

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Буторина Наталья Владимировна

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

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Вахрушев Яков Максимович

Ижевск – 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1 Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....	17
1.2 Этиология и патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей..	20
1.3 Особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.....	35
1.4 Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей	42
Глава 2 ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.1 Объем наблюдений	51
2.2 Эндоскопическое исследование верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.....	56
2.3 Морфологическое исследование слизистой оболочки пищевода и желудка	56
2.4 Исследование кислотности среды пищевода и желудка	57
2.5 Исследование моторной функции желудка.....	58
2.6 Исследование сердечного ритма и вегетативного статуса	58
2.7 Электроэнцефалография, реоэнцефалография	59
2.8 Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	59
2.9 Исследование фракций сиаловых кислот и метаболитов коллагена в желудочном соке	60
2.10 Исследование гормонального статуса	61
2.11 Исследование инфицированности <i>Helicobacter pylori</i>	62
2.12 Общеклинические лабораторные исследования.....	62
2.13 Методы статистической обработки результатов исследований	63
Глава 3 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ	66
3.1 Анамнез детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.....	66

3.2 Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей разного возраста	67
3.3 Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей	75
3.4 Вегетативная дисфункция у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.....	80
3.5 Морфологическая характеристика слизистой оболочки эзофагогастрального комплекса у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.....	82
ПРИЛОЖЕНИЕ А Морфологические варианты эзофагита при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....	85
Глава 4 МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ	88
4.1 Моторно-эвакуаторная функция желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от возраста детей	88
4.2 Взаимосвязь нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и вегетативного статуса.....	93
Глава 5 ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И СЛИЗЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА. ЗНАЧЕНИЕ КИСЛОТНОСТИ СРЕДЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ	98
5.1 Патогенетическая роль метаболитов коллагена и протеогликанов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей	98
5.2 Протективный потенциал слизистой оболочки желудка у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	102
5.3 Роль уровня кислотности среды пищевода и желудка в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей	103
Глава 6 ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ	111

6.1 Влияние гастроинтестинальных гормонов на нарушение моторно-эвакуационной функции желудка у детей.....	111
6.2 Значение гормонов общего регулирования в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....	113
Глава 7 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ.....	119
7.1 Оценка клинических и эндоскопических проявлений в динамике лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.....	119
7.2 Изменения рН среды в пищеводе и желудке на фоне лечения.....	124
7.3 Обоснование применения и оценка клинической эффективности минеральной воды в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.....	126
7.4 Характеристика минеральной воды.....	130
7.5 Оценка рН-среды на фоне лечения минеральной водой.....	131
7.6 Изучение уровня сиалосодержащих соединений в желудочном соке после курсового лечения минеральной водой.....	133
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	137
ВЫВОДЫ.....	157
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	161
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	163
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы

В последние годы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) уделяется пристальное внимание, в связи с неуклонной тенденцией к росту, многообразием клинической симптоматики и трудностями диагностики [6, 12, 80, 196, 122, 221, 244, 253, 263, 279, 359, 443, 465].

Распространенность ГЭРБ у детей, по данным С.В.Бельмера, а также ряда отечественных и зарубежных авторов, составляет от 2% – 4% до 8,7% – 49% [16, 198, 206, 207, 282, 330, 436, 452, 464, 475, 483]. 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 [74, 79, 81, 153, 202, 228]. Неоспоримо значение заброса кислого желудочного содержимого в пищевод [221, 309, 364, 449, 459, 463, 475, 476], но ограничено исследованы особенности моторной функции желудка, лежащие в основе патогенеза заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта [67, 121, 179, 181, 183, 352, 150, 177].

Регулирующее значение гормонов периферических желез внутренней секреции и гастроинтестинальных гормонов в патогенезе ГЭРБ у детей не исследованы. Тем более, интересным видится изучение уровня показателей гастрина и соматостатина в крови. Гастрин в физиологических условиях замедляет эвакуацию желудочного содержимого, снижает тонус гладкой мускулатуры пилорического и илеоцекального сфинктеров, повышает тонус гладкой мускулатуры нижнего пищеводного сфинктера (НПС), стимулирует секрецию соляной кислоты [259, 316]. Было установлено, что давление в НПС обусловлено физиологическим действием гастрина [18, 61]. В литературных источниках вопрос о влиянии соматостатина на моторную деятельность желудочно-кишечного тракта

недостаточно раскрыт. Традиционно соматостатин считается антагонистом гастрина, имеется неоднозначная трактовка его роли в патогенезе заболеваний органов пищеварения. Результаты исследований влияния соматостатина на уровень гастрина противоречивы. Так, Bloom S.R. и соавт. [299] впервые описали снижение исходной концентрации гастрина в сыворотке крови больных после введения им большого количества соматостатина. Гормональные сдвиги, связанные со специфическим динамическим действием пищи на начальных этапах, находятся под контролем кишечной гормональной системы, что показали исследования Я.М.Вахрушева и соавт. [31], но в более поздние сроки подключаются другие гормональные системы и отдельные железы внутренней секреции.

Особенности клинической симптоматики ГЭРБ при избытке эндогенных стероидных гормонов надпочечников в организме были изучены С.В.Германом и соавт. [52]. Выявлено их расслабляющее действие на гладкую мускулатуру, подавление моторики, а также снижение защитных свойств слизисто-бикарбонатного барьера. Показано, что повышенное содержание в крови кортизола способствует усилению кислотообразующей функции желудка и расслабляющему действию на сфинктерный аппарат гастродуоденальной области [29, 52]. В период обострения хронического гастродуоденита Г.А.Зубовский и соавт. [58] выявили повышение уровня инсулина в крови у детей. Исследования энтероинсулярных взаимоотношений при ГЭРБ, в этой связи, приобретают большой интерес.

Особая роль в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни принадлежит хроническому воспалительному процессу, который является ключевым элементом прогрессирования заболевания. Хроническое воспаление верхнего отдела желудочно-кишечного тракта приводит к изменению в подслизистой основе и собственной пластинке слизистой оболочки богатых соединительной тканью [35, 233, 235, 302]. Однако маркеры распада коллагена и протеогликанов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей не исследованы.

Факторами особого риска является формирование пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [92, 98, 99, 119, 164, 205, 237, 307, 434, 450]. Поэтому

важна ранняя диагностика ГЭРБ. Исследования частоты встречаемости пищевода Барретта у детей носят противоречивый характер [50, 54, 146, 149, 155, 167, 176, 188]. 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 [73]. Белоусова О.Ю. и соавт., (2014) выявили у 29,5% детей осложненные варианты ГЭРБ (эрозивно-язвенный эзофагит, полиповидные разрастания, пищевод Барретта, стриктуры пищевода) [14].

Лидирующие позиции в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, как у взрослых, так и у детей заняли ингибиторы протонной помпы (ИПП) [286, 294, 326, 329, 331, 335, 340, 350, 351]. По данным японских исследований [329] раннее назначение ИПП детям с ГЭРБ улучшает качество жизни и дает высокий уровень излечения. Чаще всего в педиатрической практике используется эзомепразол и омепразол. Marier J.F. и соавт. [430], изучив фармакокинетику омепразола у детей (средний возраст – 6,1 года) рекомендуют дозу 1 мг/кг. Мексиканскими учеными исследован метаболизм омепразола у детей в возрасте до 1 года, после приема двух оральных доз [415]. Их результат не показал существенной разницы между дозами 0,5 мг/кг и 1,5 мг/кг. Доказано, что S-изомер омепразола – эзомепразол, имеет более выраженный и стойкий ингибирующий эффект на желудочную секрецию в течение суток [334]. Исследования отечественных педиатров [154, 274] показали высокую эффективность эзомепразола у детей с ГЭРБ. Guimaraes E.V. и соавт. [366] также выявили преимущества эзомепразола. Однако, Hussian S. и соавт. [447] показали эффективность рабепразола, по сравнению с омепразолом, особенно, у детей имеющих эрозивный эзофагит. Поэтому дискуссионным остается вопрос в отношении выбора и подбора дозы препарата у детей с ГЭРБ.

Традиционно санаторно-курортные факторы используются для укрепления эффекта после медикаментозной терапии. В этой связи, изучение воздействия на организм лечебных минеральных вод при приеме внутрь является актуальным. Минеральные воды, особенно малой минерализации, вызывает неглубокую, но длительную нейтрализацию желудочного сока, так как слабо стимулируют

выработку гастрина и дольше задерживаются в желудке. Механизм действия минеральных вод заключается во взаимодействии макроионов и микроионов воды с эндокринными клетками APUD системы желудочно-кишечного тракта [43, 192, 269, 208, 270]. Исследования терапевтического воздействия минеральных вод при ГЭРБ у детей ограничены, поэтому представляются перспективным направлением в оздоровлении детей в педиатрической практике.

Цель исследования

Разработать клинико-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 соматостатина 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 немедикаментозной 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 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 болезнью 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 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.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В последнее время проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни привлекает к себе внимание ученых многих стран мира. Это связано, в первую очередь, с ростом распространенности ГЭРБ, широким спектром предъявляемых пациентами жалоб и развитием таких серьезных осложнений, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. ГЭРБ – заболевание, которое относительно недавно приобрело нозологическую самостоятельность [132, 454]. Заподозрить ГЭРБ позволяют типичные симптомы – изжога, ощущения регургитации, а также внепищеводные проявления, которые зачастую недооцениваются и не связываются больным, а также врачом с патологией желудочно-кишечного тракта [45, 89, 271]. Так, если распространенность хронического гастродуоденита и язвенной болезни в детском возрасте остается относительно стабильной в течение последних 5-7 лет, то применительно к ГЭРБ, выявлена отчетливая тенденция к нарастанию частоты заболевания [47, 169, 172, 483]. Именно это послужило предпосылкой и дало основание группе экспертов ВОЗ образно назвать ГЭРБ «болезнью XXI века» [51, 90, 346, 416].

Показатели встречаемости ГЭРБ в мире очень разнообразны и зависят как от характера питания, климатического пояса, так и от уровня развития медицины в различных странах. Эпидемиологические исследования по оценке распространенности ГЭРБ, существующие на сегодняшний день, базируются на изучении основного клинического симптома – изжоги и/или режы – результатов ЭГДС с выявлением рефлюкс-эзофагита. В связи с этим, все современные эпидемиологические данные, которые собраны методом простого индивидуального анкетирования популяции взрослого населения о наличии изжоги, являются высоко достоверным критерием ГЭРБ с чувствительностью до 87% и специфичностью до 75% [474].

Многочисленные исследования последних десятилетий свидетельствуют о том, что распространенность ГЭРБ растет. Так, в странах Северной Америки и Западной Европы она составляет 10-20% [339]. Проведенные исследования частоты и интенсивности изжоги в тех же странах показали, что симптомы ГЭРБ испытывают ежедневно 4-10% населения, еженедельно – 20-30%, ежемесячно – 40-50% [449]. Были представлены результаты опроса 1 тысячи американцев и более 5 тысяч жителей Франции, Германии, Италии, Швеции и Великобритании на проходившей в 2001 г. в США неделе гастроэнтерологии. Согласно этим данным, 20% американцев ежедневно страдают от изжоги, из них у 81% изжога возникает после приема определенной пищи, у 49% ночная изжога мешает нормальному сну, около 50% связывают с изжогой свою раздражительность и нервные расстройства. У 60% европейских респондентов выявлено, что изжога значительно снижает качество жизни [458]. В Бельгии только эндоскопически позитивная ГЭРБ выявляется у 21-27% в популяции, в Японии – у 16,5% [102]. Частота ГЭРБ существенно ниже в странах Азии и составляет около 3-6%. Распространенность заболевания в Турции (20%) и странах Южной Америки (10%) сопоставима с ее распространенностью в европейских странах [355, 433].

В Российской Федерации частота ГЭРБ среди взрослых колеблется от 7 до 30% [143]. Первое московское популяционное эпидемиологическое исследование, проведенное, с использованием программы МЭГРЕ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России»), выявило, что распространенность ГЭРБ (наличие изжоги и/или регургитация один раз в неделю и чаще в течение последних 12 месяцев) составила 23,6% [145]. По данным того же исследования, при использовании Генвальских критериев (изжога 2 или более раз в неделю), распространенность ГЭРБ в Москве составляет 14,2% [472]. Многоцентровое международное исследование MONICA проведенное по программе ВОЗ в Новосибирске, показало, что изжогу испытывают 61,7% мужчин и 63,6% женщин, из них 10,3% часто и 15,1% постоянно [68]. Исследования, проводимые в Саранске, выявили, что изжогу испытывают в той или иной мере 49,6% жителей, клинические признаки характерные для ГЭРБ

встречаются у 9,9%. Данные российских эпидемиологических исследований, проведенные в 1999–2001 гг. в Новосибирске, Санкт-Петербурге и Красноярске (опрошены 1700, 1898 и 508 человек соответственно), показали, что от изжоги страдают около 60% жителей Новосибирска, 46% жителей Санкт-Петербурга и 46% Красноярска [63, 131, 143]. По данным крупных эпидемиологических исследований (АРИАДНА), проведенных в последние годы в России, изжогу испытывают 59,5% опрошенных (60,12% мужчин и 59,04% женщин), причем частую изжогу (2-3 раза в неделю и чаще) отмечают 22,7% респондентов, что позволяет предполагать у них наличие ГЭРБ [4, 75]. Таким образом, показатели распространенности заболевания в Российской Федерации не значительно отличаются от данных, полученных в Европе и США.

В детском возрасте частота ГЭРБ изучена недостаточно и имеет много различных друг от друга показателей [153, 206, 280]. Цифры распространенности ГЭРБ у детей колеблются от 2-4% до 8,7-49% [16, 452, 427]. Среди подростков изжога выявляется ежедневно у 6,7% опрошенных [219]. Если рассматривать болезни пищевода, то в детском возрасте они составляют 18-25% всех заболеваний органов пищеварения [27, 198]. Сложность определения истинных показателей заболеваемости ГЭРБ среди детей обусловлена трудностями в описании детьми своих жалоб и недооценка возможных внепищеводных проявлений ГЭРБ. Различия трактовки и определения ГЭРБ и ее симптомов учеными вносят существенные трудности при диагностике, а также изучении распространенности заболевания [133].

Эпидемиологические результаты исследований, отражающие эндоскопические признаки ГЭРБ, показывают, что рефлюкс-эзофагит выявляется у 12-16% лиц [244]. Частота ГЭРБ с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки пищевода, по данным врачей-эндоскопистов в России, составляет около 5%, с катаральными изменениями – до 24% [240].

Таким образом, проведенный анализ литературных данных по распространенности ГЭРБ, показал, что, во-первых, она основывается в большей

мере на результатах обследования взрослого населения и, во-вторых, о недостаточной изученности ее у детей.

1.2 Этиология и патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Физиологический (функциональный) гастроэзофагеальный рефлюкс у детей чаще возникает при незрелости нижнего пищеводного сфинктера, что проявляется его периодическим расслаблением и ретроградным поступлением желудочного содержимого в пищевод. Частота эпизодов рефлюкса с возрастом уменьшается, но степень их тяжести может возрастать. У 65-70% детей в первые 3-4 месяца жизни за сутки наблюдается минимум 1 эпизод обильного срыгивания, за счет недоразвития НПС (который формируется ближе к первому году жизни), а также шарообразной формой и маленьким объемом желудка, замедленной эвакуацией его содержимого. У детей угол между осью пищевода и осью желудка (угол Гиса) раннего возраста приближается к 180° (у взрослых – к 90°), пищевод короче и относительно шире, чем у взрослых [84, 433, 436]. Несовершенство нейрогормональной регуляции перистальтики, функционирования сфинктерного аппарата и анатомические особенности строения пищевода и желудка у детей, приводят к развитию срыгиваний и физиологического рефлюкса, который с возрастом может исчезать или трансформироваться в патологический рефлюкс, с последующим возможным исходом в ГЭРБ [129, 321]. У большинства детей к году, когда эффективный антирефлюксный барьер постепенно устанавливается с введением плотной пищи и устойчивому вертикальному положению, повторные эпизоды срыгивания и рвоты благополучно завершаются [70, 129].

Наличие срыгиваний у детей старше 1,5 лет свидетельствует о высокой вероятности патологического ГЭР. Патологический ГЭР развивается, по сравнению с взрослыми больными, вследствие патологических родов, которые нередко ведут к повышению внутричерепного давления и легкому возникновению рвоты. Также нарушается физиологическое перемещение химуса при

патологическом ГЭР, которое сопровождается поступлением его в пищевод, далее в ротоглотку, вследствие чего повреждается слизистая [78, 197, 255, 318, 459].

Длительная экспозиция кислого желудочного содержимого в пищеводе при патологическом ГЭР, в результате частых и продолжительных эпизодов рефлюксов, наблюдаемых днем и ночью, обуславливает возникновение симптомов, свидетельствующих о поражении слизистой оболочки пищевода. Также для возникновения патологического ГЭР должны возникнуть глубокие дефекты антирефлюксного барьера. Обеспечивают антирефлюксный механизм ряд структур: диафрагмально-пищеводная связка, складки Губарева, ножки диафрагмы, острый угол впадения пищевода в желудок. Большое значение придают ножкам диафрагмы и диафрагмально-пищеводной связке. Кроме того, рефлюкс возникает только при снижении внутрипросветного давления в желудочно-пищеводном переходе, которое отражает силу антирефлюксного барьера [259, 343, 433]. Усугубляющим факторами несостоятельности антирефлюксного механизма являются нарушения вегетативной регуляции моторной функции пищевода, что может быть обусловлено гипоксией мозга внутриутробно и асфиксии в родах. Доказана связь между натальной травмой позвоночника и спинного мозга в шейном отделе в родах и функциональными нарушениями пищеварительного тракта [54]. Показана достоверно большая частота неблагоприятных факторов развития в перинатальном периоде у детей с патологическим ГЭР, по сравнению с детьми без моторных нарушений [228, 289].

Определенную роль в патогенезе играют расстройства моторной функции пищевода и желудка; это снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, замедление эвакуации желудочного содержимого, нарушение пищеводного клиренса, повышение активности парасимпатической нервной системы [245, 250, 253]. Но если у взрослых пациентов эти звенья развития заболевания патогенетически более доказаны, то в детском возрасте остаются неясны причины нарушенной моторики и длительного патологического ГЭР.

Ключевым фактором патогенеза ГЭРБ выступает, по мнению многих авторов, патологически высокая частота заброса содержимого желудка в пищевод.

Эта дисфункция у большей части пациентов сопровождается существенным замедлением восстановления рН дистальной части пищевода [113, 282, 300]. В нормальных условиях рН нижней трети пищевода составляет 6,0. Гастроэзофагеальным рефлюксом считается снижение рН менее 4,0 (при попадании в пищевод кислого содержимого при кислотном варианте ГЭР) или повышение рН более 7,0 (при попадании в пищевод желчи и панкреатического сока при щелочном или желчном варианте ГЭР). При суточном мониторинге внутрипищеводного рН в норме допускается не более 50 кратковременных рефлюксов с общим временем снижения уровня интраэзофагеального рН ниже 4,0 не более 1 часа или 5% от всего времени рН-мониторирования пищевода [273, 358].

На сегодняшний день накоплен ряд данных свидетельствующих, что эпизоды рефлюкса возникают преимущественно в процессе, так называемых, преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера у подавляющего количества больных ГЭРБ [319, 325, 359].

В понимании двигательных нарушений при ГЭРБ пользуются парадигмой взаимного влияния между преходящими расслаблениями НПС и последствиями деструктуризации пищеводно-желудочного соединения. Процессы, приводящие к деструктуризации, окончательно не расшифрованы, хотя очевидно, что они должны быть связаны со слабостью структур соединительной ткани. Безусловно, возможны ситуации, когда факторы, приводящие к появлению рефлюкса на фоне преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, могут вызывать рефлюкс и вне преходящих расслаблений. Это может иметь место в случаях исходно низкого тонуса НПС за счет нарушений иннервации пищевода [90, 126].

Блуждающий нерв, по которому из центра глотания, располагающегося в продолговатом мозге, поступают нервные импульсы к ганглиям ауэрбаховского сплетения является основным регулятором двигательной деятельности пищевода. Эта центральная регуляция возникает при акте глотания или первичной перистальтике пищевода. Кроме того, пищеводу свойственна местная регуляция, определяющаяся самостоятельным функционированием межмышечного нервного сплетения даже без участия вагусной регуляции, то есть деятельность

ауэрбаховского нервного сплетения может быть автономной. Существенную роль в подавлении или усилении местной регуляции играют ингибирующий (оксид азота) и стимулирующий (ацетилхолин) факторы [97, 322]. В детском возрасте, также рассматривается одна из ведущих причин ГЭРБ – нарушение моторной функции желудка и пищевода. Основной причиной патологического ГЭР, а возможно и возникновения ГЭРБ, у детей является нарушение «запирательного» механизма кардии, возникающего вследствие: диспропорции увеличения длины тела и пищевода, незрелости нижнего пищеводного сфинктера, недостаточной способности пищевода к самоочищению, а также к нейтрализации соляной кислоты, патология желудка, ведущая к учащению эпизодов физиологического ГЭР [193, 469, 470, 438].

Однако доказано, что в механизме закрытия кардии ведущая роль отводится нижнему пищеводному сфинктеру, недостаточность которого может быть относительной и абсолютной. За счет активности парасимпатической нервной системы у детей старшего возраста, при относительной недостаточности кардии, двигательная активность желудка создает значительный прирост интрагастрального давления, который не может быть компенсирован кардией [64, 453].

Определенное значение в развитии ГЭРБ у детей имеет скорость эвакуации содержимого желудка, при этом, обратно пропорциональна этой скорости, вероятность возникновения самого ГЭР. Увеличение количества релаксаций нижнего пищеводного сфинктера обусловлено замедлением эвакуации желудочного содержимого [475]. У взрослых пациентов имеет место аналогичный механизм возникновения ГЭРБ. Так, исследования антрального отдела желудка методом электрогастрографии, выявили, что сочетание задержки освобождения желудка и дисритмии, встречались чаще у пациентов с ГЭРБ, чем у здоровых лиц [448]. Так называемые, медленные волны возникают в клетках Cajal, которые находятся по большой кривизне желудка, в месте перехода дна в проксимальный отдел тела желудка [446]. Клетки Cajal выполняют функции, такие, как управление скоростью распространения перистальтических сокращений, активацией начала

сокращений циркулярной мышцы, регуляция числа сокращений в желудке за минуту. Частота медленных волн желудка в норме составляет 2,4-3,6 цикла/минуту. Какая либо электрическая активность вне этого диапазона оценивается, как желудочная дисритмия. Диагностируются дисритмии методом электрогастрографии, который регистрирует частоту и амплитуду медленных волн. Варианты желудочных дисритмий, могут быть в виде волн с высокой частотой – это тахигастрия и волн с низкой частотой – это брадигастрия. Выявлено, что брадигастрия может быть связана, как с сильными антральными сокращениями, так и с их отсутствием, напротив, тахигастрия коррелирует с отсутствием антральных сокращений [105, 283].

Вахрушевым Я.М. и Потаповой Л.О. [32] зарегистрированы нарушения моторной функции желудка по типу брадигастрии и снижение реакции желудка на прием пищи у 58,7% больных ГЭРБ. При гастросцинтиграфическом исследовании было диагностировано замедление эвакуации из желудка у 69,2% человек, ускорение моторно-эвакуаторной функции – у 7,7%, в пределах нормальных значений – у 23,1%. Авторами был сделан вывод, что у больных ГЭРБ преобладает «застойный» тип эвакуации желудочного содержимого. По данным С.А.Выскребенцевой и соавт. [44, 278] было выявлено, что желудочные дисритмии являются важным фактором в патогенезе ГЭРБ. Показано, что у 85,4% больных регистрировались желудочные дисритмии, причем, тахигастрия – у 5,8%, значительно преобладала брадигастрия – у 79,6%, а нормогастрия – встречалась всего у 14,5%.

В детском возрасте исследования, проведенные Е.Е.Вартапетовой и соавт. [151] показали, что нарушение запирающей функции кардиального сфинктера с развитием терминального рефлюкс-эзофагита, чаще встречаются у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (дети с язвенной болезнью в два раза чаще имеют эрозивный характер поражения пищевода), несколько реже при хроническом гастродуодените. Этими же авторами была выявлена высокая распространенность моторно-эвакуаторных нарушений у детей с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта в зависимости от возраста (так в

старшем школьном возрасте, она была выявлена у 3/4 детей, в дошкольном у 1/5 обследованных).

Контакт слизистой оболочки пищевода с кислотой, пепсином, желчными кислотами считается главным механизмом в появлении симптомов ГЭРБ, с одной стороны. С другой стороны, в результате длительного контакта слизистой пищевода с кислым или кислотнo-щелочным содержимым желудка и двенадцатиперстной кишки возникает рефлюкс-эзофагит [232].

Несмотря на длительный срок обсуждения нарушений моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта (более ста лет) эта проблема до настоящего времени является актуальной. Поскольку отсутствует единая концепция, объясняющая возникновение моторных нарушений желудочно-кишечного тракта и других полых органов, то, соответственно, отсутствуют адекватные физиологические механизмы диагностики [14]. Тем не менее, расстройство эвакуаторной функции желудка, большинством исследователей рассматривается, в качестве ведущего фактора в патогенезе ГЭРБ [179, 281, 348, 450], хотя ряд авторов не обращают существенного внимания на моторные нарушения [156, 411].

В настоящее время дискуссионной остается роль *H. pylori* в развитии ГЭРБ. По данным J.Labens и соавт. [458], C.Fallone и соавт. [376], H.Namada и соавт. [382] эрадикация *H. pylori* примерно в 2 раза повышает риск развития пищевода Барретта, аденокарциномы кардиального отдела желудка и дистального отрезка пищевода. Vaezi M. и соавт. [355] обосновывают, что дисплазия Барретта и аденокарцинома наиболее часто развиваются у больных после курса эрадикации *H. pylori* или при их отсутствии в слизистой оболочке желудка, что дает основание предполагать, что *H. pylori* выполняет протективную роль, препятствуя каким-то образом развитию этих заболеваний. Blazer M. [297] приводит данные, что сфера распространения аденокарциномы в проксимальных отделах СОЖ и нижней трети пищевода увеличивается после эрадикации *H. Pylori*. Это дает право на гипотезу, что накопление в слизистой оболочке желудка определенных штаммов *H. pylori* (прежде всего содержащих *cag* А-антиген), способствует развитию рака в

дистальном отделе желудка, одновременно защищает от развития рака в его проксимальном отделе и пищеводе. Данные французских исследователей показали, что у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, не имевших перед проведением эрадикационной терапии сопутствующей ГЭРБ, через год после успешной эрадикации клинические симптомы ГЭРБ были отмечены у 17% пациентов, а эндоскопически подтвержденные признаки рефлюкс-эзофагита диагностированы у 6,6% [301]. Итальянские ученые Di Mario F. и соавт. [465], после обследования в динамике группу больных с язвами двенадцатиперстной кишки, получавших эрадикационную терапию, выявили, что через 12 месяцев после эрадикации частота ГЭРБ составила 19%, через 24 месяца – 28%, через 36 месяцев – 27%, через 48 месяцев – 44%. Представлены результаты и других авторов, которые считают, что *H. pylori* одинаково часто обнаруживается у больных с неязвенной диспепсией и у пациентов с рефлюкс-эзофагитом. По их данным не было выявлено различий в частоте ГЭРБ у пациентов с дуоденальными язвами, которым проводилась эрадикационная терапия и больных, которые получали поддерживающее лечение ингибиторами протонной помпы [210, 482].

D.Ballard и соавт. [292], P.Moayyedi [329] доказали, что не удалось обнаружить факты, подтверждающие гипотезу, согласно которой эрадикация *H. pylori* приводит к уменьшению симптомов функциональной (неязвенной) диспепсии. L.Laine и соавт. [402] провели метаанализ рандомизированных контролируемых исследований и показали, что нет оснований для применения эрадикации *H. pylori* у пациентов с неязвенной диспепсией. Приведенные исследования отражают состояние проблемы *H. pylori* и ГЭРБ у взрослых пациентов, в детском возрасте данные также противоречивы и более скудные.

По данным Е.А.Корниенко и соавт. [163] в формировании заболеваний ассоциированных с *H. pylori* важна не только степень обсемененности возбудителем и вирулентность штамма, но, в большей степени особенность иммунного ответа детского организма. Так, имеются данные о значении снижения местной неспецифической защиты слизистой оболочки желудка в развитии

патологического процесса и исследования, указывающие на изменение иммунного статуса макроорганизма под влиянием этих бактерий [248].

Физиологическую резистентность слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки обеспечивают основные факторы, которыми считаются катионные белки покровного эпителия – миелопероксидаза, лизоцим, бактерицидная система полиморфноядерных лейкоцитов, неферментные протаминоподобные белки, лактоферрин, которые подавляют активность фагоцитированных бактерий. У детей *H. pylori* значительно чаще обнаруживается при дефиците лизоцима, что было достоверно подтверждено исследованиями степени геликобактериозной инвазии в зависимости от активности лизоцима тощачевой порции желудочного сока у инфицированных *H. pylori* [69]. Кроме того, антиадгезивные и литические свойства секреторного IgA (sIgA), содержание которого в пищеварительных секретах во много раз выше, чем в сыворотке крови, лизоцим усиливает. Встраиваясь в гликокаликс, располагаясь в надэпителиальной слизи, sIgA препятствует адгезии микроорганизмов и их токсинов на эпителиальные клетки желудка. Установлено, что снижение местной продукции sIgA способствует возникновению и хронизации геликобактериозной инфекции у детей [212]. Таким образом, сохраненная нормальная резистентность слизистой оболочки желудка будет являться одним из гарантов предотвращения поражения и слизистой пищевода, конечно, при условии отсутствия моторных нарушений, которые, по всей видимости, могут являться следствием хронического воспаления верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

По данным Е.Е.Вартапетовой и соавт. (2008) снижение количества моторно-эвакуаторных нарушений, чаще выявлялось у детей с успешной эрадикацией: у 17,7% не получавших прокинетики и у 6,25% получавших прокинетики. Воспаление терминального отдела пищевода чаще уменьшалось при сохранении *H. pylori* инфекции: 37,5% и 27,4% соответственно; сочетанные нарушения моторики верхних отделов пищеварительного тракта также в два раза чаще купировались у *H. pylori* позитивных детей (12,5% и 6,45% соответственно) [151].

По данным Н.В.Гончар и соавт. [57] было замечено, что дети, имеющие ГЭРБ с эзофагитом, инфицированы *H. pylori* в два раза чаще, чем пациенты с ГЭРБ и изолированными моторными нарушениями пищевода. Интересные исследования представлены М.Ш.Бабаджановой [11], которой было показано, что среди детей с гастроэзофагеальным пролапсом (n=13) инфицированность *H. pylori* была выявлена в 62% случаях, при наличии ГЭР (n=50) – у 64%, в условиях недостаточности пищеводного сфинктера (n=40) – у 75%, дуоденогастрального рефлюкса (n=83) – у 82% больных. Таким образом, был сделан вывод, что инфицирование антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки чаще сочетается с эндоскопически позитивной формой ГЭРБ. Выявлена взаимосвязь между инфицированностью *H. pylori* и моторными нарушениями желудочно-кишечного тракта.

Индийские ученые D.Chourasia и соавт. (2011) показали прямую связь между повышенной кислотностью желудка и отсутствием *H. pylori* инфекции у больных с ГЭРБ и эрозивным эзофагитом [425]. Наличие же *H. pylori* инфекции у пациентов с ГЭРБ способствует меньшей кислотности желудка и, как следствие, более легким проявлениям эзофагита. Мета-анализ исследований М.Yaghoobi (2009) [394], Е.А.Ott Zolini (2005) [378] показал, что нет связи между эрадикацией *H. pylori* и развитием новых случаев ГЭРБ, в то же время был выявлен более высокий риск развития эрозивного ГЭРБ у больных с язвенной болезнью. Таким образом, мнения ученых разделяются на три мнения: отрицательная роль *H. pylori* в развитии ГЭРБ; наличие или отсутствие данного микроорганизма не влияет на частоту возникновения ГЭРБ; третья группа ученых считает, что риск развития ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита, как одной из ее форм, в присутствии *H. pylori* снижается [314, 315, 317, 344, 368, 375, 380, 381, 395, 412, 461].

Тем не менее, мы не можем рассматривать ГЭРБ в детском возрасте как изолированную нозологию. Дети с ГЭРБ имеют поражение желудка и двенадцатиперстной кишки от простого катарального воспаления до эрозивных форм и язвенной болезни. Соответственно, большая часть этих больных инфицирована *H. pylori*. Изучением обсемененности и влияния *H. pylori* на

состояние слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта занимались многие ученые. Так, по данным В.Г.Дрофейчук [69] частота обсемененности *H. pylori* у детей с хроническим гастродуоденитом составляет $60 \pm 7\%$. У детей школьного возраста степень обсемененности *H. pylori* распространена повсеместно и в среднем составляет: 4,2% в Бельгии, 28,9% в Италии, 63% в Чехии, 96% в Албании [379, 391]. В России этот показатель варьирует в пределах 60-70% [238].

Важным условием для *H. pylori* является способность адгезии микроорганизма к желудочному эпителию. Желудочные рецепторы к *H. pylori* наиболее часто представлены гликоконъюгатами – гликолипидами и гликопротеинами, которые выполняют разнообразные функции, входя в состав биомембран, межклеточного вещества и стромы гастродуоденальной системы [393]. Молекулы гликопротеинов становятся гидрофильными и могут удерживать вокруг себя большое количество воды, благодаря сиаловым кислотам, занимающим терминальное положение в гликопротеинах и гликолипидах, они обуславливают отрицательный заряд этих сиалосодержащих соединений. Различные пищевые соединения в желудочно-кишечном тракте связываются, благодаря значительной сорбционной емкости этих веществ. Именно от содержания сиаловых кислот в составе гликопротеинов и гликолипидов зависит способность слизи образовывать водонерастворимое покрытие и защищать слизистую от действия пищеварительных соков [35, 106].

Препятствие для действия ферментов на гликопротеины создает терминальное положение нейраминовой кислоты в молекулах, таким образом, устойчивость слизи в желудочно-кишечном тракте к повреждающим факторам и протеолитическим ферментам, а значит и защиту слизистой обеспечивает нейраминовая кислота и ее производные. Отщепляются сиаловые кислоты под действием сиалидазы (КФ 3.2.1.18), которая расщепляет альфагликозидные связи сиаловых кислот в составе гликопротеинов и ганглиозидов. Сиалидаза обнаружена в лизосомах желудка, кишечника, печени, почек и других органов [106].

Кроме того, в состав защитных белков – гликопротеинов входит другой фрагмент – фукоза (разновидность моносахаридов), который придает им гидрофобные свойства, за счет чего гликопротеины слизи желудочно-кишечного тракта адсорбируются на мембранах клеток эпителия, образуя защитные слизистые наложения.

H. pylori располагает пятью видами адгезинов, одни из которых гемагглютинин, специфичный к сиаловой кислоте (20 кДа) и нефимбриальные гемагглютинины специфичные к сиаловой кислоте (60 кДа). Адгезины *H. pylori*, по данным T.Wadstrom и соавт. (1996), продуцируют ряд ферментов с нейраминидазной и фукозидазной активностью, связываются с эпителиальными клетками желудка, при этом *H. pylori* инфицирует только слизистую оболочку желудка и очаги желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке [486].

Ферменты *H. pylori* способствует дезинтеграции полимерных структур, снижению вязкости слизи и протеолитические разрывы слизистого слоя с ослаблением его барьерной функции, тем самым оказывают разрушительное действие на гликопротеины желудочной слизи. При повреждении слизистого барьера происходит агрессивное воздействие на слизистую оболочку желудка соляной кислоты и пепсина, а за счет нарушения моторики и ГЭР воздействие этих же компонентов на слизистую пищевода. При хроническом воспалительном процессе в желудке и двенадцатиперстной кишке повреждается защитный слизисто-бикарбонатный барьер, вследствие чего повышается концентрация фракций сиаловых кислот в желудочном соке, степень повышения которых прямо пропорциональна степени активности воспаления [39, 116].

В патогенезе заболеваний органов пищеварительной системы установлено существенное значение не только количественных изменений того или иного гормона, но и качественное его соотношение с другими гормонами. Это позволяет считать, что система пищеварения является сложным эндокринным органом, регуляция которого обусловлена тесным единством нервных и гуморальных факторов [18, 60, 83, 115, 159, 191, 223].

Взаимосвязь и сочетанное влияние друг на друга гастрин и соматостатина, а также механизмы воздействия этих гормонов на функцию желудочно-кишечного тракта изучаются давно. В основном исследована выработка этих гормонов при заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника. У детей с хроническим гастродуоденитом, по данным А.М.Запруднова [82], в период обострения заболевания была выявлена достоверно гастринемия до 88 ± 11 нг/мл, в период же полной ремиссии уровень гастрин был достоверно ниже, чем у детей контрольной группы и достигал 32 ± 4 нг/мл. Так, А.С.Логинов и соавт. [222] выявили высокие концентрации гастрин у больных язвенной болезнью желудка натошак, а содержание соматостатина было достоверно ниже. У некоторой части больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки концентрация гастрин была снижена, в то же время уровень соматостатина был повышен.

Гастрин вырабатывается, в основном, G-клеткам антрального отдела желудка, также в поджелудочной железе, проксимальной части двенадцатиперстной кишки, тощей кишки. Гастрин синтезируется в форме малого гастрин (G-17), который составляет 90% всего гастрин и в 6-8 раз активнее большого гастрин (G-34). Физиологические механизмы высвобождения гастрин сложны и многообразны. Основными стимуляторами G-клеток являются: белковая пища, аминокислоты, адренэргическая стимуляция α и β рецепторов, вагальная стимуляция, инсулиновая гипогликемия, механическое раздражение антрального отдела, повышение рН желудка [60, 61, 62, 211, 311]. Свои многочисленные эффекты гастрин может реализовать различными путями – эндокринными, паракринными и нейрокринными, оказывая в физиологических условиях многообразное воздействие на функцию желудочно-кишечного тракта: стимулирует гладкую мускулатуру нижнего пищеводного сфинктера, желудка, стимулирует секреторную активность желудка, увеличивает секрецию ферментов поджелудочной железы, тонкого кишечника, тонкого и толстого кишечника [62, 365].

Исследование воздействия гастрин на нижний пищеводный сфинктер при ГЭРБ, представляется особенно интересным. Ранее было установлено, что

давление в НПС обусловлено физиологическим действием гастрин [60, 61, 472], однако дальнейшие исследования показали, что эта взаимосвязь более сложная. W.H.Lane и соавт. [159] нашли, что у больных с диффузным спазмом пищевода доза внутривенно вводимого G-17, необходимая для стимуляции давления в НПС, значительно выше той, которая соответствует концентрации гастрин в межпищеварительный период. Следовательно, влияние препарата на НПС было обусловлено, скорее всего, его фармакологическим эффектом. Данные R.L.Farrell и соавт. [159], показали, что у больных с рефлюкс-эзофагитом давление в НПС, как правило, было уменьшено, тогда как концентрация гастрин в сыворотке крови не отличалась от нормы. Исследования, проведенные R.W.Melallum и соавт. [159], позволили авторам прийти к заключению об отсутствии корреляции между давлением НПС и концентрацией гастрин в сыворотке крови.

Антагонистом гастрин традиционно считается интестинальный гормон соматостатин, который, имеет различные физиологические свойства. Соматостатин был впервые выделен P.Brazeau и соавт. в 1973 году из экстракта гипоталамуса овцы [159]. Соматостатин секретируется в D клетках желудка, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе, в гипоталамусе и коре головного мозга [19, 62, 276]. Ранее было показано свойство соматостатина тормозить секрецию соматотропного гормона, а в последующем обнаружено, что соматостатин подавляет секрецию многих других гипофизарных гормонов и экстрагипофизарных гормонов, таких как гастрин, секретин, холецистокинин, мотилин и вазоактивный кишечный пептид [398]. Противоречивы результаты исследований влияния соматостатина на секрецию гастрин. Впервые обнаружили и зафиксировали сниженный уровень гастрин в сыворотке крови больных, после введения им большого количества соматостатина, S.R.Bloom и соавт. [392]. Рядом исследований показана способность соматостатина в малых дозах тормозить высвобождение гастрин, моторную активность желудка, секрецию соляной кислоты и пепсина. Это было доказано E.Schrumpf и соавт. [451], что при введение небольшого количества соматостатина здоровым студентам, происходит торможение высвобождения гастрин в ответ на пищу, но без изменений базальной

концентрации гастрин. В 1978 г. J.Polak и соавт. сообщили об увеличении числа D-клеток у больных с язвенной болезнью желудка и уменьшенном числе D-клеток при язве двенадцатиперстной кишки [191, 298]. W.Creutzfeldt, R.Arnold и соавт. [291] не обнаружили разницы в числе содержащих соматостатин D-клеток у больных язвенной болезнью и здоровых лиц, в то же время этими же учеными был сделан вывод при исследовании влияния соматостатина на желудочную секрецию, что соматостатин оказывает прямое ингибирующее действие на париетальные клетки желудка. G.Holst и соавт. (1989) доказали существование истинной функциональной связи между соматостатин- и гастрин- продуцирующими клетками и, что важной функцией D-клеток привратника является контроль за секрецией гастрин [18, 159]. Представляется интересным исследование V.Schusdziarra и соавт. [451], которыми выявлена достоверная обратная корреляция между возрастом больного и высвобождением соматостатина: независимо от вида заболевания реакция соматостатина на перфузию кислым раствором снижалась с увеличением возраста пациента. S.J.Konturek [398] выявил резистентность к тормозящему действию соматостатина у больных язвенной болезнью. В литературных источниках освещен недостаточно вопрос о влиянии соматостатина на моторную активность желудочно-кишечного тракта. Впервые, проведя исследования на здоровых добровольцах, S.R.Bloom и соавт. [392] показали, что соматостатин в дозе 13 мкг/мин вызывал замедление опорожнения желудка. T.Lin и соавт. [159] также установили ингибирующий эффект соматостатина на опорожнения желудка. Значительное снижение внутрижелудочного давления, вызванное растяжением желудка, описывают E.Schrumpf и соавт. [451] у здоровых добровольцев при инфузии соматостатин, что также подтверждает его тормозящее влияние на моторику желудка. Однако до настоящего времени нет единой точки зрения на механизм действия соматостатина и его влияния на активность желудка и двенадцатиперстной кишки. В связи с вышеизложенным, является мало изученным, как у взрослых больных, так и в детском возрасте, патогенетическая роль соматостатина в формировании ГЭРБ.

Важное значение при заболеваниях желудочно-кишечного тракта приобретают гормоны общего регулирования. Исследования, проведенные Я.М.Вахрушевым и соавт. [36] показали, что первоначально гормональные изменения, которые бывают вызваны специфическим динамическим действием пищи, находятся под контролем кишечной гормональной системы, но на поздних этапах подключаются отдельные железы внутренней секреции, а также другие гормональные системы. Исследования энтероинсулярных взаимоотношений, в этой связи, приобретают большой интерес. Термин «энтероинсулярная ось» обозначает регуляторную систему, в которой секреция гормонов поджелудочной железы находится под комплексным нейрогормональным влиянием желудочно-кишечного тракта. В литературе представлены некоторые данные о секреции инсулина у больных язвенной болезнью. Так, В.Я.Шварц и соавт. [160] установили, что у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки повышены базальная и индуцированная секреция инсулина, что свидетельствует об усилении функциональной деятельности «энтероинсулярной оси», это рассматривается авторами как свидетельство участия инсулина в саногенетических реакциях при ЯБ двенадцатиперстной кишки.

У детей в периоде обострения хронического гастродуоденита Г.А.Зубовский и соавт. [58], А.М.Запруднов [82] выявили повышение уровня инсулина. Влияние инсулина на выработку соматостатина противоречиво. Одним авторам не удалось выявить зависимость влияния инсулина на высвобождение соматостатина поджелудочной железой *in vivo*, тогда как результаты других авторов указывают на тормозящее влияние инсулина на секрецию соматостатина [159, 365]. Внутривенное введение здоровым собакам инсулина тормозило высвобождение соматостатина желудком и поджелудочной железой после приема пищи. Введение инсулина человеку сопровождалось стимуляцией секреции соматостатина [463].

1.3 Особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Клиническая картина ГЭРБ, в том числе, в детском возрасте, характеризуется большим разнообразием. Ряд авторов отмечают, что ГЭРБ, в начальный период заболевания, не имеет параллельных связей между выраженностью клинических проявлений и наличием патологических изменений слизистой оболочки пищевода [12, 17, 79, 406]. Диагностика ГЭРБ прошла через годы эволюции, применение только эндоскопии и распознавание рефлюкс-эзофагита, применялось более 20 лет. Признание того, что большинство больных ГЭРБ не имеют эндоскопически видимых повреждений слизистой сфокусировало внимание на важности клинических симптомов, как первичной базы для диагностики, при этом изжога стала одним из самых важных симптомов [10, 23, 56, 348]. Но многие больные имеют и атипичные проявления ГЭРБ – кашель, боль, за грудиной, при этом термин «изжога» иногда плохо объясняется самими больными, как причина их симптомов [127, 190, 195, 263, 285, 337, 385]. Все симптомы заболевания делятся на 2 группы: эзофагеальные и внеэзофагеальные. К эзофагеальным симптомам относятся, прежде всего, изжога и регургитация. Не до конца понятны механизмы формирования ощущения изжоги. Часто чувство изжоги связывают с наличием патологического ГЭР, при этом, как правило, возникновение ее ассоциировано с воздействием на слизистую оболочку пищевода кислого содержимого, однако, этот симптом способен вызвать и дуоденальный рефлюктант [129, 288]. Также, ощущение изжоги может быть связано с повышенной чувствительностью его слизистой оболочки, вследствие расстройства центральной и периферической иннервации и с нарушением моторики пищевода [49, 103, 216, 322, 455].

В практической деятельности врача диагностика ГЭРБ строится на выявлении и оценке жалоб (изжога и регургитация), а инструментальные методы исследования, такие как эзофагогастродуоденоскопия, суточный рН-мониторинг пищевода, манометрия, являются дополнительными и уточняющими диагнозом [24, 88, 257]. Вместе с тем, общепринятого определения «изжоги» нет. В связи с этим,

в Генвале (1997) было предложено не просто применять термин «изжога», но характеризовать его, как чувство жжения, в виде ощущений, которые поднимаются из желудка или нижней части грудной клетки вверх к шее. По мнению R. Carlsson и соавт. [474], при таком описании изжоги, анкетирование оказывается более чувствительным диагностическим методом диагностики ГЭРБ (чувствительность 92%), чем рН-мониторинг и эндоскопия.

Термины «регургитация» и «отрыжка» имеют определенные значения. Отрыжка характеризуется отхождением газов из пищевода или желудка через рот (отрыжка воздухом). Под срыгиванием (regurgitation) понимают, попадание содержимого желудка в пищевод, глотку или ротовую полость. Следующее определение предложено в Монреале. Регургитации – попадание содержимого желудка вследствие рефлюкса в ротовую полость или нижнюю часть глотки. Термин «регургитация» переводится на русский язык, как «срыгивание», «отрыжка пищей», «кислая отрыжка» [133]. Также к жалобам, которые беспокоят пациентов с ГЭРБ можно отнести икоту, дисфагию, чувство раннего насыщения, рвоту, тяжесть в животе после еды, боль в эпигастрии, метеоризм.

В детском возрасте трудно оценить жалобы ребенка с ГЭРБ. По данным Д.Ю.Латышева и соавт. 46,7% обследуемых детей предъявляют жалобы на изжогу, 26,7% – чувство жжения в эпигастральной области, 23,3% – чувство жжения за грудиной [91]. Исследования симптомов ГЭРБ у детей, проведенные в США, выявили, что одновременно регургитация, изжога и эпигастральная боль беспокоит 25% обследованных детей [436]. M. Ashorn и соавт. [469] установили, что, прежде всего детей беспокоит абдоминальная боль (63%), изжогу испытывают 34% детей. Американские ученые из Техаса попытались разработать способы для определения симптомов ГЭРБ у детей. Было проведено перекрестное исследование детей от 4 до 18 лет с симптомами ГЭРБ и их родителей, с помощью опросника о длительности, интенсивности симптомов и социально-экономических условиях в семье. Результаты исследования показали, что одновременно с изжогой (у 55% детей) на первом месте из жалоб – это боль в животе (у 65%), затем тошнота, рвота, отрыжка и боли за грудиной [418].

Внимание ученых в последние годы пристально обращено к внепищеводным проявления ГЭРБ, так как подобная клиническая симптоматика симулирует различные заболевания [3, 46]. Наиболее частыми, так называемыми «масками», ГЭРБ являются симптомы со стороны бронхолегочной системы. Так 65% детей с бронхиальной астмой и 50% детей с рецидивирующим бронхитом имеют рефлюкс различной степени выраженности [77, 347]. ГЭРБ и рефлюкс-эзофагит выявляются у 47-64% детей и у 33-90% взрослых, страдающих бронхиальной астмой [353].

У детей с бронхиальной астмой патологический ГЭР выявляют в 25-80% случаев, в зависимости от критериев, использованных для его обнаружения [236, 254, 323]. Патологический ГЭР у детей чаще обнаруживают с ярко выраженными симптомами «ночной» бронхиальной астмы. Данный факт объясняется тем, что бронхоспазм реализуется за счет микроаспирации и нейрорефлекторного механизма, вследствие того, что заброс желудочного содержимого ночью вызывает выраженное повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода, вследствие длительного контакта. Таким образом, патологический ГЭР следует рассматривать, как триггер приступного периода бронхиальной астмы, особенно, в ночные часы [77, 383, 292].

По данным Т.Г.Завикториной и соавт. [173] установлено, что такие клинические признаки ГЭРБ, как отрыжка и изжога встречаются примерно у четверти детей, при анализе симптоматики пациентов с хроническими заболеваниями гортани; было установлено сочетание ГЭРБ и фаринголарингеального рефлюкса у 62,3% больных. Результаты исследований М.А.Арамэ и соавт. [7] показали, что ГЭР является не только фактором – триггером астматических приступов у детей, но не иммунным патогенетическим звеном в развитии бронхиальной астмы, в основе которого лежит «бронхоэзофагеальная гиперреактивность». Обсуждается также нейрогенный путь развития ГЭР-зависимых респираторных синдромов, реализующихся по афферентным волокнам n. vagus с формированием бронхоспазма. При исследовании 15 детей в возрасте от 5 до 14 лет, получавших антирефлюксную терапию с бронхиальной астмой, оказалось, что относительно быстрее у них купировались приступы, исчезали

ночные приступы, уменьшался экссудативный компонент [444]. По данным K.Wasowska-Krolikowska и соавт. [485] среди детей, болеющих бронхиальной астмой, распространенность патологического ГЭР достигает 50-60%. С другой стороны, сама патология респираторного тракта является одним из факторов, способствующих развитию у детей ГЭР. Это происходит за счет снижения давления в области нижнего пищеводного сфинктера, увеличения градиента давления (повышение отрицательного внутригрудного и положительного внутрибрюшного давления), нарушения эвакуации пищи из желудка, повышения продукции кислоты [389]. По данным U. Jedynak-Wasowicz и соавт. [441] ГЭРБ была диагностирована у 56% обследованных детей с бронхиальной астмой, средний возраст которых составил 10,5 лет. В лечении бронхиальной астмы у этих детей применялись ингибиторы протонной помпы (ИПП), что позволило авторам сделать вывод о положительной динамике функции внешнего дыхания после курса ИПП и возможности снижения дозы стероидов в лечении на 24%.

Интересными представляются исследования Y.L.Chiu и соавт. [304], которые изучали особенности клинических проявлений эрозивной и неэрозивной ГЭРБ у детей. У всех детей была отмечена отрыжка, абдоминальная боль, кашель. Кашель, отказ от еды и тяжелая анорексия превалировали у детей с эрозивной ГЭРБ и более тяжело проявлялись у детей от 1 года до 5 лет, при этом изжога меньше беспокоила детей этого возраста.

Современные знания о механизмах развития и особенностях клинической картины внепищеводных проявлений ГЭРБ, таким образом, позволяют утверждать, что рефлюкс-индуцированные фарингиты, синуситы, ларингиты, чаще обусловлены прямым повреждающим химическим действием кислоты на ткани. Другие ученые считают, что для бронхиальной астмы и хронического кашля более характерен рефлекторный механизм, опосредованный вагусным влиянием [84, 127]. В то же время V.Tolia и Y.Vandenplas [475] провели обзор статей по исследованию экстраэзофагеальных симптомов при ГЭРБ у детей, после чего сделали вывод, что связь между бронхиальной астмой, ларинготрахеитом, синуситами и ГЭРБ, возможна, но причинной связи не установлено.

Второй «маской» ГЭРБ по значимости являются кардиальные симптомы, изученные, в основном, у взрослых пациентов. Патогномичными для ГЭРБ являются боли за грудиной. Боли могут иметь различный характер. Они могут быть постоянными или непродолжительными, приступообразными, могут быть жгучими, давящими, иррадиировать в руку, челюсть, спину, часто описываются, как «non-cardiac chest pain». Имеется связь болей, как правило, с приемом пищи, они усиливаются при наклоне и в горизонтальном положении, а провоцирующими факторами коронарогенных болей, могут быть физическая или эмоциональная нагрузка, холод. [139]. В первую очередь, дифференциальную диагностику таких болей следует проводить со стенокардией, а также с дивертикулами пищевода, спастической дискинезией пищевода, злокачественными образованиями пищевода, ахалазией кардии [55]. Кардиологический синдром при ГЭРБ проявляется типичными ангиоподобными болями, которые сопровождаются приступами сердцебиения и одышки. Загрудинная боль, не связанная с ишемической болезнью сердца (ИБС), обусловленная ГЭРБ, встречается более чем в 50% случаев. Поэтому, ангиоподобная боль у пациентов с ГЭРБ часто приводит к ошибкам в диагностике [36, 189, 227, 242].

На фоне регургитации желудочного содержимого в пищевод у больных ГЭРБ, кардиалгии часто сочетаются с проявлениями вегетативной дисфункции – тахикардией, потливостью, нарушением проводимости, одышкой, чувством жара, озноба, эмоциональной лабильностью, головной болью, головокружением [93, 118]. Это является проявлением связи между гастроэзофагеальным рефлюксом и нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы, опосредовано через *n. vagus*. У подростков 12-17 лет с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью проводилось исследование исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности. Наряду с жалобами со стороны пищеварительной системы (изжога, отрыжка, снижение аппетита, боли в животе, тошнота, рвота, и др.) выявлялись многочисленные жалобы, не имеющие непосредственного отношения к этой патологии: боли в области сердца ($40,4 \pm 8\%$, $p < 0,001$), головные боли ($42,5 \pm 3,7\%$, $p < 0,001$), повышенная утомляемость, слабость, головокружение ($57,3 \pm 3,6\%$,

$p < 0,001$). На основании исследования показателей вегетативного статуса было установлено, что у детей с ГЭРБ достоверно чаще имел место синдром вегетативной дисфункции по парасимпатикотоническому типу, чем в группе сравнения, что свидетельствует о значимости ваготонии в развитии заболевания [5, 178].

Причинами болевого синдрома при ГЭРБ могут являться и диффузный спазм пищевода, гипертензия в зоне нижнего пищеводного сфинктера, застойная волна сокращения пищевода. Имитирующая стенокардию, некоронарная боль при ГЭРБ, обычно купируется приемом ИПП и миотропных релаксантов [345]. Так, по данным Маева И.В. и соавт. – у 83,3% обследованных больных с загрудинными болями, имеющих классический стенокардический характер, была диагностирована ГЭРБ [140]. Боли, ассоциированные с рефлюксом, чаще вызваны нарушением диеты, которая сопровождается употреблением кислой, острой пищи, перееданием, они сопровождаются изжогой, дисфагией, отрыжкой и купируются, в отличие от коронарогенных болей, изменением положения тела. Поэтому взрослым больным при лечении стенокардии сочетающейся с ГЭРБ прибавление к антиангинальным препаратам ингибиторов протонной помпы приводит к уменьшению клинических проявлений стенокардии [140, 218]. Кардиальные симптомы ГЭРБ исследованы достаточно у взрослых пациентов, но мало изучены у детей.

На сегодняшний день имеются различные эндоскопические классификации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Согласно классификации Savary-Miller (1987), выделяются 4 степени эзофагита, однако, она не включает в себя стадию катарального эзофагита и эндоскопически негативную форму ГЭРБ. В основу классификации, предложенной в 1997 г. на VI Европейской гастроэнтерологической неделе в Лос-Анджелесе, также предложены 4 степени поражения слизистой оболочки пищевода. В 2002 г. снова в Лос-Анджелесе, на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов обсуждалась клиническая классификация ГЭРБ, согласно которой принято различать неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) и эрозивную рефлюксную болезнь (эрозивный эзофагит), а также пищевод

Барретта, который по своей сути является осложнением ГЭРБ. Под неэрозивной рефлюксной болезнью понимают состояния, когда по данным ЭГДС диагностируется катаральный эзофагит или эндоскопически негативный вариант, но при наличии клинических проявлений, данных рН-метрии пищевода, подтверждающие патологические гастроэзофагеальные рефлюксы.

В Монреале в 2005 г. на Международном конгрессе гастроэнтерологов утвердили новое определение ГЭРБ. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – это состояние, которое развивается, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. Новая классификация, получила название «Монреальская» [468]. Был предложен новый подход к трактовке ГЭРБ, в основу которого было принято ориентироваться на самочувствие пациента.

Наиболее адаптированная классификация эндоскопическая для детей G.Tytgat (1996 г.) в модификации В.Ф.Приворотского и соавт. (2002). Выделяют осложнения ГЭРБ – это язвенные поражения пищевода (около 5%), стриктуры пищевода (7–23%), кровотечения из эрозий и язв пищевода (около 2%).

Пищевод Барретта считается самым опасным осложнением, так как при его формировании риск развития аденокарциномы пищевода увеличивается в несколько десятков раз. Трудность диагностики этого осложнения заключается в отсутствии патогномичных клинических проявлений. Около 3% от общего числа больных ГЭРБ в мире приходится на это осложнение, при этом, эндоскопическая картина характеризуется вельветоподобной слизистой оболочкой красного цвета, либо наличием «языков пламени» [50, 98, 99, 205, 237, 264]. Подтверждать диагноз пищевода Барретта следует с применением гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода (не менее 5). Если, хотя бы в одном из биоптатов обнаруживается цилиндрический эпителий, можно предполагать пищевод Барретта [148, 370].

1.4 Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Лечение ГЭРБ в соответствии с рекомендациями российских педиатров-гастроэнтерологов, рабочей группы Европейского и Североамериканского обществ детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов включает: разъяснительную работу с родителями, рекомендации по изменению образа жизни, питания, постуральная терапия и медикаментозная терапия [254, 427].

Родителям следует помнить, что детям с ГЭРБ следует избегать тесной одежды, тугих поясов, приводящих к повышению внутрибрюшного давления. Рекомендуется подъем головного конца кровати примерно на 15 см, что способствует значительному уменьшению рефлюкса. Следует уменьшить объем пищи, не переедать перед сном, не лежать после еды в течение 1,5 часов, то есть устранение факторов риска и улучшение качества жизни, будет снижать вероятность появления симптомов ГЭРБ [2, 26, 254, 277]. Снижение массы тела при ожирении является традиционной рекомендацией при ГЭРБ. Понимание влияния ожирения у детей на выраженность симптомов ГЭРБ важно для лечения [390]. Так по данным D. Smith et al. (2011), дети с тяжелым ожирением и ГЭРБ, входят в группу риска развития во взрослом состоянии аденокарциномы пищевода [456].

Важным компонентом терапии является диетотерапия с использованием антирефлюксных формул детского питания. Диетологическое лечение рвот и срыгиваний имеет давние традиции. В классических работах М.С.Маслова и А.Ф.Тура (1958) рекомендовалось употребление густой вязкой пищи в начале кормления, а также дробное питание с увеличением частоты кормлений и с уменьшением объема. Используется сгущенная или коагулированная пища, содержащая камедь бобов рожкового дерева, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, рисовый крахмал, галактозу, амилопектин. Камедь бобов рожкового дерева относится к не перевариваемым загустителям, которые не участвуют в метаболизме, стимулируют перистальтику, благодаря чему исчезают не только срыгивания, но и запоры, колики. Эффект от камеди наступает на 3-5 день, смеси,

содержащие крахмал, способствуют наступлению требуемого эффекта позже на 6-10 день. Так как нарушенное продвижение по пищеводу может замедлять его очищение от сгущенного материала рефлюкса, необходимо подчеркнуть, что сгущенная пища не может быть применена у ребенка с эзофагитом. У детей старшего возраста коррекция диеты включает в себя: исключение употребления продуктов, усиливающих газообразование, а также продуктов с высоким содержанием жира, сала, маргарина, ограничение употребления сливок, жирной рыбы, мяса гуся, утки, чеснока, лука, перца, мучных изделий, тортов, шоколада, крепкого кофе, газированных напитков, пепси-колы, кислых фруктовых соков, алкоголя [254, 277].

У детей раннего возраста может использоваться постуральная терапия, которая способствует очищению пищевода от желудочного содержимого, уменьшая риск возникновения эзофагита и аспирационной пневмонии и направлена на уменьшение степени рефлюкса. Родителям рекомендуется придерживаться рекомендаций по кормлению грудного ребенка, которое должно проходить в положении сидя под углом 45-60 градусов. Такой угол наклона может создаваться с помощью кресла с жесткой спинкой и ремней. В течение дня постуральное лечение должно поддерживаться, а также в ночное время, когда нарушается очищение нижнего отдела пищевода от аспирата, вследствие отсутствия перистальтических волн (вызванных актом глотания) и нейтрализующего эффекта слюны. Рекомендуются частые кормления малыми порциями. В реальной практической деятельности эти меры очень тяжело применить, и эффективность их не доказана [184, 254].

Основные цели медикаментозной терапии – устранение клинических проявлений, патологических изменений пищевода, предотвращение прогрессирования и рецидивов заболевания. Опыт проведенных исследований показывает, что для успешного лечения больных ГЭРБ и предотвращения рецидивов болезни необходимо, прежде всего, устранить предрасполагающие факторы, знать патогенетические механизмы ГЭРБ, возможности воздействия различных препаратов в зависимости от стадии заболевания [65, 114, 118].

Среди препаратов выбора при ГЭРБ одно из первых мест в детском возрасте занимают прокинетики. Основная цель лечения прокинетиками – восстановление моторики пищевода и желудка, усиление пропульсивной способности желудка, повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, особенно при наличии дуодено-гастрального рефлюкса. Более предпочтительно применять у детей – блокатор дофаминовых рецепторов – домперидон (мотилиум). По данным В.Т.Ивашкина, А.А Шептулина [273] у взрослых пациентов после 6 месяцев лечения мотилиумом в половинной дозе у 80% сохраняется эндоскопическая ремиссия. Препарат имеет выраженный антирефлюксный эффект, при его применении не отмечено негативных реакций у детей, он не проникает через гемато-энцефалитический барьер. Отмечено положительное влияние домперидона при запорах у детей, он нормализует дефекацию. Назначается в дозе 0,25 мг/кг 3-4 раза в день за 30-60 минут до еды и перед сном. Возможно назначение домперидона детям с ГЭРБ без эзофагита, в качестве монотерапии. Хороший эффект можно ожидать у больных ранее не применявших антисекреторных препаратов. В лечении эрозивной формы ГЭРБ эффективность препаратов этой группы много ниже, чем антисекреторных средств [274].

Преимущество в лечении ГЭРБ как с эзофагитом, так и без эзофагита имеют антисекреторные препараты. В настоящее время в детском возрасте все реже используются блокаторы H₂-рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин, низатидин) в качестве основного средства для лечения ГЭРБ. Длительный прием этой группы препаратов, а затем их отмена может приводить к синдрому «рикошета» и к развитию толерантности. Результаты большого числа исследований дали основание к заключению, что применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) при лечении ГЭРБ у детей оказывается существенно более эффективным, чем использование H₂-гистаминоблокаторов, и позволяет достичь полного заживления эрозий у 80-90% больных. Терапевтическая эффективность ИПП превышает эффективность H₂-блокаторов рецепторов гистамина в 2-10 раз [38, 40, 85, 184, 233, 303, 309, 363, 371, 423].

Новым шагом в лечении ГЭРБ, особенно в детском возрасте, стали ИПП. Первым синтезированным в 1979 году в Швеции был омепразол, затем лансопразол, пантопразол и, обладающие наиболее мощным и продолжительным антисекреторным эффектом, рабепразол и эзомепразол [125, 132]. По данным некоторых исследований [386, 445] раннее назначение ИПП детям при ГЭРБ улучшает качество жизни и дает высокий уровень излечения. Так, R.J. Van der Pol и соавт. [336] была изучена и доказана эффективность ИПП у детей от 1 до 18 лет, но у младенцев отмечен не значительный эффект от ИПП. Механизм действия их основан на блокаде H^+ , K^+ -АТФ-азы (протонной помпы) – фермента париетальных клеток слизистой оболочки желудка, обеспечивающего перенос ионов водорода из клетки в просвет желудка. В канальцах желудочных желез ИПП, будучи слабыми основаниями взаимодействуют с ионом водорода, трансформируются в сульфенамидные производные и образуют ковалентные связи с SH-группами цистеина H^+ , K^+ -АТФ-азы на поверхности апикальной мембраны париетальных клеток, обращенных в просвет желудочных желез, таким образом, блокируя конечную стадию образования соляной кислоты. Для того, чтобы в париетальной клетке вновь началась секреция соляной кислоты, необходим новый синтез протонных помп, которые свободны от связи с ИПП. Продолжительность лечебного эффекта обусловлена скоростью обновления протонных помп [134, 342, 424].

Учеными исследованы и рекомендуются разные препараты и схемы лечения, такие как - постоянный прием препарата в полной, половинной дозе или двойной, ежедневно прием или через день, либо режим «по требованию». Таким образом, важно подобрать дозу и изучить эффективность химических разновидных препаратов ИПП при ГЭРБ у детей [353, 372]. J.F. Marier и соавт. [430], изучив фармакокинетику омепразола у детей (средний возраст – 6,1 года) рекомендуют дозу 1 мг/кг для лечения ГЭРБ. Мексиканские ученые также исследовали метаболизм омепразола у детей. Так в возрасте от 1 до 9 месяцев после применения двух оральных доз препарата из расчета 0,5 мг/кг и 1,5 мг/кг существенных различий в метаболизме между дозами показано не было, но было выявлено, что у

детей до 4 месячного возраста метаболизм препарата был, значительно выше. Дети старше 2-х лет показали сходную со взрослыми фармакокинетику омепразола, рекомендуемая доза составила 0,5 мг/кг [415].

Важна и длительность терапии ИПП, которая влияет на частоту рецидивов заболевания. Американскими учеными G.Воссia и соавт. [408] была доказана эффективность омепразола в дозе 1,4 мг/кг в сравнении с ранитидином (10 мг/кг) у детей от 2,5 до 14 лет с ГЭРБ и эрозивным эзофагитом. Омепразол дети получали в течение 3 месяцев: 94,6% детей излечились и вошли в группу пациентов, которые получали дальнейшее лечения омепразолом в меньшей дозе еще 30 месяцев.

Доказано, что S-изомер омепразола – эзомепразол (нексиум), имеет более выраженный и стойкий ингибирующий эффект на желудочную секрецию в течение суток [101, 104, 201, 284]. Исследования П.Л.Щербакова и соавт. [277] показали высокую эффективность эзомепразола у детей с ГЭРБ, от 5 до 15 лет. V.Tolia и соавт. [373] доказали положительное влияние эзомепразола у детей от 12 до 36 месяцев с ГЭРБ, 48,4% которых имели эрозии в пищеводе. Исследования E.V.Guimaraes и соавт. [366] показали преимущество и высокую эффективность эзомепразола по сравнению с омепразолом, особенно у детей с ГЭРБ, имевших также эрозивный эзофагит. Было доказано, что подавление кислотности эзомепразолом держится более 16 часов, начало действия быстрее, чем у омепразола и он контролирует подавление кислотности в ночное время лучше, чем омепразол. Исследования, проведенные в Германии у взрослых пациентов, выявили высокую эффективность эзомепразола, особенно при повышении дозы до 80 мг в сутки у больных с рефрактерной ГЭРБ [384].

Лансопразол, препарат, также доказавший свое действие в лечении ГЭРБ у детей [325]. Симптомы ГЭРБ купировались у 76% детей с ГЭРБ в возрасте от 1 года до 11 лет после двухнедельного курса лансопразола [332, 333]. Ученые из Южной Кореи исследовали эффективность лансопразола у детей с эрозивной и неэрозивной ГЭРБ в возрасте от 4 до 18 лет. В зависимости от веса доза препарата назначалась либо 15 мг либо 30 мг в сутки. Первоначально курс лечения составлял 8 недель, у 100% с неэрозивной и у 72,7% с эрозивной ГЭРБ положительный

эффект был подтвержден клиническими и эндоскопическими данными. В последующем дети продолжили прием лансопризола – «по требованию» одна группа до 16 недель, вторая группа до 24 недель. Авторами был сделан вывод, что 8-недельный курс достаточно эффективен и удобен, а прием лансопризола до 16 недель «по требованию» по значимости не уступает курсу до 24 недель [463]. Другие исследования также показали, что лансопризол эффективен у детей с ГЭРБ при длительности назначения препарата в течение 8 недель (эффективность от более длительных курсов – 16 и 24 недели была сопоставима) [403].

Учеными из США проведено слепое рандомизированное исследование у детей от 1 года до 5 лет, получавших пантопризол в дозе 0,3/мг, 0,6 мг/кг и 1,2 мг/кг в сутки, в течение 8 недель. Все дети были с симптомами ГЭРБ и эндоскопически доказанным эрозивным эзофагитом или эзофагитом, подтвержденным гистологически. Авторы сделали вывод, что пантопризол безопасен, хорошо переносится детьми и все подобранные дозы дают эффект. Для улучшения клинической симптоматики были рекомендованы малые дозы; для полного излечения ГЭРБ с эрозивным эзофагитом, авторы рекомендуют высокую дозу препарата [307]. V.Tolia и соавт. [475] также доказали эффективность пантопризола у детей в возрасте 5 – 11 лет.

Препарат последнего поколения рабепразол (париет) отличается от других ИПП более быстрым наступлением антисекреторного эффекта и, соответственно купированием симптомов с первого дня приема. Наиболее широко эффективность рабепразола изучена в России у взрослых больных с ГЭРБ [144]. Более высокая эффективность рабепразола при заживлении эрозий и язв пищевода объясняется тем, что он обеспечивает постоянный 24-часовой контроль кислотности [440]. Кардашева С.С. и соавт. [112], анализируя эффективность рабепразола, рекомендуют взрослым больным дозировку 20 мг «по требованию» при неосложненных формах ГЭРБ. Исследования с участием более 200 пациентов, проведенные в США, продемонстрировали эффективность рабепразола в дозе как 20 мг так и 10 мг, препарат был достоверно более эффективен плацебо и снижал риск рецидива изжоги и эрозивного эзофагита в течение года с 71% до 14-23%

[431]. Приведены интересные данные, что рабепразол, в отличие от омепразола, не влияет на D-клетки, синтезирующие соматостатин, тем самым, не подавляет выработку соматостатина. Секретируемый при приеме рабепразола соматостатин поддерживает нормальный уровень гастрина [487]. В детском возрасте по данным Е.А.Корниенко, П.Л.Щербакова [124] выявлен положительный эффект рабепразола у детей с заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта. Несмотря на это, проведенные исследования единичные, детям назначается рабепразол при ГЭРБ, еще и потому что, удобна его форма выпуска – 10 мг. Такая доза наименьшая, в которой выпускаются блокаторы протонного насоса, обеспечивающие безопасный и эффективный антисекреторный эффект.

Нельзя недооценивать значимость ИПП в лечении ГЭРБ, тем не менее, литературных данных по безопасности ИПП не много. При назначении этих препаратов, врачей и ученых всегда волнуют последствия после длительного курса лечения. Так, А.Madrado de la Garza и соавт. [331] выявили, что после применения пантопразола у части детей обнаруживается атрофия слизистой желудка, индуцированная, по их мнению, гиперпродукцией гастрина при лечении пантопразолом. В Канаде были проведены исследования по безопасности ИПП у 130 детей с ГЭРБ (средний возраст 8,2 года). Изучались данные биопсии слизистой желудка. Дети длительно получали лечение ИПП – в среднем около 2,84 года. Ученые пришли к заключению, что за все время лечения ИПП, у детей не развился атрофический гастрит, и не произошла малигнизация слизистой желудка, в то же время была выявлена небольшая степень гиперплазии слизистой у части пациентов, но это не имело статистической значимости [372]. Нередко происходит необоснованное назначение ИПП, так по данным американских исследований 82% педиатров начинают лечение ГЭРБ сразу с ИПП без подтверждения диагноза [397].

Во всех схемах эрадикационной терапии также применяются ингибиторы протонной помпы. Данный факт объясняется тем, что в условиях пониженной кислотности желудочного сока ухудшается среда для жизнедеятельности *H. pylori* и повышается активность антибактериальных препаратов [328]. Также, ингибиторы протонной помпы сами обладают антибактериальной активностью in

vitro, наиболее эффективным считается рабепразол. В детском возрасте в настоящее время рекомендуется трехкомпонентная схема либо квадротерапия (7-10 дней) [199].

В литературных источниках крайне мало данных исследований по немедикаментозным подходам к лечению ГЭРБ у детей, таких, как прием внутрь минеральных вод. Эффективность водолечения связана с ответной реакцией всего организма на каждый прием минеральной воды, а не только с воздействием на слизистую оболочку желудка. Минеральная вода, являясь многокомпонентным фактором, воздействует на эндокринные железы, нервные окончания, изменяют внутреннюю среду, восстанавливает гомеостаз [22, 128, 269]. При приеме внутрь минеральные воды воздействуют на многочисленные рецепторы слизистой желудка, каждая своим особым химическим составом. Это способствует нормализации моторики желудка, устраняет застой пищи, ведет к активации ферментных процессов пищеварения за счет изменения осмолярности содержимого желудочно-кишечного тракта и pH среды [260, 295, 477]. Такие ценные лечебные свойства минеральных вод, с длительным периодом последействия необходимо применять в лечении кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта, особенно у детей.

РЕЗЮМЕ

Анализируя литературные данные, можно сделать вывод, что проблема ГЭРБ у детей далека от разрешения. Одним из ключевых моментов является отсутствие или неспецифичность клинических проявлений в начальной стадии заболевания, что приводит к поздней диагностике, несвоевременной терапии и может определять неблагоприятный прогноз. Подходы к лечению ГЭРБ у детей направлены на подавление кислотообразования в желудке, без воздействия на воспалительно-деструктивный процесс в слизистой оболочке пищевода. Педиатры и детские гастроэнтерологи не имеют цели и не владеют информацией о возможности немедикаментозных подходов к терапии ГЭРБ. Поэтому, санаторно-курортное лечение детей с воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта природными лечебными факторами являются одним из основных приоритетов в детской гастроэнтерологии.

Глава 2 ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объем наблюдений

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.

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

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

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

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

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

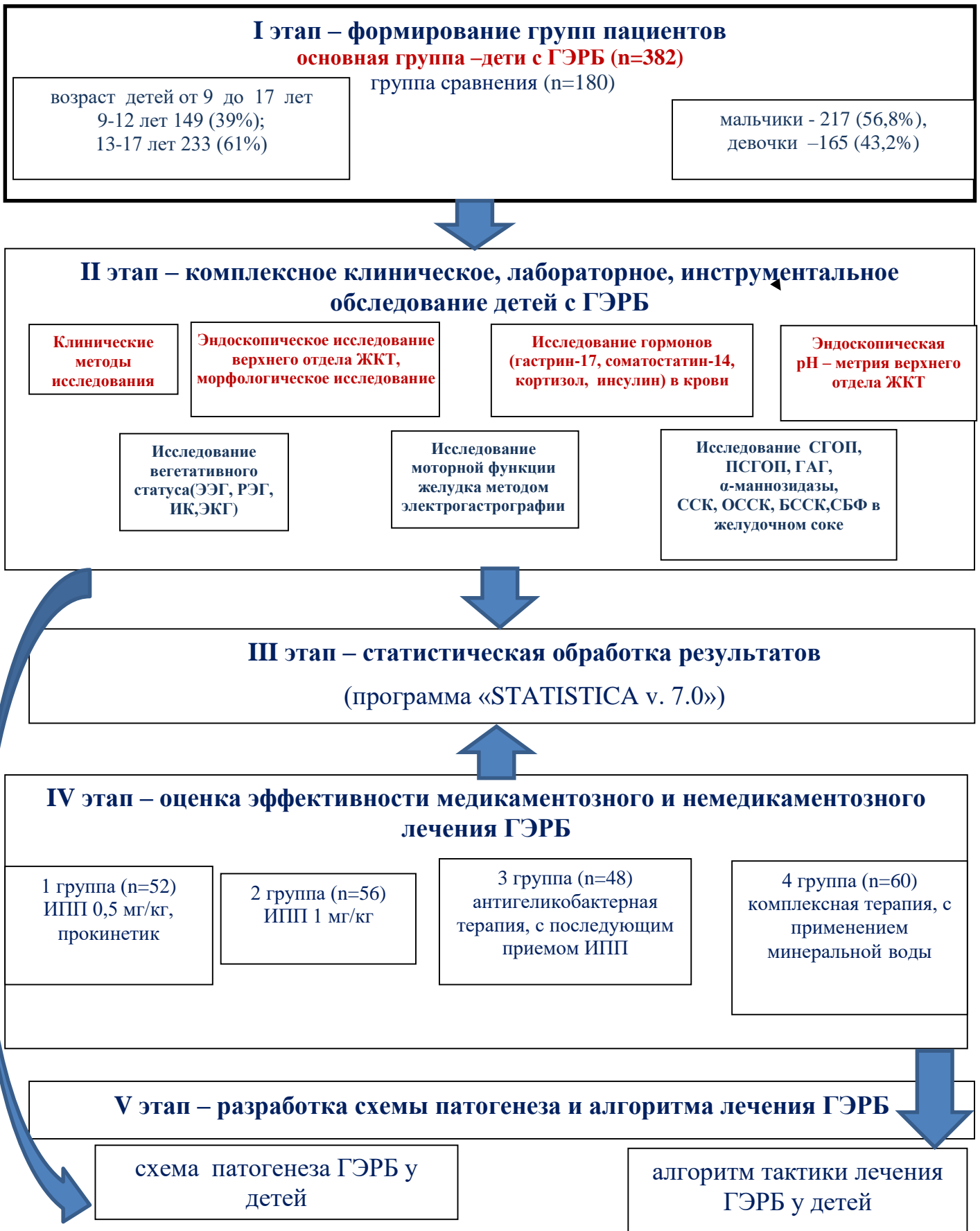


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 и результаты эзофагогастродуоденоскопии. Применялась наиболее адаптированная эндоскопическая классификация для детей G. Tytgat (1996) в модификации В.Ф.Приворотского [200, 240], которая включает **морфологические изменения:**

0 степень . Признаки повреждения слизистой пищевода отсутствуют.

1 степень . Умеренно выраженная очаговая эритема и (или) рыхлость слизистой абдоминального отдела пищевода.

2 степень . То же и тотальная гиперемия абдоминального отдела пищевода, с очаговым фибринозным налетом и возможным появлением одиночных поверхностных эрозий, чаще линейной формы, располагающихся на вершинах складок слизистой.

3 степень . То же и распространение воспаления грудного отдела пищевода. Множественные (иногда сливающиеся) эрозии, располагающиеся циркулярно. Возможна повышенная контактная ранимость слизистой.

4 степень . Язва пищевода, синдром Барретта, стеноз пищевода.

Моторные нарушения:

А. Умеренно выраженные моторные нарушения в области нижнего пищеводного сфинктера (подъем Z -линии до 1 см), кратковременное спровоцированное субтотальное (по одной из стенок) пролабирование на высоту 1-2 см, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера.

В. Отчетливые эндоскопические признаки недостаточности кардиального жома, тотальное или субтотальное спровоцированное пролабирование на высоту более 3 см с возможной частичной фиксацией в пищеводе.

С. То же + выраженное спонтанное или спровоцированное пролабирование выше ножек диафрагмы с возможной частичной фиксацией. При анализе клинических проявлений ГЭРБ выделялись диспепсический и болевой синдромы.

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 пилородуоденальной, по ходу толстого кишечника, в области правого подреберья).

Характер питания детей оценивался по следующим показателям – нерегулярное питание (одноразовое или двухразовое питание в сутки), употребление «fast - food» или высококалорийной пищи, большой разовый объем пищи, «заедание стресса», длительный промежуток между приемами пищи.

Использовались анкетные данные, которые заполнялись при поступлении ребенка в стационар и были включены в каждую историю болезни (Таблица 1).

Таблица 1 – Анкета «Изучение характера питания детей, поступивших в стационар»

ФИО, возраст			
Место учебы			
Регулярность питания	Да, регулярно	Нет, не регулярно	Затрудняюсь ответить
Сколько раз в день вы употребляете пищу	1-2 раза	3-4 раза	Чаще 4 раз
Употребляете ли вы « fast - food »	Да, часто	Иногда	Нет
Употребляете ли вы жирную, копченую пищу	Да, часто	Иногда	Нет
Имеется ли у вас длительный промежуток между приемами пищи или большой разовый объем пищи	Да, часто	Иногда	Нет
Употребляет ли вы большой объем пищи после волнения, эмоционального расстройства, «заедание стресса»	Да, часто	Иногда	Нет

Группа сравнения (контрольная группа) формировалась по принципу «госпитального контроля» [115]. Основным отличием данной группы больных являлось 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 $p = 0,862$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение детей по полу и возрасту в основной группе и в группе сравнения

Группы детей	Пол		Возраст	
	Мальчики	Девочки	9-12 лет	13-17 лет
Группа основная n = 382	217 (56,8%)	165 (43,2%)	149 (39%)	233 (61%)
Группа сравнения n = 180	117 (65%)	63 (35%)	74 (41%)	106 (59%)

Данные жалоб, анамнеза, лабораторно-инструментальных методов заносились на каждого ребенка в специально разработанные клиничко-информационные карты. Инструментальные исследования проводились в клиничко-диагностическом отделении ДГКБ №7 (зав. отделением, врач-педиатр высшей категории, детский гастроэнтеролог Г.Р.Галеева).

2.2 Эндоскопическое исследование верхнего отдела желудочно-кишечного тракта

Для верификации диагноза всем детям проводилась эзофагогастродуоденоскопия. Исследование проводилось врачом-эндоскопистом высшей категории – К.Е.Ямаевым, эндоскопом серии «EG – 201 FP», процессор EPX -201 H, с помощью видеоэндоскопической системы RARMO японской фирмы «Fujinon».

ЭГДС проводилась натощак, после местной анестезии глотки 10% раствором лидокаина. Одновременно проводилась эндоскопическая рН-метрия.

Исследовалось состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки: выраженность воспалительных изменений, локализация, размеры, количество дефектов слизистой. В процессе выполнения исследования оценивалось наличие зияния розетки кардии при обнаружении желчи в желудочном содержимом или окрашивании желудочного содержимого в желтый цвет, по зиянию привратника косвенно судили о ДГР.

2.3 Морфологическое исследование слизистой оболочки пищевода и желудка

Для выявления характера морфологических изменений 25 детям с ГЭРБ проводилось исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода и антрального отдела желудка в Республиканской детской клинической больнице г.Ижевска, (главный врач – А.Н.Бородулин), заведующей эндоскопическим отделением, врачом – эндоскопистом высшей категории Г.П.Докучаевой. 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.

При морфологическом исследовании оценивалось состояние эпителиального (наличие дистрофии, атрофии, слоистости эпителия, утолщения и склероза базальной мембраны, сосудистые изменения, утолщение сосочкового слоя) и субэпителиального слоя слизистой оболочки дистального отдела пищевода (клеточный состав собственной пластинки, выраженность инфильтрации, плотность клеточного инфильтрата в строме). По степени инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки клеточными элементами, сосудистым расстройством и изменениям эпителия судили о воспалении. Степень выраженности воспаления (слабое, умеренное, тяжелое) определялось количеством плазмацитов и лимфоцитов, инфильтрирующих собственную пластинку слизистой оболочки.

2.4 Исследование кислотности среды пищевода и желудка

Для исследования кислотности среды на аппарате «АГМ-03», (ЗАО Научно-производственное предприятие «Исток-Система», г.Фрязино, Россия) проводилась пристеночная эндоскопическая рН-метрия, в первые 2 дня с момента поступления ребенка в стационар, параллельно с ЭГДС, врачом-эндоскопистом – К.Е.Ямаевым).

Метод основан на определении рН внутренней среды с помощью рН-зонда, проведенного в желудочно-кишечный тракт через биопсийный канал эндоскопа. Для оценки 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.

2.5 Исследование моторной функции желудка

С целью оценки моторно-эвакуаторной функции желудка аппаратом ЭГС-4М (ЭМА, Россия) проводилась периферическая электрогастрография, автором лично. Исследование проводилось в течение первых 3 дней с момента поступления ребенка в стационар. Запись осуществлялась утром натощак в течение 15-20 мин.

На ЭГГ анализировали частоту (P) и амплитуду (A) волн сокращений желудка. Определяли 3 типа моторно-эвакуаторной функции, в зависимости от частоты сокращений желудка – брадигастрию (<2 цикла/мин), нормогастрию (2-4 цикла/мин) и тахигастрию (>4 циклов/мин). По средней амплитуде биоэлектрической активности желудка определяли нормокинетический (0,2-0,4 мВ или 20-40 мм), гипокинетический (<0,2 мВ или <20 мм) и гиперкинетический (>0,4 мВ или >40 мм) типы ЭГГ.

2.6 Исследование сердечного ритма и вегетативного статуса

С целью исследования возможных влияний гастроэзофагеального рефлюкса на функции сердца, а также влияния состояния вегетативной нервной системы на формирование ГЭРБ, проводилась электрокардиография (ЭКГ) в клинко-диагностическом отделении «ДГКБ №7» на аппарате «МАС -500». При этом изучалась частота сердечных сокращений, источник ритма, оценивалась функция проводимости и возбудимости при анализе зубцов и интервалов (P, T, P-Q, QRS, Q-T, S-T), производился подсчет угла α (оценка положения электрической оси сердца).

Вычислялся индекс Кердо (ИК) для оценки вегетативного статуса по формуле: $(1 - \text{диастолическое артериальное давление/пульс}) \times 100$. Показатель индекса Кердо оценивали по нормограмме, значения выше (+5) расценивали как преобладание симпатического тонуса, ниже (-5) – преобладание парасимпатического тонуса.

2.7 Электроэнцефалография, реоэнцефалография

О преобладании вегетативного тонуса можно судить по результатам нейрофизиологического исследования – электроэнцефалографии (ЭЭГ) и реоэнцефалографии (РЭГ). Эти исследования проводились пациентам с резидуально-органическим поражением ЦНС (93 детям), в Республиканском клинико-диагностическом центре г.Ижевска (главный врач С.Н.Рящиков), в отделении функциональной диагностики (зав. отделением О.В.Решетникова), врачом функциональной диагностики А.В.Тереховым.

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. РЭГ проводилось аппаратом «Рео-Спектр-3» («Нейрософт», Россия, Иваново). Регистрация потенциалов по 6 реографическим каналам с временным разделением и задаваемой программно частотой измерительного тока.

ЭЭГ является неинвазивным методом исследования функционального состояния головного мозга, проводимого путем регистрации его биоэлектрической активности, которая дает возможность качественного и количественного анализа функционального состояния головного мозга и его реакций при действии раздражителей.

2.8 Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

Для определения состояния паренхиматозных органов брюшной полости, а также для оценки функционального состояния желчного пузыря, всем детям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и холецистометрия с пробным завтраком. Исследование выполнялось в клинико-

диагностическом отделении ДГКБ №7, врачом высшей категории ультразвуковой диагностики Д.Б.Капустиным на аппарате «АЛОКА -2000» (Япония).

2.9 Исследование фракций сиаловых кислот и метаболитов коллагена в желудочном соке

Для оценки состояния коллагена слизистой оболочки и подслизистой основы исследовали содержание свободного гидроксипролина (СГОП), пептидосвязанного гидроксипролина (ПСГОП) и гликозаминогликанов (ГАГ) в желудочном соке, которые использовались, как показатель деградации коллагена. Исследование проводилось на кафедре биохимии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ИГМА доктором медицинских наук, профессором П.Н.Шараевым.

Для исследования производили забор желудочного сока («тощачковой» порции, объемом 10 мл в пробирки) в период первых трех дней с момента поступления ребенка в стационар. Применялись одноразовые зонды фирмы «Архмед».

Фракции гидроксипролина исследованы по методике П.Н.Шараева (1981, 2009) [205, 325]. В работе использовали биохимические анализаторы: FP -901 «Labsystems » и humalyser 2000 « Human ».

Активность α -маннозидазы (КФ 3.2.1.24) определяли по количеству свободного 4-нитрофенола, освобождающегося при ферментативном расщиплении субстрата p-нитрофенил- α -D-маннозы. Использована методика Anson, в модификации Н.А.Юсиповой, П.Н.Шараева [231]231.

Исследовали содержание свободных сиаловых кислот, олигосвязанных сиаловых кислот, белоксвязанных сиаловых кислот (соответственно ССК, ОССК, БССК), связанной с белком фукозы (СБФ), в желудочном соке для оценки состояния слизисто-бикарбонатного барьера. Использовался метод одновременного выделения, предложенного П.Н.Шараевым и соавт. [266, 267, 268].266267268

2.10 Исследование гормонального статуса

С целью определения роли гормонов (гастрина, соматостатина, инсулина, кортизола) в патогенезе ГЭРБ изучен гормональный статус пациентов.

Исследование проводилось в клинико-диагностической лаборатории ООО «МИРА-ПЛЮС» (зав. лабораторией, врач-лаборант высшей категории В.Е Миронова) при поликлинике электромеханического завода г.Ижевска.

Исследование гормонов проводилось в сыворотке крови. Перед исследованием в течение 10 часов пациенты воздерживались от приема пищи. Кровь для анализа забиралась из вены в пластиковую пробирку, утром, объемом 10 мл. Сыворотку выделяли при центрифугировании (с ускорением до 2000 G, 10-15 минут). Сыворотка помещалась в отдельные пластиковые пробирки и замораживалась при температуре - 20 °С.

Исследование соматостатина (Somatostatin -14) 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 «BiohitPlc» (Финляндия), сэндвич – методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Для обработки результатов соматостатина и гастрина использовался микропланшетный программный ризер «Anthos 2010» с программой «Adap +» фирмы «Biochrom» (США). Концентрация соматостатина, гастрина, выражалась в нмоль/л.

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.

Использовались референсные интервалы, прилагаемые к тест-наборам (для кортизола показатели в 7-10 часов утра: 171-536 нмоль/л; для инсулина 2,6-24,9 мкЕД/мл).

2.11 Исследование инфицированности *Helicobacter pylori*

Использовался уреазный тест для выявления *Helicobacter pylori* у детей (КАМПИ-тест, фирмы «Яманучи», Япония). Тест является полуколичественный. Малиновое окрашивание, которое происходило в течение первого часа, указывало на значительную инфицированность (3+), в течение последующих 2 часов – умеренную (2+), к концу суток – незначительную (1+). При окрашивании в более поздние сроки – результат расценивался, как отрицательный.

Методом иммуноферментного анализа проводилось исследование в крови антител (IgG) к *Helicobacter pylori* 162 детям. Показатель считался диагностическим при титре антител 1:10 и более.

2.12 Общеклинические лабораторные исследования

Для определения сопутствующих патологических состояний всем детям проводился общеклинический лабораторный минимум, который включал – клинический анализ крови, общие анализы мочи и кала. Биохимическое исследование крови (общий белок и белковые фракции, АЛат, АСат, общий билирубин, холестерин, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза) проводилось в биохимической лаборатории на автоматизированном клиническом анализаторе «Olympus AU 680» (Япония).

Исследования проводились в «ДГКБ №7» (заведующая лабораторией, врач-лаборант высшей категории Н.А.Шелковая).

Изучение общих показателей проводили следующими методами: кондуктометрическим при подсчете общего количества лейкоцитов, модифицированным методом Вестергрена для определения СОЭ,

колориметрическим для изучения уровня общего белка, метод капиллярного электрофореза использовался при изучении белковых фракций, уровень фибриногена определяли по Клаусу, С-реактивный белок – методом иммунотурбидиметрии. 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 фракций, определялся методом Ендраскина-Грофа.

2.13 Методы статистической обработки результатов исследований

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета программ STATISTICA 7.0 (StatSoftInc, 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 перцентиль; 75-й перцентиль). 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 (Таблица 3).

Таблица 3 – Шкала Чеддока

Теснота связи	0,1-0,3	0,3-0,5	0,5-0,7	0,7-0,9	0,9-0,99
Сила связи	слабая	умеренная	заметная	высокая	весьма высокая

Рассчитывалась вероятность ошибки p при оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок и достоверности выявленной корреляции. 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). В аналитической статистике (по существующей общепринятой

терминологии) 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.

Использовался метод регрессионного анализа, была построена логистическая модель. 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.

Глава 3 КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

3.1 Анамнез детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

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.

Количество мальчиков и девочек в возрасте 9-12 лет было сопоставимо, однако в возрасте 13-17 лет, преобладали мальчики – 60,5% (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью по возрасту и полу

9-12 лет		13- 17 лет	
n = 149 (39%)		n = 233 (61%)	
мальчики	девочки	мальчики	девочки
76 (51,1%)	73 (48,9%)	141 (60,5%)	92 (39,5%)

При изучении анамнеза жизни обследованных детей выявлено, что патология беременности встречалась у 179 (46,8%) матерей, из них гестоз во время беременности отмечался в 45 (25%) случаях, угроза прерывания беременности в 36 (20,1%).

Родовая травма или перинатальное поражение центральной нервной системы были диагностированы у 296 (77,5%) детей.

Выявлено, что грудное молоко получали 218 (57%) детей, из них до 1 месяца 81 (37%); до 3-х месяцев 48 детей (22%), и только 89 человек (40,8%) – до 6 месяцев. На искусственном вскармливании с рождения находились 164 (43%) ребенка.

Изучение генеалогического анамнеза у наблюдаемых больных показало, что родители 228 (59,6%) детей имели заболевания верхнего отдела ЖКТ. Из них хронический гастродуоденит или гастрит у матери, либо у отца отмечен в 186 (81,5%) случаях, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки у отца в 38 (16,6%) и только в 4 (1%) случаях у матери. По второй линии родства заболеваниями ЖКТ страдали родственники 114 (29,8%) детей, при этом язвенная болезнь имелаась в 47 (41,2%) случаях, хронический гастродуоденит или гастрит в 67 (58,7%).

Таким образом, отягощенный наследственный анамнез был выявлен у 342 (89,5%) детей с ГЭРБ.

3.2 Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей разного возраста

Проявления диспепсии в течение от одного года до трех лет обнаруживались у 192 (50,3%) детей. Длительность синдрома диспепсии, превышающая 3 года, выявлена в 67 (17,5%) случаях. У 123 (32,2%) пациентов длительность диспепсии установить не удалось, однако родители считали, что длительность жалоб, характерных для синдрома диспепсии, не превышала одного года (Рисунок 2), хотя неустойчивая в своих проявлениях симптоматика, свидетельствующая о патологии органов желудочно-кишечного тракта, у этих детей отмечалась с раннего возраста.

Изжога выявлена в 230 (60%) случаях, в группе сравнения жалоб на изжогу не было. Отрыжка беспокоила 199 (52%) детей, чувство першения в глотке или за грудиной – 139 (36%), чувство «комка» в горле 122 (32%).

Отличительной особенностью детей 9-12 лет с ГЭРБ была неспособность четко охарактеризовать беспокоящие их симптомы. 112 (75%) человек этого возраста жаловались на отрыжку пищей, 94(63%) ребенка на першение в глотке после приема пищи, всех детей эпизодически беспокоила тошнота, у 55 (34%) отмечалось чувство «комка» в горле.

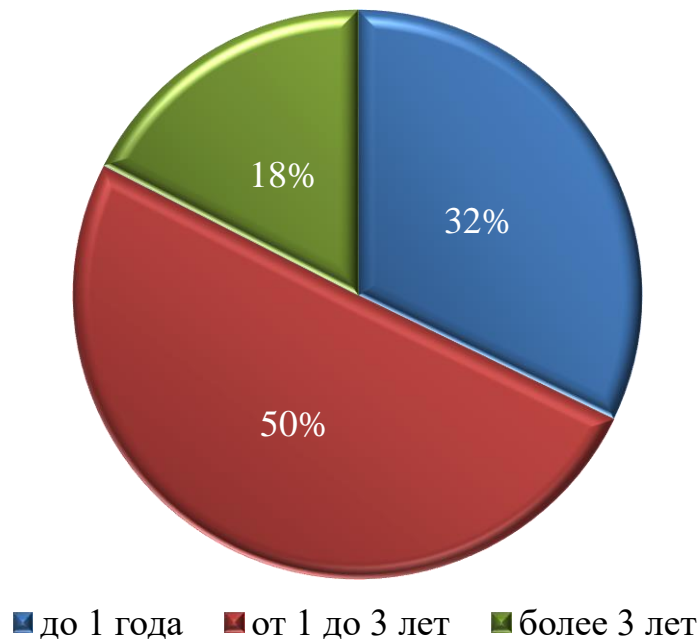


Рисунок 2 – Частота встречаемости синдрома диспепсии у наблюдаемых детей в зависимости от её длительности

Типичные жалобы на изжогу из 233 детей в возрасте 13-17 лет предъявляли 182 (78%) пациента, при этом они могли подробно описать её длительность и частоту; 98 (54%) детей этого возраста изжога беспокоила 2-3 раз в неделю, 34 (18,7%) ребенка отмечали изжогу ежедневно, у них также имели место ряд других диспепсических жалоб (Таблица 5). Проявления изжоги и отрыжки были менее выражены у детей 9-12 лет, а у детей 13-17 лет, напротив, более интенсивные и длительные (Таблицы 6, 7).

Таблица 5 – Частота встречаемости диспепсических жалоб при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей в зависимости от возраста

Возраст детей с ГЭРБ	Жалобы на изжогу	Жалобы на отрыжку	Чувство першения в глотке
9-12 лет (n=149)	48 (32%)	112 (75%)*	94 (63%)*
13-17 лет (n=233)	182 (78%)*	87 (37%)	45 (19%)

Примечание. * – достоверность между разными возрастными группами ($\chi^2 = 10,4$; $p = 0,001$).

Таблица 6 – Характеристика изжоги у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Признаки	Степень выраженности и условия возникновения	Возрастные группы		
		13-17 лет n= 182	9-12 лет n= 48	9-17 лет n= 230
Частота	эпизодически	50 (27,5%)	32 (66,%) *	82 (35,6%)
	2-3 раза в неделю	98 (54%)*	9 (18,7%)	107 (46,5%)
	ежедневно	34 (18,7%)	7 (14,6%)	41 (18%)
Интенсивность	легкая	99 (54,4%)	38 (79%)*	137 (59,5%)
	средняя	58 (32%)*	7 (14,6%)	65 (28,2%)
	выраженная	25 (13,7%)	2 (4,2%)	27 (11,7%)
Продолжительность	несколько минут	29 (16%)	41 (85,4%)*	70 (30,4%)
	До 30 минут	98 (54%)*	7 (14,6%)	105 (45,6%)
	Более 30 минут	55 (30%)	-	55 (24%)
Время суток	Вне зависимости от времени суток	56 (30,7%)	8 (16,6%)	64 (28%)
	В дневное время	103(56,6%)	35 (73%)	138 (60%)
	В вечернее или ночное время	23 (12,6%)	5 (10,4%)	28 (12%)
Взаимосвязь с приемом пищи	С разу после еды	78 (43%)	21 (43,7%)	99 (43%)
	Вне зависимости от приема пищи	56 (30,7%)*	2 (4,2%)	58 (25%)
	Спустя 1-2 часа после еды	113 (62%)	25 (52%)	138 (60%)

Примечание. * – достоверность различий в частоте встречаемости клинических симптомов заболевания в разных возрастных группах ($\chi^2 = 8,3$; $p = 0,032$).

Таблица 7 – Характеристика отрыжки у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатель	Степень выраженности и условия возникновения	Возрастные группы		
		13-17 лет n= 87	9-12 лет n= 112	9-17 лет n= 199
Частота	эпизодически	23 (26,4%)	25 (22,3%)	48 (24%)
	2-3 раза в неделю	14 (16%)	30 (25%)	30 (15%)
	ежедневно	50 (57,5%)	56 (50%)	106 (53,3%)

Продолжение таблицы 7

Показатель	Степень выраженности и условия возникновения	Возрастные группы		
		13-17 лет n= 87	9-12 лет n= 112	9-17 лет n= 199
Средняя продолжительность	несколько минут	68 (78%)	112 (100%)	180 (90%)
	До 30 минут	19 (22%)	-	19 (9,5%)
	Более 30 минут	-	-	-
Время суток	Вне зависимости от времени суток	30 (34,5%)	43 (38,4%)	73 (36,7%)
	В дневное время	57 (65,5%)	69 (61,6%)	126 (63,3%)
	В вечернее или ночное время	-	-	-
Взаимосвязь с приемом пищи	Сразу после еды	33 (38%)	72 (64,3%)*	105 (52,8%)
	Вне зависимости от приема пищи	-	-	-
	Спустя 1-2 часа после еды	54 (62%)*	40 (35,7%)	94 (47,2%)

Примечание. * – достоверность различий в частоте встречаемости клинических симптомов заболевания в разных возрастных группах ($\chi^2 = 5,0$; $p = 0,04$).

Другие диспепсические жалобы не имели достоверных различий в зависимости от возраста (Таблицы 8, 9).

Таблица 8 – Характеристика жалобы на чувство першения в глотке у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатель	Степень выраженности и условия возникновения	Возрастные группы		
		13-17 лет n= 45	9-12 лет n= 94	9-17 лет n= 139
Частота	эпизодически	2 (4,4%)	15 (16%)	17 (12,2%)
	2-3 раза в неделю	23 (51%)	62 (66%)	85 (61%)
	ежедневно	10 (22,2%)	17 (18%)	27 (19,4%)
Интенсивность	легкая	38 (84,4%)	82 (87%)	120 (86%)
	средняя	7 (15,5%)	12 (12,8%)	19 (13,6%)
	выраженная	-	-	-

Продолжение таблицы 8

Показатель	Степень выраженности и условия возникновения	Возрастные группы		
		13-17 лет n= 45	9-12 лет n= 94	9-17 лет n= 139
Время суток	Вне зависимости от времени суток	-	-	-
	В дневное время	33 (73,3%)	79 (84%)	112(80,5%)
	В вечернее или ночное время	12 (26,6%)	15 (16%)	27 (19,4%)
Средняя продолжительность	несколько минут	10 (22,2%)	78 (83%)	88 (63,3%)
	До 30 минут	28 (62,2%)	16 (17%)	44 (31,6%)
	Более 30 минут	7 (15,5%)	-	7 (5%)
Взаимосвязь с приемом пищи	Сразу после еды	10 (22,2%)	62 (66%)	72 (52%)
	Вне зависимости от приема пищи	7 (15,5%)	-	7 (5%)
	Спустя 1-2 часа после еды	18 (40%)	32 (34%)	50 (36%0

Примечание. Достоверности не выявлено ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,34$).

Таблица 9 – Характеристика жалобы на чувство «комка» в горле у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатель	Степень выраженности и условия возникновения	Возрастные группы		
		13-17 лет n= 67	9-12 лет n= 55	9-17 лет n= 122
Частота	эпизодически	54 (44%)	40 (72,7%)	94 (77%)
	2-3 раза в неделю	13 (19,4%)	15 (27,3%)	28 (23%)
	ежедневно	-	-	-
Интенсивность	легкая	32 (47,7%)	55 (100%)	87 (71%)
	средняя	35 (52,2%)	-	35 (28,7%)
	выраженная	-	-	-
Средняя продолжительность	несколько минут	23 (34,4%)	16 (29%)	39 (32%)
	До 30 минут	44 (65,6%)	39 (71%)	83 (68%)
	Более 30 минут	-	-	-

Продолжение таблицы 9

Показатель	Степень выраженности и условия возникновения	Возрастные группы		
		13-17 лет n= 67	9-12 лет n= 55	9-17 лет n= 122
Взаимосвязь с приемом пищи	С разу после еды	14 (21%)	8 (14,5%)	22 (18%)
	Вне зависимости от приема пищи	-	-	-
	Спустя 1-2 часа после еды	53 (79%)	47 (85,5%)	100 (82%)
Время суток	Вне зависимости от времени суток	-	-	-
	В дневное время	67 (100%)	55 (100%)	122 (100%)
	В вечернее или ночное время	-	-	-

Примечание. Достоверности не выявлено ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,33$).

У всех детей основной группы диагностированы сопутствующие заболевания гастродуоденальной зоны, из которых наиболее часто встречались клинические проявления хронического гастрита, дуоденита или гастродуоденита, а также язвенной болезни.

Среди предъявляемых жалоб одно из центральных мест занимали боли в животе, которые отмечались у детей с ГЭРБ в 100%.

В возрасте 13-17 лет болевой синдром был ярко выраженным, так 123 (52,7%) пациента предъявляли жалобы на приступообразные боли в животе, более чем 50% детей жаловались на боли натощак. Из представленных данных следует, что у детей в возрасте 9-12 лет боли были, преимущественно, ноющего характера, преобладали боли, которые беспокоили детей спустя 1-2 часа после еды (Таблица 10).

При объективном обследовании выявлены следующие изменения: отпечатки зубов по краям языка были у 114 (30%), «географический» язык у 98 (25,6%), обложенность языка отмечалась у всех больных. Выраженная болезненность при глубокой пальпации живота, присутствовала в 100%. Болезненность локализовалась в эпигастральной и пилородуоденальной областях одновременно у 47% детей двух возрастных групп. В 100 (43%) случаях в возрасте 13-17 лет и в 56

(37,5%) случаях в возрасте детей 9-12 лет болезненность при пальпации локализовалась в области правого подреберья, что является закономерным при сочетанной патологией гастродуоденальной и билиарной систем (Таблицы 10, 11).

Таблица 10 – Характеристика болевого синдрома у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от возраста

Показатели	9 -12 лет (n = 149)	13 -17 лет (n = 233)
1.Болевой синдром		
Боли, возникающие через 1-2 часа после еды	78 (52%)	112 (48%)
Боли натощак	43 (28,8%)	123 (52,7%)*
Боли, возникающие через 15-20 минут после еды	67 (45%)	82 (35%)
2. Характер болей		
Ноющие	67(45%)*	42 (18%)
Умеренной интенсивности	60 (40,3%)	68 (29%) *
Выраженная интенсивность или приступообразные	22 (14,7%)	123 (52,7%)*
3. Локализация болезненности при пальпации живота		
В эпигастральной области	95 (64%)	108 (46,3%)
В эпигастральной и пилородуоденальной областях	54 (36%)	125 (53,6%)
В области правого подреберья	56 (37,5%)	100 (43%)
По ходу толстого кишечника	44 (29,5%)	60 (25,7%)

Примечание. * – достоверность различий в частоте встречаемости клинических симптомов заболевания в разных возрастных группах ($\chi^2 = 5,5$; $p = 0,02$).

Жалобы на запор предъявляли 118 (31%) детей, частота стула в неделю не превышала 2-3 раза, из них 1 тип стула (по Бристольской шкале форм кала) выявлен

у 20 (17%) человек, 2 тип у 98 (83%). Жалобы на периодические запоры, которые чередуются с жидким стулом, предъявляли 92 (25%) детей с ГЭРБ.

Таким образом, в клинической симптоматике ГЭРБ преобладали боли в животе через 1-2 часа после еды, а также «голодные» боли у 190 (49,7%) детей. Боли в животе, возникающие через 15-20 минут после еды имели место у 125 (33%) пациентов. Характер болей, в целом, отмечен как ноющих и умеренной интенсивности; приступообразные боли преобладал в возрасте 13-17 лет.

Таблица 11 – Характеристика болевого синдрома у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатели	Группа наблюдения 9 -17 лет (n = 382)	Группа сравнения 9 -17 лет (n = 180)
1.Болевой синдром		
Поздние боли	190 (49,7%)	87 (48,3%)
Боли натощак	190 (49,7%) *	16 (8,8%)
Ранние боли	125 (33%)	93 (51,6%)
2. Характер болей		
Ноющие	107 (28,5%)	65 (36%)
Умеренной интенсивности	183 (48%)	115 (63,8%) *
Выраженная интенсивность или приступообразные	90 (23,5%)	–
3. Локализация болезненности при пальпации живота		
В эпигастральной области	203 (53%)	82 (45,5%)
В эпигастральной и пилородуоденальной областях	179 (47%)	98 (54,4%)
В области правого подреберья	156 (41%)	63 (35%)
По ходу толстого кишечника	104 (27%)	42 (23,3%)

Примечание. * – достоверность различий в частоте встречаемости клинических симптомов заболевания по отношению к группе сравнения ($\chi^2 = 5,5$; $p = 0,02$).

3.3 Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

У детей с ГЭРБ диагностирована различная степень поражения слизистой оболочки пищевода. Так, эзофагит I степени выявлен у 199 детей (52%): в 87 случаях в возрасте детей 9-12 лет, в 112 случаях в возрасте 13-17 лет; эзофагит II степени выявлен у 168 детей (44%): у 62 больных в возрасте 9-12 лет и у 106 – в возрасте 13-17 лет. Эзофагит III степени диагностирован в 12 (3,1%) случаях, IV степень у 3 человек (0,8%) (Рисунок 3).

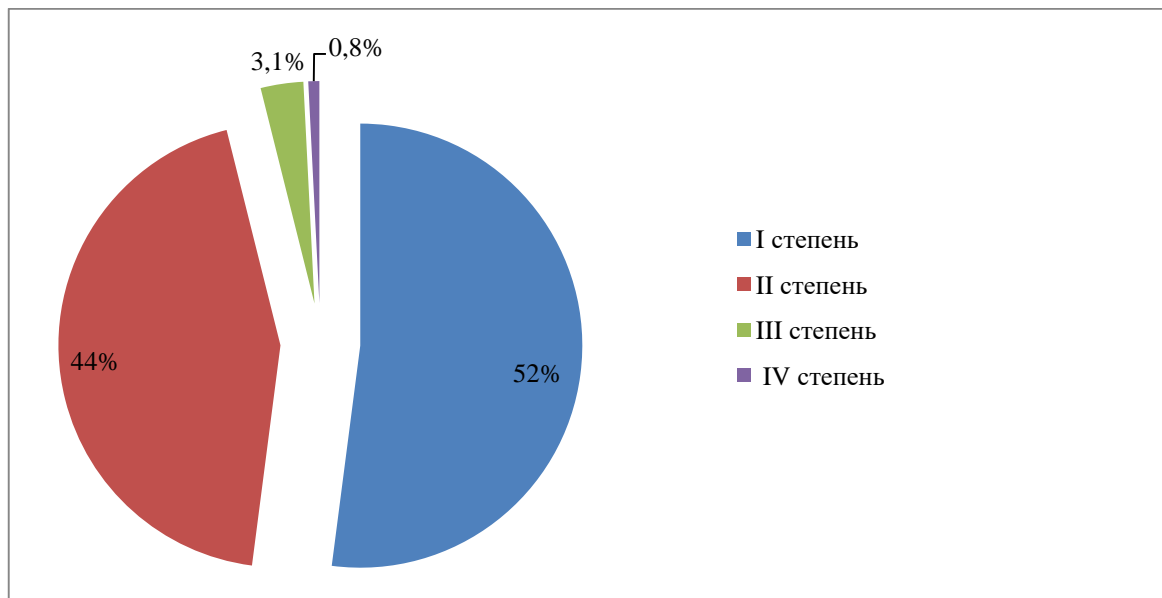


Рисунок 3 – Частота встречаемости различных степеней выраженности изменений слизистой оболочки пищевода

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% (Рисунок 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%) (Рисунок 5).

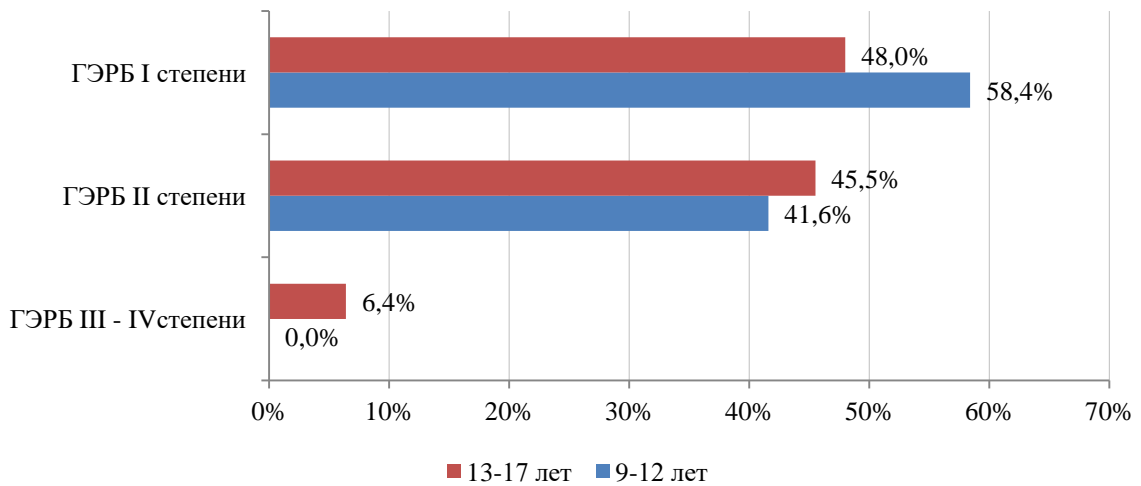


Рисунок 4 – Частота встречаемости различных степеней выраженности поражений слизистой оболочки пищевода у детей с ГЭРБ в зависимости от возраста

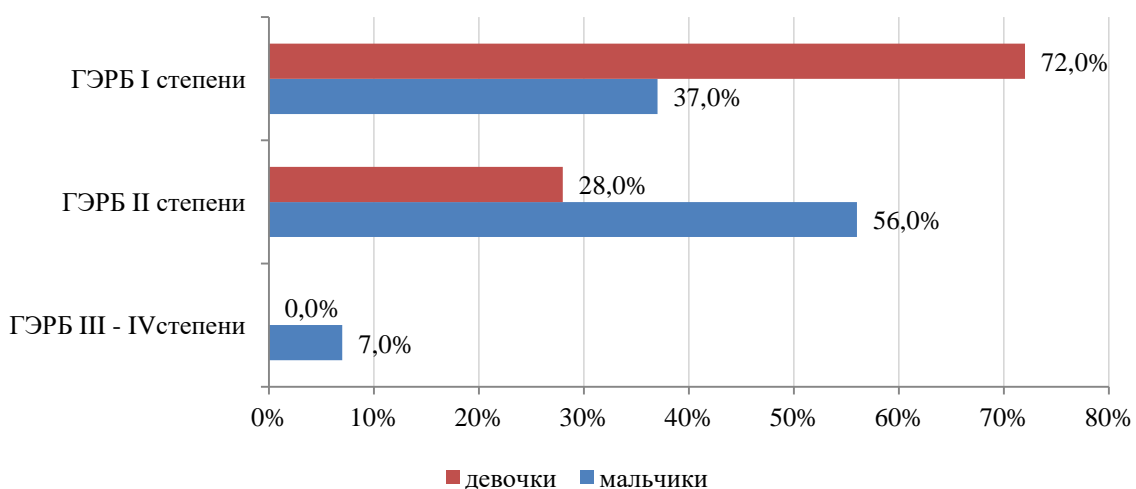


Рисунок 5 – Частота встречаемости различных степеней выраженности поражений слизистой оболочки пищевода у детей с ГЭРБ в зависимости от пола

Визуальная картина катарального эзофагита характеризовалась повышенным блеском, отеком слизистой оболочки пищевода, пятнистой гиперемией, так называемых «язычков пламени». Эрозивный эзофагит характеризовался тотальной гиперемией слизистой оболочки нижнего отдела пищевода, наличием на ее поверхности единичных или множественных эрозий от точечных до 0,2 – 0,5 см в диаметре, склонных к слиянию. У 15 детей были выявлены язвенные дефекты диаметром 0,6-0,8 см, с фибринозным налетом. Слизистая, в некоторых случаях, имела бархатистый вид, большие ригидные деформированные складки, покрытые слизью, тесно прилегающих друг к другу (Рисунки 6, 7).

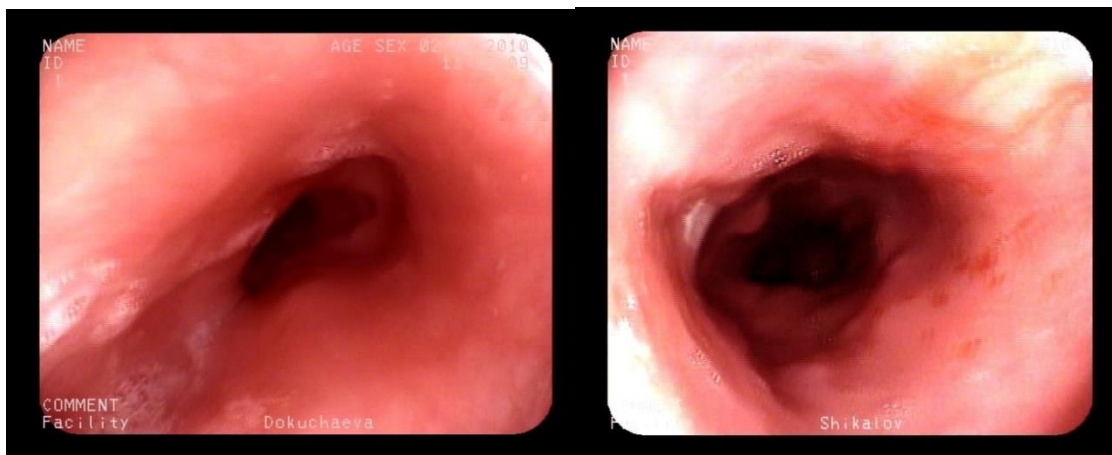


Рисунок 6 – Катаральное и эрозивное (единичные эрозии) поражение слизистой оболочки пищевода

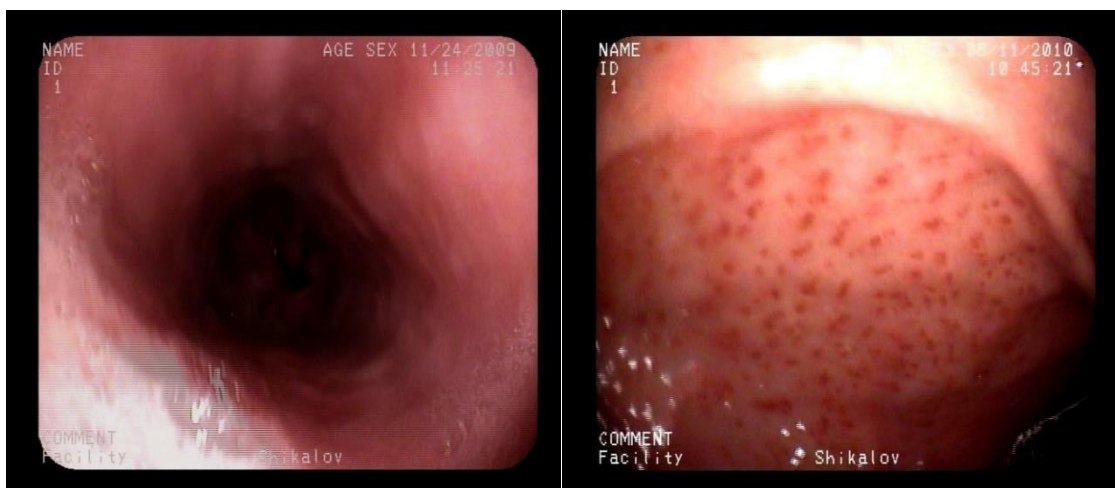


Рисунок 7 – Эрозивное (сливающиеся и множественные эрозии) поражение слизистой оболочки пищевода

Моторные нарушения характеризовались А и В степенью выраженности. Преобладала А степень у 274 (71,7%) детей, вне зависимости от характера поражения слизистой оболочки пищевода (Рисунок 8).

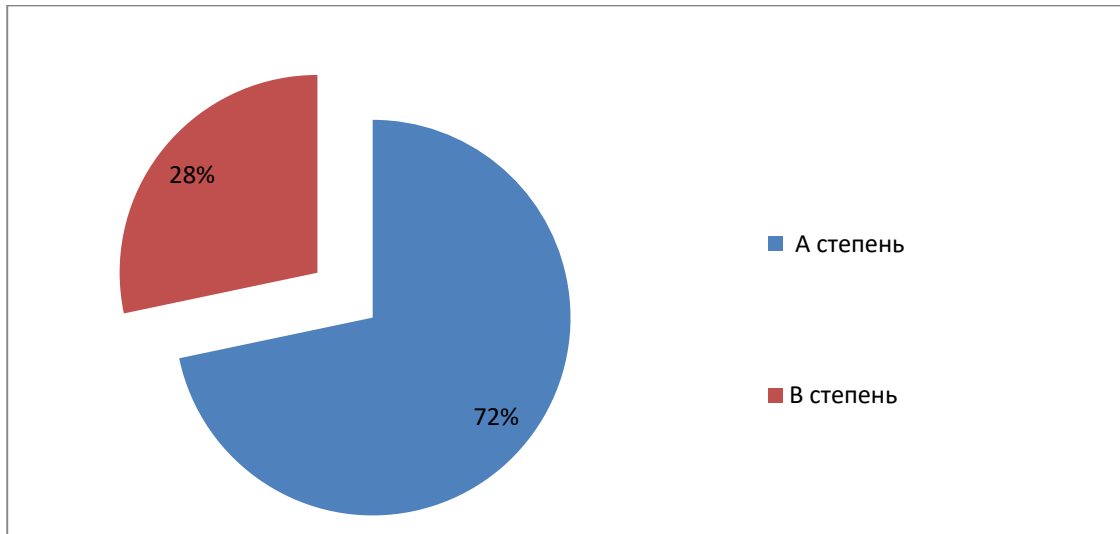


Рисунок 8 – Степень моторных нарушений при ГЭРБ

В основной группе у 172 (45%) детей выявлялись эндоскопически визуализируемые эрозивные поражения желудка и/или двенадцатиперстной кишки, которые достоверно чаще встречались в возрасте 13-17 лет. Поверхностный гастрит и/или дуоденит преобладал у детей младше 13 лет (Таблица 12).

В слизистой оболочке желудка по распространенности процесса преобладали изменения в антральном отделе – 240 (63%), поражение фундального отдела желудка было выявлено у 30 (7,8%) больных, пангастрит был выявлен у 112 человек (29,3%).

Эритматозный гастрит характеризовался диффузной или очаговой гиперемией, отеком слизистой, 147 (38%) детей имели признаки лимфофолликулярной гиперплазии слизистой оболочки желудка. Катаральный дуоденит, характеризовался также отеком слизистой, яркой гиперемией, утолщением складок слизистой двенадцатиперстной кишки. Эрозии в желудке и/или двенадцатиперстной кишке определялись единичные или множественные на фоне гипермированной слизистой оболочки.

Таблица 12 – Частота сопутствующей патологии со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Заболевание	9-12 лет (n=149)	13-17 лет (n=233)	9-17 лет (n=382)	Группа сравнения (n=180)	χ^2 p
Хронический поверхностный гастрит и/или дуоденит	107 (72%) #	135 (58)%	242 (63%)	154 (85,5%)*	$\chi^2=5,6$; p=0,02 * $\chi^2=6,0$; p=0,01#
Хронический эрозивный гастрит и/или дуоденит	42 (28%)	130 (55,8%) #	172 (45%)*	26 (14,4%)	$\chi^2=6,6$; p=0,009 * $\chi^2=7,2$; p=0,008#
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	7 (4,7%)	16 (7%)	23 (6%)	-	-
ДГР	78 (52,3%)	138 (59,2%)	216 (56,5%)*	42 (23,3%)	$\chi^2=7,4$; p=0,007 *
Недостаточность кардии	74 (49,6%)	125 (53,6%)	199 (52%)*	33 (18%)	$\chi^2=8,6$; p=0,003 *

Примечание. * – достоверность различий в частоте встречаемости сопутствующей патологии по отношению к группе сравнения; # – достоверность различий в частоте встречаемости сопутствующей патологии в разных возрастных группах.

Недостаточность кардии выявлена у 199 (52%) детей, преимущественно в возрасте 13-17 лет и характеризовалась поперечной исчерченностью продольных складок кардиального сфинктера, пролабированием слизистой оболочки желудка в просвет пищевода, невыраженных кровоизлияний в слизистой кардиального отдела желудка. ДГР был выявлен у 216 (56,5%) детей, который чаще встречался в возрасте 13-17 лет.

Дисфункция желчного пузыря встречалась у 156 (41%), характеризовалась гипомоторным типом нарушений, что также является закономерным, учитывая общие патогенетические механизмы патологии верхних отделов ЖКТ. Преобладание гипомоторного типа, со временем, может привести к дисхолии и развитию желчекаменной болезни. У 8 (2%) детей с ГЭРБ была выявлена желчнокаменная болезнь.

3.4 Вегетативная дисфункция у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Жалобы на кардиалгии предъявляли 140 (36,7%) пациентов с ГЭРБ и 34 (18,8%) группы сравнения ($\chi^2=5,6$; $p=0,02$). У обследованных детей из болезней сердца диагностирован пролапс митрального клапана, подтвержденный эхокардиографическим исследованием, только у 15 (3,4%) детей основной группы и у 3 (1,7%) детей группы сравнения.

Электрокардиография была проведена всем пациентам. При анализе ЭКГ у 86 (22,5%) детей с ГЭРБ и у 21 (11,8%) ребенка группы сравнения были выявлены нарушения ритма и проводимости ($\chi^2=8,6$; $p=0,003$). Из них у детей с ГЭРБ обнаружены миграция водителя ритма – 65%, неполная блокада правой ножки пучка Гиса – 77,5%, экстрасистолы – 37,5%, а также ритм коронарного синуса (31,4%) и атриовентрикулярная блокада первой степени (21%). Причины изменения ритма сердца, возможно, связаны с рефлекторным механизмом, а также влиянием центральной нервной системы на миокард (Таблица 13).

Таблица 13 – Изменения на ЭКГ у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатели ЭКГ	Дети с ГЭРБ (n= 86)	Группа сравнения (n= 21)
Миграция водителя ритма	56 (65%)*	6 (30%)
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	66 (77,5%)*	9 (45%)
Экстрасистолы	32 (37,5%)*	-
Ритм коронарного синуса	27 (31,4%)*	5 (25%)
Атриовентрикулярная блокада первой степени	18 (21%)*	-

Примечание. * p – достоверность с показателями в группе сравнения ($\chi^2 = 7,2$; $p = 0,008$).

Неврологическая симптоматика в виде последствий перинатального поражения ЦНС (цереброастенический, неврозоподобный синдромы) чаще

диагностирована у 118 детей с ГЭРБ (31%) и у 40 (22,3%) детей группы сравнения ($\chi^2=5,7$; $p=0,02$).

По данным индекса Кердо у 210 (55 %) детей с ГЭРБ преобладал парасимпатический тонус (Таблица 14).

Таблица 14 – Вегетативный статус у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью по данным индекса Кердо

Вегетативный статус	Дети с ГЭРБ (n= 382)	Группа сравнения (n= 180)
Симпатический тонус	115 (30%)	63 (35)%
Парасимпатический тонус	210 (55%)*	36 (20%)
Эутония	57 (15%)	81 (45%)*

Примечание. * – достоверность по отношению к показателями в группе сравнения сравнения ($\chi^2=8,7$; $p=0,003$).

72 детям проводилась ЭЭГ и РЭГ, которые позволили подтвердить неспецифические изменения в ЦНС и косвенно оценить вегетативный тонус (Таблица 15).

Таблица 15 – Некоторые показатели по данным ЭЭГ и РЭГ

Показатели ЭЭГ	Дети с ГЭРБ (n= 72)	Дети гр. сравнения (n =21)	Показатели РЭГ	Дети с ГЭРБ (n =72)	Дети гр. сравнения (n =21)
Высокоамплитудная ЭЭГ	66 (92%)*	12 (55%)	Нарушение кровенаполнения в бассейне сонной артерии	57 (79%) #	8 (38%)
Неустойчивость амплитуды ЭЭГ	64 (89%)*	4 (18%)	Признаки сосудистой дистонии	68 (95%) #	7 (31%)
При гипервентиляции и асимметрия волн	49 (67%)*	7 (35%)	Косвенные признаки венозного застоя	36 (49%) #	3 (12%)

Примечание. * – достоверность по отношению к показателям группы сравнения ($\chi^2 = 7,0$; $p = 0,008$); # – достоверность по отношению к показателям группы сравнения ($\chi^2 = 9,2$; $p = 0,002$).

Косвенные признаки ваготонии по данным ЭКГ, также преобладали у детей с ГЭРБ (Таблица 16).

Таблица 16 – Косвенные признаки ваготонии по данным ЭКГ

Показатели ЭКГ	Дети в возрасте 9-12 лет		Дети в возрасте 13-17 лет		χ^2 p
	Группа сравнения (n=83)	Дети с ГЭРБ (n=149)	Группа сравнения (n=97)	Дети с ГЭРБ (n=233)	
Синусовая брадикардия	13 (15,6%)	49 (33%) *	20 (20,6%)	206 (88,4%)**	$\chi^2=5,5$; p=0,02* $\chi^2=7,4$; p=0,007**
Удлинение интервала «Р - Q»	7 (8,4%)	31 (21%) *	15 (15,4%)	160 (68,6%)**	$\chi^2=6,6$; p=0,009* $\chi^2=7,0$; p=0,008**
Признаки ранней реполяризации желудочков	-	25 (16,7%)	26 (26,8%)	188 (80,6%)**	$\chi^2=6,5$; p=0,009**

Примечание. * – достоверность по отношению к показателями в группе сравнения в возрасте 9-12 лет; ** – достоверность по отношению к показателями в группе сравнения в возрасте 13-17 лет.

Со стороны дыхательной системы можно отметить, что небольшое количество детей с ГЭРБ (26 человек – 6,8%) находились под наблюдением пульмонолога с диагнозом бронхиальной астмы, которая была вне обострения.

3.5 Морфологическая характеристика слизистой оболочки эзофагогастрального комплекса у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода характеризовалась гиперплазией клеток базального слоя эпителия, расширением межклеточных

пространств. Эпителиальные клетки находились в разной степени выраженности дистрофического процесса: в части препаратов имелись 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 (Таблица 17, Приложение А).

Таблица 17 – Гистоморфологическая характеристика слизистой оболочки пищевода и антрального отдела желудка

Показатели	Пищевод n= 25	Желудок n= 25
1. Воспаление		
- слабое	3 (12%)	2 (8%)
- умеренное	4 (16%)	15 (60%)
- тяжелое	18 (72%)	8 (32%)
2. Морфологически измененные эпителиоциты		
-вакуолизация цитоплазмы	21 (84%)	15 (60%)
- гиперхромия ядер	16 (64%)	18 (72%)
3. Лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой		
-лимфоцитарная	22 (88%)	22 (63%)
-нейтрофильная	10 (28,6%)	7 (20%)
- плазмоциты	–	4 (16%)
4. Метаплазия желудочного типа	3 (12%)	–
5. Гиперфункция желез	–	20 (80%)

Морфологически покровно-железистый эпителий слизистой оболочки желудка при окраске ШИК–методом характеризовался проявлением секреторной и синтетической активности эпителиоцитов, что проявлялось высокой степенью накопления слизи в цитоплазме и полости желудка. Собственная пластинка слизистой выглядела отеочной с повышенным кровенаполнением и выраженной лейкоцитарной инфильтрацией (были видны лимфоциты, моноциты, макрофаги,

большое количество плазмочитов, диффузно рассеянные нейтрофилы в межклеточном веществе рыхлой волокнистой соединительной ткани). Капилляры были расширены, некоторые из них полнокровны. Пилорические железы имели признаки повышенной секреторной активности.

Таким образом, выраженный воспалительный процесс в слизистой оболочке пищевода был выявлен, как у детей с эрозивным эзофагитом – 10 (55%), так и у детей с катаральным эзофагитом – 8 (44%). У 3 детей (12%) с катаральным эзофагитом обнаружена метаплазия желудочного (пилорического) типа.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, дети с ГЭРБ имели разнообразную клиническую симптоматику, которая зависела от возраста, степени поражения пищевода и гастродуоденальной зоны, наличия моторных нарушений. Преобладали верхний диспепсический и болевой синдромы. Из внепищеводных проявлений заболевания выявлена заинтересованность сердечно-сосудистой системы. Был установлен дисбаланс в вегетативной регуляции в зависимости от возраста: преобладание симпатикотонии у детей 9-12 лет и ваготонии у детей 13-17 лет. ГЭРБ не является изолированной патологией в детском возрасте. Поражение гастродуоденальной зоны неизбежно, так как имеются общие патогенетические механизмы развития хронического гастродуоденита, язвенной болезни и патологии желчевыводящей системы. Что является первичным, при уже сформировавшейся патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта – вопрос остается открытым. ГЭРБ может способствовать развитию воспалительных, эрозивно-язвенных процессов в гастродуоденальной зоне. В то же время, патологический процесс в желудке и двенадцатиперстной кишке, в последующем, может способствовать возникновению ГЭРБ [109, 241]. В проведенном исследовании, установлено несоответствие между выраженностью морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода и эндоскопически визуализируемыми проявлениями ГЭРБ у детей.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

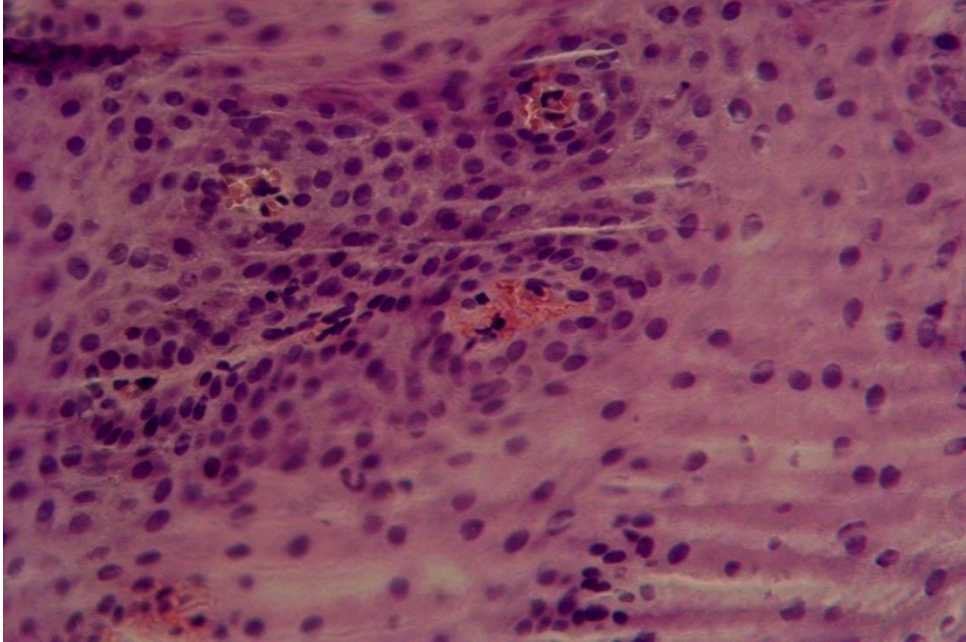
Морфологические варианты эзофагита при гастроэзофагеальной рефлюксной
болезни

Рисунок А.1. – Морфологический вариант эзофагита при ГЭРБ: многослойный плоский эпителий, активный воспалительный ответ, базальный слой с набухшими клетками, мононуклеарная инфильтрация (окраска геметоксилином и эозином, увеличение x 200)

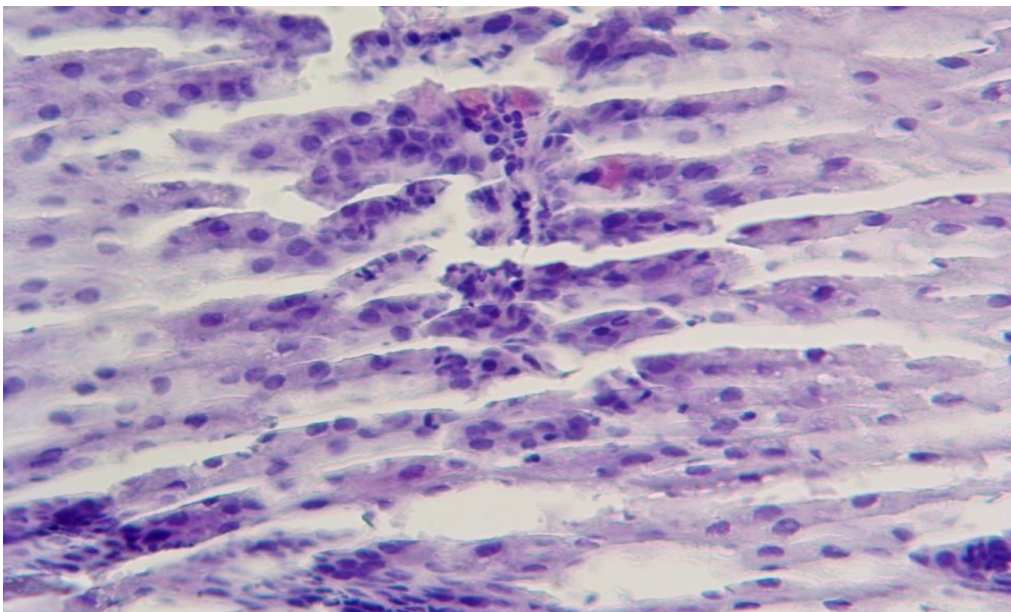


Рисунок А.2. – Морфологический вариант эзофагита при ГЭРБ: эпителий многослойный плоский, вакуолизация цитоплазмы, набухание ядер, умеренный воспалительный ответ (окраска геметоксилином и эозином, увеличение x 100)

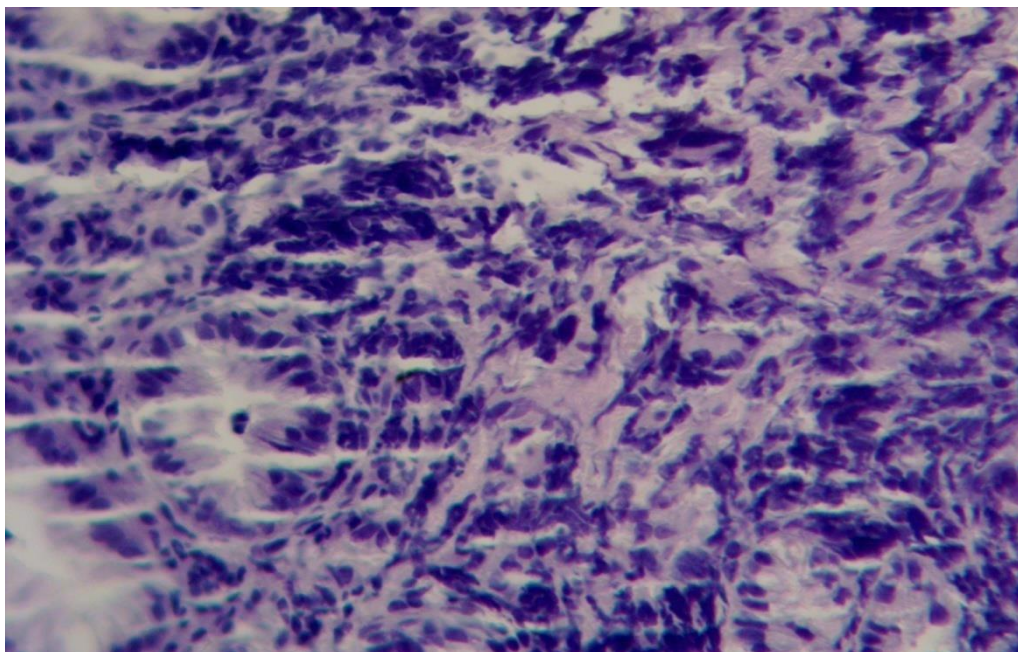


Рисунок А.3. – Морфологический вариант эзофагита при ГЭРБ: многослойный плоский эпителий, очень активный воспалительный ответ с мононуклеарной инфильтрацией, гиперхромия ядер (окраска геметоксилином и эозином, увеличение x 100)

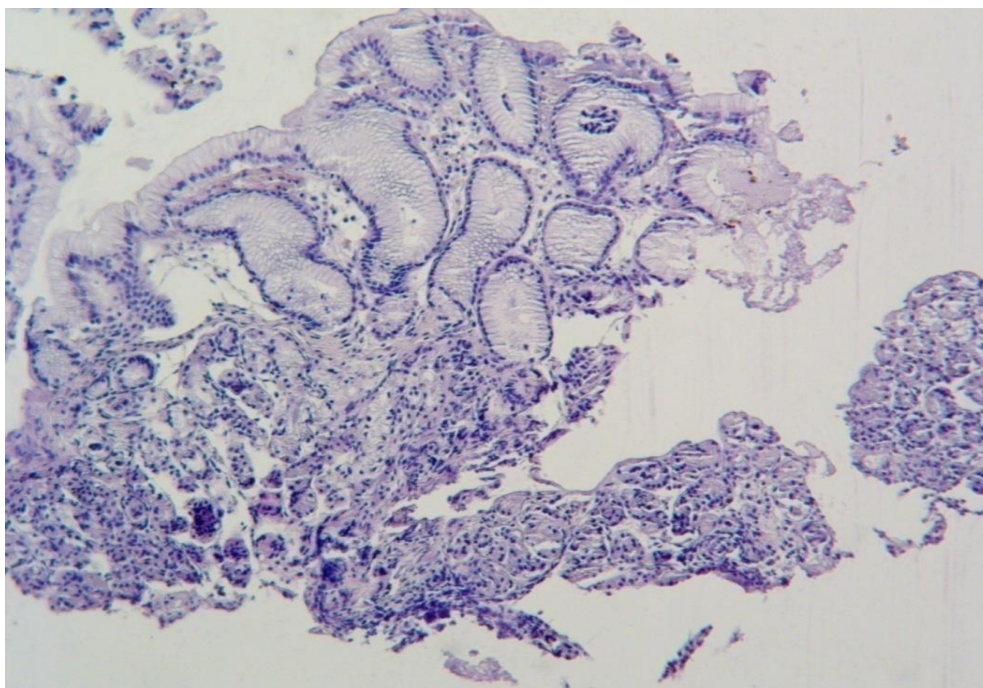


Рисунок А.4. – Морфологический вариант эзофагита при ГЭРБ: метаплазия по желудочному типу (железы пилорического типа), инфильтрация клетками мононуклеарного ряда (окраска геметоксилином и эозином, увеличение x 40)

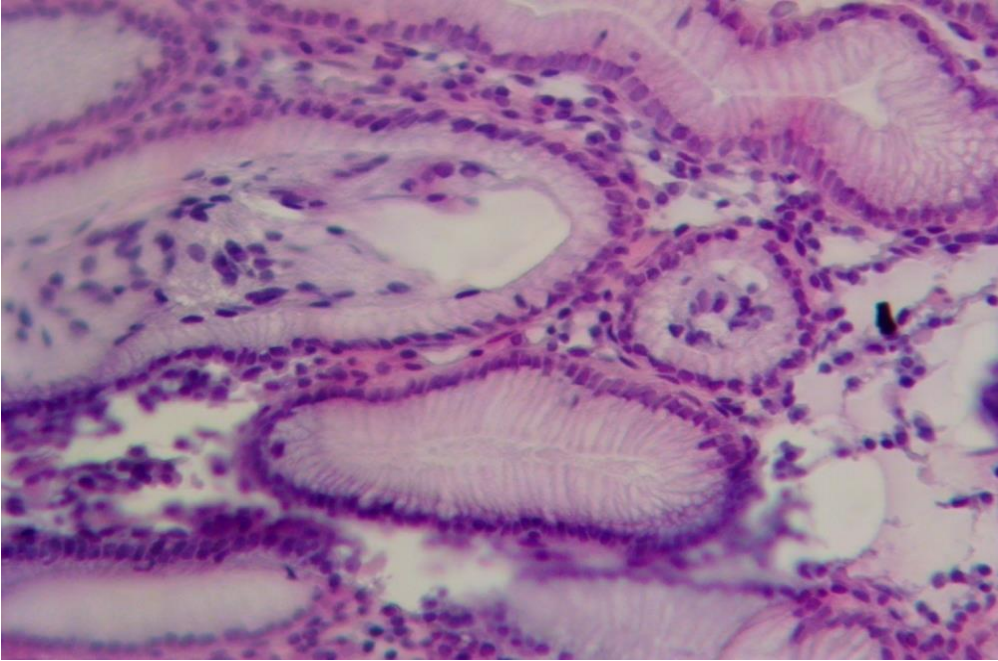


Рисунок А.5. – Морфологический вариант эзофагита при ГЭРБ: метаплазия по желудочному типу, выраженные пролиферативные процессы, частичная десквамация эпителия (окраска геметоксилином и эозином, увеличение x 200)

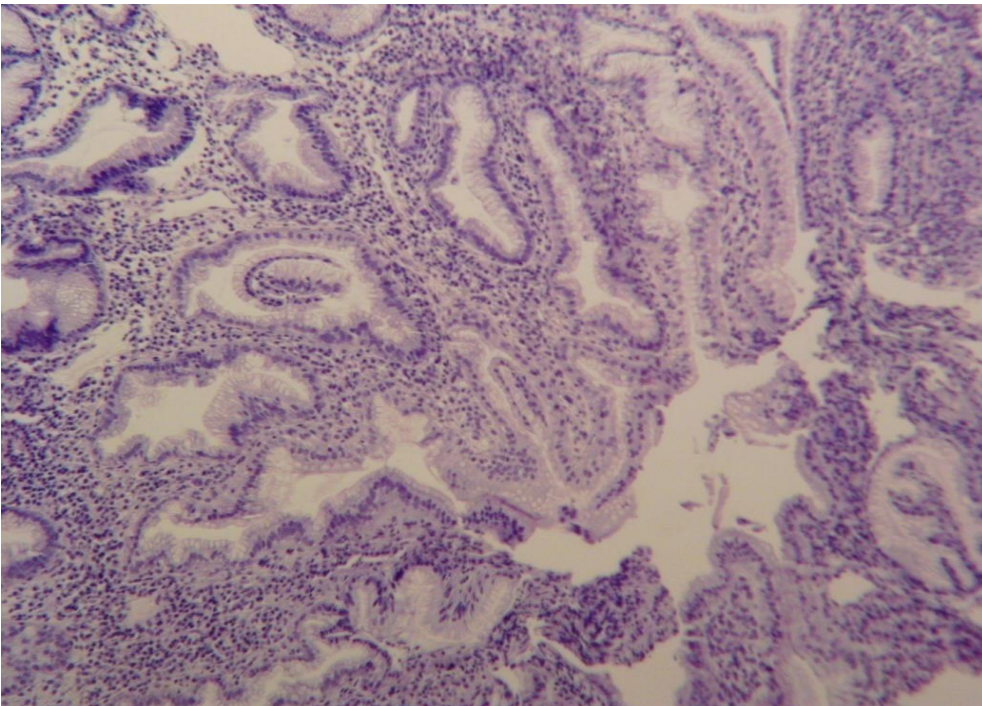


Рисунок А.6. – Морфологический вариант эзофагита при ГЭРБ: типичная метаплазия по желудочному типу, выраженный воспалительные изменения с мононуклеарной инфильтрацией (окраска геметоксилином и эозином, увеличение x 100)

Глава 4 МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

4.1 Моторно-эвакуаторная функция желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от возраста детей

Данные электрогастрографии у всех детей в возрасте 9-12 лет с ГЭРБ демонстрировали тахигастрию (Рисунок 9), тогда как у 26 (68%) детей в возрасте 13-17 лет частота волн соответствовала брадигастрии (Рисунок 10). У тех же 26 человек 13-17 лет, наряду с брадигастрией, на электрогастрограмме (ЭГГ) выявлен гипокинетический тип ЭГГ, в то же время, у всех пациентов 9-12 лет амплитуда волн соответствовала гиперкинетическому типу ЭГГ (Таблица 18).

Таблица 18 – Результаты исследования моторно-эвакуаторной функции желудка у детей разного возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатели ЭГГ	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.



Рисунок 9 – Тахигастрия и гиперкинетический тип ЭГГ (пациент Б., 9 лет), диагноз: ГЭРБ I степени

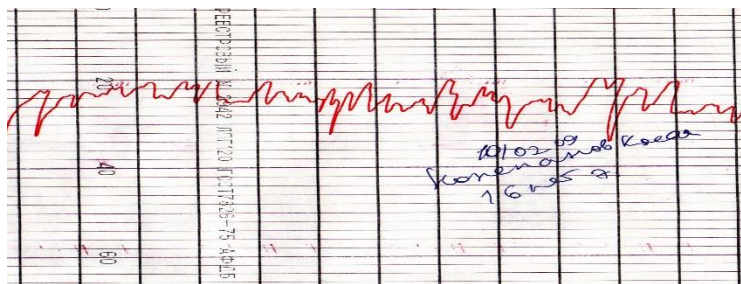


Рисунок 10 – Брадикастрия и гипокинетический тип ЭГГ (пациент К., 16 лет),
диагноз: ГЭРБ II степени

Представленные результаты свидетельствуют о том, что в 13-17 лет у 12 детей (32%) отмечены нерегулярные сокращения желудка: сочетание гипокинетических сокращений и брадикастрии с последующим переходом к гиперкинетическому типу ЭГГ и тахикастрии (Рисунок 11). У всех детей контрольной группы частота сокращений желудка соответствовала нормогастрии, амплитуда соответствовала нормокинетическому типу ЭГГ (Рисунок 12).



Рисунок 11 – Смешанный тип ЭГГ (пациент П., 17 лет), диагноз: ГЭРБ I степени

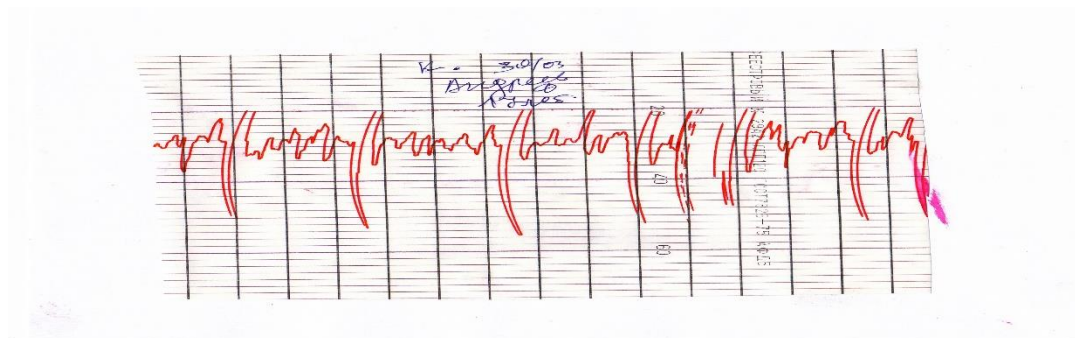


Рисунок 12 – Нормальный тип ЭГГ (пациент А., 17 лет)

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 (Рисунок 13) и 0,71 (Рисунок 14), это определяет качество модели, как отличное и хорошее соответственно.

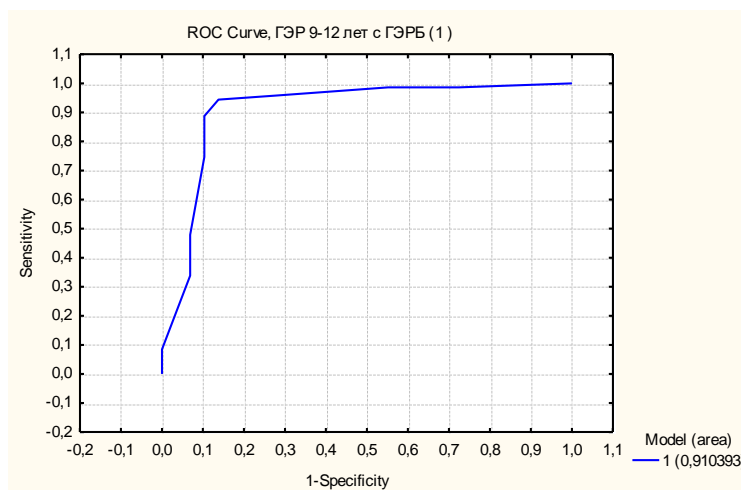


Рисунок 13 – ROC кривая взаимосвязи амплитуды волн желудочных сокращений и наличия гастроэзофагеального рефлюкса у детей 9-12 лет

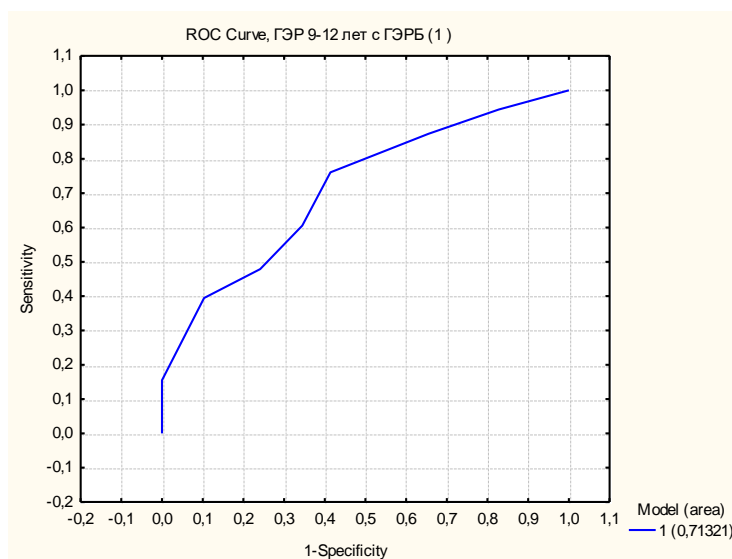


Рисунок 14 – ROC кривая взаимосвязи частоты волн желудочных сокращений и наличия гастроэзофагеального рефлюкса у детей 9-12 лет

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 (Рисунок 15), площадь под ROC кривой, где представлена частота сокращений желудка – 0,86 (Рисунок 16), качество модели, соответственно отличное и очень хорошее.

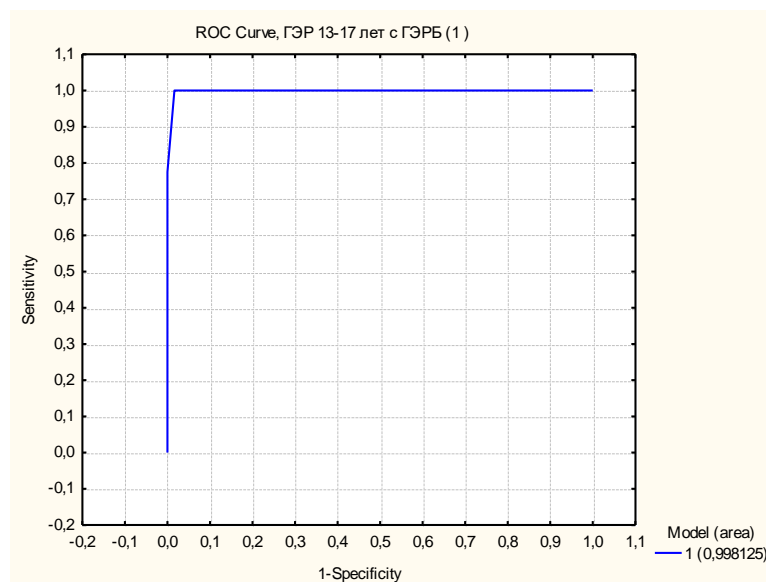


Рисунок 15 – ROC кривая взаимосвязи амплитуды волн желудочных сокращений и наличия гастроэзофагеального рефлюкса у детей 13-17 лет

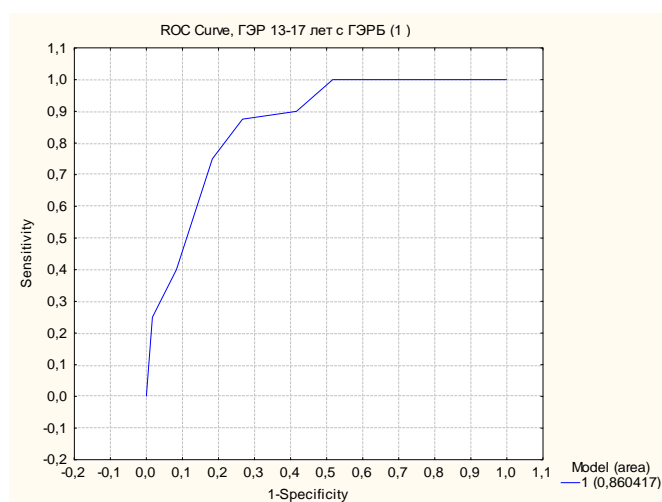


Рисунок 16 – ROC кривая взаимосвязи частоты волн желудочных сокращений и наличия гастроэзофагеального рефлюкса у детей 13-17 лет

В одной трети случаев у детей 13-17 лет двигательная функция желудка имела неустойчивый характер, давая предпосылки возникновения, как активных гастроэзофагеальных рефлюксов, так и рефлюксов вследствие застойных явлений в желудке.

Результаты электрогастрографии после приёма пищи у детей основной группы вне зависимости от возраста показали, что у 18 детей (69%) имел место гиперкинетический тип ЭГГ, у 8 детей (30%) регистрировались нерегулярные сокращения желудка – гиперкинетический тип с переходом в гипокинетический тип. Результаты количества сокращений желудка у детей с ГЭРБ показали, что у 20 человек (77%) установлена тахигастрия, у 6 детей (23%) – нормогастрия.

Гиперкинетический тип ЭГГ и тахигастрия, выявленные в основной группе, как у детей 9-12 лет, так и у детей 13-17 лет, после приема пищи, не изменялись в течение всего времени исследования. В контрольной группе после приема пищи выявлен гиперкинетический тип ЭГГ и нормогастрия, причем спустя 7-10 минут амплитуда волн электрогастрограммы постепенно снижалась (Таблица 19, Рисунок 17).

Таблица 19 – Постпрандиальное исследование моторно-эвакуаторной функции желудка у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатели	Дети в возрасте 9-12 лет		Дети в возрасте 13-17 лет	
	Контрольная группа (n= 6)	Дети с ГЭРБ (n= 12)	Контрольная группа (n= 8)	Дети с ГЭРБ (n= 14)
Частота волн, цикл/минуту	3,6±0,9	7,4±3,1*	4,1±1,1	6,2±1,3*
Амплитуда волн, мм	56,8±12,4	61,4±17,2	48,5±9,8	58,8±10,5
Длительность изменений на ЭГГ, минуты	7,6±1,5	14,4±3,6*	9,5±2,4	17,8±5,4*

Примечание. * $p < 0,05$ – при сравнении с показателями пациентов контрольной группы.

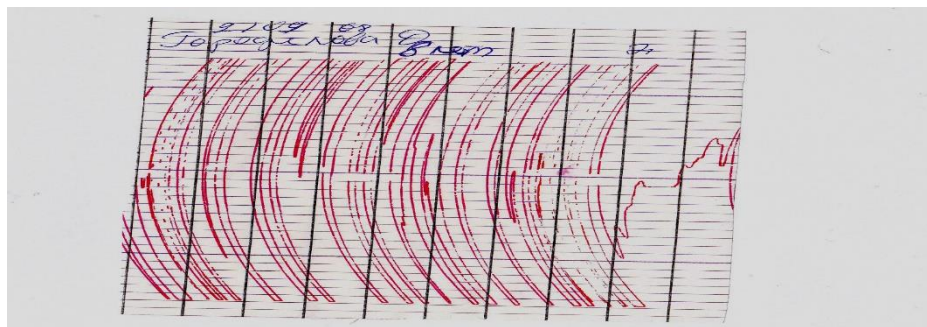


Рисунок 17 – Постпрандиальная ЭГГ (пациент К., 8 лет), диагноз: ГЭРБ II степени

4.2 Взаимосвязь нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка и вегетативного статуса

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 20).

Таблица 20 – Вегетативный статус 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
Эутония	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 подтверждали наличие признаков «ваготонии» у детей 13-17 лет с ГЭРБ (Таблица 21).

Таблица 21 – Электрокардиографические признаки парасимпатикотонии в разные возрастные периоды у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

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=0,09 # $\chi^2 = 5,6$; 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 подтверждается ROC анализом и значением площади под ROC кривой - 0,839, при которой качество модели характеризуется, как очень хорошее (Рисунок 18). Напротив, в возрасте 13-17 лет доминирования «ваготонии» сопровождается

другим типом сокращения желудка при ГЭРБ. Данные ROC анализа подтверждают это: площадь под ROC кривой соответствует 0,928, качество модели – отличное (Рисунок 19).

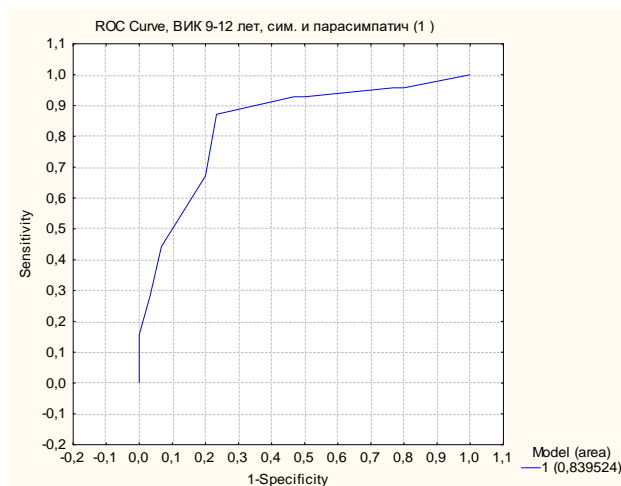


Рисунок 18 – ROC кривая взаимосвязи частоты волн желудочных сокращений с вегетативным статусом у детей с ГЭРБ в возрасте 9-12 лет

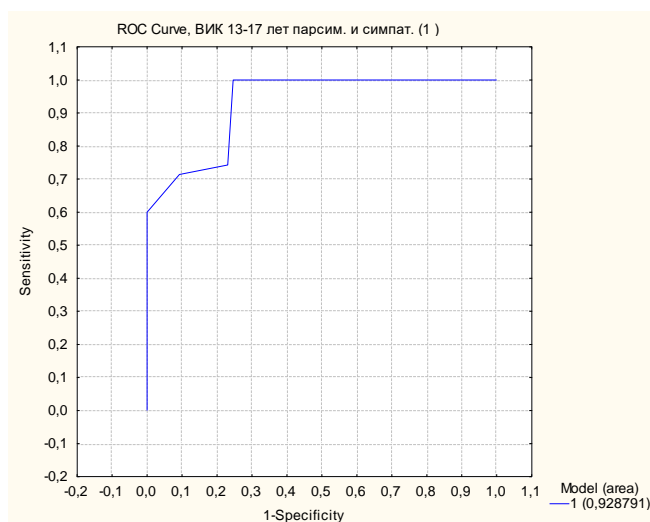


Рисунок 19 – ROC кривая взаимосвязи частоты волн желудочных сокращений с вегетативным статусом у детей с ГЭРБ в возрасте 13-17 лет

Результаты площади ROC анализа в контрольной группе статистически были не информативны (Рисунки 20, 21).

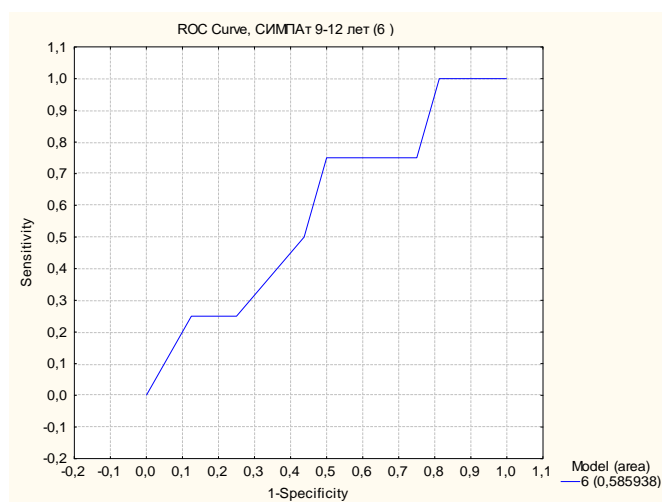


Рисунок 20 – ROC кривая взаимосвязи частоты волн желудочных сокращений с вегетативным статусом у детей контрольной группы в возрасте 9-12 лет

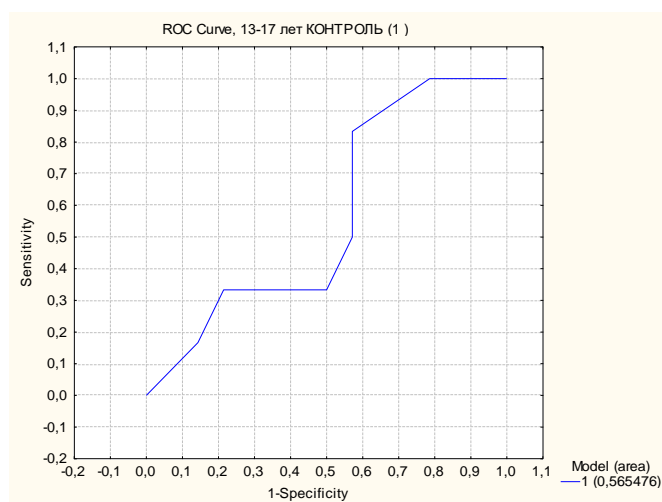


Рисунок 21 – ROC кривая взаимосвязи частоты волн желудочных сокращений с вегетативным статусом у детей контрольной группы в возрасте 13-17 лет

РЕЗЮМЕ

Полученные результаты электрогастрографии свидетельствуют, что у детей 9-12 лет заболевание развивается вследствие высокоамплитудных и частых сокращений желудка, а в возрасте 13-17 лет вследствие редких и низкоамплитудных сокращений желудка. Постпрандиальное исследование у детей с ГЭРБ показало результат в виде длительных по времени, гиперкинетических сокращений желудка.

Выявленные нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка показали, что независимо от вида нарушения, формируется основа для развития ГЭРБ. При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей клинические проявления заболевания во многом зависят от состояния вегетативной нервной системы и, как следствие, характера нарушений моторной функции желудка.

Так, результаты исследования продемонстрировали, что у детей с ГЭРБ в возрасте 9-12 лет преобладание симпатического влияния вегетативной нервной системы способствует тахигастрии и преимущественно гиперкинетическому типу ЭГГ, в возрасте 13-17 лет доминирование парасимпатического влияния связано с брадикастрией и гипокинетическим типом ЭГГ.

**Глава 5 ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И
СЛИЗЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА.
ЗНАЧЕНИЕ КИСЛОТНОСТИ СРЕДЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ**

**5.1 Патогенетическая роль метаболитов коллагена и протеогликанов при
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей**

Результаты исследования содержания свободного гидроксипролина (СГОП), пептидосвязанного гидроксипролина (ПСГОП), гликозаминогликанов (ГАГ) и α -маннозидазы в желудочном соке представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Результаты исследований метаболитов коллагена и протеогликанов у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в желудочном соке

Показатели	Основная группа (n= 6 2)	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.

Полученные результаты свидетельствуют, что при ГЭРБ нарушена структурная целостность соединительной ткани пищевода и желудка. Выявленные концентрации ГАГ и фермента α -маннозидазы в желудочном соке, который способствует распаду самих ГАГ, свидетельствует о выраженности деструктуризации соединительной ткани пищевода и желудка у детей с ГЭРБ (индекс корреляции Спирмена 0,82 при $p < 0,05$). Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка приводят к забросу содержимого его и двенадцатиперстной кишки в пищевод, вызывая повреждения слизистой оболочки с последующим

распадом коллагена в слизистой оболочке пищевода.

Активность воспалительного процесса в слизистой оболочки желудка с последующим распадом соединительной ткани поддерживает инфицированность *H. pylori*. Антигены *H. pylori*, вызывают повреждение поверхностного эпителия, проникают в собственную пластинку слизистой оболочки. Это влечет за собой иммунную реакцию против *H. pylori*, но разрушает она не микроорганизм, а ткань [8, 41, 432].

Диагностически значимый титр антител у детей с ГЭРБ, при изучении инфицированности *H. pylori*, 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 достаточную зависимость между уровнем концентрации α -маннозидазы и СГОП в желудочном соке и диагностическим титром АТ к *H. pylori* (Рисунки 22, 23).

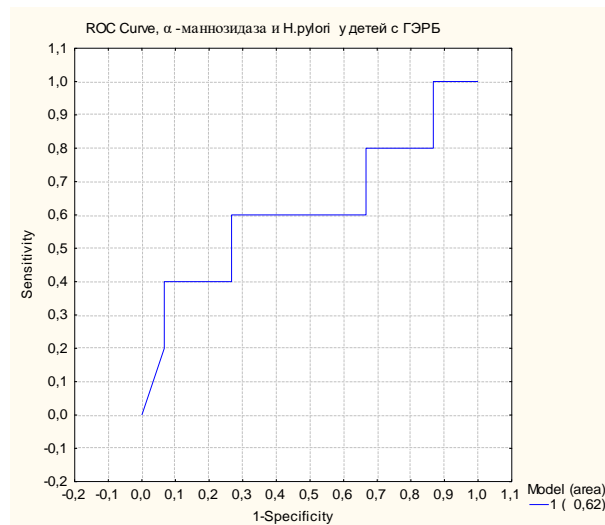


Рисунок 22 – ROC кривая взаимосвязи концентрации α -маннозидазы в желудочном соке и диагностического титра АТ к *H. pylori* у детей с ГЭРБ

Площадь под ROC кривой составила 0,62, что определяет качество модели, как среднее.

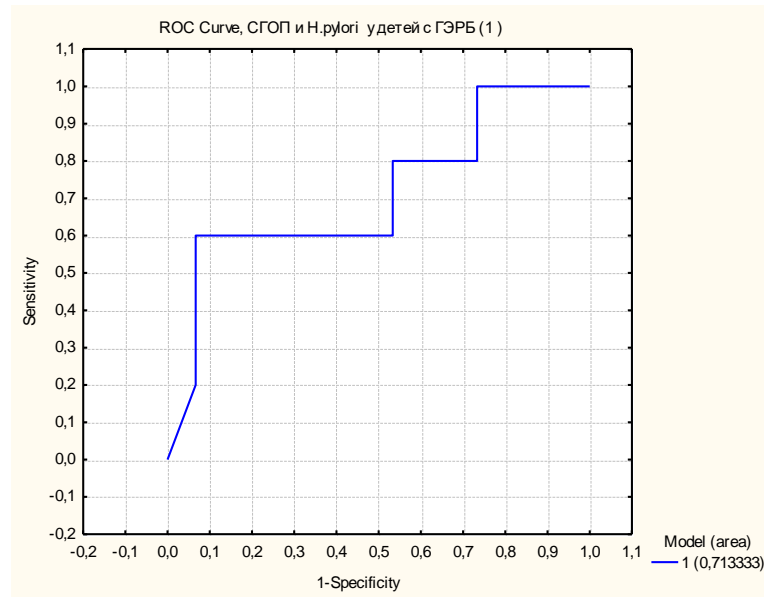


Рисунок 23 – ROC кривая взаимосвязи концентрации СГОП в желудочном соке и диагностического титра АТ к *H. pylori* у детей с ГЭРБ

Площадь под ROC кривой составила 0,71, что определяет качество модели, как хорошее.

Также, проведенный ROC анализ выявил зависимость между уровнем концентрации ПСГОП в желудочном соке и диагностическим титром АТ к *H. pylori* (Рисунок 24). Площадь под ROC кривой составила 0,66, что определяет качество модели, как среднее.

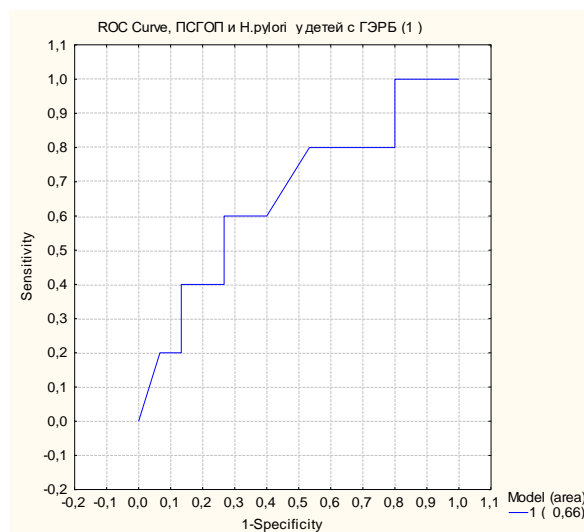


Рисунок 24 – ROC кривая взаимосвязи концентрации ПСГОП в желудочном соке и диагностического титра к *H. pylori* у детей с ГЭРБ

Не обнаружено зависимости между уровнем концентрации ГАГ в желудочном соке и диагностическим титром АТ к *H. pylori* (Рисунок 25). Площадь под ROC кривой составила 0,54, что определяет качество модели, как неудовлетворительное.

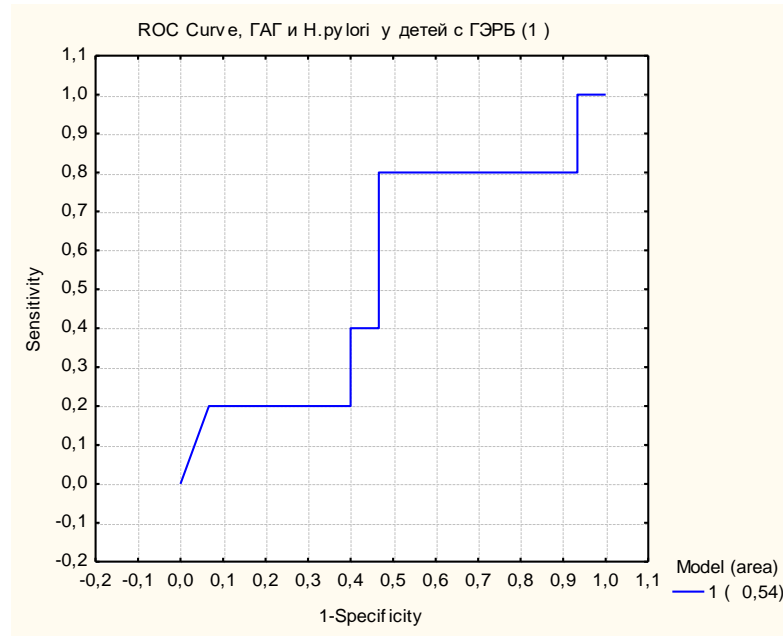


Рисунок 25 – ROC кривая взаимосвязи концентрации ГАГ в желудочном соке и диагностического титра к *H. pylori* у детей с ГЭРБ

Несостоятельность соединительной ткани у детей с ГЭРБ вызывает изменения в различных органах и системах. У 24 (38,7%) мальчиков 13-17 лет были выявлены не дифференцированные дисплазии соединительной ткани. Пациенты имели физическое развития выше среднего, были астенического телосложения. У 18 (75,0%) детей диагностирован сколиоз позвоночника, у 15 (62,5%) диагностирован пролапс митрального клапана, в 9 (37,5%) случаях кожа пациентов была тонкой и избыточно растяжимой. В группе контроля пролапс митрального клапана диагностирован у 3 детей (9,4%) ($\chi^2 = 11,7$, $p = 0,0006$), астеническое телосложение отмечалось у 6 (18,7%) ($\chi^2 = 8,3$, $p = 0,032$), сколиоз позвоночника – у 7 больных (22%) ($\chi^2 = 10,4$, $p = 0,001$).

Таким образом, у детей с ГЭРБ, выявленные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, косвенно

подтверждают изначальное присутствие в желудочно-кишечном тракте морфологических и структурных изменений соединительной ткани.

5.2 Протективный потенциал слизистой оболочки желудка у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Исследование содержания свободных сиаловых кислот (ССК), олигосвязанных сиаловых кислот (ОССК), связанной с белком фукозы (СБФ), белоксвязанных сиаловых кислот (БССК) в желудочном соке, – показало, что имеет место высокое содержание ССК, ОССК, СБФ по сравнению с показателями у детей контрольной группы. БССК, обладающие протективным свойством, у детей с ГЭРБ были снижены (Таблица 23).

Таблица 23 – Показатели фракций сиаловых кислот и фукозы у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в желудочном соке

Показатели	Основная группа (n= 62)	Контрольная группа (n= 32)	p
ССК (мг / л)	45,3±2,8	36,5±4,2	p < 0,05
ОССК (мг / л)	81,9±8,9	56,7±5,3	p < 0,01
СБФ (мг / л)	357,3±27,8	269,6±22,5	p < 0,05
БССК (мг / л)	271,6±26,1	326,2±32,7	p < 0,05

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

Полученные данные свидетельствуют об отщеплении сиаловых кислот от гликопротеинов и гликолипидов, следствием чего является накопление продуктов распада слизи в желудочном соке. Слизистая оболочка желудка испытывает дефицит протективного потенциала. Снижение вязкости слизи, уменьшение устойчивости ее к действию протеолитических ферментов происходит вследствие разрыва структурных связей слизи за счет отщепления сиаловых кислот.

Результаты оценки роли диетических погрешностей на формирование ГЭРБ у детей представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Характер питания детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Характер питания	Основная группа (n=62)	Контрольная группа (n=32)	p
Нерегулярное питание	62 (100%)	32 (100%)	-
Употребление «fast - food», высококалорийной пищи	55 (88,7%)	10 (31,3%)	$\chi^2=10,4$; p=0,001
Длительный промежуток между приемами пищи и большой разовый объем пищи	43 (69,4%)	7 (21,8%)	$\chi^2=7,6$; p=0,007
«Заедание стресса»	35 (56,5%)	6 (18,7%)	$\chi^2=8,6$; p=0,003

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

Достоверно чаще дети с ГЭРБ употребляли большой разовый объем пищи, высококалорийную пищу, «fast - food», а также имели привычку «заедать стресс».

5.3 Роль уровня кислотности среды пищевода и желудка в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Показатели pH в различных отделах верхнего отдела пищеварительного тракта при ГЭРБ и у пациентов контрольной группы представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Показатели рН в различных отделах верхнего отдела пищеварительного тракта

Отдел ЖКТ	Показатели рН		р
	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 ± 0,05 6	1,82 ± 0,1 2	<0,01
Свод желудка	1,4 1 ± 0,062	1,72 ± 0,1 2	<0,05
Тело желудка задняя стенка	1,2 3 ± 0,05	1,56 ± 0,1 2	<0,05
Тело желудка передняя стенка	1,12 ± 0,062	1,4 2 ± 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, р – достоверность различий по отношению к показателям пациентов контрольной группы.

Из представленных данных следует, выявленное гиперацидное состояние у детей с ГЭРБ, особенно в пищеводе, «озерце» желудка и теле желудка.

Установлено, что 33 (39,8%) ребенка с ГЭРБ имели высоко-кислый уровень рН в пищеводе (рН <2); у 40 (48,2%) детей рН соответствовал кислому значению – от 2,1 до 2,9; у 10 (12%) человек кислотность в пищеводе имела слабокислые значения – от 3,0 до 6,0.

В контрольной группе чаще выявлялась слабокислая среда – у 42 (54,5%) человек ($\chi^2=10,3$; $p=0,001$), у 22 (28,6%) ($\chi^2=10,3$; $p=0,001$) – кислая и только у 13 (16,8%) ($\chi^2=12,3$; $p=0,0003$) детей – высоко-кислый уровень рН.

Диапазон колебаний кислотности в области щелочного рН у детей с ГЭРБ выражен менее значительно, чем у детей контрольной группы (Рисунки 26, 27).

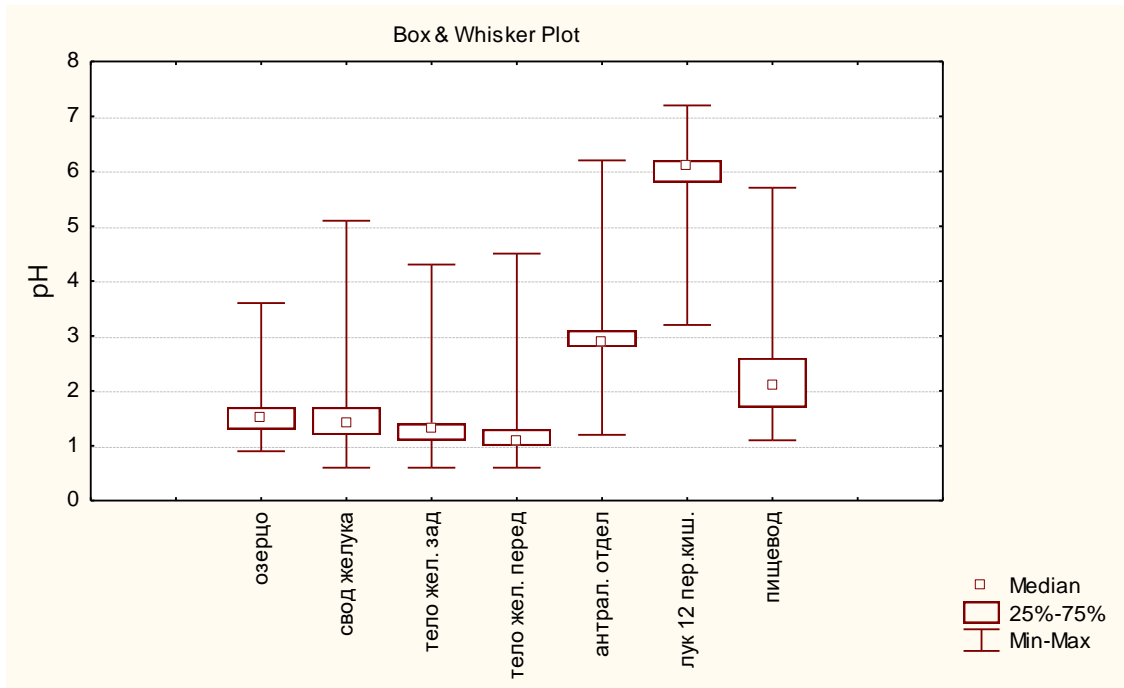


Рисунок 26 – Диапазон колебаний показателей кислотности у детей с гастрэзофагеальной рефлюксной болезнью

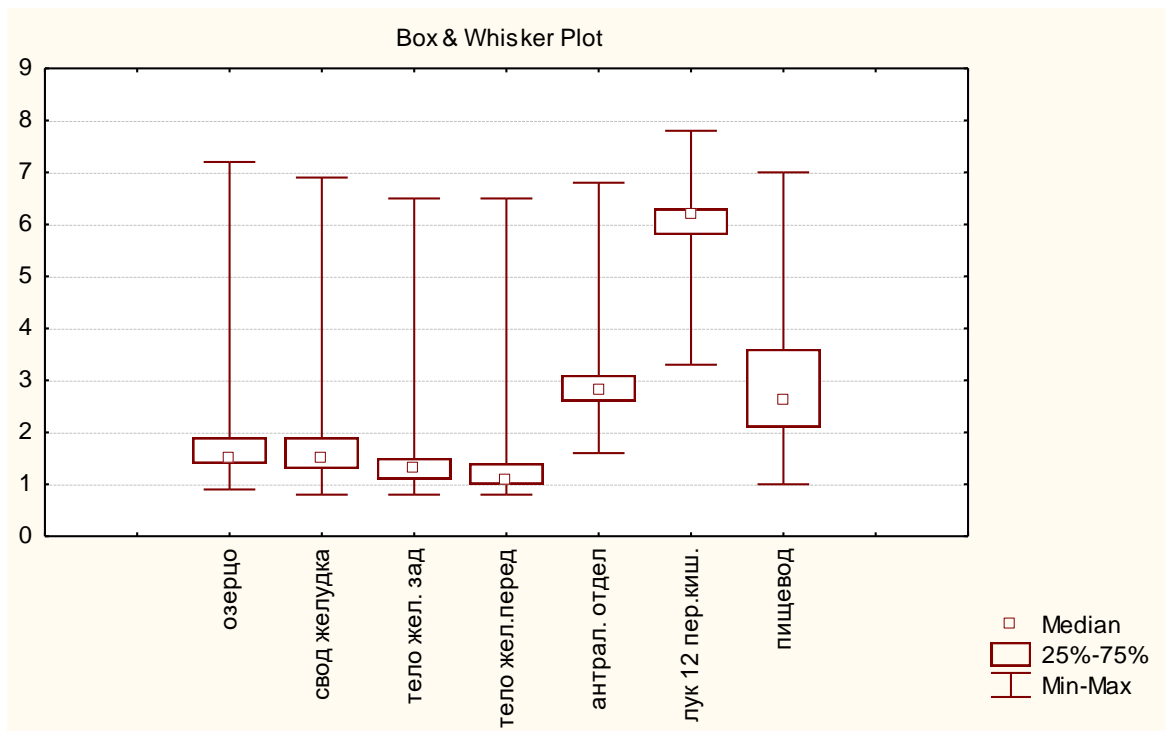


Рисунок 27 – Диапазон колебаний показателей кислотности у детей контрольной группы

Результаты корреляционного анализа различных показателей кислотности верхних отделов ЖКТ между собой у детей с ГЭРБ показаны в таблице 26. Из представленных данных следует, что уровень рН пищевода у детей с ГЭРБ находится в прямой положительной зависимости от показателей кислотности во всех исследуемых отделах желудка, а также имеется достоверная корреляция между показателями кислотности в отделах самого желудка таких, как озерце, свод и задняя стенка тела желудка.

Таблица 26 – Корреляционный анализ Спирмана между показателями кислотности верхнего отдела ЖКТ у детей с основной группы

Отдел	пищевод	«озерцо» желудка	свод желудка	тело желудка задняя стенка	тело желудка передняя стенка	антральный отдел	луковица ДПК
пищевод	1,0000	0,554324	0,363590	0,478665	0,394826	0,248037	0,399207
«озерцо» желудка	0,554324	1,0000	0,608983	0,748905	0,652745	0,381603	0,16858
свод желудка	0,363590	0,608983	1,0000	0,624118	0,526753	0,288324	0,234391
тело желудка задняя стенка	0,478665	0,748905	0,624118	1,0000	0,815286	0,360185	0,183940
тело желудка передняя стенка	0,394826	0,652745	0,526753	0,815286	1,0000	0,192250	0,093868
антральный отдел	0,248037	0,381603	0,288324	0,360185	0,192250	1,0000	0,425542
луковица ДПК	0,399207	0,16858	0,234391	0,183940	0,093868	0,425542	1,0000

Примечание. отмечены красным цветом корреляции, значимые при $p < 0,05000$

Результаты корреляционного анализа различных показателей кислотности верхних отделов ЖКТ между собой у детей контрольной группы представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Корреляционный анализ Спирмана между показателями кислотности верхнего отдела ЖКТ у детей группы контроля

Отдел	пищевод	«озерцо» желудка	свод желудка	тело желудка задняя стенка	тело желудка передняя стенка	антральный отдел	луковица ДПК
пищевод	1,0000	0,350416	0,387235	0,423453	0,490239	0,469078	0,268920
«озерцо» желудка	0,350416	1,0000	0,603931	0,798229	0,711686	0,358554	0,327827
свод желудка	0,387235	0,603931	1,0000	0,545712	0,515202	0,459907	0,375215
тело желудка задняя стенка	0,423453	0,798229	0,545712	1,0000	0,875230	0,365137	0,212929
тело желудка передняя стенка	0,490239	0,711686	0,515202	0,875230	1,0000	0,338594	0,188064
антральный отдел	0,469078	0,358554	0,459907	0,365137	0,338594	1,0000	0,174821
луковица ДПК	0,268920	0,327827	0,375215	0,212929	0,188064	0,174821	1,0000

Примечание. отмечены красным цветом корреляции, значимые при $p < 0,05000$

В контрольной группе также имеется положительная взаимосвязь между показателями кислотности в различных отделах желудка и пищевода, что свидетельствует о прямом влиянии кислотности среды желудка на кислотность среды в пищеводе.

Кислотность среды пищевода и желудка непосредственно влияет на структуру слизистой оболочки и подслизистой основы.

Так методом ROC анализа выявлена достаточная зависимость между уровнем кислотности пищевода и уровнем ГАГ и ПСГОП в желудочном соке у детей с ГЭРБ (Рисунки 28, 29).

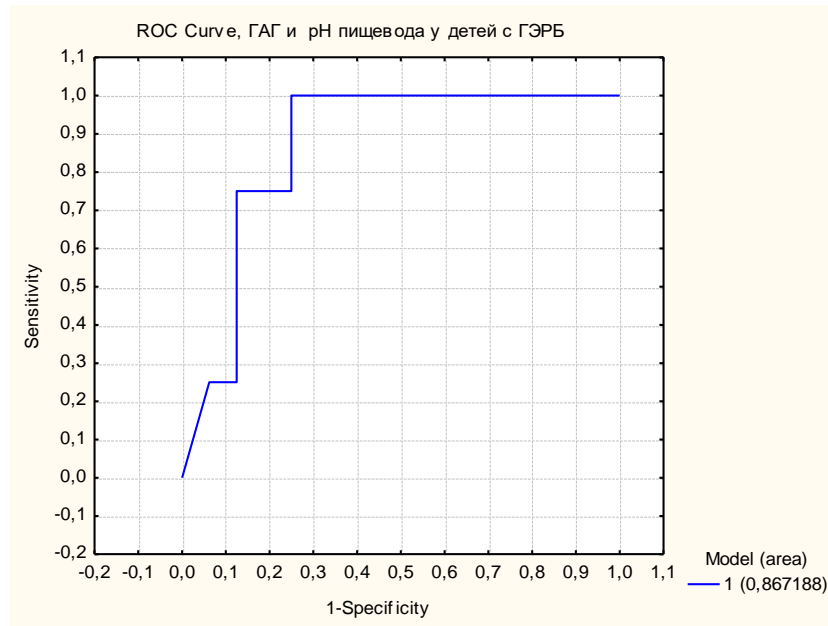


Рисунок 28 – ROC кривая взаимосвязи концентрации ГАГ в желудочном соке и pH пищевода у детей с ГЭРБ

Площадь под ROC кривой составила 0,86, что определяет качество модели, как очень хорошее.

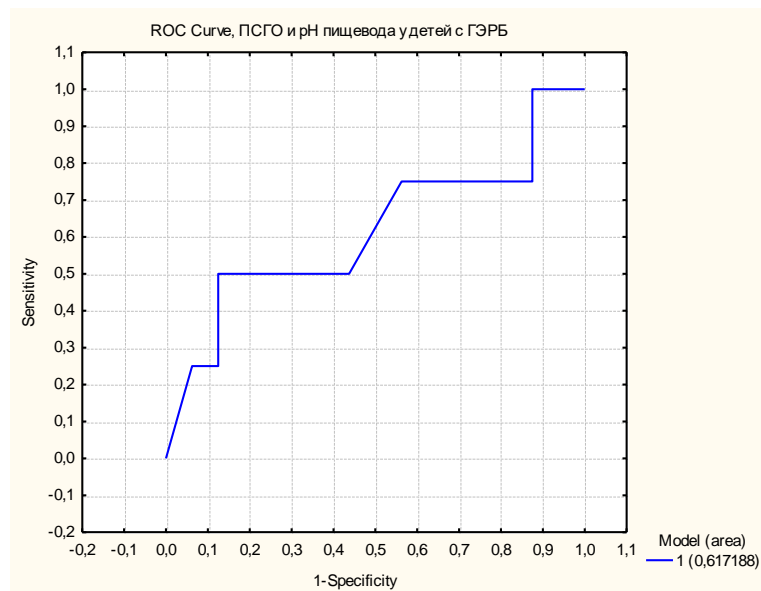


Рисунок 29 – ROC кривая взаимосвязи концентрации ПСГОП в желудочном соке и pH пищевода у детей с ГЭРБ

Площадь под ROC кривой составила 0,62, что определяет качество модели, как среднее.

Также ROC анализ показал достаточную зависимость между уровнем кислотности пищевода и уровнем СГОП и α -маннозидазы в желудочном соке у детей с ГЭРБ (Рисунки 30, 31).

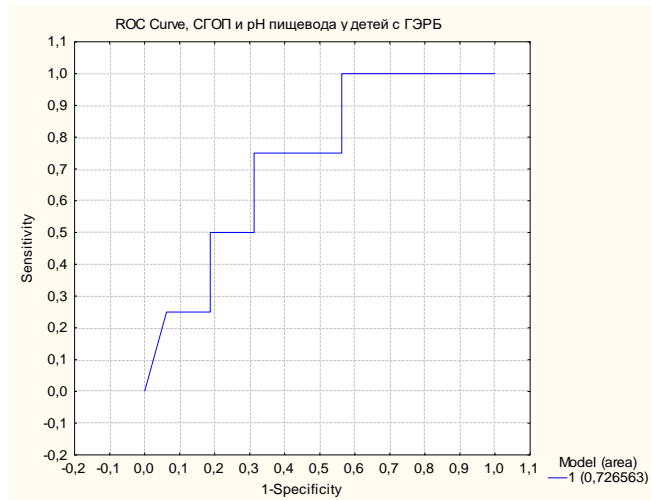


Рисунок 30 – ROC кривая взаимосвязи концентрации СГОП в желудочном соке и рН пищевода у детей с ГЭРБ

Площадь под ROC кривой составила 0,72, что определяет качество модели, как хорошее.

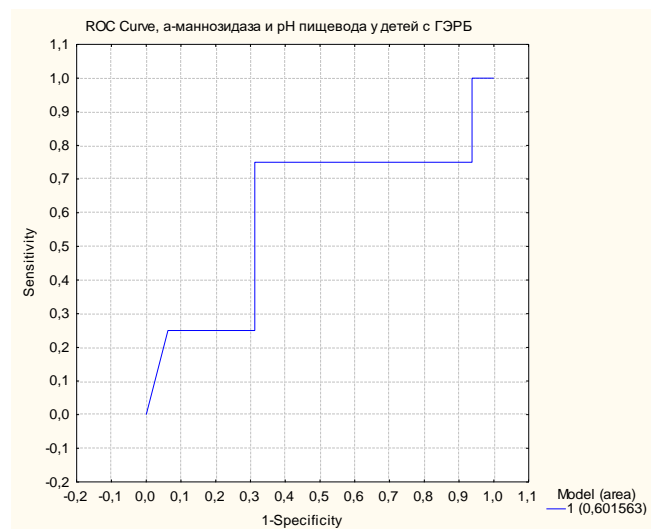


Рисунок 31 – ROC кривая взаимосвязи концентрации α -маннозидазы в желудочном соке и рН пищевода у детей с ГЭРБ

Площадь под ROC кривой составила 0,6, что определяет качество модели, как среднее.

РЕЗЮМЕ

Проведенные исследования показали, что у детей с ГЭРБ наблюдается деградация коллагена слизистой и подслизистой основы пищевода и желудка, в результате которых, гликозаминогликаны, пептидосвязанный гидроксипролин, свободный гидроксипролин, как составляющие компоненты соединительной ткани, накапливаются в желудочном соке. Непосредственное влияние на распад соединительной ткани оказывает высокий уровень кислотности среды желудка и пищевода. Также отмечено влияние на деградацию коллагена наличие инфицированности *H. pylori*. Выявленное повышенное содержание фермента α -маннозидазы в желудочном соке, которая разрушает целостность ГАГ, является важным патогенетическим звеном в развитии ГЭРБ, указывая на глубину поражения слизистой оболочки и подслизистой основы.

Выявленные высокие концентрации продуктов распада компонентов слизи, таких как, свободные сиаловые кислоты, олигосвязанные сиаловые кислоты и связанная с белком фукоза, свидетельствуют о несостоятельности слизистого барьера у детей с ГЭРБ. Снижение уровня белоксвязанных сиаловых кислот способствует готовности факторов агрессии воздействовать на слизистую оболочку пищевода и желудка. К факторам агрессии относится также характер питания детей с ГЭРБ, который с одной стороны, является провокационным элементом, с другой стороны поддерживает воспалительный процесс.

Глава 6 ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

6.1 Влияние гастроинтестинальных гормонов на нарушение моторно-эвакуационной функции желудка у детей

Исследование концентрации в крови гастроинтестинальных гормонов (гастрина и соматостатина) у детей с ГЭРБ показало, что в возрасте от 9 до 12 лет установлено повышение уровня соматостатина при относительно низких показателях гастрин. В возрасте 13-17 лет, напротив, была выявлена гипергастринемия при относительно низких показателях соматостатина (Таблица 28), (Рисунки 32, 33).

Таблица 28 – Показатели уровня гормонов у детей при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Показатель	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=20)	
	Дети 9-12 лет (n=18)	Дети 13-17 лет (n=22)	Дети 9-12 лет (n=9)	Дети 13-17 лет (n=11)
Соматостатин-14 (нмоль/л)	0,457±0,14*** ##	0,129±0,09**	0,087±0,06	0,079±0,05
Гастрин-17 (нмоль/л)	7,2±1,4* ##	18,72±3,2**	3,95±1,2	4,54±1,4
Инсулин (мкЕД/мл)	29,65±3,6**	27,43±2,8**	9,82±2,6	8,87±2,4
Кортизол (нмоль/л)	374,8±14,2* #	403,5±16,8*	198,5±11,5	210,3±12,7

Примечание. n – количество детей; p – достоверные изменения по отношению к контрольной группе: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001; p – достоверные изменения в разные возрастные периоды: # p < 0,05, ## p < 0,01.

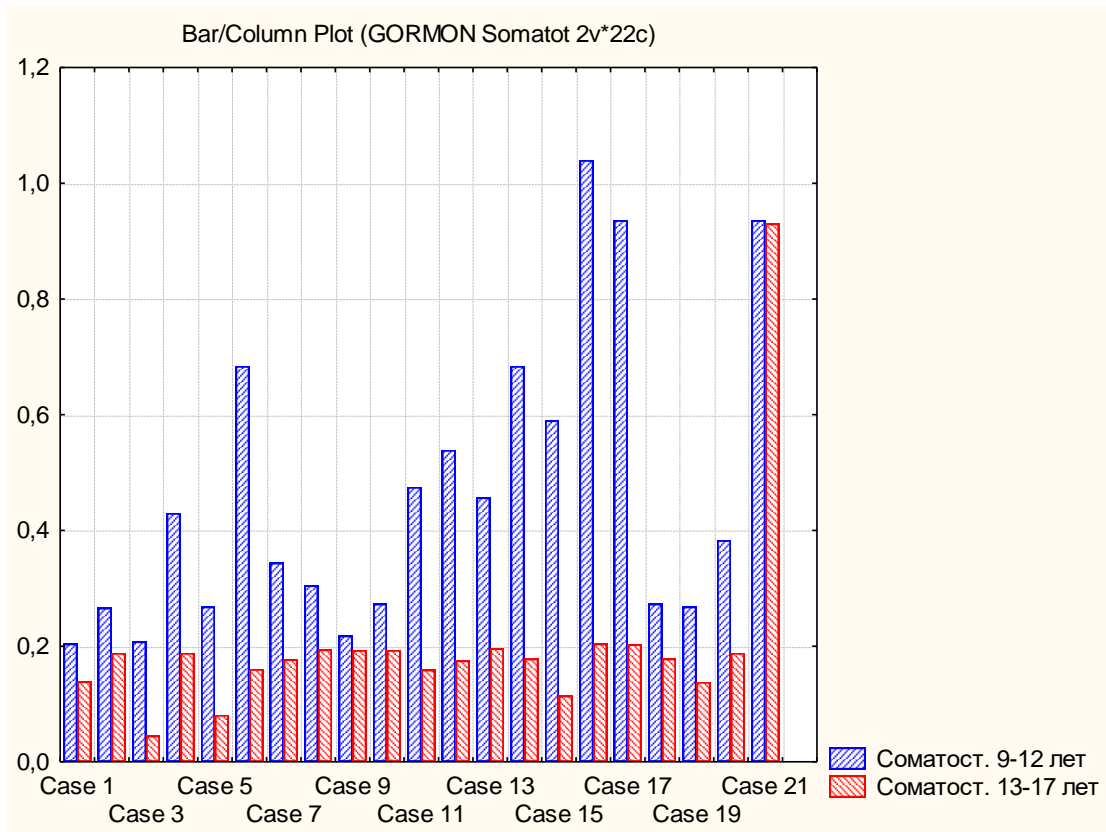


Рисунок 32 – Показатели уровня соматостатина в крови у детей при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от возраста

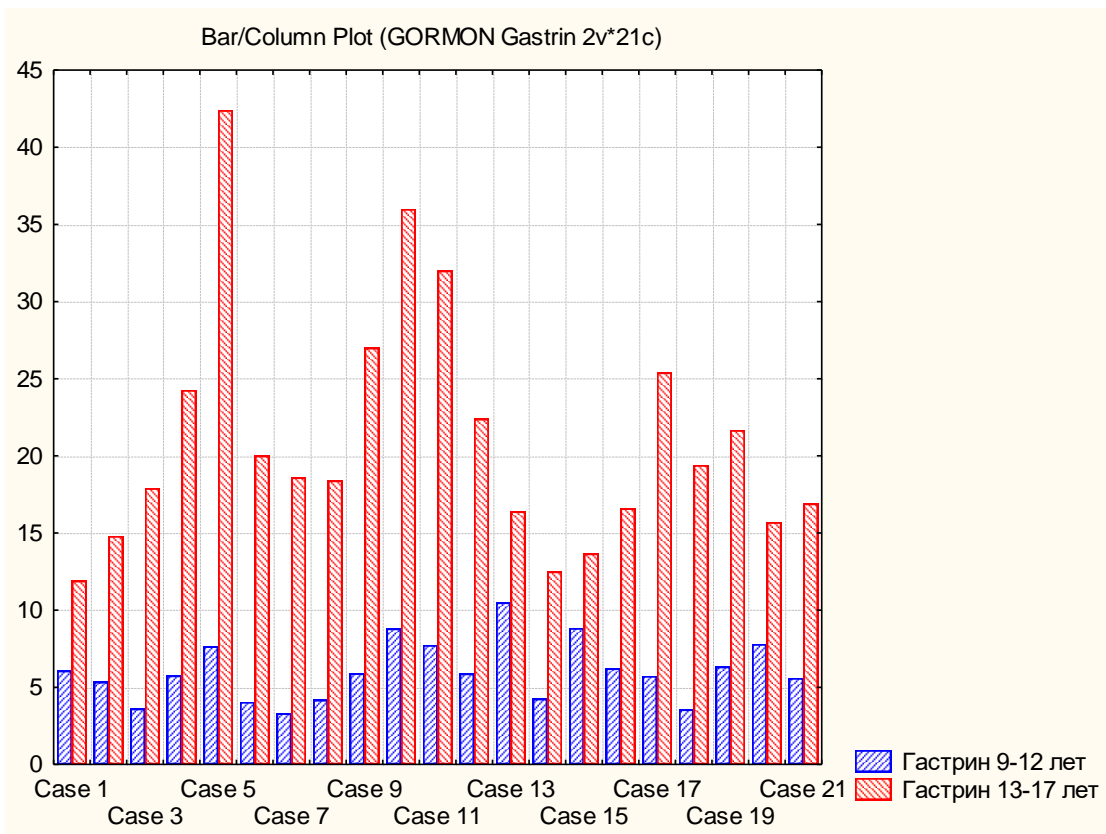


Рисунок 33 – Показатели уровня гастрина в крови у детей при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от возраста

Выявлена положительная сильная корреляция между уровнем соматостатина и показателями моторной функции желудка у детей 9-12 лет (Таблица 29).

В пубертатном возрасте показана обратная сильная корреляция между моторной функцией желудка и уровнем гастрина (у детей 13-17 лет в 68,4% случаях выявлена брадикастрия и гипокинетический тип ЭГГ) (Таблица 29).

Таблица 29 – Корреляционный анализ между уровнем гормонов и показателями моторно-эвакуаторной функции желудка у детей при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Показатели	Основная группа				Контрольная группа			
	Дети в возрасте 9-12 лет		Дети в возрасте 13-17 лет		Дети в возрасте 9-12 лет		Дети в возрасте 13-17 лет	
	Частота волн ЭЭГ	Амплитуда волн ЭЭГ	Частота волн ЭЭГ	Амплитуда волн ЭЭГ	Частота волн ЭЭГ	Амплитуда волн ЭЭГ	Частота волн ЭЭГ	Амплитуда волн ЭЭГ
Соматостатин	r=0,82	r=0,89	r=0,72	r=0,75	r=0,19	r=0,18	r=0,18	r=0,17
Гастрин	r=-0,8	r=-0,75	r=-0,78	r=-0,85	r=0,19	r=0,12	r=0,18	r=0,15
Инсулин	r=0,25	r=0,14	r=-0,23	r=-0,15	r=0,15	r=0,17	r=0,19	r=0,16
Кортизол	r=0,12	r=0,2	r=-0,15	r=-0,18	r=0,17	r=0,15	r=0,15	r=0,18

Примечание. r – коэффициент корреляции, отражающий связь выше умеренной.

6.2 Значение гормонов общего регулирования в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Как показано на рисунках 34, 35 и в таблице 28 – выявлено достоверное повышение уровня кортизола и инсулина в крови у детей с ГЭРБ.

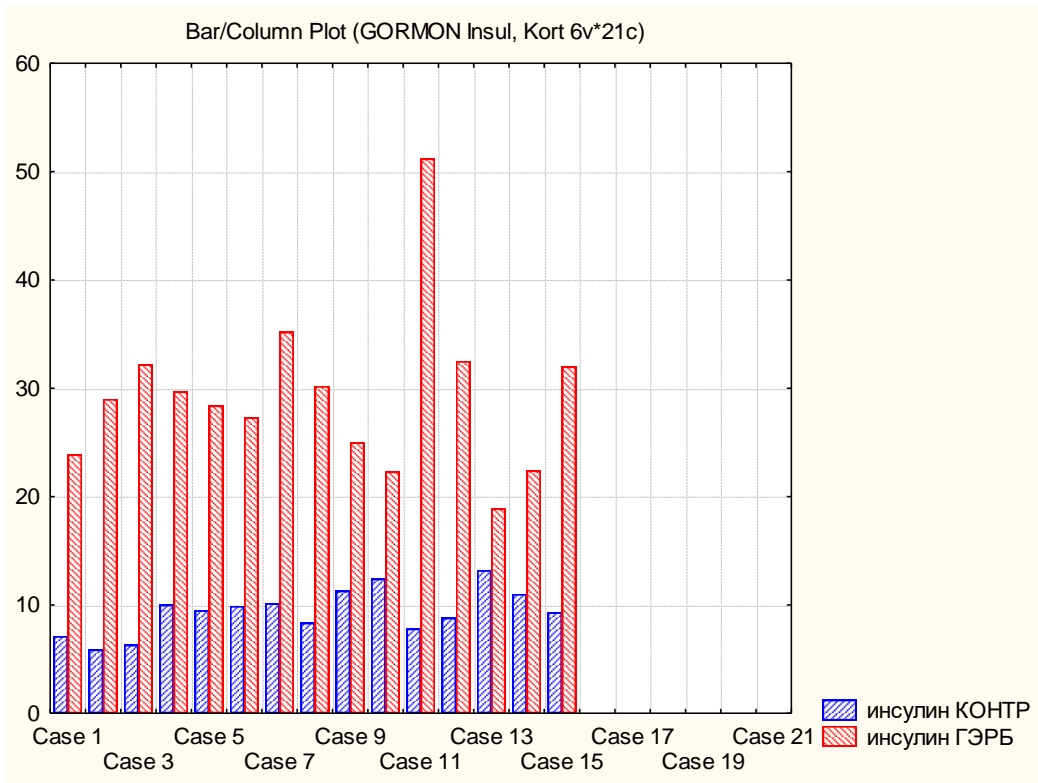


Рисунок 34 – Показатели уровня инсулина в крови у детей при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

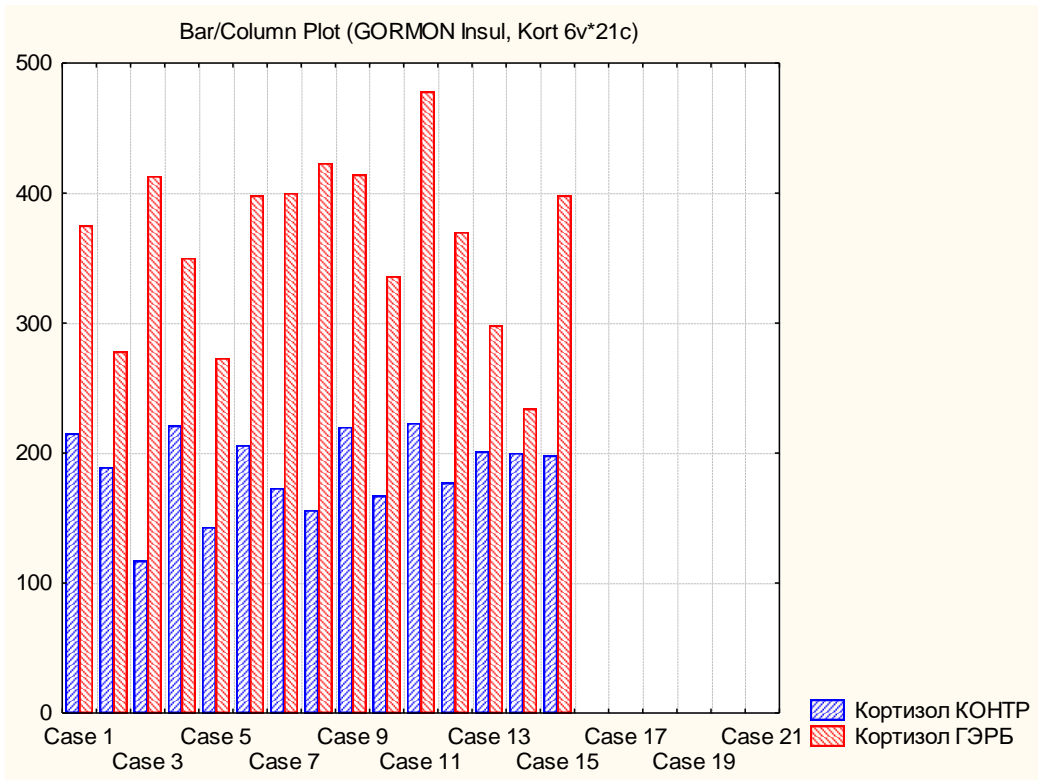


Рисунок 35 – Показатели уровня кортизола в крови у детей при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Проведенные исследования показали прямую сильную связь между уровнем кортизола и фракциями сиаловых кислот, фукозы (ССК, ОССК, СБФ) в желудочном соке у детей с ГЭРБ. Также установлена прямая сильная корреляция между концентрацией инсулина в крови и вышеперечисленными показателями (Таблица 30).

Таблица 30 – Корреляционный анализ между уровнем гормонов, метаболитами коллагена и фракциями сиаловых кислот у детей при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	Инсулин	Кортизол	Инсулин	Кортизол
СГОП	$r=0,64$	$r=0,72$	$r=0,3$	$r=0,24$
ПСГОП	$r=0,55$	$r=0,82$	$r=0,28$	$r=0,16$
СБФ	$r=0,73$	$r=0,76$	$r=0,39$	$r=0,32$
БССК	$r=-0,83$	$r=-0,75$	$r=0,23$	$r=0,18$
ССК	$r=0,64$	$r=0,55$	$r=0,28$	$r=0,47$
ОССК	$r=0,68$	$r=0,73$	$r=0,48$	$r=0,43$

Примечание. r – коэффициент корреляции, отражающий связь выше умеренной.

Для подтверждения результатов, была построена логистическая модель методом регрессионного анализа (Рисунок 36).

Множественные регрессионные результаты:

Несколько $R = 0,48754139$ $F = 2,650416$

$R1 = 0,23769661$, $df = 2,17$

Количество случаев: 20 отрегулировано $R2 = 0,14801386$ $p = 0,099560$

Стандартная ошибка оценки: 4,525874556

Перехват: 40,900118304 стандартная ошибка: 6,486023

$t(17) = 6,3059$ $p = 0,000008$

Инсулин у детей бета = 0,531 Кортизол у детей бета = -0,07

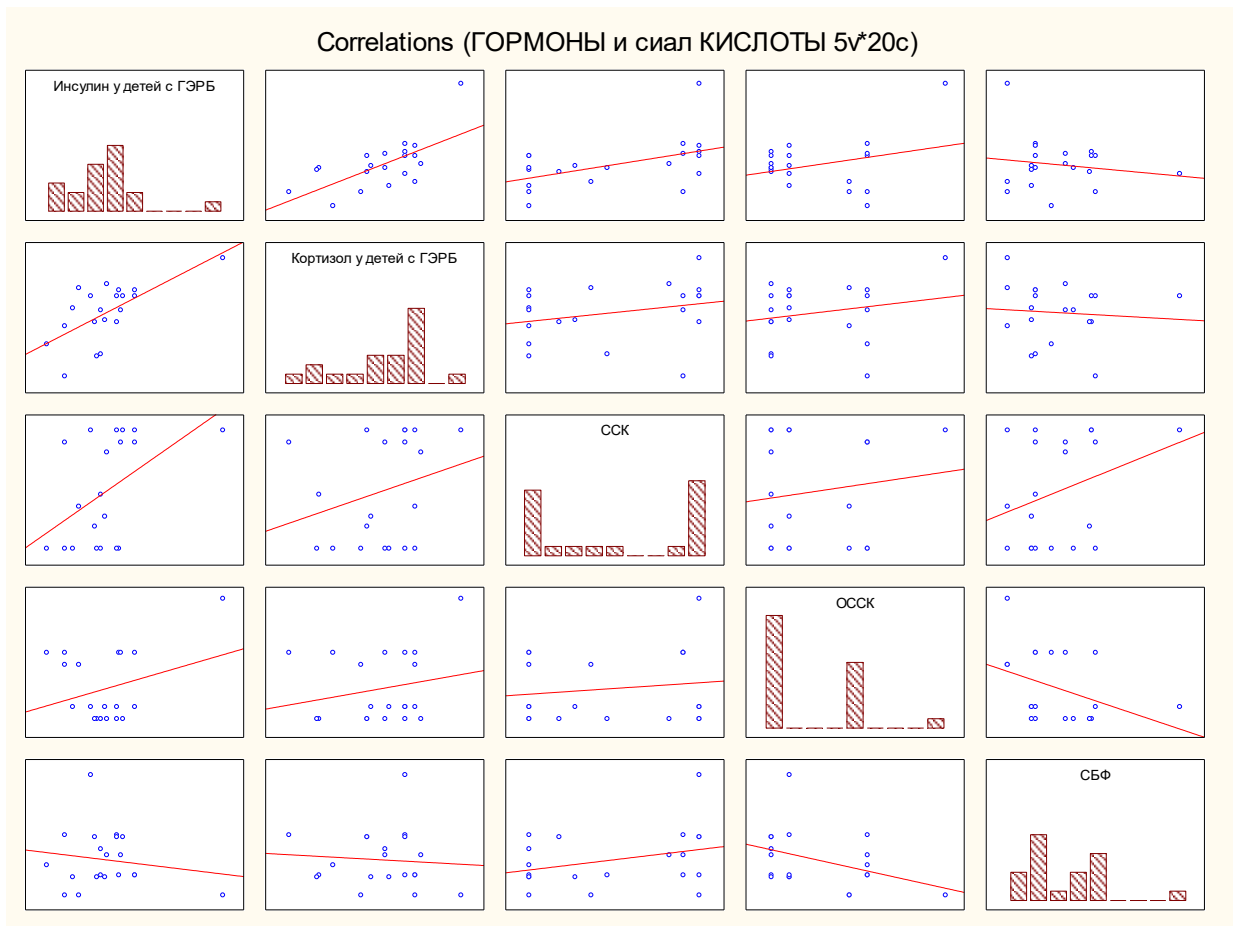


Рисунок 36 – Логистическая модель показателей уровня инсулина, кортизола и фракций сиаловых кислот и фукозы у детей с ГЭРБ

С помощью модели можно объяснить 91,8% дисперсии результата, это говорит о высокой определённости модели. Уравнение регрессии значимо, так как $p = 0,000008$.

РЕЗЮМЕ

Результаты исследования показали, что уровень соматостатина и гастрина в крови зависит от возраста детей: в 9-12 лет выявлена высокая концентрация соматостатина, а в возрасте 13-17 лет гипергастринемия. Показано разнонаправленное действие гастроинтестинальных гормонов на моторную функцию желудка.

Выявлена повышенная концентрации кортизола в крови, что способствует усилению катаболических процессов, приводит к нарушению целостности слизисто-бикарбонатного барьера, в результате чего повышается уязвимость слизистой оболочки пищевода и желудка при ГЭРБ у детей. Установлена высокая концентрация инсулина в крови, которая имеют прямую корреляционную зависимость с фракциями сиаловых кислот в желудочном соке, что свидетельствует о напряженности адаптационно-приспособительных механизмов в системе энтероинсулярной оси. Эти данные подтверждаются с помощью логистической регрессии равной 91,8%.

На основании проведенных исследований, предложена схема патогенеза ГЭРБ у детей (Рисунок 37).

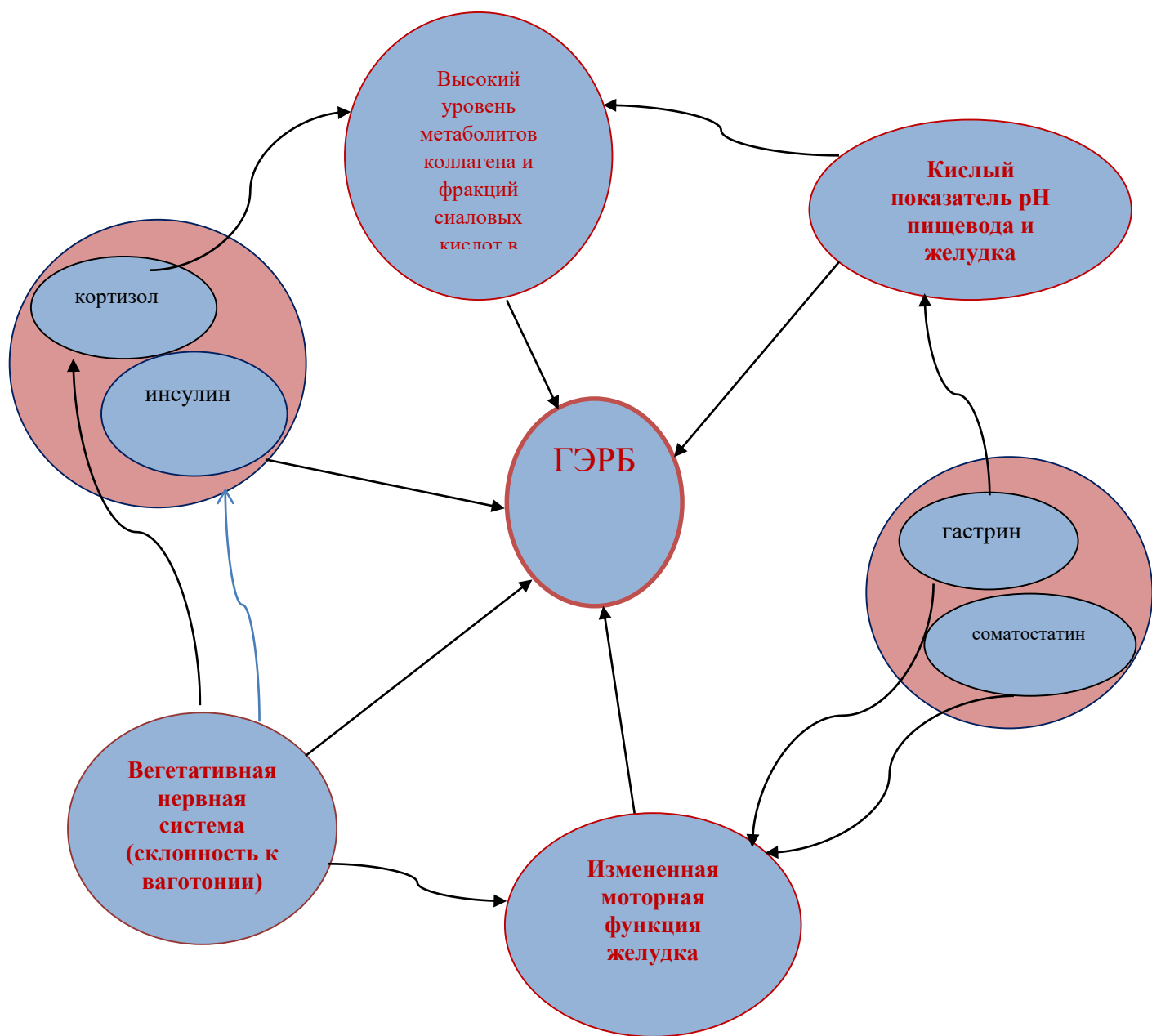


Рисунок 37 - Схема патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Глава 7 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

7.1 Оценка клинических и эндоскопических проявлений в динамике лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Была проведена сравнительная оценка эффективности различных способов терапии ГЭРБ у детей. Эффективность лечения оценивалась по клиническим показателям, результатам эндоскопического исследования с пристеночной рН-метрией.

Были сформированы четыре группы, в зависимости от проводимого лечения. Пациенты 1 группы (52 человек) в качестве основного лечения получали ингибитор протонной помпы (ИПП) в дозе 0,5 мг/кг массы тела и прокинетики (домперидон в дозе 1 мг/кг), детям 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. Была сформирована 4 группа для оценки курсового лечения минеральной водой – это дети с ГЭРБ, поступавшие в стационар в летнее время (60 человек), у которых наряду с базисной терапией (антациды, прокинетики) 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) без эндоскопически подтвержденного эзофагита, с хроническим поверхностным гастродуоденитом, в лечении которых применялась диетотерапия (стол №1 по Певзнеру, с последующим переходом на стол №5), антацидные препараты.

Эффективность проводимой терапии была установлена у всех пациентов, но в разные сроки. Наиболее значимые симптомы ГЭРБ, такие как изжога, чувство дискомфорта в глотке или за грудиной, тошнота и отрыжка достоверно быстрее купировались во 2 и 3 группах (Таблица 31).

Таблица 31 – Купирование клинической симптоматики и эндоскопических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей на фоне лечения (в днях)

Клинические симптомы	1 группа (n=52)	2 группа (n=56)	3 группа (n=48)	Контрольная группа (n=50)
Изжога	3,8 ± 0,6 Δ	2,4 ± 0,2* Δ	2,5 ± 0,4 # Δ	6,5 ± 0,6
Тошнота	3,2 ± 0,3	2,8 ± 0,8 Δ	5,2 ± 0,8	4,2 ± 0,2
Отрыжка	3,5 ± 0,4	3,8 ± 0,6 Δ	2,5 ± 0,5 #	4,8 ± 0,4
Дискомфорт в глотке или за грудиной	3,4 ± 0,4 Δ	2,5 ± 0,4* Δ	2,6 ± 0,4 # Δ	6,2 ± 0,5
Болевой синдром	7,8 ± 1,1	5,5 ± 0,7* Δ	5,8 ± 0,5 Δ	9,5 ± 0,6
Исчезновение эндоскопических признаков эзофагита	17,5±1,4	14,3±1,2*	13,2 ± 2,1 #	-

Примечание. * – степень достоверности ($p < 0,05$) между 1 и 2 группами; # – степень достоверности ($p < 0,05$) между 1 и 3 группы; Δ – степень достоверность ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе.

Клиническая симптоматика с положительной динамикой чаще выявлялась у детей 2 группы, которые получали более высокую дозу ИПП. У большинства детей (46 человек – 82%; $\chi^2=3,9$; $p=0,048$) 2 группы, изжога была купирована на 2-3 день, при сравнении с 1 и 3 группой. Изжога исчезла в первые дни в 1 группе у 35 (67,3%) детей. В 3 группе детей отмечалась аналогичная динамика, изжога не беспокоила на 2-3 день 34 пациента (70,3%) (Рисунок 38).

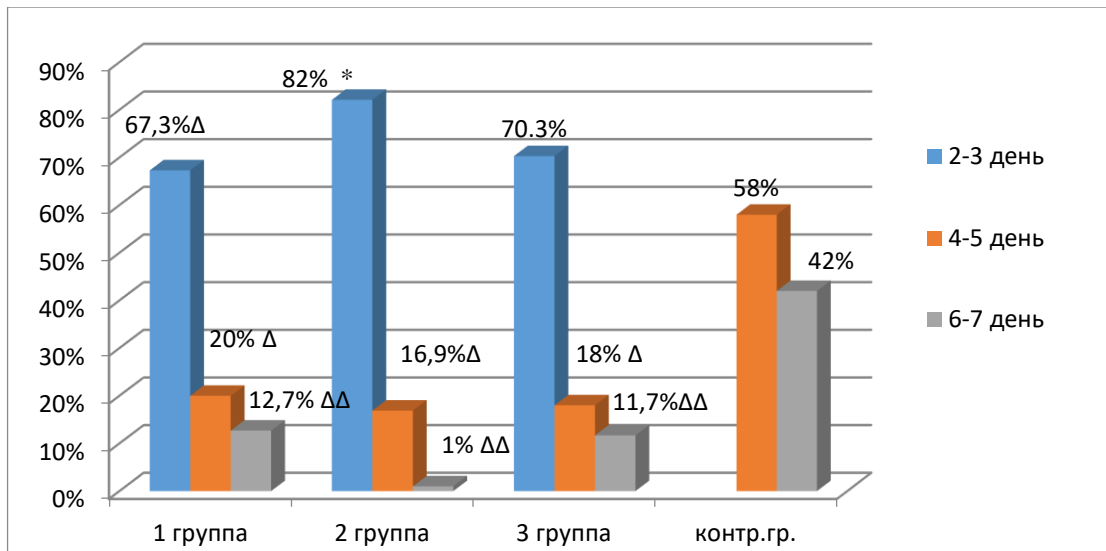


Рисунок 38 – Влияние терапии на динамику изжоги

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

При анализе болевого синдрома выявлено, что он быстрее исчезал у детей 2 и 3 групп. Боль в животе купировалась на 4-5 день лечения 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. К концу первой недели лечения в 1 группе 44 (84,6%) человека, во 2 группе 20 (35,7%), в 3 группе 13 (27%) детей не предъявляли жалоб на боли в животе (Рисунок 39).

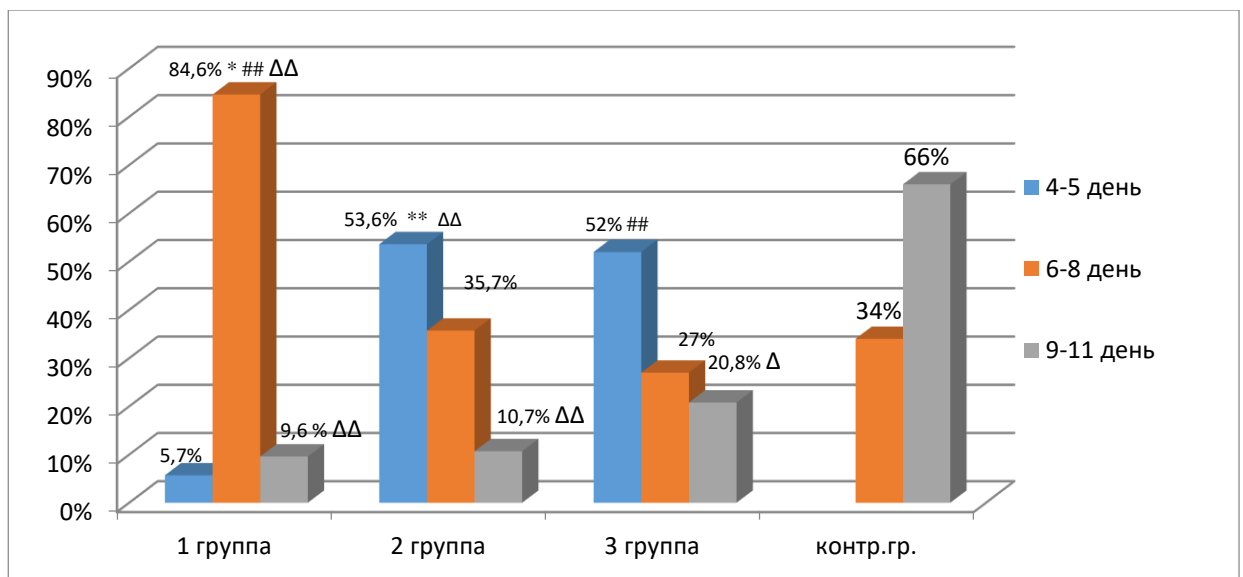


Рисунок 39 – Влияние терапии на динамику болевого синдрома

Примечание – Степень достоверности в 1 и 2 группах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; степень достоверности между 1 и 3 группами: ## – $p < 0,01$; степень достоверности по отношению к контрольной группе: Δ – $p < 0,05$; $\Delta\Delta$ – $p < 0,01$.

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 (Рисунок 39).

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 40).

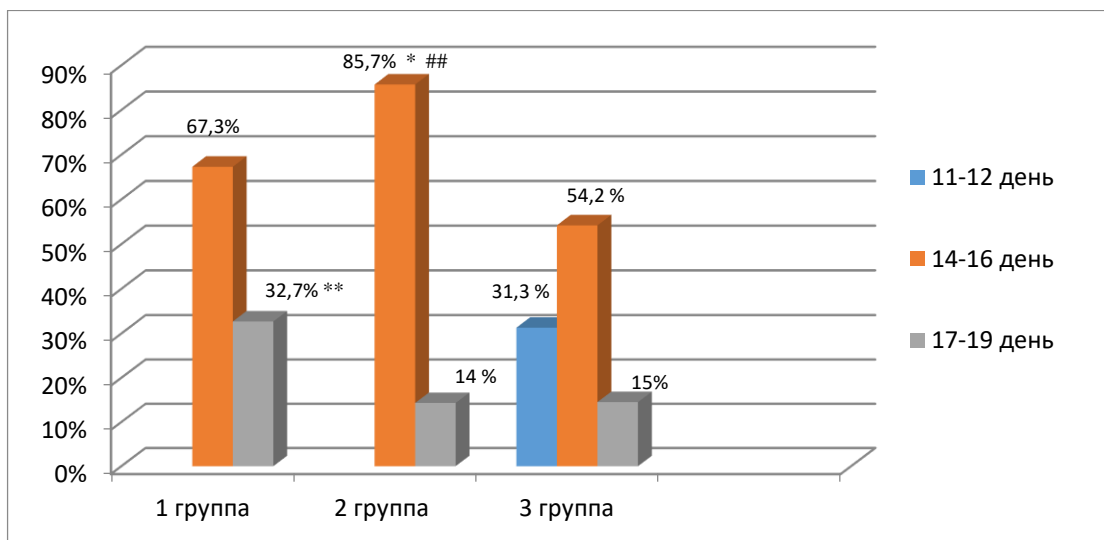


Рисунок 40 – Динамика исчезновения эндоскопических проявлений ГЭРБ на фоне лечения

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

В последующем был проведен анализ эффективности различных препаратов и доз ИПП (омепразола и эзомепразола) между 1 и 2 группы, с учетом степени эзофагита.

Так у детей с ГЭРБ I степени достоверного отличия в эффективности омеразола, как в дозе 0,5 мг/кг, так и в дозе 1 мг/кг выявлено не было (Таблица 32).

Таблица 32 – 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.

При назначении эзомепразола в дозе 1 мг/кг детям с ГЭРБ II степенью, было выявлено более раннее купирование болевого синдрома и заживление эрозий слизистой оболочки пищевода.

Таким образом, при эрозивной форме ГЭРБ препаратом выбора, который достоверно в более короткие сроки способствует купированию клинических и эндоскопических проявлений заболевания, является эзомепразол в дозе – 1 мг/кг.

В представленной таблице 33 показано, что у детей с I степенью ГЭРБ, как эзомепразол, так и омепразол в дозе 0,5 мг/кг являются эффективными. Эзомепразол в дозе 1 мг/кг при ГЭРБ II степени в более короткие сроки способствует купированию клинических и эндоскопических проявлений заболевания, по сравнению с омепразолом в той же дозе.

Таблица 33 – 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.

7.2 Изменения рН среды в пищеводе и желудке на фоне лечения

Для оценки кислотности среды показатели рН -метрии и змеряли в следующих эзофагеально-гастральных точках – в пищеводе, своде желудка, теле желудка и антральном отделе желудка.

При этом у пациентов 1 группы достоверно более значимое изменение кислотности в сторону ощелачивания после лечения отмечено в пищеводе и антральном отделе желудка (Таблица 34).

Таблица 34 – Показатели кислотности у детей 1 группы

Показатели	До лечения (n= 30)	После лечения (n= 30)	p
pH(пищевод)	2,1 ± 0,16	3,5 ± 0,14	<0,01
pH(свод желудка)	1,12 ± 0,07	2,85 ± 0,25	<0,05
pH (тело желудка)	1,2 ± 0,1	2,3 ± 0,12	<0,05
pH(антрум)	1,1 ± 0,08	2,6 ± 0,13	<0,01

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

Во второй группе детей с ГЭРБ, где назначались более высокие дозы ИПП, pH - в пищеводе нормализовался (Таблица 35), что подтверждалось, как было показано выше, и быстрым купированием клинической симптоматики у детей 2 группы.

Таблица 35 – Показатели кислотности у детей 2 группы

Показатели	До лечения (n= 30)	После лечения (n= 30)	p
pH (пищевод)	1,8 ± 0,05	4,7 ± 0,25	<0,01
pH (свод желудка)	1,1 ± 0,03	2,13 ± 0,12	<0,01
pH (тело желудка)	1,2 ± 0,05	2,2 ± 0,15	<0,05
pH (антрум)	1,48 ± 0,07	2,8 ± 0,16	<0,05

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

Самый высокий уровень ощелачивания в пищеводе установлен у пациентов третьей группы, что связано с влиянием антигеликобактерной терапии, которая, воздействуя на этиологический фактор, приводит к более устойчивому результату, а в последующем, к нормальным значениям кислотности в пищеводе и желудке (Таблица 36).

Таблица 36 – Показатели кислотности у детей 3 группы

Показатели	До лечения (n= 30)	После лечения (n= 30)	p
pH (пищевод)	2,2± 0,1	4,14 ± 0,17	<0,01
pH (свод желудка)	1,25 ± 0,05	2,3 ± 0,13	<0,05
pH (тело желудка)	1,2 ± 0,05	2,5 ± 0,19	<0,01
pH (антрум)	1,14 ± 0,08	3,6 ± 0,14	<0,01

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

Представленные результаты показывают, что на фоне лечения кислотность в пищеводе у пациентов всех трех групп нормализовалась, однако во 2 и 3 группах уровень pH был несколько выше, чем у детей 1 группы.

7.3 Обоснование применения и оценка клинической эффективности минеральной воды в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Каждая из минеральных вод требует изучения ее лечебных свойств, так как состав природных лечебных факторов очень индивидуален. В стационар минеральная вода доставлялась из бювета санатория «Варзи-Ятчи» (Удмуртская Республика, Алнашский район, село «Варзи-Ятчи»).

Изначально методом внутрижелудочной pH-метрии на аппарат «Гастроскан-5» было исследовано влияние минеральной воды на кислотообразующую функцию желудка у 23 больных, при однократном приеме (так называемые, «острые» наблюдения). Минеральная вода применялась у 18 детей с ГЭРБ, которые получали 5 мл/кг массы тела. Дети группы контроля (n=5) получали кипяченую водопроводную воду той же температуры, той же дозы - 5 мл/кг массы тела.

Эффективность минеральной воды оценивалась по ряду показателей – щелочное время – максимальный уровень pH; Δt (разность между временем

окончания ответа рН и временем начала ответа рН); Δ рН (разница между максимальным и исходным уровнем рН; площадь защелачивания ($S = \Delta t \times \Delta$ рН/2)).

Сразу отмечалось снижение кислотности после однократном приеме минеральной воды в дозе 5 мл/кг, которое продолжалось длительное время – $48,2 \pm 5,6$ ($p < 0,01$) минут в антральном отделе желудка и $35,6 \pm 4,5$ ($p < 0,01$) минут в теле желудка, при этом степень снижения кислотности, примерно в два раза (рН макс. тело= $4,6 \pm 0,15$ ($p < 0,05$), рН макс. антрум= $5,5 \pm 0,12$ ($p < 0,01$)).

Также оказались достоверно выше, чем в группе контроля другие исследованные показатели внутрижелудочной рН-метрии, которые подтвердили ощелачивающее действие минеральной воды – рН, площадь защелачивания, (Таблица 37).

Таблица 37 – Показатели внутрижелудочной рН-метрии желудка при однократном приеме минеральной воды в дозе 5мл/кг

Показатели	Дети с ГЭРБ (n = 18)	Группа контроля (n = 5)	p
Тело желудка			
Средний максимальный рН	$4,6 \pm 0,15$	$2,9 \pm 0,7$	$<0,05$
Δt	$35,6 \pm 4,5$	$15,5 \pm 2,4$	$<0,01$
S защелачивания	$56,9 \pm 1,05$	$10,0 \pm 0,4$	$<0,001$
Δ рН	$3,2 \pm 0,47$	$1,3 \pm 0,32$	$<0,05$
Антральный отдел желудка			
Средний максимальный рН	$5,5 \pm 0,12$	$2,4 \pm 0,32$	$<0,01$
Δt	$48,2 \pm 5,6$	$16,5 \pm 3,4$	$<0,01$
S защелачивания	$77,12 \pm 1,5$	$9,9 \pm 0,5$	$<0,001$
Δ рН	$3,8 \pm 0,52$	$1,2 \pm 0,28$	$<0,05$

Для оценки эффективности курсового лечения, минеральная вода назначалась детям 4 группы из расчета 5 мл/кг массы тела, с ежедневным 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.

У пациентов с ГЭРБ и жжога и другие проявления диспепсического синдрома купировалась на 2-3 день (44 человека – 73,3%; $\chi^2 = 7,4$; $p = 0,007$), в то время как дети в группе контроля (25 человек – 62,5%) не отмечали диспепсии к концу первой недели лечения (Рисунок 41). Также раньше на 2-3 дня, чем в контрольной группе, но позже чем диспепсия, исчезал спонтанный болевой синдром на фоне курсового лечения минеральной водой – на 3-4 день у 52 детей (86,6%; $\chi^2 = 7,7$; $p = 0,008$) (Рисунок 42).

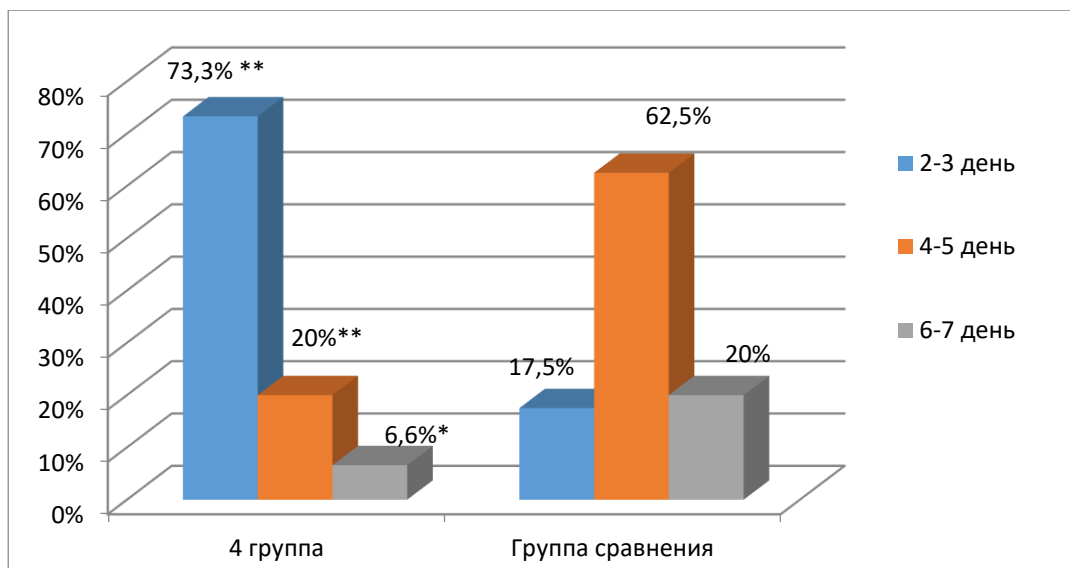


Рисунок 41 – Влияние бальнеотерапии на динамику изжоги

Примечание – Степень достоверности в группах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

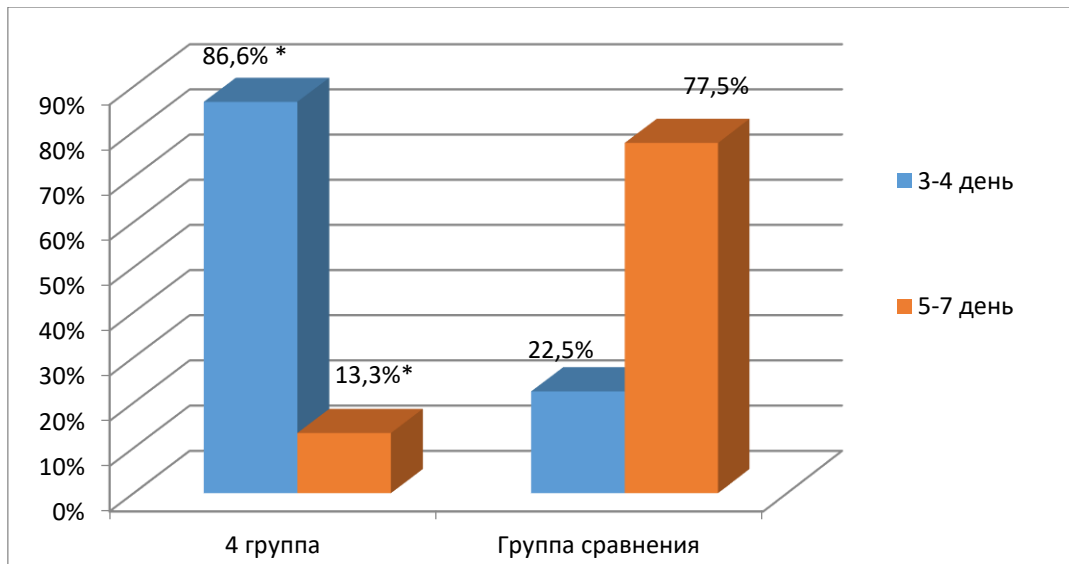


Рисунок 42 – Влияние бальнеотерапии на динамику спонтанного болевого синдрома

Примечание – Степень достоверности в группах: * – $p < 0,01$.

Наряду с исчезновением жалоб при объективном исследовании было выявлено, что на 10-11 день лечения отсутствует болезненность при пальпации живота в группе наблюдения у 42 (70%) ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,03$). В группе контроля болевой синдром исчезал к середине второй недели у 17 человек (42,5%), начале третьей недели лечения (на 15-16 день) у 23 детей (57,5%) (Рисунок 43).

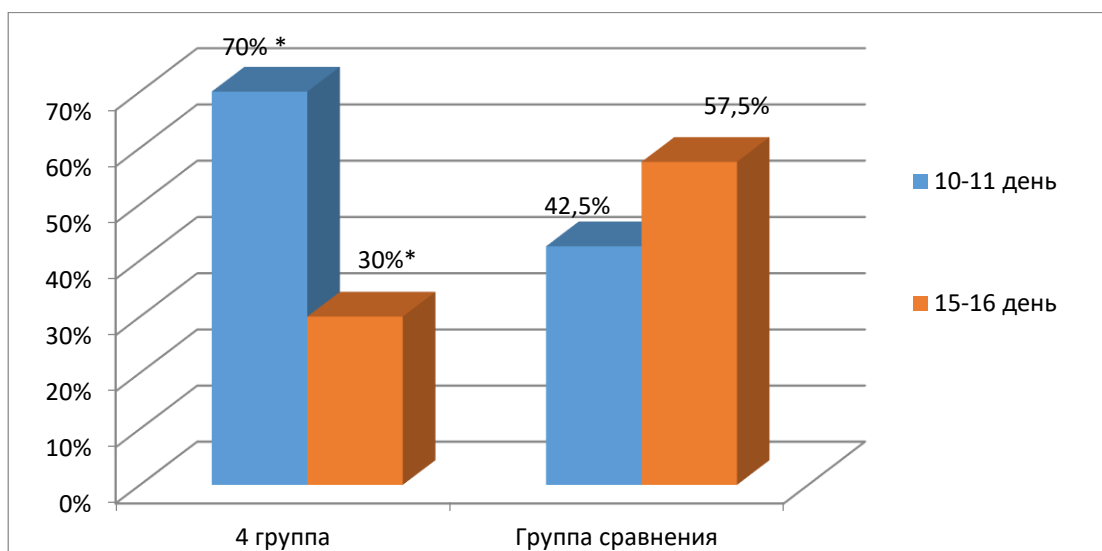


Рисунок 43 – Влияние бальнеотерапии на динамику болезненности при пальпации живота

Примечание – Степень достоверности в группах: * – $p < 0,05$.

7.4 Характеристика минеральной воды

В заключении № 14/517 от 0 7.08.2001 г. Российского научного центра восстановительной медицины и курортологии (г.Москва) дана характеристика минеральной воды «Варзи-Ятчи» [213].213

Минеральная вода курорта «Варзи-Ятчи» (скважины № 1/77; 2/77; 6/77; 7/77) по данным химико-аналитических исследований по уровню общей минерализации ($M=1,5-3,0$ г/л) относится к водам малой минерализации, сульфатно-кальциево (натриево-магниевое-кальциевого) состава.

Реакция среды слабощелочная рН 7,2-7,4. По органолептическим показателям – это бесцветная, прозрачная жидкость, приятная на вкус, без запаха. В составе анионов стабильно преобладают сульфаты (SO_4) – 75-20 мг-экв%; катионный состав имеет поликомпонентный характер – кальций (Ca) 60-70 мг-экв%, натрий (Na) 12-20 мг-экв%, магний (Mg) 15-25 мг-экв%. Содержание биологически активных компонентов ниже принятых бальнеотерапевтических нормативов. Токсические и нормируемые микроэлементы, в том числе, тяжелые металлы (свинец, ртуть, кадмий, хром, мышьяк и др.), соединения группы азота (нитраты, нитриты, аммоний), а так же стронций, селен, фториды, радионуклиды – не обнаружены или их концентрация ниже ПДК для питьевых минеральных вод. Микробиологические показатели соответствуют нормативным требованиям.

«Формула» химического состава минеральной воды:

SO_4 75-20 HCO_3 12
 М 1,5-3,0 ----- рН 7,2-7,4
 Ca 60-70 Na 12-20 Mg 15-25

В соответствии с ГОСТ 13273 «Воды минеральные питьевые» минеральная вод (скважины 1,2,6,7) относятся к питьевым лечебно-столовым, маломинерализованным вода – группы XI, тип Краинский, которые могут быть использованы для курсового питьевого лечения при хронических заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки. Проведенные на кафедре микробиологии

Ижевской медицинской академии исследования, показали, что минеральная вода обладает бактерицидным и бактериостатическим действием, спектром которого является энтерококк, протей вульгарный, золотистый стафилококк, гемолитический стрептококк, грибы рода *Candida albicans*, клебсиелла [224].

7.5 Оценка рН-среды на фоне лечения минеральной водой

После проведенного курса лечения базальная кислотность приближалась к нормальным показателям, как в пищеводе, теле желудка, так и в антральном отделе желудка, хотя в момент поступления у всех детей она характеризовалась, как повышенная (Таблица 38).

Таблица 38 – 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 желудка)	1,2 ± 0,06	1,95 ± 0,25	<0,05
р Н (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.

У детей группы сравнения, после курса базисной терапии, также имело место некоторое повышение рН в пищеводе и своде желудка, но в целом, эти показатели свидетельствуют о сохранении гиперацидности (Таблица 39).

Таблица 39 – Показатели кислотности у детей контрольной группы

Показатели	До лечения (n=40)	После лечения (n=40)	p
pH (пищевод)	1,1 ± 0,05	2,03 ± 0,22	<0,05
pH (свод желудка)	1,4 ± 0,03	2,12 ± 0,27	<0,01
pH (тело желудка)	1,06 ± 0,02	1,65 ± 0,12	>0,05
pH (антрум)	2,48 ± 0,15	2,86 ± 0,26	>0,05

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

Щелочной тест, оцененный до лечения, как декомпенсация ощелачивания, после бальнеотерапии показал адекватную реакцию желудка на введение щелочи. В наших исследованиях курсовое применение минеральной воды не повлияло на стимулированную фазу, что, вероятно, связано с отсутствием раздражающего действия, самой минеральной воды (Таблица 40).

Таблица 40 – Данные pH-метрии в процессе лечения минеральной водой

Показатели	Период исследования		p
	До лечения (n= 60)	После лечения (n=60)	
Желудок (антральный отдел)			
pH средний (баз.)	1,3 ± 0,08	1,64 ± 0,1	<0,05
pH средний (щел.)	2,5 ± 0,09	4,14 ± 0,17	<0,01
pH средний (ст.)	2,3 ± 0,3	2,1 ± 0,17	>0,05
Пищевод	До лечения	После лечения	
pH средний (баз.)	1,45 ± 0,05	3,62 ± 0,3	<0,05
pH средний (щел.)	3,0 ± 0,17	4,34 ± 0,26	<0,01
pH средний (ст.)	1,9 ± 0,4	3,9 ± 0,3	<0,05

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

На основании сопоставления полученных данных решающая роль в нормализации кислотообразующей функции желудка связана с приемом внутрь минеральной воды.

7.6 Изучение уровня сиалосодержащих соединений в желудочном соке после курсового лечения минеральной водой

Была прослежена динамика показателей фракций сиаловых кислот в желудочном соке на фоне бальнеотерапии. Уровень ССК после курса лечения значительно снизился. Показатели ОССК после бальнеотерапии также достоверно снизились в 3,4 раз. Уровень БСФ уменьшился в 1,3 раза. Концентрация БССК на фоне лечения у детей 4 группы достоверно повысилась (Таблицы 41, 42).

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

Таблица 41 – Показатели сиалосодержащих соединений в желудочном соке детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне лечения минеральной водой (сравнение внутри групп)

Показатели мг/л Ме (25;75 процентили)	Дети с ГЭРБ (4 группа) n = 20		p	Группа контроля n = 12		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
ССК	49,5 (45;55,5)	30,2 (27,4; 34,8)	<0,01	50,2 (45; 55,4)	45 (42,2; 48,1)	>0,05
ОССК	83,1 (78,2; 89,7)	26,2 (23,8; 31)	<0,001	77,9 (74,8; 83,5)	48,9 (46,9; 50,8)	<0,05
БССК	265,1 (225,6; 295,4)	402,7 (380,2; 420,4)	<0,01	300,6 (283,4; 327,2)	342,5 (323,1;363,4)	>0,05
СБФ	365,5 (357,3; 397)	255 (220,5; 268,7)	<0,01	353,9 (336,9; 360)	290,5 (276,4;300,3)	<0,05

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

Таблица 42 – 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.

РЕЗЮМЕ

Ведущим направлением в лечении ГЭРБ у детей является подавление повышенной кислотообразующей функции желудка, при этом, ингибиторы протонной помпы служат препаратами выбора.

У детей с I степенью ГЭРБ препаратами выборами может быть омепразол или эзомепразол, как в дозе 0,5 мг/кг, так и в дозе 1мг/кг. При ГЭРБ II степени предпочтение следует отдать эзомепразолу в дозе 1мг/кг. Назначение антигеликобактерной терапии, по показаниям, оказывает достоверно более значимый эффект на динамику клинических проявлений, особенно эндоскопических признаков поражения пищевода.

Применение в лечении детей с ГЭРБ минеральной воды показало ее клиническую эффективность: изжога и болевой синдром купировались значительно быстрее, чем в контрольной группе. Ощелачивающее действие минеральной воды подтверждено нормализацией рН среды в пищеводе и желудке после курсового лечения. Также в конце курса бальнеотерапии и уровень сиалосодержащих соединений в желудочном соке снизился, что свидетельствует о подавлении активности воспалительного процесса в желудке и пищеводе. Повышение концентрации БССК свидетельствует об увеличении продукции слизистых веществ, что косвенно отражает активацию местных защитных факторов.

В результате проведенных исследований предложен алгоритм тактики лечения детей с ГЭРБ (Рисунок 44).

Алгоритм тактики лечения детей с ГЭРБ

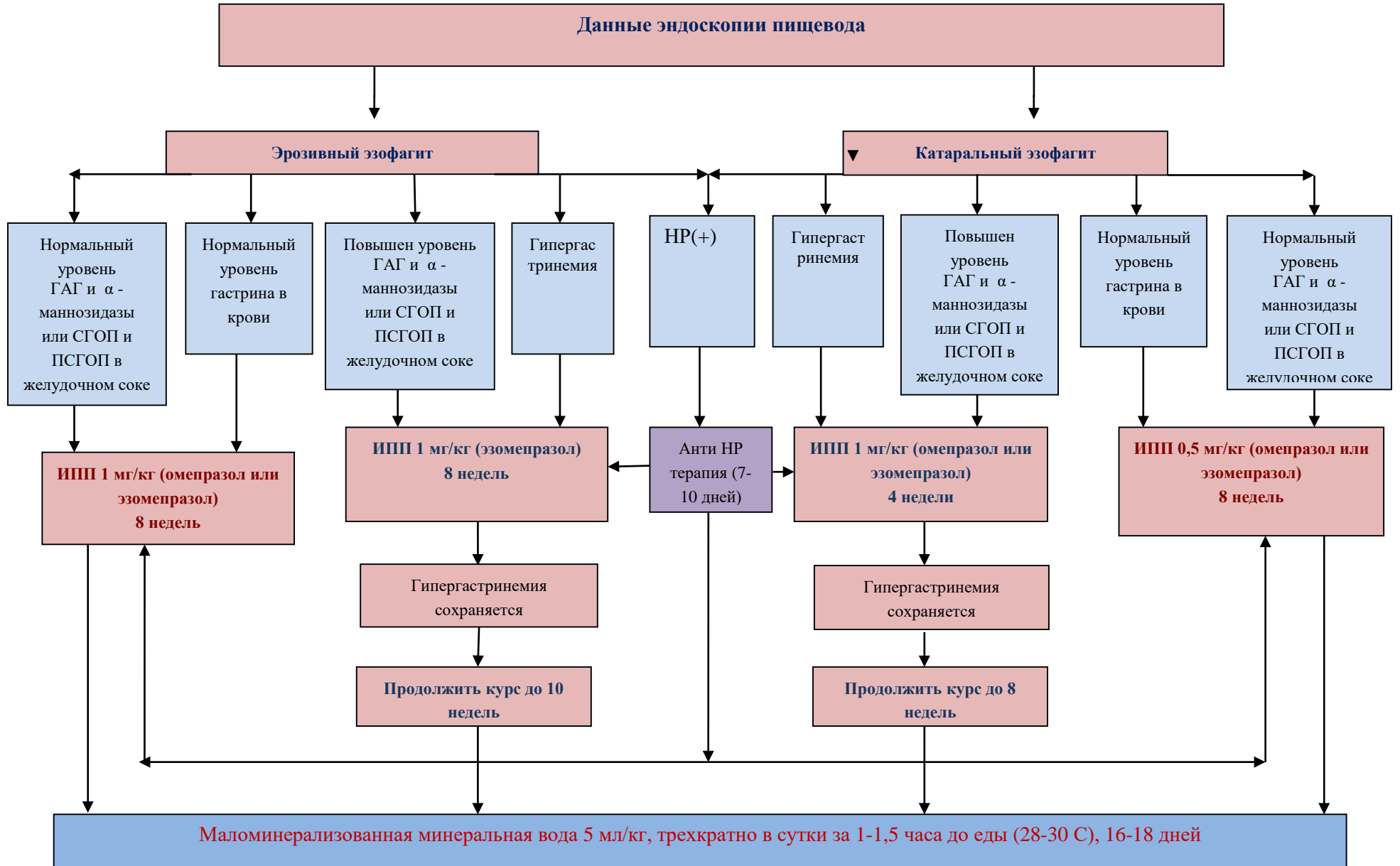


Рисунок 44 – Алгоритм тактики лечения детей с ГЭРБ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является относительно новой проблемой в детской гастроэнтерологии. Показатели распространенности заболевания до конца не установлены, в связи с разными трактовками определения, отсутствием единых подходов к диагностике [26, 84, 196, 452]. Нередко педиатры придерживаются мнения, что ГЭРБ относится к функциональным заболеваниям органов пищеварения. В то же время, наличие хронического эзофагита, который является одним из характерных проявлений ГЭРБ, свидетельствует об органической основе заболевания. Таким образом, наличие нерешенных вопросов патогенеза, комплексного подхода к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в детском возрасте способствовало проведению исследования.

Углубленное обследование детей с ГЭРБ представлено в соответствии с целью и задачами работы. В группе наблюдения находилось 382 человека с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Возраст детей колебался от 9 до 17 лет, преобладали дети 13-17 лет (61%). Аналогичные данные выявили испанские ученые при обследовании 1700 детей с ГЭРБ. Пик заболеваемости был ими обнаружен в возрасте от 1 года до 2-х лет и в 16-17 лет [358].

Большинство детей с ГЭРБ (247 человек) ранее не проходили обследование, диагноз 64,5% человек был поставлен впервые; у 135 детей (35,3%) заболевание было диагностировано ранее. В исследование входили дети с установленным эндоскопически эзофагитом. Была диагностирована различная степень воспаления в пищеводе: I степень эзофагита выявлена у 199 детей (52%), II степень у 168 детей (44%), у 15 пациентов (4%) – III - IV степень. Исследования согласуются с данными С.Э.Загорского, Ж.А. Безлер (2014) из Белоруссии, которые изучали эндоскопическую картину слизистой пищевода у детей с рефлюкс – эзофагитом и выявили, что в подростковом возрасте часто (в 51%) встречаются эрозивные поражения пищевода, которые представлены

преимущественно (88,8%) единичными эрозиями. Также макроскопически, при рефлюкс-эзофагите, были выявлены полипы с высокой частотой [81].

Диспепсические жалобы большинство детей (192 человека) – 50,3% беспокоили в течение от 1 года до 3 лет, у 67 (17,5%) детей длительность жалоб превышала 3 года. Остальная часть детей (123 человек – 32,2%) и их родителей не могли точно определить длительность беспокоящих их симптомов и считали, что заболевание не превышает 1 года, среди них были 12 человек, которым диагноз был поставлен ранее. Отличительной особенностью жалоб детей, особенно в возрасте 9-12 лет, явилась неспособность четко охарактеризовать свои симптомы, вследствие непонимания терминов. Жалобы 94 (63%) детей с ГЭРБ в возрасте 9-12 лет характеризовались неприятными ощущениями в глотке, либо за грудиной после приема пищи, 112 (75%) детей жаловались на отрыжку пищей, 55 (34%) детей отмечали чувство «комка» в горле; всех детей периодически беспокоила тошнота. Учеными Саратовского медицинского университета [25], в ходе сплошного анкетирования детей, находящихся в педиатрических клиниках с различной патологией ЖКТ, установлено, что дети дошкольного и младшего школьного возраста в большинстве случаев неправильно трактуют и не могут адекватно сформулировать жалобы на «изжогу».

Сразу предъявляли типичные жалобы на изжогу и подробно могли описать ее длительность и частоту большинство детей в возрасте 13-17 лет (182 человека - 78%), при этом, 18,7% детей отмечали изжогу ежедневно, 81,3% пациентов изжога беспокоила 2-3 раз в неделю. По данным многих исследований установлено, что чем старше ребенок, тем клиническая симптоматика ГЭРБ, аналогична взрослым пациентам [170, 290, 419, 436].

Если рассматривать группу полностью, вне зависимости от возраста, то изжога беспокоила 230 (60%) детей. Отрыжка отмечена у 199 (52±5,5%), неприятные ощущения в глотке или за грудиной у 139 (36%) детей, чувство «комка» в горле имели 122 (32%) человека. При этом частота диспепсических

проявлений была более выражена в 9-12 лет, а интенсивность и длительность в 13-17 лет.

У всех детей с ГЭРБ установлены сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, наиболее часто встречались хронический гастрит или гастродуоденит. При эндоскопическом исследовании характер поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны был описан, как эрозивное поражение желудка и/или двенадцатиперстной кишки у 172 (45%) пациентов: у 42 (28%) детей в возрасте 9-12 лет, у 130 (55,8%) в возрасте 13-17 лет. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки диагностирована у 23 больных. В группе сравнения эрозии в желудке и двенадцатиперстной кишке были выявлены у 26 пациентов (14,4%). Таким образом, ГЭРБ сопутствуют заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, что утяжеляет симптоматику в детском возрасте. Аналогичные исследования О.П.Яковлева и соавт. [180] показали, что у обследованных детей с ГЭРБ был выявлен сопутствующий гастрит (96,4%), дуоденит (91,1%), в 41,1% ГЭРБ была ассоциирована с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. По данным Н.В.Павленко и соавт. [167] из 88% детей с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны у 29,5% больных отмечались стойкие проявления эзофагита с формированием тяжелых, длительно-текущих вариантов ГЭРБ с эрозиями, язвами, полиповидными образованиями.

Заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, имеют опосредованное влияние на развитие друг на друга, за счет общих механизмов патогенеза.

Некоторые авторы отмечают с увеличением возраста детей числа распространенных форм поражения гастродуоденальной зоны, при которых симптоматика заболевания становится более отчетливой, превалирует приступообразный болевой синдром и усиление болей после погрешностей в питании [28, 117, 228, 265].

Характер болевого синдрома зависит от распространенности и локализации патологического процесса. В детском возрасте чаще всего процесс

захватывает антральный отдел желудка и луковицу двенадцатиперстной кишки. Болевой синдром зависит и от возраста ребенка. Так у детей дошкольного возраста преобладают ранние боли в животе, может выходить на первый план диспепсический синдром, у детей школьного возраста, преобладают «голодные» боли, поздний характер болей [175, 260, 441].

Таким образом, в проведенном исследовании показано, что жалобы детей с ГЭРБ носят разнообразный характер, преобладает верхний диспепсический синдром, «болевой синдром». Клиническая симптоматика зависит от объема поражения гастродуоденального комплекса.

Внепищеводная симптоматика являются одним из проявлений ГЭРБ. Исследования А.С.Борисова и соавт. [46] показали, что из внепищеводных симптомов ГЭРБ у детей встречаются – кардиалгии (27%), нарушение сердечного ритма (23%), бронхолегочная симптоматика (11%). 46

Состояние сердечно-сосудистой системы мало изучено у детей с ГЭРБ, в то время как у взрослых, нередко, маской гастроэзофагеальной рефлюксной болезни являются симптомы стенокардии [108, 189, 242, 225].

В работе показано, что $36,7 \pm 3,6\%$ ($p < 0,01$) пациентов с ГЭРБ предъявляют жалобы на кардиалгии, которые являются проявлением вегетативной дисфункции. При изучении электрокардиограмм, которые были сделаны всем пациентам, у $22,5 \pm 3,1\%$ ($p < 0,01$) детей с ГЭРБ были выявлены нарушения ритма и проводимости – это миграция водителя ритма (65%), неполная блокада правой ножки пучка Гиса (77,5%), экстрасистолы (37,5%), а также ритм коронарного синуса и атриовентрикулярная блокада первой степени. Причины изменения ритма сердца, возможно, связаны с рефлекторным механизмом и общностью иннервации. Арифуллина К.В. [8] выявила, что дети с ГЭРБ имеют кардиолгическую «маску» в виде кардиалгий и нарушение сердечного ритма по типу единичных желудочковых экстрасистол, после чего была получена прямая корреляционная связь между наличием нарушений ритма и эрозивным поражением пищевода, а также между наличием экстрасистол и длительностью болезни.

Состояние вегетативной нервной системы сказывается на моторной функции желудочно-кишечного тракта. Ильина Н.А. и соавт. [95] обнаружили синдром вегетативной дисфункции у большинства обследованных детей с ГЭРБ, и выявили преобладание тонуса парасимпатической нервной системы. По данным А.Н.Давыдовой, Л.И.Прохоровой [64] у детей с гиперсимпатикотонией чаще формируется ГЭРБ.

Как у детей группы наблюдения (19,3%), так и в группе сравнения (17,5%), синдром вегетативной дисфункции по ваготоническому типу выявлен в одинаковом количестве случаев. Высокие показатели артериального давления и симпатикотония наблюдалась у 4,5% детей группы наблюдения и 1,25% группы сравнения. По данным индекса Кердо, без учета возраста, у 55% детей с ГЭРБ преобладает парасимпатический тонус, у 30% – симпатикотония, у 15% – эутония. В группе сравнения в 45% случаях отмечена эутония, в 35% – симпатикотония и только в 20% преобладала ваготония. Вегетативный статус является весьма изменчивым в детском возрасте и результаты исследований довольно противоречивые.

Актуальность проблемы и недостаточные литературные данные послужили причиной к исследованию моторной функции желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, которая мало изучена. Патологические нарушения моторной деятельности ЖКТ лежат в основе формирования, как функциональных, так и органических заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта [179, 181, 183, 352].

У взрослых пациентов, страдающих ГЭРБ, проведенный анализ литературных источников, показывает, что особенности сократительной деятельности желудка изучены не в полном объеме, в детском же возрасте они исследованы только на фоне пищевой нагрузки и воздействия лекарственных препаратов, и не изучены с учетом возраста и состояния вегетативной нервной системы [121, 150, 177]. Кроме того, для выявления нарушений моторики ЖКТ часто применяются инвазивные методы исследования, особенно в терапевтической практике.

Методом периферической электрогастрографии была изучена моторная функция желудка. Клинические и экспериментальные исследования ряда авторов показали, что большим преимуществом в детском возрасте, в связи с неинвазивностью и хорошей переносимостью, обладает метод периферической электрогастроэнтеромиографии [42, 66, 182, 183, 200, 251, 478].

Эта методика позволяет регистрировать возникающие в гладкой мускулатуре, так называемые, медленные волны. В результате исследований у всех пациентов основной группы в возрасте 9-12 лет выявлена тахигастрия ($5,8 \pm 2,4$ цикл/минуту, $p < 0,05$), тогда как у 26 (68%) детей в возрасте 13-17 лет частота волн соответствовала брадигастрии ($1,6 \pm 1,0$ цикл/минуту, $p < 0,05$). По мнению ряда авторов, именно частота биоэлектрической активности желудка характеризует его истинную моторную активность, так как она соответствует частоте сокращений желудка, измеренной при инвазивных методах исследования [66, 161]. Показано, что у детей в возрасте 9-12 лет выявлялась тахигастрия и амплитуда волн соответствовала гиперкинетическому типу ЭГГ ($55,4 \pm 15,7$ мм, $p < 0,01$). В возрасте 13-17 лет, у тех же 26 человек, наряду с брадигастрией выявлен гипокинетический тип ЭГГ, с амплитудой волн соответствующей низким значениям – $18,4 \pm 7,5$ мм ($p < 0,05$). В 32% случаях у детей 13-17 лет отмечены нерегулярные сокращения желудка: сочетание гипокинетических сокращений и брадигастрии, с последующим переходом к гиперкинетическому типу ЭГГ и тахигастрии.

Полученные данные коррелируют с состоянием вегетативной нервной системы. Дисбаланс в вегетативной иннервации приводит к усилению моторики, трофическим изменениям слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, увеличению желудочной секреции, спастическим сокращениям сосудов [72]. При заболеваниях органов пищеварения вегетативная реактивность нарушается в 93% случаев. Имеется патогенетическая связь язвообразования с повышением тонуса адренергического звена регуляции секреции желудка, с вторичной, возможно, компенсаторного характера, системной ваготонией [260].

Проанализированные значения индекса Кердо и данные ЭКГ показали, что у детей пубертатного возраста с ГЭРБ, наблюдается преобладание парасимпатического тонуса, тогда как у детей в возрасте 9-12 лет ваготония не выражена. Доминирование симпатического отдела вегетативной нервной системы в возрасте 9-12 лет является характерным, физиологичным для периода препубертата. Показано, что формирование гастроэзофагеального рефлюкса, а в последующем развитие ГЭРБ, происходит за счёт частых и интенсивных сокращений желудка. В связи с этим, у большинства детей 9-12 лет эпизоды рефлюкса возникают нерегулярно, не наблюдается застоя принятой пищи в желудке, что соответствует их неспецифическим жалобам. Данное обстоятельство может затруднять диагностику ГЭРБ у детей, обуславливая, нередко, ошибки в лечении. Период пубертата характеризуется склонностью к ваготонии, когда влияние симпатической нервной системы ослабевает [83, 193, 396]. На возраст 13 лет и старше приходится пик выброса половых гормонов, способствующих гипомоторике желудка, расслаблению сфинктеров и брадикастрии [152], с последующим забрасыванием желудочного содержимого с «агрессивными» свойствами в пищевод. Таким образом, у детей в возрасте 13-17 лет возникают клинические симптомы, характерные для ГЭРБ и более выраженные изменения слизистой оболочки пищевода [13, 147].

Результаты одновременного изучения «кислых» рефлюксов и дуодено-гастральных у взрослых показали, что их продолжительность и частота возрастали параллельно с нарастанием тяжести ГЭРБ [481]. Исследованиями Т.А. Видмановой и соавт. [94] установлено, что у детей с ГЭРБ часто имеют место и рефлюксы дуодено-гастральные, и повреждение слизистой пищевода происходит за счет агрессивных компонентов не только желудочного, но и дуоденального содержимого.

Обсуждая возможный механизм образования эрозий пищевода, некоторые ученые экспериментально доказывают, что именно за счет дуодено-гастрального рефлюкса, желчные кислоты, компоненты дуоденального содержимого в

высоких концентрациях, приводят к повышенной ранимости слизистой оболочки [74, 260].

Хронический воспалительный процесс верхнего отдела желудочно-кишечного тракта ведет к изменению в слизистой оболочке, подслизистой основе, собственной пластинке слизистой, которые богаты соединительной тканью. Тем не менее, маркеры распада коллагена и протеогликанов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни остаются не изучены ни у взрослых пациентов, ни в детском возрасте.

Исследовались маркеры распада соединительной ткани – содержание свободного гидроксипролина (СГОП), пептидосвязанного гидроксипролина (ПСГОП), α -маннозидазы (КФ 3.2.1.24) и гликозаминогликанов (ГАГ) в тощачковой порции желудочного сока. Для оценки состояния слизисто-бикарбонатного барьера (СББ) желудка исследовали содержание олигосвязанных сиаловых кислот (ОССК), белоксвязанных сиаловых кислот (БССК), свободных сиаловых кислот (ССК), связанной с белком фукозы (СБФ), по методу П.Н.Шараева и др. (1998) [266]. Исследования показали, что у детей с ГЭРБ наблюдается деградация коллагена, повреждение слизистой оболочки и подслизистой основы пищевода и желудка, в результате которого СГОП ($29,6 \pm 3,2$ мкм/л, $p < 0,05$), ПСГОП ($25,5 \pm 2,1$ мкм/л, $p < 0,01$), ГАГ ($73,8 \pm 4,5$ мкмоль/л, $p < 0,01$), являясь составляющими компонентами соединительной ткани, в повышенном количестве накапливаются в желудочном соке. Выявлено повышение фермента α -маннозидазы до $82,6 \pm 5,2$ мкмоль/л/ч ($p < 0,01$), основная функция которой разрушение целостность ГАГ. Это указывает на срыв адаптационных механизмов и местных факторов защиты.

Установлено высокое содержание, продуктов распада компонентов слизи, таких как 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 у детей с ГЭРБ. Выявленная высокая концентрации связанной с белком фукозы в желудочном соке отражает активность ферментативного распада фукодержущих белков тканей. Данные

исследования указывают, на агрессивное воздействие содержимого желудка, в основном за счет соляной кислоты и инфекции *H. pylori*, что ведет к повышению активности воспалительного процесса, уменьшению устойчивости гликопротеинов к действию протеолитических ферментов и снижению вязкости слизи.

Уровень БССК – $271,6 \pm 26,1$ мг/л ($p < 0,05$), которые чаще всего являются основным компонентом слизи, обладают протективной активностью, были снижены. Это свидетельствует о не защищенной слизистой оболочке, являясь благоприятным субстратом для сохранения геликобактериоза. При изучении инфицированности *H. pylori* у детей основной группы (исследование проведено у 162 человек) диагностически значимый титр антител к *H. pylori* был обнаружен у 133 детей ($82 \pm 6,3\%$, $p < 0,01$), в группе сравнения (исследован титр у 86 детей) у 32 человек ($37,2 \pm 5,7\%$). Полученные данные показывают, что при ГЭРБ повышается распад коллагена слизистой оболочки гастроэзофагеальной зоны и снижаются защитные свойства желудочной слизи.

Несостоятельность соединительной ткани органов желудочно-кишечного тракта у детей с ГЭРБ может быть частным случаем недифференцированные дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Проведенное исследование показало, что НДСТ (0- I ст.) диагностирована у 24 детей основной группы, мальчиков 13-17 лет, которые имели выше среднего физическое развитие, астеническое телосложение, длинные нижние конечности. Сколиоз позвоночника был диагностирован у 18 детей, у 9 человек кожные покровы были тонкие, избыточно растяжимые. В работе Ю.С.Апенченко и соавт. [239], которые целенаправленно изучали течение ГЭРБ у детей с НДСТ, показано, что диспепсические жалобы более выражены у этих детей, особенно позиционная изжога; чаще имелись эрозивные изменения слизистой пищевода и признаки более выраженного закисления пищевода. Патогенетические механизмы, которые лежат в основе развития ГЭРБ, являются сложные и недостаточно изучены. Вследствие нарушения гастро-эзофагеальной моторики, неоспоримо значение заброса кислого желудочного содержимого в пищевод, но мало исследованы

предпосылки этих нарушений. Среди факторов, способствующих развитию ГЭРБ у взрослых, значение придают нарушению регулирующей функции нейрогормональных систем [32]. В детском возрасте значение гастроинтестинальных гормонов и гормонов периферических желез внутренней секреции в патогенезе ГЭРБ не изучены. Установлено, что в возрасте 9-12 лет имелось повышение уровня соматостатина ($0,457 \pm 0,14$ нмоль/л, $p < 0,01$), по сравнению с детьми 13-17 лет ($0,129 \pm 0,09$ нмоль/л). У больных 9-12 лет концентрация гастринина, напротив, была снижена ($7,2 \pm 1,4$ нмоль/л), но повышена в возрасте 13-17 лет ($18,72 \pm 3,2$ нмоль/л, $p < 0,01$). Результаты исследования согласуются с экспериментальными, когда введение соматостатина тормозило секрецию гастринина [398].

Гастрин в физиологических условиях повышает тонус гладкой мускулатуры нижнего пищеводного сфинктера, снижает тонус гладкой мускулатуры пилорического и илеоцекального сфинктеров, стимулирует желудочную секрецию, стимулирует секрецию соляной кислоты, замедляет эвакуацию желудочного содержимого [138, 259, 260, 316].

Ранее было установлено, что давление в НПС обусловлено физиологическим действием гастринина [18, 61]. Однако, результаты 1861 R.L. Farrell и соавт. [159] показали, что у больных с рефлюкс-эзофагитом концентрация гастринина в сыворотке крови не отличалась от нормы, тогда как давление в НПС, как правило, было уменьшено.

Противоречивы результаты исследований влияния соматостатина на уровень гастринина. Впервые описали снижение исходной концентрации гастринина в сыворотке крови больных после введения им большого количества соматостатина S.R. Bloom и соавт. [299]. Работами P. Linnestad и соавт. [159], однако, не удалось обнаружить у здоровых студентов изменений базальной концентрации гастринина при введении им соматостатина, но было выявлено, что небольшое количество гормона тормозит высвобождение гастринина в ответ на пищу. В результате был сделан вывод, что соматостатин в малых дозах тормозит высвобождение гастринина, моторную активность желудка, а также секрецию

кислоты и пепсина. Ряд других исследований показывают, что соматостатин, будучи антагонистом гастрина, ускоряет моторику желудочно-кишечного тракта, угнетает желудочную секрецию, секрецию панкреатических ферментов [21, 76, 399, 405, 411].

Значительное нарушение моторной деятельности желудка установлено на фоне «разбалансированной» выработки соматостатина и гастрина. Установлено, что высокий уровень соматостатина у детей 9-12 лет способствует активации моторной деятельности желудка, забросу желудочного содержимого в пищевод, расслаблению нижнего пищеводного сфинктера. Выявлена сильная положительная корреляция между уровнем соматостатина и показателями сокращений желудка. У детей 9-12 лет при снижении уровня гастрина наблюдается повышение активности моторной функции желудка. Показана обратная сильная связь между уровнем гастрина и моторной функцией желудка в возрасте 13-17 лет. Некоторые исследования зафиксировали, что длительная гипергастринемия у больных может способствовать не только спазму пилорического сфинктера, но и приводить к расслаблению кардиального сфинктера с развитием гастроэзофагеального рефлюкса, а затем катарального эзофагита [61, 229]. У детей 13-17 лет концентрация соматостатина в крови была достоверно ниже, чем у детей в возрасте 9-12 лет. Выявлена прямая зависимость при проведении корреляционного анализа между уровнем соматостатина и показателями моторной функции желудка в возрасте 13-17 лет.

Проведено исследование концентрации в крови гормонов общего регулирования, таких как инсулин и кортизол. Установлено, что дети с ГЭРБ, по сравнению с больными контрольной группы имели 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 ($p < 0,01$).

Инсулин – основной гормон, участвующий не только в углеводном обмене, он способен усиливать моторную функцию желудка, стимулировать секрецию желудочного сока, повышать рН желудочного содержимого. При сформировавшейся патологии желудочно-кишечного тракта повышенная

выработка инсулина, возможно, является компенсаторной реакцией организма. Активный патологический процесс мобилизует защитные реакции организма, одним из звеньев которых является гиперпродукция инсулина. Именно этим, объясняется значительное повышение уровня инсулина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [82].

У детей с ГЭРБ содержание кортизола в крови было увеличено в 1,9 раза, по сравнению с аналогичными показателями больных контрольной группы. Так, в 9-12 лет уровень кортизола соответствовал – $374,8 \pm 14,2$ нмоль/л, ($p < 0,05$), в 13-17 лет – $403,5 \pm 16,8$ нмоль/л ($p < 0,05$). Повышенное содержание в крови кортизола усиливает катаболические процессы в слизистой оболочке. Кортизол активизирует кислотообразующую функцию желудка, оказывает расслабляющее действие на сфинктерный аппарат гастродуоденальной зоны пищеварительного тракта [31, 52]. Можно предположить, что высокий уровень кортизола в крови свидетельствует о выраженности морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода, в том числе, эрозивного характера. Установлена прямая корреляционная связь между концентрацией кортизола и компонентами распада слизисто-бикарбонатного барьера, а также коллагена, то есть однонаправленное их повышение. Коэффициент корреляции свидетельствовал о слабой зависимости между концентрацией инсулин, кортизола и показателями моторной функции желудка.

Методом пристеночной эндоскопической рН-метрии у 83 детей с ГЭРБ, и у 77 детей группы контроля исследован уровень рН среды пищевода и желудка. Представленные данные иллюстрируют выраженное гиперацидное состояние у детей с ГЭРБ, особенно в пищеводе, «озерце» желудка и теле желудка. Выявлено, что 33 ребенка ($39,7 \pm 5,1\%$ $p < 0,01$) с ГЭРБ имеют высоко-кислый уровень рН в пищеводе ($pH < 2$), у 40 детей ($48,2 \pm 5,5\%$ $p < 0,01$) рН соответствовал кислому значению от 2,1 до 2,9, у 10 человек ($12 \pm 3,4\%$ $p < 0,01$) кислотность в пищеводе имела слабокислые значения – от 3,0 до 6,0. В группе контроля чаще выявлялась слабокислая среда – у 42 ($54,5 \pm 5,6\%$) человек, у 22 ($28,6 \pm 4,6\%$) кислая и только у 13 ($16,8 \pm 3,7\%$) детей высоко-кислый уровень рН.

Диапазон колебаний кислотности в области щелочного рН у детей контрольной группы значительно выраженнее, чем у детей с ГЭРБ. Так, по данным О.П.Яковлевой и соавт. [180] результаты суточной рН метрии пищевода у детей с эндоскопически негативной формой ГЭРБ, показали, что у 55,6% отмечается патологически кислый ГЭР, у 44,4% патологически смешанный ГЭР. В группе детей с катаральным эзофагитом, количество детей с патологически кислым ГЭР достигает 81,25% и только 6,2% имеют патологически щелочной ГЭР. Однако, Н.Л. Пахомовская и соавт. [168], доказывают, что щелочные и смешанные ГЭР встречаются не менее часто, и по их данным приводят к не менее тяжелым деструктивным изменениям слизистой пищевода. В тоже время, по данным К.В.Арифুলлиной [8], кислый рефлюкс у детей с ГЭРБ регистрируется достоверно чаще, ($p < 0,05$), чем щелочной и смешанный. В исследованиях турецких ученых Н. Uzun и соавт. [382] при проведении 24 часовой рН-метрии детям с бронхиальной астмой у 37%-52,3% детей, в зависимости от возраста, выявили патологически кислый ГЭР. Авторами был сделан вывод, что окисление пищевода могут вызвать локальные аксональные рефлекссы, которые могут вызывать воспаление в воздухоносных путях. Исследование N. R. Patterson и соавт. [389] показывают, что присутствие кислоты в пищеводе способствуют высвобождению тахикининов, таких как субстанция Р и нейрокинин А, где они вызывают бронхоспазм и микрососудистое просачивание в легкие.

Исходя из доказанных патогенетических механизмов, предложены подходы к лечению детей с ГЭРБ, как медикаментозные, так и немедикаментозные. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются ведущим средством в лечении взрослых и детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [277, 427, 475].

Раннее и длительное назначение ИПП детям при ГЭРБ дает высокие показатели излечения. Baker R. и соавт. [307] доказана эффективность пантопразола у детей от 1 года до 5 лет, после 8 недель двойного-слепого исследования. Были исследованы дозы 0,3 мг/кг, 0,6 мг/кг и 1,2 мг/кг. Авторами

был сделан вывод, что пантопразол хорошо переносится и рекомендовались высокие дозы (1,2 мг/кг) детям с эрозивной формой ГЭРБ.

Южно-корейские ученые [463] изучали действие лансопразола у детей с 4 до 18 лет, в дозе 15 и 30 мг в сутки, в зависимости от веса тела. После чего был рекомендован курс лечения 8 недель непрерывный, либо 16 недель лечения «по требованию». В последнее время придается особое значение подбору оптимальной дозы ИПП. Так, по данным немецких ученых М. Вајбоуј и соавт. [384], применявших в лечении взрослых больных эзомепразол в дозе 40 мг в сутки, при отсутствии эффекта от лечения, следует увеличить дозу до 80 мг в сутки. То есть удвоение стандартной дозы ИПП при ГЭРБ – это эффективный терапевтический подход. Дальнейшее увеличение дозы не убедительно, а в комплексном лечении обязательно следует применять прокинетики.

В зависимости от проводимого лечения, дети с ГЭРБ были разделены на три группы: 1 группа (52 человек) в качестве основного лечения получала ингибитор протонной помпы (ИПП) в дозе 0,5 мг/кг и прокинетики (домперидон-0,5 мг/кг), пациенты 2 группы (56 человека) получали ИПП, но в дозе 1 мг/кг. Третьей группе (48 человек) пациентов, с диагностическим титром антител к *H.pylori*, назначалась тройная эрадикационная терапия (ИПП, де-нол, кларитромицин) в течение 7-10 дней, с последующим приемом ИПП в течение 2-х недель. Во все группы входили детей с ГЭРБ I и II степенью. Контрольная группа (50 человек) включала детей с хроническим гастродуоденитом в периоде обострения (в лечении применялась диетотерапия, антацидные препараты и прокинетики).

Эффективность от проводимого лечения наблюдалась у всех пациентов, но в разные сроки. Наиболее значимый симптом ГЭРБ, как изжога, достоверно быстрее купировались у детей 2 и 3 группы.

Достоверно чаще положительная клиническая симптоматика выявлялась у детей 2 группы, получавших более высокую дозу ИПП. В первые 2-3 дня лечения большинство детей 2 группы ($82,1 \pm 5,6\%$, $p < 0,05$) изжога не беспокоила, однако, в 1 группе она исчезла лишь в первые 2-3 дня у $67,3 \pm 3,8\%$ человек.

Похожая динамика была выявлена и в 3 группе, дети не отмечали изжоги на 2-3 день ($70,3 \pm 4,5\%$ ($p < 0,05$)).

Быстрее купировался так же и болевой синдром у детей 2 и 3 группы. У 30 ($53,6 \pm 4\%$, $p < 0,01$) детей 2 группы и 25 ($52 \pm 6,2\%$) – 3 группы боли в животе исчезали на 4-5 день лечения. У 44 ($78,5 \pm 5,2\%$) человек в 1 группе боли в животе купировались к концу первой недели лечения. Боли в животе не беспокоили после первой недели лечения (9-11 день) - 5 ($9,6 \pm 1,8\%$) детей в 1 группе, 6 ($10,7 \pm 2,4\%$) детей во 2 группе и 9 ($18,7 \pm 2,2\%$) детей в 3 группе.

В ходе лечения эндоскопические признаки ГЭРБ нивелировались на 14-16 день у 48 детей ($85,7 \pm 3,4\%$, $p < 0,05$) второй группы и у 35 ($67,3 \pm 4,2\%$) первой группы. В третьей группе детей в более ранние сроки происходила положительная динамика: у 15 человек ($31,3 \pm 2,4\%$) на 11-12 день лечения, у 26 ($54,2 \pm 4,2\%$) на 14-16 день.

Проведенная оценка эффективности различных доз омепразола у детей с I степенью ГЭРБ показала, что достоверного отличия в исчезновении симптомов, как в дозе 0,5 мг/кг, так и в дозе омепразола 1 мг/кг не обнаружено. Детям со II степенью ГЭРБ применение в лечении эзомепразола в дозе 1 мг/кг, продемонстрировало наиболее выраженную клиническую и эндоскопическую эффективность.

На фоне терапии и исчезновение клинических проявлений заболевания связано с нормализацией кислотности среды. У пациентов 1 группы было более значимое изменение кислотности в сторону ощелачивания в пищеводе и антральном отделе желудка. Во 2 группе показатель pH в пищеводе достиг еще более высоких цифр, так как назначались высокие дозы ИПП. У пациентов 3 группы, также отмечен высокий уровень ощелачивания в пищеводе, возможно, за счет влияния антигеликобактерной терапии, которая способствует устойчивому результату в лечении.

У детей с ГЭРБ I степенью тяжести ИПП в дозе 0,5 мг/кг и 1 мг/кг являются эффективными, однако при меньшей дозировке следует увеличить продолжительность курса лечения. При ГЭРБ II степени тяжести ИПП в дозе 1

мг/кг в более короткие сроки способствует купированию клинических и эндоскопических проявлений ГЭРБ. При ГЭРБ I степени препаратами выбора может быть омепразол или эзомепразол, однако при ГЭРБ II степени предпочтение следует отдать эзомепразолу. Антигеликобактерная терапия при лечении ГЭРБ оказывает достоверно более значимый эффект на динамику клинических проявлений и особенно эндоскопических признаков поражения пищевода.

Результаты исследования показали, что на фоне лечения, во всех трех группах нормализовалась кислотность в пищеводе, однако во 2 и 3 группах уровень pH был выше, чем у детей 1 группы. Таким образом, ведущим направлением в лечении ГЭРБ у детей является устранение повышенной кислотообразующей функции желудка с использованием ИПП, при этом и назначение антигеликобактерной терапии, по показаниям, повышает терапевтическую эффективность. По данным китайских ученых эрадикация *H. pylori* не ухудшает длительные или краткосрочные результаты постэрадикационных проявлений ГЭРБ и не обнаружена связь между *H. pylori* эрадикацией и развитием ГЭРБ [387].

Много противоречивых данных между антигеликобактерной терапией и последующим развитием ГЭРБ. Педиатры из Нью-Йоркского университета А.Моон и соавт. [417] изучили 420 детей с ГЭРБ и обнаружили, прямую зависимость между инфицированностью *H. pylori* и развитием рефлюкс-эзофагита, что требовало назначения антигеликобактерной терапии. Однако, антигеликобактерная терапия не лишена риска побочных явлений, особенно у детей, а резистентность *H. pylori* к антибиотикам становится все более актуальной проблемой в практической деятельности врача [355].

Минеральная вода санатория «Варзи-Ятчи», что ранее было изучено и доказано, обладает антимикробной активностью к ряду микроорганизмов – клебсиелла пневмония, протей вульгарный, гемолитический стрептококк, энтерококк, золотистый и эпидермальный стафилококк [86, 224]. Более ранние исследования показали наличие в составе минеральной воды фармакологически

активных органических веществ – фенолы, битумы, с присутствием в следовом количестве ионов серебра, с чем и связывал и ее антибактериальное действие [100, 243]. Ранее нами была изучена действие минеральной воды на рост микроорганизма *H.pylori* in vitro. Исследования проводились на кафедре микробиологии ИГМА. Подавление роста было отмечено в пяти разведениях смеси «культура+вода» на эритрит-агаре (1; 1/2; 1/4; 1/8; 1/16). Это позволяет рекомендовать минеральную воду при любой гастроэнтерологической патологии у детей, ассоциированной с *H.pylori*.

Применение в лечении заболеваний ЖКТ местных источников минеральных вод, как доступного и эффективного метода с длительным периодом последствий, то есть питьевого лечения является тем недостающим этапом в лечении ГЭРБ у детей, который может прервать замкнутую цепь патогенетических механизмов. Роль санаторно-курортного лечения, в этой связи, очень значимая [185, 208, 270].

Старейшая здравница – курорт «Варзи-Ятчи» является уникальной, в своем роде «жемчужиной», на территории Удмуртской Республики. Маломинерализованная сульфатно-кальциево-магниевая вода содержит в своем составе активные органические вещества, следы серебра, обладает антимикробной активностью. Проведено изучение эффективности минеральной воды в лечении таких заболеваний у взрослых, как сахарный диабет, хронический холецистит, псориаз, патология почек, у детей при дисбиозах слизистых [88, 142, 224, 243].

В педиатрической и терапевтической практике, не проводилось и изучение лечебного действия минеральной воды при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, в частности, в лечении ГЭРБ. Оценка эффективности минеральной воды в составе комплексного лечения ГЭРБ у детей проведена у 60 человек (4 группа), которые кроме медикаментозной терапии (антацидный препарат и прокинетики), получали минеральную воду. В стационар минеральная вода доставлялась из бювета санатория. Минеральная вода назначалась из расчета 5 мл/кг массы тела, с ежедневным 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.

У всех детей в момент поступления базальная кислотность характеризовалась, как повышенная. На фоне лечения минеральной водой, наряду с купированием клинических проявлений, приближались к нормальным показател и уровня кислотности в пищеводе, теле желудка и в антральном отделе желудка. При приеме внутрь минеральная вода способствует активации ферментных процессов пищеварения, тем самым нормализует кислотообразование, моторную деятельность желудка, устраняет застой пищи, воздействует на многочисленные рецепторы слизистой оболочки желудка своим особым химическим составом, что ведет к изменению рН, осмолярности содержимого желудочно-кишечного тракта [162, 204, 260, 295, 477].

Минеральная вода за счет достаточно высокого содержания в ней ионов кальция, магния, сульфатных ионов способствуют купированию спазмов мышечной стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, сфинктерного аппарата и, тем самым, снижая интрагастральное давление, устраняет основу болевого синдрома. В проведенном исследовании, показатели базальной кислотности в теле желудка и в антральном отделе после бальнеотерапии соответствовали нормальным значениям, при сравнении с рН контрольной группы, которые свидетельствовали о гиперацидности.

Исследования рН желудочного содержимого доказывает, что в процессе курсового лечения минеральной водой нормализуется кислотообразующая функция желудка. Так, базальная кислотность приближается к нормацидности, после бальнеотерапии щелочной тест, оцененный до лечения как декомпенсация ощелачивания, показал адекватную реакцию желудка на введение щелочи. После курса бальнеолечения у детей с ГЭРБ значительно уменьшились показатели деградации соединительной ткани. Уровень концентрации свободных сиаловых кислот (ССК) до начала приема минеральной воды составил 49,5 (45; 55,5) мг/л, после курса лечения значительно уменьшился, составив 30,2 (27,4; 34,8) мг/л ($p < 0,01$); показатели олигосвязанных сиаловых (ОССК) кислот, также после

бальнеотерапии достоверно снизились в 3 раза; уровень белоксвязанной фукозы (БСФ) уменьшился в 1,4 раза, составив 365,5 мг/л (357,3; 397) до лечения и 255 мг/л (220,5; 268,7) после ($p < 0,01$); концентрация белоксвязанной сиаловой кислоты (БССК) на фоне лечения у детей основной группы достоверно увеличилась в 1,5 раза.

В процессе лечения с применением минеральной воды у детей исчезали жалобы на диспепсию, болевой синдромы, соответственно, исследуемые в конце курса терапии показатели сиаловых кислот снижались. В группе наблюдения уровень сиалосодержащих соединений соответствовал периоду ремиссии заболевания. Таким образом, понижение концентрации фракций сиаловых кислот в желудочном соке в конце курса лечения минеральной водой, указывает на восстановление слизисто-бикарбонатного барьера и снижение активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка.

Выявленное повышение содержания БССК (сиалогликопротеинов), отражает увеличение продукции слизистых веществ и может косвенно свидетельствовать об активации местных защитных факторов. Эффективность бальнеотерапии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта связана не только с местным воздействием, но и соответной реакцией всего организма на каждый прием минеральной воды, которая являясь многокомпонентным фактором изменяет внутреннюю среду, воздействует на эндокринные железы, нервные окончания, восстанавливает гомеостаз [22, 128, 204].

Минеральная вода, раздражитель казалась бы слабый, но повторяющейся изо дня в день оказывает тренирующее действие на желудочно-кишечный тракт, сдвигая процессы гомеостаза с закрепившихся патологических позиций, при этом активируются неспецифические защитные реакции организма, что особенно важно у детей, которые имеют большие компенсаторные возможности [96, 120, 194, 269].

Таким образом, проведенные исследования показали сложность и глубину патогенетических механизмов развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей, что позволило обосновать и рекомендовать комплексное

медикаментозное лечения, а также менее агрессивное и, на первый взгляд, «простое» немедикаментозное лечение с применением внутрь минеральной ВОДЫ.

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 брадикастрии 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, пептидосвязанного 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, показана 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 выбора 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 маломинерализованной 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 пептидосвязанного 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 гастрин. Показатель уровня гастрин, 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 обосновано 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 (омепразола и эзомепразола) 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 ингибиторы 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 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 – ингибитор 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;
APUD система – amine precursor uptake decarboxylation;
H. pylori – *Helicobacter pylori*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Отечественная:

1. Абдуллаева, М. А. Влияние вида вскармливания на частоту гастроэнтерологических заболеваний / М. А. Абдуллаева, З. Е. Жураева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 5 : Прил. 40 : Материалы 18 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 116.
2. Абдулхаков, С. Р. Особенности приема лекарственных препаратов и качество жизни пациентов с ГЭРБ/ С. Р. Абдулхаков, Р. А. Абдулхаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5 : Прил. 36 : Материалы 16 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 4.
3. Алексеева, О. П. Внепищеводные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О. П. Алексеева, Д. В. Пикулев, И. В. Долбин. – Нижний Новгород : НГМА, 2006. – 76 с.
4. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) / В. А. Исаков [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – С. 2-29.
5. Антонян, В. В. Состояние вегетативного статуса и его коррекция в комплексном лечении больных эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. В. Антонян. – Астрахань, 2011. – 14 с.
6. Апенченко, Ю.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / Ю.С.Апенченко, П.Л. Щербаков // Эксериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т.125, № 1. – С.87-90.
7. Арамэ, М.Г. Бронхоэзофагеальная гиперреактивность как общее звено в патогенезе бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной

болезни у детей / М. Г. Арамэ, Л. В. Василос, А. Н. Кожокару // Вопросы детской диетологии. – 2010. – Т.8, № 2. – С.9-12.

8. Арифуллина, К. В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у школьников //Материалы XIV конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2007». – Москва, 2007. – С.104-106.

9. Афанасьева, Т. С. Оценка протективных свойств желудочной слизи в динамике терапии больных язвенной болезнью /Т. С. Афанасьева, Я. М. Вахрушев //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 19.

10. Ахпаров, Н. Н. Подходы к диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Н. Н. Ахпаров, С. Б. Сулейманова, Э. А. Ойнарбаева // Материалы X XI конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2014». – Москва, 2014. – С. 62-64.

11. Бабеджанова, М. Ш. Влияние Н . рулоги на клинико-эндоскопические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей /М. Ш. Бабеджанова // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 2.– С.119-120.

12. Баранов, А. А. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии /А. А. Баранов, П. Л. Щербаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №1.– С. 102-106.

13. Баранов, А. А. Детская гастроэнтерология: проблемы и задачи на современном этапе / А. А. Баранов, П. Л. Щербаков // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т.6, №5. – С.5-14.

14. Белоусов, Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в детском возрасте/ Ю. В. Белоусов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №7. – С.64-71.

15. Бельмер, С. В. Внутрижелудочная рН-метрия в детской гастроэнтерологии. Методические аспекты – Изд. 2-е., перераб. / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина, А. А. Коваленко. – Москва : РГМУ, 2001. – 20 с.

16. Бельмер, С. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / С. В. Бельмер // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16, № 3 (313). – С. 144-147.
17. Бельмер, С. В. Гастроэнтерология детского возраста / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин. – Москва : Медпрактика-М, 2003. – С. 8.
18. Биохимия гормонов и гормональная регуляция / С. А. Афиногенова [и др.]. – Москва : Наука, 1976. – 380 с.
19. Блум, С. Р. Гормоны желудочно-кишечного тракта и заболевания человека / С. Р. Блум, Дж. М. Полак // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / под ред. Дж. М. Полак [и др.] ; пер. с англ. Е. Д. Айнгорн. – Москва : Медицина, 1989. – С. 11-16.
20. Блум, С. Р. Система кишечник – поджелудочная железа / С. Р. Блум, Дж. М. Полак // Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы / пер. с англ. Е. Д. Айнгорн ; под ред. М. Гроссмана [и др.]. – Москва : Медицина, 1981. – С.138-142.
21. Бобров, О.Е. Мифы панкреатологии: соматостатин и октреотид при остром панкреатите /О.Е.Бобров, Н.А.Мендель. – Режим доступа : http://www.critical.ru/actual/IT/sandostatin_myths.htm.
22. Бобровницкий, И.П. Методологические принципы восстановления здоровья с использованием целебных природных и преформированных физических факторов / И. П. Бобровницкий, В. К. Фролков //Материалы международного конгресса «Курортология, физиотерапия, восстановительная медицина XXI века». – Пермь. – 2000. – Т. I . – С.48-51.
23. Бордин, Д. С. Алгоритм диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Д. С. Бордин // Материалы 12 съезда научного общества гастроэнтерологов России. – Москва, 2012. – С. 11.
24. Бордин, Д. С. Методология и возможности манометрии в диагностике заболеваний пищевода/ Д. С. Бордин, S . Вор ,Ю. В. Васильев // Терапевтический архив. – 2007. – № 4. – С. 63-71.
25. Варианты течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей раннего возраста / О. В. Скупова [и др.] // Материалы 20 съезда детских

гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология-2013». – Москва, 2013. – С.64-66.

26. Васильев, Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, диагностика, медикаментозное лечение / Ю. В. Васильев// Consilium Medicum . – 2002 : Прил. – С. 3-9.

27. Васютин, А. В. Распространенность ГЭРБ у детей школьного возраста /А. В. Васютин, И. А. Новицкий, В. В. Цуканов //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.129.

28. Васютин, А. В. Факторы риска изжоги у детей школьного возраста /А. В. Васютин, И. А. Новицкий, В. В. Цуканов // Материалы VIII съезда научного общества гастроэнтерологов. – Москва, 2008. – С. 42-43.

29. Вахрушев, Я.М. Комплексное изучение патогенетических механизмов эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки/Я.М.Вахрушев, Е.В.Никишина// Российский гастроэнтерологический журнал. – 1998. – №3. – С.2-4.

30. Вахрушев, Я. М. Система гормоны-циклазы и возможная ее роль в нарушении всасывательной функции кишечника / Я. М. Вахрушев //Вестник Академии медицинских наук СССР. – 1989. – № 3. – С. 61-66.

31. Вахрушев, Я. М. Специфическое динамическое действие пищи и гормональные сдвиги у человека /Я. М. Вахрушев, В. В. Трусков, А. М. Уголев // Физиология человека. – 1984. – Т.10, № 3. – С. 445-449.

32. Вахрушев, Я.М. Функциональное состояние гастродуоденальной зоны при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/Я.М. Вахрушев, Л.О. Потапова// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – №3. – С.22-26.

33. Вегетативная регуляция сердечного ритма у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю. С. Апенченко [и др.] //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.– 2014. – Т.93, №6.– С. 28-30.

34. Веселов, В.В. Пищеводные и внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у подростков / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5 : Прил. 30 :Материалы 13 Российской гастроэнтерологической недели.–С.5.

35. Видершайн, Г.Я. Биохимические основы гликозидов / Г. Я. Видершайн. – Москва: Медицина, 1980. – 287 с.

36. Вклад заболеваний пищевода в формирование болевого синдрома в грудной клетке / О. А. Сторонова [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 16.

37. Влияие *Helicobacter pylori* –статуса на уровень интрагастральной кислотности у пациентов с эрозивным поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта/ Ю.В.Илларионова [и др.]// Материалы XI съезда НОГР. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 70-71.

38. Влияние длительного приема ингибиторов протонного насоса на слизистую оболочку желудка и нейроэндокринную систему регуляции желудочной секреции у больных с кислотозависимыми заболеваниями / С. И. Рапопорт [и др.]//Терапевтический архив. – 2008. – №2.– С. 86-86.

39. Влияние уровня интрагастральной кислотности на выраженность структурных изменений слизистой оболочки пищевода у пациентов с эрозивным эзофагитом / Ю. В. Илларионова [и др.] //Материалы XI съезда НОГР. – 2009. – С.69-70.

40. Влияние эзомепрозола и рабепразола на на закисление пищевода у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, интенсивно метаболизирующих ингибиторы протонного насоса / С. В. Морозов [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – №2.– С. 21-25.

41. Внепищеводные синдромы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных разных возрастных групп /Е.В.Онучина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012.–

Т. 22, № 5 :Прил. 40 :Материалы 18 Российской гастроэнтерологической недели. –С.10.

42. Ворновицкий, Е. Г. Использование накожной электрогастрографии для оценки состояния желудочно-кишечного тракта /Е. Г. Ворновицкий, И. В. Фельдштейн // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т.126, № 11. – С. 597-600.

43. Выгоднер, Е.Б. Физические факторы в гастроэнтерологии / Е. Б. Выгоднер.– Москва: Медицина, 1987. – 304 с.

44. Выскребенцева, С. А. Нарушение моторики желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С . А. Выскребенцева, В. В. Алферов, Н. А. Ковалева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 6. – С. 35-39.

45. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и патология органов дыхания: доказательства взаимосвязи и нерешенные проблемы/ Н. Р. Палеев [и др.]// Вестник Российской академии медицинских наук. –2005. – №6. – С.3-7.

46. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с кардиоревматологической патологией / А. С. Борисов [и др.] // Материалы XVII конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2010». – Москва, 2010. – С. 60-62.

47. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у детей / В. Ф. Приворотский [и др.] //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 1. – С.14-21.

48. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в условиях поликлиники и профильного стационара / М. А. Визе-Хрипунова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012.– Т. 22, № 5 :Прил. 40 :Материалы 18 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 6.

49. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология желудочно-кишечного тракта / С. В. Логинов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.11.

50. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей как фактор риска аденокарциномы пищевода / Н. В. Герасимова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т.5, №6. – С.36-39.
51. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новое решение старой проблемы / Е. И. Ткаченко [и др.] // Consilium Medicum . – 2009. – Т.11, № 8. – С. 5-13.
52. Герман, С.В. Гиперкортицизм и моторика пищевода /С.В. Герман, А.С. Степенко, Р.Н. Гурвич // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1996. – №4.– С.2.
53. Гетерогенность метапластических изменений в пищеводе: дифференцированные диагностический и лечебные подходы / Н. В. Герасимова [и др.] //Материалы 14 съезда детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология-2007». – Москва, 2007. – С.90-97.
54. Гетерогенность хронических эзофагитов в детском возрасте / Е. А. Корниенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 1. – С. 9-20.
55. Голочевская, В. С. Пищеводные боли: умеем ли мы их распознавать? / В. С. Голочевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 3. – С. 43-46.
56. Гончар, Н. В. Клинические особенности эндоскопически негативной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста //Материалы XII конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология-2005». – Москва, 2005. – С. 154-155.
57. Гончар, Н. В. О частоте геликобактерной инфекции при эзофагитах у детей / Н. В. Гончар, И. А. Шац, Н. Б. Думова // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : тез. докл. 8-ой конф. – Москва, 2001. – С. 53-54.
58. Гормональный профиль сыворотки крови у детей при хроническом гастродуодените / Г. А. Зубовский [и др.] //Вопросы охраны материнства и детства –1978. – Т.23, №11.– С.17-22.

59. Гоу, В.Л. У. Роль гастроинтестинальных гормонов в регуляции функций желудочно-кишечного тракта после приема пищи и в межпищеварительный период / В. Л. У. Гоу, Л. Дж. Миллер // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / под ред. Дж. М. Полак [и др.] ; пер. с англ. Е. Д. Айнгорн. – Москва : Медицина, 1989. – С.164-172.

60. Грегори, Р. А. Гормоны желудочно-кишечного тракта : обзор// Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы / пер. с англ. Е. Д. Айнгорн ; под ред. М. Гроссмана [и др.]. – Москва : Медицина, 1981. – С. 10-13.

61. Грегори, Р. А. Структура и гетерогенность гастринов // Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы / пер. с англ. Е. Д. Айнгорн ; под ред. М. Гроссмана [и др.]. – Москва : Медицина, 1981. – С. 75-82.

62. Гроссман, М. И. Каким образом устанавливают вероятную гормональную природу пептида // Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы / пер. с англ. Е. Д. Айнгорн ; под ред. М. Гроссмана [и др.]. – Москва : Медицина, 1981. – С. 28-30.

63. Гурылева, М. Э. Изучение распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в крупном промышленном центре (на примере г. Казани) /М. Э. Гурылева, Р. А. Абдулхаков, И. Н. Ахунов // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2008. – № 2.– С. 9-11.

64. Давыдова, А. Н. Состояние вегетативной нервной системы у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /А. Н. Давыдова, Л. И. Прохорова //Материалы XII конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2005». – Москва, 2005. – С.157-158.

65. Джахая, Н.Л. Отдаленные результаты лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Н. Л. Джахая, А. С. Трухманов, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.6.

66. Диагностические возможности электрогастроэнтерографии у детей при различных заболеваниях ЖКТ / А. П. Пономарева [и др.] // Детская гастроэнтерология. – 2006. – № 4 : Материалы 13 Конгресса детских гастроэнтерологов России. Всероссийское совещание «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – С. 168-173.

67. Динамика течения ГЭРБ у детей по данным долгосрочного наблюдения/ Л. Н. Цветкова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14, №2. – С.70-73.

68. Диспепсия и гастроэзофагеальный рефлюкс у подростков/ О.В.Решетников [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – № 2. – С. 9-13.

69. Дорофейчук, В.Г. Роль лизоцима в формировании неспецифической местной защиты желудочно-кишечного тракта / В.Г. Дорофейчук //Нижегородский медицинский журнал. – 1996. – №2. – С.9-13.

70. Дубровская, М. И. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей раннего возраста / М. И. Дубровская // Практическая медицина. – 2010. – Т. 3, № 42. – С. 7-11.

71. Дудникова, Э. В. Растворимая и нерастворимая желудочная слизь при хронических заболеваниях гастродуоденальной системы у детей, страдающих пищевой аллергией / Дудникова Э.В. //Сборник научных работ. – Н.Новгород, 1994. – С.165-169.

72. Дудникова, Э. В. Взаимосвязь состояния вегетативной нервной системы и особенностей морфологических изменений при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей/ Э. В. Дудникова, Н. А. Давыдова, М. В. Бухтоярова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.7.

73. Дудникова, Э.В. Пищевод Барретта у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Э. В. Дудникова, Н. А. Давыдова, С. И. Куцев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. –

Т. 19, № 5 : Прил. 34 :Материалы 15 Российской гастроэнтерологической недели.
– С. 8.

74. Дуодено-гастральный рефлюкс при патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей / Н. Л. Пахомовская [и др.] // Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология-2006».- 2006.- №4.- С.168.

75. Еремина, Е. Ю. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в Республике Мордовия /Е. Ю. Еремина, С. И. Зверева // Практическая медицина. – 2010. – №3 (42). – С. 57-60.

76. Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы / пер. с англ. Е. Д. Айнгорн ; под ред. М. Гроссмана [и др.]. – Москва : Медицина, 1981. – 272 с.

77. Заболевания респираторного тракта у детей, ассоциированные с гастроэзофагеальным рефлюксом /В.Ф.Приворотский [и др.] //Детская гастроэнтерология и нутрициология. – 2004. – Т.12,№3.– С. 129-134.

78. Загорский, С. Э. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: современное состояние проблемы / С. Э. Загорский // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т.14, № 6. – С. 33-39.

79. Загорский, С. Э. Морфологические изменения слизистой оболочки пищевода у детей старшего возраста и подростков с рефлюкс-эзофагитом / С. Э. Загорский, С. К. Клецкий // Материалы X XI конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2014». – Москва, 2014. – С. 66-68.

80. Загорский, С.Э. Сопутствующая патология при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей старшего возраста/ С. Э. Загорский //Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14, №2. – С.67.

81. Загорский, С. Э. Эндоскопические изменения слизистой оболочки пищевода у детей старшего возраста и подростков с рефлюкс-эзофагитом /С. Э. Загорский, Ж. А. Безлер // Материалы X XI конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2014». Москва, 2014. – С. 65-66.

82. Запруднов, А. М. Патогенетические аспекты нарушения гормонального равновесия у детей с гастродуоденитом / А. М. Запруднов // Педиатрия. – 1987.– № 6. – С.8-12.

83. Значение эндоскопической рН-метрии в определении кислотопродуцирующей функции желудка/ В.Н.Сотников [и др.] //Пособие для врачей. М.: РМАПО. – 2005. – 35с.

84. Захарова, И. Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей /И. Н. Захарова, Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т.3, № 6. – С. 42-46.

85. Звягин, А. А. Эффективность антисекреторного действия второго поколения ингибиторов протонной помпы при функциональной диспепсии у детей / А. А. Звягин, П. Л. Щербаков, А. В. Почивалов // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 6. – С. 42-48.

86. Злобина, О.А. Антимикотический и иммуностимулирующий эффект минеральной воды курорта «Варзи-Ятчи» / О. А. Злобина, Ю. В. Козьминых, А. В. Федоров //Курортология и физиотерапия: материалы регион. науч.-практ. конф., посвящ. 110-летию курорта «Варзи-Ятчи». – Ижевск, 1999. – С.78-79.

87. Значение суточной рН-метрии пищевода в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей/ О. П. Яковлева [и др.] // Материалы X VIII конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2011» – 2011. – С.76-77.

88. Зорина, В.А. Лечебный эффект и влияние на функциональное состояние гепатобилиарной системы минеральной воды курорта «Варзи-Ятчи» у больных хроническими бескаменным холециститом: дис.... канд. мед.наук. – Ижевск, 2000. – 162 с.

89. Ивашкин, В. Т. Супразофагеальные осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин, Т. В. Рощина // Болезни пищевода / под ред. В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова. – Москва, 2000. – С.116-117.

90. Ивашкин, В. Т. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 2. – С.13-19.

91. Изжога у детей: клинико-эндоскопические соответствия/ Д.Ю.Латышев [и др.] // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2007. – №21. – С.56-57.

92. Изменение слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ до и после длительной терапии париетом /А.А.Чурикова [и др.]//Материалы VIII съезда научного общества гастроэнтерологов. – Москва, 2008. – С. 31-32.

93. Изменения variability сердечного ритма у больных с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца / С . И. Зверева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012.– Т. 22, № 5: Прил. 40: Материалы 18 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 7.

94. Изменения метаболитов оксида азота у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью /Т.А.Видманова [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 5: Прил. 34: Материалы 15 Российской гастроэнтерологической недели.–С.118.

95. Ильина, Н. А. Клинико-диагностические аспекты ГЭРБ у детей / Н. А. Ильина, О. И. Кочемасова, С. В. Колпакова //Материалы XII конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2005». – Москва, 2005. – С.158-159.

96. Ильина, С.А. Изменения моторной функции желудка под действием минеральной воды «озера Шира» при гастродуоденитах у детей / С. А. Ильина, Т. Е. Черкашина, Ю. И. Супрунов //Санаторно-курортное лечение детей и подростков: сб. науч. тр. – Пятигор. НИИК и Ф. – Пятигорск, 1998. – С.41-44.

97. Индивидуализация антихеликобактерной терапии при функциональной диспепсии у детей и подростков/ А. А. Звягин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011.– №1.– С.22-27.

98. Иншаков, Л. Н. Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода / Л. Н. Иншаков, О. А. Нагорная, Г. Ф. Паламарчук // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5: Прил. 30: Материалы 13 Российской гастроэнтерологической недели.–С. 9.
99. Иншаков, Н. Л. Хронические заболевания и рак пищевода / Н. Л. Иншаков, Г. В. Паламарчук, О. А. Нагорная // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5: Прил. 36: Материалы 16 Российской гастроэнтерологической недели. – С.9.
100. Исаев, М.А. Минеральные воды и лечебные грязи Удмуртии. //Курортология и физиотерапия: материалы регион. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию санатория «Металлурга» / М. А. Исаев, Л. Н. Соловьева, С. П. Одношева. – Ижевск, 1998. – С.7-11.
101. Исаков, В. А. Эзомепразол (нексиум) – первый представитель нового поколения ингибиторов протонного насоса / В. А. Исаков // Клиническая фармакология и терапия. – 2001.– Т.10, № 5. – С. 36-40.
102. Исаков, В. А. Эпидемиология ГЭРБ: восток и запад // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 5 : Спец. вып. – С. 2-6.
103. Использование холединамики у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Э. В. Дудникова [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5: Прил. 32: Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.130.
104. Использование эзомепразола в терапии с гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Т. А. Видманов [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5: Прил. 32: Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.129.
105. Исследование миоэлектрической активности желудка у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И.В.Голубь [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 5: Прил. 34:Материалы 15 Российской гастроэнтерологической недели. – С.6.

106. Исследование слизи желудочно-кишечного тракта /А. Аллен [и др.] //Нейрогуморальная регуляция пищеварения / под.ред. В. Х. Василенко, Е. Н. Кочиной. – Москва : Медицина, 1983. – С. 466-482.

107. Ито, З. Межпищеварительная моторная активность / З. Ито, Т. Секигучи // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / под ред. Дж. М. Полак [и др.] ; пер. с англ. Е. Д. Айнгорн. – Москва : Медицина, 1989. – С.145-164.

108. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: дифференциальная диагностика и лечение / А.Шилов [и др.] //Врач. – 2010. – № 7. – С. 9-12.

109. К вопросу о висцеро-висцеральных влияниях /С.В.Логинов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.10.

110. К вопросу о соответствии электрогастрографии двигательной активности желудка / Ю. М. Гальперин [и др.] // Современные вопросы электрогастрографии : материалы I Всесоюз. конф. по электрогастрографии. – Москва, 1975. – С. 60-62.

111. Карачевцева, Т.В. Бальнеотерапия при заболеваниях в детском возрасте/ Т. В. Карачевцева. – Москва: Медицина, 1980. – 428 с.

112. Кардашева, С. С. Эффективность париета в профилактике рецидивов симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С. С. Кардашева, А. С. Трухманов, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 5.– С. 83-86.

113. Каримов, М.М.Взаимосвязь между внутрипищеводным уровнем рН и хеликобактерной инфекцией при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / М. М. Каримов, А. А. Ахматходжаев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.8.

114. Кашкина, Е.И. Хронологический подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Е. И. Кашкина, Р. В. Лякишева, В. Н. Шемятенков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5: Прил. 32: Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 9.

115. Кельмансон И.А. Стратегия эпидемиологических исследований /И.А.Кельмансон// Клиническая эпидемиология в педиатрии. – СПб., 2001. – С. 11 – 56.

116. Кильдиярова, Р.Р. О состоянии сиало- и фукодержущих соединений при хроническом гастродуодените у детей / Р. Р. Кильдиярова, П. Н. Шараев //Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1997. – №4. – С.13-15.

117. Кильдиярова, Р.Р. Сиалосодержащие соединения в диагностике хронических гастродуоденитов у детей: дис.... канд. мед.наук / Р. Р. Кильдиярова. – Уфа, 1997. – 155 с.

118. Киприанис, В.А. Эффективность применения блокаторов протонной помпы при лечении внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (результаты мета-анализа)/ В. А. Киприанис, А. А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5: Прил. 30: Материалы 13 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 9.

119. Клинико-эндоскопические и морфологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / О. Б. Дронова [и др.] //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т.149, №1. – С.56-60.

120. Клинико-функциональные аспекты применения минеральной воды «Белоухинская-восточная-2» в комплексном лечении больных ГЭРБ /А.Н.Беспалов [и др.]//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5: Прил. 30: Материалы 13 Российской гастроэнтерологической недели.–С.5.

121. Клинические проявления и моторные нарушения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Т. А. Видманова [и др.] //Материалы XVI конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология-2009». – Москва, 2009. – С.127-128.

122. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /В. Т. Ивашкин [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 4. – С.75- 95

123. Контурек, С.Дж. Соматостатин, секреция и двигательная активность желудочно-кишечного тракта // Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы / пер. с англ. Е. Д. Айнгорн ; под ред. М. Гроссмана [и др.]. – Москва : Медицина, 1981. – С. 199-206.

124. Корниенко, Е. А. Опыт применения париета (рабепразол) у детей до 10 лет / Е. А. Корниенко, П. Л. Шербаков // Русский медицинский журнал. – 2004.– № 3.– С. 144-146.

125. Корниенко, Е.А. Сравнительная эффективность ингибиторов протонной помпы у детей / Е. А. Корниенко, О. Г. Ключко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003.– № 6. – С.72-75.

126. Коррекция СВД у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ф. А. Алавия [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 5 : Прил. 34 : Материалы 19 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 4.

127. Кочетова, Е. В. ГЭРБ как причина хронического кашля// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 5: Прил. 40: Материалы 18 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 9.

128. Кузнецов, Б.Г. Гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система и ее роль в механизме действия питьевых минеральных вод (обзор литературы)/ Б. Г. Кузнецов. //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1981. – №3. – С.63-67.

129. Лазебник, Л. Б. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей /Л. Б. Лазебник, А. Э. Лычкова // Вестник Российской АМН. – 2007. – № 5. – С. 48-54.
130. Лазебник, Л. Б. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения // Терапевтический архив. – 2008. – № 2. – С. 5-11.
131. Лазебник, Л. Б. Изжога как один из основных критериев ГЭРБ (результаты одного эпидемиологического исследования) /Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев, И. В. Мананников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – №1. – С.164-165.
132. Лазебник, Л. Б. Общество против изжоги / Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, А. А. Машарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 4. – С. 5-10.
133. Лазебник, Л. Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю / Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, А. А. Машарова //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 5. – С. 4-10.
134. Левин, М. Д. Скрининг гастроэзофагеальной рефлюксной болезни по газовому пузырю желудка / М. Д. Левин, И.Г.Жинь //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т.152, № 4. – С. 23-29.
135. Лечение ингибиторами протонной помпы приводит к снижению индекса пролиферации и повышению индекса апоптоза в эпителии пищевода Барретта /С.С.Кардашева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 5 : Прил. 34 :Материалы 15 Российской гастроэнтерологической недели.–С.9.
136. Лея, Ю.Я. РН-метрия желудка / Ю. Я. Лея. – Ленинград: Медицина, 1987. – 144 с.
137. Линнар, Е.Ю. Кислотообразовательная функция желудка в норме и патологии / Е. Ю. Линнар. – Рига: Занатне, 1968. – 436 с.
138. Логинов, С. В. Частота встречаемости маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани желудочно-кишечного тракта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / С.

В. Логинов, И. В. Козлова, С. В. Головченко //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5 : Прил. 36 :Материалы 16 Российской гастроэнтерологической недели. – С.12.

139. Маев, И. В. Оценка эффективности париета у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с болями в грудной клетке, не связанными с заболеваниями сердца / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, М. С. Данилин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 5.– С. 10-12.

140. Маев, И. В. Современные аспекты терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев, Н. Н. Балашова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 1. – С. 5-10.

141. Мазурин, А.В. Современные представления о патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей / А. В. Мазурин, В. А. Филин, А. Н. Цветкова //Педиатрия. – 1997. – №1. – С.5-7.

142. Методика лечения больных хроническим пиелонефритом на курорте «Варзи-Ятчи» с применением сульфатно-магниево-кальциево минеральной воды :информ. письмо / В. В. Трусов [и др.] – Ижевск, 1990. – 19 с.

143. Минушкин, О. Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиологические, патогенетические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский, О. Ю.Теплухина // Consiliummedicum . – 2008.– № 2.– С. 31-37.

144. Минушкин, О. Н. Париет в России: результаты многоцентрового клинического исследования / О. Н. Минушкин, В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – Т.10, № 6. – С. 43-46.

145. Многоцентровое исследование «эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни» (МЭГРЕ): первые итоги /Л. Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №6.– С.4-12.

146. Морфологическая характеристика слизистой оболочки зоны пищеводно-желудочного перехода и критерии диагностики пищевода Барретта у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / С. И. Мамченко [и др.] //Материалы X XI конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2014». – 2014. – С. 69-71.

147. Морфологические изменения слизистой оболочки пищевода у детей с избыточной и нормальной массой тела / М. И. Дубровская [и др.] //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №1. – С.31-36.

148. Морфологические критерии диагностики эзофагита на материале эндоскопических биопсий у детей / А. С. Тыртычный [и др.] //Материалы XVI конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2009». – Москва, 2009. – С.129-130.

149. Морфологическое изучение биоптатов пищевода в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / А. С. Тыртычный [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.137.

150. Моторика желудочно-кишечного тракта у больных ГЭРБ /Е.В.Масленникова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.12.

151. Моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта при Н . рyлогі ассоциированных заболеваниях у детей / Е. Е. Вартапетова [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т.87, №6. – С.11-26.

152. Моторные нарушения у детей и их связь с состоянием вегетативной нервной системы /Т. Д. Белякова [и др.] // Материалы Российского научного медицинского форума «Санкт-Петербург – Гастро-2002».Прил. к журн. «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». – 2002. – №2-3. – С.27.

153. Мухаметова, Е. М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: эпидемиология, диагностические критерии, прогноз / Е. М. Мухаметова,

С. И. Эрдес // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2010. – № 1. – С. 75-81.

154. Мухаметова, Е. М. Оценка эффективности различных схем терапии на основе ингибиторов протонной помпы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Е. М. Мухаметова, С. И. Эрдес // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т.94, № 6. – С.39-45.

155. Мухаметова, Е. М. Особенности пищевода Барретта у детей / Е. М. Мухаметова, А.С. Хандогина С. И. Эрдес // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т.137, № 1. – С.35-43.

156. Нарушение миоэлектрической активности желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью /И.В.Голубь [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5 : Прил. 36 :Материалы 16 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 8.

157. Нарушения в энтероинсулярной оси /В.Крейтцфельдт [и др.] Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / под ред. Дж. М. Полак [и др.] ; пер. с англ. Е. Д. Айнгорн. – Москва : Медицина, 1989. – С.134-145.

158. Нейрогормональная регуляция функций желудка и поджелудочной железы /Дж.Холст [и др.] // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / под ред. Дж. М. Полак [и др.] ; пер. с англ. Е. Д. Айнгорн. – Москва : Медицина, 1989. – С.106-123.

159. Нейрогуморальная регуляция пищеварения / под ред. В. Х. Василенко, Е. Н. Кочиной. – Москва : Медицина, 1983. – 288 с.

160. Некоторые закономерности формирования эндокринных реакций в зависимости от характера и выраженности патологического процесса в гастродуоденальной области / В. Я. Шварц [и др.] //Терапевтический архив. – 1988. – №2. –С.17-22.

161. Нугаева, Н. Р. Характеристика электрогастрографических показателей при наиболее часто встречающихся заболеваниях желудка и

язвенной болезни двенадцатиперстной : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Н. Р. Нугаева. – Москва, 1999. – 20 с.

162. О механизме действия минеральной воды «Нафтуса» на кислотообразование в желудке / М. С. Яременко [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1986. – №5. – С.11-13.

163. О причинах вариабельности $H. pylori$ –гастроудоденальных заболеваниях у детей / Е. А. Корниенко [и др.]// Детская гастроэнтерология и нутрициология. – 2003. – Т.11, №13. – С.782-786.

164. О сочетании различных форм ГЭРБ в слизистой оболочке пищевода /И.С.Дерижанова [и др.]// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.6.

165. Определение свободного и пептидно-связанного гидроксипролина в сыворотке крови /П.Н.Шараев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – №1. – С.7-9.

166. Определение свободной и связанных форм сиаловых кислот в биологических объектах / П. Н. Шараев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 1993. – № 4. – С. 44-46.

167. Осложненные варианты ГЭРБ у детей и подростков с сочетанной патологией верхних отделов пищеварительного тракта / Н.В.Павленко [и др.] // Материалы XX конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – Москва, 2014». – 2014. – С. 73-74.

168. Особенности гастроэзофагеальных рефлюксов у детей по данным суточной рН-метрии / Н. Л. Пахомовская [и др.] //Материалы XII конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2005». – Москва, 2005. – С. 161-162.

169. Особенности питания детей в раннем возрасте, как фактор риска формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /М.С. Хутиева [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т.13, №5. – С.24-31.

170. Особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей различного возраста / О. Н. Назаренко [и др.] // Материалы XX конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2014». – Москва, 2014. – С. 71-72.

171. Особенности микробиоценоза полости рта при рефлюкс-эзофагите у детей / В. П. Новикова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 : Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 13.

172. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Т. Г. Завикторина [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – №7. – С. 88-90.

173. Особенности течения ГЭРБ у детей с заболеваниями верхних дыхательных путей / Т. Г. Завикторина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №7. – С. 104-110.

174. Отклонение темпов физического развития ребенка, как фактор риска формирования гастроэзофагеального рефлюкса / П. М. Цветков [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2009. – Т. 7, №2. – С. 25-29.

175. Павленко, Н. В. ГЭРБ у детей с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны / Н. В. Павленко, К. В. Волошин, И. Г. Солодовниченко // Материалы XX конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2013». – Москва, 2013. – С. 56-58.

176. Павленко, Н. В. Эндоскопические и морфологические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с заболеваниями гастродуоденальной зоны / Н. В. Павленко, И. Г. Солодовниченко, К. В. Волошин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 5 : Прил. 42 : Материалы 19 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 89.

177. Пасечников, Д. В. Исследование моторной функции желудка у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Д. В. Пасечников, С. А. Булгаков, В. Д. Пасечников // Российский журнал гастроэнтерологии,

гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5 : Прил. 36 :Материалы 16 Российской гастроэнтерологической недели. – С.14.

178. Пасечников, Д. В. Исследование функции автономной нервной системы у больных ГЭРБ посредством 24-часового мониторинга сердечного ритма /Д. В. Пасечников, С. А. Булгаков, В. Д. Пасечников //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 5 : Прил. 34 :Материалы 15 Российской гастроэнтерологической недели. – С.14.

179. Пасечников, Д. В. Существует ли зависимость между нарушениями моторики пищевода и желудка у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Д. В. Пасечников, С. А. Булгаков, В. Д. Пасечников //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5 : Прил. 36 :Материалы 16 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 15.

180. Патология органов пищеварительной системы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / О. П. Яковлева [и др.] // Материалы X VIII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2011». – Москва, 2011. – С.75-76.

181. Периферическая компьютерная электрогастроэнтерография в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: пособие для врачей / О. Б. Дронова [и др.]. – Москва, 2011. – 32 с.

182. Периферическая электрогастроэнтерография в диагностике нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта / В. А. Ступин [и др.] // Лечащий врач. – 2005. – №2. –С.60-62.

183. Периферическая электрогастроэнтеромиография в детской гастроэнтерологии. Методические аспекты. / А. П. Пономарева [и др.]. – Москва, 2007. – 48 с.

184. Перспективы применения ингибиторов протонной помпы в педиатрии / А. И. Хавкин [и др.] // Детская гастроэнтерология и нутрициология. – 2003. – Т.11, № 3. – С.134-137.

185. Пискунов, В.А. Концепция и методология развития оздоровительной (восстановительной) медицины //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1999. – №2. – С.39-41.

186. Пищевод Барретта – современное состояние проблемы / М. Ф. Осипенко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007.– №4.– С.11-19.

187. Пищевод Барретта в детском возрасте / В. Х. Сосюра [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2008. – №1.– С.29-30.

188. Пищевод Барретта у детей: миф или реальность/ С.И. Мамченко [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 5 : Прил. 44 : Материалы 20 Российской гастроэнтерологической недели. – С.95.

189. Позднякова, О.Ю.Влияние антирефлюксной терапии на течение ишемической болезни сердца/ О. Ю. Позднякова, Т. К. Суханова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5 : Прил. 30 :Материалы 13 Российской гастроэнтерологической недели.–С.14.

190. Поливанова, Т. В. Распространенность изжоги у детей Эвенкии /Т. В. Поливанова, Н. Н. Горбачева //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.135.

191. Полак, Дж. М. Пептидегрическая иннервация желудочно-кишечного тракта / Дж. М. Полак, С. Р. Блум // Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы / пер. с англ. Е. Д. Айнгорн ; под ред. М. Гроссмана [и др.]. – Москва : Медицина, 1981. – С. 31-53.

192. Полушина, Н.Д. Экспериментально-клинические параллели гормонмодулирующего действия питьевых минеральных вод / Н. Д. Полушина, В. К. Фролков //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1996. – №6. – С.28-31.

193. Пономарева, А. П. Оценка биоэлектрической активности желудочно-кишечного тракта у детей и выбор лекарственной терапии/А. П. Пономарева, С.

В. Бельмер, Л. М. Карпина // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 6. – С. 32-35.

194. Пономаренко, Г.Н. О структурной организации и биологической активности искусственных и натуральных питьевых минеральных вод / Г. Н. Пономаренко, И. Н. Турновский // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1999. – №2. – С.30-32.

195. Потягайло, Е. Г. Особенности клинических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей /Е. Г. Потягайло, Н. Г. Лупаш //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5 : Прил. 36 :Материалы 16 Российской гастроэнтерологической недели. – С.16.

196. Приворотский, В.Ф. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей (проект стандартов диагностики и лечения)/ В.П. Приворотский, Н.Е. Луппова// Материалы XIV съезда детских гастроэнтерологов «Детская гастроэнтерология-2007». – Москва, 2007. – С.75-90.

197. Приворотский, В. Ф. Заболевания респираторного тракта у детей, ассоциированные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова // Русский медицинский журнал.–2004. – Т.12, №3 (203). – С.129-134.

198. Приворотский, В. Ф. Кислотозависимые заболевания у детей / В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова. – Санкт-Петербург : СПб-МАПО, 2002. – 89 с.

199. Приворотский, В. Ф. Некоторые аспекты антигеликобактерной терапии в практике педиатра /В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова // Вопросы детской диетологии. – 2004. – Т.1.– С. 62-63.

200. Приворотский, В. Ф. Проект рабочего протокола диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова // Материалы XX конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология-2013». – Москва, 2013. – С. 256-274.

201. Применение эзомепразола для курсовой терапии различных форм ГЭРБ /Е.В.Онучина [и др.] //Материалы 10 съезда научного общества гастроэнтерологов России. – Москва, 2010. – С.46-47.

202. Рабочий протокол диагностики и лечения ГЭРБ у детей /В. Ф. Приворотский [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2015. – № 1.– С. 70-74.

203. Рабинович, П.Д. Содержание некоторых сахаров, связанных с биополимерами в секрете и тканях желудка, сыворотке крови и мочи при язвенной болезни / П. Д. Рабинович, С. И. Вайстух, Н. М. Поншакова //Вопросы медицинской химии. – 1972. – Т.18, №1. – С.52-58.

204. Ранние эндокринные реакции при приеме минеральной воды / Б. Г. Кузнецов [и др.] //Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 1986. – №5. – С.5-11.

205. Ранняя эндоскопическая диагностика аденокарциномы пищевода Барретта /Е.В.Загайнов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5 : Прил. 30 :Материалы 13 Российской гастроэнтерологической недели.– С. 8.

206. Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей 1-11 лет в Курской области / М. М. Гурова [и др.]//Материалы XXКонгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2013». – Москва, 2013. – С. 46-47.

207. Распространенность и факторы риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с избыточной массой тела и ожирением / Г. В. Бородина [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т.15, №6. –С.31-36.

208. Реабилитация больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) на курорте / Н. В. Ефименко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 5 : Прил. 44 : Материалы 20 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 6.

209. Ребров, В.Г. Особенности регистрации электрической активности желудка и кишечника с поверхности тела пациентов / В. Г. Ребров, Б. А.

Станковский, Г. И. Куланина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1996. – Т.6, №2. – С.48-52.

210. Ржавичева, О. С. Возможность персистенции *Helicobacter pylori* в эпителии нижней трети пищевода у больных ГЭРБ / О. С. Ржавичева, В. В. Цуканов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.15.

211. Рифельд, Дж.Ф. Значение молекулярной гетерогенности гастроинтестинальных гормонов / Дж. Ф. Рифельд, Б. Н. Андерсен, Б. Петерсен // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / под ред. Дж. М. Полак [и др.] ; пер. с англ. Е. Д. Айнгорн. – Москва : Медицина, 1989. – С.32-41.

212. Роль суточного мониторирования рН в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / П. М. Цветков [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т.95, №6. – С.56-62.

213. Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии МЗ РФ: Справка о кондициях на минеральные воды месторождения Варзи-Ятчи, Удмуртской Республики от 07.08.2001, №14/517. – Москва, 2001. – 5 с.

214. Секарева, Е. В. Состояние надсегментарного и сегментарного вегетативного аппарата у больных рефлюкс-эзофагитом, ассоциированным с хроническим гастритом / Е. В. Секарева, Г. С. Джулай // Материалы VIII съезда научного общества гастроэнтерологов. – Москва, 2008. – С. 25-27.

215. Семейные аспекты сочетанной гастродуоденальной патологии в детском возрасте / Ю. А. Боженков [и др.]// Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее: материалы VII конгр. педиатров России. – Москва, 2002. – С.40.

216. Семенюк, Л. А. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и подростков / Л. А. Семенюк // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 3.– С. 21-24.

217. Серов, В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – Москва : Медицина, 1981. – 312 с.

218. Симонов, Ю. В. Клиническое значение гастроэзофагеального рефлюкса у больных стабильной стенокардией / Ю. В. Симонов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 6. – С. 92-100.

219. Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса и качество жизни: популяционное исследование /О. В. Решетников [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. – №2. – С.11-14.

220. Смирнова, Г. О. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике / Г. О. Смирнова, С. В. Силуянов. – Москва, 2009. – 19 с.

221. Современные подходы к диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Н. Н. Ахпаров [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2015. – Т.18, №5. – С.15-20.

222. Содержание гастрина, бомбезина и соматостатина в крови и желудочном соке больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка /А.С.Логинов [и др.] // Терапевтический архив.– 1992. – Т. 64, №2. – С.40-43.

223. Содержание сывороточного гастрина у пациентов с рефрактерными к антисекреторной терапии формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю. М. Степанов [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5 : Прил. 36 :Материалы 16 Российской гастроэнтерологической недели. – С.18.

224. Соковнина, С.В. Антимикробная активность минеральной воды «Варзи-Ятчи» и ее применение при дисбиозах слизистых у детей: дис. ... канд. мед. наук / С. В. Соковнина. – Ижевск, 2002. – 170 с.

225. Состояние вегетативной нервной системы по отношению к регуляции ритма сердца у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Е. Ю. Еремина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии,

гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 5 : Прил. 44 : Материалы 20 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 6.

226. Состояние пищевода и кислотопродуцирующая функция желудка у больных ГЭРБ до, через 5 и 48 недель лечения /Г.В.Сухарева [и др.]// Материалы VIII съезда научного общества гастроэнтерологов. – Москва, 2008. – С. 35-36.

227. Состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) у детей с рефлюкс-эзофагитом (РЭ) / А. М. Шабалов [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 5 : Прил. 34 :Материалы 15 Российской гастроэнтерологической недели.–С.17.

228. Сочетанные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта у детей: осложненные формы /О.Ю.Белоусова [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 5 : Прил. 44 : Материалы 20 Российской гастроэнтерологической недели. – С.93.

229. Спахи, О.В. Характеристика концентрации гастрина и соматостатина у детей с врожденным гипертрофическим пилоростенозом до и после восстановления проходимости / О. В. Спахи // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II, №1(3).

230. Спектр морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода при ГЭРБ / И. С. Дерижанова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.6.

231. Способ определения активности кислых маннозидаз в биологических жидкостях / П. Н. Шараев [и др.] //Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – №3. – С.9-10.

232. Сравнительная характеристика клинического течения эрозивного эзофагита у детей различных возрастных периодов/ Ю.Ф.Лобанов [и др.] //Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2007.– №21. – С.59-60.

233. Старостин, Б. Д. Значение расширенных межклеточных пространств в лечении пациентов с ГЭРБ /Б. Д. Старостин, Г. А. Старостина // Материалы 12 съезда научного общества гастроэнтерологов России. – Москва, 2012. – С. 43-44.

234. Старостин, Б. Д. Эффективность применения различных ИПП при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Б. Д. Старостин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 : Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 16.

235. Сторонова, О.А. Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. / О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин // Клинический перспект гастроэнтерологии и гепатологии. – 2014.– №5. – С.37-42.

236. Суханов, Т.К. Связь бронхиальной обструкции и степени тяжести рефлюкс-эзофагита у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с бронхиальной астмой / Т. К. Суханов, О. Ю. Позднякова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 : Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 16.

237. Сухарева. Г. В. Пищевод Барретта: клинико-морфологические изменения / Г. В. Сухарева, С. Г. Хомерики, А. А. Чурикова // Материалы 8 съезда научного общества гастроэнтерологов России. – Москва, 2008. – С. 79-81.

238. Терапия кислотозависимых заболеваний органов пищеварения у детей / П. Л. Щербаков [и др.] // Вопросы современной педиатрии.– 2005. – Т.4, № 1. – С. 94-97.

239. Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Ю. С. Апенченкова [и др.] // Материалы X XI конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2014». – Москва, 2014. – С. 61-62.

240. Титгат Т. Эндоскопическое исследование при ГЭРБ / Т. Титгат // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. – № 5. – С. 29-31.

241. Токарева, Н. А. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ассоциированной патологией других органов пищеварения / Н. А. Токарева, Я. М. Вахрушев // Российский журнал гастроэнтерологии,

гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 5 : Прил. 34 :Материалы 15 Российской гастроэнтерологической недели.–С. 16.

242. Токмулина, Г. М. Ретростеральная боль как проявление гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/Г. М. Токмулина //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5 : Прил. 30 :Материалы 13 Российской гастроэнтерологической недели.–С.15.

243. Трусов, В.В. Санаторно-курортное лечение больных сахарным диабетом / В. В. Трусов, А. А. Блинов, И. А. Казакова //Курортология и физиотерапия: материалы регион. науч.-практ. конф., посвящ. 110-летию курорта «Варзи-Ятчи». – Ижевск, 1999. – С.5-15.

244. Трухманов, А. С. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее / А. С. Трухманов, О.А.Сторонова, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т.23, №5. – С. 4-14.

245. Трухманов, А. С. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиции современной гастроэнтерологии: клинические особенности влияния на качество жизни пациентов/А. С. Трухманов, И. В. Маев // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т.12, № 23. – С. 1344-1348.

246. Уголев, А. М. Энтеринная (кишечная) гормональная система / А. М. Уголев. – Ленинград : Наука, 1980. – 315 с.

247. Устинов, В. Н. Биопотенциалы гладких мышц и сократительная деятельность желудка / В. Н. Устинов // Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова. – 1975. – Т. 61, № 4. – С. 620-627.

248. Файзуллина, Р. А. Роль Н . Рylogi -инфекции при заболеваниях верхнего отдела пищеварительного тракта у детей /Р. А. Файзуллина, А. А. Гильманов, А. Н. Залялова //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 138.

249. Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / под ред. Дж. М. Полак [и др.]; пер. с англ. Е. Д. Айнгорн. – Москва : Медицина, 1989. – 496 с.

250. Фуголь, Д.С. Эффективность вегетотропной терапии при гастроэзофагеальная рефлюксная болезни у детей и др. / Д. С. Фуголь, Ю. Ф. Лобанов // Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология». – 2006. – №4. – С.38-40.

251. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии : учеб.-метод. пособие / О. А. Саблин [и др.] ; Российская Военно-медицинская Академия, кафедра гастроэнтерологии. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 38-44.

252. Функциональное состояние энтероинсулярной оси при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / В. Я. Шварц [и др.] //Терапевтический архив. – 1981.– Т. 53,№10. – С .61-65.

253. Функциональные показатели пищевода у больных ГЭРБ /В.О.Кайбышева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 5 : Прил. 44 : Материалы 20 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 7.

254. Хавкин, А. И. Возрастные аспекты диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/А. И. Хавкин, Н. С. Жихарева, З. С. Ханакеева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 2.– С. 59-62.

255. Хавкин, А. И. Современные представления о гастроэзофагеальном рефлюксе у детей. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей /А. И. Хавкин, В. Ф. Приворотский // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. – Москва, 1999. – С. 48-57.

256. Хавкин, А. И. Функциональное нарушение желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста / А. И. Хавкин. – Москва : Из-во МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, 2002. – 80 с.

257. Хоменко, О. В. Взаимосвязь эзофагита с изжогой и диспепсией / О. В. Хоменко, В. В. Цуканов // Материалы VIII съезда научного общества гастроэнтерологов. – Москва, 2008. – С. 43-44.

258. Циммерман, Я. С. Актуальные проблемы гастроэнтерологии в нашей стране / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2003.– № 4. – С. 4-11.

259. Циммерман, Я. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, клиника, диагностика, лечение/ Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина // Клиническая медицина. – 2005. – № 9. – С. 16-24.

260. Циммерман, Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь / Я. С. Циммерман. – Пермь: Изд-во ПГМА, 2000. – 256с.

261. Цветкова, И.В. Определение активности нейраминидазы в тканях животных / Цветкова И.В., Козина А.Б. //Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1968. – С.177-182.

262. Цветкова, Л.Н. Факторы риска и профилактика формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Л.Н. Цветкова, М.С. Хутиева, П.М. Цветков //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т.94, № 6. – С.8-12.

263. Частота внепищеводных бронхообструктивных осложнений у больных с ГЭРБ /М.М.Каримов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012.– Т. 22, № 5 :Прил. 40 :Материалы 18 Российской гастроэнтерологической недели. – С.8.

264. Частота пищевода Барретта у населения республики Тыва / Т. Б. Бичурина [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5 : Прил. 36 :Материалы 16 Российской гастроэнтерологической недели. – С. 5.

265. Шабалов, А. М. Влияние курения на течение астрозофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у подростков/ А. М. Шабалов, В. П. Новиков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, №5 : Прил. 32 :Материалы 14 Российской гастроэнтерологической недели. – С.С.17.

266. Шараев, П.Н. Маркеры обмена биополимеров соединительной ткани / П. Н. Шараев //Труды ИГМА. – Ижевск, 1998. – Т. 36. – С.18-20.

267. Шараев, П. Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотки крови / П. Н. Шараев //Лабораторное дело. – 1981.– № 5.–С. 283-285.

268. Шараев, П.Н. Модифицированные методы исследования показателей обмена веществ соединительной ткани / П. Н. Шараев. – Ижевск, 1980. – 16 с.

269. Шварц, В.Я. Некоторые аспекты изучения лечебного действия минеральных вод при заболеваниях органов пищеварения / В. Я. Шварц, В. К. Фролков //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1990. – №1. – С.20-23.

270. Шварц, В.Я. Нормализующее действие минеральных вод на функциональное состояние органов пищеварения / В. Я. Шварц //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1991. – №4. – С.30-34.

271. Шептулин, А. А. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. А. Шептулин, В. А. Киприанис // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 5. – С.10-15.

272. Шептулин, А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: есть ли какая-то связь? /А. А. Шептулин, М. А. Визе-Хрипунова// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – №4. – С. 44-47.

273. Шептулин, А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от мифов прошлого к реалиям настоящего / А. А. Шептулин // Клиническая медицина. – 2003. – № 6. – С. 4-8.

274. Щербаков, П.Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии /П.Л. Щербаков // Русский медицинский журнал.- 2003.-№3.-С.107-112.

275. Шрамф, Е. Тормозящее влияние соматостатина на желудок // Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы / пер. с

англ. Е. Д. Айнгорн ; под ред. М. Гроссмана [и др.]. – Москва : Медицина, 1981. – С. 207-211.

276. Шусдзиарра, В. Соматостатин в физиологии и патофизиологии // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / под ред. Дж. М. Полак [и др.] ; пер. с англ. Е. Д. Айнгорн. – Москва : Медицина, 1989. – С.87-106.

277. Щербаков, П. Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / П. Л. Щербаков // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т.9, № 2. – С. 42-47.

278. Электрическая активность желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / С. А. Выскребенцева [и др.] // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2002. – №1 : Прил. к журн. : Материалы 3 науч.-практ. конф. «Геллеровские чтения». – С. 76-83.

279. Эндоскопия в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и других заболеваний пищевода у детей / А. С. Борисов [и др.] //Материалы XXконгресса детских гастроэнтерологов России «Детская гастроэнтерология – 2013». – Москва, 2013. – С. 43-45.

280. Эпидемиологические особенности эрозивных эзофагитов у детей по данным ЭГДС /С. И. Эрдес [и др.] //Материалы 12 съезда научного общества гастроэнтерологов России. – Москва, 2012.– С.62-63.

281. Эрдес, С. И. Нарушение кислотообразования и моторики верхних отделов ЖКТ у детей с ГЭРБ / С . И. Эрдес, Е. М. Мухаметова //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5 : Прил. 36 :Материалы 16 Российской гастроэнтерологической недели. – С.116.

282. Эрдес, С. И. Многоканальная внутрипросветная импеданс – рН-метрия и ее возможности при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей /С. И. Эрдес, А. Р. Полищук, И. А. Топольская //Альманах клинической медицины. – 2015. – № 42. – С. 12-22.

283. Эттингер, А. П. Основы регуляции электрической и двигательной активности желудочно-кишечного тракта / А. П. Эттингер // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1998. – Т.8, № 4.– С.13-17.

284. Эффективность эзомепразола для лечения различных клинических вариантов ГЭРБ /Е.В.Онучина [и др.] //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 5 : Прил. 34 :Материалы 15 Российской гастроэнтерологической недели.– С.13.

Зарубежная:

285. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population / P. M. Sherman [et al.] // American Journal Gastroenterology. – 2009. – Vol.104. – P. 1278-1295.

286. Antisecretory treatment for pediatric gastroesophageal reflux disease – a systematic review / A. Z. Mattos [et al.] // Arq. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 54, №4. – P. 271-280.

287. A population – based survey of the epidemiology of symptoms – defined gastroesophageal reflux disease: the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China / J. He [et al.] // BioMed Central Gastroenterology. – 2010. – Vol.10, № 94. – P.1-10.

288. Acid and non-acid reflux in patients with represent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance – pH monitoring / I. Mainie [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 1398-1402.

289. Age-specific questionnaires distinguish GERD symptoms frequency and severity in infants and young children: development and initial validation / L. Deal [et al.] // Journal pediatric gastroenterology Nutr. – 2005. – Vol. 41. – P. 178-185.

290. Armstrong, D. Systematic review: persistence and severity in gastroesophageal reflux disease / D. Armstrong // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol.28. – P. 841-853.

291. Arnold, R. Antral gastrin-producing G-cells and somatostatin-producing D-cells in different states of acid secretion / R. Arnold, M. V. Hulst, Ch. Neuhof // Gut. – 1982. – Vol. 23. – P. 285-291.

292. Association of asthma with gastroesophageal reflux disease in children / M. Ay [et al.] // *Journal Chin. Med. Assoc.* – 2004. – Vol. 67. – P. 63-66.
293. Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus / K. M. Fock [et al.] // *Gut.* – 2016. – Vol. 65. – P. 1402-1415.
294. Azizollahi, H. R. Efficacy of proton pump inhibitors and H2 blocker in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease in infants / H. R. Azizollahi, M. Rafeey // *Korean J Pediatr.* – 2016. – Vol. 59, № 5. – P. 226-230.
295. Barrett's esophagus and Cornelia de Lange syndrome / F. Macchini [et al.] // *Foundation Acta Paediatrica.* – 2010. – Vol. 99. – P. 1407-1410.
296. Between GERD and NERD: the relevance of weakly acidic reflux. / N. de Bortoli [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2016. – Vol. 1380, № 1. – P. 218-229.
297. Blaser, M. *Helicobacter pylori* and gastric disease / M. Blaser // *Br. J. Med.* – 1998. – Vol. 316. – P. 1507-1510.
298. Bloom, S. R. Peptidergic versus purinergic / S. R. Bloom, J. M. Polak // *Lancet.* – 1978. – №1. – P.93.
299. Bloom, S. R. The new peptide hormones of the gut and their clinical significance / S. R. Bloom, J. M. Polak // *Acta gastroenterology belg.* – 1978. – Vol. 41, № 7. – P. 371-393.
300. Boeckxstaens, G. E. Review article: the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease / G. E. Boeckxstaens // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26. – P. 149-160.
301. Bretagne, J. F. Are gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic esophagitis (PE) a complication of eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer? / J. F. Bretagne, P. Barthelemy, A. Caekaert // *Digestive Disease Week (New Orleans).* – 1998. – A960.
302. Cardiac mucosa at the gastro-oesophageal junction: indicator of gastroesophageal reflux disease? Data from a prospective central European multicentre study on histological and endoscopic diagnosis of oesophagitis (histoGERD trial). / C. Langner [et al.] // *Histopathology.* – 2014. – Vol.65. – P. 81-89.

303. Characteristics of symptomatic reflux episodes on acid suppressive therapy / R.Tutuian [et al.] // *American Journal Gastroenterology*. – 2008. – Vol.103. – P. 1090-1096.
304. Chiu, Y. L. Presenting symptoms of non erosive and erosive esophagitis in pediatric patient / Y. L Chiu, F. Amer, M. B. Heyman // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2006. – Vol. 51 (5). – P. 858-863.
305. Choi, Y. J. Dietary habits and gastroesophageal reflux disease in preschool children / Y. J. Choi, E. K. Ha, S. J. Jeong // *Korean J Pediatr*. – 2016. – Vol. 59 (7). – P. 303-307.
306. Chronic gastroesophageal reflux disease shares genetic background with esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. / P.Gharahkhani [et al.] // *Hum Mol Genet*. – 2016. – Vol. 25 (4). – P. 828-835.
307. Clinical results from a randomized, double-blind, dose-ranging study of pantoprazole in children aged through 5 years with symptomatic histologic or erosive esophagitis / R. Baker [et al.] // *Clinical Pediatrics*. – 2010. – Vol. 49, № 9. – C. 852-856.
308. Collagen type III alpha is a gastroesophageal reflux diseasesusceptibility gene and a male risk factor for hiatus hernia / B. Asling [et al.] // *Gut*. – 2009. – Vol. 58. – P.1063-1069.
309. Correlation between esophageal pH-metry and esophagitis in gastroesophageal reflux disease in children / V. V. Lupu [et al.] // *Medicine* . – 2018. – Vol.97, № 37. – P. 1-6.
310. Cohan, S. Adverse effects reported in the use of gastroesophageal reflux disease treatments in children: a 10 years literature review/ S. Cohan, M. B. de Mesquita, F. B. Mimouni // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2015. – Vol. 80, № 2. – P. 200-208.
311. Correlation of serum pepsinogens and gastrin-17 with atrophic gastritis in gastroesophageal reflux patients: A matched-pairs study / U.Peitz [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology* – 2010. – Vol.26. – P. 82-89.

312. Crampton, J. R. Gastroduodenal mucus and bicarbonate: The defensive zone / J. R. Crampton // *Quart. J. Med.* – 1988. – Vol. 66, № 252. – P. 269-272.
313. Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum / L. Frazzoni [et al.] // *Annals of Gastroenterology.* – 2018. – Vol.31, № 1. – P. 1-7.
314. Cullen, D. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: a Community-Based Study / D. Cullen, G. Hawkey, D. Greenwood // *Helicobacter.* – 2008. – Vol.13, № 5. – P. 352-360.
315. Curing *Helicobacter pylori* infections in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease / R. Befrits [et al.] // *Eur. Journal Gastroenterology and Hepatology.* – 2001. – Vol.13, № 2. –P. 3-7.
316. Dackray, G. J. The gastrin: the production and biological activity / G. J. Dackray, A.Vatro, R. Dimaline, T. Wang // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 60. – P. 653-670.
317. Daugule, I. *Helicobacter pylori* infections among children with gastrointestinal symptoms: a higher prevalence of infection among patients with reflux esophagitis / I. Daugule, I. Rumba, J. Alksnis // *Acta paediatrica.* – 2007. – Vol. 96. – P. 1047-1049.
318. Davidson, G. P. Pathophysiological mechanisms of gastroesophageal reflux disease in children / G. P. Davidson, T. Omari // *The Journal of Pediatric.* – 2007. – Vol.151.-P. 307-311.
319. Dent, J. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease and novel options for its therapy / J. Dent // *Neurogastroenterology Motility.* – 2008. – Vol. 20: Suppl. 1. – P. 91-102.
320. Depression and treatment with antidepressant are associated with the development of gastroesophageal reflux disease / E. Martin-Merino [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2010. – Vol.31. – P.1132-1140.
321. Determinants of gastroesophageal reflux disease in adults with a history of childhood gastroesophageal reflux disease / H. B. El-Serag [et al.] // *Clin. gastroenterology Hepatology.* – 2007. – Vol. 5. – P. 696-701.

322. Dickman R., Fass R. The pathophysiology of GERD. Principles of disease, diagnosis and treatment / R.Dickman R.Fass // (Eds). – Wien ; NY:Springer, 2006. – P. 13-22.

323. Do gastrointestinal and respiratory signs and symptoms correlate with the severity of gastroesophageal reflux / H. Uzun [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2012. – Vol.12-P.1-5.

324. Does acute psychological stress increase perception of esophageal acid? / G. J. M. Hemmink [et al.] // Neurogastroenterology Motility. – 2009.–Vol.21. – P. 1055-e86.

325. Dolder, M. Laboratory based investigation for diagnosing gastroesophageal reflux disease / M. Dolder, R. Tutuian // Best practice and research clinical gastroenterology. – 2010. – Vol. 24. – P. 787-798.

326. Dual delayed - release dexlansoprazole for healing and maintenance of healed erosive esophagitis: A Safety Study in Adolescents / D. Gremse [et al.] // Digestive Diseases and Sciences . – 2019. – Vol.64. – P. 493-502.

327. Effect of autonomic nervous system manipulations on gastric myoelectrical activity and emotional responses in healthy human subjects/ E. R. Muth [et al.] // Psychosom. Med. – 1999. – Vol.61, № 3. – P. 297-303.

328. Effect of Helicobacter pylori eradication on Gastroesophageal reflux disease / B. Qian [et al.] // Blackwell Publishing Ltd, Helicobacter. – 2011. –Vol.16. – P. 255-265.

329. Efficacy and safety of esomeprazole with flupentixol/melitracen in treating gastroesophageal reflux disease patients with emotional disorders. / Y. Y. Yu [et al.] // Journal Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – Vol. 29, № 6. – P. 1200-1206.

330. European pediatricians' approach to children with GER symptoms: survey of the implementation of 2009 NASPGHAN-ESPGHAN guidelines / P. Quitadamo [et al.] // Journal Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2014. – Vol. 58. – P.28-32.

331. Efficacy and safety of oral pantoprazole 20 mg given once daily for reflux esophagitis in children / A. Madrazo de la Garza, M. Dibildox, A. Vargas // *Journal Pediatric Gastroenterology and Nutr.* – 2003. – Vol. 36, № 2. – P. 261-265.
332. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children / V. Tolia [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* – 2002. – Vol. 35 : Suppl. 4. – P. S308-318.
333. Efficacy of lansoprazole in the treatment of GERD in children / V. Tolia [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology* – 2000. – Vol.85, № 9. – P. A122.
334. Edwards, S.J. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux esophagitis / S.J. Edwards, T. Lind, L. Lundell // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001.- №15. –P.1729-1736.
335. Efficacy and safety of once-daily esomeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease in neonatal patients / J. Davidson [et al.] // *Journal Pediatrics.* – 2013. – Vol.163. – P. 692-698.
336. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review / R. J. Van der Pol [et al.] // *Pediatrics.* –2011. – Vol.127, № 5. – P. 925-935.
337. Endoscopy of the esophagus in gastroesophageal reflux disease: are we losing sight of symptoms? Another perspective / P. Sharma [et al.] // *Dis. Esophagus.* – 2009. – Vol.10. – P.1-6.
338. Eosinophilic esophagitis in pediatric age, state of the art and review of the literature / S. Iuliano [et al.] // *Acta Biomed .* – 2018. – Vol. 89. – P. 20-26.
339. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review / J. Dent [et al.] // *Gut.* – 2005. – Vol.5.-Vol.54. – P. 539-547. P. 710-717 .
340. Esomeprazole for the Treatment of GERD in Infants Ages 1–11 Months / H. Winter [et al.] // *Journal pediatric gastroenterology Nutr.* – 2012. – Vol.55. – P. 14-20.
341. Esophageal pH-impedance monitoring and symptoms analysis in GERD: a study in patients off and on therapy/ F. Zerbib [et al.] // *American Journal Gastroenterology.* – 2006. – Vol.101. – P.1956-1963.

342. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy – resistant reflux symptoms: 'On' or 'Off ' proton pump inhibitor / J. M. Gerrit [et al] // American journal of gastroenterology. – 2008. – Vol.103. – P. 2446-2453.

343. Extreme childhood obesity is associated with increased risk for gastroesophageal reflux disease in a large population-based study / C. Koebnick [et al.] // International Journal of pediatric obesity. – 2011.–Vol.6, № 2-2. – P. e257-e263.

344. Falk, G. W. The possible role of H. pylori in GERD / G. W. Falk // Semin Gastrointest Dis. – 2001. – № 12. – P.186-195.

345. Fass, R. Evaluation of the patient with non-cardiac chest pain : Is gastroesophageal reflux disease or an esophageal motility disorder the cause? / R. Fass, G. F. Winters // Medscape gastroenterol. – 2001. – Vol. 3, № 6. – P. 361-364.

346. Fock, K. M. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update / K. M. Fock, N. J. Tally // Journal gastroenterology hepatology. – 2008. – Vol. 23. – P. 8-22.

347. Fogleman, C. D. GERD treatment for chronic nonspecific cough in children and adults / C. D. Fogleman // American family physician. – 2011 – Vol.84, № 5. – P. 502-504.

348. Follow-up of a cohort of children and adolescents with gastroesophageal reflux disease who were free of reflux esophagitis at initial diagnosis / A. Ruigomez [et al.] // Scandinavian journal of gastroenterology. – 2010. – Vol. 45. – P. 814-821.

349. Fontenele Soares, A. C. Knowledge and practice of Brazilian pediatricians on gastroesophageal reflux disease in infants /A.C. Fontenele Soares, C. L. de Freitas, M. B. de Moraes // Rev Paul Pediatr . – 2015. – Vol. 33, № 1. – P. 12-18.

350. Freedberg, D.E. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. / D. E. Freedberg, L. S.Kim, Y. X. Yang // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 152, № 4. – P. 706-715.

351. Frye, J. W. Managing gastroesophageal reflux disease—comparative efficacy and outcomes of dexlansoprazole MR / J. W. Frye, D. A. Peura // Ther Clin Risk Manag. – 2015. – Vol. 11. – P. 1649-1656.

352. Gastric electric activity assessed by electrogastrography and gastric emptying scintigraphy in adolescents with eating disorders / A. Diamanti [et al.] // Journal Pediatr. Gastroenterology Nutr. – 2003. – Vol.37, №1. – P. 35-41.

353. Gastric histology in children treated proton pump inhibitors long term, with emphasis on enterochromaffin cell-like hyperplasia / E. Hassall [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2011. – Vol. 33. –P. 829-836.

354. Gastroesophageal reflux disease the relationship between and asthma during childhood / C.Ozcan [et al.] // Allergol. Immunopathol. – 2014. – Vol.42. – P. 109-114.

355. Gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infections in neurologically impaired children: inter-relations and therapeutic implications /S. Pollet [et al.] // Journal Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2004. – Vol. 38. – P.70-74.

356. Gastroesophageal reflux disease in time covering eradication for all patients infected with *Helicobacter pylori* in Japan. / M. Sugimoto [et al.] // Digestion. – 2016. – Vol. 93. – P. 24-31.

357. Gastroesophageal reflux symptoms not responding to proton pump inhibitor: GERD, NERD, NARD, esophageal hypersensitivity or dyspepsia? / M. Bashashati [et al.] // Can Journal Gastroenterology Hepatol. – 2014. – Vol.28, №6. – P. 335-341.

358. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents in primary care / A. Ruigomez [et al.] // Scandinavian Journal Gastroenterology. – 2010. – Vol. 45. – P.139-146.

359. Gastroesophageal reflux in children / A. Rybak [et al.] // International Journal of Molecular Sciences . – 2017. – Vol. 18, №1671. – P. 3-17.

360. Gastrointestinal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease, and their relapses after treatment with proton pump inhibitors: A systematic review/ M. Hosseini [et al.] // Electronic physician. – 2017. – Vol. 9. – P. 4597-4605.

361. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis / L. H. Eusebi [et al.] // Gut. – 2018. – Vol.67. – P. 430-440.

362. Gold, B. D. Gastroesophageal reflux disease: could intervention in children reduce the risk of later complications? / B. D. Gold // *The American Journal of medicine.* – 2004. – Vol.117 : Suppl 5A. – P. 23S-29S.

363. Gold, B. D. Gastroesophageal reflux in children – pathogenesis, prevalence, diagnosis and role of proton pump inhibitors in treatment / B. D. Gold, J. W. Freston // *Pediatric Drugs.* – 2002. – Vol.4, №10. – P. 673-685.

364. Comparison of multichannel intraluminal impedance-pH monitoring and reflux scintigraphy in pediatric patients with suspected gastroesophageal reflux / U. Kizilkan [et al.] // *World Journal Gastroenterol .* – 2016. – Vol.22, №43. – P. 9595-9603.

365. Gregory, R. A. The gastrointestinal hormones: a review of recent advances/ R. A. Gregory // *Journal Physiology.* – 1974. – Vol. 241. – P.1-32.

366. Guimaraes, E. V. Management of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients: focus on delayed-release esomeprazole / E. V. Guimaraes, P. V. Guerra, F. J. Penna // *Therapeutics and clinical Risk Management.* – 2010. –Vol. 6. – P. 531-537.

367. Guimaraes, E. V. Treatment of gastroesophageal reflux disease/ E. V. Guimaraes, C. Marguet, P. A. Camargos // *Journal De Pediatria.* – 2006. –Vol. 82, № 5. – P. S133-S145.

368. Guliter, S. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease / S. Guliter, U. Kandilci // *Journal Clin. Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 38.-P.750-755.

369. Gupta, S. Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation / S. Gupta [et al.] // *Indian Journal Pediatr .* – 2018. – Vol. 85, № 10. - P.887-892.

370. Hassall, E. Barrett's esophagus: new definitions and approaches in children / E. Hassall // *Journal Pediatric Gastroenterology and Nutric.* –1993. – Vol.16. – P. 345-364.

371. Hassall, E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children / E. Hassall // *The Journal of Pediatric.* – 2005. – Vol. 146, (3). – P.S3-S12/

372. Hassall, E. Step-up and Step-down approaches to treatment of gastroesophageal reflux disease in children / E. Hassall // *Current gastroenterology Reports*. – 2008. – Vol.10. – P. 324-331.

373. Healing of erosive esophagitis and improvement of symptoms of gastroesophageal reflux disease after esomeprazole treatment in children 12 to 36 months old / V. Tolia [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2010. – Vol. 51, № 5. – P. 593-598.

374. Helicobacter pylori induces an array of pro-inflammatory cytokines in human gastric epithelial-cells quantification of messenger-RNA for interleukin-8, interleukin-1-alpha, beta, granulocyte-macrophage colony-stimulating-factor, monocyte chemoattractant protein-1 and tumor-necrosis-factor-alpha/ H.C.Jung [et al.] // *Journal of gastroenterology and hepatology*. – 1997. – Vol. 12, №7. – P. 473-480.

375. Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial / W.Schwizer [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P.1738-1742.

376. Helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux in children / V.V.Lupu [et al.] // *Dis Esophagus*. – 2016. – Vol. 29. – P.107-1012.

377. Helicobacter pylori eradication associated with gastroesophageal reflux disease? / C.A.Fallone [et al.] // *American Journal gastroenterology*. – 2000. – Vol. 95. – P. 914-920.

378. Helicobacter pylori eradication does not cause reflux esophagitis in functional dyspeptic patients: a randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial / E. A. Ott Zoleni [et al.] // *Aliment Pharmacology Therapy*. – 2005. – Vol. 21. – P.1231-1239.

379. Helicobacter pylori infections and reflux esophagitis in children / F. Özcay [et al.] // *Helicobacter*. – 2002. – Vol.7. – P. 328-329.

380. Helicobacter pylori infections inhibits reflux esophagitis by inducing atrophic gastritis / T.Koike [et al.] // *American Journal gastroenterology* – 1999. – Vol. 94. – P. 3268-3272.

381. *Helicobacter pylori* infections, patterns of gastritis and symptoms in erosive and non erosive gastroesophageal reflux disease / G. ManesMosca [et al.] // *Scand Journal Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 34. – P. 658-662.

382. High incidence of reflux esophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori* impacts of hiatal and corpus gastritis / H. Hamada [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol.14. – P. 729-735.

383. High viral frequency in children with gastroesophageal reflux-related chronic respiratory disorders / F.Calabrese [et al.] // *Pediatr. Pulmonology*. – 2008. – Vol. 43. – P. 690-696.

384. High-Dose esomeprazole for treatment of symptomatic refractory gastroesophageal reflux disease – a prospective pH-metry/ impedance – controlled study / M. Bajbouj [et al.] // *Digestion*. – 2009. – Vol. 80. –P.112-118.

385. Holloway, R. H. Questionnaires in gastroesophageal reflux disease: What do the answers mean? / R. H. Holloway // *Journal Gastroenterology and Hepatology*. – 2009. – Vol. 24. – P.1311-1319.

386. Holmvall, P. Electrogastrography before and after a high-caloric, liquid test meal in volunteers and patients with severe functional dyspepsia / P. Holmvall, G. Lindberg // *Scand. Journal Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 37, №10. – P. 114-118.

387. Inconsistency in the diagnosis of functional heartburn: usefulness of prolonged wireless pH monitoring in patients with proton pump inhibitor refractory gastroesophageal reflux disease / R. Penagini [et al.] // *Journal Neurogastroenterol Motil* . – 2015. – Vol. 21. – P. 265-272.

388. Ida, S. Evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children / S. Ida, N. Rinsho // *Japanese Journal of clinical medicine*. – 2004. – Vol. 62, № 8. – P.1553-1558.

389. Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatic and cough patients with acid reflux / R. N. Patterson [et al.] // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 491-495.

390. Infant gastroesophageal reflux in a hospital setting / S. S. Baker [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2008. – Vol. 8, № 11. – P.1-8.

391. Influence of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux symptoms and epigastric pain in children: inter-relations and therapeutic implications / A. Levine [et al.] // *Pediatrics*. – 2004. – Vol.113. – P. 54-58.

392. Inhibition of gastrin and gastric acid secretion by growth hormone release-inhibiting hormone/ S. R. Bloom [et al.] // *Lancet*. – 1974. – Vol. 11, № 2. – P.1106-1109.

393. Interaction of lipopolysaccharides of HP with Basement membrane protein laminin / K.Valkoner, [et al.] // *Infect. Immun.* – 1994. – Vol.62. – P.3640-3648.

394. Is there increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication? : A meta-analysis / M. Yaghoobi [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol.105. – P. 1007-1013.

395. Katelaris, P. H. Gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* / P. H. Katelaris // *Minerva Gastroenterology and hepatology*. – 2003. – Vol. 49. – P.235-241.

396. Kerdo , I. Einausder Blutzirkulation kalkulierten Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage/ I. Kerdo // *Acta Neuroveg* . – 1966 . – Bd. 29 ,№ 2. – S.250 - 268 .

397. Knowledge, attitudes and practice styles of North American pediatricians regarding gastroesophageal reflux disease / D. M. Diaz [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2007. – Vol. 45, №1. – P. 56-64.

398. Konturek, S. J. Somatostatin and gastrointestinal secretions / S. J. Konturek // *Scand. Journal Gastroenterol*. – 1976. – Vol. 1. – P. 1-4.

399. Kumar, U. Somatostatin and somatostatin receptors / U. Kumar, J. F. Rehfeld, J. R. Bongaard // *Cellular peptide hormone synthesis and secretory pathways*. – Berlin : Springer, 2010. – P. 137-185.

400. Labenz, J. *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor?/ J. Labenz, P. Malfertheiner // *Gut*. – 1997. – Vol. 41. – P. 277-280.

401. Lack of correlation between a Self-Administered subjective GERD questionnaire and pathologic GERD diagnosed by 24-hesophageal pH monitoring / K. Chan [et al.] // *Journal Gastrointestinal Surges*. – 2010. – №14. – P. 427-436.

402. Laine, L. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia: A meta-analysis of randomized, controlled trials / L. Laine, P. Schoenfeld // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol.134. – P. 361-369.

403. Lansoprazole in children: pharmacokinetics and efficacy in reflux esophagitis / C. Faure [et al.] // *Aliment Pharmacology Therapy*. – 2001. – Vol.15. – P. 1397-1402.

404. Levy, J. Use of electrogastrography in children / J. Levy // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2002. – Vol.4, № 3. – P. 259-265.

405. Lucy, M. R. Autonomic regulaton of postprandial plasma somatostatin, gastrin and insulin / M. R. Lucy, J. A. H. Was, P. Fairclough // *Gut*. – 1985. – Vol. 26, № 7. – P. 638-688.

406. Lüthold, S. Disagreement between symptom-reflux association analysis parameters in pediatric gastroesophageal reflux disease investigation / S. Lüthold, M. Rochat, P. Bähler // *World Journal of Gastroenterology*. –2010. – Vol.16. – P. 2401-2406.

407. MacFarlane, B. Management of gastroesophageal reflux disease in adults: a pharmacist's perspective / B. MacFarlane // *Integrated Pharmacy Research and Practice*. – 2018. – Vol.7. – P.41-52.

408. Maintenance therapy for erosive esophagitis in children after healing by omeprazole: is it advisable? / G. Boccia [et al.] // *American Journal Gastroenterology*. – 2007. – Vol.102. – P.1291-1297.

409. Management of gastroesophageal reflux disease and erosive esophagitis in pediatric patients: focus on delayed-release esomeprazole / E. V.Guimarães [et al.] // *Therapeutics and clinical risk management*. – 2010. – Vol.6. – P. 531-537.

410. Manometric findings in patients with isolated distal gastroesophageal reflux / Y. Ozin [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. –Vol.15, № 43. – P. 5461-5464.

411. Martinez-Urrutia, M. J. Gastric somatostatin content and binding in children with hypertrophic pyloric stenosis: a long-term follow-up / M. J. Martinez-Urrutia, L. Lassaletta, R. Lama // *Journal Pediatr Surg.* – 1995. – Vol. 30, № 10. – P. 1443-1446.

412. McColl, K. E. Review article: *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease the European perspective/ K. E. McColl // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20. – P. 36-39.

413. Moraes-Filho, J.P. Randomised clinical trial: daily pantoprazole magnesium 40 mg vs. esomeprazole 40 mg for gastro-oesophageal reflux disease, assessed by endoscopy and symptoms. / J.P.Moraes-Filho, M.Pedroso, E.M.M.Quigley // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol.39, № 1. – P. 47-56.

414. Members of the 322 Study Group. Multicenter, randomized, double-blind study comparing 10, 20 and 40 mg pantoprazole in children (5-11 years) with symptomatic gastroesophageal reflux disease / V. Toli [et al.] // *Journal pediatric gastroenterology Nutr.* – 2006. – Vol.46. – P. 384-391.

415. Metabolism of omeprazole after two oral doses in children 1 to 9 months old / C. Hoyo-Vadillo [et al.] // *Proceedings of the Western Pharmacology Society.* – 2005. – Vol. 52. – P.108-109.

416. Moayyedi, P. Gastroesophageal reflux disease / P. Moayyedi, N. J. Talley // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – P. 2086-2100.

417. Moon, A. D. Positive association between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease in children / A. Moon, A. Solomon, D. Beneck // *Journal pediatric gastroenterology and nutrilogy.*– 2009. – Vol.49, № 3. – P. 283-288.

418. Multidimensional measure for gastroesophageal reflux disease (MM-GERD) symptoms in children: a population-based study / H. M Malaty, [et al.] // *Acta Paediatrica.* – 2008. – Vol. 97. – P. 1292-1297.

419. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in general practice / A. Ruigómez [et al.] // *Aliment pharmacol. Ther.* – 2004. –Vol. 20. – P.751-760.

420. Nielsen, R. G. Low reproducibility of 2×24 -hour continuous esophageal pH monitoring in infants and children: a limiting factor for international studies. / R. G. Nielsen, S. Kruse-Andersen, S. Husby // *Dig. Dis. Sci.* – 2003. – Vol. 48. – P.1495-14502.

421. Obesity and gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux symptoms in children / H. M. Malaty [et al.] // *Clinical and experimental gastroenterology.* – 2009. – Vol. 2. – P. 31-36.

422. Obesity is associated with increased 48-h esophageal acid exposure in patients with symptomatic gastroesophageal reflux / M. D. Crowell [et al.]// *The American Journal of gastroenterology.* – 2009. – Vol.104. – P. 553-559.

423. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. International pediatrics omeprazole Pharmacokinetics Group/ E. Hassall [et al.] // *Journal Pediatrics.* – 2000. – Vol.137. – P. 800-807.

424. Orenstein, S. R. Infant and proton pump inhibitors: tribulations, no trials / S. R. Orenstein, E. Hassall // *Journal Pediatric Gastroenterology and Nutric.* – 2007. – Vol. 45. – P. 395-398.

425. Patients with *H. pylori* infection have less severe gastroesophageal reflux disease: a study using endoscopy, 24-hour gastric and esophageal pH metry / D. Chourasia [et al.] // *Indian Journal Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 30, № 1. – P.12-21.

426. Parkman, H. P. Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force / H.P. Parkman, W.L.Hasler, J.L.Barnett // *Neurogastroenterol Motil.* – 2003. – Vol.15, №2. – P. 89-102.

427. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and European Society of of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) / Y. Vandenplas [et al.] // *Journal pediatric gastroenterology Nutr.* – 2009. – Vol. 49. – P. 498-547.

428. Pediatric patients with dyspepsia have chronic symptoms, anxiety, and lower quality of life as Adolescents and Adults / S. W. Rippel [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol.142, № 4. – P. 754-761.

429. Pepsin detection in the sputum/saliva for the diagnosis gastroesophageal reflux disease in patients with clinically suspected atypical gastroesophageal reflux disease symptoms / T. H. Kim [et al.] // *Digestion*. – 2008. – Vol.77. – P.201-206.

430. Pharmacokinetics of omeprazole in healthy adults and in children with gastroesophageal reflux / J. F. Marier [et al.] // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2004. – Vol.6, №1. – P. 3-8.

431. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. International pediatrics omeprazole Pharmacokinetics Group / T. Andersson [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 95. – P. 3101-3106.

432. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. / M. Tighe [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – Vol. 24, № 11. – P. 889-897.

433. Poets, C. F. Gastroesophageal reflux: a critical review of its role in preterm infants / C. F. Poets // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 113, № 2. – P.e128-e132.

434. Proton pump inhibitors do not reduce the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and metaanalysis / Q. Hu [et al.] // *PLoS One* . – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0169691 .

435. Prevalence of bile reflux in gastroesophageal reflux disease patients not responsive to proton pump inhibitors / L. Monaco [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol.15, № 3. – P. 334-338.

436. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in children, adults, and elderly in the same community / E. Okimoto [et al.] // *Journal Gastroenterology Hepatology*. – 2015. – Vol.30, № 7. – P.1140-1146.

437. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori* / S. Bor [et al.] // *World Journal Gastroenterology*. – 2017. – Vol.23, № 3. – P.525-532.

438. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey / S. P. Nelson [et al.] // Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc. Med. – 2000. – Vol.154. – P.150-154.

439. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow / S. Bor [et al.] // Dis Esophagus . – 2016. – Vol.29. – P.159-165.

440. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse or erosive ulcerative gastroesophageal reflux disease: a double-blind, multicenter, European trial / B. Thjodleifsson, J. A. Beker, C. Dekkers // Dig. Dis. Sci. – 2000. – Vol. 45. – P. 845-853.

441. Retrospective analysis of coexistence of acidic gastroesophageal reflux in children with atopic bronchial asthma / U. Jedynak-Wasowicz [et al.] //Przegl Lek. – 2007. – Vol.64.- №3.- P.115-117.

442. Richter, J.E. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease / J. E. Richter, J. H. Rubenstein // Gastroenterology. – 2018. – Vol.154, №2. – P.267-276.

443. Risti ć , N. The significance of the different methods for detection of gastroesophageal reflux in children / N.Risti ć , D.K. Tepavčević, T. Milovanović // MedPodml . – 2018. – Vol.69, №1 – P.1-8.

444. Role of acid and nonacid reflux in children with eosinophilic esophagitis compared with patients with gastroesophageal reflux and control patients / R.Rosen [et al.] // Journal Pediatric Gastroenterology Nutrition. – 2008. – Vol.45, №5. – P.520-523.

445. Role of non-acid gastro-esophageal reflux in children with respiratory symptoms / L.Zenzeri [et al.] // Pediatr. Pulmonology. – 2016. – Vol.62. – P.669-674.

446. Safety and tolerability of esomeprazole in children with gastroesophageal reflux disease / M. A. Gilger [et al.] // Journal pediatric gastroenterology Nutr. – 2008. – Vol. 46. – P. 524-533.

447. Safety and efficacy of Delayed Release Rabeprazole in 1- to 11-Month-Old Infants With Symptomatic GERD / S. Hussain [et al.] // Journal pediatric gastroenterology Nutr. – 2014. – Vol.58. – P. 226-236.

448. Sanders, K. M. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neural transmission in the gastrointestinal tract / K. M. Sanders // *Gastroenterology* – 1996. – Vol. 111. – P. 492-515.

449. Safe, M. Combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement in detecting gastroesophageal reflux disease in children. /M.Safe, J.Cho, U. Krishnan // *Journal pediatric gastroenterology Nutr.* – 2016. – Vol.63. – P. e98-e106.

450. Souza, R.F. Reflux esophagitis and its role in the pathogenesis of Barrett's metaplasia. / R.F.Souza // *Journal Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 52, № 7. – P. 767-776.

451. Schrumpf, E. Somatostatin inhibits gastric motility in response to distention / E. Schrumpf, J. Schrumpf, K. F. Hanssen // *Scand.Journal Gastroenterology.* –1976. – Vol.11. – Suppl.38. – P.111.

452. Schusdziarra V., Bender H., Torres A. // Cholinergic mechanisms in intestinal phase insulin secretion in rats. *Reg. Peptides.* – 1982.–Vol.4. – P.147-153.

453. Seehusen, D. A. Managing chronic gastroesophageal reflux disease in children / D.A.Seehusen, J.Escano // *American Family Physician.* – 2012. – Vol.86, № 7. – P. 617-619.

454. Semeniuk, J. 24-hour esophageal pH-monitoring in children suspected of gastroesophageal reflux disease: analysis of intraesophageal pH monitoring values recorded in distal and proximal channel at diagnosis / J. Semeniuk, M. Kaczmarek // *World Journal Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 13. – P. 5108-5115.

455. Shaheen, N. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review / N. Shaheen, D. F. Ransohoff // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287, № 5. – P.1972-1980.

456. Strand D.S., 25 Years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. / D.S. Strand, D.Kim, D.A. Peura // *Gut Liver.* – 2017. – Vol. 11,№ 1. – P.27-37.

457. Smith, J. New development in reflux-associated cough / J. Smith, A. Woodcock, L. Houghton // *Lung.* – 2010. –Vol.188,№1. – P. S81-S86.

458. Software for symptom association analysis in pediatric gastroesophageal reflux disease / A. Barriga-Rivera [et al.] // *Computer Methods and Programs in Biomedicine* – 2013. – Vol.111, №1.- P.181-188.

459. Shin, M.S. Esophageal pH and combined impedance-pH monitoring in children / M.S. Shin // *Journal pediatric gastroenterology Nutr.* – 2014. – Vol. 17, № 1 – P. 13-22.

460. Srivastavo, R. Dysphagia and gastroesophageal reflux disease: dilemmas in diagnosis and management in children with neurological impairment / R.Srivastavo // *Pediatric Annals.* –2010. – Vol.39, № 4. – P. 225-231.

461. Supragastric belching in patients with reflux symptoms / G. J. M. Hemmink [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2009.-Vol.104. – P. 1992-1997.

462. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastroesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux / A. S. Raghunath [et al.] // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20. – P. 733-744.

463. The assessment of the esophageal motility of children with esophageal disorders by the detailed observation of the pH–multichannel intraluminal impedance waveform and baseline impedance: screening test potential / D. Masui [et al.] // *Esophagus* . – 2018. – Vol.119. – P.1-8.

464. The comparative analyses of different diagnostic approaches in detection of gastroesophageal reflux disease in children / N. Ristic [et al.] // *PLOS ONE* . – 2017. – Vol.2. – P. 1-13.

465. The correlation between endoscopic reflux esophagitis and combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in children. /Y. W. Liu [et al.] // *Pediatr Neonatol.* – 2016. – Vol. 57. – P. 385-389.

466. The effects of three alternative treatment strategies after 8 week of proton pump inhibitor therapy for GERD in children / J. H. Lee [et al.] // *Archives of disease in childhood.* –2011. – Vol. 96, № 1. – P. 9-13.

467. The impact of illness in patients with moderate to severe gastroesophageal reflux disease / S. El-Dika [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2005. – Vol.5, № 23. – P. 1471-230X.

468. The impact of reflux compositions on mucosal injury and esophageal function / D. S. Oh [et al.] // *Gastrointest. Surg.* – 2006. – Vol. 15. – P. 787-797.

469. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus/ N. Vakil [et al.] // *American Journal Gastroenterology*. – 2006. – Vol.101. – P. 1900-1920.

470. The natural course of Gastroesophageal reflux disease in children / M. Ashorn [et al.] // *Scandinavian of Journal gastroenterology*. – 2002. – Vol.6. – P. 638-641.

471. The presence of pepsin in the lung and its relationship to pathologic gastroesophageal reflux / R. Rosen [et al.] // *PloS One*. – 2017. – Vol.12, № 11. – P. e0187081.

472. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow/ S. Bor [et al.] // *Journal Clinical Gastroenterology*. – 2006. – № 40 : Suppl.4. – S. 199.

473. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease. A meta-analysis. / X. Niu [et al.] // *Medicine*. – 2018. – № 97, № 41. – P. 1-7.

474. The relationship of gastrin, pepsinogen, and H. pylori in erosive reflux esophagitis / J. H. Kwon [et al.] // *Korean Journal Gastroenterology*. – 2008. – № 51. – P. 159-166.

475. The relationship of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and esophageal baseline impedance with gastroesophageal reflux disease symptoms / Y. K.Cho [et al.] // *J. Neurogastroenterology Motil.* – 2017. – Vol.23, № 2. – P. 237-244.

476. The role of combined 24-h multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in the evaluation of children with gastrointestinal symptoms suggesting gastro-esophageal reflux disease. / I. Hojsak [et al.] // *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil.* – 2016. – Vol. 28. – P. 1488-1493.

477. Tolia, V. Systematic review: the extra-esophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease in children / V. Tolia, Y. Vandenplast // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2009. – Vol. 29. – P. 258-272.

478. Transcutaneous electrogas-trography: a non invasive method to evaluate post-operative gastric disorders? / W. K. Kauer [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 1999. – Vol.46, № 26. – P.1244-1248.

479. Uscinowicz, M. Electrogastrography in children with functional abdominal pain and gastritis / M. Uscinowicz, E. Jarocka-Cyrta, M. Kaczmarek // *Pol. Merkurusz. Lek.* – 2005. – Vol.18, №103. – P. 54-57.

480. Vakil, N. Disease definition, clinical manifestation, epidemiology and natural history of GERD / N. Vakil // *Best Practice and research clinical gastroenterology*. – 2010. – Vol. 24. – P. 759-764.

481. Vandenplas, Y. Challenges in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in infants and children. / Y. Vandenplas // *Expert Opin Med Diagn* . – 2013. – Vol.7. – P. 289-298.

482. Vaezi M.F., Richter J.E. Role of acid and duodenogastro-esophageal reflux in gastro-esophageal reflux disease/ M.F. Vaezi, J.E. Richter // *Gastroenterol*. – 1996. – Vol.111. – P. 1192-1199

483. Vandenplas, Y. An updated review on gastro-esophageal reflux in pediatrics / Y. Vandenplas, B. Hauser // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* . – 2015. – Vol.9. – P. 1511-528.

484. Van Howe, R. Gastroesophageal reflux symptoms in infant in a rural population: longitudinal data over the first six months / R.Van Howe, M. Storms // *BioMed Central Pediatrics*. – 2010. – Vol.10, № 7. – P.1-5.

485. Washirawat, W. Stress, but not *Helicobacter pylori*, is associated with peptic ulcer disease in a Thai population / W.Washirawat, S.Hanucharunkul, P.Suriyawongpaisal // *J. Med. Assoc. Thailand*.-2003.-Vol.86, № 7.-P.672-685.

486. Wasowska-Krolikowska, K. A. Astma and gastroesophageal reflux disease in children / K. Wasowska-Krolikowska, E. Toporowska-Kowalska, E. Krogulska // *Med. Sci. Monit*. – 2002. – Vol.8, № 3. – P. RA64-RA71.

487. Wadstrom, T. Biochemical aspects of *Helicobacter pylori* colonization the human gastric mucosa / T.Wadstrom, T. Boren, L. Hirnos // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol.10, Suppl.1. – P.17-27.

488. Williams, M.P. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole in 24-h intragastric activity and plasma gastrin concentrations in young health male subjects. / M.P. Williams // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 1998. – №. 12. – P. 1079-1089.

489. Yucel, O. Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease / O. Yucel // *Esophagus.* – 2019. – №. 16. – P. 52-62.