-IV степени выявлен только у мальчиков в 13-17 лет. Имеется несоответствие между эндоскопически визуализируемыми проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и выраженностью морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода. Так, выраженный воспалительный процесс в слизистой оболочке пищевода был выявлен, как у детей с катаральным эзофагитом (44%), так и у детей с эрозивным эзофагитом (55%). Метаплазия желудочного типа многослойного плоского эпителия пищевода выявлена у 3 детей (12%) с катаральным эзофагитом.

3. Установлено, что формирование гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей в возрасте 9-12 лет происходит вследствие тахигастрии и преимущественно гиперкинетических сокращений желудка с последующим активным гастроэзофагеальным рефлюксом; в возрасте 13-17 лет в результате брадигастрии и гипокинетических сокращений желудка и как следствие, пассивных рефлюксов в пищевод. Доказано воздействие вегетативного статуса на частоту желудочных волн в зависимости от возраста детей (преобладание симпатикотонии у детей 9-12 лет и парасимпатикотонии у детей 13-17 лет).

4. Ведущее значение в расстройстве моторной функции желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, имеет разнонаправленное действие гастроинтестинальных гормонов (гастрина и соматостатина), в зависимости от возраста. Повышенный уровень соматостатина в

крови у детей 9-12 лет активизирует перистальтику желудка, напротив, гипергастринемия в возрасте 13-17 лет подавляет моторную функцию желудка. Установлена положительная сильная связь между высоким уровнем соматостатина в крови и моторной функции желудка у детей 9-12 лет, в возрасте 13-17 лет имеется обратная сильная корреляция между гипергастринемией и моторной функцией желудка.

5. Высокий уровень кислотности желудочного содержимого у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, создает такой же (у 48,2%), а нередко и высоко кислотный показатель (у 39,7%) рН в пищеводе, обуславливая агрессивное воздействие рефлюксата на слизистую оболочку и подслизистую основу, способствуя деградации коллагена в пищеводе. Установленное повышенное содержание в желудочном соке компонентов распада коллагена - свободного гидроксипролина, пептидсвязанного гидроксипролина, гликозаминогликанов, а также фермента α – маннозидазы, разрушающего целостность самих гликозаминогликанов, свидетельствует о глубине поражения слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

6. Выявлено высокое содержание продуктов распада компонентов слизи в желудочном соке, таких как, свободные сиаловые кислоты, олигосвязанные сиаловые кислоты и связанная с белком фукоза, что свидетельствует о несостоятельности слизисто-бикарбонатного барьера у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Снижение концентрации белоксвязанных сиаловых кислот в желудочном соке, которые чаще всего являются основным компонентом слизи, отражают готовность факторов агрессии воздействовать на слизистую желудка и пищевода.

7. Установлена высокая концентрация кортизола в крови у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (в 1,9 раза). Воздействие кортизола на слизистую, при его повышенной концентрации, приводит к нарушению динамического равновесия агрессивно-протективных факторов гастродуоденальной области. Так, установлена прямая корреляция между уровнем кортизола и показателями свободного гидроксипролина, пептидсвязанного гидроксипролина, гликозаминогликанов в желудочном соке. Выявленное повышение уровня инсулина в крови у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, свидетельствует о стимуляции защитных, адаптационно-приспособительных механизмов, что подтверждается положительной умеренной корреляцией между значением инсулина и показателями метаболизма коллагена.

8. Ведущим направлением в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей является устранение повышенной кислотообразующей функции желудка с использованием препаратов ингибиторов протонной помпы. При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни I степени препаратами выборами может быть омепразол или эзомепразол, однако при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни II степени предпочтение следует отдать эзомепразолу. Эрадикационная терапия при *H.pylori*-ассоциированной гастроэзофагеальной рефлюксной

болезни оказывает достоверно более значимый эффект на динамику клинических проявлений и эндоскопических признаков поражения пищевода.

9. Включение в комплексную терапию минеральной воды в дозе 5 мл/кг трехкратно в сутки у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, способствует более быстрому исчезновению диспепсических жалоб, устранению болевого синдрома, восстановлению содержания сиаловых кислот в желудочном соке. В процессе курсового лечения минеральной водой нормализовался рН в желудке и пищеводе. Таким образом, ощелачивающее действие минеральной воды, выявленное у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, доказывает ее лечебный эффект.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исследование у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в желудочном соке уровня пептидсвязанного гидроксипролина, свободного гидроксипролина, гликозаминогликанов, фермента α -маннозидазы рекомендуется использовать для оценки тяжести поражения пищевода и желудка.

2. В комплексном обследовании детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью рекомендуется определение в крови гастроинтестинального гормона гастринина. Показатель уровня гастринина, отражая особенности моторной функции и кислотности в желудке, может быть использован в качестве прогностического критерия эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

3. Учитывая часто неспецифический характер жалоб у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, особенно в возрасте 9-12 лет, а также наличие абдоминального болевого синдрома, лечение следует начинать с ингибиторов протонной помпы (омепразола или эзомепразола). Патогенетически обоснованным считаем рекомендовать препарат, нормализующий моторную функцию верхнего отдела желудочно-кишечного тракта - домперидон в дозе 1 мг/кг.

4. Сравнительная оценка различных препаратов ингибиторов протонной помпы (омепразол или эзомепразол) при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни I степени показала их равнозначную терапевтическую эффективность, как в дозе 0,5 мг/кг, так и в дозе 1 мг/кг. При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни II степени обосновано использование эзомепразола в дозе 1 мг/кг, терапевтическая эффективность которого проявляется ранней клинико-эндоскопической ремиссией заболевания, по сравнению с пациентами получавшими омепразол.

5. Доза ингибиторов протонной помпы 0,5 мг/кг и 1 мг/кг являются одинаково эффективными у детей с I степенью эзофагита, однако при меньшей дозировке следует увеличить

продолжительность курса лечения с 4 до 8 недель. При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с эзофагитом II степени следует использовать ингибиторов протонной помпы в дозе 1 мг/кг, курсом до 8 недель.

6. При наличии инфицированности *H.pylori*, рекомендуется антигеликобактерная терапия (ингибиторы протонной помпы, де-нол, кларитромицин) курсом от 7 до 10 дней. Доказано, что эрадикационная терапия повышает эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

7. В лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей наряду с медикаментозными средствами, следует использовать и немедикаментозные методы, такие как бальнеотерапия. Применение внутрь маломинерализованной минеральной воды показано, как в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей, так и в качестве самостоятельного лечения в период ремиссии заболевания. Минеральную воду следует применять за 1-1,5 часа до еды, в дозе 5мл/кг, трехкратно в сутки, в теплом виде (28-30°C), продолжительностью 16-18 дней.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ

1. Запруднов А.М., Буторина Н.В., Вахрушев Я.М. Исследование моторной функции желудка у детей с ГЭРБ/ А.М.Запруднов, Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев // Вопросы современной педиатрии.- 2010. - №5.- том 9.- С.14-17.

2. Вахрушев Я.М., Буторина Н.В. Изучение кардиальных проявлений ГЭРБ у детей/ Я.М.Вахрушев,Н.В.Буторина, // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2010.- №9. - С.55-57.

3. Особенности метаболизма коллагена у детей с ГЭРБ/Н.В.Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев[и др.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2012.- №5.- С.96-99.

4. Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М. Клинико-патогенетическое значение нарушений метаболизма коллагена у детей с ГЭРБ/Н.В.Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2013. - №1.-С.20-24.

5. Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М. Изучение гормонального статуса у детей с ГЭРБ/Н.В.Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2013.- №9.- С.10-13.

6. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М., Запруднов А.М. О сопряженности изменений гормонов и метаболитов коллагена при ГЭРБ у детей/Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев, А.М.Запруднов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2013. - №10.- С.42-43.

7. Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М. Моторная функции желудка и вегетативный статус у детей и подростков с ГЭРБ /Н.В.Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев// Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2013.- №1.- С.41-44.

8. Буторина Н.В. Запруднов А.М., Вахрушев Я.М. Гормональные нарушения у детей с ГЭРБ/Н.В.Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2013.- №5.- Том 58.- С.59-64.

9. Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М. Роль ряда гормонов и состояние обмена коллагена в патогенезе ГЭРБ у детей/Н.В. Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев// Казанский медицинский журнал.-2014.-№1.- Том 95.-С.54-58.

10. Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М. Сравнительная оценка различных способов терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей /Н.В.Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2015.- №1.- Том 60.- С.49-52.

11. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М., Запруднов А.М. Изучение некоторых механизмов патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей /Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев, А.М.Запруднов// Уральский медицинский журнал.- 2015.- №1.- Том 124.- С.94-98.

12. Буторина Н.В. Патогенетические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей /Н.В.Буторина// Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». - 2017.- №1.- Том 19.- С.12-15.

Публикации в других журналах и сборниках

13. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М., Колесникова М.Б. Некоторые факторы риска и особенности клинического течения ГЭРБ в детском возрасте / Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев, М.Б.Колесникова// Материалы 14 Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» - Москва, 2007.- С.98-99.

14. Некоторые особенности клинического течения и факторы риска ГЭРБ у детей/ Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев, М.Б.Колесникова[и др.] // Сборник материалов 11 Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» - Москва, 2007.- С.113-114.

15. Клинико-эндоскопические особенности и факторы риска ГЭРБ в детском возрасте / Н.В.Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев[и др.]//Материалы 13 Российской гастроэнтерологической недели.Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- Москва, 2007.- №5.- - том. 17.- Приложение №30., - С.112.

16. Буторина Н.В., Колесникова М.Б., Вахрушев Я.М. Особенности клинического течения и факторы риска ГЭРБ у детей / Н.В.Буторина, М.Б.Колесникова, Я.М.Вахрушев// Материалы 7 съезда научного общества гастроэнтерологов России, тезисы докладов.(приложение №1 к журналу «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология») - Москва, 2007.- С.36-37.

17. Буторина Н.В., Колесникова М.Б., Белокрылова И.И. Клинико-эндоскопическая характеристика течения ГЭРБ в детском возрасте / Н.В.Буторина, М.Б.Колесникова, И.И.Белокрылова//Труды Ижевской государственной медицинской академии.- Ижевск, 2007.- Том 45.-С.105-106.

18. К вопросу о внепищеводных проявлениях ГЭРБ у детей / Н.В.Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев [и др.] //Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели; Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- Москва, 2008.- №5.- том. 18.- Приложение №32., - С.128.

19. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М. Комплексная оценка эффективности лечения детей с ГЭРБ/ Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев// Материалы 10-го Юбилейного Славяно-Балтийского форума «Санкт-Петербург – Гастро-2008». Приложение к журналу «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». – 2008. – № 2-3 – С.М15-М16.

20. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М. Клинико-эндоскопическая оценка эффективности лечения детей с ГЭРБ/ Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев//Тезисы8 съезда научного общества гастроэнтерологов России. - Москва, 2008.- С.55-56.

21. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М. О сопряженности изменений состояния вегетативной нервной системы и моторной функции желудка у детей с ГЭРБ/ Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев// Материалы 9 съезда научного общества гастроэнтерологов России, тезисы докладов (приложение №1 к журналу «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология №2»).- Москва, 2009.- С.41-42.

22. Буторина Н.В. Изучение моторной функции желудка у детей с ГЭРБ/ Н.В.Буторина // Материалы 15 Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- Москва, 2009.- №5.- Том. 19.- Приложение №34. - С.118.

23. Изучение моторной функции желудка и состояния вегетативной нервной системы у детей с ГЭРБ / Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев, А.М.Запруднов [и др.] // Сборник материалов 16 конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» - Москва, 2009.- С.57-58.

24. Взаимосвязь состояния вегетативной нервной системы и моторной функции желудка у детей с ГЭРБ / Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев, А.М.Запруднов [и др.] //Материалы 16 Конгресса детских гастроэнтерологов России. – Москва, 2009. – с.125-126.

25.Буторина Н.В., Вахрушев Я.М. Исследование двигательной функции желудка у детей с ГЭРБ / Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев// Материалы 10 Юбилейного съезда научного общества гастроэнтерологов России, тезисы докладов. - Москва, 2010.- С.37.

26. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М.,Запруднов А.М., Постпрандиальное исследование моторной функции желудка у детей с ГЭРБ/ Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев, А.М.Запруднов // Материалы 16 Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- Москва, 2010.- №5.- Том. 20.- Приложение №36. - С.6.

27. Изучение моторной функции желудка у детей с ГЭРБ в зависимости от возраста /Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев, А.М.Запруднов[и др.] // Материалы 9 Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» Раздел: Педиатрия.- Москва, 2010.- С.58.

28. Оценка метаболизма коллагена у детей с ГЭРБ /Н.В.Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев[и др.]// Материалы 17 Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- Москва, 2011.- № 5.- том 21.- Приложение №38. - С. 5.

29. Изучение эффективности антигеликобактерной терапии у детей с ГЭРБ /Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев, А.М.Запруднов[и др.]// Сборник материалов 15 Конгресса педиатров России с международным участием - Москва, 2011.-С.109.

30. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М. К вопросу о внепищеводных проявлениях ГЭРБ у детей /Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев//Педиатрия Удмуртии: От науки – к практике. Материалы Республиканской конференции, посвященной 20-летию кафедры детских болезней с курсом неонатологии ФПК и ПП - Ижевск, 2011.- С.20-23.

31.Буторина Н.В., Вахрушев Я.М. Оценка эффективности эрадикационной терапии у детей с ГЭРБ/Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев// Тезисы докладов 11 съезда научного общества гастроэнтерологов России. - Москва, 2011.- С.15.

32. О состоянии соединительной ткани у детей с ГЭРБ /Н.В.Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев[и др.]// Материалы 18 Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- Москва, 2012.- №5.- Том 22.- Приложение №40., - С.5.

33. Исследование фракций сиаловых кислот и гидроксипролина у детей с ГЭРБ/Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев, А.М.Запруднов[и др.]// Тезисы докладов 12 съезда научного общества гастроэнтерологов России. - Москва, 2012.- С.11-12.

34. Буторина Н.В. Исследование гормонов у детей с ГЭРБ/Н.В. Буторина// Материалы 19 Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- Москва, 2013.- №5.- Том 23.- Приложение №42.- С.4.

35. Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М.Исследование сопряженности гастроинтестинальных гормонов и моторной функции у детей с ГЭРБ/Н.В.Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев // Сборник материалов 17 конгресса педиатров России - Москва, 2013.- С.93.

36. Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М.Исследование гастроинтестинальных гормонов у детей с ГЭРБ/Н.В.Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев// Материалы 13 съезда научного общества гастроэнтерологов России международным участием. «Санкт-Петербург – Гастро-2013». Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 1 – С.М5.

37.Изучение активности воспалительного процесса у детей при ГЭРБ /Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев, А.М.Запруднов[и др.]// Материалы 3 межрегиональной научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье-здоровье будущего поколения». Журнал «Консилиум».-

Ижевск, 2013.-№2.-С.51-52.

38. Буторина Н.В. Опыт лечения детей с ГЭРБ/Н.В.Буторина // Тезисы докладов 40-ой научная сессия «Дискуссионные вопросы гастроэнтерологии» к 40-летию образования ЦНИИГ.- Москва, 2014.- С. 016.

39. Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М. Изучение взаимосвязи некоторых гормонов и метаболитов коллагена при ГЭРБ у детей/Н.В. Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев // Сборник Материалов 17 Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии.- Москва, 2014.- С.46.

40. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М., Запруднов А.М. Значение кислотообразующей функции желудка в патогенезе ГЭРБ у детей /Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев, А.М.Запруднов //Материалы Юбилейной 20 Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- Москва, 2014.- №5.- Том 24.- Приложение №44. - С.4.

41. Буторина Н.В. Подходы к лечению ГЭРБ у детей/Н.В.Буторина // Материалы 21 Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей.- Москва, 2014.- С.64-65.

42. Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М. Изучение кислотообразования при ГЭРБ у детей/Н.В.Буторина, А.М.Запруднов, Я.М.Вахрушев// Материалы 13 Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии».- Москва, 2014.- С.38.

43. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М. Изучение эффективности лечения минеральной водой «Варзи-Ятчи» ГЭРБ у детей /Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев// Сборник научных трудов, посвященных 125 – летию санатория «Варзи-Ятчи» «Актуальные вопросы санаторно-курортного лечения», 2014.- С.28-31.

44. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М., Запруднов А.М. Патогенетическая роль метаболитов коллагена и протеогликанов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей» /Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев, А.М.Запруднов//Материалы республиканской научно-практической конференции, посвященные 25-летию кафедры детских болезней ФПК и ПП ИГМА «Педиатры Удмуртии с заботой о детях».- Ижевск, 2016, С.25-28.

45. Буторина Н.В. Бальнеотерапия ГЭРБ у детей/ Н.В.Буторина// Материалы 19 Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» - Москва, 2016.- С.46.

46. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М. Исследование уровня сиалосодержащих соединений в желудочном соке у детей с ГЭРБ после курсового лечения минеральной водой «Варзи-Ятчи» /Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев// Тезисы 43 научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии «От традиции к инновациям». Москва, 2017. – С.А2.

47. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М. Протективный потенциал слизистой оболочки пищевода у детей с ГЭРБ /Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев//Материалы 24 Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- Москва, 2018.- №5.- Том 28.- Приложение №52. - С.4.

48. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М., Васильев Ю.Г. Эндоскопические и морфологические особенности слизистой оболочки пищевода у детей с ГЭРБ/Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев, Ю.Г.Васильев // Сборник Материалов 20 Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии.- Москва, 2018.- С.50.

49. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М., Калимуллин Р.Ш. Изучение эффективности лечения минеральной водой «Варзи-Ятчи» ГЭРБ у детей /Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев// Р.Ш.Калимуллин//Труды Ижевской медицинской академии. Сборник научных статей. Ижевск, 2018.- С.91-94.

50. Буторина Н.В., Вахрушев Я.М. Характер питания и постпрандиальное исследование моторной функции желудка у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/Н.В.Буторина, Я.М.Вахрушев // Сборник Материалов XIV Всероссийского форума «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии».- Санкт-Петербург, 2019.- С.18-19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛаТ – аланинаминотрансфераза;
АСаТ – аспартатаминотрансфераза;
БССК – белоксвязанные сиаловые кислоты;
ГАГ – гликозаминогликаны;
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс;
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
ИК – индекс Кердо;
ИПП – ингибиторы протонной помпы;
НПС – нижний пищеводный сфинктер;
ОССК – олигосвязанные сиаловые кислоты;
ПСГОП – пептидсвязанный гидроксипролин;
РЭГ – реоэнцефалография;
СББ – слизисто-бикарбонатный барьер;
СБФ – связанная с белком фукоза;
СГОП – свободный гидроксипролин;
ССК – свободные сиаловые кислоты;
ЭЭГ – электроэнцефалография;
ЭГГ – электрогастрография;
ЭКГ – электрокардиография;
ЦНС – центральная нервная система;
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия;
ЯБ – язвенная болезнь;
Helicobacter pylori – *H.pylori*;
ROC-кривая – Receiver Operator Characteristic - кривая.