

Басалаева Наталья Васильевна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ  
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ.

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

ТВЕРЬ – 2013

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

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор Виноградов Анатолий Федорович

**Научный консультант:**

Кандидат медицинских наук, доцент Апенченко Юлия Сергеевна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор Мухина Юлия Григорьевна.

доктор медицинских наук, профессор Делягин Василий Михайлович

**Ведущее учреждение:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук

Защита состоится «...» ..... 2013 г. в \_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.050.01 при ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ГСП – 7, ул. Саморы Машела, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии.

Автореферат разослан «...».....2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

В.М.Чернов

## **Актуальность проблемы**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у детей представляет серьезную проблему клинической медицины и общества в связи с высоким уровнем распространенности, трудностями ранней диагностики, упорным рецидивирующим течением и возможностью трансформации в онкологическое заболевание. Формирование ГЭРБ ведет к ограничению возможностей человека реализовать свои социальные и биологические функции, а именно выбор профессии, служба в армии, вынашивание беременности, и в целом снижает качество жизни (В.Ф. Приворотский, Н.Е. Лупова, 2007; Н.В. Герасимов, А.В. Мызин, С.В. Бельмер, 2006; Л.А. Семенюк, 2007, D. Amstrong, 2005).

Последнее десятилетие стало прорывом во всестороннем исследовании данной патологии у детей всех возрастных групп. Исследованиями ряда авторов определены распространенность, факторы риска развития, клинические симптомы ГЭРБ, достигнут консенсус относительно определения, заложены основы классификации и создан проект стандартов диагностики и лечения данного заболевания у детей (В.Ф. Приворотский, Н.Е. Лупова, 2007; С.И. Рапопорт, 2009; П.Л. Щербаков, Ю.С. Апенченко, 2010, М.И. Дубровская, 2010, Sherman P.M. et al., 2009).

Внедрение новых лабораторных и инструментальных методов обследования позволили расширить представления о причинах развития ГЭРБ, улучшить диагностику эндоскопически негативного варианта болезни, а также ее атипичных форм и оптимизировать лечение детей с данным заболеванием. Несмотря на то, что в развитии ГЭРБ двигательные расстройства имеют основное значение, необходимо учитывать влияние других значимых патогенетических факторов на развитие дисбаланса между факторами агрессии и факторами защиты и, как следствие, хроническое повреждение слизистой оболочки пищевода (Л.Б. Лазебник, А.Е. Лычкова, 2007).

В тоже время, несмотря на проведенные исследования, требует более

углубленного изучения характеристика факторов, определяющих здоровье и некоторых критериев, его характеризующих, в том числе и метаболических у детей с ГЭРБ. В настоящее время возникла необходимость пересмотра подходов к оценке клинических симптомов ГЭРБ. В отечественной и зарубежной литературе мало работ доказывающих гетерогенность факторов, приводящих к повреждению слизистой пищевода (Е.И. Филюшкина, Е.А. Корниенко, 2011). Определение вклада в патогенез ГЭРБ недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), контаминации слизистой оболочки пищевода инфекционными агентами позволят скорректировать план обследования, лечения и прогнозировать тяжесть течения заболевания. Открытым остается вопрос о тактике мониторинга ГЭРБ как отдельной нозологической единицы.

#### **Цель исследования**

Выявление клинико-функциональных, морфологических и метаболических особенностей формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей для совершенствования их медицинского обеспечения.

#### **Задачи исследования**

1. Выявить основные факторы риска и клинико-функциональные особенности формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.
2. Оценить гистологические изменения слизистой оболочки пищевода у детей.
3. Исследовать содержание матриксных металлопротеиназ и изменения инфракрасного спектра смешанной жидкости полости рта.
4. Разработать комплекс адекватных мер, оптимизирующих раннюю диагностику и диспансерное наблюдение у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью для совершенствования медицинского обеспечения.

#### **Научная новизна**

Впервые доказана информативность применения инфракрасной спектроскопии для верификации диагноза ГЭРБ и обосновывающая правомерность выделения ГЭРБ как отдельной нозологической единицы.

В патогенезе ГЭРБ выявлена значимость НДСТ, которая подтверждается клинико-метаболическими признаками, в том числе повышением показателей матриксных металлопротеиназ (ММП) 1 и 9 типов, свидетельствующими о биодegradации определенных типов коллагена.

Установлены патогистологические особенности у детей с ГЭРБ, характеризующиеся наличием койлоцитов в биоптатах слизистой оболочки пищевода как маркеров вирусного присутствия.

### **Практическая значимость**

Для практического здравоохранения особое значение имеет своевременная и правильная верификация диагноза ГЭРБ, чему способствует внедрение в диагностику гистологического метода с определением степени койлоцитоза как морфологического маркера вирусного присутствия в слизистой оболочке пищевода, что позволяет усилить традиционную схему терапии ГЭРБ, особенно в случае тяжелого, рецидивирующего и рефрактерного течения эзофагита.

Выявленные клинические признаки НДСТ, подтвержденные метаболическими показателями, свидетельствующими о биодegradации коллагена, позволяют дополнить терапию ГЭРБ за счет средств, стабилизирующих соединительную ткань.

Разработка и внедрение алгоритма ранней диагностики и поэтапной схемы диспансерного наблюдения позволяет существенно улучшить медицинское обеспечение и индивидуально подойти к вопросам формирования здоровья детей с ГЭРБ.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации обсуждены на расширенном заседании кафедры детских болезней с кафедрами педиатрии педиатрического факультета, педиатрии и неонатологии ФПДО, детской

хирургии и травматологии, детских инфекционных болезней, поликлинической педиатрии с курсом основ формирования здоровья (22 июня 2012 года).

Материалы диссертации представлены на I Всероссийской научной конференции с международным участием «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы», проведенной в рамках IX Российского конгресса «Инновационные и технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва-Тверь-Санкт-Петербург, 21 октября 2010); на XI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2012); на научно-практическом форуме ЦФО России «Актуальные проблемы педиатрии. Дисплазия соединительной ткани», Тверь, 2012.

#### **Внедрение результатов исследования.**

Результаты исследования внедрены в работу детского стационара и поликлиник ГБУЗ ДГБ №3 г. Твери.

Результаты работы применяются в учебном процессе на кафедре педиатрии лечебного и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России. Материалы диссертации включены в программу обучения интернов, клинических ординаторов и слушателей факультета постдипломного образования ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, получена приоритетная справка на изобретение.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя используемой литературы. Библиография включает 237 источников, из них 163 отечественных и 74 зарубежных.

Работа иллюстрирована 26 таблицами, 11 рисунками.

## **Содержание работы**

### **Материалы и методы исследования**

Материалом данной работы послужили результаты комплексного клинического и инструментального обследования 305 детей в возрасте от 6 до 17 лет, в том числе 146 мальчиков и 159 девочек.

Все обследованные дети были разделены на группы: I-я (основная) группа – дети с ГЭРБ (52 ребёнка), находившиеся на стационарном лечении в ДГБ №3. Данную группу составили дети с выраженными и часто рецидивирующими пищеводными жалобами, эндоскопически позитивным вариантом ГЭРБ (подгруппы – дети с катаральным эзофагитом – 24 человека, дети с эрозивным или язвенным эзофагитом – 28 человек). II-я группа (сравнения) – дети с хроническим гастродуоденитом (ХГД) (109 детей), находившиеся на дневном стационаре в ДГБ № 3 и наблюдавшиеся амбулаторно в поликлиниках № 1 и № 2 ГДБ № 3. III-я группа (контрольная) – 144 ребёнка, относившиеся к 1-й и 2-й группам здоровья (Приказ №621 МЗ РФ от 30 декабря 2003 года «О комплексной оценке состояния здоровья детей»), сформирована из детей обратившихся в Центр здоровья и по результатам обследования признанных относительно здоровыми детьми.

Работа проводилась в несколько этапов. Этапы работы: I этап – оценка состояния здоровья детей; II этап – морфо-функциональная и метаболическая характеристика детей с ГЭРБ; III этап – разработка новых подходов к улучшению медицинского обеспечения детей с ГЭРБ.

В ходе комплексного клиничко-anamnestического обследования по разработанной нами анкете всем детям была проведена антропометрия и выявление признаков НДСТ с использованием критериев Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева (1987) в модификации Р.Р. Шилева и С.Н. Шальной (2003). Синдром гипермобильности суставов определяли по критериям Beighton (Graham, 2000).

Уровень индивидуального здоровья детей оценивался по факторам, определяющим здоровье: генеалогическим, биологическим и социально-

средовым (Тонкова-Ямпольская Р.В., 1989; Доскин В.А. с соавт., 2001; Алексеева Ю.А., 2005) и определенным критериям, его характеризующим.

Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) проводили по стандартной методике, с описанием эндоскопических изменений в соответствии с Лос-Анжелеской классификацией (1996 г). Для оценки степени повреждения слизистой оболочки пищевода использовалась классификация рефлюкс-эзофагита у детей по G. Tytgat в модификации В.Ф. Приворотского (2007). Морфологические исследования биоптатов пищевода выполнялись зав.кафедрой патологической анатомии Тверской ГМА, профессором А.А. Доманиным. Биопсия слизистой оболочки пищевода бралась из нижней трети пищевода (2см проксимальнее Z-линии), фиксировалась в нейтральном 10-12% забуференном формалине и 96% спирте и заливалась в парафин. Серийные гистотопографические срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. При гистологическом исследовании слизистой оболочки пищевода оценивались воспалительные, дистрофические, дисрегенераторные, сосудистые нарушения, а также наличие и степень выраженности койлоцитоза.

Обработку и морфологическое исследование материала проводили в соответствии с технологическими стандартами морфологического анализа (Пальцев М.А. и соавт., 2011) и инструкцией МЗ РФ по унификации гистологических методов исследования биопсийного, операционного и секционного материала). Иммуноферментное исследование проводилось для количественного определения ММП 1, 9 в сыворотке крови с помощью иммуноферментного набора R&D Systems.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Количественные показатели проверялись на соответствие нормальному (Гауссовскому) распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения выборок с распределением, приближенным к нормальному, использовался критерий Стьюдента. В остальных случаях для стандартной обработки данных были

использованы непараметрические методы статистики (точный критерий Фишера и  $\chi$ -квадрат).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Дебютом работы послужило широкое клиническое исследование большой группы детей с ГЭРБ и ХГД, которое позволило выявить следующие существенные закономерности.

При оценке генеалогического анамнеза у детей с ГЭРБ отмечалась отягощенная наследственность не только по заболеваниям желудочно-кишечного тракта (80,8%), но и по заболеваниям, формирующимся на фоне НДСТ, а именно варикозное расширение вен нижних конечностей (57,7%), миопия (40,4%), что согласуется с данными исследований Т.И. Кадуриной (2009), В.В. Чемоданова (2010) и Е.В. Комаровой (2007) о важной роли НДСТ в развитии хронической патологии у детей.

Было показано, что половина детей с ГЭРБ имела отягощенный акушерский анамнез в виде хронической внутриутробной гипоксии плода (44,2%), оперативного родоразрешения. Почти  $\frac{1}{4}$  часть детей с ГЭРБ (23,1%) рождалась путём кесарева сечения, что в 10 раз чаще, чем в группе детей с ХГД. Крупная масса при рождении (более 4000 гр.) отмечена у каждого пятого ребёнка (19,2%) основной группы обследования, что достоверно больше, чем у детей группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Длительность грудного вскармливания у детей основной группы оказалась значительно меньше, чем у детей группы сравнения и контрольной группы, кроме того, только 9,6% детей с ГЭРБ получали грудное молоко более 4-х месяцев.

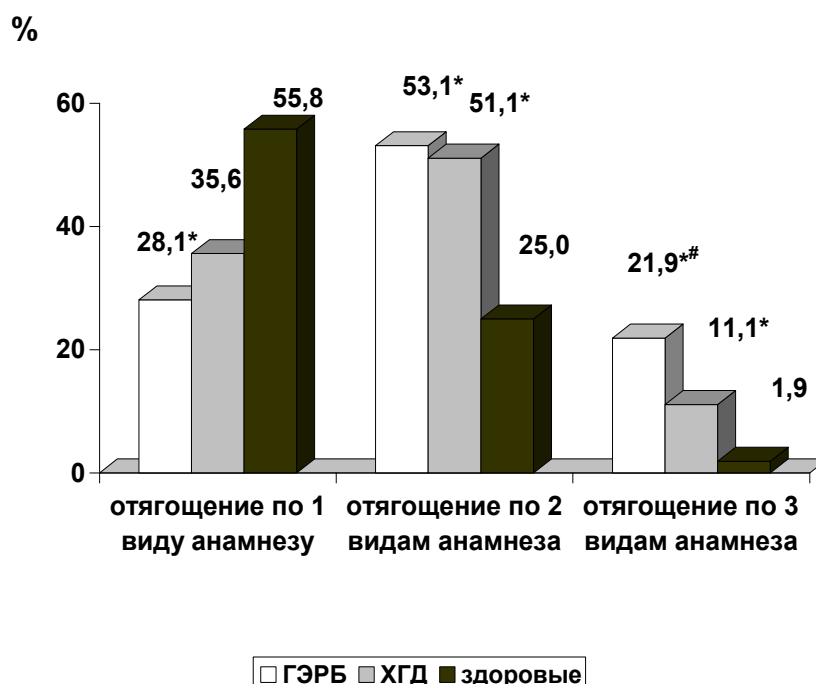
Следует отметить, что у детей основной группы синдром срыгивания и рвоты носил более стойкий и продолжительный характер и почти у четверти детей (23%) сохранялся до одного года, что в 6 раз чаще, чем у пациентов группы сравнения, что по мнению Л.Б. Лазебника и А.Э. Лычковой (2007), следует рассматривать как сформировавшееся патологическое состояние.

Почти у каждого четвертого ребёнка (23,1%) с ГЭРБ в анамнезе

регистрировались грыжи, у каждого третьего патология глаз (36,5%) в виде астигматизма, близорукости и косоглазия. Несмотря на различную топику поражения, данная патология может быть проявлением НДСТ, которая существенно влияет на сроки реализации и выраженность симптомов ГЭРБ, что не противоречит данным С.Ф. Гнусаева, Ю.С. Апенченко (2004), Г.А. Сидорова (2011).

Наиболее значимыми социально-средовыми факторами, способствовавшими развитию ГЭРБ у детей, являлись: вредные привычки (40,4%), неправильное пищевое поведение (38,5%) и употребление в пищу «фаст фуда», газированных напитков, чипсов (94,2%), что согласуется с данными И.Н. Захаровой и соавторов (2008), и М.И. Дубровской (2010) о «индуцирующем» и усугубляющем влиянии перечисленных факторов на развитие моторных нарушений верхних отделов пищеварительного тракта у детей.

У обследованных детей отмечено наличие сопряжённости факторов, определяющих здоровье, что иллюстрировано рис 1.



\* -  $p < 0,05$  при сравнении со здоровыми детьми, # -  $p < 0,05$  при сравнении с детьми с ХГД

Рис. 1. Удельный вес сочетанного отягощения анамнеза у обследованных детей (%)

Сочетанное отягощение по двум видам анамнеза при ГЭРБ встречалось у 53,1% детей, что в 2 раза чаще, чем у здоровых детей (25,0%,  $p < 0,05$ ). Сочетанное отягощение по трем видам анамнеза при ГЭРБ встречалось у 21,9% детей, что в 5,8 раз чаще, чем у детей с ХГД (11,1%,  $p < 0,05$ ) и в 11,5 раз чаще, чем у здоровых детей (1,9%,  $p < 0,05$ ).

Результаты исследования по внепищеводным проявлениям ГЭРБ показали, что хроническая патология верхних отделов респираторной системы при ГЭРБ выявлялась у 86,5% детей, что в 1,8 раза чаще, чем у детей с ХГД (46,9%). Количество хронических заболеваний верхних отделов респираторной системы, в среднем приходившихся на одного ребёнка с ГЭРБ достоверно больше, чем в группе детей с ХГД ( $1,23 \pm 0,08$  и  $0,56 \pm 0,04$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Полученные результаты не противоречат исследованиям, проведённым Ю.Л. Солдатским (2009), и свидетельствуют о высокой сопряженности патологии ЛОР-органов и ГЭРБ, что связано с попаданием рефлюктата в глотку и, возможно в гортань.

Оценка клинической картины течения ГЭРБ у детей основной группы выявила этапность возникновения основных клинических проявлений, где первыми при ГЭРБ появлялись нарушения сна, по-видимому, обусловленные ночными рефлюксами у детей с НДСТ, с дальнейшим формированием отчетливых типичных пищеводных жалоб, что по мнению Е.И. Кашкиной и Р.В. Лякишевой (2009) согласуется с аналогичной клинической картиной у взрослых пациентов.

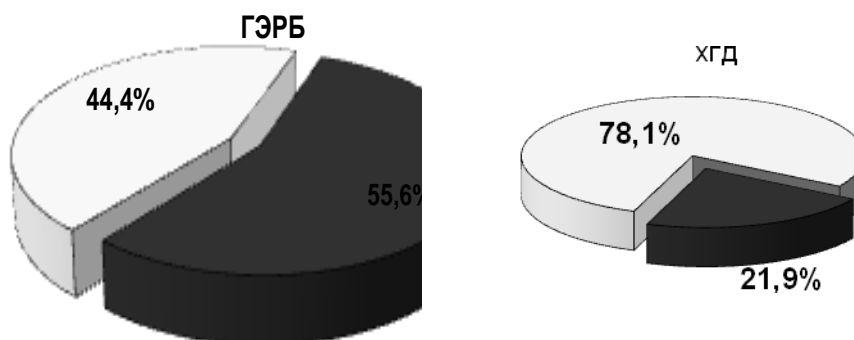
У детей с ГЭРБ сезонность клинических проявлений была существенно реже (28,8%), чем у детей с хроническим гастродуоденитом (67,0%), а формирование сезонности у части больных основной группы явилось неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о тяжести и большой длительности заболевания, что также отмечено в исследованиях М.А. Осадчука (2005).

У детей с ГЭРБ диспепсический синдром проявлялся изжогой (67,3%), повышенным аппетитом (69,2%), тошнотой (63,5%) и отрыжкой горьким

(21,2%). Изжога, как одно из ведущих клинических проявлений, при ГЭРБ встречалась в 3 раза чаще, чем у детей с ХГД. При этом ежедневные клинические проявления этого симптома у детей с ГЭРБ отмечены у каждого пятого ребёнка (26,9%), у каждого второго ребёнка они возникали после приёма пищи (44,2%), в положении лёжа (50,0%) и после физической нагрузки (59,6%,  $p < 0,001$ ).

Нейровегетативные и психо-эмоциональные нарушения при ГЭРБ характеризовались головной болью (86,5%), непереносимостью транспорта (57,7%), сердцебиением (51,9%), что, по мнению Л.К. Антоновой и С.М.Кушнера (2011), является отражением синдрома вегетативной дисфункции у детей с ГЭРБ.

Обращает на себя внимание обилие признаков НДСТ у детей с ГЭРБ в виде внешних проявлений и ассоциированных с НДСТ изменений внутренних органов, а именно высокое нёбо (91,7%), синдром гипермобильности суставов (93,8%), деформации грудной клетки и позвоночника (97,9%), арахнодактилия (54,2%) и аномалии желчного пузыря (43,8%). Сравнительная характеристика балльной оценки степени выраженности синдрома гипермобильности суставов у детей с ГЭРБ и ХГД иллюстрирована рисунком 2.



\* -  $p < 0,05$

Рис. 2. Сравнительная характеристика выраженности синдрома гипермобильности суставов у детей с ГЭРБ и ХГД, n и %

Сравнительный анализ выраженности синдрома гипермобильности

суставов показал, что более половины детей (55,6%) с ГЭРБ имели выраженную гипермобильность суставов с оценкой от 4 до 9 баллов, что в 2,5 раза больше, чем у детей с ХГД ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты согласуются с данными В.В.Чемоданова (2002) о высокой частоте ассоциации патологии органов ЖКТ с фенами НДСТ. В популяции гипермобильность суставов выявляется у 22,1% детей (Е.М. Спивак, 2003).

Следовательно, выявленные на I этапе клиничко-анамнестические маркеры позволяют с большой долей вероятности говорить о наличии у детей с ГЭРБ генетически детерминированной недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

На II этапе исследования дана морфо-функциональная характеристика детей с различной степенью ГЭРБ.

Во время эндоскопического исследования пищевода у всех детей основной группы (52 ребёнка) диагностированы в той или иной степени выраженности воспалительные, деструктивные изменения слизистой оболочки и моторные нарушения в области кардио-эзофагеального перехода.

Эндоскопическая характеристика изменений в пищеводе у детей с ГЭРБ иллюстрирована рисунком 3.

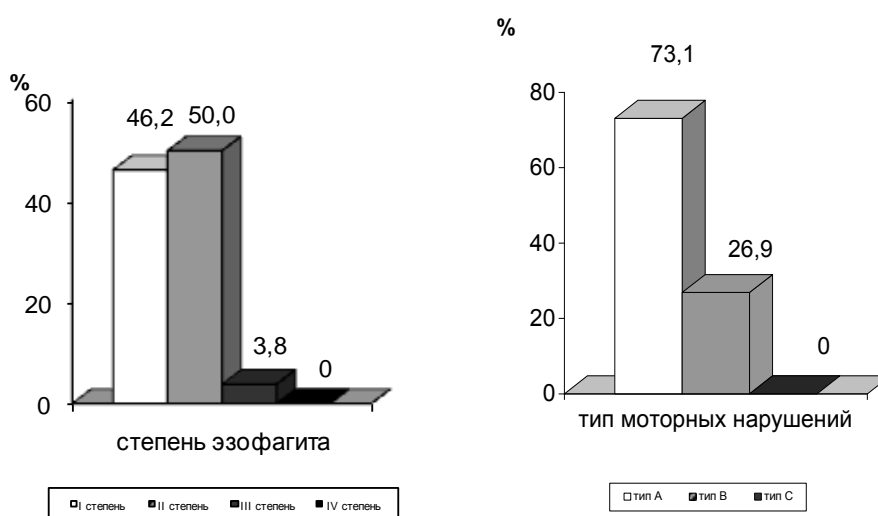


Рис. 3. Эндоскопическая характеристика изменений в пищеводе у детей с ГЭРБ, %

При ЭГДС почти у половины детей (46,2%) был выявлен катаральный эзофагит, у половины детей (50%) выявлены эрозивные дефекты, и у 2 (3,8%) пациентов обнаружены язвы слизистой оболочки пищевода, что согласуется с мнением В.Ф. Приворотского, Н.Е. Луповой (2007) о правомочности выделения катарального эзофагита.

Моторные нарушения в области кардиоэзофагеального перехода были выявлены практически у всех детей основной группы, причем  $\frac{3}{4}$  детей (73,1%) имели умеренные нарушения моторики (степень А). Полипы желудочно-пищеводного перехода обнаружены у  $\frac{1}{3}$  детей (40,4%) основной группы и только у 2,8% детей группы сравнения ( $p < 0,001$ ) что согласуется с данными С.И. Эрдес, Т.Н. Сергеевой (2006), Е.А. Корниенко, Е.И. Филюшкиной (2011). У части детей при проведении ЭГДС в просвете желудка наблюдалась темно-зеленая, мутная, с хлопьями слизи жидкость, расцененная нами как проявление дуодено-гастрального рефлюкса (ДГР). ДГР отмечался у детей основной группы в 3,5 раза чаще, чем у детей группы сравнения, что по мнению Ахмедова В.А. (2007) и Видмановой Т.А. (2010) подтверждает патогенетическую значимость моторной дисфункции верхних отделов пищеварительного тракта в развитии эзофагитов у детей.

Для удобства анализа результатов, полученных при патогистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода, выделено 2 группы детей с катаральным и эрозивным эзофагитом. При гистологическом исследовании у детей с ГЭРБ наряду с выявленными изменениями, характерными для хронического воспаления в виде очаговой гиперплазии (35,3%), полнокровия сосудов (41,2%), базально-клеточной пролиферации (52,9%), иммуно-клеточной инфильтрации (26,5%), выявлены дистрофические и дисрегенераторные изменения (52,9%). Результаты морфологического исследования биопсийного материала, полученного из дистальных отделов пищевода и зоны кардиоэзофагеального перехода, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная патогистологическая характеристика изменений в слизистой оболочке пищевода у детей основной группы, (n=34), кол-во (%)

Гистологический признак	Группы обследования	
	Дети с катаральным эзофагитом, n=12	Дети с эрозивным эзофагитом, n=22
Койлоцитоз	1 (8,3)	14 (63,3)*
Очаговая гиперплазия	5 (41,7)	7 (31,8)
Ангиоматоз	2 (16,7)	6 (27,3)
Наличие эозинофилов	0	9 (40,9)*
Дистрофические изменения	7 (58,3)	11 (50,0)
Полнокровие сосудов	3 (25,0)	11 (50,0)
Базально-клеточная пролиферация	6 (50,0)	12 (54,5)
Иммуно-клеточная инфильтрация	0	9 (40,9)*
Дисплазия эпителия	0	2 (9,1)
Сочетание 3-х и более признаков	1 (8,3)	16 (72,7)*

\* -  $p < 0,05$  при сравнении групп с катаральным и эрозивным эзофагитом

Детальный внутригрупповой анализ детей с катаральным и эрозивным эзофагитом показал различия по таким показателям как наличие койлоцитов, эозинофильная и иммуноклеточная инфильтрация. Особый интерес представляли койлоциты, обнаруженные в многослойном плоском эпителии. Так, при гистологическом исследовании 34 детей с эзофагитом разной степени выраженности, койлоцитоз выявлен у 44,1% пациентов, однако, удельный вес встречаемости при катаральном эзофагите в 8 раз меньше, чем при эрозивном (8,3% и 63,3% соответственно). Следует отметить, что визуально-ранговый анализ показал существенные различия не только по наличию койлоцитоза, но и степени его выраженности. Так, у детей с катаральным эзофагитом отмечены единичные койлоциты (слабая выраженность до пяти в поле зрения), в то время как эрозивный рефлюкс-эзофагит характеризовался умеренным (5-15) и выраженным койлоцитозом (все поля зрения) в биоптатах слизистой оболочки пищевода. По мнению А.Ф. Солнышкиной (2010) койлоциты являются чётким морфологическим

критерием вирусного поражения эпителия, а, по мнению Е.А. Корниенко, Е.И. Филюшкиной (2011) выраженная воспалительная активность и увеличение частоты эрозивных форм наблюдается именно при хронических вирусных поражениях пищевода.

Следовательно, кроме моторных нарушений в формировании ГЭРБ у обследованных детей могли иметь значение и другие факторы, например, соединительнотканная неполноценность и вирусное присутствие, о чем свидетельствуют клиничко-anamнестические и морфологические данные.

Метаболическим подтверждением мезенхимальной несостоятельности у детей с ГЭРБ явилось иммуноферментное исследование в сыворотке крови матриксных металлопротеиназ 1 и 9 типа у детей с ГЭРБ.

У 54 обследованных детей с ГЭРБ (34 ребёнка) и ХГД (20 детей) в сыворотке крови исследовались матриксные металлопротеиназы 1 и 9 типа (ММП-1 и ММП-9), которые играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани и являются специфическими маркерами распада коллагена (Гасанов А.Г., 2010). Биохимические показатели сыворотки крови у детей с ГЭРБ и ХГД представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Сравнительная характеристика содержания матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови у детей с ГЭРБ (n=34) и ХГД (n=20), M±m

Показатель	Группы обследования		p
	Дети с ГЭРБ, n=34	Дети с ХГД, n=20	
ММП-9, нг/мл	388,17±38,237	193,97±17,193	<0,05
ММП-1, нг/мл	11,11±1,087	4,37±0,872	<0,05

Обращало на себя внимание значимое повышение у детей с ГЭРБ содержания ММП-1 как основного фермента, осуществляющего денатурацию фибриллярного коллагена внеклеточного матрикса. Аналогичные изменения были выявлены и при исследовании содержания ММП-9, концентрация которой у детей основной группы была в 2 раза больше, чем у детей группы сравнения, что по мнению Н.И. Соловьевой и О.С. Рыжаковой (2010), может

свидетельствовать об активизации гидролиза коллагена IV типа.

Для подтверждения выявленных различий между группами детей с ГЭРБ (катаральный и эрозивный эзофагит) и ХГД, с использованием аппаратно-программного комплекса (АПК) «ИКАР-М» было проведено исследование ротовой жидкости 90 детей, основанное на быстром многократном измерении интегральных показателей коэффициентов пропускания ИК излучения в 9-ти широких полосах, в диапазоне длин волн от 2,86 до 10,42 мкм ( $3500 - 960 \text{ см}^{-1}$ ) (D1-( $3500-3200\text{см}^{-1}$ ), D2- ( $3085-2832\text{см}^{-1}$ ), D3- ( $2120-1880\text{см}^{-1}$ ), D4-( $1710-1610\text{см}^{-1}$ ), D5- ( $1600-1535\text{см}^{-1}$ ), D6- ( $1535-1425\text{см}^{-1}$ ), D7- ( $1430-1210\text{см}^{-1}$ ), D8-( $1127-1057\text{см}^{-1}$ ), D9 -( $1067-930 \text{ см}^{-1}$ ), через тонкий слой исследуемого раствора.

Сравнительный анализ показателей пропускания ИК-излучения в смешанной ротовой жидкости детей с поражением верхних отделов ЖКТ позволил выявить наиболее информативные диапазоны. Результаты расчетов представлены на рисунке 4.

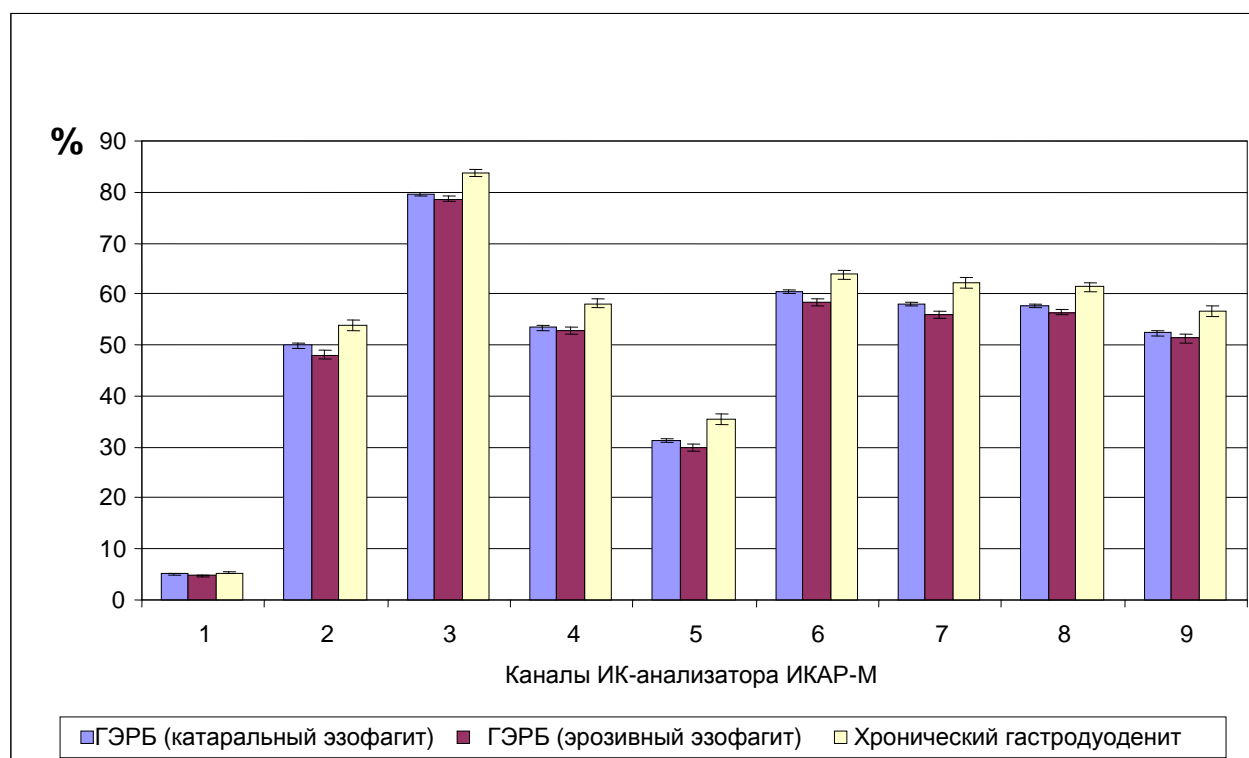


Рис. 4. Средние значения коэффициентов пропускания ИК-спектра (%) по широкополосным каналам ИК-анализатора ИКАР-М, с доверительными интервалами, при уровне значимости 0,05.

Сравнительный анализ показателей пропускания ИК-излучения сыворотки крови детей с ГЭРБ (катаральный и эрозивный эзофагит) и ХГД позволил выявить наиболее информативные диапазоны, а именно: 3085-2832 см<sup>-1</sup>, 2120-1880см<sup>-1</sup>, 1600-1535см<sup>-1</sup>, 1430-1210см<sup>-1</sup>, 1127-1057см<sup>-1</sup>, 1067-930 см<sup>-1</sup>; с помощью которых можно достоверно определять различия между исследуемыми группами.

Следовательно, результаты исследования ротовой жидкости с использованием АПК «ИКАР-М», позволяют отграничить группу детей с высокой вероятностью развития ГЭРБ, от группы детей с ХГД, имеющих большую клиничко-анамнестическую схожесть. Высокая достоверность различий между группами позволит при проведении дальнейших исследований построить скрининг-методы экспресс-оценки для ранней диагностики изучаемых заболеваний.

Выявленные клиничко-морфологические и метаболические особенности ГЭРБ у детей могут свидетельствовать о процессах дисрегенерации в многослойном плоском эпителии на фоне генетически детерминированной НДСТ, что вероятно, улучшает адгезию и репликацию вируса в клетках слизистой оболочки пищевода. По мнению А.А. Доманина (2010) подобные изменения демонстрируют взаимное модулирующее влияние в системе эпителиально-стромальных отношений. Становится понятной необходимость внесения определённых дополнений в патогенез ГЭРБ (соединительнотканная дисплазия, инфекционная контаминация), с выделением ведущего механизма формирования данной нозологической единицы как представлено на рисунке 5.



Рис 5. Схема возможного взаимодействия патогенетических факторов развития ГЭРБ у детей

Факторы риска, действуя в сочетании с наследственной предрасположенностью к дисплазии соединительной ткани, формируют мезенхимальную несостоятельность гладкомышечных волокон, в том числе пищевода и желудка, что с одной стороны, влечёт за собой снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, провоцируя развитие ГЭР, с другой стороны способствуют нарушению тканевой резистентности, облегчая контаминацию слизистой оболочки пищевода инфекционными агентами. Данные выраженные изменения ведущих интегральных систем организма могут приводить к образованию порочного круга и способствовать формированию ГЭРБ.

На основании выявленных механизмов формирования ГЭРБ возникла необходимость внести коррекцию в алгоритм диагностики и схему диспансеризации данной категории детей.

Согласно поэтапному обследованию на **I этапе** первостепенная роль должна отводиться клиническому осмотру ребенка на приеме врача-педиатра в условиях детской поликлиники по месту жительства ребенка или в офисе врача общей практики.

**II этап** – этап оказания специализированной помощи – предусматривает клинические осмотры разнообразных специалистов с проведением инструментального обследования.

Обследование детей на **III этапе** – высокоспециализированной медицинской помощи – осуществляется в профильном отделении областной или городской детской больницы.

Комплексное клинико-эндоскопическое исследование на III этапе позволит врачу-гастроэнтерологу обосновать диагноз ГЭРБ и определить объём лечебно-оздоровительных мероприятий с составлением индивидуального плана диспансеризации.

# АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛУКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

## I ЭТАП (ОБЩЕВРАЧЕБНОЙ ПОМОЩИ)

**Врач-педиатр, врач общей практики**

(участковая сельская больница, детская поликлиника)

- ✓ Комплексная оценка состояния здоровья детей
- ✓ Выявление клинических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
- ✓ Выявление фенотипических признаков НДСТ

### **Выделение группы риска:**

- ✓ Дети с типичными пищеводными и внепищеводными симптомами ГЭРБ
- ✓ Появление новых признаков у детей с ХГД
- ✓ Дети с фенотипическими признаками НДСТ

## II ЭТАП (СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ)

**Специалисты различного профиля**

(областная консультативная поликлиника, ЦРБ, детская городская поликлиника)

- ✓ Консультации специалистов различного профиля (гастроэнтеролог, ЛОР-врач, невролог, кардиолог, ортопед, офтальмолог, аллергопульмонолог, эндокринолог)
- ✓ Инструментальное обследование (ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, ЭКГ, КИГ, Эхо-КГ, Rtg-позвоночника)
- ✓ Экспресс диагностика АПК ИКАР

### **Уточнение диагноза ГЭРБ:**

- ✓ Хроническая патология ВОРС
- ✓ Внешние и висцеральные признаки НДСТ
- ✓ Метаболические отклонения по данным АПК ИКАР

**Клинико-метаболических отклонений нет**

на I этап

## III ЭТАП (ВЫСОКОСПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ)

**Врач-гастроэнтеролог**

(детская городская и областная больница (профильное отделение или профильные койки), специализированные центры территориального уровня)

- ✓ Клинический осмотр
- ✓ ЭГДС с биопсией
- ✓ Патогистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода
- ✓ Суточный pH-мониторинг пищевода и желудка
- ✓ Контрастная рентгеноскопия верхних отделов ЖКТ с барием
- ✓ УЗИ органов брюшной полости с водной нагрузкой
- ✓ Исследование содержания маркеров распада коллагена.
- ✓ Медико-генетическое консультирование

- ✓ Верификация диагноза и формы ГЭРБ
- ✓ Определение объема лечебно-оздоровительных мероприятий
- ✓ Составление индивидуального плана диспансеризации

**Диагноз ГЭРБ исключён**

на I этап

Для внедрения в практику здравоохранения предлагается следующая рабочая схема диспансерного наблюдения детей с ГЭРБ.

### РАБОЧАЯ СХЕМА ЭЛЕМЕНТОВ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ДЕТЕЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Элементы диспансеризации	Комплекс и кратность мер диспансеризации
Сроки наблюдения	До перевода во взрослую сеть
Перечень специалистов, осуществляющих диспансеризацию	Участковый педиатр (ежеквартально при отсутствии гастроэнтеролога и 1 раз в год при наличии в штате медицинского учреждения ставки гастроэнтеролога) Врач-гастроэнтеролог (ежеквартально) Районный гастроэнтеролог (по показаниям) ЛОР-врач (1 раз в 6 месяцев) Невролог (1 раз в 6 месяцев) Аллергопульмонолог (1 раз в 6 месяцев) Кардиолог (по показаниям, но не реже 1 раз в год) Ортопед (по показаниям, но не реже 1 раз в год) Офтальмолог (по показаниям, но не реже 1 раз в год) Эндокринолог (по показаниям) Иммунолог (по показаниям)
<b>Инструментальное обследование</b>	
ЭГДС с биопсией	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Эндоскопически негативный вариант ГЭРБ и рефлюкс-эзофагит I степени – 1 раз в год, а также при обострении и переводе во взрослую сеть;</li> <li>✓ Рефлюкс-эзофагит II-III степени – 1 раз в 6 месяцев, а также при обострении и переводе во взрослую сеть;</li> <li>✓ Рефлюкс-эзофагит IV степени (язва пищевода, пищевод Барретта) – 1 раз в 3 месяца, а также при обострении и переводе во взрослую сеть.</li> </ul>
Суточная рН-метрия	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ при постановке диагноза ГЭРБ;</li> <li>✓ при неэффективности лечения;</li> <li>✓ планово при I-II степени – 1 раз в 2 года, III-IV степени – 1 раз в год;</li> <li>✓ при переводе во взрослую сеть.</li> </ul>
Контрастная рентгеноскопия верхних отделов ЖКТ с барием	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ при постановке диагноза ГЭРБ;</li> <li>✓ при подозрении на СГПОД.</li> </ul>
Диагностика НР (любым доступным методом)	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ при постановке диагноза ГЭРБ;</li> <li>✓ при проведении длительной антисекреторной терапии.</li> </ul>
<b>Противорецидивная терапия</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ В соответствии с рабочим протоколом диагностики и лечения ГЭРБ у детей (Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., 2006).</li> <li>✓ Детям с выраженными внешними и висцеральными признаками НДСТ целесообразно включение в схему терапии препаратов, укрепляющих соединительную ткань.</li> </ul>	
<b>Лечебно-оздоровительная физкультура</b>	
Подготовительная группа	✓ В стадии полной клинико-эндоскопической ремиссии для I ст.
ЛФК с ограничением упражнений, повышающих внутрибрюшное давление	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ В стадии неполной клинико-эндоскопической ремиссии для I ст.;</li> <li>✓ В стадии полной клинико-эндоскопической ремиссии для II-IV ст.</li> </ul>

Освобождение от занятий физкультурой	✓ Вне зависимости от степени выраженности клиничко-эндоскопических изменений на период обострения.
<b>Профилактические прививки</b>	
В соответствии с общим графиком вне периода обострения	

Коррекционно-оздоровительные мероприятия должны проводиться в зависимости от степени выраженности ГЭРБ с учетом патогистологических и метаболических критериев. Дети с верифицированным диагнозом ГЭРБ должны находиться на диспансерном учете не только у педиатра, но и у иных специалистов, особенно врача-гастроэнтеролога, до перевода во взрослую сеть.

Разработка и внедрение алгоритма ранней диагностики и поэтапной схемы диспансерного наблюдения позволит существенно улучшить медицинское обеспечение детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Таким образом, проведенные исследования показали значение факторов риска, которые, действуя в сочетании с наследственной предрасположенностью к дисплазии соединительной ткани, формируют морфофункциональную несостоятельность, что с одной стороны, влечет за собой снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, провоцируя развитие гастроэзофагеального рефлюкса. С другой стороны, взаимное модулирующее влияние между эпителием и стромой способствует нарушению тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода, что облегчает контаминацию вирусными агентами, приводя в конечном итоге к формированию необратимых воспалительных, деструктивных и неопластических изменений.

Разработка и внедрение научно обоснованного алгоритма ранней диагностики позволили осуществить поэтапный принцип диспансерного наблюдения, включающий три этапа: I этап общеврачебной помощи; II этап специализированной помощи; III этап высокоспециализированной помощи, а предложенная рабочая схема диспансерного наблюдения детей с ГЭРБ

существенно улучшила их медицинское обеспечение.

## ВЫВОДЫ

1. У детей с ГЭРБ выявлена высокая степень сопряжённости факторов риска, а именно генеалогических, биологических и социально-средовых в виде хронических заболеваний ЖКТ и признаков НДСТ у родственников (80,8%), хронической внутриутробной гипоксии плода (44,2%), оперативного родоразрешения (23,1%), крупной массы при рождении (19,2%), высоким удельным весом искусственного вскармливания (97,1%), стойкого и продолжительного синдрома срыгиваний и рвоты (40,4%), наличия грыж (23,1%), патологии органа зрения (40,4%), вредных привычек и неправильного пищевого поведения (94,2%).

2. В клинической картине ГЭРБ выявлена этапность появления клинических симптомов, где первыми были неспецифические жалобы с нарушением основных биологических ритмов, в частности диссомния. У детей с ГЭРБ диспепсический синдром проявлялся повышенным аппетитом (69,2%), тошнотой (63,5%) и отрыжкой горьким (21,2%), изжогой (67,3%), причем у каждого пятого ребёнка (26,9%) отмечены ежедневные проявления этого симптома, возникающие после приёма пищи (44,2%), в положении лёжа (50,0%) и после физической нагрузки (59,6%,  $p < 0,001$ ). Для детей с ГЭРБ характерно формирование долихоморфного типа конституции и нарушение гармоничности развития (28,9%), низкий уровень резистентности (61,5%) и гиперсимпатикотонический тип вегетативной реактивности (71,2%).

3. У детей с ГЭРБ выявлены изменения воспалительного, дистрофического и дизрегенераторного характера, обнаружен койлоцитоз, причем частота и выраженность которого находится в зависимости от тяжести воспалительно-деструктивных изменений в пищеводе.

4. У детей с ГЭРБ имеет место изменение активности матриксных металлопротеиназ 1 и 9 типа в сыворотке крови, свидетельствующие о ремоделирование соединительной ткани и изменения инфракрасного спектра жидкости ротовой полости, указывающие на метаболические нарушения, характерные для ГЭРБ.
5. Научно обоснованный трёхэтапный алгоритм диагностики и реализация рабочей схемы диспансерного наблюдения являются основными направлениями оптимизации медицинского обеспечения детей с ГЭРБ.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Педиатрам первичного звена при клиническом обследовании детей с подозрением на ГЭРБ предлагается отдельной строкой вносить сведения о фенотипических признаках НДСТ у детей.
2. Врачам первичного звена здравоохранения, а именно: участковым педиатрам, врачам общей практики, семейным врачам при наблюдении за детьми целесообразно использовать предложенный алгоритм диагностики ГЭРБ.
3. Гастроэнтерологам на этапе высокоспециализированной помощи с целью клинического прогнозирования рекомендуется назначение пациенту ЭГДС с прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода для анализа морфологических изменений, в том числе наличие и степень выраженности койлоцитоза.
4. Для составления индивидуального плана медицинского обеспечения при проведении диспансерного наблюдения детей с ГЭРБ врачам-педиатрам и гастроэнтерологам целесообразно руководствоваться предложенной рабочей схемой диспансеризации

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

- 1. Особенности формирования гастроэзофагеальной рефлюксной**

- болезни у детей [Текст] // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. – Т. XIX, №2. – С. 145-148. (Соавт.: Ю.С. Апенченко, А.Ф. Виноградов, А.В. Копцева, В.М. Микин).**
2. Гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс у детей [Текст] // Актуальные вопросы эндоскопии: тезисы докладов 1 обл. науч.-практич. конф. врачей-эндоскопистов. – Тверь, 2000. – С. 8-9. (Соавт.: Ю.С.Апенченко, В.В.Беляков, О.К.Устинова).
  3. Распространенность заболеваний органов пищеварения у детей Тверской области [Текст] // Актуальные вопросы оздоровления и лечения детей: сб. науч. тр. – Тверь, 2000. – вып. 2. – С. 96-97. (Соавт.: Ю.С.Апенченко, А.В.Козлов, В.В.Беляков, О.К.Устинова, Е.В.Седова).
  4. Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей [Текст] // Актуальные вопросы эндоскопии: тезисы докладов 1 обл. науч.-практич. конф. врачей-эндоскопистов. – Тверь, 2000. – С. 13-14. (Соавт.: Ю.С.Апенченко, В.В.Беляков, О.К.Устинова, Н.А.Манжина, В.В.Дмитриева, Е.В.Седова).
  5. Проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей различных возрастных групп [Текст] // Горизонты медицинской науки и практики: сб. науч. тр., посвящ. 90-летию проф. О.С. Культепиной / редкол. А.Ф. Виноградов, О.В. Иванова. – Тверь: РИЦ ТГМА, 2010. – С. 30-35.
  6. Современные аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани как основа формирования патологии желудочно-кишечного тракта (Обзор литературы) [Текст] // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: сб. науч. тр. / под ред. С.Ф.Гнусаева, Т.И.Кадуриной, А.Н.Семячкиной. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург: ООО РГ «ПРЕ100», 2010. – С. 216-223. (Соавт.: Г.А. Сидоров, А.Ф. Виноградов, Е.М. Корнюшо).
  7. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей методом инфракрасной спектроскопии [Текст] // Вопросы здравоохранения, теоретической и прикладной медицины: ежегодный сборник научно-

- практических работ. – Тверь: изд-во «Фактор», 2011. – С. 45-46. (Соавт.: П.В. Ромась, Я.М. Халяпина, Н.П. Лопина, Г.М. Зубарева).
8. Особенности внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей [Текст] // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы XI Российского конгресса. – М., 2012. – С. 42-43. (Соавт.: Ю.С.Апенченко, А.В.Копцева).
9. Способ диагностики часто рецидивирующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // Приоритетная справка на изобретение №2012148425 от 15.11.2012 (Соавт.: Ю.С.Апенченко, А.А.Доманин).

### **Список сокращений**

ГЭРБ – гастроэзофагальная рефлюксная болезнь

ГЭР - гастроэзофагальный рефлюкс

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

ХГД – хронический гастродуоденит

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия