

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Д.В. Печуров

Самара - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Возрастные особенности физиологии и патологии пищеварительной системы у детей	12
1.2. Этиологические факторы и патогенетические механизмы ФР ЖКТ, протекающих с абдоминальными болями, у детей	20
1.3. Мукозальный гомеостаз: структура, функции, изменения при заболеваниях ЖКТ.....	38
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая характеристика обследованных детей.....	46
2.2. Клинико-anamnestическое и лабораторно-инструментальное обследование детей с синдромом диспепсии.....	48
2.3. Определение интерлейкина-1 в желудочной слизи	51
2.4. Математические и статистические методы исследования	53
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1. Клинико-anamnestические особенности и структура ФР ЖКТ, протекающих с абдоминальными болями, у детей разных возрастных групп	58
3.2. Структура ФР ЖКТ, протекающих с абдоминальными болями, у детей разных возрастных групп	72
3.3. Динамика содержания интерлейкина-1 в желудочной слизи у детей с диспепсией при различной длительности заболевания.....	80
3.4. Факторы риска и модель ФР ЖКТ, протекающих с абдоминальными болями, у детей разных возрастных групп	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ.....	111

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью являются абдоминальные боли (АБ), частота которых среди детского населения составляет по разным данным 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. и др., 2009].

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» (от 4 до 17 лет) и «Взрослые» [Drossman D.A., Hasler W.L., 2016]. К формам ФР ЖКТ, протекающим с АБ в первой возрастной категории, относят младенческую кишечную колику и младенческую дисхезию, которые, как следует из их названия, встречаются только у детей первого года жизни [Thompson W.G., 2006]. Поэтому открытым остается вопрос о диагностике и классификации ФР ЖКТ, протекающих с АБ у детей младшего возраста (от 1 года до 3 лет).

Группа ФР ЖКТ, протекающих с АБ в возрастной категории «Дети и подростки», согласно той же классификации включает функциональную диспепсию (ФД), синдром раздраженного кишечника (СРК), абдоминальную мигрень и функциональную абдоминальную боль (ФАБ) [Rome III]. Нельзя не заметить отсутствия в детских возрастных категориях такой формы ФР ЖКТ, как билиарная дисфункция (БД), хотя по данным отечественных детских гастроэнтерологов, функциональные расстройства билиарного тракта,

протекающие с АБ, не являются редкостью [Приворотский В.Ф., 2011, Урсова Н.И., 2014].

Указанная систематизация ФР ЖКТ в основных положениях признана и российскими специалистами, в частности, Рабочим протоколом диагностики и лечения ФР ЖКТ, принятым XII Конгрессом Детских Гастроэнтерологов России [Бельмер С.В. и др., 2005, Матер ДГР].

Новым этапом в понимании причин и механизмов ФР ЖКТ, протекающих с АБ, стала биопсихосоциальная модель, которая предполагает, что симптомы ФР ЖКТ развиваются из-за комбинации нарушений моторики, висцеральной чувствительности, изменений мукозального иммунитета, воспалительного потенциала и регулирования оси центральная нервная система (ЦНС) - энтеральная нервная система (ЭНС), как находящейся под влиянием психологических и социокультурных факторов [Drossman D.A., 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 функциональные расстройства (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-1, поддерживает хронический процесс, вызывая стойкое повреждение органа [Хайтов Р.М. и др., 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.

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 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.

Цель настоящего 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 возрастные особенности болевого синдрома при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта, протекающих с абдоминальной болью, у детей.

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, проявляющихся АБ, у детей разных возрастных групп.

Установлены особенности болевого и диспепсического синдромов у детей с ФР ЖКТ, проявляющихся АБ, у детей в возрастной динамике.

Показана обоснованность использования раздела N Римских критериев ФР ЖКТ при оценке расстройств у детей в возрасте от 1 до 3 лет. Полученные клиничко - анамнестические данные позволили определить факторы риска ФР в разных возрастных группах и оценить их значимость.

Научный интерес представляет собой 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, протекающих с АБ, у детей разных возрастных групп с учетом факторов риска. Приоритетность такого подхода подтверждена свидетельством РФ на программу для ЭВМ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные об особенностях клинической картины ФР ЖКТ в возрастном аспекте 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 терапии при лечении ФД.

Использование 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-анамнестические, 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 частности локализации, частоты, интенсивности абдоминальных 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 функциональные абдоминальные боли и функциональная диспепсия, при этом у детей до 6 лет преобладают функциональные абдоминальные боли, а у подростков функциональная диспепсия.

3. Особенности этиологии ФР ЖКТ, протекающих с АБ, у детей раннего и дошкольного возраста являются преобладание роли биологических и семейного факторов, а в более старших возрастных группах психосоциальное окружение, включая школьно-зависимые факторы.

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

Степень достоверности и апробация 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.

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.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения пульмонологии с гастроэнтерологическими койками СОКБ им. В.Д. Середавина, 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 материалов для исследования. Лично автором самостоятельно проведен анализ, статистическая обработка

полученных данных, сформулированы научные положения работы, выводы, практические рекомендации, подготовлены материалы для публикаций.

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).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.08 - Педиатрия (медицинские науки) по нескольким областям:

2. Расстройства пищеварения
3. Физиология и патология периода новорожденности, раннего дошкольного и школьного возраста
6. Внутренние болезни у детей

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликована 21 работа, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах ВАК РФ («Вопросы детской диетологии», «Практическая медицина», «Педиатр», «Аспирантский вестник Поволжья»).

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Возрастные особенности физиологии и патологии пищеварительной системы у детей

На современном этапе в научной и практической гастроэнтерологии активно развивается концепция функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ). Несмотря на внедрение высокоточных диагностических тестов и клинических рекомендаций по лечению, в нашей стране неуклонно продолжается рост распространенности функциональной патологии у детей [Баранов А.А. 2009; Цветкова Л. Н., 2011; Бельмер С.В., 2011; Щербаков П.Л. 2011]. За последние 15 лет сформировалась неблагоприятная тенденция, характеризующаяся «омоложением» гастроэнтерологических заболеваний со смещением «пика» с 5-6 лет на 3 года [Сукало А.В. 2007, Авдеева Т.Г., 2009].

Большая часть детей с функциональными болями в животе продолжают страдать от частых болей в подростковом и юношеском возрасте, хотя менее, чем 1% из них имеют заболевания желудочно-кишечного тракта [Horst S. et al., 2014].

Очевидно, что указанные неблагоприятные тенденции требуют критического осмысления и, возможно, пересмотра подходов к раннему выявлению и профилактике гастроэнтерологической патологии в детском возрасте [Баранов А.А., 2012]. В структуре гастроэнтерологической патологии детского возраста преобладают функциональные расстройства, однако в педиатрической практике постановка «функционального» диагноза, как нозологической формы, до настоящего времени вызывает определенные затруднения [Листопадова Е.В., 2008]. Педиатрам и детским гастроэнтерологам более привычно выставить органическую патологию, основываясь на «объективных» инструментальных данных. В связи с этим до настоящего времени, согласно Государственной статистической отчетности, наиболее частым гастроэнтерологическим заболеванием у детей является хронический гастрит/гастродуоденит, хотя в

абсолютном большинстве случаев он выставляется без гистологического исследования биоптата слизистой оболочки ВОПТ, а нередко и без проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) [Печкуров Д.В., 2005].

В то же время известно, что факторами, предрасполагающими к формированию ФР ЖКТ у детей являются диспропорции развития отделов пищеварительной системы и анатомо-физиологические особенности детского организма [Урсова Н.И., 2009]. Пищеварительный аппарат к моменту рождения сформирован в структурно-функциональном отношении не полностью. С возрастом происходит созревание структуры и функций ЖКТ и его деятельность становится более совершенной, однако, этот процесс заканчивается к окончанию линейного роста ребенка [Хавкин А.И., 2009].

Особенности пищеварительной системы особенно отчётливо проявляются у грудных детей. Основным типом питания на первом году жизни является лактотрофное, при котором потребность в секреции ферментов в организме ребенка снижена, а необходимые для усвоения нутриентов энзимы поступают вместе с грудным молоком. Анатомически и физиологически верхние отделы пищеварительного тракта максимально приспособлены к сосанию, глотанию и удержанию жидкой пищи [Боконбаева С. Дж. и др., 2008].

У детей первого года жизни имеется ярко выраженная предрасположенность к функциональным нарушениям пищевода, которая объясняется его анатомическими особенностями. Форма пищевода воронкообразная, имеется сужение в шейной части, а диафрагмальное сужение отсутствует или слабо выражено. Вариантом нормы у детей до года считается нахождение дистальной части пищевода выше пищеводного кольца диафрагмы, это способствует срыгиванию пищи. Также у младенцев развернут угол между осью пищевода и малой кривизной желудка, так называемый, угол Гиса, который в более старших возрастных группах играет роль антирефлюксного механизма [Дубровская М.И., 2013]. Формирование полной замыкательной функции

кардиальной части пищевода и желудка завершается к 8 годам [Лазебник Л.Б. и др., 2011].

С перечисленными особенностями связана высокая распространенность функциональных срыгиваний. Согласно данным популяционных исследований, до 3-месячного возраста срыгивания наблюдаются примерно у 50% детей, в полгода – у 20%, в год – у 5% детей, срыгивания более старшем возрасте не могут считаться физиологическими [Мельник В.М. и др., 2006]. У новорожденных чаще выявляется желчный рефлюкс, а у более старших детей – кислый [Семенюк Л.А. и др., 2007]. Существуют данные о взаимосвязи функциональных срыгиваний у детей первого года жизни и развитием в отдаленном периоде гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [Эрдес С.И. и др., 2009].

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), являющийся патофизиологической основой срыгиваний, выражается в ретроградном движении желудочного содержимого, который расценивают как физиологический процесс, имеющий место несколько раз в день у каждого здорового индивидуума. Данные, полученные при проведении рН-метрии ВОПТ, подтверждают, что большинство эпизодов ГЭР по времени короче 3 минут происходит в постприандиальный период (после приема пищи) и сопровождается неярко выраженными симптомами или протекает бессимптомно [Vandenplas H. et al., 2009].

В развитии функциональных расстройств ВОПТ ведущая роль принадлежит снижению перистальтической активности пищевода, замедлению эвакуации желудка, длительному расслаблению кардиального сфинктера, а также дисмоторике желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) [Мухина Ю. Г. и др., 2003]. Дуодено-гастральный рефлюкс (ДГР) не имеет специфических клинических проявлений и самостоятельного патогенетического значения, он выявляется при проведении ЭГДС, чаще у детей школьного возраста. К развитию ДГР может привести повышение внутридуоденального давления, недостаточность пилорического сфинктера [Хавкин А.И., 2012].

В раннем возрасте у детей наиболее выражена относительная илеоцекальная недостаточность, возникающая в результате заброса содержимого слепой кишки, богатого микробной флорой, в подвздошную кишку, способствуя тем самым ее избыточной колонизации. Наиболее эффективно начинает функционировать баугиниевая заслонка в возрасте 3 лет; пропуская содержимое кишечника только в дистальном направлении и обеспечивая сохранность биотопов кишечника на разных уровнях [Копейкин В.Н. , 2005]. Сфинктеры и клапаны ЖКТ окончательно формируются в школьном возрасте [Волков А.И. 2002, Копейкин В.Н., 2001].

У детей грудного возраста нет четкой границы между слепой кишкой и аппендиксом; она появляется к 4 годам жизни ребенка. В ободочной кишке гаустрация и складчатость практически отсутствуют, отмечается более длинная сигмовидная кишка с длинной брыжейкой, что увеличивает угрозу инвагинации кишечника. Складчатость слизистой оболочки прямой кишки появляется только после 6-12 месяцев жизни, а изгибы – после 2-3 лет. В кишечнике детей раннего возраста наблюдается слабая миелинизация нервных волокон и сплетений, что способствует возникновению функциональных нарушений [Копейкин В.Н. и др., 2005].

Особенностью функционального состояния пищеварительного тракта ребенка является постепенное становление функции желудочного кислотообразования. К концу первого года жизни гидролиз белков происходит при более кислой реакции и повышающейся активности пепсиногена; устанавливается «физиологическая гиперхлоргидрия», которая сохраняется до подросткового возраста [Семенюк Л. А. и др., 2007]. Ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание форсирует темпы созревания пищеварительного тракта. При этом происходит пролиферация в слизистой оболочке антрального отдела желудка G-клеток, продуцирующих гастрин, и ECL-клеток, вырабатывающих гистамин. Это

один из факторов, создающих в перспективе предпосылки к формированию повышенной кислотности желудочного содержимого [Староверов Ю. И., 2013].

Особое внимание принадлежит процессу формирования микробиоценоза в ранний постнатальный период, реализации основной функции микрофлоры — колонизационной резистентности, которая находится в тесном взаимодействии со структурами местной иммунной системы [Хавкин А. И., 2012].

Новорожденный ребенок не имеет сформированного биоценоза, развитой системы барьерной, в том числе иммунологической, защиты слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Микрофлора кишечника детей первых месяцев жизни отличается ограниченностью видового разнообразия и как следствие — уменьшением биологической устойчивости, недостаточной способностью к саморегуляции. Биоценоз детей на грудном вскармливании отличается более высоким уровнем бифидобактерий и меньшим количеством условных патогенов [Корниенко Е. А., 2014].

Под воздействием нормальной микрофлоры усиливается фагоцитарная активность макрофагов, моноцитов и гранулоцитов, стимулируется пролиферация плазматических клеток, увеличивается синтез IgA и цитокинов [Алямовская Г.А., 2012]. К возрасту 4-7 лет происходит возрастное становление микробиоценоза кишечника - количество бифидобактерий уменьшается до $8 \log$ КОЕ/г, изменяется их видовой состав (исчезают *B. infantis*, появляются *B. adolescentis*, уменьшается количество *B. bifidum*), возрастает численность грамположительных аспорогенных микроорганизмов, уменьшается содержание лактобактерий [Фролова Н.А., 2001].

Нормальная микрофлора ЖКТ стимулирует перистальтику толстой и тонкой кишки, опорожнение желудка, а также сокращает транзитное время для пищи [Сурков А.Н., 2013].

Повышенный рост протеолитической анаэробной микрофлоры сопровождается продукцией газов, обладающих потенциальной

цитотоксичностью, повышает воспалительный потенциал слизистой оболочки кишечника, создавая предпосылки для формирования ФР ЖКТ. В частности показано повышение уровня кальпротектина у детей первых месяцев с выраженными кишечными коликами, а в более старшем возрасте – у детей с синдромом раздраженного кишечника [Rhoads J., 2009, Корниенко Е.А., 2012].

ЖКТ обладает мощной системой саморегуляции, включающей собственную нервную и эндокринную систему. Созревание энтеральной нервной системы продолжается до 18 месяцев, а дифференцировка парасимпатической и симпатической систем завершается к третьему году жизни [Эйберман А.С., 2015].

Местная регуляция моторики ЖКТ осуществляется благодаря наличию клеток - водителей ритма в гладкой мускулатуре, в этом качестве могут выступать отдельные миоциты. Также регуляцию моторики осуществляют медиаторы (простогландины, кинины, оксид азота, гистамин и другие) [Малкоч А.В., 2009].

Помимо ЭНС, регуляцию функций ЖКТ осуществляет эндокринная система. Клетки кишечника вырабатывают целый ряд гормонов и гормоноподобных веществ, некоторые из которых также являются нейротрансмиттерами. Часть из них регулируют моторику (мотилин, энтероглокагон, холецистокинин, панкреатический полипептид, пептид тирозин-тирозин), часть секреторную активность (гастрин, секретин, холецистокинин, панкреатический полипептид, желудочный ингибирующий пептид, нейротензин), а часть болевую чувствительность (субстанция Р, опиоидные пептиды), пролиферацию эпителия кишечника (энтероглокагон), а также осуществляет регуляцию выработки других гормональных веществ (соматостатин, бомбезин) [Мухина Ю.Г. и др., 2003].

Гормональные механизмы действуют преимущественно в «средней» части ЖКТ, а в дистальных отделах наиболее выражены локальные механизмы регуляции. Возможно, этим «законом градиента механизмов регуляции» можно объяснить высокую частоту развития дисфункций кишечника у детей первого

полугодия жизни, что обусловлено незрелостью вегетативной нервной системы и ферментативной, в основном лактазной, недостаточностью [Урсова Н.И., 2009].

Младенческие кишечные колики (МКК) обусловлены незрелостью нервной и эндокринной регуляции деятельности кишечника, а также анатомическими особенностями строения ЖКТ у детей раннего возраста (длинная брыжейка, маятникообразные движения кишечника), приводящими к нарушению моторики. Вместе с тем, в патогенезе МКК большое значение придается нарушению контаминации кишечника, мальабсорбции, а также проблемам детско-родительских отношений [McOmber M. et al., 2007]. Для детей с кишечными коликами характерно замедление опорожнения желудка, в то время как транзит по кишке в большинстве случаев не нарушен [Эйберман А.С., 2015].

Подростковый возраст является важнейшим критическим периодом развития, характеризующимся не только ростом, но и созреванием всех органов и систем. В этот период происходит исключительная по своей значимости нейроэндокринная перестройка организма подростка, обуславливающая уровень здоровья, качество жизни, становление личности, и определяющая в будущем риск развития многих заболеваний [Шептулин А.А., 2009].

Важной особенностью гастроэнтерологической патологии у детей является ее системность, когда при поражении одного отдела ЖКТ страдают смежные и, в той или иной мере страдают все органы пищеварения, и комплексность. Если в начале заболевания может иметь место нарушение только одной из функций (секреции, моторики, состояния микрофлоры), то по мере прогрессирования заболевания страдают все функции ЖКТ, хотя степень этих нарушений может быть различной [Печкуров Д.В. и др., 2007]. Если для детей раннего возраста наиболее характерны состояния, связанные с нарушением секреции, то у детей старшей возрастной группы абдоминальные жалобы чаще обусловлены нарушением моторной функции пищеварительного тракта [Эрдес Е.М. и др., 2009].

В настоящее время ФР ЖКТ рассматриваются как международно признанный класс патологических состояний, имеющий характерные этиологические факторы и патогенетические механизмы, в отношении которых разработаны критерии диагностики и подходы к лечению отдельных нозологических форм, их классификация [Task J. et al., 2006]. Признавая, актуальность ФР ЖКТ именно для детской популяции нельзя не признать, что в различных возрастных группах этиологические факторы и патогенетические механизмы различаются, имеются особенности и клинических проявлений, в частности, при абдоминальной боли, для отдельных возрастных групп выделяются отдельные нозологические формы [Rome III, 2006].

Известно, что клинические проявления и причины болевого синдрома в значительной мере зависят от возраста пациента [Волосовец А.П., 2010]. Согласно действующей Римской классификации, 2016 (Rome IV), при диагностике ФР ЖКТ необходимо учитывать возраст больного, длительность симптомов и строгое соответствие клинической картины критериям классификации [Drossman D.A., 2006]. Симптомы, включая абдоминальную боль, должны беспокоить не реже 1 раза в неделю за последние 2 месяца [Эрдес Е.М., 2009, Терещенко С.Ю., 2008]. Существующая в рамках Римского процесса педиатрическая группа отмечает актуальность дальнейшего изучения педиатрических особенностей ФР ЖКТ.

Таким образом, высокая распространенность гастроэнтерологической патологии и разнообразие нозологических форм во многом объясняется возрастными особенностями детского организма. Созревание функций пищеварительной системы после рождения ребенка происходит постепенно и заканчивается только в подростковом возрасте. Поэтому перспективы профилактики болезней органов пищеварения у детей заключаются в комплексном подходе, включающем обеспечение здорового питания и образа жизни, учитывающем особенности пищеварительной, нервной и других систем организма ребенка, его социального окружения.

1.2. Этиологические факторы и патогенетические механизмы ФР ЖКТ, протекающих с абдоминальными болями, у детей

Успешная терапия ФР ЖКТ, проявляющихся АБ, должна включать не только симптоматический компонент, но и быть направленной на купирование определенных патогенетических механизмов и устранение этиологических факторов. Основными в патогенезе функциональных АБ, считаются нарушения моторной функции и висцеральной чувствительности, однако к ним часто присоединяются изменения секреторной, всасывающей функций, микрофлоры ЖКТ [Мухина Ю.Г. и др., 2003].

Наиболее современной концепцией, способной синтезировать биологические, психологические и социальные предпосылки формирования ФР ЖКТ представляется биопсихосоциальная модель ФР ЖКТ, разработанная D. Drossman [Drossman D.A., 2006].

На основе данной концепции было предложено новое определение ФР ЖКТ, протекающих с АБ. ФР ЖКТ — это устойчивые комплексы гастроинтестинальных симптомов, обусловленных нарушениями моторики ЖКТ, развивающимися в связи с комбинацией нарушений висцеральной чувствительности и мукозального гомеостаза в определенных социально-средовых условиях и/или при наличии психологических личностных особенностей, семейной предрасположенности [Бельмер С.В. и др., 2016].

Биологические факторы могут инициировать, поддерживать и модулировать физические нарушения, психологические переменные влияют на оценку и восприятие внутренних физиологических признаков, а социальные факторы формируют поведенческие реакции пациентов на переживание физических нарушений. В свою очередь, психологические факторы оказывают влияние на биологические, нарушая выработку гормонов, изменяя структуру

(морфологию) и биохимические процессы в мозге, а также воздействуют на вегетативную нервную систему [Данилов А.Б., 2013].

Как предполагается на сегодняшний момент, висцеральная гиперчувствительность играет ключевую роль в патофизиологии ФР [Miwa H. et al., 2012, Tack J. et al., 2006, Keohane J. et al., 2006, Vandenberghe J. et al., 2005, Tack J. et al., 2001]. Некоторые исследования четко продемонстрировали, что в группе пациентов с ФД имеется повышенная чувствительность к растяжению проксимального отдела желудка. Наличие данного патологического состояния нервно-мышечного аппарата желудка свидетельствует о нарушении сенсорных и афферентных связей между мозгом и ЖКТ. Установлено, что у таких пациентов боли в эпигастральной области возникают при значительно меньшем повышении внутрижелудочного давления по сравнению со здоровыми лицами за счет феномена гипералгезии [Vandenberghe J. et al., 2005].

Висцеральная гиперчувствительность выявляется примерно у 34% пациентов с ФД [Tack J. et al., 2001]. Непосредственный механизм ее возникновения – нарушение рецепторной чувствительности в слизистой оболочке кишки и миэнтеральном сплетении, которое может провоцироваться воспалением, дегрануляцией расположенных в непосредственной близости к рецепторам тучных клеток, повышенной серотониновой активностью, изменением микрофлоры кишечника [Успенский Ю. П. и др., 2010].

В исследовании Corsetti M. и соавт. выявлена более высокая висцеральная чувствительность к растяжению желудка при синдроме перекреста ФД и СРК в сравнении с пациентами, страдающими только ФД (44 против 28%) [Corsetti M. et al., 2004]. Феномен висцеральной гиперчувствительности выявляется у 50–60% больных СРК [Самсонов А.А. и др., 2014, Barbara G. et al., 2004].

Поскольку в развитии болевого синдрома имеет значение не только местный уровень (повышение чувствительности рецепторов), но и передача и восприятие болевого сигнала, то центральные механизмы, в частности формирование

стойкого очага болевого возбуждения в ЦНС, могут поддерживать и усиливать боль. Таким образом, причинами висцеральных болей в животе могут быть нарушения иннервации, висцеральная гиперчувствительность, нарушение сокращений гладкой мускулатуры ЖКТ и дисфункция оси «кишечник–мозг» [Корниенко Е.А. и др., 2009].

Ряд гормонально-активных полипептидов (энкефалины и опиоидные эндогенные агонисты, субстанция Р, холецистокинин) синтезируются и имеют соответствующие рецепторы в тонкой кишке, преимущественно двенадцатиперстной, и ЦНС. Эти нейропептиды совместно влияют на функцию ЖКТ и человеческое поведение в зависимости от их локализации. Воздействие пептидов на клеточные рецепторы адресуется различно, но они системно влияют на диспепсические, болевые симптомы и психическую дезадаптацию [Устьян Л.А. 2005, Wagner S. et al., 1997].

Пациенты с ФР имеют более низкий порог болевой чувствительности к баллонному раздуванию и к воздействию желудочного и кишечного содержимого [Parkman H., 1999]. В недавнем исследовании S. Kindt et al., 2009 показали, что у пациентов с висцеральной гиперчувствительностью имела место более высокая скорость появления чувства насыщения и переполнения в эпигастрии [Kindt S. et al., 2009].

Определенную роль в генезе ФД играют изменения уровней нейропептидов и кишечных гормонов, участвующих в регуляции моторики желудка и секреции соляной кислоты. Так, у пациентов с ФД выявлены изменения уровня общего и тощакового грелина, вырабатываемого в желудке, а также других кишечных гормонов (мотилина, холецистокинина, пептида YY, лептина) [Lee K. et al., 2009, Brun R. et al., 2010].

Наибольшее значение в возникновении диспепсических жалоб у больных ФД имеют нарушения моторики верхних отделов ЖКТ, которые, по данным W. Sha, встречаются более чем у 2/3 пациентов [Sha W. et al., 2009].

Многочисленными работами показаны, с одной стороны, высокая частота нарушений моторики у пациентов с ФР ЖКТ, а с другой стороны, психологические и личностные особенности этой группы больных. Так, при ФД выявлена высокая частота гастроэзофагеального (ГЭР) и дуоденогастрального (ДГР) рефлюксов, нарушений желудочной аккомодации и антродуоденальной координации, изменения внутридуоденального давления [Белякова Т. Д. и др., 2002, Солодовник А.Г., 1998].

К другим расстройствам относятся желудочные дисритмии – нарушения ритма перистальтики желудка. При ФД у больных обнаруживаются нарушения миоэлектрической активности желудка в виде брадикастрии, которые коррелируют с такими симптомами, как тошнота, рвота, чувство переполнения в эпигастрии [Mearin F. et al., 2002].

Повышение внутрипросветного давления в ДПК приводит к замедлению эвакуации пищи из желудка, в результате чего происходит перерастяжение его стенок и возникновение таких симптомов как чувство тяжести в желудке, тошнота, отрыжка, боль. Длительное повышение давления в ДПК ведет к развитию клапанной недостаточности и возникновению дуоденогастрального, дуоденопанкреатического рефлюксов. Кроме того, вследствие замедления продвижения пищи по ДПК увеличивается время контакта агрессивного кислого химуса со слизистой, что приводит к развитию в ней воспалительно-деструктивных изменений. Результатом всех этих нарушений является возникновение клинических симптомов – боли и диспепсии [Хавкин А.И., 2012].

Мукозальный гомеостаз сам по себе является необходимым условием обеспечения гомеостаза системного, хотя и находится под контролем высших нервных и гуморальных факторов. Нарушения этой регуляторной цепочки могут приводить к развитию ФР ЖКТ, причем эти нарушения иногда развиваются как на центральном, так и на периферическом уровне. Например, висцеральная гиперчувствительность может быть обусловлена дисфункцией кишечной

микробиоты, что приводит к соответствующей реакции нервной системы с развитием гипермоторики. Возможна также неадекватная реакция нервной системы на поступающую с периферии информацию о состоянии органов пищеварения с развитием такой же гипермоторной реакции и неадекватным ее отражением в психоэмоциональной сфере [Акопян А.Н. и др., 2014].

Связь воспаления и моторики осуществляется, прежде всего, на уровне взаимодействия иммунной и нервной систем кишечника, причем эта связь двунаправленная. Лимфоциты собственной пластинки обладают рядом нейропептидных рецепторов. Когда иммунные клетки в процессе воспаления высвобождают активные молекулы и медиаторы (простаноиды, цитокины), энтеральные нейроны экспрессируют рецепторы для этих иммунных медиаторов. С помощью иммуногистохимических и иммунофлюоресцентных методов было показано, что толл-подобные рецепторы (TLR-4), распознающие вирусную РНК, а также TLR-4, распознающие липополисахариды, представлены не только в подслизистом и межмышечном сплетении ЖКТ, но и в сенсорных нейронах заднего рога спинного мозга [Barajon I. et al., 2009].

Воспалительные процессы, связанные с перенесенными инфекциями, изменениями в составе микрофлоры, пищевой аллергией, могут сказываться на моторике кишечника. Множество современных исследований свидетельствует о повышении уровня провоспалительных цитокинов, увеличении числа тучных клеток в тонкой и толстой кишке и наличии в слизистой оболочке воспаления низкой степени активности при синдроме раздраженного кишечника (СРК). Это может лежать в основе формирования висцеральной гиперчувствительности и нарушений моторики [Корниенко Е.А., 2013].

Новым патогенетическим фактором согласно Rome IV является увеличение содержания эозинофилов в слизистой оболочке ДПК (дуоденальная эозинофилия) [Stanghellini V., 2016].

В некоторых источниках приводятся экспериментальные данные об участии короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в регуляции моторной активности кишечника. КЖК обеспечивают стабильность состава кишечной микрофлоры, поддерживают оптимальный уровень pH в просвете толстой кишки. Так, при СРК с запором у детей наблюдаются существенные сдвиги активности кишечной микрофлоры за счет повышения уровней уксусной, масляной и пропионовой кислот, что свидетельствует об активации условно-патогенной микрофлоры и строгих анаэробов [Бельмер С.В. и др., 2014].

Характерные для СРК метеоризм и вздутие живота могут быть следствием нарушенного микробиоценоза с развитием гнилостных и бродильных процессов в кишечнике [Ардатская М.Д., 2011]. Несбалансированная кишечная микрофлора предрасполагает к возникновению СРК и воспалительных заболеваний кишечника. Она вовлечена в патогенез аутоиммунных заболеваний, синдрома хронической усталости, ожирения и даже некоторых нейропсихических расстройств [Aroniadis O. et al., 2013, Petrof E. et al., 2014].

Но микрофлора может являться источником накопления патологических метаболитов и газов, оказывающих стимулирующее действие на чувствительные рецепторы кишки. Она вызывает срыв адаптации и развитие воспаления в слизистой оболочке и как непосредственно, так и через медиаторы воспаления воздействует на энтеральные сенсорные нейроны. В процессе воспаления усиливается проницаемость слизистой, что способствует сенсibilизации, в ЦНС формируется доминантный очаг раздражения, который закрепляется в виде гипералгезии и аллодинии [Корниенко Е.А., 2014].

В недавнем исследовании микробиоценоза кала детей старшего возраста с СРК было отмечено снижение общего количества бифидобактерий в среднем на 2-3 порядка, лактобактерий – на 4-5 порядков, типичной кишечной палочки на – 1-2 порядка от возрастных норм, уровень энтерококков был на нижней границе нормы [Корниенко Е.А. и др., 2012]. Так же в 85,1% случаев при СРК по данным

водородного дыхательного теста с лактулозой был диагностирован синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [Корниенко Е.А. и др., 2011].

Причины, приводящие к функциональным нарушениям, оказывают влияние на различные процессы в органах пищеварения, сочетание симптомов у одного ребенка представляется вполне закономерным. Так, после перенесенной гипоксии могут возникнуть вегето-висцеральные нарушения с изменением моторики по гипер- или гипотоническому типу и нарушения активности регуляторных пептидов, приводящие одновременно к срыгиванию (в результате спазма или зияния сфинктеров), коликам (нарушения моторики при повышенном газообразовании) и запорам. Клинические проявления усугубляют симптомы, связанные с нарушением переваривания нутриентов из-за снижения ферментативной активности пораженного энтероцита и изменением микробиоценоза кишечника [Хавкин А.И., 2010].

Анализ факторов риска в большинстве случаев позволяет уточнить характер их роли – этиологический, то есть определяющий развитие заболевания или создающий условия, для возникновения ФР ЖКТ [Drossman D. A., 1999]. Алиментарный фактор играет опосредованную роль в развитии ФР ЖКТ при наличии висцеральной гиперчувствительности к нутритивным стимулам. Процессы пищеварения ассоциированы со стимуляцией выработки ряда желудочно-кишечных гормонов (холецистокинин, пептид YY и др.), которые, возможно, у пациентов с гиперчувствительностью к нутриентам играют роль индукторов диспепсических явлений [Lee H., 2006].

Шабалов Н.П. указывает на возможную связь симптомов диспепсии с алиментарными причинами, среди которых нерегулярное питание, резкая смена диеты, еда всухомятку, переедание, злоупотребление рафинированными углеводами, жиром, грубой клетчаткой, специями [Шабалов Н.П. эл. ресурс, 2004]. Из вредных привычек наибольшее значение отводится курению, в

исследованиях установлено, что у ежедневно курящих девочек диспепсия встречается в 2,5 раза чаще, чем среди некурящих [Терешонок И.Н., 2004].

Больным с ФД рекомендуется отказ от курения, употребления алкоголя, приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Питание должно быть частое (6 раз в день) дробное небольшими порциями с ограничением жирной и острой пищи, красного перца, специй, а также кофеинсодержащих продуктов [Ивашкин В.Т. и др., 2012, Miwa H. et al., 2012].

У трети лиц, длительно принимающих НПВС и не имеющих какой-либо симптоматики со стороны гастродуоденальной зоны, при проведении ЭГДС выявляются характерные эндоскопические признаки НПВС-гастропатии: гиперемия, отек, подслизистые кровоизлияния (геморрагии), эрозии, что в 30–40% сопровождается симптомами НПВС-ассоциированной диспепсии [Насонова Е.Л. и др., 2000]. НПВС могут оказывать влияние на моторику ЖКТ, вызывая застой содержимого желудка и тем самым провоцируя рефлюкс [Пахомова И.Г., 2015].

Определенная роль в развитии ФР отводится наследственным факторам. Было показано, что у детей с ФР ЖКТ родители достоверно чаще страдают функциональными гастроинтестинальными нарушениями, чем родители детей без упомянутых нарушений, причем в значительной части случаев наблюдается совпадение вариантов ФР ЖКТ у детей и родителей [Buonavolonta R. et al., 2008].

Проведен ряд исследований по изучению роли полиморфизма некоторых генов в развитии ФД. Установлено, в частности, что в возникновении данного заболевания может иметь значение полиморфизм гена GN-β3. Риск развития диспепсии, особенно дискинетического варианта, у лиц с генотипом GN-β3 CC оказывается в 2 раза выше, чем у людей с генотипами TT или TC. Высказано предположение, что при наличии генотипа GN-β3 CC может нарушаться чувствительность рецепторов к нейротрансмиттерам, стимулирующим двигательную функцию желудка и замедляться его опорожнение [Holtmann G. , 2006].

В ряде исследований показаны генетически обусловленные особенности уровня ИЛ-10, что способно влиять на нервную чувствительность слизистой ЖКТ, ингибиторов обратного захвата серотонина, G-белка и $\alpha 2$ -адренорецепторов, которые могли бы способствовать формированию ФР ЖКТ [Holtmann G., 2004, Camilleri M., 2002, Gonsalkorale W. et al., 2003, Kim H. et al., 2004].

Имеются сообщения о возможной роли в развитии ФР полиморфизма генов интерлейкина-17F, катехол-О-метилтрансферазы и ряда других. Все изучаемые гены так или иначе связаны с взаимодействием органов пищеварения с нейрогуморальными регуляторными структурами, и их нарушения могут объяснять данную дисрегуляцию [Oshima T. et al., 2011].

В последние годы было предложено выделять вариант ФД, этиологически связанный с перенесенной пищевой токсикоинфекцией (ПТИ), так называемая «постинфекционная» ФД. Согласно результатам обследования 150 больных, перенесших острый инфекционный гастроэнтерит, постинфекционная ФД возникает у 20% пациентов [Sarnelli G., 2010, Mearin F., 2005]. Предполагается, что этот вариант протекает с нарушением аккомодации фундального отдела желудка, обусловленным дисфункцией NO-зависимых нейронов, а также с замедлением желудочного опорожнения [Corsetti M., 2002].

По результатам недавнего исследования у 19% детей с ФД выявлено инфицирование лямблиями [Вшивцева Н.Б., 2015]. Другое исследование показало формирование постинфекционной ФД после заражения лямблиями [Hanevik K., 2009]. Метаанализ 9 исследований (5755 пациентов) продемонстрировал повышенный риск развития ФД после перенесенного инфекционного гастроэнтерита (OR 2,18; 95% ДИ 1,70–2,81). При этом риск развития диспепсии снижается со временем, а также при документально подтвержденной инфекции [Pike B. et al., 2013].

Отечественные исследователи обнаружили в копрофильтратах у больных СРК, перенесших ранее острые кишечные инфекции (ОКИ), бактериальные

антигены, а при бактериологическом исследовании кала - дисбиоз различной степени тяжести в 78% случаев [Ручкина И.Н., 2003, Григорьев П.Я., 2000, Луцевич Т.С., 2004].

Talley N.J. выделяет постинфекционный СРК в особую клинко-патогенетическую форму [Talley N., 2002]. В доказательных исследованиях, выполненных на большом клиническом материале, показано, что перенесенная кишечная инфекция (*Salmonella*, *Shigella*, *Blastocystis hominis* и др.) спустя 6-12 мес. обуславливает развитие СРК у 27,3-37% обследованных, авторы пришли к выводу, что острая кишечная является достоверным фактором риска развития СРК [Mearin F. et al., 2005, Parry S. et al., 2005, Wang L. et al., 2004].

В последние годы показано, что после некоторых острых вирусных гастроэнтеритов, в частности вызванных норовирусами, может также возникать постинфекционный СРК [Zanini B., 2012]. Большое внимание уделяется сочетанию патологии верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта, все чаще обсуждается феномен так называемого «перекрестного синдрома», когда при обследовании диагностируются одновременно два и более функциональных заболевания [Ливзан М.А. и др., 2012]. У трети больных с ФД наблюдается гастроэзофагеальный рефлюкс, у 70% - нарушения нижнего пищеводного сфинктера. Признаки СРК отмечаются у 46% больных с ФД [Бельмер С.В., 2013]. Проведенным метаанализом установлено, что частота случаев СРК среди больных ФД составляет 37% (в то время как в общей популяции – 7%) [Бельмер С.В. и др., 2010, Ford A. et al., 2010].

У больных с СРК в сочетании с билиарной дисфункцией более выражен абдоминальный болевой синдром, выше частота и выраженность вегетативной дисфункции, уровня тревожности, биохимические показатели, характеризующие холестаза, более значительно снижено качество жизни [Осипенко М.Ф. и др., 2008].

Патогенез ФР ЖКТ необходимо рассматривать и в онтогенетическом аспекте [Мухина Ю.Г. и др., 2003]. Двигательные и сенсорные нарушения могут быть

следствием перинатальной патологии центральной нервной системы (ПП ЦНС), воздействие стрессорных факторов на пластичный мозг плода и новорожденного ребенка в этих случаях приводит к длительному закреплению и реализации впоследствии возрастные периоды реакций со стороны ЖКТ в форме ФР. Психотравмирующие и стрессовые ситуации чаще реализуются в виде патологии у детей, имеющих неблагоприятный перинатальный анамнез, прием лекарственных средств в неонатальный период, вегетативные дисфункции, аллергию [Рыкова С.М. и др.,2003].

Известно, что на первом году жизни от 40% до 85% детей имеют перинатальные поражения ЦНС, после года они сохраняются в виде резидуальных синдромов [Батуев А.С. и др., 2000, Барашнев Ю.И., 2005]. Последствия перинатального поражения ЦНС, например, в виде синдрома дефицита внимания с гиперактивностью выявляются у 25% дошкольников [Рунова О.С., 2010].

У таких детей отмечается раннее формирование хронической патологии, показано, что у 85% детей, имеющих неврологическую патологию в раннем возрасте, в дальнейшем выявляются соматические заболевания. С другой стороны, у 56% детей с соматическими заболеваниями отмечается неврологическая симптоматика, сочетание неврологической и соматической патологии встречается у 71% детей [Рунова О.С., 2010].

К завершению начальной школы более, половины детей имеют последствия перинатального поражения ЦНС в виде синдрома дефицита внимания, синдрома вегетативной дистонии, гипертензивного синдрома, неврозоподобных состояний [Спивак03, Чиненова01]. Половина этих детей являются длительно и часто болеющими, у них чаще затруднена социальная адаптация, они хуже учатся, около половины этих детей имеет негативный социальный статус, а число детей с позитивным социальным статусом на 20% меньше по сравнению со здоровыми детьми [Рунова О.С., 2010].

Частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) приводят к изменению иммунного реагирования организма на фоне неблагоприятных ante- и перинатальных факторов, большого числа контактов с потенциальными возбудителями в начале посещения детских дошкольных учреждений, широких контактов внутри семьи и с окружающими, а также предрасположенность к Th2-типу иммунного ответа (аллергии) и длительно текущему воспалительному процессу. Антибактериальные средства, используемые в качестве этиотропной терапии, отрицательно влияют на состояние кишечной флоры: развивается синдром диспепсии и антибиотик-ассоциированной диареи. Кишечный дисбиоз негативно влияет на гомеостаз, приводит к значительным сдвигам в функциональной активности различных органов и систем [Сурков А.Н., 2013].

В настоящее время эпидемиологические исследования не позволяют достоверно устанавливать связь между инфекцией *H. pylori* и ФД. Возможно, она и имеется, только не во всей популяции пациентов с данной патологией. В недавно завершеном крупном исследовании Y.J. Fang и соавт. (2014) было показано, что инфекция *H. pylori* достоверно чаще ассоциирована с пост-прандиальным синдромом (ПДС) (ОШ=1,86, 99% ДИ 1,01–3,45) по сравнению с синдромом эпигастральной боли (ОШ=1,43, 99% ДИ – 0,72–2,84). При этом частота выявления наиболее вирулентных штаммов (*CagA+*) при ПДС также достоверно выше, составляя 98,4% [Fang Y. et al., 2014].

Персистенция *H. pylori* стимулирует продукцию гастрина и уменьшает синтез соматостатина, реализуя повышение секреции соляной кислоты. Помимо этого инфекция изменяет продукцию грелина, который участвует в секреции кислоты, синтезе ощущений голода и регуляции желудочно-кишечной перистальтики [Paoluzi O. et al., 2014]. Обращает на себя внимание, что эти изменения секреции соляной кислоты нормализуются через 6–12 месяцев после успешной эрадикации *H. Pylori* [Suzuki H. et al., 2013]. *H. pylori* может замедлять эвакуаторную функцию желудка за счет инактивации III фазы мигрирующего моторного комплекса

(циклическая, стереотипно повторяющаяся сократительная активность желудка в межпищеварительный период), при этом эрадикация микроорганизма приводит к нормализации сократительной активности желудка[Zullo A. et al., 2014].

Saito Y. et al., 2011 изучали влияние длительного воздействия *H. pylori* на опорожнение желудка и показали увеличение толщины мышечного слоя желудка, что приводит к ускоренному его опорожнению [Saito Y. et al., 2011]. Liebrechts T. и соавт., 2011 установили, что повышенный уровень цитокинов связан с более высокой интенсивностью боли, отрыжкой, тошнотой и рвотой, но не с чувством быстрого насыщения у пациентов с постинфекционной диспепсией [Liebrechts T., 2011].

Обнаружена определенная связь ФД с рядом других факторов, таких как образ жизни, экологические, диетические и некоторые другие. Имеются также данные о роли мелатонина и нейронных аутоантител в патогенезе симптомов диспепсии, но их актуальность предстоит доказать [Chojnacki C. et al., 2011, Pittock S. et al., 2011].

Zeng F. и соавт. продемонстрировано, что у пациентов с ФД церебральный метаболизм углеводов значительно отличается от аналогичных показателей здоровых людей. При этом ключевыми структурами мозга, которые определяют тяжесть симптомов ФД являются anterior cingulate cortex, middle cingulate cortex, bilateral insula, cerebellum, thalamus, исследование выявило наличие церебральных морфометрических изменений во время еды у пациентов с ФД, а также влияние различных психологических факторов на региональные структуры мозга [Zeng F. et al., 2011].

Еще более интересно, что микробиота контролирует эмоции и стрессовые ситуации [Diaz Heijtz R. et al., 2011]. В моделях на животных показано влияние микробиоты на сигнальные процессы в ЦНС и аффективное поведение. В отсутствие нормальной микробиоты нарушается обмен серотонина в ЦНС, и это может носить необратимый характер[Cryan J. et al., 2012].

В ряде работ подчеркивается наличие ассоциации между длительным приемом ингибиторов протонной помпы (ИПП) и развитием СРК, основным патогенетическим моментом которого выступает синдром избыточного бактериального роста в кишечнике [Spiegel B. et al., 2008]. В связи с этим возникает определенная опасность развития дисбиоза кишечника, усиливающаяся при одновременном приеме с НПВС [Wallace J. et al., 2011].

Одним из наиболее распространенных синдромов среди детского возраста является поражение ЖКТ с ваготонической направленностью. К клиническим критериям, которые позволяют судить о преобладании парасимпатической регуляции ЖКТ, относятся усиленное слюноотделение, симптомы повышенной кислотности желудочного сока, избыточная перистальтика кишечника и склонность к поносам, тошнота, приступообразные боли в животе. Признаками симпатикотонии считаются сухость во рту, ноющие боли в животе и атонические запоры. Интегрированный анализ признаков позволяет получить представление о вегетативных взаимоотношениях в системе ЖКТ [Вейн А.М., 2000, Лазебник Л.Б., 2011].

Для функциональных болей характерно отсутствие прогрессирования, меняющийся характер боли, высокая шкала самооценки боли, многочисленные внеабдоминальные жалобы, завышенные требования родителей, проблемы в семье и школе [Корниенко Е.А. и др., 2009]. В недавнем исследовании доказана связь между рецидивирующими АБ с одной стороны и головной болью, болью в спине, головокружениями с другой стороны [Терещенко С.Ю. и др., 2014].

Многие дети с функциональными болями в животе также имеют внежелудочно-кишечные и психологические симптомы, такие как депрессия, и не ясно, будет ли это влиять на их состояние несколько лет спустя. Sara Horst с коллегами изучили, приводят ли детские функциональные абдоминальные боли к развитию функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ), таких как синдром раздраженного кишечника (СРК), в зрелом возрасте. Они

проанализировали истории болезней 392 детей (8-16 лет), обращавшихся в узкоспециализированные клиники из-за периодических болей в животе, и оценили вклад желудочно-кишечных симптомов, вне-желудочно-кишечных соматических симптомов и депрессивных симптомов в развитие ФР ЖКТ через 5-15 лет. Исследователи обнаружили, что в среднем через 9 лет, 41% из них соответствовали критериям ФД или СРК [Horst S. et al., 2014].

Все формы ФР ЖКТ относятся к психосоматическим или биосоциальным заболеваниям. Форма расстройства, по-видимому, зависит от наличия в отделах пищеварительного тракта воспалительных или секреторных изменений, отягощенной наследственности. В развитии расстройств существенную роль играют факторы риска образа жизни и среды обитания. Социальная обусловленность ФР ЖКТ подтверждается многочисленными исследованиями [Мейзеров Е.Е., 2002].

Социально-средовые факторы не определяют непосредственно развитие ФР ЖКТ, но у лиц, имеющих психологические особенности, акцентуированные черты характера, астенические состояния, связанные в том числе с перенесенными инфекционными заболеваниями, обычные по силе факторы среды могут не только вызвать развитие ФР, но и модулировать их течение, программировать психосоциальные последствия в виде ограничения повседневных функций, снижения жизненной активности, коммуникабельности, успеваемости, то есть качества жизни [Антропов Ю.Ф., 2014].

Важно отметить, что у больных ФД в значительной степени снижается качество жизни как в связи с болями в животе и другими симптомами заболевания, так и с невозможностью употреблять определенные продукты и напитки, а также с вытекающими из-за болезни проблемами социального характера. Причем степень снижения качества жизни у этих пациентов сопоставима с таковой при органической патологии верхних отделов

пищеварительного тракта или даже при таких заболеваниях, как бронхиальная астма или воспалительные заболевания кишечника [Welen K., 2008, Lix L., 2008].

Одним из периодов выраженного напряжения организма является адаптация детей к условиям ясли-сада. Нарушения приспособительных реакций ребенка на этом этапе относят к факторам риска формирования в дальнейшем неблагоприятного варианта адаптации к процессу обучения в школе. Поэтому, представляет большой интерес установление характера ее течения у воспитанников, первый год посещающих детское дошкольное учреждение (ДДУ), что может вызвать необходимость оптимизации лечебно-профилактических мероприятий [Авдеева Н.В., 2009].

Важной причиной возникновения заболевания является нарушение нервной регуляции, которое возникает вследствие стресса. Для детей младшего школьного возраста таким стрессовым фактором может быть изменение привычного уклада жизни, поступление в школу или другое детское учреждение, изменение условий жизни, питания [Пахомовская Н.Л. и др., 2013].

Так, медицинское обследование школьников младших классов с психосоматическими расстройствами позволило установить у них не только трудности в усвоении учебного материала и неумение работать, но и снижение мотивационной стороны познавательной деятельности на фоне высокого уровня тревоги и других эмоциональных состояний, связанных с семейным или школьным стрессом, вплоть до отрицательного отношения к учебе, учителям и стремления оставить школу [Березанцев А.Ю. и др., 2012].

Различные трудности в обучении отмечают у 15-40% школьников с патологией ЖКТ [Дубровинская Н.В. и др., 2000]. Именно в эти возрастные периоды педиатр должен быть предельно внимательным в отношении ранней диагностики и коррекции нарушений со стороны пищеварительного тракта [Юхименко Ж.В., 2010].

Из-за воздействия неблагоприятных психосоциальных факторов у детей формируются отрицательные эмоции и фрустрация. Накапливаясь, они приводят к повышению тревожности, замкнутости, напряженности, чувству вины, формированию невротических нарушений [Кулаков С.А., 2005]. Именно для детского и подросткового возраста особенно характерна соматизация, под этим термином понимают «трансформацию психологического напряжения в физический дискомфорт, недомогание или заболевание» [Блейхер В.М., 1996].

Нервно-психическое напряжение является одним из ведущих факторов, провоцирующих психосоматические заболевания ЖКТ. Нахождение больных детей и подростков в условиях хронического стресса, невозможность четко дифференцировать и высказать свои эмоции приводят к тому, что усиливается психосоматический компонент заболевания [Билецкая М.П. и др., 2007].

Роль семьи и детско-родительских отношений при гастроэнтерологических расстройствах у детей нередко рассматривается в последние десятилетия [Билецкая М.П., 2012]. Так как семья — основная среда, в которой происходит развитие детского индивидуума, то формирование индивидуальных психологических защит, психологических особенностей личности напрямую зависит от степени детско-родительской привязанности, от внутрисемейного климата и от усвоения детьми родительского стиля поведения [Эйдемиллер Э.Г. и др., 2003].

Психическое здоровье ребенка закладывается вовремя внутриутробного развития и в раннем детском возрасте, а формирование его происходит в семье, и именно семейные факторы (ее состав, жизненный уклад, стили родительского воспитания) оказывают решающее воздействие на становление склада личности психологические характеристики индивида. Нерезкие психические отклонения, компенсированные в семейной среде, проявляются с очевидностью для окружающих, как правило, только в первых классах школы, когда на психику ребенка возлагается повышенная нагрузка в связи с необходимостью осваивать

учебный курс, регулярно посещать школу, приспосабливаться к требованиям учителей и к детскому коллективу [Березанцев А.Ю. и др., 2012].

Эпидемиологическими исследованиями выявлено, что в неполных семьях дети часто считают, что их наказывают, ругают за невыполнение ими своих обязанностей; что конфликты с родителями длятся недолго (в течение нескольких минут), ссоры завершатся прояснением причин и разрешением конфликта, особенно при конфликтах с матерями. Конфликты в полных семьях случаются из-за непонимания родителями своих детей и плохих оценок в школе. Родители в ссоре с ними ведут себя агрессивно; сами дети, как правило, делают требуемое от них родителями, особенно если на этом настаивают матери. Ссоры с отцами в полных семьях длятся дольше (до нескольких дней), чем в неполных; в конце ссор проясненными оказываются их причины лишь в том случае, если конфликты были с отцами. Ссоры с матерями чаще всего остаются незавершенными, их причины не проясненными, возможно, потому, что они длятся лишь несколько минут [Ташева А.И. и др., 2012].

В недавнем исследовании было выявлено, что на формирование самооценки ребёнка в семье оказывает влияние тип оценочных отношений, а также структурный состав семьи. Непротиворечивый тип оценочных отношений способствует формированию адекватной самооценки ребенка. У детей с ФД, воспитывающихся в полных семьях, преобладает оптимально адекватный тип самооценки по сравнению с детьми с ФД из неполных семей, где достоверно чаще встречается тип самооценки, характеризующийся отсутствием психологической защиты [Фетисова А.С. и др., 2015].

В связи с этим активно разрабатывается проблема психологического статуса у детей с различной кишечной патологией на основе использования различных опросников, что явно недостаточно для полноценного определения личностных особенностей, с указанием на его изменение вследствие хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта [Ахмедова И.М. и др., 2009].

У младших школьников, страдающих ФР ЖКТ, с помощью детского варианта опросника Кеттелла выявляются напряженность, раздражительность, тревожность и озабоченность, робость, застенчивость, напористость, наличие агрессии, недобросовестность, пренебрежение своими обязанностями [Миклашевич И.А. и др., 2008]. Предшкольный возраст рассматривается как наиболее чувствительный в плане развития первых симптомов и нарушений функционирования желудочно-кишечного тракта [Авдеева Н.В., 2009, Алёхин А.Н. и др., 2009].

Педиатры в своей работе чаще применяют симптоматический подход, стараясь устранить непосредственные проявления, но не причины гастроэнтерологических расстройств. Во многих случаях ими не принимаются во внимание неврологические, психологические и поведенческие аспекты, которые чаще всего являются основой ФР ЖКТ, что приводит к выработке стереотипа «гастроэнтерологического больного» [Антропов Ю.Ф. и др., 2014].

Следовательно, психические, социальные и биологические факторы у дошкольников и подростков различаются, поэтому требуется дополнительная возрастная дифференциация критериев и факторов риска ФР ЖКТ.

1.3. Мукозальный гомеостаз: структура, функции, изменения при заболеваниях ЖКТ

В рамках биопсихосоциальной модели ФР значительная роль отводится изменениям микробиоты и СО ЖКТ. Защитные механизмы СО включают в себя много факторов и являются продуктом совместной деятельности макроорганизма и микрофлоры. Адгезированные колонии микроорганизмов на кишечной стенке образуют микробно-тканевый комплекс, включающий микроколонии бактерий, продуцируемые ими метаболиты, муцин, гликокаликс, эпителиальные клетки и клетки стромы слизистой оболочки, в пределах которого происходит

постоянный обмен генетическим материалом, сигнальными и регуляторными молекулами, метаболитами [Ткаченко Е.И. и др., 2007].

Однако, микробно-тканевой комплекс не только обеспечивает защиту слизистой от патогенных микроорганизмов, но и поддерживает определенный уровень воспалительного потенциала. Воспаление низкого уровня («low-grade mucosal inflammation») является физиологическим для СО ЖКТ [Vanheel H, 2013]. Тучные клетки непосредственно взаимодействуют с нервными окончаниями, а их медиаторы (гистамин, триптаза, химаза, простагландины) могут оказывать влияние на моторику и проницаемость СО ЖКТ. Причем, увеличение количества тучных клеток у больных с СРК выявлено во многих исследованиях [Lee H. et al., 2013].

Данные о роли хронического воспаления легкой степени подтверждаются повышением уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β (ИЛ-1), а также развитием при ФР лимфоплазмоцитарной инфильтрации с повышением CD3+ лимфоцитов в собственной пластинке СО толстой кишки [Маев И.В., 2007, Collins S., 1996, Баранская Е.К., 2000, Longstreth G. et al., 2005, Kim H. et al., 2004, Locke G. et al., 2000]. Воспалительный процесс относится к адаптивным и индуктивным процессам, зависящим от суммы клеточных и гуморальных факторов, образование которых требует активной работы клеток, проявляющейся в синтезе молекул, направленных на возбуждение, развитие и купирование воспалительной реакции [Маянский А.Н. и др., 2007].

Принципиально новым в определении ФР является термин «мукозальный гомеостаз», под которым понимается способность СО обеспечивать свою стабильность, в основе чего лежит структурно-функциональный комплекс, включающий эпителиоциты, в том числе секреторные и иммунокомпетентные клетки, миоциты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания и сплетения ЭНС, слизь, пристеночную микрофлору [Бельмер С.В. и др., 2016].

Мукозальный иммунитет является сложной системой, включающей доиммунные механизмы защиты, а также структурированную и диффузную лимфоидную ткань, клетки эпителия, дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы [Хорошилова Н.В. 2003]. Мукозальные эпителиоциты обладают значительным эффекторным потенциалом в реакциях воспаления и иммунитета, реализуя его в ответ на стимулирующее воздействие экзогенной (микроорганизмы, аллергены, поллютанты) и эндогенной (цитокины и др.) природы. Список цитокинов, секретируемых этими клетками, включает ИЛ 1 α , 1 β , 6, 7, 10, 15, ИЛ-1, ФНО- α (фактор некроза опухоли- α), трансформирующий фактор роста и хемокины [Маянский А.Н., 2004].

При активации мукозальные эпителиоциты усиливают секрецию цитокинов, эйкозаноидов (аукоидов), оксида азота, эндотелинов, дифенсинов, ингибиторов провоспалительных агентов, молекул главного комплекса гистосовместимости и межклеточных взаимодействий [Berkes J. et al., 2003]. Значительная доля иммунцитов находится на СО кишечника и связана с симбиотическими бактериями, которые обеспечивают важные модулирующие воздействия на иммунную систему [Williams A. et al., 2006].

Одним из важных факторов, влияющих на мукозальный иммунитет, являются микроорганизмы, населяющие СО [Blum S., 2003]. В многочисленных работах показано, что пробиотические микроорганизмы подавляют воспалительные реакции, стимулируют регуляторные Т-клетки, изменяют соотношение ИЛ10/ИЛ12, подавляют секрецию TNF [McCarthy J., 2000, Zoumpoulou G., 2008, Lamine F. et al., 2004].

Слизь – важнейший компонент мукозального гомеостаза, основным структурно-функциональным компонентом которого являются гликопротеиды (муцины), придающие слизи уникальные и разнообразные видоспецифические свойства. Слизь является первым барьером для патогенов, осуществляет функции селективной проницаемости по отношению к бактериям, иммуноглобулинам,

другим сложным молекулам; при заболеваниях структура слизи изменяется, что может иметь драматические последствия для всего организма [Железная Л.А., 1998].

В последнее время приобретает особую актуальность изучение цитокинов в иммунопатогенезе многих заболеваний, которые являются важнейшими медиаторами воспалительного ответа, мощными иммунорегуляторными, про- и противовоспалительными агентами [Таджиханова Д.П., 2010, Борщикова Т.И., 2011]. Они синтезируются клетками различных тканей человека в ответ на экзогенные стимулы, такие как патоген-ассоциированные молекулярные структуры (паттерны) практически всех типов микроорганизмов, химические и физические повреждающие факторы, а также при воздействии ряда эндогенных молекул, концентрация которых возрастает при развитии многих заболеваний [Medzhitov R., 1997, Matzinger P., 2002].

Одним из важнейших событий в реализации клеточного ответа на молекулярные структуры патогенов является синтез одновременно нескольких семейств цитокинов, среди которых главными в развитии воспаления служат провоспалительные цитокины, в частности цитокины семейства ИЛ-1 [Симбирцев А.С., 2013].

Именно их экспрессия, активный синтез и секреция определяют ход дальнейших событий в развитии воспалительной реакции, активации каскада синтеза других цитокинов и медиаторов иммунитета, стимуляции функций антигенпредставляющих клеток и лимфоцитов, нужных для взаимодействия механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, а также для вовлечения других систем в организацию комплекса защитных реакций в полном объеме [Симбирцев А.С., 2013].

Нарушение активности цитокинов, с одной стороны, вызывает неадекватную активацию иммунной системы: усиление апоптоза иммунных клеток с их последующей элиминацией, а, с другой, - дисбаланс между процессами

программированной гибели желудочных эпителиоцитов и их пролиферацией [Suares G., 2006, Васильев Ю.В. и др., 2006, Хомерики С.Г., 2006].

ИЛ-1 вместе с другими цитокинами стимулирует развитие целого комплекса защитных реакций организма, направленных на ограничение распространения инфекции, элиминацию внедрившихся микроорганизмов и восстановление целостности поврежденных тканей. При остром воспалении быстрое, но кратковременное увеличение его синтеза критически необходимо для развития всего комплекса защитных реакций для удаления патогена. Но следует помнить, что механизм действия ИЛ-1 связан с развитием тканевого воспаления, и хроническое превышение его физиологического уровня может привести к патологическим изменениям в тканях [Dinarello C., 2009].

Важным информативным показателем состояния иммунной системы новорожденного ребенка в раннем периоде адаптации является уровень продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α . Увеличение их концентрации является диагностическим признаком нарушения состояния иммунной системы и свидетельствует об участии данных иммуоцитокинов в генезе нарушений адаптации [Салихова К.Ш. и др., 2015].

Цитокины - иммунорегуляторные пептиды, эндогенные полипептидные и белковые медиаторы межклеточного взаимодействия, регулирующие эмбриональное развитие, некоторые нормальные физиологические функции организма, защитные реакции при внедрении патогенов и развитии опухолей, а также формирование аллергических, аутоиммунных и иных иммунопатологических процессов и восстановление поврежденных тканей [Хаитов Р.М. и др., 2009].

В развитии любого воспалительного процесса, а также в его исходе главную роль играет равновесие продукции, экспрессии и ингибиции синтеза белков семейства ИЛ-1. ИЛ-1 является провоспалительным цитокином, стимулирующим локальный и системный иммунный ответ. Он представляет собой систему из

трех молекул: ИЛ 1 α , ИЛ 1 β , ИЛ 1Ra (рецепторный антагонист ИЛ 1) и двух рецепторов: ИЛ 1RI и ИЛ 1RII [Ильина А.Е. и др., 2011]. Провоспалительные цитокины ответственны за последовательность развития адекватного иммунного ответа на внедрение патогена и в последующем за его локализацию и удаление [Железникова Г.Ф., 2009, Миниахметова Р.Р. и др., 2010].

ИЛ 1 β – многофункциональный цитокин с широким спектром действия, играющий ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, один из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов [Gabay С., 2010, Miller L. et al., 2006].

ИЛ-1 β — сильнейший ингибитор секреции соляной кислоты [Tkach S., 2009, Fox J. et al., 2007]. McColl К.Е. и соавторами было показано, что если в желудке развивается выраженное воспаление, то способность париетальных клеток отвечать на гипергастринемию продукцией уменьшается. Данные изменения могут быть следствием функционального ингибирования париетальных клеток *Helicobacter pylori* и/или провоспалительными цитокинами, в большей степени — ИЛ-1 β [McColl К. et al., 2000].

Способность ИЛ-1 β угнетать желудочное кислотообразование реализуется как напрямую, через воздействие на рецепторы париетальных клеток, так и опосредованно, через стимуляцию синтеза простагландина E2, являющегося сильным ингибитором секреции соляной кислоты, и через активацию рецепторов в центральной нервной системе, расположенных в передней гипоталамической области в паравентрикулярном ядре [Маев И.В. и др., 2008, Saperas E. et al., 1993].

Однако в последние годы установлено, что у больных ФД Н. *pylori*-инфекция способна ингибировать моторику желудка и ДПК путем активации синтеза ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α) [Bayraktaroglu T., 2004, Vilaichone R. 2005]. По данным исследований концентрация

провоспалительных цитокинов в сыворотке крови выше у лиц с ФД, имеющих *Н. pylori*-инфекцию, чем при НР-негативной диспепсии [Бабаева А.Р. и др., 2011].

Установлено, что при инфицировании организма активируется сериновая протеаза — каспаза-1, необходимая для превращения неактивных белковых молекул про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18 в активные цитокины, участвующие в формировании патоген-специфического иммунного ответа [Hitzler I. et al., 2012]. При хронических рецидивирующих заболеваниях органов пищеварения на ранних сроках обострения часто наблюдается повышение концентрации ИЛ-1 β [Царегородцева Т.М. и др., 2003]. Содержание ИЛ-1 β в желудочном соке у больных отражает наличие воспаления в слизистой оболочке желудка и не зависит от его распространенности, выраженности и активности [Галова Е.А. и др., 2010].

А.В. Кононовым и соавторами установлена зависимость морфологических особенностей слизистой оболочки желудка от полиморфизма генов цитокинов. Зарегистрирована ассоциация аллели Т локуса 511С гена ИЛ-1 β с более выраженным воспалением слизистой желудка [Кононов А.В. и др., 2010]. До выявления ассоциаций повышенной выработки ИЛ-1 с определенными аллелями было известно, что у ряда обследуемых обнаруживается более высокий уровень ИЛ-1. Доказано, что интенсивность и продолжительность воспалительного процесса у разных лиц может различаться. У одних пациентов он протекает агрессивно, с высокими значениями лихорадки, у других, напротив, хронически, не сопровождаясь системными изменениями [Громова А.Ю. и др., 2005].

Вместе с тем, мы не нашли в доступной литературе данные об особенностях содержания цитокинов в пищеварительных секретах при ФР ЖКТ при различной продолжительности расстройств. Не изучена его взаимосвязь с характером поражения СО ЖКТ, показателями местной иммунологической защиты. Однако, литературные данные, посвященные роли противовоспалительных цитокинов при

гастродуоденальной патологии у детей, единичны и касаются, как правило, их определения в сыворотке крови [Щербак В.А. и др., 2005].

Можно полагать, что оценка изменения цитокинового профиля пищеварительных секретов непосредственно в очаге воспаления во взаимосвязи с особенностями клинического течения ФР ЖКТ, морфофункциональных изменениях СО, ведущих этиологических факторов в значительно большей степени, чем в крови будет отражать характер, выраженность воспаления, ориентировать в отношении типа иммунопатологической реакции и уровня местной защиты.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных детей

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 детей не менее 2 месяцев. Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России (протокол № 164 от 21.10.2015).

В процессе клинико-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 детей: 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. В этих группах нами оценивались возрастные особенности семиотики и факторов риска ФР ЖКТ.

Критериями отбора в группу сравнения в основные группы являлось наличие клинических и анамнестических данных за ФР ЖКТ в соответствии Римскими критериями, 2006, отсутствие признаков органической патологии пищеварительной системы.

Кроме этого, нами были сформированы аналогичные по возрасту группы сравнения в количестве 32-34 ребенка каждая общей численностью 166 детей. Группу сравнения составили дети в количестве 166 человек, сопоставимые по

возрасту и гендерному составу с детьми наблюдаемых групп. Критериями отбора в группу сравнения служили отсутствие болевого синдрома и указаний на патологию ЖКТ на момент включения в исследования и в анамнезе.

Все дети основной группы и группы сравнения были I или II групп здоровья, группы сопоставимы по гендерному составу. (Таб. 1)

Таблица 1

Распределение детей в сравниваемых группах по возрасту и полу

Возрастная группа	Основная группа (n=346)				Группа сравнения (n=166)			
	М		Д		М		Д	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
От 1 до 3 лет	28	20,0	38	18,4	17	19,8	14	17,5
От 4 до 6 лет	32	22,8	47	22,8	17	19,8	16	20,0
От 7 до 10 лет	23	16,5	49	23,8	16	18,6	16	20,0
От 11 до 14 лет	34	24,2	27	13,1	13	15,1	18	22,5
От 15 до 17 лет	23	16,5	45	21,9	16	20,0	23	26,7
Итого	140	100,0	206	100,0	79	100,0	87	100,0

На первичном приеме всем детям был проведен клинический осмотр, сбор анамнеза, интервьюирование согласно разработанной нами анкете (Приложение 1,2), психологическое тестирование, назначено скринирующее лабораторное обследование, в случае наличия «симптомов тревоги» - инструментальное исследование ЭГДС и ультразвуковое исследование (УЗИ). В ходе исследования

нами проводилось изучение медицинской документации пациентов: истории развития ребёнка (ф. 112-у), школьной медицинской карты (ф.026-у).

Для определения особенностей содержания ИЛ-1 в желудочной слизи при диспепсии и его динамики в зависимости от продолжительности расстройства, у части детей основной группы и группы сравнения, с информированного согласия родителей была проведена ЭГДС, в ходе которой осуществлялся забор желудочного сока.

2.2. Клинико-anamнестическое и лабораторно-инструментальное обследование детей с синдромом диспепсии

Стандартное обследование детей с синдромом диспепсии (СД) включало сбор жалоб и анамнеза, целенаправленный клинический осмотр, скринирующие лабораторные тесты, инструментальные исследования (УЗИ, ЭГДС) по показаниям.

Диагностика ФР ЖКТ проводилась с соблюдением принципа этапности [Печкуров Д.В., 2011]. Целью первого этапа является исключение органической патологии, так как общепризнано, что диагноз ФР может быть выставлен только после исключения органической патологии. Для этого на этапе первичного консультативного приема в большинстве случаев достаточно при сборе жалоб и осмотре исключить наличие симптомов тревоги. К симптомам тревоги относят потерю веса, сильные и не купирующиеся боли, признаки кровотечения, интоксикация, повышение температуры, воспалительные изменения в анализе крови [American Psychiatric Ass. 1994, Di Lorenzo C. et al., 2005]. В случае наличия у ребенка «симптома тревоги», ему в срочном порядке проводилось полное гастроэнтерологическое обследование, включая инвазивные методы.

На втором этапе уточнялась форма ФР ЖКТ в соответствии с Римской классификацией, 2006. К числу ФР ЖКТ, протекающих с АБ у детей и подростков (раздел Н) относятся следующие формы:

Н2а. Функциональная диспепсия.

Н2b. Синдром раздраженного кишечника.

Н2с. Абдоминальная мигрень.

Н2d. Функциональная абдоминальная боль у детей:

Кроме этого, Римскими критериями выделяется билиарная дисфункция (раздел Е).

Е1. Функциональное расстройство ЖП.

Е2. Функциональное расстройство сфинктера Одди.

Е3. Функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди.

Диагноз отдельных форм ФР ЖКТ основывался на соответствующих критериях, описанных в Римской Классификации. Патогномоничными критериями ФД являются ранние боли, быстрое насыщение, дискомфорт в эпигастрии и околопупочной области (ОПО) ближе к средней линии живота, синдрома раздраженного кишечника - боль в животе, которая ассоциируется с дефекациями, предшествует им, ослабляется или исчезает после дефекации, билиарной дисфункции - боль в правом (по панкреатическому типу в левом) подреберье после приема жирной пищи, продолжительностью до 30 минут.

Диагностическими критериями ФАБ являются эпизодические или непрерывные боли в животе при отсутствии симптомов других ФР ЖКТ. Абдоминальная мигрень относится к достаточно редким формам ФР ЖКТ и характеризуется пароксизмальными эпизодами интенсивной боли в области пупка продолжительностью не менее 1 часа, сопровождающимися двумя или более из следующих компонентов: анорексия, тошнота, рвота, головная боль, светобоязнь, бледность. По согласительному документу Педиатрического

комитета WGO, 2006 продолжительность ФР ЖКТ у детей и подростков должна составлять не менее 2 месяцев [Rasquin A. et al., 2006].

На третьем этапе проводилась этиологическая диагностика ФР ЖКТ. С этой целью нами проводился социологический опрос, психологическое тестирование, назначались анализы крови и кала на хронические инфекции и инвазии ЖКТ. Лабораторное обследование включало в себя анализ кала на яйца гельминтов, цисты лямблий, иммуноферментный анализ (ИФА) крови на антитела к антигенам *H.pylori*, к гельминтам.

Изучение распространенности и структуры невротических нарушений у детей с ФР ЖКТ проведено с использованием авторского опросника по методике Г.Н. Носачева и соавторами «Способ скрининг-диагностики психического напряжения и невротических тенденций у детей и подростков», который заполнялся пациентом совместно с родителями, за каждый утвердительный ответ начисляется один балл. Сумма баллов по каждой из шкал не превышает 5 и отражает степень выраженности общесоматических симптомов, астенизации, расстройств сна, нарушений аппетита, проявлений депрессивного спектра, повышенной тревожности, фобий, патологических привычных действий, экстрапунитивной агрессии. Высокие значения по 1-4 шкалам указывают на целесообразность консультации ребенка детским неврологом или психотерапевтом, а по 5-9 шкалам – на необходимость консультации психотерапевта или детского психиатра (Приложение 3).

Части детей была проведена ЭГДС гастрофиброскопом "Фуджинон", которая позволила последовательно в течение одной процедуры осмотреть пищевод, желудок и ДПК и при необходимости прицельно произвести биопсию СО этих органов для морфологического изучения. Для описания изменений СО желудка и ДПК использовалась минимальная стандартная терминология эндоскопии пищеварительной системы (МСТ). Изменения описывались предложенными авторами термины: отек, эритема, застойная (отечная) СО,

ранимая, геморрагическая, эрозии, изъязвления. При эндоскопии выделяли следующие категории эндоскопических заключений: эритематозная, эрозивная, гипертрофическая, геморрагическая гастропатии, язва желудка, язва ДПК, эритематозная дуоденопатия [Фёдоров Е.Д., РОЭПС, 1999].

Морфологическое состояние СОЖ и ДПК оценивалось согласно критериям эндоскопического раздела "Сиднейской классификации" с учетом ее модификации в 1996 году. Авторами предложена визуально-аналоговая шкала для оценки морфологических изменений. В данной шкале указаны эталоны полуколичественной оценки морфологических изменений, в связи с чем значительно уменьшается влияние субъективного фактора на оценку степени выраженности того или иного признака [Аруин Л.И. и др., 1998].

Забор биоптата был произведен из антрального отдела желудка биопсионными щипцами во время ЭГДС. Из биоптата готовили мазок - отпечаток слизистой оболочки желудка, который высушивали на воздухе, а затем окрашивали по Гимзе (стандартная методика). Наличие инфицирования хеликобактериями подтверждалось морфологическим методом — путем бактериоскопии при гистологическом исследовании СО желудка.

2.3. Определение интерлейкина-1 в желудочной слизи

Исследование проводилось на базе Института экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (директор – д.м.н., профессор Л.Т. Волова).

Обследованным 92 детям (69 с ФР ЖКТ и 23 условно-здоровых) проведено исследование содержания провоспалительного интерлейкина-1 (ИЛ-1) в желудочной слизи. Для проведения специальных методов исследования производился забор желудочного сока в процессе стандартного обследования больных с гастродуоденальной патологией методом ЭГДС. Хранение желудочного сока осуществлялось при температуре минус 20 С. Перед

проведением специальных методов исследования биоматериал подвергался центрифугированию при 3000 оборотах в течение 20 минут. Исследованию подлежала осадочная часть. Для количественного определения в желудочном соке ИЛ-1 были использованы наборы реагентов методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Вектор Бест» (г. Новосибирск), результаты выражали в пг/мл.

Постановку реакции проводили согласно прилагаемой инструкции с обязательным контролем стандартных позитивных и негативных сывороток, входящих в состав тест систем. Принцип определения цитокинов в данных наборах основан на использовании твердофазного иммуноферментного метода с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. При этом один тип моноклональных антител иммобилизован на внутренних поверхностях ячеек планшета для микротитрования (96 ячеек), другой тип моноклональных антител к независимому эпитопу молекулы цитокина находится в наборе в виде конъюгата с биотином. Индикаторным компонентом является конъюгат пероксидазы хрена со стрептовидином, имеющим очень высокое сродство к биотину. Данный факт позволял в ходе исследования производить одновременное внесение в ячейки микропланшета определяемого образца и конъюгата антител с биотином. Для определения концентрации каждого цитокина использовалось по 200 мкл желудочного сока. После инкубации и промывки в ячейки вносился раствор субстрата с красителем и измерялась активность связанной пероксидазы с использованием автоматического фотометра для микропланшетов при длине волны 450 нм. Результаты ИФА оценивали на спектрофотометре с вертикальным лучом «Униплан-2000» при длине волны 450 нм с их ранжированием в строгом соответствии с рекомендациями, указанными в инструкции. Расчет содержания цитокинов осуществлялся по калибровочной кривой, построенной по результатам фотометрирования стандартных образцов «оптическая плотность/концентрация».

2.4. Математические и статистические методы исследования

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6» и «Microsoft Excel 2010». Критическое значение уровня значимости принимали $p=0,05$. Дизайн и метод организации исследования проводили с учетом требований современной доказательной медицины [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012].

В исследовании применяли простой случайный отбор, когда из всей генеральной совокупности случайным образом формируется выборка. Для вычисления объема выборки n при оценке размера долей использовали формулу (1):

$$n = \frac{\frac{t_{n,a}PQ}{d^2}}{1 + \frac{1}{N}\left(\frac{t_{n,a}PQ}{d^2} - 1\right)} \quad (1)$$

где: N – размер генеральной совокупности; P – предположительный размер оцениваемой доли, а $Q = 1 - P$; d – абсолютная предельно допустимая ошибка в определении значения доли; $t_{n,a}$ – критическое значение распределение Стьюдента для числа степеней свободы n и уровня значимости a . Поскольку n точно неизвестно, берут приближенное значение $t_{n,a} \approx 2$ [Лапач С.Н. и др., 2002].

Анализ количественных признаков выполняли в несколько этапов. На первом этапе производили проверку сформированных выборок на нормальность распределения по изучаемым признакам с использованием теста Колмогорова-Смирнова. За нулевую гипотезу при применении вышеуказанных критериев принималось положение о том, что изучаемое распределение не отличается от нормального. Если при проверке гипотезы достигнутый уровень значимости

был меньше, чем критический уровень значимости ($p < 0,05$), то нулевая гипотеза о сходстве распределений отвергалась. Следовательно, если ($p > 0,05$), то распределение не отличалось от нормального [Герасимов А.Н., 2007].

Было установлено, что имеющиеся в работе выборки соответствуют нормальному распределению (по Гауссу) или достаточно близки к нему, поэтому дальнейший статистический анализ производили с применением параметрических критериев.

Вторым этапом вычисляли средние (M) и относительные (P) величины. Также рассчитывали стандартные ошибки (m, mP) соответствующих показателей. При сравнении нескольких числовых групп (3 и более) применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При сравнении двух числовых групп применялся критерий Стьюдента. Мы также проверяли полученные результаты непараметрическими критериями — дисперсионным анализом Краскела-Уоллиса и критерием Манна-Уитни. Принципиальных различий между параметрическими и непараметрическими критериями в нахождении различий между группами не отмечалось.

Достоверность различия выборок по качественным признакам проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для этого, по результатам измерения состояния изучаемого признака у объектов двух выборок, составляли таблицу сопряженности (Таб. 2)

Таблица 2

Таблица сопряженности для расчета критерия Пирсона

	Группа 1	Группа 2
Признак 1 — есть	f_a	f_b
Признак 1 — нет	f_c	f_d

Где f_a-f_d — частоты исследуемого признака в данных категориях

n — объем выборки

Далее рассчитывали критерий χ^2 по формуле (2):

$$\chi^2 = \sum \frac{(f_i - \hat{f}_i)^2}{\hat{f}_i} \quad (2)$$

где f_o — ожидаемые частоты, вычисляемые как произведение маргинальных частот (суммы наблюдаемых частот по строке и по столбцы), деленных на число наблюдений. При размерности таблицы сопряженности 2 на 2 использовали поправку Йетса на непрерывность.

Различия между выборками по исследуемому качественному признаку являлись статистически достоверными, если рассчитанный критерий χ^2 превышал критические значения критерия ($\chi^2_{\text{крит}}$) для заданного числа степеней свободы и достигнутый уровень значимости был меньше критического.

Для дихотомических переменных были рассчитаны отношения шансов (ОШ) (Odds Ratio, OR) Мантеля-Хансцеля (Mantel-Haenszel) и соответствующие 95% доверительные интервалы (95% ДИ).

Таблица 3

		Неблагоприятный исход	
		Есть	Нет
Фактор риска	Есть	a – количество субъектов, у которых присутствовал фактор экспозиции и исход	b - количество субъектов, у которых присутствовал фактор экспозиции и не было исхода
	Нет	c - количество субъектов, у которых не присутствовал фактор экспозиции и был исход	d - количество субъектов, у которых не присутствовал фактор экспозиции и не было исхода
Шансы		Шансы иметь экспозицию фактора риска группы с заболеванием odd1=a/c	Шансы иметь экспозицию фактора риска группы без заболевания odd0=b/d

Показатель «отношение шансов» измеряет шансы наличия фактора экспозиции

(фактора риска) в группе с изучаемым исходом (заболеванием), по сравнению с группой, у кого нет исхода (заболевания) (т.е. «насколько больше (меньше) вероятность того, что группа с исходом подвергнута экспозиции по сравнению с группой без исхода») (Таб. 3).

Отношение шансов (OR) рассчитывалось по формуле (3):

$$OR = \frac{a * d}{b * c} \quad (3)$$

где: a – количество субъектов, у которых присутствовал фактор экспозиции и исход; b - количество субъектов, у которых присутствовал фактор экспозиции и не было исхода; c - количество субъектов, у которых не присутствовал фактор экспозиции и был исход; d - количество субъектов, у которых не присутствовал фактор экспозиции и не было исхода.

Таким образом, отношение шансов – это шансы экспозиции группы с заболеванием (a/c) поделенные на шансы экспозиции группы без заболевания (b/d). $OR > 1$ в случае, если фактор экспозиции встречается чаще в группе пациентов с заболеванием (исходом), т.е. данный фактор является фактором риска. $OR < 1$ в случае, если фактор экспозиции встречается реже в группе пациентов с заболеванием (исходом), т.е. данный фактор является защитным.

Поскольку исследования проводятся с использованием выборочных данных, проекция результатов на генеральную совокупность должна содержать элемент неточности выборочной оценки. Доверительный интервал представляет собой меру точности оцениваемого параметра. В биомедицинских исследованиях чаще всего используются 95 % доверительные интервалы. Данный доверительный интервал представляет собой область, в которую попадает истинное значение доли в 95 % случаев. Другими словами, можно с 95 % надежностью сказать, что истинное значение частоты встречаемости признака в генеральной совокупности будет находиться в пределах 95 % доверительного интервала [Гржибовский А.М., 2008].

Оценку доверительных интервалов долей (частот) качественных признаков проводили по методу Уилсона (он-лайн калькулятор <http://vassarstats.net/prop1.html>).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-анамнестические особенности и структура ФР ЖКТ, протекающих с абдоминальными болями, у детей разных возрастных групп

В ходе выполнения данного раздела исследования нами были проанализированы клинико-анамнестические данные 346 детей с ФР ЖКТ разделенных в соответствии с принятой в нашей стране возрастной периодизацией на группы (Глава 2.1).

При анализе полученных результатов нами отмечены значительные различия болевого синдрома ФР ЖКТ между возрастными группами (Таб. 4). АБ 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 ОПО, с частотой 1-2 раза в неделю. Связь боли с приемом пищи отметили 28 детей (42,4%).

Метеоризм, вздутие, урчание отмечены у 25 обследованных (37,8%), отрыжка воздухом 30 детей с ФР (45,4%), родители 6 детей с ФР (9,0%) жаловались на запах изо рта, у 3 детей была рвота пищей (4,5%), у 2 отрыжка пищей (3,0%). Согласно полученным данным АБ в 69,6% случаев у детей сопровождалась расстройствами дефекации, в том числе в 25,7% случаев был диагностированный функциональный запор, еще в 21,2% отмечались жалобы на учащенный неоформленный стул, при этом маркеры кишечных инфекций и инвазий были отрицательны, у 23,0% отмечались изменения формы либо частоты стула, однако, их выраженность была недостаточна для постановки диагноза функционального нарушения 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 (ЭГО) и у 1 ребенка в левом подреберье (1,2%).

Метеоризм, вздутие, урчание отмечены у 17,7% детей, отрыжка воздухом у 22,7%, отрыжка пищей у 5,0%, неприятный запах изо рта отмечался у 16 (20,2%), рвота у 1,2%, изжога у 1 ребенка (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% случаев, в том числе с преобладанием запоров 32,9% случаев, диареи в 10,1%. Головные боли отметили 29,1% детей.

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 7 детей (9,9%) боли имелись только в околопупочной области, еще у 11(15,2%) в подреберьях. Распространенность жалоб на вздутие, урчание, метеоризм (43,7%) и неприятный запах изо рта в этой группе оказалось еще выше (21,8%), а отрыжки воздухом ниже – 10 детей (13,8%). У 1 ребенка отмечалась изжога (1,3%), у 18 детей (56,2%) отмечался дискомфорт в эпигастрии, тошнота у 15 (46,8%). 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). Эпигастральная локализация болей отмечалась у 63,9% детей IV группы и у 72,0% в V группе. В остальных случаях боли отмечались в подреберьях и околопупочной области. Для большинства подростков обеих

возрастных групп, по нашим данным, было характерно сочетание АБ с головными (63,9% в IV группе и 73,5% в V группе).

Спектр и частота диспепсических жалоб у подростков – дискомфорт в эпигастрии отметили 10 детей (16,3%), отрыжку воздухом 16 (26,2%), тошноту 7 (11,4%), вздутие, урчание (21,3%), запах изо рта у 7 детей (11,4%), отрыжка пищей, кислым и тухлым содержимым отметили 9,6% детей в IV группе. В V группе дискомфорт в эпигастрии и отрыжка воздухом встречались чаще (23,5% и 16,1%), а вздутие и урчание в животе несколько чаще (22,0%), 2 подростка отметили изжогу (2,9%), у 11 была тошнота (16,1%), отрыжка пищей, кислым, тухлым содержимым у 8,7% обследованных подростков. 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%. По нашим данным, с возрастом происходит нарастание интенсивности болевого синдрома по силе и частоте, а так же приступообразный характер болей. (Таб. 4).

Таблица 4

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

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. У детей младшего возраста локализация болей почти во всех случаях околопупочная, но с дошкольного возраста начинают появляться эпигастральные боли, которые преобладают у подростков, однако, и боли в ОПО отмечаются у половины детей, как правило, в сочетании с эпигастральными (Рис. 1). Кроме этого, нами установлено, что частота и интенсивность болей с возрастом увеличивается.

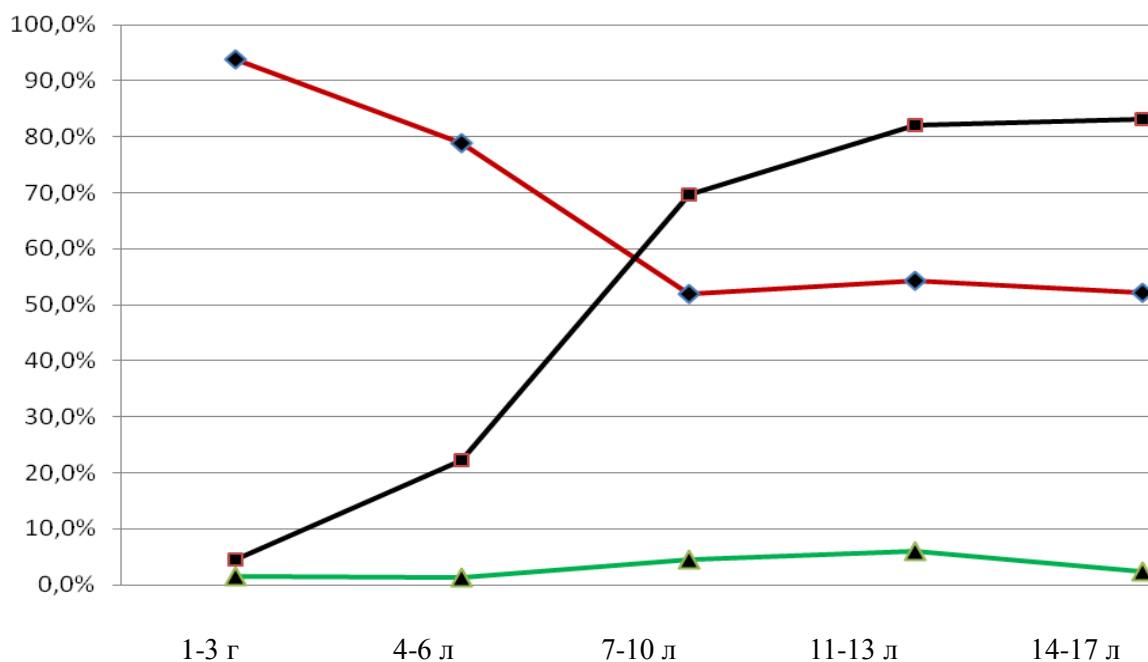


Рисунок 1. Частота локализации болей у детей разных возрастных групп с ФР ЖКТ в околопупочной, эпигастральной областях и подреберьях

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. С возрастом нарастает распространенность и разнообразие диспепсических симптомов, что можно расценивать, на наш взгляд, как более дифференцированное ощущение неприятных ощущений в брюшной полости (Рис.2).

По-видимому, при проведении патогенетической терапии ФР ЖКТ, протекающих с АБ в младших возрастных группах целесообразно уделять особое внимание нормализации функций кишечника (моторика, переваривание), а у более старших детей на вегетативные и психосоматические компоненты. Важно отметить, что выявленные закономерности не исключают индивидуального подхода, так почти у 30% подростков с АБ имеются нарушения дефекации, которые требуют соответствующей коррекции.

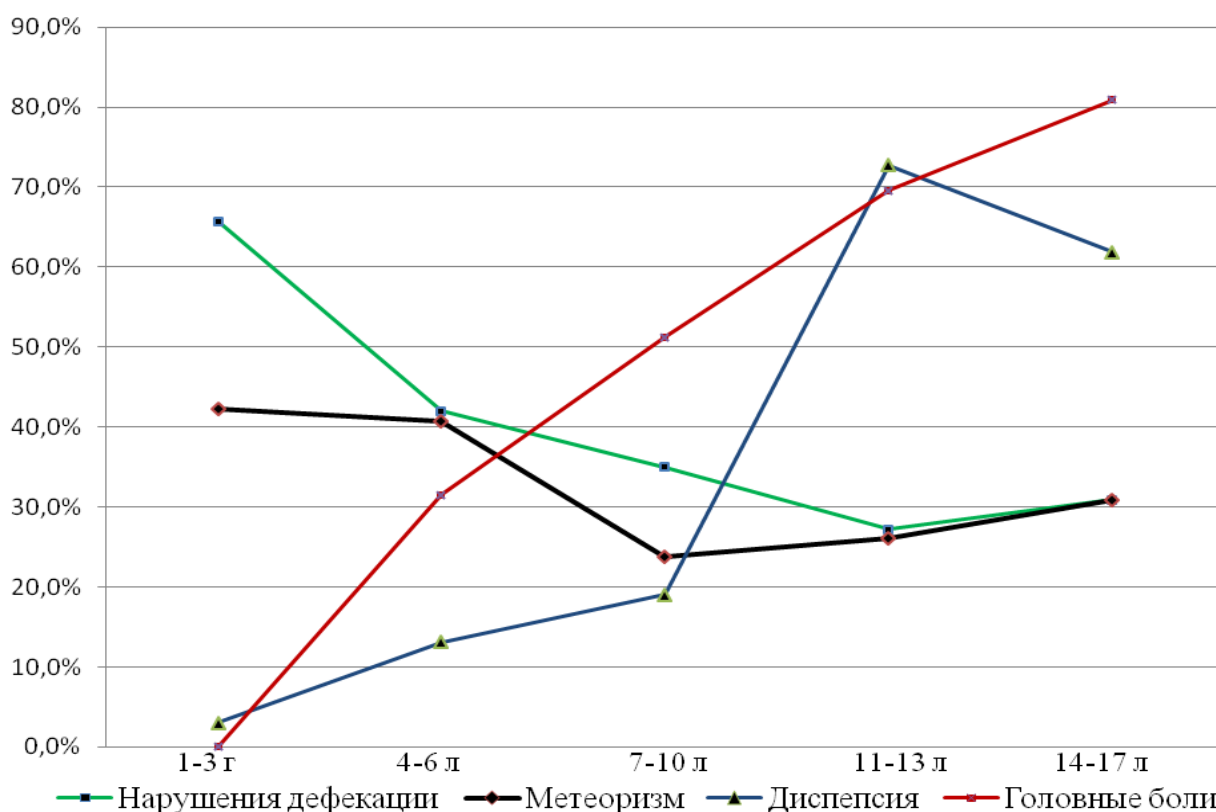


Рисунок 2. Частота сочетания абдоминальных болей с нарушениями дефекации, метеоризмом, диспепсическими симптомами и головными болями

В рамках биопсихосоциальной модели не подвергается сомнению связь ФР ЖКТ с психическим напряжением, утомлением, стрессами и социальной дезадаптацией, которые способствуют нарушению нервной регуляции пищеварительного тракта [Task J. et al., 2006]. У детей с ФР ЖКТ в двух третях случаев выявляется повышенная личностная и реактивная тревожность,

интраверсивный тип личности, худшие условия проживания, более напряженные отношения с родителями, снижение успеваемости [Антропов Ю.Ф., 1997, Лембрик И.С., 2006, Печкуров Д.В. и др., 2011].

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.3).

В младшей возрастной группе 42 ребенка (63,6%) посещали детские дошкольные учреждения (ДДУ), причем 10 детей (15,2%) негативно относились к посещению организованного коллектива, расставанию с родителями.

Во II группе 64 ребенка (81,0%) посещали ДДУ, 6 детей (7,5%) школу. В этой возрастной группе родители только 17,1% детей отметили отрицательные эмоции ребенка в связи с посещением ДДУ, 17 детей (21,5%) нерегулярно посещали ДДУ по разным причинам, в том числе в связи с частыми заболеваниями. Родители всех 6 детей, поступивших в школу в 6-летнем возрасте отметили у детей появление болей в животе, у 2 (2,5%) детей отмечалось негативное отношение к началу обучения. Взаимосвязь между АБ и семейными конфликтами отметили родители 47 детей (61,8%), разводом родителей 10,1%, рождением второго ребенка 13,9%, ссорами со сверстниками 6,7%, неправильным питанием 7,5%.

В группе детей от 7 до 10 лет только 5 детей (6,9%) посещали ДДУ, остальные школу. Родители 15 детей (20,8%) отметили, что их дети посещают школу без желания, 12 детей (16,6%) недоброжелательные отношения в школе с учителями или другими детьми. Появление АБ родители 19 детей (26,3%) связали с семейными конфликтами, 7 (9,7%) с разводом родителей, смертью родственников 3 (4,1%), 7 детей (9,7%) с рождением второго ребенка, 1 ребенка (1,3%) с гибелью любимого животного. У 11 детей (15,2%), по мнению близких, боли связаны с занятиями в школе, у 2 (2,7%) с конфликтами со сверстниками.

Абсолютное большинство детей в возрасте от 11 до 13 лет (86,8%) посещали школу с желанием, хорошо учились. Школьный фактор как причину АБ отметили 34,4% опрошенных, у 19,6% появление болей связано с конфликтами в семье, у 13,1% с разводом родителей, еще у 6,5% с рождением второго ребенка и у 5 детей (8,1%) со смертью близкого человека, гибелью животного у 1 (1,6%), неправильным питанием у 4 (6,5%).

В старшей возрастной группе доля детей, негативно воспринимающих учебный процесс, возрастает до 14,7%, недоброжелательные отношения в школе у 6 детей (8,8%). Школьные нагрузки, подготовка к экзаменам как причина АБ преобладают в этой возрастной группе и составляют 66,1%. Среди причин АБ имеется и семейный фактор – конфликты с близкими 7,3%, развод родителей 2,9%, неправильное питание 10,2%. У одного ребенка боли появились после ссоры со сверстниками.

Таким образом, среди неблагоприятных социально-средовых факторов во всех возрастных группах, кроме младшей и старшей, преобладает семейный. По мнению родителей, 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% старшеклассников. Школьный фактор в качестве причины АБ наиболее выражен у подростков (34,4-66,1%) детей (Рис. 3).

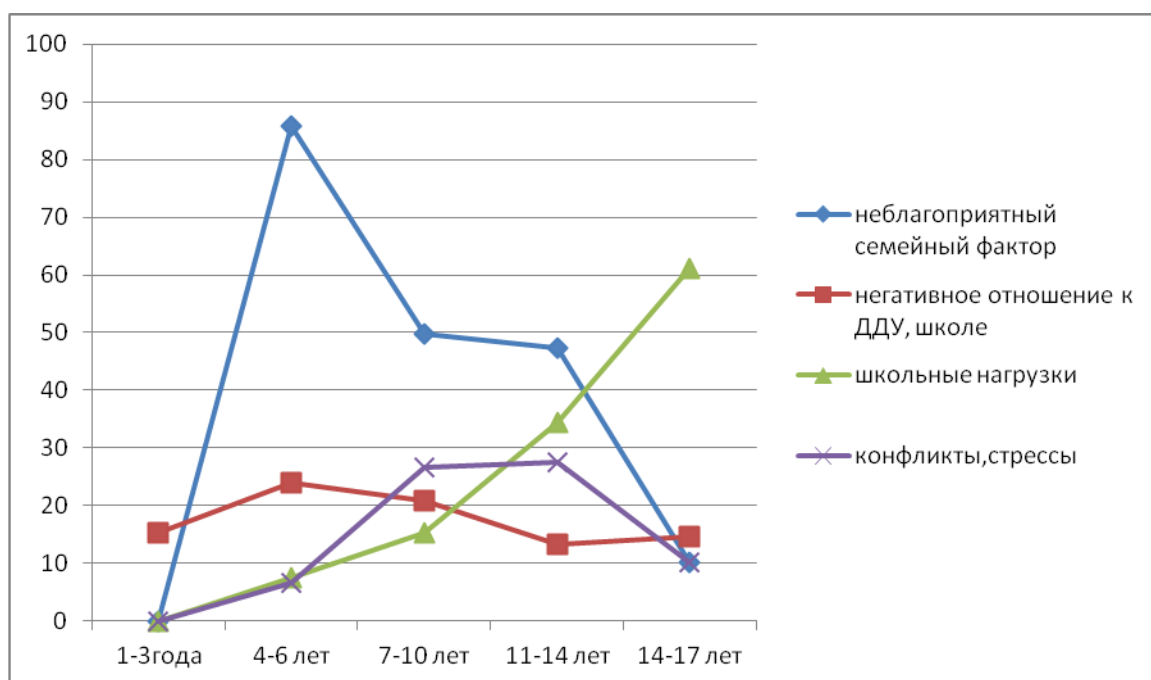


Рисунок 3. Частота неблагоприятных семейных условий и психосоциальных факторов у детей разных возрастных групп с ФР ЖКТ

Двойко можно оценивать имеющуюся по данным исследователей семейную предрасположенность к ФР ЖКТ. Она может реализовываться через генетические механизмы, либо пищевые и поведенческие факторы, в последнем случае можно предположить, что ФР являются, по сути, результатом социального импринтинга [Camilleri M., 2002, Gonsalkorale W., 2003, Holtmann G., 2004, Kim H. et. al., 2004].

По нашим данным отягощенная по болезням пищеварительной системы наследственность имела место у 81,5% детей I группы, в том числе по язвенной болезни (ЯБ) у 15,1%, хроническому гастродуодениту (33,3%), болезням панкреатобилиарной системы (ПБС) у 13,6%, запорам у 9,0%. Во II группе наследственность была отягощена у 73,3% детей, в том числе по ЯБ у 18,9%, и хроническому гастродуодениту (ХГД) у 31,6%, болезням ПБС у 6,5%, запорам у 6,3%. У ближайших родственников младших школьников патология ЖКТ отмечалась в 77,4% случаев, в том числе ЯБ в 8,3%, ХГД в 38,8%, болезни ПБС

в 9,7%, запоры в 2,7%. В IV группе отягощенная наследственность имела у 65,2% детей, в том числе по ЯБ 16,3%, ХГД у 26,2,1%, болезням ПБС 11,4%, запорам 8,1%. И в самой старшей возрастной группе наследственность была отягощена в 77,6% , в том числе по ЯБ у 13,2%, запоры у 4,4%, ХГД в 38,2%, болезням ПБС у 10,2% (Рис. 4).

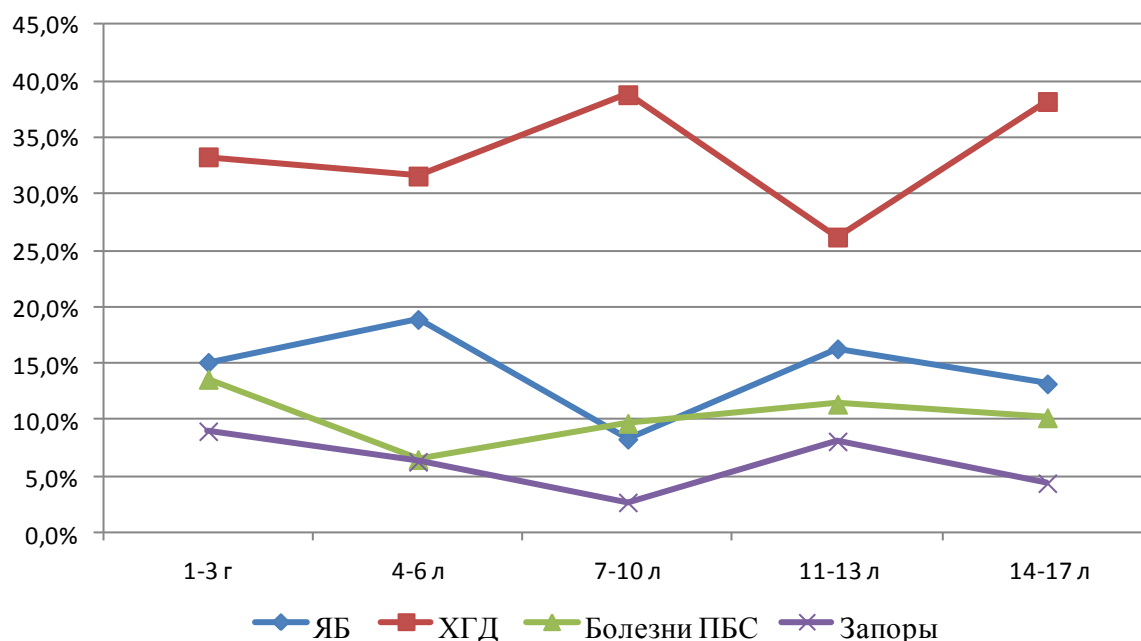


Рисунок 4. Отягощенность наследственности по язвенной болезни, хроническому гастродуодениту, болезням панкреатобилиарной системы и запорам у детей с ФР ЖКТ

Кроме этого во всех группах у 6-15% близких родственников имелись АБ, но они не обследовались, за медицинской помощью не обращались и диагноза указать не смогли, также отягощена наследственность по опухолям ЖКТ у 1,2%-2,7%, в 1,4% было выявлено СРК у отца ребенка старшей группы. Следует отметить, что в большинстве случаев ХГД, диагноз был выставлен без полного обследования, включающего морфологическое исследование биоптата СО, а нередко и вообще без эндоскопического исследования. То есть, по сути это были АБ и диспепсические симптомы, которые при отсутствии

прогрессирования и симптомов тревоги с современных позиций можно рассматривать как ФР ЖКТ.

Таким образом, в разных возрастных группах отягощенная наследственность суммарно по ФР ЖКТ и необследованным АБ составляет от 40 до 60%. Так же обращает на себя внимание большая отягощенность по болезням ПБС и запорам в младших возрастных группах. Приведенные данные отражают роль семейного фактора в развитии функциональной патологии у детей.

Особенное внимание в рамках биопсихосоциальной модели придается факторам, нарушающим мукозальный гомеостаз. К ним относится широкий спектр инфекционных, соматических, алиментарных, лекарственных и иных воздействий. Так, согласно проведенному нами ранее комплексному обследованию детей с симптомокомплексом диспепсии, у 16,4% из них имеются секреторные нарушения, у 29,1% обнаруживается *H.pylori*, у 69,9% имеют место морфологические признаки воспалительных или дистрофических изменений слизистой желудка, у 18,9% лямблиоз, у 43,9% пищевая или лекарственная непереносимость, более четверти детей по нескольку раз в год принимали НПВС или антибиотики [Печкуров Д.В. и др., 2007].

В настоящем исследовании мы проанализировали частоту некоторых биологических факторов, способных оказать влияние на мукозальный гомеостаз, с учетом возрастных особенностей. В частности простудные заболевания и лекарственные препараты, используемые в их лечении могут негативно влиять на СО ЖКТ.

Оказалось, 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 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 принимали НПВС 3 и более раз в год 37,9%, антибиотики хотя бы 1 раз в год 46,8%, а более 3 раз в год 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%.

Таким образом, есть все основания полагать, что ятрогенный фактор играет определенную роль в формировании ФР ЖКТ путем нарушений мукозального гомеостаза. Роль эта более выражена в младших возрастных группах, где до 50% детей болеют 3 и более раз в год, а не менее трети часто принимают НПВС и антибиотики. Хорошо известно повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ НПВС (формирование гастропатий), а антибиотиков на микрофлору кишечника.

Кроме этого, стойкие нарушения мукозального гомеостаза и клинические проявления ФР ЖКТ могут развиваться после перенесенных острых кишечных инфекций. Нами установлено наличие в анамнезе эпизодов ОКИ у 40,9% детей с АБ, в младшей возрастной группе (чаще ротавирусной этиологии 24,2%), 29,1% среди дошкольников, 23,6% в III группе, 36,0% в IV группе и 27,9% у детей 14-17 лет (Рис. 5).

На формирование мукозального гомеостаза могут влиять некоторые факторы перинатального периода и первых месяцев жизни. К ним мы отнесли 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%.

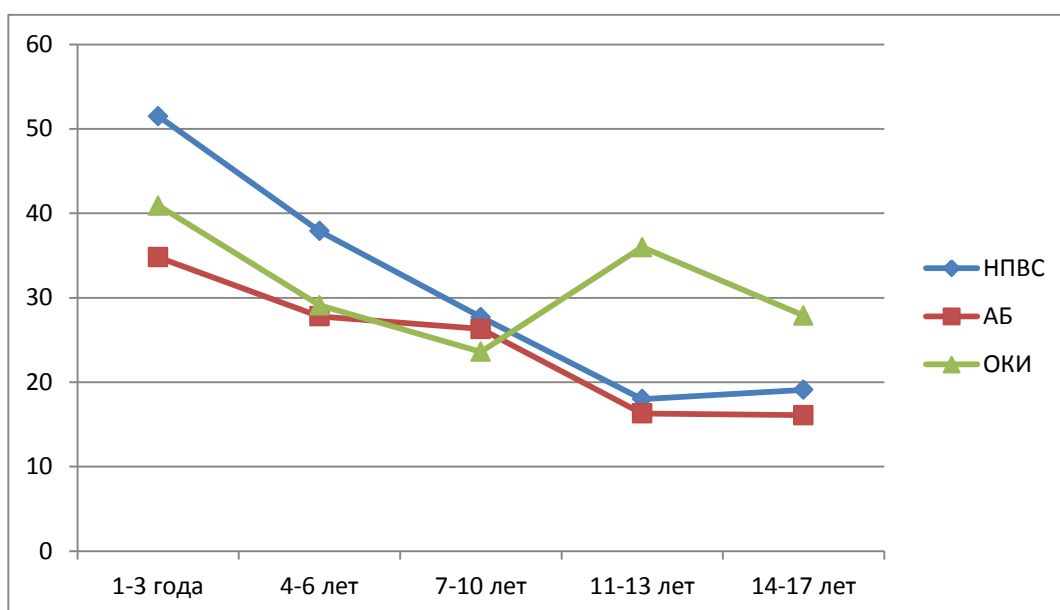


Рисунок 5. Частота приема НПВС, антибиотиков 3 и более раз в году, эпизодов острых кишечных инфекций у детей с ФР ЖКТ разных возрастных групп

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 препубертатном периоде значение некоторых анализируемых факторов снижается – прием антибиотиков в неонатальном периоде отмечался у 6,5% детей, на раннее искусственное вскармливание было переведено 27,8%, а недоношенными родились 14,7% 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% (Рис. 6).

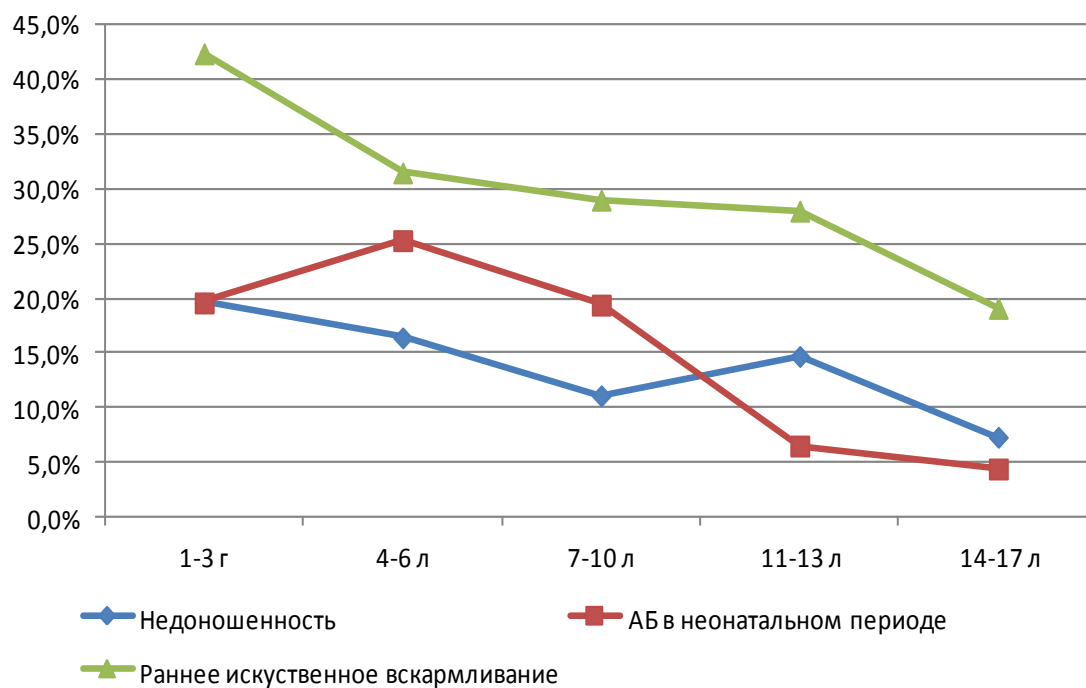


Рисунок 6. Частота недоношенности, приема антибиотиков в неонатальном периоде и раннего перевода на искусственное вскармливание у детей с ФР ЖКТ разных возрастных групп

Среди сопутствующей патологии, патогенетически связанной с ФР ЖКТ, могут быть такие состояния как аллергия (лекарственная или пищевая), гельминтозы, болезни нервной системы. В анамнезе 27,8% детей этой группы отмечались ПП ЦНС. В старшей возрастной группе пораженность гельминтозами снизилась до 13,2%, распространенность аллергии до 25,0%, а распространенность вегето-сосудистой дистонии (ВСД) и астено-невротического синдрома возросла до 70,5%. ПП ЦНС в анамнезе имелись у 29,4% детей. По нашим данным 54,4% подростков 11-17 лет питались нерегулярно, лишь 7,3% соблюдали диету, приписанную медицинскими работниками (Рис.7).

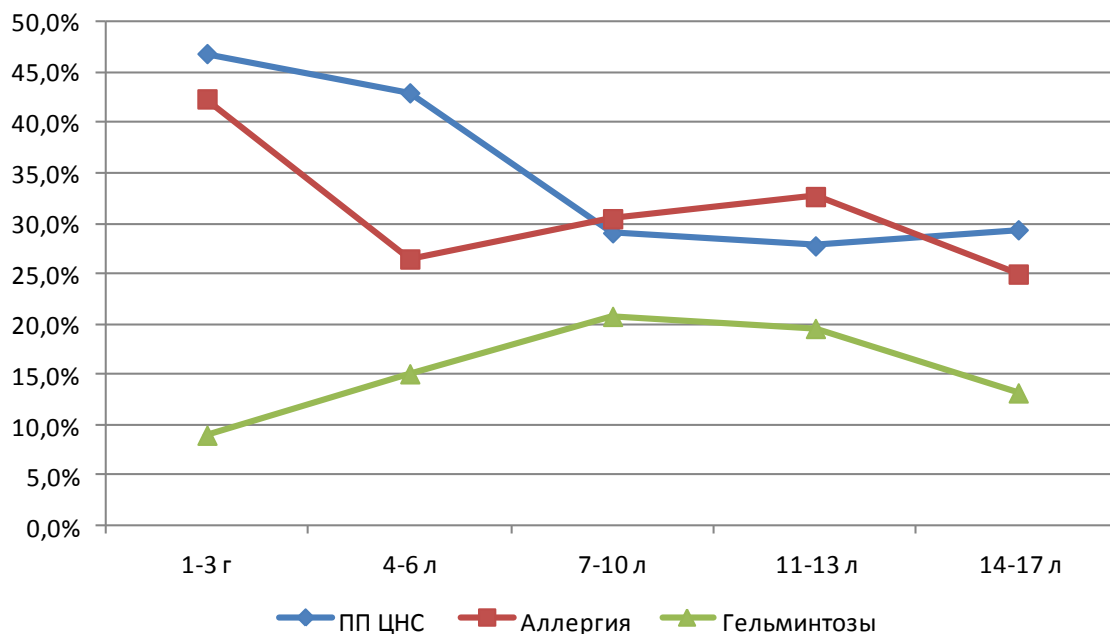


Рисунок 7. Частота ПП ЦНС в анамнезе, гастроинтестинальной и лекарственной аллергии, гельминтозов у детей с ФР ЖКТ разных возрастных групп

Таким образом, частота гельминтозов и аллергии в разных возрастных группах детей с ФР ЖКТ изменяется незначительно, что указывает на сохранение роли этих факторов в генезе расстройств, а доля детей с ПП ЦНС в анамнезе с возрастом, существенно снижается, вместе с тем, нельзя не отметить, что у подростков в 70-80% случаев АБ сочетаются с симптомами ВСД.

Итак, мы проанализировали особенности ФР ЖКТ у детей разных возрастных групп с позиций биопсихосоциальной модели. По нашему мнению, существуют значительные отличия как в клинических проявлениях, так в патогенетических механизмах и этиологических факторах. Для повышения эффективности ведения таких детей необходим дифференцированный, с учетом возраста, подход к диагностике и лечению.

3.2. Структура ФР ЖКТ, протекающих с абдоминальными болями, у детей разных возрастных групп

В рамках данного исследования мы провели анализ структуры ФР ЖКТ, протекающих с АБ, в целом среди контингента обследованных детей и отдельно в каждой из возрастных групп. При определении формы ФР ЖКТ нами использовались Римские Критерии, 2006 (глава 2).

Согласно полученным данным, наиболее частой формой ФР были ФАБ, которые имели место более чем у 40% детей (153 ребенка) и ФД (133 ребенка). В структуре СРК по нарушениям стула преобладал вариант СРК с диареей (СРК-Д) (13,9%), а СРК с запором (СРК-З) встречался в 2 раза реже (7,9%) (Рис. 8).

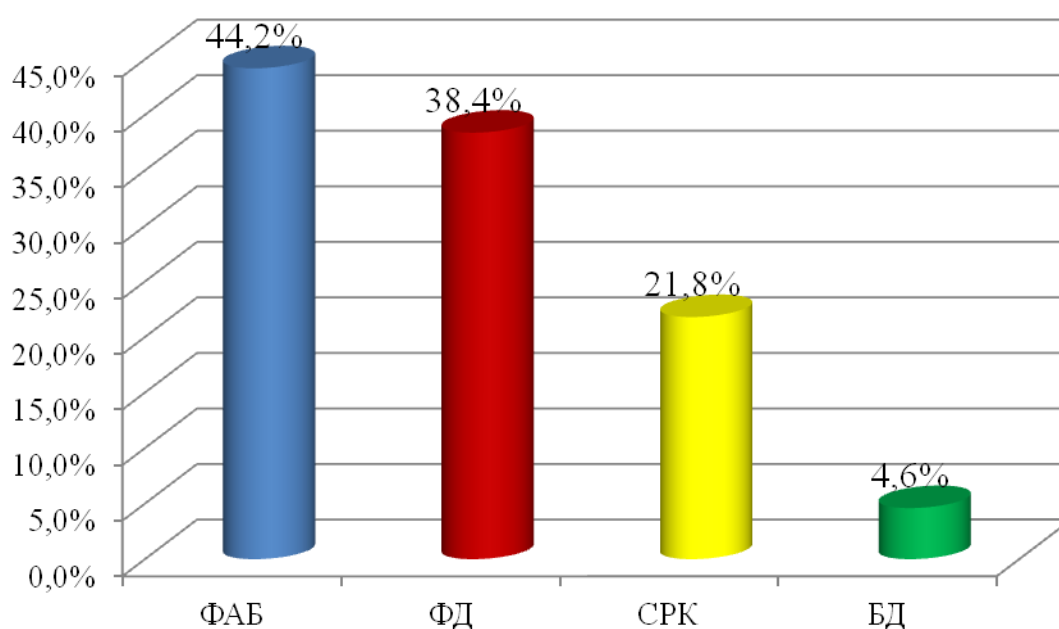


Рисунок 8. Частота отдельных форм ФР ЖКТ у детей от 1 до 17 лет

При варианте СРК-З боль в большинстве случаев уменьшалась или исчезала после дефекаций, а при варианте СРК-Д, предшествовала им, то есть позывы на дефекацию носили неотложный характер или сопровождалась болевыми ощущениями.

Следует отметить, что у 31 ребенка (9,0%) различные формы ФР ЖКТ сочетались между собой, в частности у 21 пациента ФАБ сочетались с функциональными запорами, при этом отсутствовали признаки СРК, то есть, со слов пациентов и их родителей, боль не предшествовала дефекациям и не ослаблялась после них. Функциональная диспепсия у 10 детей (2,9%) сочеталась с симптомами СРК или БД. Так же можно отметить, что абдоминальные боли в обследованном контингенте почти в трети случаев (30,3%) сопровождалась расстройствами стула в виде функциональных запоров или протекали с симптомами СРК с диареей или запорами.

Структуру ФР ЖКТ, протекающих с АБ, у детей в возрасте от 1 года до 17 лет, с учетом сочетанных расстройств представлена на диаграмме (Рис. 9).

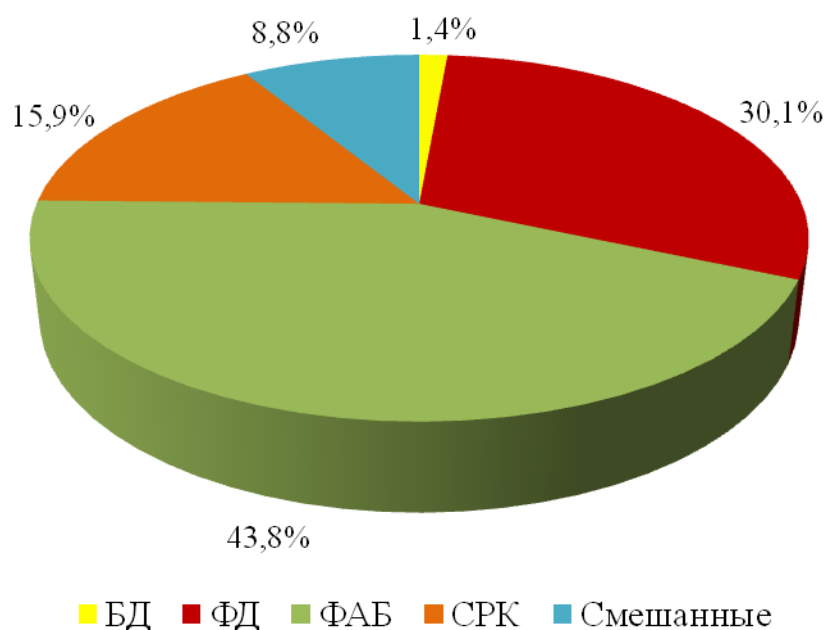


Рисунок 9. Структура ФР ЖКТ, проявляющихся абдоминальными болями у детей 1-17 лет

Нами был проведен анализ наличия взаимосвязи между развитием отдельных форм ФР ЖКТ и перенесенными острыми кишечными инфекциями, лямблиозом и пищевыми токсикоинфекциями (Таб. 5). 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 кишечные инфекции и инвазии, а их отсутствие на момент обследования было подтверждено лабораторно, способствуют нарушению мукозального гомеостаза, а при СРК-Д, возможно, и СИБР.

Таким образом, по нашим данным, СРК у детей в большинстве случаев по этиологии 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%) и у 10 из 23 подростков (43,5%), различие достоверно ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,03$).

Таблица 5

Частота манифестации ФР ЖКТ, протекающих с абдоминальными болями после острых кишечных инфекций, лямблиоза и пищевых токсикоинфекций

Форма ФР ЖКТ	Острые кишечные инфекции		Паразитозы ЖКТ		Пищевые токси- коинфекции		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
СРК (n=75)	37	49,3 (38,0-60,6)	7	9,3 (2,7-15,9)	4	5,3 (0,2-10,4)	48	64,0 (53,1-74,9)
в том числе								
СРК-З (n=27)	9	33,3 (15,5-51,1)	2	7,4 (-2,5,-17,3)	0	0	11	40,7 (22,2-59,2)
СРК-Д (n=48)	28	58,3 (44,4-72,2)	5	10,4 (1,8-19,0)	4	8,3 (0,5-16,1)	37	70,1 (57,1-83,1)

Функциональная диспепсия (n=133)	22	16,5 (10,2-22,8)	15	11,3 (5,9-16,7)	10	7,5 (3,0-12,0)	47	35,3 (27,2-43,4)
Билиарная дисфункция (n=16)	2	12,5 (-3,7-28,7)	2	12,5 (-3,7-28,7)	3	18,8 (-0,3-37,9)	7	43,8 (23,8-72,8)
Функциональная абдоминальная боль (n=153)	31	22,7 (16,1-29,3)	23	15,0 (9,3-20,7)	17	11,1 (6,1-16,1)	71	46,4 (38,5-54,3)
Итого (n=346)	92	26,6 (21,9-31,3)	47	13,6 (10,0-17,2)	34	9,8 (6,7-12,9)	173	50,0 (44,7-55,3)

Данное положение иллюстрируется следующим клиническим наблюдением (Клинический пример №1).

Клинический пример №1

Артем Д., 5 лет был направлен педиатром на прием к гастроэнтерологу с диагнозом: Реактивный панкреатит. Дисбактериоз кишечника.

Мальчика в течение 2 лет беспокоят боли в околопупочной области перед актом дефекации, периодическое разжижение стула. Периодичность боли 1- 2 раза в неделю, средней интенсивности, с приемом пищи не связаны.

Из анамнеза известно, ребенок от I беременности, родился доношенным, в 38 недель, вес при рождении 2950, с 3 месячного возраста на искусственном вскармливании. Привит по возрасту. До года наблюдался у невролога по поводу ПП ЦНС, натальной травмы шейного отдела позвоночника. В 3 года ребенок

перенес сальмонеллез. С 4 лет частые простудные заболевания, по поводу которых получал более 3-4 раз в год антибактериальные препараты, НПВС, а также иммуномодулирующую терапию. Наследственность: у мамы - хронический гастрит.

При осмотре ребенок правильного телосложения, умеренного питания, физическое развитие соответствует возрасту. Кожные покровы чистые, розовые. Язык влажный, слегка обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, умеренно вздут, болезненный в околопупочной зоне. Стул ежедневный, 4 и более раз в день, периодически кашицеобразный, без патологических примесей.

В общеклинических, биохимических анализах крови и мочи без особенностей. По результатам копрограммы стеаторея 3 типа: жир нейтральный +, крахмал+, мыла+, слизь +, растительная клетчатка непереваренная ++, яйца гельминтов, простейших не обнаружены. Кал на цисты лямблий трехкратно отрицательный результат. Кал на углеводы без отклонений. УЗИ и ФГС без патологии.

На основании анамнестических, клинических и инструментальных данных был выставлен диагноз: Синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи.

Назначены пробиотики, мукоцитопротекторы, спазмолитики, на фоне чего отмечалось улучшение в виде нормализации консистенции и частоты стула, купировался абдоминальный симптом. Была проведена также коррекция нарушений нервно-психической сферы. Мальчик получал растительные биостимуляторы, вегетотропные препараты, были даны рекомендации по нормализации режима питания и отдыха. Терапия способствовала сохранению стойкой ремиссии, что явилось профилактикой рецидивирования симптомов в последующем.

Таким, образом биологические факторы: перенесенные кишечные инфекции в анамнезе, частый прием НПВС, а также антибиотиков, а также

фактор раннего искусственного вскармливания в анамнезе являются предрасполагающими для формирования ФР ЖКТ, протекающих с абдоминальными болями. Устранение этиологического фактора позволит провести профилактику прогрессирования ФР и подобрать этиологически обоснованную терапию.

Кроме этого, нами была проанализирована частота пищевой аллергии при различных формах ФР ЖКТ. Установлено, что этот фактор у детей с СРК встречается в 20,0% случаев (15 детей из 75), при ФАБ 17,6% (27 детей из 153), в то время как при других формах ФР, достоверно реже – 10,8% (13 детей из 120); ($\chi^2=3,4$; $p<0,05$).

Нами так же частоты выраженной и продолжительной младенческой кишечной коликой в анамнезе детей с различными ФР ЖКТ (Рис. 10).

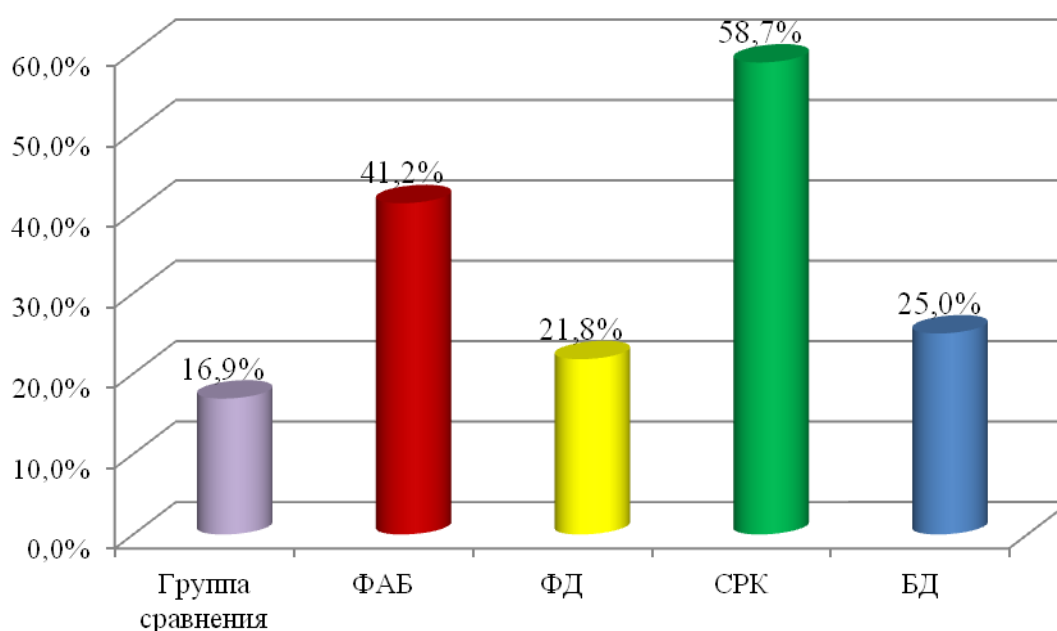


Рисунок 10. Частота выраженной и продолжительной младенческой кишечной колики в анамнезе детей с различными формами ФР ЖКТ

Выявлено, что в анамнезе детей с ФР ЖКТ, 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 сохранении некоторых факторов формирования абдоминальных болей функциональной природы у детей разных возрастных групп. Такими, относительно устойчивыми факторами, на наш взгляд, могут быть наследственность, психологическое окружение, пищевая непереносимость, перинатальные поражения ЦНС и их последствия, включая вегето-висцеральный синдром.

Нами так же установлены существенные различия в структуре ФР ЖКТ, протекающих с АБ у детей разных возрастных групп (Рис. 11).

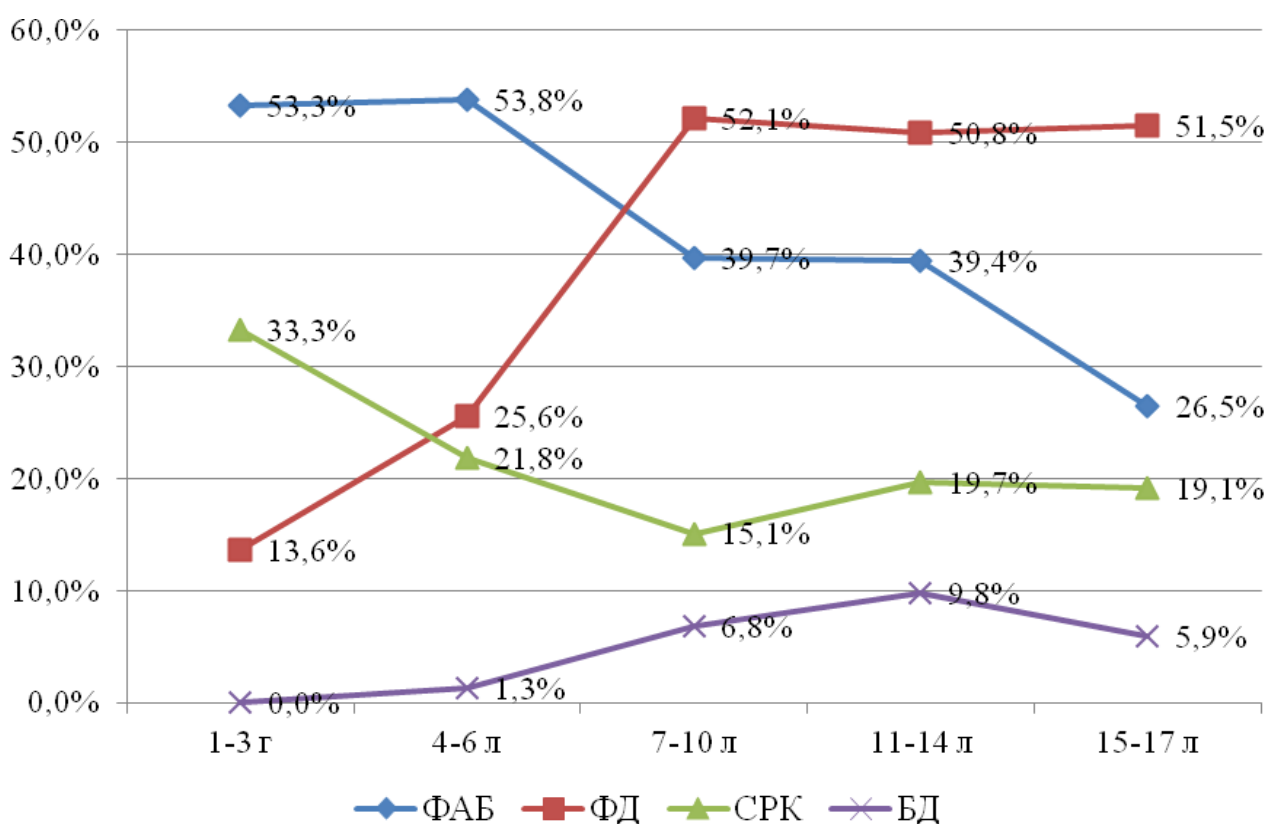


Рисунок 11. Динамика частоты отдельных форм ФР ЖКТ, протекающих с АБ у детей разных возрастных групп

По нашим данным, наиболее частой формой ФР ЖКТ у детей в возрасте до 6 лет является ФАБ. Синдром раздраженного кишечника, 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 самым частым ФР ЖКТ.

Таким образом, изучение эпидемиологических аспектов возрастных особенностей ФР ЖКТ позволило нам сделать ряд наблюдений. Функциональные расстройства ЖКТ с АБ диагностируются у детей раннего возраста (от 1 года до 3 лет), 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, 2006 перечисленные формы ФР могут выставляться только в возрастной группе 4-17 лет. По-видимому, возрастной диапазон для ФР ЖКТ с АБ, должен быть расширен с 1 года до 17 лет.

Билиарная дисфункция диагностируется у детей, начиная с младшего школьного возраста, ее частота в структуре ФР ЖКТ с АБ составляет 6-9%, однако, в педиатрических разделах Римских критериях, 2006, 2016 эта форма отсутствует, что, по-видимому, требует коррекции при разработке новой редакции.

Синдром раздраженного кишечника у детей имеет клинические и этиологические особенности: в 2/3 случаев он этиологически связан с перенесенными кишечными инфекциями и инвазиями, при СРК-Д патогномичным признаком является боль, предшествующая дефекации, при СРК-З - сегментированный стул и боль, возникающая на фоне длительной задержки дефекации и исчезающая после нее. У каждого пятого ребенка СРК этиологически связан с пищевой аллергией. Роль биологических факторов в развитии СРК наиболее значима в дошкольном возрасте, где ее удельный вес, по нашим данным, достигает 88%. Наконец, нами установлена связь МКК с формированием ФР ЖКТ, прежде всего СРК и ФАБ в более старшем возрасте.

3.3. Динамика содержания интерлейкина-1 в желудочной слизи у детей с диспепсией при различной длительности заболевания

Принципиально новым компонентом патогенеза ФР ЖКТ, согласно биопсихосоциальной модели Д. Дроссмана, является мукозальный гомеостаз, в частности его воспалительный потенциал. Персистирующее воспаление СО ЖКТ минимальной степени активности, не имея самостоятельного патогенетического значения, в комплексе с психосоциальными, вегетативными и иными факторами может формировать устойчивые симптомокомплексы гастроинтестинальных нарушений [Drossman D.A., 2006].

По-видимому, биологически активные вещества, вырабатываемые в процессе воспаления (серотонин, лимфокины, эйкозаноиды, циклические нуклеотиды) изменяют тонус, моторику гладкой мускулатуры ЖКТ, способствуют повышению висцеральной чувствительности, в том числе по отношению к раздражителям обычной интенсивности. Некоторые из них, в частности серотонин, обладая многообразными эффектами, могут оказывать системное действие и на ЖКТ, и на ЦНС [Ашмарин И.П. и др., 2007, Агафонова Н.А., 2015].

В развитии, течении и исходе воспаления центральное место придается цитокинам – универсальным регуляторам воспалительной реакции, именно их экспрессия, активный синтез и секреция определяют ход дальнейших событий в развитии воспалительной реакции [Симбирцев А.С., 2013]. К цитокинам раннего иммунологического ответа, относится интерлейкин-1 (ИЛ-1), он вместе с другими цитокинами стимулирует развитие комплекса защитных реакций организма, направленных на восстановление целостности поврежденных тканей. При остром воспалении быстрое, но кратковременное увеличение его синтеза необходимо, но стойкое повышение уровня ИЛ-1 может указывать на хроническое воспаление тканей [Dinarello C., 2009].

Можно предположить, что персистенция *H.pylori* в СО желудка будет сопровождаться повышением ИЛ-1, как маркера воспаления. Кроме этого значительный теоретический и практический интерес представляет изучение динамики уровня ИЛ-1 в процессе протекания ФР ЖКТ. Его нарастание могло бы свидетельствовать в пользу возможности трансформации функциональной патологии в органическую [Симбирцев А.С., 2013].

При выполнении данного фрагмента работы у части детей нами был исследован уровень ИЛ-1 в желудочной слизи. Забор желудочной слизи проводился в процессе проведения ЭГДС, так же у этих детей был проведен анализ на *H.pylori*, что позволило нам по комплексу клинических и лабораторно-инструментальных данных сформировать 3 основные группы и группу сравнения общей численностью 79 детей.

В первую основную группу вошло 49 детей с ФД, у которых тесты на *H.pylori* были отрицательны (ФД+НР-), во вторую 18 детей с *H.pylori* ассоциированной диспепсией (Д+НР+), в третью основную группы было отнесено 12 детей, у которых при проведении ЭГДС были обнаружены эрозии или язвы желудка или ДПК. Группу сравнения составили 23 ребенка 1-2 групп здоровья без патологии ЖКТ и абдоминальных болей.

Эндоскопическая картина оценивалась согласно современной Международной стандартной терминологии. Изменения СО желудка и ДПК классифицировались как эритематозная (при наличии очаговой или диффузной гиперемии), гипертрофическая (при сочетании гиперемии с отечностью СО, гипертрофией складок, геморрагическая гастропатия (наличие подслизистых кровоизлияний). Перечисленные изменения были выявлены у 61 из 67 обследованных детей с ФД, у 6 детей СО желудка и ДПК была без изменений (9,0%). В структуре гастропатий преобладали эритематозные (77,6%), реже встречались гипертрофические, в единичных случаях геморрагические гастропатии (Рис. 12). У 17 детей при проведении ЭГДС были выявлены

двигательные нарушения в виде дуодено-гастрального рефлюкса (25,4%). Кроме этого, у 6 детей (9,0%) был диагностирован эзофагит.

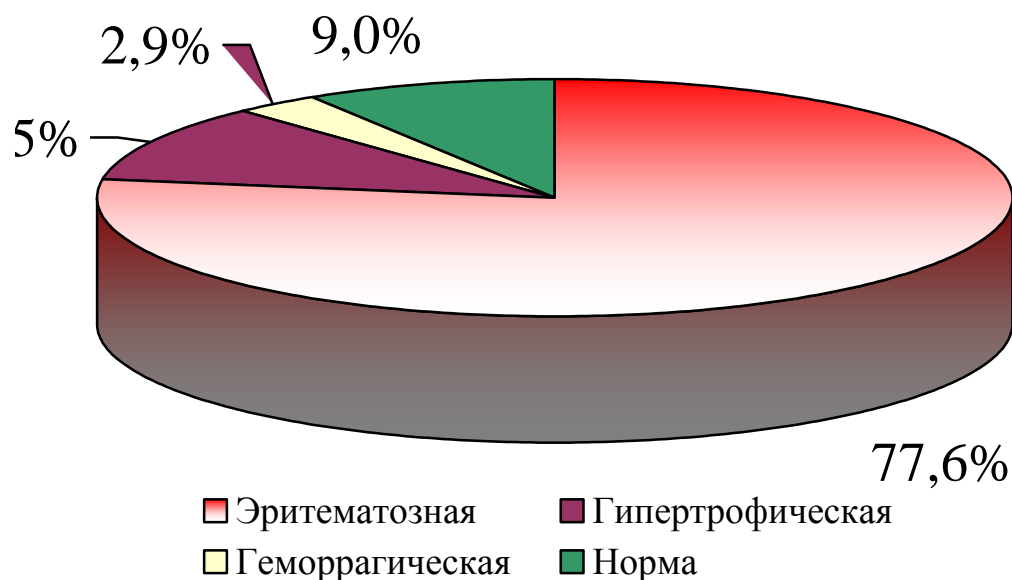


Рисунок 12. Структура гастропатий по данным эзофагогастродуоденоскопии

По нашим данным, среднее значение ИЛ-1 в желудочной слизи у детей группы сравнения $4,8 \pm 0,8$ 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. 6).

Таблица 6

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 (n=12)	$8,8 \pm 2,2$	$4,8 \pm 0,8$	$p < 0,05$

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

В настоящее время активно обсуждается вопрос о взаимосвязи между ФР ЖКТ и воспалением СО. В ряде международных согласительных документов (Киотский протокол, Маастрихтский консенсус V), ведущих отечественных ученых (Ивашкин В.Т., 2012, Звягин А.А., 2006) и зарубежных авторов персистенция *H.pylori* не рассматривается как альтернатива диспепсии, предлагается выделять такую форму диспепсии, как *H.pylori* ассоциированная [Ивашкин В.Т., 2012, Звягин А.А., 2006, Sugano K., 2015, Malfertheiner P., 2016].

При морфологическом исследовании биоптата СО антрального отдела желудка в собственном слое у детей с Д+НР+ выявлялась умеренная или выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация с наличием внутриэпителиальных лимфоцитов и лейкоцитов, что расценивается как показатель активности воспалительного процесса. У пациентов с ФД+НР– в собственной пластинке отмечалась слабая или умеренная лимфоплазмочитарная инфильтрация, полнокровие сосудов, а у четверти детей этой группы морфологические критерии воспаления СО желудка отсутствовали.

Полученные данные подтверждают значение *H.pylori* в хроническом воспалении СО желудка, в то же время мы не смогли по уровню ИЛ-1 в желудочной слизи подтвердить повышение воспалительного потенциала мукозального слоя при *H.pylori* негативной диспепсии. В группе детей с ФД+НР– мы изучили динамику ИЛ-1 в желудочной слизи в зависимости от длительности ФД. В соответствии с анамнестическими данными, полученными от пациентов и их родителей на приеме нами были сформированы 4 подгруппы:

длительностью ФД до 6 месяцев (15 детей), от 6 до 12 месяцев (12 детей), от 1 до 2 лет (14 детей) и свыше 2 лет (8 детей). 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 $p=0,036$ (Рис.13).

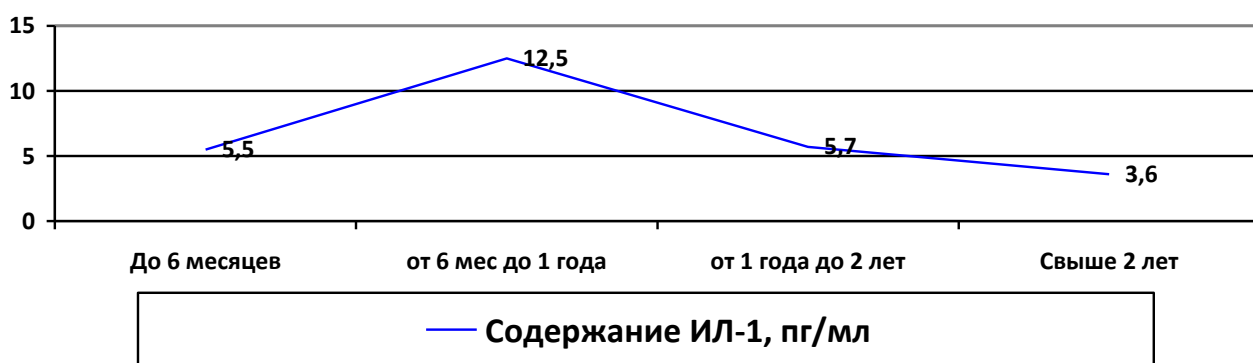


Рисунок 13. Содержание ИЛ-1 желудочной слизи у детей с *H.pylori* негативной функциональной диспепсией в зависимости от длительности расстройства

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 провоспалительного цитокина, что может указывать на менее благоприятный прогноз в плане формирования органической патологии и, возможно, обосновывает проведение антихеликобактерной терапии.

3.4. Факторы риска и модель ФР ЖКТ, протекающих с абдоминальными болями, у детей разных возрастных групп

Для выявления возрастных особенностей частоты и структуры факторов риска ФР ЖКТ у детей мы оценили их значимость с определением отношения

шансов и доверительных интервалов к ним. Всего было оценено 50 факторов, которые можно разделить на 5 групп – факторы раннего анамнеза, биологические факторы, психологические личностные особенности ребенка, средовые и семейные факторы (Таб. 7-11).

У детей младшего и дошкольного возраста нами установлена высокая значимость неблагоприятного течения неонатального периода (рождение раньше срока, прием антибиотиков, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии). Из факторов риска в раннем анамнезе нельзя не отметить выраженные и продолжительные кишечные колики, которые достоверно более часто встречались в анамнезе почти всех возрастных групп.

Таблица 7

Значимость факторов риска у детей с ФР ЖКТ от 1 до 3 лет

Признак	Основная группа (n=66)		Группа сравнения (n=31)		ОШ 95% ДИ
	абс.	%	абс.	%	
Отягощенное течение неонатального периода	50	75,7	6	19,3	13,0 (4,5-37,3)
Выраженная кишечная колика	48	72,7	5	16,1	13,8 (4,6-41,6)
Пищевая аллергия	28	42,4	4	12,6	4,9 (1,5-15,8)
Прием НПВС более 3 раз в год	34	51,5	3	9,6	9,9 (0,8-4,8)
Прием антибиотиков	23	34,8	3	9,6	4,9 (1,3-18,2)
Нарушения стула	31	46,9	3	9,6	8,2 (2,2-29,8)
Тревожность, страхи	30	45,4	3	9,6	7,7 (2,1-28,1)
Наследственность по ЖКТ	22	33,3	2	6,4	7,2 (1,5-33,2)
Курение дома	38	57,5	6	19,3	5,6 (2,0-15,6)
Стрессовые ситуации	30	45,4	3	9,6	7,7 (2,1-28,1)
Проблемы семьи	19	28,7	3	9,6	3,7 (1,0-13,9)

Последние исследования показали нарушения состава кишечной микробиоты и метагенома у младенцев с младенческими кишечными коликами, в частности, уменьшение лактобацилл и увеличение газообразующих колиформ, а также более выраженные признаки воспаления слизистой оболочки кишечника [Anabress J., 2013]. По данным Хавкина А.И., 2001 у 50% детей и подростков, наблюдаемых по поводу СРК, на первом году жизни наблюдались резистентные колики [Хавкин А.И., 2001].

Таблица 8

Значимость факторов риска у детей в возрасте 4-6 лет с ФР ЖКТ

Признак	Основная группа (n=79)		Группа сравнения (n=33)		ОШ 95% ДИ
	абс.	%	абс.	%	
Отягощенное течение неонатального периода	43	54,4	6	18,1	5,3 (1,9-14,4)
Выраженная кишечная колика	50	63,2	10	30,3	3,9 (1,6-9,4)
Перенесенные ОКИ	36	45,5	7	21,2	3,1 (1,2-7,9)
Прием НПВС более 3 г/год	30	37,9	3	9,0	6,1 (1,7-21,8)
Нарушения стула	39	49,3	5	15,1	5,4 (1,9-15,5)
Астено-вегетативные р-ва	50	63,2	6	18,1	7,7 (2,8-21,0)
Тревожность, страхи	55	69,6	4	12,1	16,6 (5,2-52,4)
Наследственность по ЖКТ	25	31,6	2	2,5	7,1 (1,5-32,3)
Курение дома	44	55,6	10	30,3	2,8 (1,2-6,8)
Отсутствие загородного летнего отдыха	67	84,8	19	57,5	4,1 (1,6-10,3)
Стрессы	39	49,3	6	18,1	4,3 (1,6-11,7)
Воспитание в семье	77	97,4	27	81,8	8,5 (1,6-44,9)

Преимственность в формировании и поддержании ФР ЖКТ у детей разных возрастных групп можно объяснить концепцией «раннего программирования» деятельности ЭНС и ЖКТ в целом [Burns A. et. al., 2013].

Среди биологических факторов, по нашим данным, формированию ФР у детей раннего возраста способствует пищевая аллергия и прием антибиотиков более 2 раз в год, в дошкольном возрасте достоверно чаще ФР ЖКТ развиваются у детей, перенесших ОКИ. У школьников начальных классов с ФР ЖКТ достоверно чаще выявлялись гельминтозы. 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 с биологическими и социальными факторами включаются в формирование стойких синдромов ФР ЖКТ.

Важным фактором развития АБ, которые, как правило, являются определяющим симптомом ФР ЖКТ у детей всех возрастных групп, по нашим данным, являются нарушения стула, однако, если в дошкольном возрасте до 70% расстройств стула составляют запоры, то в более старших возрастных группах преобладает неустойчивый или разжиженный стул.

Начиная с дошкольного возраста и вплоть до подросткового ФР ЖКТ достоверно чаще сопровождаются симптомами астено-вегетативного спектра – головные боли и головокружения, утомляемость, слабость, потливость. По-видимому, в этом случае можно говорить о том, что гастроэнтерологические симптомы являются проявлением синдрома вегетативных дисфункций [Вейн А.М., 2000].

Психологические личностные особенности, по мнению ряда авторов, являются важным, нередко решающим, компонентом развития психосоматической патологии [Ахмедова И.М., 2009, Авдеева Т.Г. 2009, Алёхин А.Н., 2009].

Значимость факторов риска у детей в возрасте 7-10 лет с ФР ЖКТ

Признак	Основная группа (n=72)		Группа сравнения (n=32)		ОШ 95% ДИ
	абс.	%	абс.	%	
Выраженная кишечная колика	37	51,3	4	12,5	7,4 (2,3-23,2)
Гельминтозы	15	21,0	1	3,1	8,1 (1,0-64,7)
Прием НПВС более 3 г/год	20	28,0	3	9,3	3,7 (1,0-13,5)
Нарушения стула	25	35,0	4	12,5	3,7 (1,1-11,8)
Астено-вегетативные р-ва	62	86,1	9	28,1	15,8 (5,7-43,9)
Напряженная адаптация к ДДУ/школе	27	37,5	3	9,4	5,8 (1,6-20,8)
Тревожность, страхи	29	40,2	2	6,3	10,1 (2,2-45,6)
Эмоциональность	69	96,0	19	59,3	15,7 (4,0-60,9)
Трудности в общении	23	32,0	2	6,2	7,0 (1,5-32,0)
Переживания из-за оценок	25	35,0	2	6,2	7,4 (1,6-33,8)
Неправильное питание	66	91,6	16	50,0	11 (3,7-32,5)
Наследственность по ЖКТ	28	39,0	2	6,2	9,5 (2,1-43,1)
Наличие в комнате ТВ или ПК	38	52,7	7	21,8	3,9 (1,5-10,3)
Отсутствие загородного летнего отдыха	43	58,0	5	15,6	8,0(2,7-23,2)
Стрессы	51	70,8	7	21,8	8,6 (3,2-23,1)
Проблемы семьи	17	23,6	3	9,3	2,9 (0,8-11,0)
Воспитание в семье	51	70,8	15	46,8	2,7 (1,1-6,5)
Конфликты	31	43,0	4	12,5	5,2 (1,6-16,6)

Такие черты личности как эмоциональность и обидчивость, повышенная тревожность и страхи являются важными факторами формирования АБ функциональной природы [Миклашевич И.А. и др., 2008]. Значение личностных особенностей выявлено нами во всех возрастных группах, однако, их спектр, выраженность и ситуативность различаются.

В раннем и дошкольном возрасте у детей с ФР ЖКТ на первый план выходят страхи и тревоги, нередко связанным с посещением ДДУ, расставанием с родителями. В младшем школьном возрасте дети с ФР имеют трудности в общении со сверстниками на фоне повышенной эмоциональности, а в более старших возрастных группах эмоциональность связана, в основном, с переживаниями из-за оценок, причем, по нашим наблюдениям, такие переживания свойственны, в основном, хорошо успевающим школьникам. В ряду неблагоприятных психологических воздействий значительная роль принадлежит семейному фактору.

Семейные отношения, характеризующиеся сплочённостью, эмоциональной близостью, доверием, способствуют нормальному развитию личности ребёнка; и в противоположность, семейные отношения, характеризующиеся возникновением каких-либо противоречий, конфликтных ситуаций, авторитарный стиль воспитания могут привести к аномальному развитию личности ребёнка [Лидерс А.Г. и др., 2005, Эйдемиллер Э.Г. и др., 2006].

Данные положения иллюстрируются следующим клиническим наблюдением (Клинический пример №2).

Клинический пример №2

Анжелика Б., 8 лет обратилась на амбулаторный гастроэнтерологический прием с жалобами на боли в эпигастрии, тошноту, снижение аппетита, головные боли, беспокоящие в течение последних 2 месяцев.

Заболела год назад, через несколько месяцев после поступления в школу. В течение года наблюдалась у педиатра с диагнозом: Хронический гастрит.

Реактивный панкреатит. Дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу. Получала лечение в течение 2 месяцев (диета, спазмолитики, ферменты, желчегонную терапию, тюбажи, антисекреторную терапию, биопрепараты, антациды) с непродолжительным и непостоянным эффектом.

Из анамнеза жизни: девочка родилась на 38-й неделе II нормально протекавшей беременности, вес при рождении 3750, на грудном вскармливании до года, прикорм был введен по возрасту. Перенесенные заболевания: ОРВИ редко, ветряная оспа, скарлатина. Отмечается отягощенная наследственность по заболеваниям пищеварительной системы: у папы эрозивный гастрит, у мамы хронический гастродуоденит. Девочка воспитывается в многодетной семье, помимо обычной обучается в музыкальной школе. Условия проживания: отдельной комнаты у ребенка нет, частые ссоры со старшей сестрой из-за компьютера, эмоциональная, переживает из-за оценок в школе. Отец курит дома. Девочка часто жалуется на головные боли, повышенную утомляемость после уроков.

При осмотре девочка правильного телосложения, умеренного питания, физическое развитие соответствует возрасту. Кожные покровы чистые, розовые. Язык обложен беловатым налетом, акт глотания не нарушен. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный при пальпации в эпигастрии. Печень и селезенка не увеличены. Стул ежедневный, твердой консистенции, дефекация затруднена, без патологических примесей.

По данным ЭГДС: эритематозная гастропатия, ДГР, по УЗИ признаки гипотонии желчного пузыря, дисхолии и панкреатопатии, в общеклинических лабораторных, биохимических показателях отклонений не было выявлено. Тест на ИФА на H.pylori отрицательный.

Таким, образом, абдоминальные боли функциональной природы у девочки ассоциированы со стрессовыми факторами, высокими школьными и

внешкольными нагрузками. Немало важную роль оказывают внутрисемейные отношения, условия проживания ребенка. Девочка получала вегетотропные препараты, седативные средства растительного происхождения, была консультирована психотерапевтом. На фоне проводимой психокорректирующей терапии отмечалось снижение головных болей, чувства страха, болей в животе, что способствовало снижению рецидивирования симптомов и стойкой ремиссии.

Стойкое устранение психосоциального фактора, как ведущего в формировании ФР ЖКТ в данном клиническом примере способствовало купированию симптомов и профилактике прогрессирования.

Семейный фактор нами рассматривался в 2 аспектах: проблемные семьи – развод родителей или сложные текущие отношения между ними, асоциальное поведение одного из родителей, наличие детей от разных браков, конфликты в семье и особенности семейных отношений и подходов к воспитанию детей – авторитарный стиль воспитания, когда личность ребенка подавляется чрезмерной требовательностью, как правило, одного из родителей, либо потакание капризам ребенка и отсутствие требовательности, а так же противоречия в воспитании детей, что особенно выражено при совместном проживании 3 поколений.

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. Из факторов психологического спектра следует отметить стрессы, которые, по мнению родителей и самих детей, являются триггерами развития или рецидивирования ФР ЖКТ и встречаются у таких детей всех возрастов достоверно чаще. Конфликты со сверстниками и учителями достоверно чаще имели место у младших школьников и подростков 15-17 лет, кроме того, у последних значение приобретают высокие школьные нагрузки.

Значимость факторов риска у подростков в возрасте 11-14 лет с ФР ЖКТ

Признак	Основная группа (n=61)		Группа сравнения (n=31)		ОШ 95% ДИ
	абс.	%	абс.	%	
Выраженная кишечная колика	25	40,9	7	22,5	2,3 (0,8-6,3)
Прием НПВС более 3 г/год	11	18,0	1	3,2	6,6 (1,1-53,7)
Нарушения стула	22	36,0	6	19,3	2,3 (0,8-6,6)
Астено-вегетативные р-ва	30	49,1	5	16,1	5,0 (1,7-14,8)
Тревожность, страхи	17	27,8	2	6,4	5,6 (1,2-26,0)
Эмоциональность	23	37,7	2	6,4	8,7 (1,9-40,2)
Трудности в общении	11	18,0	2	6,4	3,1 (0,6-15,4)
Переживания из-за оценок	17	27,8	2	6,4	5,6 (1,2-26,0)
Неправильное питание	34	56	6	19,3	5,2 (1,8-14,6)
Наследственность по ЖКТ	43	70,4	5	16,1	12,4(4,1-37,4)
Курение дома	38	62,2	6	19,3	6,8 (2,4-19,2)
Наличие в комнате ТВ или ПК	42	69	5	16,1	11,4 (3,8-34,5)
Отсутствие загородного летнего отдыха	38	62,2	5	16,1	8,5(2,8-25,5)
Стрессы	47	77,0	11	35,4	6,1 (2,3-15,7)
Воспитание в семье	45	73,7	16	51,6	2,6 (1,0-6,5)
Конфликты	19	31,1	4	12,9	3,0 (0,9-9,9)
Высокие школьные нагрузки	33	54,0	11	35,4	2,1 (0,8-5,2)

Наследственная отягощенность по заболеваниям ЖКТ по нашим данным встречается достоверно чаще во всех возрастных группах. Нами ранее было

показано, что наибольшее значение имеет отягощенная наследственность по хроническому гастриту/гастродуодениту, причем в большинстве случаев диагноз был выставлен без полного обследования, включающего морфологическое исследование биоптата СО, а нередко и вообще без эндоскопического исследования.

То есть, по сути, под термином ХГД, подразумевались те же самые ФР ЖКТ. В таком случае наследственная отягощенность может рассматриваться не столько с позиций генетической отягощенности, сколько в связи с семейным укладом, своеобразным «болевым» типом реагирования на проблемы. В частности показано, что у детей с ФР ЖКТ родители достоверно чаще страдают функциональными гастроинтестинальными нарушениями, чем родители детей без ФР, причем в значительной части случаев наблюдается совпадение вариантов ФР ЖКТ у детей и родителей [Buonavolonta R. et. al., 2008].

С позиции современной концепции болезней пищеварительной системы у детей фактор питания не рассматривается как решающий, тем не менее, в исследованиях отмечено значение режима питания, интервалу между приемом пищи и сном, а так же употреблением некоторых продуктов [Ивашкин В.Т. и др., 2012, Lee K. et. al., 2006, Шабалов Н.П., 2004, Miwa H. et. al., 2012]. По нашим данным, нарушения режима и состава питания не играют существенной роли у детей дошкольного возраста, но после поступления в школу на всем протяжении обучения имеет место значительное влияние нерационального питания на развитие ФР ЖКТ. На наш взгляд, это указывает на необходимость совершенствования системы школьного питания.

Курение, как показано в некоторых исследованиях повышает риск диспепсии в 2,5 раза по сравнению с некурящими [Терешонок И.Н., 2004]. По данным проведенного нами анкетирования выявлены только единичные случаи курения у подростков, однако, в 30-50% анкет указано на пассивное курение, то есть, когда в доме курили взрослые члены семьи. Этот фактор значимо влиял

на развитие симптомов ФР у детей всех возрастных групп, кроме 3 (младшие школьники).

Таблица 11

Значимость факторов риска у подростков в возрасте 15-17 лет с ФР ЖКТ

Признак	Основная группа (n=68)		Группа сравнения (n=39)		ОШ 95% ДИ
	абс.	%	абс.	%	
Выраженная кишечная колика	19	27,9	4	10,2	3,3 (1,0-10,8)
Прием НПВС более 3 г/год	13	19,1	1	2,5	8,9 (1,1-71,5)
Нарушения стула	22	32,3	4	10,2	4,1 (1,3-13,2)
Астено-вегетативные р-ва	48	70,5	7	17,9	10,9(4,1-28,9)
Тревожность, страхи	64	94,1	11	28,2	40,7(11,9-138,9)
Переживания из-за оценок	24	35,2	2	5,1	10,0 (2,2-45,5)
Неправильное питание	37	54,4	6	15,3	6,5 (2,4-17,7)
Наследственность по ЖКТ	26	38,2	2	5,1	11,4 (2,5-51,5)
Курение дома	35	51,4	12	30,7	2,3 (1,0-5,4)
Отсутствие загородного летнего отдыха	57	83,8	16	41,0	7,4 (3,0-18,4)
Стрессы	53	77,9	2	5,1	65,3 (14,0-303)
Проблемы семьи	19	27,9	1	2,5	14,7 (1,8-115,0)
Воспитание в семье	64	94,1	31	79,4	4,1 (1,1-14,7)
Конфликты	19	27,9	2	5,1	7,1 (1,5-32,7)
Высокие школьные нагрузки	62	91,1	25	64,1	8,9 (2,6-29,8)

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 нам разработать принципиальную модель формирования ФР ЖКТ (Рис. 14)



Рисунок 14. Принципиальная модель формирования ФР ЖКТ

В разных возрастных группах вклад отдельных компонентов различается, смысл разработки модели, заключается в том, чтобы в комплексе с таблицами 7-11 факторов риска выявить индивидуальные этиологические факторы, способствующие развитию ФР у конкретного ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью являются АБ, при этом они в детском возрасте в 90% случаев обусловлены функциональными причинами и являются важной составляющей симптомокомплекса ФР ЖКТ. ФР перестали считаться «идиопатическими» или исключительно психопатологическими состояниями. В настоящее время концепцией, описывающей причины и механизмы ФР ЖКТ, протекающих с АБ, стала биопсихосоциальная модель Д. Дроссмана, которая предполагает, что их симптомы развиваются из-за комбинации нарушений моторики, висцеральной чувствительности, изменений мукозального иммунитета, воспалительного потенциала и регулирования оси ЦНС - ЭНС, как находящейся под влиянием психологических и социокультурных факторов.

Если рассматривать ФР ЖКТ с позиций 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-1, поддерживает хронический процесс, вызывая стойкое повреждение органа.

Проявления ФР ЖКТ, их этиологические факторы и патогенетические механизмы могут существенно различаться у детей разных возрастных групп, что затрудняет их диагностику и, конечном итоге, снижает эффективность лечения, что актуальность цели нашего исследования: улучшить диагностику ФР ЖКТ, протекающих с АБ, у детей с учетом возрастных особенностей семиотики, факторов риска и содержания интерлейкина 1 в желудочной слизи.

Для реализации поставленной цели нами обследовано 364 ребенка в возрасте от 1 до 17 лет, впервые обратившихся на амбулаторный гастроэнтерологический прием по поводу АБ и диспепсических симптомов, беспокоящих не менее 2 месяцев. В процессе клинико-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 детей: 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. В этих группах нами оценивались возрастные особенности семиотики и факторов риска ФР ЖКТ. Группы сравнения составили 166 детей, сопоставимые по возрасту и гендерному составу с детьми наблюдаемых групп.

Для определения особенностей содержания ИЛ-1 в желудочной слизи при диспепсии и его динамики в зависимости от продолжительности расстройства, у части детей основной группы и группы сравнения, с информированного согласия родителей была проведена ЭГДС, в ходе которой осуществлялся забор желудочного сока. Расчет необходимой выборки и статистическая обработка результатов исследования проводилась с учетом современных требований доказательной медицины.

При анализе клинических проявлений ФР ЖКТ в возрастных группах были выявлены существенные отличия. У детей младшего возраста локализация болей почти во всех случаях околопупочная, но с дошкольного возраста начинают появляться эпигастральные боли, которые превалируют у подростков, однако, и боли в ОПО отмечаются у половины детей, как правило, в сочетании с эпигастральными. Кроме этого, нами установлено, что частота и интенсивность болей с возрастом увеличивается. 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. С возрастом нарастает частота и разнообразие диспепсических симптомов, что

можно расценивать, на наш взгляд, как более дифференцированное ощущение неприятных ощущений в брюшной полости.

По-видимому, при проведении патогенетической терапии ФР ЖКТ, протекающих с АБ в младших возрастных группах целесообразно уделять особое внимание нормализации функций кишечника (моторика, переваривание), а у более старших детей на вегетативные и психосоматические компоненты.

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. Среди неблагоприятных социально-средовых факторов во всех возрастных группах, кроме младшей и старшей, преобладает семейный. По мнению родителей, 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% старшеклассников. Школьный фактор в качестве причины АБ наиболее выражен у подростков (34,4-66,1%) детей.

Двойко можно оценивать имеющуюся по данным исследователей семейную предрасположенность к ФР ЖКТ. Она может реализовываться через генетические механизмы, либо пищевые и поведенческие факторы, в последнем случае можно предположить, что ФР являются, по сути, результатом социального импринтинга. По нашим данным отягощенная по болезням пищеварительной системы наследственность имела место у 60-80% детей, чаще всего по ХГД, язвенной болезни, патологии ПБС, запорам. Кроме этого во всех группах у 6-15% близких родственников имелись АБ, но они не обследовались, за медицинской помощью не обращались и диагноза указать не смогли.

Следует отметить, что в большинстве случаев ХГД, диагноз был выставлен без полного обследования, включающего морфологическое исследование биоптата СО, а нередко и вообще без эндоскопического

исследования. То есть, по сути это были АБ и диспепсические симптомы, которые при отсутствии прогрессирования и симптомов тревоги с современных позиций можно рассматривать как ФР ЖКТ. Таким образом, в разных возрастных группах отягощенная наследственность суммарно по, так называемому ХГД и необследованным АБ составляет от 40 до 60%. Приведенные данные отражают роль семейного фактора в развитии функциональной патологии у детей.

В настоящем исследовании мы проанализировали частоту некоторых биологических факторов, способных оказать влияние на мукозальный гомеостаз, с учетом возрастных особенностей. В частности простудные заболевания и лекарственные препараты, используемые в их лечении могут негативно влиять на СО ЖКТ. Есть все основания полагать, что ятрогенный фактор играет определенную роль в формировании ФР ЖКТ путем нарушений мукозального гомеостаза. Роль эта более выражена в младших возрастных группах, где до 50% детей болеют 3 и более раз в год, а не менее трети часто принимают НПВС и антибиотики. Хорошо известно повреждающее действие на слизистую оболочку ЖКТ НПВС (формирование гастропатий), а антибиотиков на микрофлору кишечника.

Кроме этого, стойкие нарушения мукозального гомеостаза и клинические проявления ФР ЖКТ могут развиваться после перенесенных кишечных инфекций. Нами установлено наличие в анамнезе эпизодов ОКИ у 40,9% детей с АБ, в младшей возрастной группе (чаще ротавирусной этиологии 24,2%), 29,1% среди дошкольников, 23,6% в III группе, 36,0% в IV группе и 27,9% у детей 14-17 лет.

Мы проанализировали особенности ФР ЖКТ у детей разных возрастных групп с позиций биопсихосоциальной модели. По нашему мнению, существуют значительные отличия как в клинических проявлениях, так в патогенетических механизмах и этиологических факторах. Для повышения эффективности

ведения таких детей необходим дифференцированный, с учетом возраста, подход к диагностике и лечению.

В рамках данного исследования мы провели анализ структуры ФР ЖКТ, протекающих с АБ, в целом среди контингента обследованных детей и отдельно в каждой из возрастных групп. При определении формы ФР ЖКТ нами использовались Римские Критерии, 2006. Согласно полученным данным, наиболее частой формой ФР были ФАБ, которые имели место более чем у 40% детей (153 ребенка) и ФД (133 ребенка). В структуре СРК по нарушениям стула преобладал вариант СРК с диареей (13,9%), СРК-3 встречался в 2 раза реже (7,9%).

Следует отметить, что у 31 ребенка (9,0%) различные формы ФР ЖКТ сочетались между собой, в частности у 21 пациента ФАБ сочетались с функциональными запорами, при этом отсутствовали признаки СРК, то есть, со слов пациентов и их родителей, боль не предшествовала дефекациям и не ослаблялась после них. Функциональная диспепсия у 10 детей (2,9%) сочеталась с симптомами СРК или БД. Так же можно отметить, что абдоминальные боли в обследованном контингенте почти в трети случаев (30,3%) сопровождались расстройствами стула в виде функциональных запоров или протекали с симптомами СРК с диареей или запорами.

По нашим данным, наиболее частой формой ФР ЖКТ у детей в возрасте до 6 лет является ФАБ. Синдром раздраженного кишечника, 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 самым частым ФР ЖКТ.

Изучение эпидемиологических аспектов возрастных особенностей ФР ЖКТ позволило нам сделать ряд наблюдений. Функциональные расстройства

ЖКТ с АБ диагностируются у детей раннего возраста (от 1 года до 3 лет), 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, 2006 перечисленные формы ФР могут выставляться только в возрастной группе 4-17 лет. По-видимому, возрастной диапазон для ФР ЖКТ с АБ, должен быть расширен с 1 года до 17 лет.

Билиарная дисфункция диагностируется у детей, начиная с младшего школьного возраста, ее частота в структуре ФР ЖКТ с АБ составляет 6-9%, однако, в педиатрических разделах Римских критериях, 2006 и 2016 эта форма отсутствует, что, по-видимому, требует коррекции при разработке новой редакции.

Синдром раздраженного кишечника у детей имеет клинические и этиологические особенности: в 2/3 случаев он этиологически связан с перенесенными кишечными инфекциями и инвазиями, при СРК-Д патогномичным признаком является боль, предшествующая дефекации, при СРК-З - сегментированный стул и боль, возникающая на фоне длительной задержки дефекации и исчезающая после нее. У каждого пятого ребенка СРК этиологически связан с пищевой аллергией. Роль биологических факторов в развитии СРК наиболее значима в дошкольном возрасте, где ее удельный вес, по нашим данным, достигает 88%. Наконец, нами установлена связь МКК с формированием ФР ЖКТ, прежде всего СРК и ФАБ в более старшем возрасте.

При выполнении работы, у части детей нами был исследован уровень ИЛ-1 в желудочной слизи. Забор желудочной слизи проводился в процессе проведения ЭГДС, так же у этих детей был проведен анализ на *H.pylori*, что позволило нам по комплексу клинических и лабораторно-инструментальных данных сформировать 3 основные группы и группу сравнения общей численностью 79 детей.

В первую основную группу вошло 49 детей с ФД, у которых тесты на *H.pylori* были отрицательны (ФД+НР-), во вторую 18 детей с *H.pylori* ассоциированной диспепсией (Д+НР+), в третью основную группы было отнесено 12 детей, у которых при проведении ЭГДС были обнаружены эрозии или язвы желудка или ДПК. Группу сравнения составили 23 ребенка 1-2 групп здоровья без патологии ЖКТ и абдоминальных болей.

Эндоскопическая картина оценивалась согласно современной Международной стандартной терминологии. Изменения СО желудка и ДПК классифицировались как эритематозная (при наличии очаговой или диффузной гиперемии), гипертрофическая (при сочетании гиперемии с отечностью СО, гипертрофией складок, геморрагическая гастропатия (наличие подслизистых кровоизлияний). Перечисленные изменения были выявлены у 61 из 67 обследованных детей с ФД, у 6 детей СО желудка и ДПК была без изменений (9,0%). В структуре гастропатий преобладали эритематозные (77,6%), реже встречались гипертрофические, в единичных случаях геморрагические гастропатии.

По нашим данным, среднее значение ИЛ-1 в желудочной слизи у детей группы сравнения $4,8 \pm 0,8$ 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. Наиболее высокий уровень ИЛ-1 среди обследованных групп 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 ($p > 0,05$), но достоверно отличались и от группы сравнения, и от группы детей с *H.pylori* негативной диспепсией ($p < 0,05$).

Полученные данные подтверждают значение *H.pylori* в хроническом воспалении СО желудка, в то же время мы не смогли по уровню ИЛ-1 в желудочной слизи подтвердить повышение воспалительного потенциала мукозального слоя при *H.pylori* негативной диспепсии.

В группе детей с ФД+НР- мы изучили динамику ИЛ-1 в желудочной слизи в зависимости от длительности ФД. В соответствии с анамнестическими данными, полученными от пациентов и их родителей на приеме нами были сформированы 4 подгруппы: длительностью ФД до 6 месяцев (15 детей), от 6 до 12 месяцев (12 детей), от 1 до 2 лет (14 детей) и свыше 2 лет (8 детей). 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.

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 провоспалительного цитокина, что может указывать на менее благоприятный прогноз в плане формирования органической патологии и, возможно, обосновывает проведение антихеликобактерной терапии.

Для выявления возрастных особенностей частоты и структуры факторов риска ФР ЖКТ у детей мы оценили их значимость с определением отношения шансов и доверительных интервалов к ним. У детей младшего и дошкольного возраста нами установлена высокая значимость неблагоприятного течения неонатального периода (рождение раньше срока, прием антибиотиков, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии). Из факторов риска в раннем анамнезе нельзя не отметить выраженные и продолжительные кишечные колики, которые достоверно более часто встречались в анамнезе почти всех возрастных групп. Преэссенциальность в формировании и поддержании ФР ЖКТ у детей разных возрастных групп можно объяснить концепцией «раннего программирования» деятельности ЭНС и ЖКТ в целом.

Среди биологических факторов, по нашим данным, формированию ФР у детей раннего возраста способствует пищевая аллергия и прием антибиотиков более 2 раз в год, в дошкольном возрасте достоверно чаще ФР ЖКТ развиваются у детей, перенесших ОКИ. У школьников начальных классов с ФР ЖКТ достоверно чаще выявлялись гельминтозы. 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.

Важным фактором развития АБ, которые, как правило, являются определяющим симптомов ФР ЖКТ у детей всех возрастных групп, по нашим данным, являются нарушения стула, однако, если в дошкольном возрасте до 70% расстройств стула составляют запоры, то в более старших возрастных группах преобладает неустойчивый или разжиженный стул.

Начиная с дошкольного возраста и вплоть до подросткового ФР ЖКТ достоверно чаще сопровождаются симптомами астено-вегетативного спектра – головные боли и головокружения, утомляемость, слабость, потливость. По-видимому, в этом случае можно говорить о том, что гастроэнтерологические симптомы являются проявлением синдрома вегетативных дисфункций.

Значение личностных особенностей выявлено нами во всех возрастных группах, однако, их спектр, выраженность и ситуативность различаются. В раннем и дошкольном возрасте у детей с ФР ЖКТ на первый план выходят страхи и тревоги, нередко связанным с посещением ДДУ, расставанием с родителями. В младшем школьном возрасте дети с ФР имеют трудности в общении со сверстниками на фоне повышенной эмоциональности, а в более старших возрастных группах эмоциональность связана, в основном, с переживаниями из-за оценок, причем, по нашим наблюдениям, такие переживания свойственны, в основном, хорошо успевающим школьникам.

В ряду неблагоприятных психологических воздействий значительная роль принадлежит семейному фактору. Семейные отношения, характеризующиеся сплочённостью, эмоциональной близостью, доверием, способствуют нормальному развитию личности ребёнка; и в противоположность, семейные отношения, характеризующиеся возникновением каких-либо противоречий, конфликтных ситуаций, авторитарный стиль воспитания могут привести к аномальному развитию личности ребёнка.

Семейный фактор нами рассматривался в 2 аспектах: проблемные семьи – развод родителей или сложные текущие отношения между ними, асоциальное поведение одного из родителей, наличие детей от разных браков, конфликты в семье и особенности семейных отношений и подходов к воспитанию детей – авторитарный стиль воспитания, когда личность ребёнка подавляется чрезмерной требовательностью, как правило, одного из родителей, либо потакание капризам ребёнка и отсутствие требовательности, а так же противоречия в воспитании детей, что особенно выражено при совместном проживании 3 поколений.

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. Из факторов психологического спектра следует отметить стрессы, которые, по мнению родителей и самих детей, являются триггерами развития или рецидивирования ФР ЖКТ и встречаются у таких детей всех возрастов достоверно чаще. Конфликты со сверстниками и учителями достоверно чаще имели место у младших школьников и подростков 15-17 лет, кроме того, у последних значение приобретают высокие школьные нагрузки.

Наследственная отягощённость по заболеваниям ЖКТ по нашим данным встречается достоверно чаще во всех возрастных группах. Нами ранее было показано, что наибольшее значение имеет отягощённая наследственность по

хроническому гастриту/гастродуодениту, причем в большинстве случаев диагноз был выставлен без полного обследования, включающего морфологическое исследование биоптата СО, а нередко и вообще без эндоскопического исследования. То есть, по сути, под термином ХГД, подразумевались те же самые ФР ЖКТ. В таком случае наследственная отягощенность может рассматриваться не столько с позиций генетической отягощенности, сколько в связи с семейным укладом, своеобразным «болевым» типом реагирования на проблемы. В частности показано, что у детей с ФР ЖКТ родители достоверно чаще страдают функциональными гастроинтестинальными нарушениями, чем родители детей без ФР, причем в значительной части случаев наблюдается совпадение вариантов ФР ЖКТ у детей и родителей.

По нашим данным, нарушения режима и состава питания не играют существенной роли у детей дошкольного возраста, но после поступления в школу на всем протяжении обучения имеет место значительное влияние нерационального питания на развитие ФР ЖКТ. На наш взгляд, это указывает на необходимость совершенствования системы школьного питания

Курение, как показано в некоторых исследованиях повышает риск диспепсии в 2,5 раза по сравнению с некурящими [Терешонок И.Н., 2004]. По данным проведенного нами анкетирования выявлены только единичные случаи курения у подростков, однако, в 30-50% анкет указано на пассивное курение, то есть, когда в доме курили взрослые члены семьи. Этот фактор значимо влиял на развитие симптомов ФР у детей всех возрастных групп, кроме 3 (младшие школьники).

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.

Итак, полученные в ходе исследования данные, их математический и системный анализ позволил установить особенности протекания ФР ЖКТ у детей разных возрастных групп, нами показана актуальность изучения ФР ЖКТ у детей младшего возраста, выявлены особенности структуры ФР ЖКТ у детей разных возрастных групп. Установление этиологических факторов, выделение биологических, социальных предикторов развития ФР, личностных особенностей ребенка, которые, по-нашему мнению, играют ведущую роль в формировании расстройств создает основу для целенаправленной профилактики и этиологически обоснованной терапии. Системный анализ полученных результатов позволил нам разработать принципиальную модель формирования ФР ЖКТ, описывающую взаимодействие различных факторов в процессе развития расстройств.

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 НР 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, протекающих с АБ, необходимо учитывать возрастные особенности их семиотики: локализация и выраженность болевого синдрома, характеристику диспепсических симптомов, наличие симптомов дисфункции кишечника; при наличии абдоминальных болей функциональной природы у детей младшего возраста, их целесообразно классифицировать в соответствии с разделом Н Римской классификации, 2006.

2. Абдоминальные боли функциональной природы у детей в возрастной группе с 1 года до 3 лет целесообразно классифицировать в соответствии с разделом Н Римских критериев.

3. 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 модель, а также созданную на ее основе программу для ЭВМ.

4. 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-1в желудочной слизи.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ

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 сокращений

- АБ – абдоминальная боль
- БД – билиарная дисфункция
- ВОПТ – верхние отделы пищеварительного тракта
- ВСД – вегето-сосудистая дистония
- ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- Д (НР+) – диспепсия, ассоциированная с *Helicobacter pylori*
- ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
- ДИ – доверительный интервал
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- ДДУ – детское дошкольное учреждение
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИЛ – интерлейкин
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ИПП – ингибиторы протонной помпы
- КЖЖ – короткоцепочечные жирные кислоты
- МКК – младенческие кишечные колики
- МСТ – минимальная стандартная терминология
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- НР – *Helicobacter pylori*
- ОКИ – острые кишечные инфекции
- ОПО – околопупочная область
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ОШ – отношение шансов
- ПБС – панкреатобилиарная система
- ПДС – постпрандиальный дистресс-синдром
- ППЦНС – перинатальная патология центральной нервной системы

ПТИ – пищевая токсикоинфекция
Rome IV – Римский консенсус IV
СИБР – синдром избыточного бактериального роста
СД – синдром диспепсии
СО – слизистая оболочка
СОЖКТ – слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта
СРК – синдром раздраженного кишечника
СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с диареей
СРК-З – синдром раздраженного кишечника с запором
СЭБ – синдром эпигастральной боли
TLR-4 – толл-подобные рецепторы
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФАБ – функциональная абдоминальная боль
ФД – функциональная диспепсия
ФД(НР–)– функциональная диспепсия, неассоциированная с *H. Pylori*
ФНО– α –фактор некроза опухоли– α
ФР – функциональные расстройства
ФР ЖКТ – функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта
ХГД – хронический гастродуоденит
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС – центральная нервная система
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭГО – эпигастральная область
ЭНС – энтеральная нервная система
ЯБ – язвенная болезнь

Список использованной литературы

1. Авдеева, Т.Г. Детская гастроэнтерология: руководство [Текст] / Т.Г. Авдеева, Ю.В. Рябухин, Л.П. Парменова [и др.] М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 192с.
2. Авдеева, Н.В. Особенности гастродуоденальной патологии и течения периода адаптации у детей к условиям дошкольного учреждения: автореф. дис. ... канд. мед.наук [Текст] / Н.В. Авдеева. – Н. Новгород, 2009. – 4с.
3. Агафонова, Н.А. Механизмы формирования моторных нарушений при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта. От патогенеза к лечению [Текст] // Доктор.ру. Гастроэнтерология. –2015. - №2(103). – С.1-5.
4. Акопян, А.Н. Гастроэзофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта [Текст] / А.Н. Акопян, С.В. Бельмер, О.Ф. Выхристюк // Доктор.ру. Педиатрия. Гастроэнтерология. – 2014 . - №11 (99). – С. 45-49.
5. Алёхин, А.Н. Клинико-психологические характеристики детей дошкольного возраста с функциональными расстройствами пищеварения [Текст] / А.Н. Алёхин, Е.Ю. Войнова, Е.А. Трифонова // Психическое здоровье. – 2009. - №9 (40). – С. 33-39.
6. Алямовская, Г.А. Возможность коррекции микробиоценоза кишечника у детей старше 3 лет [Текст] / Г.А. Алямовская // Практика педиатра. – 2012 . – С.6-9.
7. Ардатская, М.Д. Синдром избыточного бактериального роста [Текст]: учебное пособие / М.Д. Ардатская. – Москва, 2011. – 55с.
8. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника [Текст] / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. М.: «Триада-Х»,1998. – 483с.
9. Антропов, Ю.Ф. Психосоматические расстройства у детей и подростков [Текст] / Ю.Ф. Антропов. М., 1997. – 198с.

10. Антропов, Ю.Ф. Психосоматика в детской гастроэнтерологии [Текст] / Ю.Ф. Антропов, С.В. Бельмер. - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». – 2014. – 344с.
11. Ахмедова, И.М. Психологический статус детей при хроническом гастродуодените [Текст] / И.М. Ахмедова, А.Т. Султанов, Х.М. Ахмедова // Мат-лы XVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ / Под ред. Ю.Г. Мухиной, С.В. Бельмера. - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». – 2009. – С.149-151.
12. Ашмарин, И.П. Нейрохимия в таблицах и схемах [Текст] / И.П. Ашмарин, Н.Д. Ещенко, Е.П. Каразеева. М.: «Экзамен», 2007. – 144с.
13. Бабаева, А.Р. Цитокиновая регуляция функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта [Текст] / А.Р. Бабаева, О.Н. Родионова, Р.В. Видикер // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т.VIII, №1. – С. 163-164.
14. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология [Текст] / Ю.И. Барашнев. – М., 2005. – 672с.
15. Батуев, А.С. Типы детско-материнской привязанности и психофизиологическое развитие младенцев первого года жизни [Текст] / А.С. Батуев, А.Г. Кашавцев, Н.М. Сафронова // Педиатрия. – 2000. - №3. – С. 32-37.
16. Баранов, А. А. Состояние здоровья современных детей и подростков и роль медико-социальных факторов в его формировании [Текст] / А. А. Баранов, В. Р. Кучма, Л. М. Сухарева // Вестн. Рос. академии медицинских наук. – 2009. - № 5. – С. 6-11.
17. Баранов, А. А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации [Текст] / А. А. Баранов // Педиатрия. – 2012. – Т.91, №3. – С. 9-14.
18. Баранская, Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение [Текст] / Е.К. Баранская // «Consilium medicum». – 2000.- Т.2,№7. – С. 287-292.

19. Бельмер, С.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Рекомендации и комментарии [Текст] / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина, А.И. Хавкин [и др.] Москва, 2005. – 36с.
20. Бельмер, С. В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей [Текст] // Практическое руководство по детским болезням / Под ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцева. Т. 2. Гастроэнтерология детского возраста / Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина, П.Л. Щербакова. М.: Медпрактика-М, 2010. – С. 30–51.
21. Бельмер С.В. Современные пути коррекции функциональных нарушений органов пищеварения у детей [Текст] / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина, А.А. Коваленко [и др.] // Вопросы детской диетологии. - 2011. - Т.9, № 2. – С. 10-14.
22. Бельмер, С.В. Метаболический статус кишечной микрофлоры при функциональных нарушениях у детей [Текст] / С.В. Бельмер // Эффективная фармакотерапия. – 2013. - №17. – С. 40-46
23. Бельмер, С.В. Особенности кишечной моторики и кишечной микрофлоры у детей с синдромом раздраженного кишечника с запором [Текст] / С.В. Бельмер, А.Н. Акопян, М.Д. Ардатская // Вопросы детской диетологии. - 2014. - Т.12, № 5. – С. 19-27.
24. Бельмер, С.В. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей [Текст] / С.В. Бельмер, А.И. Хавкин, Д.В. Печкуров / Методическое пособие для врачей. – М.: ИД «Ремдер», 2016. – 10с.
25. Белякова, Т.Д. Роль гипертензии в полости для формирования патологии органов пищеварения [Текст] / Т.Д. Белякова, А.С. Эйберман, В.Д. Трифионов // Материалы VII Конгресса педиатров России «Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее». - Москва, 2002. – 36с.

26. Березанцев, А.Ю. Семья, социальная экология и психосоматическое здоровье детей и подростков [Текст] / А.Ю. Березанцев, В.Г. Булыгина, Л.В. Абольян // Вопросы современной педиатрии. – 2012. –Т.11, №4. – С.7-12.

27. Боконбаева, С. Дж. Анатомо-физиологические особенности органов пищеварения у детей. Методика исследования. Семиотика и синдромы поражения [Текст] / Кн.: Пропедевтика детских болезней: Учебник для педиатр. фак. мед. вузов / Сост.: С. Дж. Боконбаева и др. – Б.: КРСУ, 2008. – С. 142-163.

28. Борщикова, Т.И. Функциональный профиль цитокинов и иммунологическая дисфункция у нейрореанимационных больных [Текст] / Т.И. Борщикова, Н.Н. Епифанцева, Ю. А. Чурляев [и др.] // Цитокины и воспаление. –2011. – Т. 10, № 2. – С. 42–49.

29. Билецкая, М.П. Клинико-психологические особенности детей и подростков с психосоматическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта [Текст] / М.П. Билецкая, Е.А. Силенко // Неврологический вестник им. В. М. Бехтерева. - 2007. - Том 39, №3. – С. 62-66.

30. Билецкая, М.П. Психологические особенности семей детей с психосоматическими расстройствами и семейная психотерапия [Текст] / М.П. Билецкая [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. – 2012. – N 5 (16). – URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 17.09.2015)

31. Блейхер, В.М. Клиническая патопсихология. Руководство для врачей и медицинских психологов) [Текст] / В.М. Блейхер. - Ростов – на/Д, ИД «Феникс», 1996. – 48 с.

32. Васильев, Ю. В. Патогенетические аспекты *Helicobacter pylori* [Текст] / Ю.В. Васильев, В.С. Беляева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 1. – С. 28-36.

33. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика [Текст] / Под редакцией А.М. Вейна. – М.:Мединформагентство, 2000. – 749с.

34. Волков, А.И. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. [Текст] / А. И.Волков, Л. А. Шабунина, Е.А. Жукова. В кн. Детская гастроэнтерология. Избранные главы // под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. — М., 2002. — С. 232- 251.
35. Волосовец, А.П. Абдоминальная боль у детей: проблемно-ориентированный подход [Текст] / А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов // Современная педиатрия – 2010. – №4. – С.49-57.
36. Вшивцева, Н.Б. Функциональная диспепсия у детей: клиника, диагностика, лечение [Текст] / Н.Б. Вшивцева, М.Н. Репецкая, Е.А. Торопова // Вятский медицинский вестник. – 2015. – Т2, №2(46). – С. 31-32.
37. Галова, Е.А. Новые механизмы патогенеза хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста (иммунологические аспекты) [Текст] / Е.А. Галова, Н.Е. Сазанова // Клиническая медицина. – 2010. – 1. – С. 49-55.
38. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика [Текст]: учебное пособие / А.Н. Герасимов. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. – 480с.
39. Громова, А.Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека [Текст] / А.Ю. Громова, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 2. – С. 10-12.
40. Григорьев, П.Я. Синдром раздраженной кишки ассоциированный с дисбактериозом [Текст] / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко// Гастроэнтерология.«Consilium medicum». – 2000. - №2(7). – С. 305-307.
41. Гржибовский, А.М. Доверительные интервалы для частот и долей [Текст] / А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. - №5. – С.57-60.
42. Данилов, А.Б. Современные подходы к лечению хронической боли: биопсихосоциокультурная модель [Текст] / А.Б. Данилов // Лечение заболеваний нервной системы. – 2013. №1(11). – С. 15-21.

43. Дубровинская, Н.В. Психофизиология ребенка: Психофизиологические основы детской педиатрии [Текст] / Н.В.Дубровинская, Д.А. Фарбер, М.М. Безруких. Уч. пос. для студентов вузов. М.: Владос. 2000. – 144 с.
44. Дубровская, М.И. Современное состояние проблемы функциональных расстройств пищеварительного тракта у детей раннего возраста [Текст] / М.И. Дубровская // Вопросы современной педиатрии. - 2013. - Т.12, №4. – С. 26-31.
45. Железная, Л.А. Структура и функции гликопротеинов слизи (муцинов) [Текст] / Л.А. Железная // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - №1. – С. 30-37.
46. Железникова, Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций [Текст] / Г.Ф. Железникова // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 10–17.
47. Звягин, А.А. Функциональная диспепсия и хронический гастрит у детей: оптимизация диагностики, лечения и реабилитации [Текст]: дис. ... док. мед. наук: 14.00.09 / Звягин Александр Алексеевич. - М., 2006. - 259 с.
48. Ивашкин, В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии [Текст] / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, Т.Л. Лапина [и др.] // РЖГГК. - 2012. - Т.22, №3. – С. 80–92.
49. Ильина, А.Е. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень [Текст] / А.Е. Ильина, М.Л. Станислав, Л.Н. Денисов [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2011.- №3. – С. 62-71.
50. Кононов, А.В. Полиморфизм генов цитокинов в развитии *Helicobacter pylori* инфекции [Текст] / А.В. Кононов, Е.Г. Помогайло, Е.А. Потрохова [и др.] // Вестник РАМН. - 2010. - №2. – С.8-12.
51. Корниенко, Е.А. Висцеральная абдоминальная боль. Возможности спазмолитической терапии [Текст] / Е. А. Корниенко, С.И. Эрдес, Е.Л. Игуменова // Вопросы современной педиатрии. - 2009.- Т.8, №2. – С. 68-76.

52. Корниенко, Е.А. Водородный дыхательный тест в диагностике синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) у детей [Текст] / Е.А. Корниенко, Д.Н. Карпинчук, М.Ю. Типикина [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.- 2011. - 2-3: М43.

53. Корниенко, Е.А. Оценка роли воспалительных и микробиологических изменений в патогенезе функциональных расстройств кишечника у детей [Текст] / Е.А. Корниенко, М.Ю. Типикина // Вопросы детской диетологии.- 2012.- Т.10, №3. – С. 76-78.

54. Корниенко, Е.А. Патофизиология моторных нарушений ЖКТ и их коррекция [Текст] / Е.А. Корниенко // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - №17. – С. 40-46.

55. Корниенко, Е.А. Роль кишечной микрофлоры и пробиотиков при функциональных расстройствах кишечника у детей [Текст] / Е.А. Корниенко // Гастроэнтерология.«Consilium medicum». - 2014.- №2. – С. 35-40.

56. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография [Текст] / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель/ Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: издательская группа «ГЭОТАР — Медиа», 2012. – 242с.

57. Копейкин, В.Н. Эндоскопия желудочно-кишечного тракта у детей (Анатомо-физиологические семиотика поражений, особенности, техника проведения, анестезиологическое обеспечение) [Текст] / В.Н. Копейкин, Н. Саралов, А. Абрамов / Пособие для врачей. — Нижний Новгород, 2001. — 40 с.

58. Копейкин, В.Н. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей (диагностика, лечебная тактика) [Текст] / В.Н. Копейкин, Е.И. Шабунина, Н.Е. Сазонова [и др.] / Пособие для врачей. – Нижний Новгород, 2005. – 48с.

59. Кулаков, С.А. Основы психосоматики [Текст] / С.А. Кулаков – СПб: Речь, 2005. – 288 с.

60. Лазебник, Л.Б. Гастроэнтерология. Болезни детей / под общ. ред. Л.Б.Лазебника, П.Л.Щербакова. – М.:МК, 2011. – 360с.
61. Лапач, С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях [Текст] / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – К.: МОРИОН – 2002. – 19с.
62. Ливзан, М.А. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта [Текст] / М.А. Ливзан, М.Ф. Осипенко // РМЖ. – 2012. - №15. – С.768-770.
63. Лембрик, И.С. Нарушения функционального состояния гастродуоденальной зоны и психоэмоционального статуса у детей школьного возраста с синдромом функциональной диспепсии: усовершенствование лечения. [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Лембрик И.С. – Киев, 2006.
64. Лидерс, А.Г. Полный и исправленный вариант методики Д.Х. Олсона FACES III [Текст] / Ред. М.К. Акимова, В.Г. Колесников // Психологическая диагностика: Научно-методический и практический журнал: Тематический выпуск: Диагностика семейных отношений и родительско-детских отношений. – 2005. – № 4. – С. 104-115.
65. Листопадова, Е.В. Факторы риска и клинические варианты функциональной диспепсии у детей [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.В. Листопадова. - Смоленск, 2008. – 3с.
66. Луцевич, Т.С. Нарушения микробиоценоза при синдроме раздраженной кишки и его коррекция препаратом дюфалак [Текст] / Т.С. Луцевич, И.В. Козлова // XI Национ. Конгресс «Человек и лекарство». Клиническая медицина. - 2004. - Т.11. – С. 68-70.
67. Маев, И.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III [Текст] / И.В. Маев, С.В. Черемушкин // Гастроэнтерология. «Consilium Medicum». - 2007. - №1. – С. 29-34.

68. Маев, И.В. Аллельный полиморфизм интерлейкина - 1 β при геликобактериозе [Текст] / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян // Росс. журнал гастроэнтерол. гепатологии и колопроктологии. – 2008. –Т.18, №5. – С. 4-11.
69. Малкоч, А.В. Функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и кишечная микрофлора [Текст] / А.В. Малкоч, С.В. Бельмер, М.Д. Ардатская // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т.6, №5.– С.71-75.
70. Маянский, А.Н. Реактивность и медиаторные функции интестинальных эпителиоцитов в системе мукозального гомеостаза [Текст] / А.Н. Маянский // Иммунология 2004. - №3. – С.185-191.
71. Маянский, А.Н. Нуклеарный фактор- κB и воспаление [Текст] / А.Н. Маянский, Н.А. Маянская, М.И. Заславская // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 3-9.
72. Мейзеров, Е.Е. Некоторые итоги и тенденции развития электрорефлексотерапии [Текст] / Е.Е. Мейзеров // Итоги и перспективы традиционной медицины в России. Материалы научной конференции ЦННИ Рефлексотерапии. – М.,2002. – С. 89-97.
73. Мельник, В.М. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС, проблемы коррекции [Текст] / В.М. Мельник, Т.А. Баранова // Вопросы детской диетологии. – 2006. – Т.46, №1. – С.13-15.
74. Миниахметова, Р.Р. Интерлейкин 1 и 8 при хроническом среднем отите с тимпаносклерозом [Текст] / Р.Р. Миниахметова, А.С. Симбирцев, И.А. Аникин [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 35-40.
75. Миклашевич, И.А. Психосоциальные аспекты функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей [Текст] / И.А. Миклашевич, О.С. Ковшова, Д.В. Печуров // Материалы Юбилейного XV Конгресса детских

гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей». - Москва, 2008. – С. 264-265.

76. Мухина, Ю.Г. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей [Текст] / Ю.Г. Мухина, А.И. Чубарова, В.П. Гераськина. Лекции по педиатрии. Гастроэнтерология. М., 2003. – Т3. – С. 12-35.

77. Осипенко, М.Ф. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта [Текст] / М.Ф. Осипенко, В.И. Бут-Гусаим, Н.Б. Волошина [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2008. - №5. – С.21-26.

78. Насонова, Е.Л. Поражения желудка, связанные с приемом противовоспалительных нестероидных препаратов [Текст] / Е.Л. Насонова, А.Е. Каратеева // Клиническая медицина.- 2000. - №3. – С. 4-8.

79. Пахомовская, Н.Л. Функциональная диспепсия у детей [Текст] / Н.Л. Пахомовская, А.С. Потапов, А.О. Анушенко // Медицинский совет. - 2013.-№1. – С. 28-35.

80. Пахомова, И.Г. Изжога: современные принципы обследования и лечения пациентов [Текст] / И.Г. Пахомова // РМЖ. – 2015. – №21. – С. 1249-1252.

81. Печкуров, Д.В. Синдром диспепсии у детей [Текст]: дисс. докт. мед. наук / Д.В. Печкуров. - М., 2005. - 259 с.

82. Печкуров, Д.В. Синдром диспепсии у детей [Текст] / Д.В. Печкуров, П. Л. Щербаков, Т. И. Каганова – М.: Медпрактика, 2007. – 144с.

83. Печкуров, Д.В. Факторы риска функциональной диспепсии у детей младшего школьного возраста [Текст] / Д.В. Печкуров, И.А. Пахомова, Г.Ю. Порецкова // Практическая медицина. – 2011.- №1(48). – С.96-100.

84. Печкуров, Д.В. Синдром диспепсии у детей: дифференциальный диагноз, дифференцированный подход к лечению [Текст] / Д.В. Печкуров, А.В. Горелов // РМЖ. – Педиатрия. 2012. – №24. – С. 1228-1232.

85. Приворотский, В.Ф. Заболевания билиарного тракта у детей (этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение) [Текст] / В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова, И. В. Румянцева. - Санкт-Петербург : Изд-во СПбМАПО, 2011. – 94с.

86. Рыкова, С.М. Психовегетативные нарушения у больных с функциональными расстройствами верхних отделов желудочно-кишечного тракта и ГЭРБ [Текст] / С. М. Рыкова, Г. М. Дюкова, А. П. Погрямова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. — № 4. — С.21-26.

87. Рунова, О.С. Возрастные особенности состояния здоровья детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы и организационные формы профилактики его нарушений [Текст]: автореф. дисс. ...кандид. мед. наук / О.С. Рунова. – Иваново, 2010. – 23с.

88. Ручкина, И.Н. Роль дисбиотических нарушений в этиологии и патогенезе синдрома раздраженного кишечника [Текст] / И.Н. Ручкина, А. И. Парфенов, Г.А. Осипов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. - №1. – С.53-56.

89. Салихова, К.Ш. Состояние цитокинового статуса у детей в зависимости от вида вскармливания [Текст] / К.Ш. Салихова и соавторы // Вопросы детской диетологии. – 2015. - Т. 13, №2. – С. 43-45.

90. Самсонов, А.А. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии [Текст] / А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева // Фарматека. – 2014. - №18. – С.7-13.

91. Семенюк, Л.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: клиника, диагностика и лечение [Текст] / Л.А. Семенюк, Н.Е. Санникова, Г.В. Римарчук / Практическое пособие для педиатров, врачей ультразвуковой диагностики и эндоскопистов. – Екатеринбург-Москва, 2007. – 100с.

92. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека [Текст] / А.С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. - 2013. - Т.13, №3. – С.18-41.
93. Солодовник, А.Г. Особенности моторно-тонических нарушений желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом гастрите и гастродуодените у подростков [Текст] / А.Г. Солодовник // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. - VIII(5). – 228с.
94. Сукало, А.В. Современная антихеликобактерная терапия у детей и подростков [Текст] / А.В. Сукало, И.Э. Бовбель, В.Ю. Малюгин // Медицинская панорама. - 2007. - № 2. – С. 25-28.
95. Спивак, Е. М. Синдром вегетативной дистонии в раннем и дошкольном детском возрасте [Текст] / Е.М. Спивак. — Ярославль, 2003.- Изд-во: Александр Рутман — 120с.
96. Староверов, Ю.И. Анатомо-физиологические особенности и семиотика заболеваний органов пищеварения [Текст] / Ю. И. Староверов. В кн. Детская гастроэнтерология. Избранные главы // под ред. Н.П. Шабалова. 2013. – С. 23-30.
97. Сурков, А.Н. Возможности коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника у часто болеющих детей [Текст] / А.Н. Сурков // Вопросы современной педиатрии. - 2013.- Т.12, №2. – С. 59-65.
98. Таджиханова, Д.П. Эффективность комплексной терапии у детей с микоплазменной пневмонией, ассоциированной герпесвирусной инфекцией [Текст] / Д.П. Таджиханова // Цитокины и воспаление.– 2010. –Т. 9, № 4. – С.41-46.
99. Ташева, А.И. Восприятие отношений с родителями мальчиками и девочками из полных и неполных семей [Текст] / А.И. Ташева, К.В. Свинцова // Материалы Международной научно-практической конференции . Урал. гос. пед. ун-т. – Екатеринбург, 2012. - С. 224-228.

100. Терещенко, С.Ю. Рецидивирующая боль в животе у детей школьного возраста: распространенность и структура жалоб в соответствии с критериями ROME III [Текст] / С.Ю. Терещенко, Е. И. Прахин, Н.Н. Кашеева [и др.] // Вопросы детской диетологии. - 2008. - Том 6, №3. – С. 27-32.
101. Терещенко, С.Ю. Коморбидность рецидивирующих болей в животе у подростков [Текст] / С.Ю. Терещенко, Л.В. Лаптева, Н.Н. Горбачева [и др.] // Российский журнал боли. – 2014. – 1(42). – С. 94-95.
102. Терешонок, И. Н. Диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс и синдром раздраженного кишечника у подростков (распространенность, факторы риска) [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И.Н. Терешонок. – Новосибирск, 2004. – 9с.
103. Ткаченко, Е.И. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению [Текст] / Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова // СПб.: Спец Лит, 2007. – 238с.
104. Урсова, Н.И. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста: проблема, анализ обобщенных данных [Текст] / Н.И. Урсова // Вопросы современной педиатрии. - 2009. Т.8, №6. – С. 48-54.
105. Урсова, Н.И. Функциональные нарушения билиарного тракта у детей: причины, диагностика, терапия [Текст] / Н.И. Урсова // Фарматека. – 2014. – №2. – С.23-28.
106. Успенский, Ю.П. Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза к лечению [Текст] / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consillium medicum.- 2010; 1. – С. 48-52.
107. Устьян, Л.А. Н.рyлогi-ассоциированный гастрит и синдром функциональной диспепсии у детей подросткового возраста: динамика морфологических и иммуногистохимических показателей слизистой оболочки желудка в условиях эрадикационной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Л.А. Устьян; Омская гос. мед. акад-я. – Омск, 2005. – 24 с.

108. Фетисова, А.С. Взаимосвязь семейных оценочных отношений, самооценки и тревожности с функциональной диспепсией у детей 8-12 лет [Текст] / А.С. Фетисова, И.Г. Хмелевская // Человек и его здоровье. – 2015. – Т.№4. – С. 128-133.

109. Фёдоров, Е.Д. Эндоскопия пищеварительной системы. Минимальная стандартная терминология [Текст]: пособие/ Е.Д. Фёдоров.- Москва, 1999. – 36с.

110. Фролова, Н.А. Особенности формирования микробиоценоза детей раннего возраста в зависимости от микробного пейзажа кишечника матери [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Фролова – Смоленск, 2001. – 23с.

111. Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы [Текст]: руководство для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Яриллин. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 352 с.

112. Хавкин, А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста [Текст] / А.И. Хавкин / Пособие для врачей. – М.,2001. – С.16-17.

113. Хавкин, А.И. Современный взгляд на функциональные нарушения кишечника у детей раннего возраста [Текст] / А.И. Хавкин, Н.С. Жихарева // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т.17, №1. – С.50-52.

114. Хавкин, А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста и их диетологическая коррекция [Текст] / А.И. Хавкин. В кн.: Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз педиатров России. – М., 2010. – С.39-42.

115. Хавкин, А.И. Нарушение антро-дуоденальной моторики: подходы к коррекции [Текст] / А.И. Хавкин // Трудный пациент. - 2012.- Т.10, №8-9. – С. 4-7.

116. Хавкин, А.И. Микрофлора и развитие иммунной системы [Текст] / А. И. Хавкин [Текст] // Вопросы современной педиатрии. - 2012.- Т.11, №5. – С. 86-89.
117. Хорошилова, Н.В. Лечебное и иммуномодулирующее действие пробиотиков [Текст] / Н.В. Хорошилова // Иммунология. - 2003.- №6. – С. 52-59.
118. Хомерики, С. Г. *Helicobacter pylori* индуктор и эффектор окислительного стресса в слизистой оболочке желудка традиционные представления и новые данные [Текст] / С. Г. Хомерики // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006. - № 1. – С. 37-46.
119. Царегородцева, Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии [Текст] / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. — М.: Анахарсис, 2003. — 96с.
120. Цветкова, Л.Н. Гастроэнтерологическая патология у детей: патоморфоз заболеваний и совершенствование методов диагностики на современном этапе [Текст] / Л.Н. Цветкова, О.А. Горячева, П.М. Цветков [и др.] // Материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва, 2011.–С.5–8.
121. Чиченова, Н. С. Особенности физического, нервно-психического развития, заболеваемости детей 4-7 лет с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, их адаптация к обучению [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.С. Чиченова. — Иваново, 2001. — 23с.
122. Шабалов, Н.П. Функциональная диспепсия. Режим доступа: <http://med-stud/narod.ru/natur/paediatrics/fd.html> 2004.
123. Шептулин, А.А. Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника [Текст] / А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии. – 2009. - №4. – С.83-85.
124. Щербаков, П.Л. Детская гастроэнтерология настоящее и будущее [Текст] / П. Л. Щербаков, Ю. Ф. Лобанов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2011. - № 1. – С. 3-8.

125. Щербак, В.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита, ассоциированного с *H. pylori* у детей [Текст] / В.А. Щербак, Ю.А. Витковский // Педиатрия. – 2005. - №5. – С. 11 - 13.
126. Эйдемиллер, Э.Г. Семейный диагноз и семейная психотерапия [Текст] / Э.Г. Эйдемиллер, И.В. Добряков, И.М. Никольская. – СПб.: Речь, 2003. – 336с.
127. Эйдемиллер, Э.Г. Семейный диагноз и семейная психотерапия [Текст] / Э.Г. Эйдемиллер, И.В. Добряков, И.М. Никольская / Учебное пособие для врачей и психологов. Изд.2-е, испр. и доп. – СПб.: Речь, 2006. – С. 29-31.
128. Эйберман, А.С. Роль различных механизмов регуляции в генезе функциональных заболеваний ЖКТ у детей [Текст] / А.С. Эйберман // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XXII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва, 2015. – С. 154-157.
129. Эрдес, С.И. Абдоминальная боль у детей и пути ее терапии [Текст] / С.И. Эрдес, Е.М. Мухаметова. Гастроревью. Педиатрия. Сборник избранных статей. – 2009. – С.21-24.
130. Юхименко, Ж.В. Конституциональные особенности течения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта и их профилактика у детей 5-9 лет [Текст]: автореф. дисс... канд. мед. наук / Ж.В. Юхименко. – Иваново, 2010. – 3с.
131. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
132. Aroniadis, O.C. Fecal microbiota transplantation: past, present and future [Text] / O.C. Aroniadis, L.J. Brandt // Curr Opin Gastroenterol. - 2013. - Vol. 29. – P. 79-84.
133. Anabress, J. Probiotics for infantile colic: a systematic review [Text] / J. Anabress, F. Indrio, B. Paes [et al.] // BMC Pediatrics. - 2013. - Vol. 13. – P186.

134. Barajon, I. Toll-like receptors 3,4 and 7 are expressed in the enteric nervous system and dorsal root ganglia [Text] / I. Barajon , G. Serrao , F. Arnaboldi [et al.] // *J Histochem Cytochem.*- 2009. - Vol. 57. – P. 1013-23.
135. Barbara, G. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome [Text] / G. Barbara, R. De Giorgio, V. Stanghellini [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. - Vol. 20(Suppl. 2). – P.1-9.
136. Bayraktaroglu, T. Serum levelsof tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 are notincreased in dyspeptic patients with *Helicobacter pylori*-associatedgastritis [Text] / T. Bayraktaroglu, C. Ahmet, A. Aras [et al.] // *Mediators-Inflamm.* – 2004. - Vol.13 (Suppl.1). – P.25–8.
137. Berkes, J. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on tight junction barrier, ion transport and inflammation [Text] / J. Berkes , V. K. Viswanathan, S. D. Savrovic // *Gut.*- 2003.- Vol. 52. - P. 439-451.
138. Blum S., Schiffrin E. J. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implication for probiotic bacteria? [Text] / S. Blum, E. J. Schiffrin // *Curr. Issues Intest. Microbiol.* - 2003. - Vol. 4(2). – P. 53-60.
139. Brun, R. Functional dyspepsia [Text] / R. Brun , B. Kuo // *Therap Adv Gastroenterol .* - 2010. - Vol.3(3) .- P. 145-64.
140. Buonavolonta, R. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders [Text] / R. Buonavolonta, P. Goccorullo, G. Boccia [et al.] // *Gut.* – 2008. – Vol. 57. – Suppl. II. – P. 3.
141. Burns, A. Developmental and postnatal changes in the enteric nervous system [Text] / A. Burns, N. Thapar // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2013. – Vol. 57. – Suppl. 1. – P.S4–S8.
142. Camilleri, M. Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [Text] / M. Camilleri, E. Atanasova, P. Carlson [et al.] // *Gastroenterology.* – 2002 Aug; Vol. 123(2). – P. 425-32.

143. Corsetti, M. Mechanisms of functional dyspepsia and its relation to IBS [Text] / M. Corsetti, J. Tack // Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment / Eds. M. Camilleri, M.C. Spiller, W.B. Saunders. – London. – 2002. – P. 117-126.
144. Corsetti, M. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia [Text] / M. Corsetti, P. Caenepeel, B. Fischler [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2004. - Vol.99. – P. 1152-1159.
145. Collins, S.M. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: Implications for motility and inflammatory disorders [Text] / S.M. Collins // Gastroenterology. – 1996. - Vol .11. – P. 1683-99.
146. Chojnacki, C. Secretion of melatonin and 6-sulfatoxymelatonin urinary excretion in functional dyspepsia [Text] / C. Chojnacki, T. Poplawski, G. Klupinska [et al.] // Wld J Gastroenterology. - 2011. – Vol.17(21). – P. 2646-51.
147. Cryan, J. Mind altering microorganismus: the impact of the gut microbiota on brain and behavior [Text] / J. Cryan, T. Dinan // Nat. Rev. Neurosci. – 2012. – Vol. 13, No.10. – P. 701-712.
148. Diaz Heijtz, R. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior [Text] / R. Diaz Heijtz [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol.108, No.7. – P. 3047-3052.
149. Di Lorenzo, C. Chronic abdominal pain in children: a clinical report of the American Academy of Pediatrics and the North American society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [Text] / C. Di Lorenzo, R.B. Colletti, H.P. Lehmann [et al.] // J Pediatric Gastroenterol Nutr. 2005. Vol. 40. - P. 245-248.
150. Drossman, D.A. Rome II: a multinacional consence document on functional gastrointestinal disordes [Text] / D. Drossman, E. Corazziari, N. Talley [et al.] // Gut. 1999; 45(Suppl 2): II1-98.
151. Drossman, D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process [Text] / D.A. Drossman // Gastroenterology 2006 Apr; Vol.130 (5).–P.1377-90.

152. Drossman, D.A. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction [Text] / D.A. Drossman, W.L. Hasler // *Gastroenterology* 2016; 150 –P.1257-61.
153. Dinarello, C. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family [Text] / C. Dinarello // *Ann. Rev. Imm.*— 2009.— Vol. 27.— P. 519-550.
154. Fang, Y. J. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria [Text] / Y.J. Fang, J.M. Liou, C.C. Chen [et al.] // *Gut*. 2014; 18:pii:gutjnl-2014-308114.
155. Ford, A. C. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia [Text] / A. C. Ford, A. Marwaha, A. Lim [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2010.- Vol. 8. – P. 401-409.
156. Fox, J.G. Inflammation, atrophy and gastric cancer [Text] / J.G. Fox, T.C. Wang // *J. Clin. Invest.* 2007. – Vol.117. – P. 60-69.
157. Gonsalkorale, W.M. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? [Text] / W.M. Gonsalkorale, C. Perrey, V. Pravica [et al.] // *Gut*. 2003 Jan; Vol. 52(1). – P. 91-3.
158. Gabay, C. IL-1 pathways in inflammation and human diseases [Text] / C. Gabay, C. Lamacchia, G. Palmer // *Nat Rev Rheumatol.* - 2010. – Vol. 6. – P. 232-41.
159. Hanevik, K. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection [Text] / K. Hanevik, V. Dizdar, N. Langeland [et al.] // *Gastroenterol.*- 2009.- Vol. 21 (9). – p. 27.
160. Hitzler, I. Caspase-1 has both proinflammatory and regulatory properties in *Helicobacter* infections, which are differentially mediated by its substrates IL-1 β and IL-18 [Text] / I. Hitzler, A. Sayi, E. Kohler [et al.] // *J. Immunol.*- 2012. – Vol.188 (8). – P. 3594-3602.

161. Holtmann, G. G – protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia [Text] / G. Holtmann, W. Siffert, S. Haag [et al.] // *Gastroenterology*. - 2004 Apr. – Vol.126(4). – P. 971-9.
162. Holtmann, G. Hypothesis driven research and molecular mechanisms in functional dyspepsia: the beginning of a beautiful cooperation in research and practice? [Text] / G. Holtmann, N.J Talley // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. –Vol.101.–P. 593– 595.
163. Horst, S. Predicting persistence of functional abdominal pain from childhood into young adulthood. [Text] / S. Horst, G. Shelby, J. Anderson [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(12):2026.
164. Keohane, J. Functional dyspepsia: The role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis [Text] / J. Keohane, E. Quigley // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 2672– 2676.
165. Kindt, S. Relationship between symptom pattern, assessed by the PAGI-SYM(C) questionnaire, and gastric sensorimotor dysfunction in functional dyspepsia [Text] / S.Kindt, D. Dubois, L. Van Oudenhove [et al.] // *J Neurogastroenterol Motil.* - 2009. - Vol. 21(11). – P. 1183– 205.
166. Kim, H.J. Association of distinct alpha (2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders [Text] / H.J. Kim, M. Camilleri, P.J. Carlson [et al.] // *Gut*. 2004 Jun. - Vol.53(6). – P. 829-37.
167. Lamine, F. Colonic responses to *Lactobacillus farciminis* treatment in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats [Text] / F. Lamine, H. Eutamene, J. Fioramonti [et al.] // *Scand J Gastroenterol.*- 2004. - Vol. 39. – P. 1250-8.
168. Lee, K.J. Dietary influence on electro-gastrography and association of alterations in gastric myoelectrical activity with symptoms in patients with functional dyspepsia [Text] / K.J Lee, J.H. Kim, S.W. Cho // *I Gastroenterol Hepatol.* - 2006. – Vol. 21. – P. 59-64.

169. Lee, K.J. Plasma ghrelin levels and their relationship with gastric emptying in patients with dysmotility-like functional dyspepsia [Text] / K.J. Lee, D.Y. Cha, S.J. Cheon [et al.] // *Digestion* 2009. – Vol. 80. – P. 58–63.
170. Lee, H. Mucosal mast cell count is associated with intestinal permeability in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome [Text] / H. Lee, H. Park, I. Park [et al.] // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2013. - Vol. 19(2). – P. 244-250.
171. Liebrechts, T. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia [Text] / T. Liebrechts, B. Adam, C. Bredack [et al.] // *Am J Gastroenterol.* - 2011. - Vol. 106(6). – P. 1089-98.
172. Lix, L. M. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease [Text] / L. M. Lix, L. A. Graff, J. R. Walker [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* - 2008.- Vol. 14. - P. 1575–1584.
173. Longstreth, G.F. Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs [Text] / G.F. Longstreth, D.A. Drossman // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2005. - Vol. 3. – P. 397-400.
174. Locke, G.R. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders [Text] / G.R. Locke, A.R. Zinsmeister, N.J. Talley [et al.] // *Mayo Clin Proc.* 2000 Sep. - Vol.75(9). – P. 907-12.
175. Malfertheiner, P. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report [Text] / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O' Morain [et al.] // *Gut* 2016 Oct 5. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
176. McColl, K.E. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology [Text] / K.E. McColl, K. E. El-Omar, D. Gillen // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2000. - Vol. 29. – P. 687–703.
177. Mearin, F. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia [Text] / F. Mearin, M. Cucala, F. Azpiroz [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 18-19.

178. Mearin, F. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *S.* gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study [Text] / F. Mearin, M. Pérez-Oliveras, A. Perelló [et al.] // *Gastroenterology*. - 2005. - Vol.129. – P. 98-104.
179. Miwa, H. Asian Consensus Report on Functional Dyspepsia [Text] / H. Miwa, U.C. Ghoshal, S. Gonlachanvit, K.A. Gwee, T.L. Ang [et al.] // *J Neurogastroenterol Motil*. - 2012 April; Vol.18(2). – P. 150–168.
180. Miller, L.S. MyD88 mediates neutrophil recruitment initiated by IL-1R but not TLR2 activation in immunity against *Staphylococcus aureus* [Text] / L.S. Miller, R.M. O'Connell, M.A. Gutierrez [et al.] // *Immunity*. - 2006. - Vol. 24. – P.79–91.
181. McCarthy, J. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance [Text] / J. McCarthy, L. O' Mahony, L. Callaghan [et al.] // *Gut*. 2000 Jul; Vol. 52(7). – P. 975-80.
182. McOmber, M.E. Recurrent abdominal pain and irritable bowel syndrome in children [Text] / M.E. McOmber, R. J. Schulman // *Curr. Opin. Pediatr.*- 2007. - Vol. 19(5). – P. 581-585.
183. Medzhitov, R. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition [Text] / R. Medzhitov, C. Janeway // *Cell*.— 1997.— Vol. 91.— P. 295–298.
184. Matzinger, P. The danger model: a renewed sense of self [Text] / P. Matzinger // *Science*.— 2002.— Vol. 296.— P.301–305.
185. Oshima, T. Genetic factors for functional dyspepsia [Text] / T. Oshima, F. Toyoshima, S. Nakajima [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. — 2011.- Vol. 26. Suppl 3. – P. 83–87.
186. Parkman, H. P. Alterations in visceral perception represent the primary pathophysiology in functional bowel disorders [Text] / H.P. Parkman // *Pract. Gastroenterology*. – 1999. - Vol. 23(5). – P. 38-51.

187. Parry, S.D. Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? – A prospective, community-based, case-control study [Text] / S.D. Parry, R. Stansfield, D. Jelley [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.*, 2005. - Vol. 98. – P. 1970-1975.

188. Paoluzi, O.A. Impairment of ghrelin synthesis in *Helicobacter pylori*-colonized stomach: new clues for the pathogenesis of *H. pylori*-related gastric inflammation [Text] / O.A. Paoluzi, Blanco del V.G., R. Caruso [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2014. - Vol. 20(3). – P. 639–46.

189. Petrof, E.O. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics [Text] / E.O. Petrof, A. Khoruts // *Gastroenterology.* – 2014. - Vol. 146. – P. 1573–1582.

190. Pittock, S.J. Neural autoantibody evaluation in functional gastrointestinal disorders: a population-based case-control study [Text] / S.J. Pittock, V.A Lennon, C.L., Dege [et al.] // *Digestive Diseases Sciences* 2011. – Vol. 56(5). – P. 1452-59.

191. Pike, B.L. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis [Text] / B.L Pike, C.K. Porter, T.J Sorrell [et al.] // *Am J Gastroenterol.*- 2013 Oct. - Vol. 108 (10). – P. 1558-1563.

192. Rasquin, A. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child [Text] / A. Rasquin, C. Di Lorenzo, D. Forbes [et al.] // *Adolescent. Gastroenterology* 2006. – Vol. 130. – P. 1527-1537.

193. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders [Text] / Douglas A. Drossman (Editor). Degnon Associates. Inc. 3rd ed. 2006. - 1048 p.

194. Rhoads, J. M. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infant colic [Text] / J. M. Rhoads, N. J. Fatheree, J. Norori [et al.] // *J. Pediatr.* 2009.- Vol. 155 (6). – P. 823-828.

195. Saito, Y. Dysfunctional gastric emptying with down-regulation of muscle-specific MicroRNAs in *helicobacter pylori*-infected mice [Text] / Y. Saito,

H.Suzuki, H. Tsugawa [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. - Vol. 140 (1). – P. 189–198.

196. Sha, W. Correlations among electrogastrogram, gastric dysmotility, and duodenal dysmotility in patients with functional dyspepsia [Text] / W. Sha, P.J. Pasricha, J.D. Chen // *J Clin. Gastroenterol.* – 2009. - Vol.3(8). – P.716–22.

197. Saperas, E. Central interleukin-1 beta-induced inhibition of acid secretion in rats: specificity of action [Text] / E. Saperas, Y. Tache // *Life Sci.* 1993; Vol. 52. – P.7

198. Sarnelli, G. Frequency, symptom evolution and pathophysiological correlates in prospectively identified patients with postinfectious dyspepsia [Text] / G. Sarnelli, F. De Giorgi, E. Atteo [et al.] // *DDW – New Orleans, 2010.* – Abstract M 2010.

199. Spiegel, B.M. Bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: unifying hypothesis or a spurious consequence of proton pump inhibitors? [Text] / B.M., Spiegel, W.D. Chey, L. Chang // *Am J Gastroenterol.* – 2008.- Vol. 103 (12). – P. 2972–2976. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01992.x.

200. Stanghellini, V. Gastroduodenal disorders [Text] / V. Stanghellini, F.C.L. Chan, W.L. Hasler [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016; 150:1380-92.

201. Soares, G. Immune response to *H. pylori* [Text] / G. Soares, V. E. Reyes, E. J. Beswick // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. - Vol. 12 (35). – P. 5593–5598.

202. Sugano, K. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [Text] / K. Sugano, J. Tack, E. Kuipers [et al.] // *Gut* 2015; 64: 133-67.

203. Suzuki, H. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia [Text] / H. Suzuki, P. Moayyedi // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. - Vol. 10. – P. 168–74.

204. Tack, J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia [Text] / J. Tack, P. Caenepeel, B. Fischler [et al.] // Gastroenterology. – 2001. - Vol. 121. – P.526–535.
205. Tack, J. Functional gastroduodenal disorders [Text] / J. Tack, N.J. Talley, M. Camilleri [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol.130. – P.1466-1479.
206. Talley, N.J. Irritable bowel syndrome: Physiology and management [Text] / N.J Talley // Digestive Dis. Week, 2002.
207. Tkach, S.M. Infektsiya H. pylori kak osnovnaya prichina zheludochnogo kantserogeneza [Text] / S.M, Tkach // Zdorov'e Ukrainy. - 2009. - Vol. 1. – P. 32–33.
208. Thompson, W.G. The road to Rome [Text] //Gastroenterology. – 2006. – Vol.130. – P.1552-6.
209. Vilaichone, R.T. Gastricmucosal cytokine levels in relation to host interleukin-1 polymorphismsand Helicobacter pylori cagA genotype [Text] / R.T. Vilaichone, V.Mahachai, S .Tumwasorn [et al.] // Scand-JGastroenterol. – 2005.- Vol. 40 (5). – P. 530–9.
210. Vandenberghe, J. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? [Text] / J. Vandenberghe, R. Vos, P. Persoons [et al.] // Gut. 2005. - Vol. 54. – P. 914–919.
211. Vandenplas, Y. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines. Joint recommendations of the North America Society for pediatricgastroenterology, hepatology and nutrition (NASPGHAN) and European Society for pediatric gastroenterology, hepatology andnutrition (ESPGHAN) [Text] / Y. Vandenplas, C. D. Rudolph, C. Di Lorenzo [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2009. - Vol. 49. – P. 498–547.
212. Vanheel, H . Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepia [Text] / H. Vanheel , M. Vicario , T. Vanuytsel /<http://gut.bmj.com/content/early/2013/03/07/gutjnl-2012-303857.short?rss=1>

213. Wallace, J.L. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis [Text] / J.L. Wallace, S. Syer, E. Denou [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011.- Vol. 141. – P. 1314-1322.

214. Wagner, S. Gastric epithelial cell lines as models of *Helicobacter pylori* pathogenesis. Pathogenesis and host Response in *Helicobacter pylori* infections [Text] / Wagner S., Beil W. // Arising from the Second European Meeting on Pathogenesis and Host Response in *Helicobacter pylori* infections. Galway, Ireland. –1997. – P. 158-169.

215. Wang, L. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome [Text] / L.Wang, X. Fang, G. Pan // *Gut*, 2004. - Vol.53. – P. 1093-1101.

216. Williams, A.M. Effects of microflora on the neonatal development of gut mucosal T ce cells and myeloid cells in the mouse [Text] / A.M. Williams, C.S. Probert, R. Stepancova [et al.] // *Immunology*. – 2006. – Vol. 119. – P. 470-8.

217. Welen, K. Functional dyspepsia affects women more than men in daily life: a case-control study in primary care [Text] / K. Welen, A. Faresjo, T. Faresjo // *Gend Med*. 2008. – P. 62–73.

218. Zanini, B. Incidence of Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome and Functional Intestinal Disorders Following a Water-Borne Viral Gastroenteritis Outbreak [Text] / B. Zanini // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. - Vol. 107. – P.891-899.

219. Zoumpopoulou, G. *Lactobacillus fermentum* ACA-DC 179 displays probiotic potential in vitro and protects against trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis and *Salmonella* infection in murine models [Text] / G. Zoumpopoulou, B. Foligne, K.Christodoulou [et al.] // *Int J Food Microbiol.* – 2008. – Vol. 121. – P.18-26.

220. Zullo, A. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: an unsolved issue? [Text] / A. Zullo, C. Hassan , V. De Francesco [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. - Vol. 20(27). – P. 8957-63.

221. Zeng, F. Abnormal resting brain activity in patients with functional dyspepsia is related to symptom severity [Text] / F. Zeng, W. Qin, F. Liang [et al.] // Gastroenterol. – 2011. - Vol. 141(2). – P. 499-506.

Анкета (ПРИЛОЖЕНИЕ 1)

Дата заполнения _____

1. Ф.И.О. _____
2. Дата рождения _____
3. Место жительства (тип нас. пункта): _____
4. Адрес: _____ № к/телефона _____
5. ДДУ, с какого возраста, особенности: _____
 - а) частота заболеваний в ДДУ: 1-2 раза в год, 3-5 раз в год, более 5 раз в год
 - б) эмоциональное восприятие: посещает ДДУ с желанием, без желания
 - в) взаимоотношения в ДДУ: доброжелательные, недоброжелательные
 - г) частота посещений: регулярно, нерегулярно, не посещает
6. Школа (класс), с какого возраста, особенности: _____
 - а) эмоциональное восприятие: посещает школу с желанием, без желания
 - б) успеваемость: удовл., неудовл., хор., отл.
 - в) взаимоотношения в школе: доброжелательные, недоброжелательные
7. Возраст появления ГЭ симптомов и какие: _____
8. Возраст появления абдоминальных болей: _____
9. В течение какого времени получает лечение ФР: _____
 - а) кто назначил лечение: педиатр, какое: _____
 - б) кто назначил лечение: гастроэнтеролог, какое: _____
 - б) лечение в стационаре: да, нет
 - в) какие препараты были назначены: _____
 - г) эффективность лечения: 1) педиатра 2) гастроэнтеролога 3) стационара
10. С каким диагнозом наблюдался до постановки Вашего диагноза, на основании каких методов был поставлен диагноз:
11. Удовлетворенность родителей предыдущим лечением, обследованием: удовл., неудовл.
12. Перенесенные заболевания (когда, тяжесть течения):
 - а) глистные инвазии: _____
 - б) кишечные инфекции: _____
 - г) другие: _____
13. Аллергические реакции (пищевые, лекарственные): _____

14. Наличие у родственников заболеваний органов ЖКТ: а) наличие абдоминальных болей б) склонность к запору в) диарее г) пищевая непереносимость (злаковые, цельное молоко)
15. Режим питания: регулярное, нерегулярное
16. Диету по возрасту: соблюдает, не соблюдает
17. Частота приема жаропонижающих средств (НПВС): _____
18. Частота приема АБ (с учетом неонатального периода): _____
19. Анамнез жизни: _____
- а) патология беременности: есть, нет
- б) патология периода родов: есть, нет
- г) вес, рост при рождении: д) патология периода новорожденности: неврологическая симптоматика, синдром срыгиваний, физиологическая желтуха, конъюгационная желтуха е) начало появлений кишечных колик:
20. Вскармливание на 1 году жизни: естественное, искусственное, смешанное
21. Сроки введения прикорма: по правилам или нет?
22. Когда было введено цельное коровье молоко: до года, после года
23. Характеристика боли:
- Боли в животе: а) постоянные б) приступообразные в) смешанные (да-1, нет-0)
- Интенсивность: 1)слабая 2)средняя 3)сильная (да -1, нет-0)
- Периодичность: 4)ежедневно 3)1-2 раза в неделю 2)1-2 раза в месяц 1)эпизодически (да-1, нет 0)
- Локализация болей: а) эпигастрий б) правое подреберье в) левое подреберье г) околопупочная область д) правая подвздошная е) левая подвздошная ж) надлобковая область (да-1, нет -0)
- Сезонность: з) зима в) весна о) осень л) лето н) не связаны (да -1, нет-0)
- Связь с приемом пищи: г) голодные н) ночные р) ранние п) поздние о) отсутствует (да-1, нет-0)
- Другая взаимосвязь с: ф) физической нагрузкой п) переутомлением с) стрессами ж) в определенных жизненных ситуациях о) отсутствует (да-1, нет -0)
- Факторы, ослабляющие боль: б) без помощи д) дефекации пж) прием жидкости ац) антациды ас) антисекреторные с) спазмолитики, жг) желчегонные у) успокаивающие ф) ферменты ад) адсорбенты (да -1, нет-0)
- Прием лекарств от боли в животе: 1) редко 2) периодически 3) часто (да -1, нет- 0)
- Кто назначает лекарства от боли в животе с) самостоятельно п) педиатр г) гастроэнтеролог (да -1, нет-0)

Аппетит: с) снижен п) повышен и) избирательный б) быстрое насыщение н) не изменен (да -1, нет -0)

Отрыжка: в) воздухом, п) пищей к) кислым т) тухлым (да -1, нет -0)

Диспепсические симптомы: з) запах изо рта дф) дисфагия, т) тошнота р) рвота, ву) вздутие, урчание дэ) дискомфорт в эпигастрии (да -1, нет -0)

Изжога 0) отсутствует 1) изредка 2) одна из ведущих жалоб 3) преобладает (да -1, нет -0)

Характер стула: о) оформленный, с) сегментированный, к) кашицеобразный, н) неустойчивый (да -1, нет -0)

Частота стула: 0) 1-3 раза в день 1) более 3 раз 2) через день 3) реже 3 раз в неделю 4) нерегулярный (да -1, нет -0)

Связаны ли изменения стула с болями в животе д) да н) нет (да -1, нет -0)

24. Данные осмотра: налет на языке: н) нет б) беловато-серый ж) желтоватый с) сухой (да -1, нет -0) состояние кожи: б) бледная в) влажная с) сухая (да -1, нет -0)

болезненность при пальпации: а) эпигастрий б) правое подреберье в) левое подреберье, г) околопупочная область, д) правая подвздошная е) левая подвздошная ж) надлобковая область (да -1, нет -0)

Урчание при пальпации: а) эпигастрий б) правое подреберье в) левое подреберье г) околопупочная область д) правая подвздошная е) левая подвздошная ж) надлобковая область (да -1, нет -0)

25. Частота обострений: 1) более 3 раз в неделю 2) 1-3 раза в неделю 3) 1-2 раза в месяц 4) очень редко

26. С чем связаны обострения:

а) занятия в школе, репетиторство

б) семейные конфликты

в) смена ДДУ, школы

г) % обращения к врачу (педиатру %, гастроэнтерологу %):

д) % самолечение:

27. Наиболее эффективный препарат для купирования абдоминальной боли по мнению пациента? (или родителей) _____

28. Сопутствующие заболевания: _____

29. Другие жалобы, особенно боли другой локализации: _____

30. Объективный осмотр:

1) Рост _____ Вес _____ АД _____ ЧСС _____

- 2) половое развитие: норма, задержка
- 3) нервно — психическое развитие: по возрасту, отстает в развитии
- 4) наличие лихорадки: да, нет
- 5) наличие сыпи: да, нет
- 6) размеры, консистенция печени, селезенки: не увеличены, увеличены
- 7) наличие пальпируемого инфильтрата: да, нет

31.Лабораторно – инструментальные методы:

- 1.общий анализ крови: __нв,__эр __, ле.__,цветовой показатель __,соэ__ тромб.__
- 2.общий анализ мочи: _____
- 3.копрограмма: _____
- 4.бактериологический посев кала на я/г, цисты лямблий : _____
- 5.биохимический анализ крови: алт,__аст,__ о.белок , __щф , __билирубин,__ глюкоза, __срб __амилаза
- 6.ИФА крови на Н.р. (пцр), дыхательный тест:
- 7.ИФА крови на гельминты _____
- 8.ИФА крови на ЦМВ, герпес вирус, ВЭБ, хламидиоз (Ig M, Ig G, овидность)
9. Кал на скрытую кровь: _____
- 10.ИЛ-1 в желудочной слизи: _____
- 11.Инструментальные методы:
 - ЭКГ _____
 - УЗИ _____
 - ЭГДС (браш-биопсия) _____
 - PPC _____
 - ФКС _____
 - РЭГ _____

32.Оценка вегетативного тонуса ЖКТ:

- 1.слюноотделение: усиление, сухость во рту
- 2.кислотность желудочного сока: снижена, норма, повышена
- 3.перистальтика кишечника: избыточная, слабая
- 4.склонность к поносам, запорам
- 5.тошнота: да, нет
- 6.боли: приступообразные, ноющие
- 33.Осмотр узких специалистов: _____

Опросник для родителей (ПРИЛОЖЕНИЕ 2)

- Ф.И.О. ребенка _____ Возраст _____
- Кем заполнена анкета _____ Образование _____
- Специальность _____
1. Тип н/п: _____ 2. Условия проживания _____
3. Состав семьи _____ число детей/возраст _____ какой
ребенок по счету _____ дети от разных браков _____ проживание 3-поколений
4. Кто занимается воспитанием ребенка: мама, папа, бабушка, дедушка, няня
5. Взаимоотношения между поколениями в семье: _____
6. Есть ли разница в воспитании между членами семьи, кем _____
7. Излишние требования, кто _____, излишняя мягкость, кто _____
8. Как наказывают провинность _____
9. Где проводят отпуск, лето: дома, на даче, турбазы, за границей, как часто
_____ отдых всей семьей, только с одним из родителей: _____
10. Условия проживания ребенка: отд. комната, компьютер, интернет, TV
11. Есть ли в семье: коттедж (дача) _____, машина (катер) _____ иное _____
12. Сколько времени проводит перед комп. _____ TV _____ сетевые игры _____
13. Достаточно ли средств в семье для приобретения лекарств _____
правильного питания _____ одежды и обуви _____
14. Были ли в семье крупные потери, стрессы, какие _____
15. Злоупотребления, вредные привычки у членов семьи (какие, у кого):
_____ влияют ли они на ребенка _____
16. Эмоциональность ребенка _____ тревожность _____
17. Конфликты, страхи, где, ситуации _____
18. Повышенная утомляемость: да, нет
19. Школа: обычная, повышенная сложность, отношение ребенка к школе:

20. Испытывает ли ребенок затруднение в общении с детьми _____
учителями, воспитателями _____ в обучении _____
21. Сколько времени ребенок затрачивает на выполнение уроков _____
22. Дополнительные нагрузки: _____

23. Отношение ребенка к симптомам болезни: повышенное внимание, злоупотребление жалобами, извлекает из них выгоду, склонен преувеличивать жалобы, не придает значения симптомам

24. По чьим рекомендациям проводится лечение ребенка: участковый врач, гастроэнтеролог, врач другой специальности, родственники без мед.образ., соседи, сами родители, реклама по ТВ, информация из интернета, газет, изданий по медицине

25. Часто ли поступают жалобы на плохое поведение ребенка _____

26. Испытывает ли ребенок обиды и от кого _____

27. С чем связывает начало заболевания: поступление в ДДУ, школу, рождение еще одного ребенка, развод родителей

28. Наличие домашних животных, кто _____ участвует ли ребенок в уходе за ними

Опросник для родителей и детей (ПРИЛОЖЕНИЕ 3)

Мой ребенок:

1. Часто жалуется на боли в животе
2. Сильно устает к концу дня
3. Засыпает медленно и с трудом
4. Отмечается очень плохой аппетит
5. Нередко бывает чувство стыда, позора и вины
6. Очень тревожен
7. Легко пугается
8. Грызет ногти
9. Нередко бывают вспышки злости
10. Часто жалуется на головные боли
11. С трудом сосредотачивается, часто отвлекается
12. Спит беспокойно
13. Излишне разборчив в еде
14. Часто плачет
15. Боится неудачи
16. Боится за свое здоровье
17. Сосет палец, грызет карандаши (ручки и т.п.)
18. Легко злится, выходит из себя
19. Бывает часто рвота
20. Сильно раздражается и устает от шума
21. Утром встает неохотно, не отдохнувшим, не бодрым
22. Иногда без причины отказывается от любимой еды
23. Испытывает чувство неполноценности
24. Когда волнуется, то чрезмерно потеет, краснеет или бледнеет
25. Боится темноты или засыпать без света
26. Часто моргает или зажмуривается
27. Часто конфликтует или дерется с детьми
28. Часто бывает головокружение
29. Жалуется на тяжесть в теле или чувство разбитости
30. Снятся страшные или плохие сны

31. Похудел за последнее время
32. Считает, что другие ребята смеются над ним
33. Часто ему трудно решиться на что-либо
34. Боится одиночества или чужих людей
35. Есть привычка подергивать углом рта, рукой, плечом и т.п.
36. Стал более грубым и дерзким по отношению к взрослым
37. Часто жалуется на боли в разных частях тела
38. Стал менее выносливым
39. Выглядит сонливым днем
40. Ограничивает себя в еде, утверждая, что находится на диете
41. Выглядит грустным, безрадостным
42. Старается быть всегда тихим
43. Боится, что с ним или с близкими может что-то случиться
44. Слишком часто ходит в туалет или бывает недержание мочи или стула (днем или ночью)
45. Если разозлится, плохо контролирует свои действия.

Фамилия и имя ребенка _____

Возраст _____ Кем заполнена _____ Дата _____

Бланк ответов

Шкалы

1	10	19	28	37	ВД
2	11	20	29	38	АС
3	12	21	30	39	РС
4	13	22	31	40	НА
5	14	23	32	41	ДС
6	15	24	33	42	ПТ
7	16	25	34	43	ФО
8	17	26	35	44	ПД
9	18	27	36	45	ЭА

Значения шкал: ВД – вегетативные дисфункции, АС – астения, РС – расстройства сна, НА – нарушения аппетита, ДС – проявления депрессивного спектра, ПТ – повышенная тревожность, ФО – фобии и страхи, ПД – патологические привычные действия, ЭА – экстрапунитивная агрессия.