

На правах рукописи

Алленова Юлия Евгеньевна

**Семиотика и факторы риска функциональных расстройств
желудочно-кишечного тракта,
протекающих с абдоминальными болями,
у детей разных возрастных групп**

14.01.08 — Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара - 2017

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук, профессор **Печкуров Дмитрий Владимирович**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Файзуллина Резеда Абдулахатовна доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, заведующая кафедрой;

Звягин Александр Алексеевич доктор медицинских наук, доцент; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней и педиатрии, профессор кафедры.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «__» _____ 2017 г. в ____ час. ____ мин. на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 443079, г. Самара, пр. К.Маркса 165 Б

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью являются абдоминальные боли (АБ), частота которых среди детского населения составляет от 20 до 50% (Печкуров Д.В. и соавт., 2012). При этом до 90% случаев АБ в детском возрасте обусловлены функциональными причинами и являются важной составляющей симптомокомплекса функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ) (Эрдес С.И. 2009). Большая часть детей с функциональными болями в животе продолжает страдать от частых болей в подростковом и юношеском возрасте, хотя менее, чем 1% из них имеют заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Horst S., 2014).

Действующая классификация ФР ЖКТ, так называемые, Римские критерии IV, 2016 года предусматривает три возрастные градации: «Новорожденные и дети младшего возраста» (до 4 лет), «Дети и подростки» (4 - 17 лет) и «Взрослые» (Drossman D., Hasler W., 2016). В первой возрастной группе к формам, протекающим с АБ, относят младенческую кишечную колику и младенческую дисхезию, которые, встречаются только у детей первого года жизни (Thompson W.G., 2006). Поэтому открытым остается вопрос о ФР ЖКТ, протекающих с АБ у детей младшего возраста. Группа ФР ЖКТ, протекающих с АБ, в возрастной категории «Дети и подростки», включает функциональную диспепсию (ФД), синдром раздраженного кишечника (СРК), абдоминальную мигрень и функциональную абдоминальную боль (ФАБ).

Помимо очевидных достоинств, Римской классификации нельзя не отметить, что семиотика ФР ЖКТ, их этиологические факторы и патогенетические механизмы могут существенно различаться в возрастном диапазоне от 4 до 17 лет, что затрудняет диагностику и эффективное лечение ФР ЖКТ. Это делает актуальными исследования, посвященные течению функциональных расстройств (ФР) у детей различных возрастных групп и роли тех или иных факторов, включая интеркуррентные состояния, в их развитии, что указано в документе, принятом Педиатрическим комитетом Римских Критериев (Rasquin A. et al., 2006). В настоящем исследовании предпринята попытка решения обозначенных выше проблем.

Степень разработанности темы исследования. Новым этапом в понимании причин и механизмов ФР ЖКТ, протекающих с АБ, стала биопсихосоциальная модель Д. Дроссмана, которая исходит из того, что симптомы ФР развиваются из-за комбинации нарушений моторики, висцеральной чувствительности, изменений мукозального иммунитета, воспалительного потенциала и регулирования оси центральная нервная система - энтеральная нервная система, как находящейся под влиянием психологических и социокультурных факторов (Drossman D., 2006).

Важным элементом регуляции мукозального гомеостаза является местная иммунная система, изменения в соотношении про- и противовоспалительных факторов регуляции местного иммунного ответа может являться компонентом патогенеза ФР ЖКТ (Маянский А.Н., 2004). Если рассматривать ФР с позиций возможного формирования хронического воспаления, то особый интерес привлекают ранние маркеры воспалительной реакции, в том числе интерлейкин-1 (ИЛ-1), который запускает местный синтез белков острой фазы, повышенный синтез ИЛ, поддерживает хронический процесс, вызывая стойкое повреждение органа (Хаитов Р.М., 2009, Dinarello С., 2009). В связи с этим важно проследить динамику содержания ИЛ-1 в желудочной слизи у детей с ФР ЖКТ, протекающими с АБ, при различной длительности расстройств.

Цель исследования: улучшить диагностику функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, протекающих с абдоминальными болями, у детей с учетом возрастных особенностей семиотики, факторов риска и содержания интерлейкина 1 в желудочной слизи.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности болевого синдрома при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта, протекающих с абдоминальной болью, у детей разных возрастных групп.
2. Изучить нозологическую структуру функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, протекающих с абдоминальными болями, в соответствии с Римскими критериями, 2016 в возрастном аспекте.

3. Определить этиологические факторы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, протекающих с абдоминальными болями, у детей разных возрастных групп.

4. Изучить содержание ИЛ-1 в желудочной слизи у детей с диспепсией и его динамику при различной длительности заболевания.

5. Разработать принципиальную модель функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, протекающих с абдоминальными болями, учитывающую влияние комплекса психосоциальных и биологических факторов у детей разных возрастных групп.

Научная новизна исследования.

Впервые определены этиологические факторы ФР ЖКТ, протекающих с АБ, у детей разных возрастных групп. Установлены особенности болевого и диспепсического синдромов ФР ЖКТ, протекающих с АБ, у детей в возрастной динамике. Показана обоснованность использования раздела Н Римской классификации ФР ЖКТ у детей от 1 до 3 лет. Анализ клинико-anamnestических данных позволил определить факторы риска ФР в разных возрастных группах и оценить их значимость.

Научный интерес представляет изучение возможности трансформации функциональной патологии в органическую, что оценивалось нами по динамике содержания ИЛ-1 в желудочной слизи при различной длительности диспепсии.

Научной новизной обладает разработанная в ходе исследования принципиальная модель формирования ФР ЖКТ, проявляющихся АБ, у детей разных возрастных групп с учетом особенностей факторов риска, приоритетность подхода подтверждена свидетельством РФ на программу для ЭВМ.

Теоретическое и практическое значение работы

Полученные данные об особенностях клинической картины ФР ЖКТ у детей раннего возраста позволят улучшить их диагностику, избежать избыточного лабораторно-инструментального обследования и полипрагмазии. Определение этиологических факторов ФР ЖКТ у детей различных возрастных групп создает основу для рациональной этиотропной терапии, стойкого устранения симптомов ФР ЖКТ.

Полученные данные о состоянии воспалительного потенциала слизистой оболочки (СО) верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) обосновывают дифференцированное назначение мукоцитопротективной терапии в лечении ФД.

Использование принципиальной модели формирования ФР ЖКТ и созданной на ее основе программы для ЭВМ облегчает практическому врачу диагностику и выбор этиотропной терапии заболеваний с учетом возрастного аспекта, позволяет планировать целенаправленные профилактические мероприятия.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных об особенностях семиотики и факторов риска ФР ЖКТ, протекающих с абдоминальными болями, у детей разных возрастных групп. В соответствии с поставленной целью и задачами выбраны объекты и комплекс современных методов исследования. Объектами исследования стали дети в возрасте от 1 до 17 лет, впервые обратившихся по поводу абдоминальных болей и диспепсических симптомов, беспокоящих не менее 2 месяцев. Используются методы: клиничко-anamnestические, социологические, лабораторные, инструментальные. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У детей разных возрастных групп имеются особенности клинических проявлений ФР ЖКТ, в части локализации, частоты, интенсивности болей и их характера, а также сопутствующих кишечных дисфункций, вегетативных и диспепсических симптомов, учет которых необходим для диагностики отдельных форм расстройств.

2. Самыми частыми формами ФР ЖКТ у детей в возрасте от 1 до 17 лет являются ФАБ и ФД, при этом у детей до 6 лет преобладают ФАБ, а у подростков ФД.

3. Особенности этиологии ФР ЖКТ, протекающих с абдоминальными болями, у детей раннего и дошкольного возраста является преобладание роли биологических и семейного факторов, а в более старших возрастных группах психосоциального окружения, включая школьно-зависимые факторы.

4. При *H. pylori* ассоциированной диспепсии в желудочной слизи отмечается достоверно более высокая концентрация ИЛ-1, что указывает на персистирующее воспаление, в группе детей с *H. pylori* негативной диспепсией содержание ИЛ-1 не отличается от здоровых и не изменяется в динамике, что свидетельствует об отсутствии трансформации функциональной патологии в органическую.

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения пульмонологии с гастроэнтерологическими койками СОКБ им. В.Д. Середавина, г. Самара, педиатрического отделения ГБУЗ ПОДКБ им. Н.Ф.Филатова, г. Пенза.

По материалам работы оформлено свидетельство РФ на программу для ЭВМ №2016613970 «Оптимизация терапии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей на основе этиопатогенетического подхода».

Теоретические положения, полученные при проведении исследования, используются в процессе преподавания на кафедре детских болезней СамГМУ, в учебную работу кафедры педиатрии и неонатологии ПИУВ - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Материалы работы были использованы при составлении двух методических пособий для врачей: «Функциональные расстройства органов пищеварения у детей» (Москва, 2015) и «Функциональные расстройства органов пищеварения у детей» (в свете Римских критериев, IV) (Москва, 2016).

Личный вклад автора. Автор принимала непосредственное участие в организации и выполнении исследований по всем разделам диссертации: отбор пациентов, клиническое обследование и назначение лечения больным, наблюдение их в динамике, оценка клинической эффективности и переносимости лечения, катамнестическое наблюдение, забор материала для исследования. Лично автором самостоятельно проведен анализ, статистическая обработка полученных данных, сформулированы научные положения работы, выводы, практические рекомендации, подготовлены материалы для публикаций.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов определяется использованием достаточного объема, количества материала и современных методов исследования с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования. Текст диссертации написан лично автором.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ института: работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и комплексной научной темой кафедры детских болезней «Возрастная эволюция и патогенетические особенности сочетанной патологии органов и систем у детей» (регистрационный номер 01201352006). Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.08 - Педиатрия (медицинские науки), пунктам 2,3,6.

Апробация результатов исследования:

Основные положения работы доложены на XX Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 2013), Всероссийской конференции с международным участием (Самара, 2013), IX Поволжской региональной научно-практической конференции (Ульяновск, 2013), IX научно-практической конференции с международным участием (Пенза, 2013), где был присвоен диплом I степени, XXI Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 2014), XI Российской научно-практической конференции с международным участием (Казань, 2014), XXII Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 2015), XV Юбилейном съезде Научного общества гастроэнтерологов России, 17-ом Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург» - Гастро-2015», XIV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2015), XXIII Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 2016).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр детских болезней, госпитальной педиатрии, детских инфекций, педиатрии института последипломного образования, акушерства и гинекологии института последипломного образования, акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 9 февраля 2017 года.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликована 21 работа, в том числе 6 статей - в рецензируемых научных изданиях.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 148 страницах, включая список использованной литературы, написана по традиционному плану, содержит введение, главу материалы и методы исследования, собственные данные, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и приложения. Список литературы состоит из 221 источника, в том числе 130 отечественных и 91 иностранных. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 14 рисунками, 2 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели первоначально нами с 2013 по 2015 гг. было обследовано 364 ребенка в возрасте от 1 до 17 лет, впервые обратившихся на гастроэнтерологический прием в консультативную поликлинику Пензенской областной детской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова (главный врач, к.м.н. Баженов М.С.) по поводу абдоминальных болей и диспепсических симптомов, беспокоящих не менее 2 месяцев.

В процессе клиничко-лабораторного обследования у 18 детей была выявлена органическая патология в виде язвенной болезни (6 детей) или эрозивных поражений (12 детей), эти дети были исключены из разделов исследования, касающихся изучения особенностей семиотики и факторов риска ФР ЖКТ. Остальные 346 детей с ФР ЖКТ в соответствии с принятой в нашей стране возрастной периодизацией были разделены на 5 групп. I группа в возрасте 1 - 3 года - 66 детей, II - 79 детей в

возрасте от 4 до 6 лет; III - 72 ребенка от 7 до 10 лет; IV - 61 подросток 11-13 лет и V группа - 68 подростков 14-17 лет.

Критериями включения в эти группы являлось наличие клинико-анамнестических данных за ФР ЖКТ в соответствии Римской классификацией, 2006, отсутствие признаков органической патологии пищеварительной системы. Кроме этого, нами были сформированы аналогичные по возрасту группы сравнения численностью 32-34 ребенка, всего 166 детей, сопоставимые по возрасту и гендерному составу с детьми наблюдаемых групп.

Критериями отбора в группу сравнения служило отсутствие болевого синдрома и указаний на патологию ЖКТ на момент включения в исследование и в анамнезе. Все дети были I и II групп здоровья, группы были сопоставимы по возрасту и гендерному составу.

Методы исследования. На первичном приеме всем детям был проведен клинический осмотр, сбор анамнеза, интервьюирование согласно разработанной нами анкете, психологическое тестирование, назначено скринирующее лабораторное обследование, в случае наличия «симптомов тревоги» - инструментальное исследование. В ходе исследования нами проводилось изучение медицинской документации пациентов: истории развития ребёнка (ф. 112-у), школьной медицинской карты (ф. 026-у). Лабораторное обследование включало анализ кала на яйца гельминтов, цисты лямблий, иммуноферментный анализ (ИФА) крови на антитела к антигенам *H.pylori*, гельминтному комплексу.

Части детей была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) фиброскопом "Фуджинон", в части случаев, произведена биопсия СО для морфологического исследования. Показаниями для ЭГДС в основной группе было наличие рецидивирующих абдоминальных болей. Для описания изменений СО желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) использовалась минимальная стандартная терминология эндоскопии пищеварительной системы (РОЭПС, 1999). Морфологическое состояние СО желудка и ДПК оценивалось согласно критериям эндоскопического раздела "Сиднейской классификации" с учетом ее модификации 1996 г (Аруин Л.И., 1998).

Определение ИЛ-1 в желудочной слизи проводилось на базе Института экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского

государственного медицинского университета (директор, д.м.н., профессор Волова Л.Т.). Использовались наборы реагентов методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Вектор Бест» (г. Новосибирск), результаты выражали в пг/мл.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6» и «Microsoft Excel 2010». Критическое значение уровня значимости принимали $p=0,05$. Использовали параметрические (критерий t -Стьюдента) и непараметрические (критерий χ^2 -Пирсона) методы анализа. Полученные результаты проверяли непараметрическими методами — дисперсионным анализом Краскела-Уоллиса и критерием Манна-Уитни. Для дихотомических переменных были рассчитаны отношения шансов (ОШ) Мантеля-Хансцеля и соответствующие 95% доверительные интервалы (ДИ). Оценку доверительных интервалов долей качественных признаков проводили по методу Уилсона. Обработка результатов проводилась с учетом современных требований доказательной медицины (Г.П.Котельников, 2012).

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе полученных результатов нами отмечены значительные различия клинической картины ФР ЖКТ между возрастными группами. Болевой синдром в I группе у 56,0% детей характеризовался приступообразными, а у 21,0% смешанными болями средней и слабой интенсивности, почти у всех детей боли локализовались в околопупочной области (ОПО) частотой 1-2 раза в неделю. АБ в 69,6% случаев у детей 1-3 лет сопровождалась расстройствами дефекации.

У дошкольников приступообразные или смешанные боли встречались в 93,6% случаев, в 88,5% случаев это были боли слабой и средней интенсивности, которые беспокоили 1 раз в неделю и чаще. Помимо околопупочной, у 15,1% детей боли отмечались в эпигастральной области и у 1 ребенка в левом подреберье (1,2%). В этой возрастной группе появились такие жалобы как тошнота и дискомфорт в эпигастрии (соответственно 12,6% и 15,1%). Нарушения дефекации сопровождали АБ в 43,0%, в том числе с преобладанием запоров 32,9%.

В III возрастной группе у 76,3% отмечались приступообразные боли средней интенсивности (75%), у каждого пятого ежедневные, у 61,1% 1-2 раза в неделю. В данной возрастной группе преобладающей локализацией боли становится эпигастрий (56,9%) и еще у 20 детей (27,7%) отмечалось сочетание эпигастральной локализации с околопупочной. У 56,2% детей отмечался дискомфорт в эпигастрии, тошнота, АБ у 35 детей (48,6%) сопровождалась головными. Нарушения дефекации имели место у детей с АБ в 34,7% случаев, в том числе со склонностью к запорам у 17 (23,6%), а к диарее у 8 (11,1%).

Особенностями болевого синдрома в IV и V группах является нарастание частоты (у 88,2% боли более 1 раза в неделю и чаще) и интенсивности (у 85,2% умеренные и сильные). Для большинства подростков обеих возрастных групп, по нашим данным, было характерно сочетание АБ с головными (Таб.1)

Таблица 1

Возрастные особенности болевого синдрома у детей

Возрастные группы	Характеристики болей					
	Сильные		Приступообразные		Частые	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
От 1 до 3 лет	2	3,0	37	56	4	6,0
От 4 до 6 лет	9	11,3	63	79,7	15	18,9
От 7 до 10 лет	8	11,2	55	76,3	14	19,4
От 11 до 14 лет	7	11,4	42	68,8	52	85,2
От 15 до 17 лет	10	14,7	53	77,9	60	88,2

Связь АБ у подростков с расстройствами стула была еще менее выражена: склонность к диарее имела место у 26,2% детей в IV группе и 17,6% в V группе, к запорам, соответственно у 9,8 и 14,7%. Нами установлено, что частота и интенсивность болей с возрастом увеличивается.

Таким образом, очевидно, что в симптоматике ФР ЖКТ у детей разных возрастных групп есть существенные отличия, которые нельзя не учитывать при постановке диагноза и назначении симптоматической

терапии. В младших возрастных группах АБ сочетаются, преимущественно, с расстройствами дефекации, а у школьников боли в животе сопровождаются головными болями, что может указывать на их вегетативную природу в составе соответствующих синдромов.

В рамках биопсихосоциальной модели не подвергается сомнению связь ФР ЖКТ с психическим напряжением, утомлением, стрессами и социальной дезадаптацией (Task J., 2006). Мы проанализировали частоту и структуру некоторых психосоциальных воздействий в возрастном аспекте. В частности, нами учитывались отношения в семье ребенка, факторы, связанные с организованным коллективом (дошкольное учреждение или школа), отношения со сверстниками (Рис. 1)

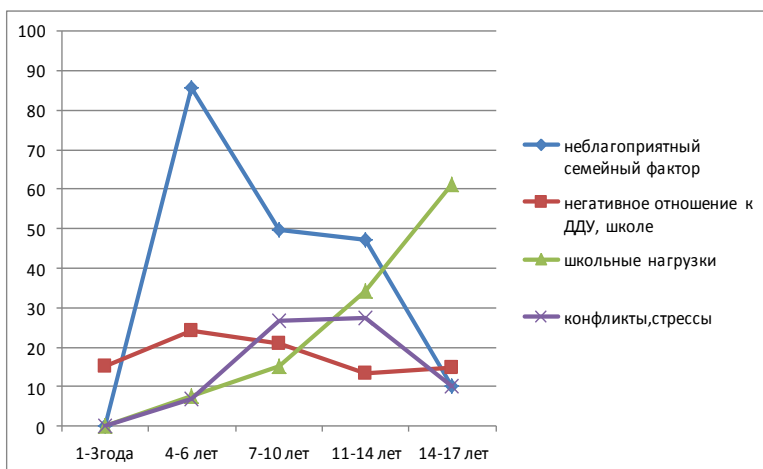


Рисунок 1. Частота неблагоприятных психосоциальных факторов у детей разных возрастных групп с ФР ЖКТ

Таким образом, среди неблагоприятных социально-средовых факторов во всех возрастных группах, кроме младшей и старшей, преобладает семейный. Конфликты в семье, разводы являются триггерами АБ у 85,8% дошкольников, 49,8% младших школьников, 47,3% детей в возрасте от 11 до 13 лет и у 10,2% старшекласников. Школьный фактор в качестве причины ФР ЖКТ наиболее выражен у подростков (34,4-66,1%) детей.

Особенное внимание в рамках биопсихосоциальной модели придается факторам, нарушающим мукозальный гомеостаз. К ним

относится широкий спектр инфекционных, соматических, алиментарных, лекарственных и иных воздействий. Установлено, что 36,5% детей младшего возраста болеют от 3 до 5 раз, а 10,6% - более 5 раз в год. Среди дошкольников часто болеющих 8,8%, болеющих от 3 до 5 раз в год 40,5%. Частота приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) 3 и более раз в год в младшей возрастной группе составила 51,5%, антибиотиков 34,8% , еще 45,4% детей принимали антибиотики 1-2 раза в год. Среди дошкольников 3 и более раз в год принимали НПВС 37,9%, антибиотики 27,8%. В младшем школьном возрасте 3 и более раз в год принимали НПВС 20 детей (27,7%), антибиотики 3 и более раз в год 26,3%. В более старших возрастных группах частота приема лекарственных препаратов снижалась - у подростков 11-13 лет НПВС 3 и более раз в год до 18,0%, антибиотиков 3 и более 16,3%, в старшей возрастной группе НПВС 3 и более раз в год 19,1%, антибиотиков 3 и более раз в год 16,1%. Кроме этого, стойкие нарушения мукозального гомеостаза могут развиваться после перенесенных острых кишечных инфекций (ОКИ). Нами установлено наличие в анамнезе эпизодов ОКИ у 40,9% детей с АБ, в младшей возрастной группе, 29,1% среди дошкольников, 23,6% в III группе, 36,0% в IV группе и 27,9% у детей 14-17 лет.

На формирование мукозального гомеостаза могут влиять некоторые факторы перинатального периода и первых месяцев жизни, такие как преждевременное рождение, прием антибиотиков в неонатальном периоде, раннее искусственное вскармливание. В младшей группе недоношенными родилось 19,6% детей, получали антибиотики в неонатальный период 19,6%, раннее искусственное вскармливание (до 3 месяцев) 42,4%. Среди дошкольников с ФР недоношенными родились 16,4%, получали антибиотики в неонатальном периоде 25,3% детей, находились на раннем искусственном вскармливании 31,6%. В III группе преждевременно родилось 11,1% детей, получали антибиотики в неонатальном периоде 19,4%, на искусственном до 3 месяцев вскармливании находилось 29,1% детей. В группе детей от 14 до 17 лет родившихся преждевременно 7,3%, антибиотики получали в неонатальном периоде 4,4%, на искусственное вскармливание до 3 месяцев было переведено 19,1%.

Кроме этого мы провели анализ структуры ФР ЖКТ, протекающих с АБ, по нозологическим формам в целом среди контингента обследованных детей и отдельно в каждой возрастной группе (Рис. 2). Согласно полученным данным, наиболее частой формой ФР были ФАБ, в структуре СРК по нарушениям стула преобладал вариант СРК с диареей (СРК-Д) (13,9%), СРК с запорами (СРК-З) встречался в 2 раза реже (7,9%). Билиарная дисфункция (БД) диагностируется у детей, начиная с младшего школьного возраста.

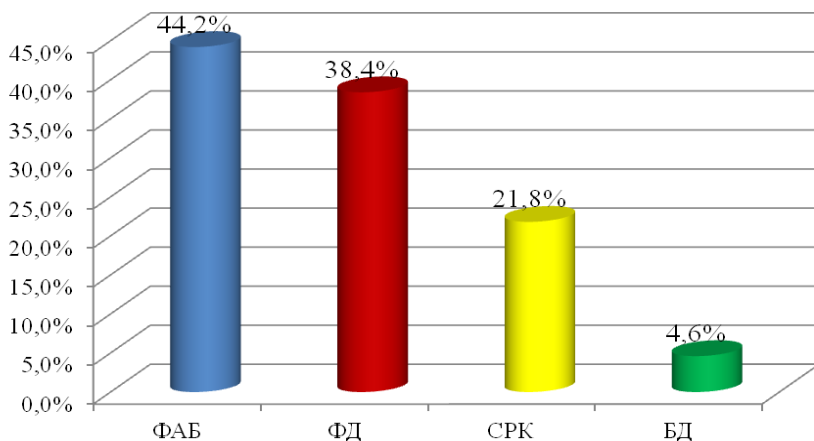


Рисунок 2. Частота отдельных форм ФР ЖКТ у детей от 1 до 17 лет.

Чаще других ФР, инфекции и инвазии ЖКТ предшествовали развитию СРК, такая взаимосвязь была отмечена в 70,1% случаев, различие с другими формами ФР ЖКТ достоверно ($\chi^2 = 11,9$; $p < 0,001$). Можно предположить, что перенесенные ОКИ и инвазии, способствуют нарушению мукозального гомеостаза, а при СРК-Д, возможно и синдрому избыточного бактериального роста. Таким образом, по нашим данным, СРК у детей в большинстве случаев является постинфекционным. При этом у детей младших возрастных групп эта взаимосвязь особенно очевидна: она имеет место у 28 из 39 детей с СРК в возрасте от 1 до 6 лет (71,8%). Пищевая аллергия у детей с СРК встречается в 20,0% случаев (15 детей из 75), при ФАБ 17,6%, в то время как при других формах ФР, достоверно реже – 10,8%; ($\chi^2 = 3,4$; $p < 0,05$).

Так же в ходе исследования выявлена большая частота выраженной и продолжительной младенческой кишечной колики (МКК) в анамнезе

детей с различными ФР ЖКТ. В анамнезе детей с ФР выраженные (более 6 часов в сутки и продолжительные, более 3 месяцев) МКК отмечались чаще, различие оказалось достоверным для СРК ($\chi^2 = 43,0$; $p < 0,001$) и ФАБ ($\chi^2 = 23,0$; $p < 0,001$). Это может свидетельствовать, на наш взгляд, о единстве некоторых факторов формирования АБ функциональной природы у детей разных возрастных групп, ими могут быть наследственность, семья, пищевая непереносимость, перинатальные поражения центральной нервной системы и их последствия.

Нами установлены существенные различия в структуре ФР ЖКТ, у детей разных возрастных групп, в возрасте до 6 лет наиболее частой формой является ФАБ, СРК, преимущественно с диареей, встречается у четверти детей этого возраста. Основным симптомом, позволившим нам квалифицировать случаи ФР ЖКТ как СРК, являлась боль, предшествовавшая дефекации. В более старших возрастных группах частота этих двух форм снижается, а их место в структуре занимает ФД, которая, начиная с младшего школьного возраста становится самой частой формой ФР ЖКТ.

Таким образом, ФР ЖКТ с АБ диагностируются и у детей раннего возраста, хотя более чем в половине случаев носят недифференцированный характер (ФАБ), но у трети детей протекают по типу СРК, а в каждом восьмом случае имеют признаки ФД. Однако, в соответствии с Римскими критериями перечисленные формы ФР могут выставляться только в возрастной группе 4-17 лет. По-видимому, возрастной диапазон для ФР ЖКТ с АБ, должен быть расширен и включать детей с 1 года.

В настоящее время активно обсуждается вопрос о взаимосвязи между ФР ЖКТ и воспалением СО. В ряде международных согласительных документах (Киотский протокол, Маастрихтский консенсус V), зарубежных авторов (Sugano K., 2015, Malfetheriner P., 2016), отечественных ученых (Ивашкин В.Т., 2012, Звягин А.А., 2006) персистенция *H.pylori* не рассматривается как альтернатива диспепсии, предлагается выделять такую форму диспепсии, как *H.pylori* ассоциированная. В нашем исследовании были изучены различия в уровне ИЛ-1 в желудочной слизи у детей с диспепсией, в зависимости от

инфицирования *H.pylori*. По этому признаку были выделены группа из 49 детей с диспепсией, у которых тесты на *H.pylori* были отрицательны (ФД+НР-) и из 18 детей с *H.pylori* ассоциированной диспепсией (Д+НР+), кроме этого, ИЛ-1 определялся у 12 детей, у которых при ЭГДС были обнаружены эрозии или язвы ВОПТ. Группу сравнения составили 23 ребенка без патологии ЖКТ и абдоминальных болей.

По нашим данным, среднее значение ИЛ-1 в желудочной слизи у детей группы сравнения составило $4,8 \pm 0,8$ пг/мл, от этого значения достоверно не отличалось среднее содержание ИЛ-1 в группе детей ФД+НР-, где оно составило $4,4 \pm 0,7$ пг/мл (Таб. 2).

Таблица 2

Среднее содержание ИЛ-1 в желудочной слизи

Основные группы	Уровень Ил-1 (пг/мл)	Группа сравнения	Достоверность различия
ФД+НР- (n=49)	$4,4 \pm 0,7$	$4,8 \pm 0,8$	$p > 0,05$
Д+НР+ (n=18)	$8,4 \pm 1,8$	$4,8 \pm 0,8$	$p < 0,05$
Эрозивно-язвенные поражения ВОПТ	$8,8 \pm 2,2$	$4,8 \pm 0,8$	$p < 0,05$

Наиболее высокий уровень ИЛ-1 среди обследованных мы отметили у детей с эрозивно-язвенными поражениями ВОПТ и с *H.pylori* ассоциированной диспепсией (Д+НР+). При этом в двух последних группах различия не были достоверными, но достоверно отличались и от группы сравнения, и от группы детей с *H.pylori* негативной ФД ($p < 0,05$).

В группе детей с ФД+НР- мы изучили динамику ИЛ-1 в желудочной слизи в зависимости от длительности расстройства. Согласно полученным данным, после некоторого подъема в период с 6 месяцев до 1 года, содержание провоспалительного цитокина затем возвращается к базовым значениям и не отличается достоверно от исходных данных и показателей группы сравнения по данным дисперсионного анализа $p = 0,036$. Таким образом, полученные данные, на наш взгляд, свидетельствуют об отсутствии тенденции к прогрессированию и хронизации ФР ЖКТ, они подвергают сомнению тезис о том, что функциональная патология может рассматриваться как начальный этап органической. В то же время *H.pylori* ассоциированная диспепсия

протекает с повышенным уровнем ИЛ-1, что может указывать на менее благоприятный прогноз в плане формирования органической патологии и, возможно, обосновывает проведение антихеликобактерной терапии.

Для выявления возрастных особенностей факторов риска ФР ЖКТ у детей мы оценили их значимость. Всего было оценено 50 факторов, которые можно разделить на 5 групп: раннего анамнеза, биологические, личностные особенности, средовые и семейные факторы. У детей младшего возраста установлена высокая значимость неблагоприятного течения неонатального периода. Среди биологических факторов, по нашим данным, формированию ФР у детей раннего возраста способствует пищевая аллергия ОШ 4,9; 95% ДИ 1,5-15,8 и прием антибиотиков более 2 раз в год ОШ 4,9; ДИ 1,3-18,2; в дошкольном возрасте достоверно чаще ФР ЖКТ развиваются у детей, перенесших ОКИ ОШ 3,1; 95% ДИ 1,2-7,9. У школьников начальных классов с ФР ЖКТ достоверно чаще выявлялись гельминтозы ОШ 8,1; ДИ 1,0-64,7.

Прием НПВС более 3 раз в год является фактором риска во всех возрастных группах. Это объясняется побочным действием данной группы лекарственных препаратов, которое в сочетании иными факторами биологическими и социальными факторами включаются в формирование стойких синдромов ФР ЖКТ.

Начиная с дошкольного возраста и вплоть до подросткового ФР ЖКТ достоверно чаще сопровождаются симптомами астено-вегетативного спектра – головные боли и головокружения, утомляемость, слабость, потливость. Значение личностных особенностей выявлено нами во всех возрастных группах. В ряду неблагоприятных психологических воздействий значительная роль принадлежит семейному фактору.

Выявлено, что проблемы семьи достоверно чаще оказывают влияние на развитие ФР ЖКТ у детей самой младшей и подростков самой старшей групп, а особенности семейного воспитания имеют значение во всех возрастных группах, кроме младшей. Нарушения режима и состава питания после поступления в школу на всем протяжении обучения имеет место значительное влияние нерационального питания на развитие ФР ЖКТ, ОШ 6,5; 95% ДИ 2,4-17,7.

Таким образом, нами показано значение различных факторов риска в формировании ФР ЖКТ. Логичным представляется, что действие этих

факторов суммируется, при этом у каждого ребенка сочетание факторов формирования ФР индивидуально. Это позволило разработать нам принципиальную модель формирования ФР ЖКТ (Рис. 3).

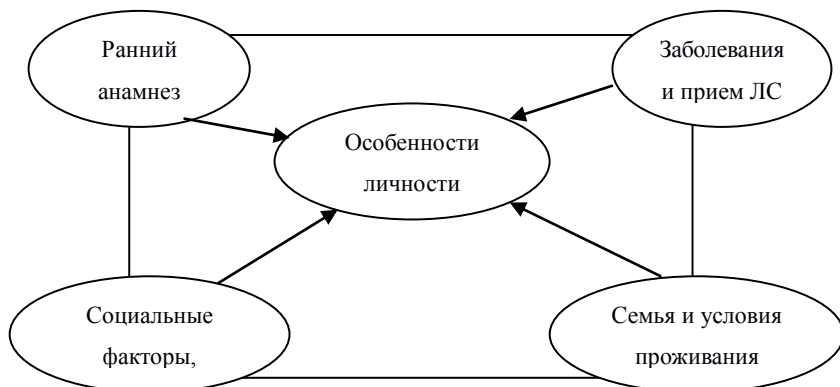


Рисунок 3. Принципиальная модель формирования ФР ЖКТ у детей

Итак, полученные в ходе исследования данные, их математический и системный анализ позволил установить особенности семиотики и этиологии ФР ЖКТ у детей разных возрастных групп, что создает основу для целенаправленной профилактики и этиологически обоснованной терапии.

Выводы

1. Особенности болевого синдрома при ФР ЖКТ у детей младшего и дошкольного возраста является преобладание в клинической картине болей средней и слабой интенсивности, околопупочной локализации (80-93%), в половине случаев абдоминальные боли сопровождаются расстройствами стула, частота и интенсивность болей с возрастом увеличивается их преимущественной локализацией становится эпигастрий (63,9-72,0%), у подростков с абдоминальные боли в двух третях случаев сопровождаются диспепсическими и астено-вегетативными симптомами.

2. Наиболее частой формой ФР ЖКТ у детей в возрасте до 6 лет является функциональная абдоминальная боль (53,3%) и синдром раздраженного кишечника (33,3%), у школьников частота этих форм снижается до 26,5 и 19,1% соответственно (различие достоверно $p < 0,05$),

а на первое место выходит функциональная диспепсия, частота которой у подростков достигает 51,5%; в структуре синдрома раздраженного кишечника преобладает постинфекционный вариант, составляя у детей младших возрастных групп 71,8% у подростков 43,5%, различие достоверно ($\chi^2=4,9$; $p=0,03$).

3. У детей младшего и дошкольного возраста ведущими этиологическими факторами ФР ЖКТ, протекающих с абдоминальной болью, являются биологические (отягощенное течение неонатального периода ОШ 5,3; 95% ДИ 1,9-14,4; выраженная младенческая кишечная колика в анамнезе ОШ 3,9; 95% ДИ 1,6-9,4; перенесенные ОКИ - ОШ 3,1; 95% ДИ 1,2-7,9, прием нестероидных противовоспалительных средств и антибиотиков чаще 3 раз в год ОШ 6,1; 95% ДИ 1,7-21,8; пищевая аллергия ОШ 4,9; 95% ДИ 1,5-15,8); в школьном возрасте наиболее значимыми становятся психосоциальные и средовые факторы (неправильное питание ОШ 6,5; 95% ДИ 2,4-17,7, пассивное или активное курение ОШ 2,3; 95% ДИ 1,0-5,4, проблемы в семье ребенка ОШ 14,7; 95% ДИ 1,8-115,0 и особенности семейного воспитания ОШ 4,1; 95% ДИ 1,1-14,7; конфликты со сверстниками или учителями и высокие школьные нагрузки, перенесенные стрессы ОШ 65,3; 95% ДИ 14,0-303,3; во всех возрастных группах важная роль в развитии ФР ЖКТ принадлежит психологическим личностным особенностям ребенка (тревожность и страхи, эмоциональность, замкнутость).

4. Содержание ИЛ-1 в желудочной слизи у детей с *H. pylori* ассоциированной диспепсией составляет $8,4 \pm 1,8$ пг/мл, что достоверно выше, чем в группе сравнения ($4,8 \pm 0,8$ пг/мл) и у детей с *H. pylori* негативной диспепсией ($4,4 \pm 0,7$ пг/мл) в обоих случаях $p < 0,05$, в динамике течения *H. pylori* негативной диспепсии содержание ИЛ-1 в желудочной слизи не изменяется и не отличается достоверно от группы сравнения, что свидетельствует об отсутствии тенденции к прогрессированию и хронизации *H. pylori* негативной ФД.

Практические рекомендации

1. Для улучшения диагностики ФР ЖКТ необходимо учитывать возрастные особенности их семиотики: локализация и выраженность болевого синдрома, характеристику диспепсических симптомов, наличие

дисфункции кишечника; у детей младшего возраста АБ функциональной природы целесообразно классифицировать в соответствии с разделом Н Римской классификации, 2016.

2. С целью повышения эффективности лечения ФР ЖКТ необходимо выявлять и целенаправленно влиять на этиологические факторы: у детей дошкольного возраста проводить реабилитационные мероприятия в периоде реконвалесценции ОКИ, профилактику острых респираторных заболеваний и иммунореабилитацию часто болеющих детей, диагностику и лечение пищевой аллергии; у детей школьного возраста необходимо корректировать режимные моменты и устранять нарушения питания, ограничивать дополнительные нагрузки, проводить семейную психотерапию, при определении ведущих механизмов ФР ЖКТ и назначении этиопатогенетической терапии рекомендуется использовать разработанную нами принципиальную модель, а так же созданную на ее основе программу для ЭВМ.

3. В качестве дополнительного критерия для назначения антихеликобактерной терапии у детей с *H.pylori* ассоциированной диспепсией в случае торпидности к проводимому лечению можно рассматривать повышение уровня ИЛ-1 в желудочной слизи.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ:

1. Дальнейшее изучение патогенеза ФР ЖКТ и его особенностей у детей разных возрастных групп.
2. Выявление роли интеркуррентных заболеваний в развитии ФР ЖКТ и возможности профилактики постинфекционных расстройств.
3. Изучение генетических и семейных предпосылок формирования различных форм ФР ЖКТ.
4. Анализ эффективности стандартов лечения ФР ЖКТ на этапах медицинской помощи у детей и их совершенствования.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Галеева, Р.Т. Вегетативные дисфункции при синдроме раздраженного кишечника у детей / Р.Т. Галеева, Ю. Е. Алленова, Г.В. Долгушкина и др. // Актуальные проблемы педиатрии. Материалы XVI Конгресса педиатров России. – М., 2012. – С. 157.

2. Галеева, Р.Т. Эффективность применения препарата «Тримедат» в лечении синдрома раздраженной кишки у детей / Р.Т. Галеева, **Ю.Е. Алленова**, Г.В. Долгушкина и др. // Сборник трудов XVIII межрегиональной научно-практич. конференции памяти академика Н.Н. Бурденко. – Пенза, 2012. – С. 61-62.

3. **Алленова, Ю.Е.** Особенности абдоминального болевого синдрома при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта у детей разного возраста / Ю.Е. Алленова, Д.В. Печкуров // «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». Материалы IX Поволжской научно-практич. конференции. – Ульяновск, 2013. – С. 8-9.

4. **Алленова, Ю.Е.** Клинические и психоневрологические особенности функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, у детей разного возраста / Ю.Е. Алленова, Д.В. Печкуров // «Достижения современной науки на страже здоровья детей». Сб. статей межрегиональной научно-практич. конференции, посвященной 50-летию Детской республиканской клинической больницы. – Саранск, 2013. – С. 3-5.

5. **Алленова, Ю.Е.** Этиологические факторы функциональных расстройств, проявляющихся абдоминальными болями, у детей в возрастном аспекте / Ю.Е. Алленова, Д.В. Печкуров // Материалы 10-ой Юбилейной Северо-Западной научной гастроэнтерологич. сессии «Санкт-Петербург – Гастросессия-2013». – 2013.- №3-4.М 2.

6. **Печкуров, Д.В.** Случай рецидивирующей боли в животе у девочки / **Д.В.Печкуров, Е.Н. Воронина, Ю. Е. Алленова** // **Педиатр. – Санкт-Петербург, 2013. – Т.IV, № 4. – С. 93-95.**

7. **Алленова, Ю.Е.** Эффективность применения препарата «Тримедат» в лечении функциональной диспепсии у детей / Ю.Е. Алленова, Р.Т. Галеева // Новые медицинские технологии в охране здоровья здоровых, в диагностике, лечении и реабилитации больных. Материалы IX международной научно-практической конференции с международным участием. – Пенза, 2013. – С. 5-8.

8. Галеева, Р.Т. Оценка качества жизни детей с функциональной диспепсией на фоне терапии препаратом «Тримедат» / Р.Т. Галеева, **Ю.Е. Алленова**, Г.В. Долгушкина и др. // Материалы II Международной научной Интернет-конференции «Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы». - Казань, 2013. – Т. №1. – С. 57-59.

9. **Печкуров, Д.В.** Биопсихосоциальная модель функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта: что нового в этиологии, патогенезе, диагностике и лечении?/ **Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева, Ю.Е. Алленова** и др. // **Вопросы детской диетологии. – Москва, 2014. – Т.12, №1. – С.61-65.**

10. **Алленова, Ю.Е.** Возрастные особенности функциональных расстройств ЖКТ, проявляющихся абдоминальными болями, у детей / Ю.Е. Алленова, Д.В. Печкуров, Р.Т. Галеева // Материалы XXI Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей». – Москва, 2014. – С. 5-6.

11. Алленова, Ю.Е. Особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, у детей младших возрастных групп / Ю.Е. Алленова, Д.В. Печкуров, Р. Т. Галеева // Практическая медицина. Педиатрия. – Казань, 2014. - №9(85). – С. 113-117.

12. Галеева, Р.Т. Современные возможности коррекции дисбактериоза кишечника у детей с функциональной диспепсией / Р.Т. Галеева, Ю.Е. Алленова, Г.В. Долгушкина, А.Н. Астафьева // Материалы III Международной Интернет-конференции «Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы». - Казань, 2014. – С. 35-38.

13. Алленова, Ю.Е. Сравнительный анализ коррекции дисбиоза толстой кишки у детей с функциональной диспепсией / Ю.Е. Алленова, В.И. Струков, Р.Т. Галеева и др. // Образование и здоровье. Экономические, медицинские и социальные проблемы: материалы VIII междунар.научно-практической конференции. – Пенза, 2014. – С. 5-7.

14. Алленова, Ю.Е. Эффективность применения препарата «Форлак» в лечении функциональных запоров у детей, проявляющихся абдоминальной болью / Ю.Е. Алленова // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных: материалы XVII научно-практ. конф. с международ. участием. – Пенза, 2014. – С.13-15.

15. Печкуров, Д.В. Возрастные особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, с позиций биопсихосоциальной модели / Д.В. Печкуров, Ю.Е. Алленова, А.А. Тяжева // Вопросы детской диетологии. – Москва, 2015. – Т.13, №2. – С. 11-16.

16. Алленова, Ю.Е. Факторы риска ФР, протекающих с абдоминальными болями, у подростков / Ю.Е. Алленова // Аспирантский вестник Поволжья. –2015.- №5-6 (1). – С. 56-59.

17. Тяжева, А.А. Особенности формирования функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей / А.А. Тяжева, Д.В. Печкуров, Ю.Е. Алленова и др. // Актуальные проблемы педиатрии. Материалы XVIII Конгресса педиатров России с международным участием. - Москва, 2015. – С. 246.

18. Алленова, Ю.Е. Особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, у детей школьного возраста / Ю.Е. Алленова, Д.В. Печкуров // Материалы XXII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». - Москва, 2015. – С. 5-7.

19. Алленова, Ю.Е. Особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, у детей младшего возраста / Ю.Е. Алленова, Д.В. Печкуров // Матер. научно-практич. конференции, посвященной 100-летию педиатрической службы Самарской области - 2015. - С.116-118.

20. Печкуров, Д.В. Содержание ИЛ-1 в желудочной слизи у детей с функциональной диспепсией / Д.В. Печкуров, Ю.Е. Алленова // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т.14, №2 – С. 29-31.

21. Печкуров, Д.В. Интерлейкин-1 в желудочной слизи у детей с функциональной диспепсией как предиктор формирования хронического воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта / Д.В. Печкуров, И.Б. Мигачева, Ю.Е. Алленова // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2016. - № 2(45). - С.25-29.

Патенты на изобретения и полезные модели

Свидетельство РФ на программу для ЭВМ №2016613970 «Оптимизация терапии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей на основе этиопатогенетического подхода» от 12 апреля 2016 года.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ	– абдоминальная боль
БД	– билиарная дисфункция
ВОПТ	– верхние отделы пищеварительного тракта
Д+НР+	– диспепсия <i>Helicobacter pylori</i> ассоциированная
ДИ	– доверительный интервал
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИЛ	– интерлейкин
ИФА	– иммуноферментный анализ
МКК	– младенческие кишечные колики
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
НР	– <i>Helicobacter pylori</i>
ОПО	– окологупочная область
ОКИ	– острые кишечные инфекции
ОШ	– отношение шансов
СО	– слизистая оболочка
СРК	– синдром раздраженного кишечника
СРК-Д	– синдром раздраженного кишечника с диареей
СРК-З	– синдром раздраженного кишечника с запором
ФАБ	– функциональная абдоминальная боль
ФД	– функциональная диспепсия
ФД(НР-)	– функциональная диспепсия <i>Helicobacter pylori</i> неассоциированная
ФР	– функциональные расстройства
ФР ЖКТ	– функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта
ЭГДС	– эзофагогастроуденоскопия