

НАРИНСКАЯ

Наталья Михайловна

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ МОТОРИКИ КИШЕЧНИКА
У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ (МЕХАНИЗМЫ
РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИКА, КОРРЕКЦИЯ)

14.01.10 - Кожные и венерические болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАЕН

Короткий Николай Гаврилович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Трофимова Ирина Борисовна

профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук,
профессор

Ломоносов Константин Михайлович

профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А.Рахманова ГБОУ ВПО «Первого Московского Государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2016 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.10 на базе ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте <http://rsmu.ru> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова по адресу: 117997, г.Москва, ул. Островитянова, д. 1

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Шарова Наталья Михайловна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Атопический дерматит (АД) – хроническое аллергическое заболевание, развивающееся у детей с генетической предрасположенностью к атопии, которое имеет рецидивирующее течение и возрастные особенности клинических проявлений, характеризуется экссудативными и/или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим факторам (Короткий Н.Г. и др., 2007). АД представляет собой актуальную проблему как в области дерматологии, так и для всей педиатрии в связи с высокой его распространенностью и нередко тяжелым и рецидивирующим течением. АД страдают 10-28% детей раннего возраста во всем мире, а за последние десятилетия в развитых странах мира распространенность АД у детей возросла на 30-50% (Мачарадзе Д.Ш., 2007, Berke R. et al., 2012, Shaw T.E. et al., 2011). Прогноз заболевания, как правило, зависит от его тяжести и времени его манифестации. При этом АД персистирует и периодически обостряется у 60% пациентов (Пыцкий В.И., 1999).

В большом числе случаев АД сопровождается нарушениями функций органов пищеварения, которые могут способствовать прогрессированию основного заболевания. Различные гастроэнтерологические симптомы при АД наблюдались у 22%-97% детей, причем чаще всего наблюдались функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и изменения со стороны поджелудочной железы (Григорьева Е.Б., 2000, Короткий Н.Г. и др., 2000, Соболева Н.Г. и др., 2011, Rokaitè R. et al., 2005).

В связи с тем, что аллергический процесс, сопровождается повреждением кишечного эпителия и повышением проницаемости слизистой оболочки кишечника, происходит нарастание потока антигенов, поступающих в системный кровоток и усугубляющих течение основного заболевания. Обусловленные атопическим процессом нарушения кишечника переваривания и всасывания еще более повышают антигенную нагрузку, и тем самым усиливают кожные проявления атопии.

Таким образом, поражение желудочно-кишечного тракта при АД является результатом комплексного процесса, непосредственно связанного с атопией, ею инициированным и ее поддерживающий. В связи с этими представлениями эффективное лечение АД требует включения препаратов, корригирующих моторику и пищеварительную функцию желудочно-кишечного тракта.

Несмотря на многочисленные исследования, в настоящее время остается недостаточно изученной моторная функция желудочно-кишечного тракта при АД,

которая может быть проанализирована с использованием современных методов исследования, в частности, периферической электроэнтерогастрографии. Во многих исследованиях указывалось на наличие нарушений кишечной микрофлоры при АД, однако ее метаболическая активность практически не изучалась. Не оценивалась также у детей с АД связь между нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта, состоянием кишечного микробиоценоза и активностью собственно кожного процесса.

Перечисленные выше аспекты определяют направление дальнейших работ в области изучения АД у детей и целесообразность настоящего исследования.

Цель настоящего исследования:

Повышение эффективности лечения атопического дерматита у детей на основании изучения характера нарушений моторики органов пищеварения и метаболической активности кишечной микрофлоры, определения механизмов их развития и влияния выявленных нарушений на течение основного патологического процесса.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинических проявлений атопического дерматита у детей на фоне гастроинтестинальных расстройств и связь последних с течением основного заболевания
2. Изучить особенности электрической активности и моторики кишечника у детей с атопическим дерматитом и их влияние на течение основного патологического процесса
3. Изучить особенности продукции короткоцепочечных жирных кислот кишечной микрофлорой у детей с атопическим дерматитом, их связь с нарушениями моторики органов пищеварения и влияние на атопический процесс
4. Изучить особенности вегетативного статуса детей с атопическим дерматитом, их роль в патогенезе нарушений моторики органов пищеварения и связь с основным заболеванием
5. На основании полученных данных предложить возможные пути оптимизации лечения атопического дерматита в детском возрасте с учетом нарушений моторики органов пищеварения, метаболической активности кишечной микрофлоры и вегетативного статуса, оценить эффективность применения прокинетики тримебутина малеата в составе комплексного лечения заболевания

Научная новизна

В работе показана значительная частота поражения органов пищеварения у детей с АД.

Впервые у детей с АД было проведено исследование электрической активности органов пищеварения, косвенно указывающее на характер их

моторики, и выявлены нарушения характерные для данного заболевания в виде снижения активности водителей ритма и сократительной активности миоцитов толстой кишки, указывающих на ее гипомоторику, а также у части больных повышения активности водителей ритма и активности миоцитов в двенадцатиперстной кишке.

Впервые у детей с АД было выявлено увеличение суммарной продукции короткоцепочечных жирных кислот в стуле, как проявления измененной метаболической активности кишечной микрофлоры, выражающееся, в частности, в повышении продукции уксусной кислоты и изокислот.

Впервые выявлена тесная связь между тяжестью АД, оцениваемого по шкале SCORAD, и нарушениями моторики кишечника и изменением спектра короткоцепочечных жирных кислот в стуле, что позволяет на новом уровне разработать модель формирования нарушений со стороны органов пищеварения у детей с АД.

Впервые показана эффективность применения прокинетики тримебутина малеата в составе комплексного лечения детей с АД, положительным образом влияющего как на моторику кишечника, так и косвенным образом, на метаболическую активность кишечной микрофлоры и активность основного заболевания, что подтверждает предположение о тесной связи нарушений со стороны органов пищеварения с механизмами развития АД.

Теоретическая и практическая значимость

На основании полученных результатов исследования электрической активности кишечника и метаболической активности кишечной микрофлоры у детей с АД обоснована модель, описывающая взаимосвязь основного патологического процесса и нарушений со стороны органов пищеварения.

Полученные в исследовании данные показывают значение нарушений моторики кишечника и как следствие необходимость учитывать функциональное состояние кишечника у детей с АД с целью повышения эффективности лечения данного заболевания.

Выделены клинические симптомы со стороны органов пищеварения, наблюдающиеся у детей с АД, позволяющие оценить их функциональное состояние и решить вопрос о назначении дополнительной терапии.

Результаты исследования способствуют раннему выявлению нарушений моторики органов пищеварения у детей с АД на основании оценки клинических симптомов заболевания и при необходимости дополнительных методов исследования.

Показана возможность применения в практике детского дерматолога периферической электрогастроэнтерографии с целью диагностики нарушений моторики органов пищеварения, как простого, неинвазивного и доступного

метода исследования, а также важное значение определения спектра короткоцепочечных жирных кислот в стуле для оценки состояния кишечного микробиоценоза.

В работе предложено введение в состав комплексной терапии АД прокинетики тримебутина малеата при наличии жалоб, указывающих на возможное вовлечение в процесс органов пищеварения и развития функциональных нарушений их моторики. Такой подход продемонстрировал свою высокую клиническую эффективность, уменьшая не только проявления гастроинтестинальных нарушений, но главным образом положительно влияя на течение АД.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для детей с АД характерна высокая частота вовлечения в патологический процесс органов пищеварения. Дети с АД с высокой частотой предъявляют жалобы на дискомфорт в области живота, боли в животе, метеоризм, тошноту. Жалобы гастроинтестинального профиля находятся в тесной связи с тяжестью АД при оценке его по шкале SCORAD, т.е. обусловлены основным заболеванием.

2. Изменения электрической активности органов пищеварения по данным периферической электрогастроэнтерографии при АД указывают на функциональные нарушения их моторики в виде снижения последней в толстой кишке и повышения – в двенадцатиперстной кишке. Они выражаются в снижении электрической активности толстой кишки (показателей коэффициента ритмичности и относительной мощности) и повышении активности двенадцатиперстной кишки. Нарушения со стороны толстой кишки ассоциируются с болями в животе, метеоризмом, запорами, а дискинезия двенадцатиперстной – дискомфортом в эпигастральной области, болями в животе, тошнотой, изжогой. Выявленные нарушения электрической активности кишечника более выражены при высоких значениях индекса SCORAD и тесно связаны с клиническими проявлениями АД и это позволяет заключить, что нарушения моторики в значительной степени определяются течением АД.

3. Изменения метаболической активности кишечной микрофлоры по результатам изучения спектра короткоцепочечных жирных кислот в стуле заключаются в увеличении суммарного содержания кислот, наиболее значимого повышения содержания уксусной кислоты, а также пропионовой и масляной кислот. Они определяются степенью тяжести АД по индексу SCORAD и нарушениями моторики толстой кишки, что указывает на их значение в развитии выявленных нарушений.

4. Состояние вегетативной нервной системы у детей с АД в большинстве случаев характеризуется исходной симпатикотонией и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью.

5. Применение в составе комплексной терапии прокинетики тримебутина малеата повышает общую эффективность лечения, заключающуюся в более значительном и стойком снижении тяжести атопического процесса, оцениваемой по шкале SCORAD, а также уменьшении выраженности клинических симптомов со стороны органов пищеварения, положительных изменений по результатам проведения периферической электрогастроэнтерографии и анализа спектра короткоцепочечных жирных кислот в стуле.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы дерматологических отделений в Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Российская детская клиническая больница Минздрава России» и в дерматологического отделения филиала «Черемушкинский» Государственного бюджетного учреждения г. Москвы «Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы». Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии педиатрического факультета Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Профессионального Образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова Минздрава России» при чтении лекций и проведении практических занятий для студентов 4, 5 курсов, клинических интернов и ординаторов.

Апробация работы

Основные положения диссертации были заслушаны, обсуждены и одобрены на следующих мероприятиях: XIX Международный Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 13-15 марта 2012 г.), XI Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 23-25 октября 2012 г.), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Функциональная патология в детской гастроэнтерологии» (Самара, 25-26 сентября 2013 г.), XII Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 22-24 октября 2013 г.), XXI Международный Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 18-20 марта 2014 г.), XIII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 21-23 октября 2014 г.), VIII Международный форум дерматологов и косметологов (Москва, 18-20 марта 2015 г.), Конференции «Современные проблемы детской гастроэнтерологии. Апостоловские чтения» (Санкт-Петербург, 23-24 сентября 2015 г.), 6th European Pediatric GI Motility Meeting (Brussels, Belgium, 3-5.10.2013).

Результаты исследования были заслушаны, обсуждены и одобрены на заседании кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего

Профессионального Образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова Минздрава России» 24 июня 2015 года (протокол № 24/06Н).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 33 таблицами. Библиография включает 107 источника, из них 71 – на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Всего в исследование были включен 41 ребенок с АД в возрасте от 5 до 16 лет (средний возраст $10,95 \pm 0,51$). Среди них 20 мальчиков и 21 девочка. Все дети наблюдались в отделении дерматологии (зав. отделением – д.м.н., проф. Н.Г.Короткий) ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ (гл. врач – д.м.н., проф. Н.Н.Ваганов).

Результаты оценки состояния кожных покровов (по шкале SCORAD) у обследованных детей до лечения приведены в таблице (Таблица 1).

Таблица 1. Оценка состояния кожных покровов (по шкале SCORAD) у детей (n=41) с атопическим дерматитом до лечения

Показатели	M±m	SD	Min	Max
SCORAD	62,495±1,612	10,321	45,500	82,000
Площадь	57,64±1,91	12,23	31,50	81,00
Эритема	2,143±0,095	0,608	1,000	3,000
Отек (папулы)	1,952±0,091	0,582	1,000	3,000
Мокнутие (корки)	1,738±0,085	0,544	1,000	3,000
Экскориации (ссадины)	1,786±0,064	0,415	1,000	2,000
Лихенизация (утолщение)	1,952±0,077	0,492	1,000	3,000
Сухость	2,071±0,087	0,558	1,000	3,000
Зуд	5,738±0,207	1,326	3,000	8,000

Все дети, включенные в исследование, имели индекс SCORAD выше 45, т.е. степень тяжести заболевания расценивалась как тяжелая. При этом в интервале значений SCORAD от 41 до 60 было 23 ребенка.

Наличие у детей жалоб, позволяющих предположить патологию органов пищеварения, потребовало проведение дополнительных методов исследования, включая копрограмму, эзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы.

Дети с АД были разделены на две группы случайным образом (с помощью генератора случайных чисел: четные – 1-я группа, нечетные – 2 группа). Дети первой (основной) группы получали базисную терапию АД с дополнением ее прокинетиическим препаратом тримебутина малеат. Выбор данного препарата был обусловлен тем, что это – единственный прокинетиик, разрешенный в Российской Федерации у детей с возраста 3 лет, действующий на все отделы ЖКТ, включая толстую кишку. Препарат тримебутин дети получали в возрастной дозе в течение 4 недель. Дети второй (контрольной) группы получали только базисную терапию.

Дети были обследованы повторно в конце первой госпитализации, а также при повторной госпитализации через 7-9 месяцев.

В основной группе наблюдались 17 детей в возрасте 5-13 лет (средний возраст – $9,941 \pm 0,74$ лет), 9 мальчиков и 8 девочек. Повторно в течение первой госпитализации были обследованы 15 детей, при повторной госпитализации – 12 детей. В контрольной группе наблюдались 24 ребенка в возрасте 6-16 лет (средний возраст – $11,64 \pm 0,65$ лет), 8 мальчиков, 16 девочек. Повторно в течение первой госпитализации было обследовано 22 ребенка, а при повторной госпитализации – 15 детей. Всем детям проводилось общеклиническое и специальное обследование, представленное ниже (Таблица 2).

Таблица 2. Методы обследования детей

Метод обследования	Объем обследования			
	Первое	Второе	Третье	Всего
Обследование				
Общий анализ крови	41		17	58
Биохимический анализ крови	41		17	58
Общий анализ мочи	41		17	58
Копрограмма	41		17	58
Анализ кала на яйца глистов	41		17	58
Анализ крови на IgE общий	41		17	58
Анализ крови на IgE спец	41		17	58
Эзофагогастродуоденоскопия	6		4	10
ЭКГ	37		14	51
УЗИ органов брюшной полости, почек и щитовидной железы	41		17	58
ПЭГЭГ	41	15	17	73
Исследование КЖК в стуле	41	15	17	73
Итого	453	30	188	671

Тяжесть основного патологического процесса оценивалась по индексу SCORAD.

Исходный вегетативный тонус (ИВТ) определяли с помощью таблицы А.М.Вейна с соавт. (Балаболкин И.И. и др., 1999), модифицированной для детей Н.А.Белоконь с соавт. (Белоконь Н.А. и др., 1987). Для определения типа ИВТ также использовались интегральные показатели: вегетативный индекс Кердо и коэффициент Хильденбрандта. Для оценки вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности использовали стандартную клиноортостатическую пробу (КОП).

Для оценки **электрической активности желудочно-кишечного тракта** с помощью периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ) использовали прибор «Гастроскан-ГЭМ» (НПО «Исток», Фрязино, Россия). Регистрация сигнала проводится с накожных электродов, расположенных на коже правого предплечья и правой голени, электрод сравнения закрепляется на левой голени. Исследование проводится в два этапа длительностью по 40 минут, включающих тощакое исследование, после 10-12 часового голода (ночной период), а также исследование после приема стандартного завтрака (200 мл теплого чая, 10 г глюкозы, 100 г белого хлеба). В результате ПЭГЭГ проводится регистрация электрического сигнала от различных отделов желудочно-кишечного тракта. Полученные данные подвергаются компьютерной обработке с использованием алгоритмов цифровой фильтрации и спектрального анализа и представляются в виде ряда показателей, из которых в настоящей работе анализировались: 1) относительная мощность (ОМ) – процентный вклад каждого из отделов ЖКТ в общий частотный спектр (амплитудная характеристика говорит о силе сокращений каждого отдела ЖКТ), 2) коэффициент ритмичности (КР) – частотная характеристика, показатель активности водителей ритма.

Исследование короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в стуле проводился методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Результатом его является определение низкомолекулярных метаболитов сахаролитической толстокишечной микрофлоры, а именно КЖК C₂-C₆. Анализ образца методом ГЖХ проводится на хроматографе с детектором ионизации в пламени. Процесс пробоподготовки фекальных образцов включал: отбор образца в стерильную пробирку, его взвешивание (вес образца около 2 г), гомогенизацию в 3 мл дистиллированной воды и 2 мл «внутреннего стандарта» (α,α -диметилмасляной кислоты).

Лечение больных с АД, в первую очередь, включает устранение причинно-значимых аллергенов. Основными методами лечения детей с АД были: 1) гипоаллергенный стол, 2) седативная микстура, 3) антигистаминные средства, 4) мембраностабилизирующие препараты (кетотифен), 5) антибактериальные

препараты при наличии инфекции (азитромицин или кларитромицин), 6) фунгицидные препараты при присоединении грибковой инфекции, 7) противовирусные препараты (ацикловир, валтрекс) при рецидивах, спровоцированных Herpes simplex, 8) циклоспорин А при наиболее тяжелых формах, 9) местное лечение с учетом фазы заболевания, стадии и степени выраженности кожного процесса (индифферентные пасты, мази, кремы и болтушки, содержащие вещества, обладающие противовоспалительным, кератолитическим и кератопластическим действием, топические глюкокортикостероиды), 10) физиотерапия (ванны с гумизолью, раствором илестой грязи, электросон, электрофорез, воздействие лазерного излучения низкой интенсивности) вне обострения кожного процесса.

В качестве средства коррекции моторики органов пищеварения применялся препарат тримебутина малеат. Тримебутина малеат оказывает прокинетический эффект, действуя на энкефалинергическую систему на всем протяжении ЖКТ и восстанавливая нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника. Препарат разрешен в РФ для применения у детей с 3 лет. Тримебутин применяется перорально. Взрослым и детям с 12 лет: по 100-200 мг 3 раза в сутки. Дети 3-5 лет: по 25 мг 3 раза в сутки. Дети 5-12 лет: по 50 мг 3 раза в сутки.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Office Access 2003, Microsoft Excel 2010. При статистической обработке полученных результатов использовался метод вариационной статистики с использованием статистического пакета программы Microsoft Office Excel 2010. Для статистической обработки данных вычислялись средние арифметические значения для ряда данных (M), ошибки средних величине (m), достоверность полученных данных оценивалась с применением критерия Стьюдента (t), также был использован непараметрический критерий χ^2 , рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Состояние органов пищеварения у детей с атопическим дерматитом

Все дети, включенные в исследование, имели индекс SCORAD выше 45, т.е. степень тяжести заболевания расценивалась как тяжелая (большая часть детей вошла в интервал оценки от 41 до 60 – 23 ребенка). Распределение детей по тяжести процесса представлена на гистограмме (Рисунок 1).

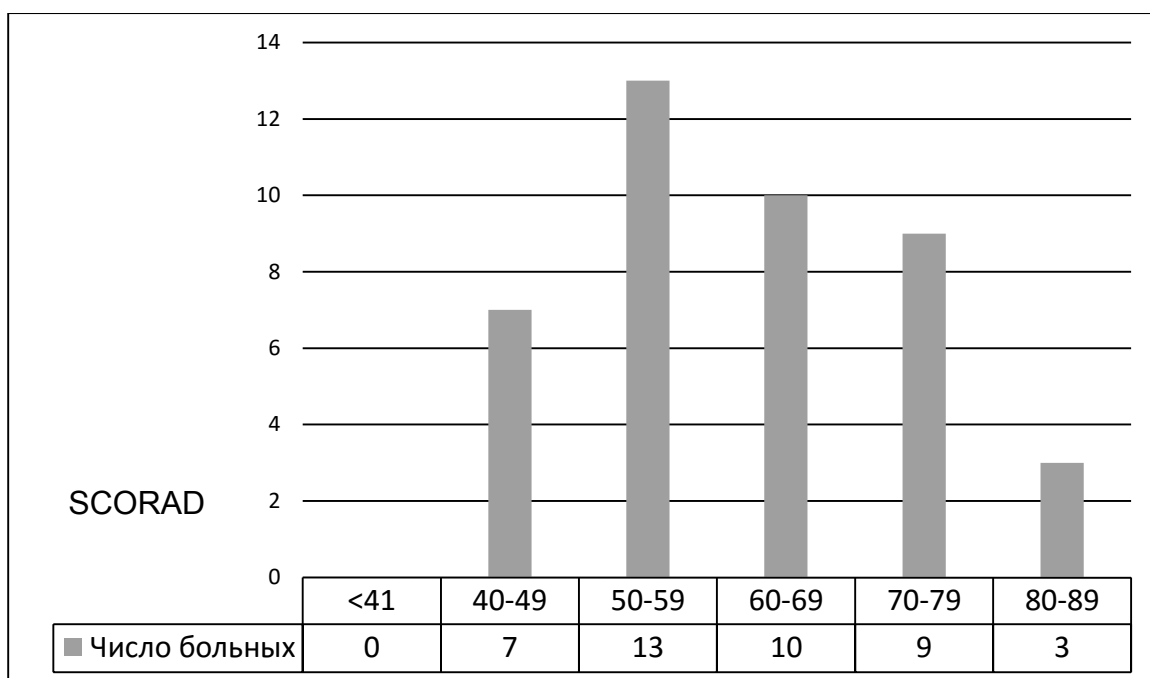


Рисунок 1. Гистограмма значений по шкале SCORAD наблюдаемых детей с атопическим дерматитом

Корреляционный анализ показал, что в значительной степени в группе вошедших в исследование детей значения индекса SCORAD определялись папулообразованием, мокнутием, сухостью, зудом, потерей сна.

Существенных изменений в общем анализе крови у обследованных детей не было выявлено. Средние значения показателей общего анализа крови не выходили за рамки возрастной нормы при значительном индивидуальном диапазоне числа лимфоцитов, у части детей наблюдалась эозинофилия (16/41, 39,0%).

Уровень в крови IgE также колебался в широком диапазоне, но практически у всех детей был повышен, достигая у части из них крайне высоких величин, что отражает ключевое значение атопического процесса в развитии заболевания у обследованных детей (среднее значение – $14981,92 \pm 9309,64$ МЕ/мл, SD - 59610,82, диапазон: 10,30-300000,00, норма – менее 60 МЕ/мл).

У больных АД детей по полученным в работе данным чаще выявлялся симпатикотонический исходный вегетативный тонус (симпатикотонический – 25/41, 61,0% и ваготонический – 15/41, 36,6%), с преобладанием (по данным КОП) гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности (32/41, 78,0%).

Большинство детей с АД предъявляли те или иные жалобы гастроэнтерологического профиля. Характер этих жалоб детей с АД до лечения представлен на рисунке (Рисунок 2). Чаще всего наблюдался дискомфорт в области живота, также более чем в половине случаев отмечались (в порядке убывания) урчание в животе, боли в животе, метеоризм, тошнота. Примерно в равной степени наблюдались симптомы поражения верхних и нижних отделов

пищеварительного тракта, однако наиболее важным является факт их сочетанного поражения.

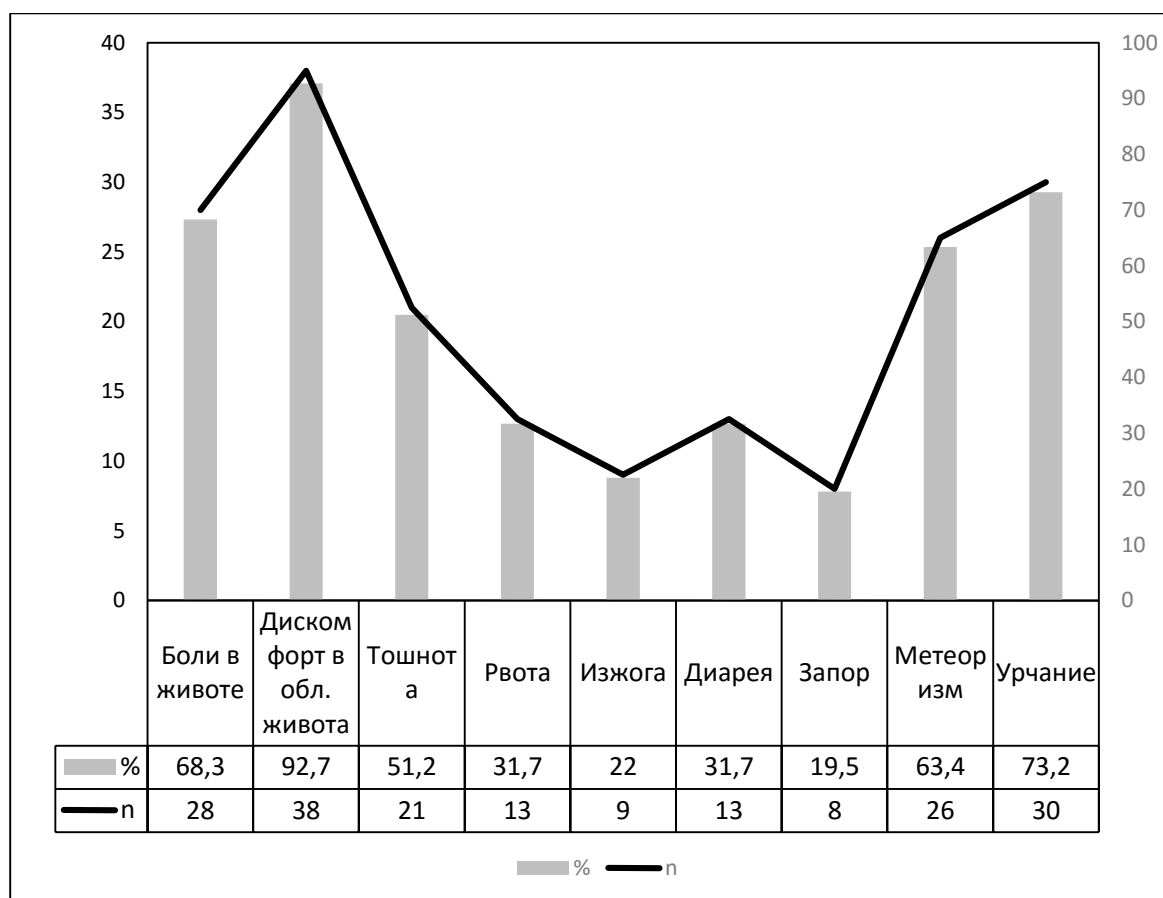


Рисунок 2. Характер жалоб гастроэнтерологического профиля детей с атопическим дерматитом до лечения (n=41)

В копрограмме чаще всего были выявлены жирные кислоты (у 17/41 детей, 41,5%) и мыла (18/41, 43,9%), что указывает на нарушение процессов кишечного всасывания, а также клетчатка (14/41, 34,1%) как косвенный маркер кишечного дисбиоза. При проведении УЗИ поджелудочной железы у 26/41 (63,4%) детей было выявлено увеличение ее размеров.

Гастроэнтерологические жалобы больных находились в тесной связи с выраженностью проявлений основного заболевания. Более высокая величина индекса SCORAD в значительной степени определяла наличие болей в животе ($R=+0,454$), тошноту ($R=+0,473$), рвоту ($R=+0,430$), диарею ($R=+0,425$) и метеоризм ($R=+0,318$). Боли в животе чаще наблюдались у детей с выраженным зудом и потерей сна (соответственно, $+0,440$ и $+0,463$) также как и тошноты (соответственно, $+0,445$ и $+0,381$). Последняя также часто сочеталась с выраженными эритемой и мокнутием (соответственно, $+0,404$ и $+0,496$). Полученные данные позволили предположить, что развитие жалоб со стороны

органов пищеварения может определяться основным патологическим процессом, т.е. механизмами, непосредственно связанными с АД.

В работе проводилось исследование электрической активности ДПК и толстой кишки методом ПЭГЭГ с целью выявления нарушений их моторики, которые, в частности, могли бы быть причиной развития гастроинтестинальных жалоб. Результаты этого исследования приведены в таблице (Таблица 3).

Таблица 3. Результаты периферической электрогастроэнтерографии у детей с атопическим дерматитом до лечения (n=41)

	Норма	M±m	Min	Max	n<N	n>N	n<N, , %	n>N, %
ОМ ДПК 1	2,1±1,2	3,54±0,22	1,20	8,02	0	20	0	48,8
ОМ ТК 1	64,04±3,01	43,68±1,11*	31,04	57,47	33	0	80,5	0
КР ДПК 1	0,9±0,6	3,54±0,41*	1,27	14,84	0	33	0	80,5
КР ТК 1	22,85±9,8	19,02±1,50	3,40	52,20	0	20	17,1	7,3
ОМ ДПК 2/1	>2	1,15±0,09	0,42	3,04	25	2	61,0	4,9
ОМ ТК 2/1	>2	1,14±0,04	0,72	1,84	31	0	75,0	0
КР ДПК 2/1	>2	1,03±0,14	0,26	4,68	31	4	75,6	9,8
КР ТК 2/1	>2	1,03±0,11	0,12	3,28	29	4	70,7	9,8

Сокращения: ОМ – относительная мощность, КР – коэффициент ритмичности, ТК – толстая кишка, ДПК – двенадцатиперстная кишки, 1 – исследование до еды, 2 – исследование после еды, 2/1 – отношение показателей после и до еды. *Достоверные различия по сравнению с нормой при $p < 0,05$

Полученные данные указывают на существенные изменения электрической активности органов пищеварения у детей с АД, по сравнению с нормой, отражающие дискинезию ЖКТ. В работе было выявлено достоверное повышение средних значений коэффициента ритмичности (КР) и тенденция к повышению относительной мощности (ОМ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) натощак, отражающие соответственно повышение активности водителей ритма и мощности сокращения миоцитов. При этом доля детей с повышением КР высока, составляя 80,5%, а доля детей с усилением мощности миоцитов – 48,8%. Следовательно, у большинства детей с АД имеет место усиление активности водителя ритма, которое, однако, не во всех случаях приводит к эффективным сокращениям и гипермоторике ДПК (у 13/33 детей с повышением КР, 31,7%, или 34,1% от общего числа обследованных детей), что может расцениваться как признак функциональной дуоденальной обтурации). В то же у другой части детей с АД активация водителя ритма ДПК является эффективной и характеризуется как ее гипермоторика (у 19/33 детей, 57,6%, или 46,3% от общего числа больных АД).

В толстой кишке натошак указанные параметры были в целом снижены, что указывает на ее гипомоторику. При этом натошак достоверно была снижена ОМ и выявлена тенденция к снижению КР. Снижение ОМ имело место у 33/41 детей (80,5%) а КР был изменен (снижен) у 20/41 (48,7%32) больных. В то же время у значительного числа детей (примерно, у 1/3) наблюдалась повышенная постпрандиальная реакция: увеличение значений показателей более чем в 2 раза после приема стандартного завтрака. Это также указывает на гипермоторную реактивность ДПК и толстой кишки.

Результаты ПЭГЭГ указывают на значительные нарушения моторики ДПК и толстой кишки у детей с АД на фоне высокой активности процесса.

Связь характера моторики ЖКТ с основным патологическим процессом была подтверждена достоверной отрицательной корреляционной связью средней силы между индексом SCORAD и показателями моторной активности толстой кишки. Коэффициент корреляции относительной мощности до еды с индексом SCORAD составил -0,302, относительной мощностью после еды - -0,458 и отношением показателей относительной мощности после и до еды – -0,325. Таким образом, показано, что нарастание активности АД сопровождается снижением моторной активности толстой кишки.

При этом снижение моторики толстой кишки коррелировало с повышением выраженности зуда, потерей сна и эритемой. С одной стороны, указанные симптомы отражают активность заболевания и входят в структуру индекса SCORAD, однако с другой стороны, возможны пока неустановленные патогенетические взаимосвязи кишечной моторики и атопии.

Вегетативная нервная система естественным образом определяет моторику ЖКТ. В настоящей работе значения индекса Кердо незначительно (но достоверно) отрицательно коррелировали с ОМ ДПК после еды ($R=-0,317$), а индекс Хильденбрандта – с отношением значений КР толстой кишки после/до еды ($R=+0,204$).

Функциональные нарушения моторики ЖКТ, в первую очередь толстой кишки, могут быть причиной изменения состава кишечного микробиоценоза. В настоящем исследовании его характер определялся по спектру КЖК в стуле, основных метаболитов кишечной микрофлоры (Таблица 4).

Выявленные нарушения характеризовались повышением практически у всех детей продукции микроорганизмами кишечника уксусной, пропионовой, масляной, валериановой кислот, а также изовалериановой кислоты, при достоверном повышении уровня продукции изокилот, отмечено существенное преобладание изовалериановой кислоты над валериановой у значительного числа детей (повышение отношения $iC5/C5$ у 70,7% больных с АД). Кроме того, был повышен анаэробный индекс (Ai).

Представленные данные указывают на увеличении активности сахаролитической флоры, сопровождающееся, однако нарастанием активности нехарактерных для нормальной микрофлоры протеолитических микроорганизмов при увеличении доли анаэробов.

Таблица 4. Результаты исследования короткоцепочечных жирных кислот у детей с атопическим дерматитом до лечения (n=41)

Показатели	Норма	M±m	Min	Max	n<N	n>N	n>N, %
C2	0,634±0,004	1,744±0,132*	0,497	3,462	1	35	85
C3	0,189±0,001	0,710±0,061*	0,145	2,191	1	41	100
iC4		1,186±0,141	0,050	2,914			0
C4	0,176±0,004	1,048±0,116*	0,182	2,982	0	41	100
iC5	0,004±0,001	0,413±0,037*	0,079	0,981	0	41	100
C5		0,168±0,013	0,040	0,315	0		
iC6		0,019±0,002	0,001	0,084			
C6		0,098±0,010	0,001	0,225			
isoCn(abs)	0,059±0,0015	1,618±0,156*	0,134	3,670	0	41	100
EiC/EC	0,430±0,004	0,472±0,049	0,053	1,338	0	41	100
Ai	-0,576±0,1	1,251±0,127	0,280	4,621			0

Обозначения: C2 – уксусная кислота, C3 – пропионовая кислота, C4 – масляная кислота, isoCn(abs) – содержание изокилот, Ai – анаэробный индекс. Абсолютное содержание кислот приведено в мг/л. *Достоверные различия по сравнению с нормой при $p < 0,05$

В исследовании была показана достоверная положительная корреляционная связь средней силы значения индекса SCORAD с парциальным содержанием уксусной кислоты ($R = +0,389$), что позволяет предположить, что тяжесть АД определяет повышение продукции уксусной кислоты кишечной микрофлорой. При этом в работе была выявлена положительная корреляция продукции изокапроновой кислоты с площадью кожного процесса и выраженностью эксфолиаций ($R = +0,307$ и $R = +0,379$, соответственно), а также парциальным содержанием уксусной кислоты и выраженностью мокнутия ($R = +0,329$).

Характер моторики естественным образом определяет активность кишечного микробиоценоза. В работе была выявлена тесная отрицательная связь моторики толстой кишки с суммарной продукцией кишечной микрофлорой КЖК ($R = -0,354$), в частности, уксусной и масляной кислот. Другими словами, замедление моторной активности толстой кишки приводит к увеличению синтеза перечисленных КЖК.

В работе положительная корреляция между количеством изовалериановой кислоты в стуле и метеоризмом ($R = +0,356$), подчеркивающая тесную связь

моторики ЖКТ и метаболической активностью кишечной микрофлоры. Синтез изовалериановой кислоты был положительно связан с активностью миоцитов толстой кишки: относительной мощностью до еды ($R=+0,440$), после еды ($R=+0,569$) и отношением указанных параметров ($R=+0,366$).

Результаты лечения атопического дерматита с включением в состав терапии прокинетических средств

В рамках настоящего исследования дети с АД в дополнение к базисному лечению получали терапию прокинетиком тримебутина малеат, действующим на все отделы ЖКТ и оказывающим модулирующее влияние на моторику органов пищеварения. Положительная динамика состояния кожи по индексу SCORAD в обеих группах, однако в основной группе эффект оказался более выраженным. Наиболее выраженная динамика отмечалась в течение первых недель лечения. В основной группе достигнутое улучшение состояния сохранялось и в дальнейшем, а у детей в контрольной группе после улучшения состояния в течение первой госпитализации наблюдалось повторное ухудшение состояния с возвратом к первоначальным значениям показателей (Рисунок 3).

Существенных изменений показателей общего анализа крови не было выявлено, хотя и наблюдалась тенденция к снижению числа эозинофилов и нарастанию лимфоцитов в течение первых недель лечения.

Также на фоне лечения наблюдалось снижение уровня IgE в крови с $3251,600 \pm 1701,35$ МЕ/мл до $938,375 \pm 227,813$ МЕ/мл в основной группе и с $5189,775 \pm 1677,735$ МЕ/мл до $3817,857 \pm 1112,186$ МЕ/мл – в контрольной.

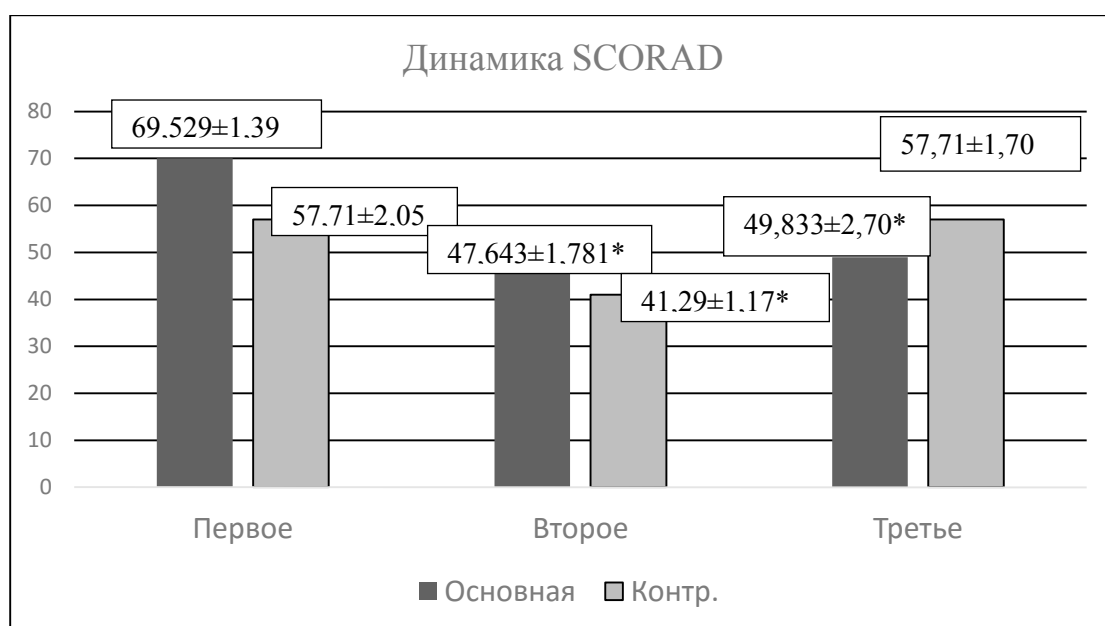


Рисунок 3. Динамика тяжести атопического дерматита (по индексу SCORAD) в основной и контрольной группе на фоне лечения (* - Достоверное различие по сравнению с исходным значением при $p < 0,05$)

При преобладании в начале исследования детей с симпатикотоническим исходным вегетативным тонусом, доля их снижалась в процессе лечения и при последнем обследовании у всех детей в основной группе наблюдалась ваготония. При этом вегетативная реактивность в течение наблюдения оставалась гиперсимпатикотонической у большинства больных.

В основной группе наблюдалась положительная динамика в отношении всех рассматриваемых в исследовании симптомов со стороны органов пищеварения. Наиболее эффективно купировались боли в животе: обычно симптомы исчезали уже в течение первых недель лечения. В значительной степени это относилось также к изжоге и урчанию в животе. Примерно у 1/4 больных наблюдалось возобновление изжоги, что позволяет думать о наличии гастроэзофагеального рефлюкса, требующего дополнительного обследования и лечения.

В контрольной группе на фоне лечения у значительной части детей основные гастроинтестинальные симптомы исчезли (исключение составили запоры), но при повторной госпитализации многие из них (включая боли в животе, дискомфорт в животе) были вновь обнаружены, а частота изжоги даже увеличилась. Доля детей с тошнотой, метеоризмом, урчанием в животе осталась низкой. Полученные данные указывают на то, что, хотя лечение основного заболевания положительно сказывается на состоянии ЖКТ, однако в долгосрочном аспекте нарушения со стороны органов пищеварения сохраняются и требуют специализированного обследования и лечения (Таблица 5).

На фоне проводимого комплексного лечения наблюдалось улучшение (хотя и неполное) основных показателей ПЭГЭГ: при втором обследовании наблюдалось достоверное повышение ОМ миоцитов толстой кишки при некотором снижении КР, а также снижение КР ДПК при отсутствии динамика показателя ее относительной мощности. При третьем обследовании эта тенденция сохранялась, причем ОМ ДПК и толстой кишки были в пределах нормы. Указанные изменения отсутствовали в контрольной группе (Рисунок 4).

Можно сделать заключение, что базисная терапия, направленная на купирование основного патологического процесса оказывает влияние как на состояние кожных покровов, так и на моторную функцию ЖКТ. Включение в лечение прокинетики тримебутина усиливает этот эффект, в большей степени влияет на моторику толстой кишки.

Таблица 5. Динамика гастроэнтерологических симптомов в ходе наблюдения у детей основной группы

Показатели	Основная группа		Контрольная группа	
	п	%	п	%
Первое обследование				
Боли в животе	17	100	11	45,83
Дискомфорт в обл. живота	17	100	21	87,5
Тошнота	14	82,35	7	29,16
Рвота	10	58,82	4	16,66
Изжога	6	35,29	3	12,5
Диарея	8	47,05	5	20,83
Запор	4	23,52	4	16,66
Метеоризм	12	70,58	14	58,33
Урчание	13	76,47	17	70,83
Второе обследование				
Боли в животе	7	50	6	25
Дискомфорт в обл. живота	13	92	13	54,16
Тошнота	2	14,3	3	12,5
Рвота	0	0	1	4,16
Изжога	3	21,4	2	8,33
Диарея	1	7,1	2	8,33
Запор	2	14,3	4	16,66
Метеоризм	7	50	8	33,33
Урчание	6	42,9	8	33,33
Третье обследование				
Боли в животе	7	58,3	4	44,44
Дискомфорт в обл. живота	10	83,3	7	77,77
Тошнота	4	33,3	1	11,11
Рвота	0	0	1	11,11
Изжога	4	33,3	0	100*
Диарея	0	0	0	100**
Запор	2	16,7	1	11,11
Метеоризм	4	33,3	2	22,22
Урчание	8	66,7	3	33,33***

Примечания: Различия основной и контрольной групп (χ^2):

* - 110,526; $p < 0,01$, ** - 200,000; $p < 0,01$, *** - 21,782; $p < 0,01$

Достоверность различий результатов первого и третьего обследований в основной группе (χ^2):

Тошнота	13,714; $p < 0,01$	Запор	1,125; $p > 0,05$
Рвота	13,987; $p < 0,01$	Метеоризм	27,405; $p < 0,01$
Изжога	0,089; $p > 0,05$	Урчание	2,428; $p > 0,05$
Диарея	61,438; $p < 0,01$		

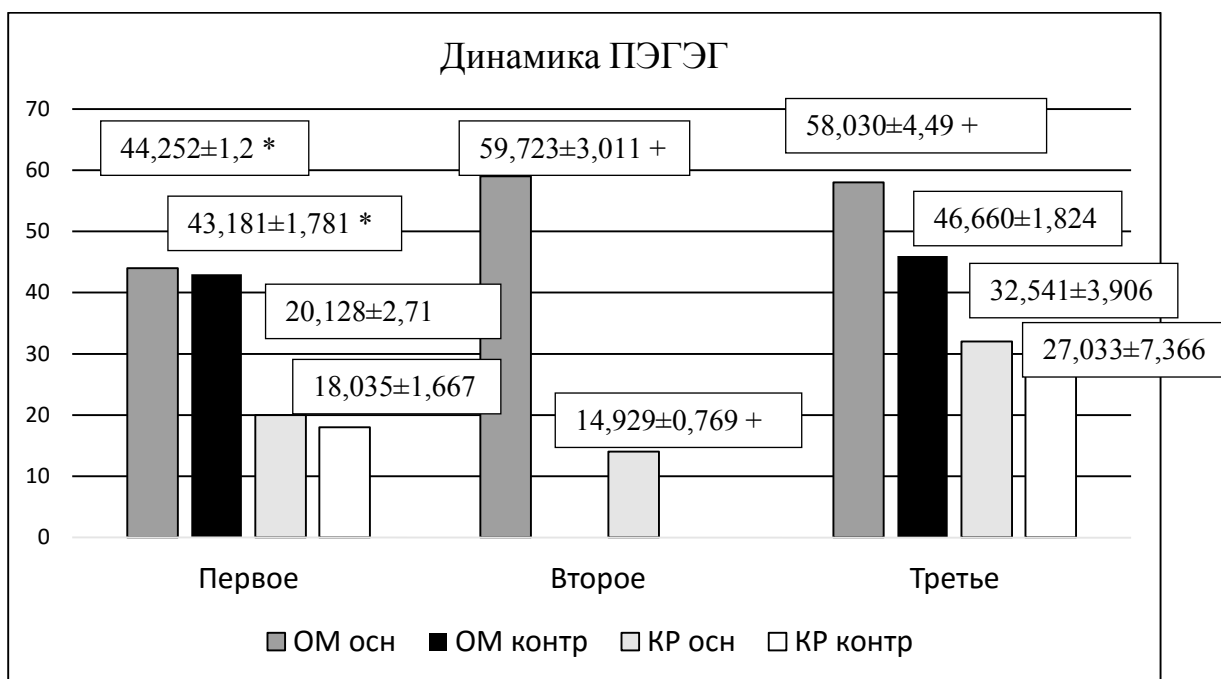


Рисунок 4. Динамика показателей электрической активности толстой кишки в ходе наблюдения у детей с АД. Сокращения: ОМ – относительная мощность, КР – коэффициент ритмичности, Обозначения: достоверные различия при $p < 0,05$ по сравнению * - с нормой, + - с первым обследованием

Достоверной динамики спектра КЖК на фоне проводимого лечения в контрольной группе не было, а в основной группе при втором обследовании, отмечались позитивные изменения, выразившиеся в достоверном снижении уровня суммарной продукции кислот, парциальной доли уксусной кислоты к сумме всех КЖК (Рисунок 5). При проведении третьего обследования было установлено, что уровень продукции уксусной кислоты, который изначально был повышен в максимальной степени, не отличался от нормы. Содержание изокилот оставалось повышенными даже в конце исследования, что указывает на необходимость продолжения терапии, возможно, с включением пре- или пробиотиков.

Полученные результаты указывают на большое значение нарушений моторики ЖКТ в развитии дисбаланса кишечной микрофлоры и возможность ее частичной коррекции при назначении прокинетических препаратов.

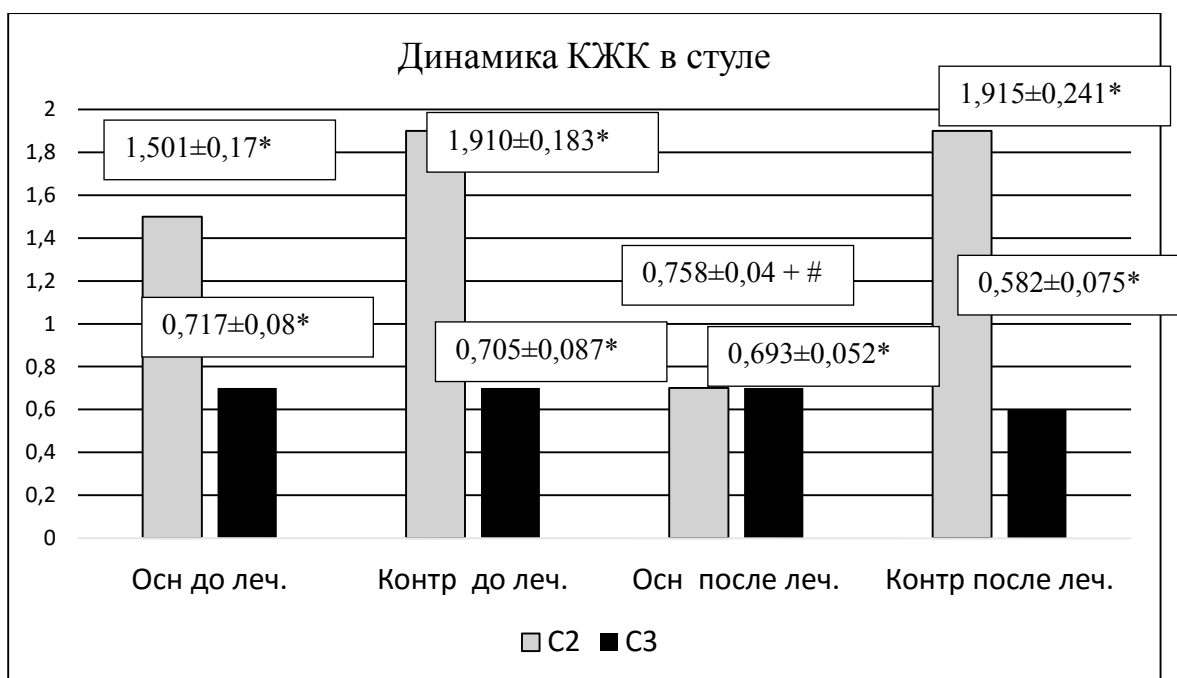


Рисунок 5. Динамика КЖК в стуле на фоне лечения. Обозначения: С2 – укусная кислота, С3 – пропионовая кислота. Достоверные различия при $p < 0,05$ по сравнению: * - с нормой, + - с первым обследованием, # - с контрольной группой

На основании полученных данных нарушение функции органов пищеварения при АД представляется следующим образом. Основной патологический процесс определяет тяжесть заболевания, основными критериями которого являются площадь поражения кожных покровов, характер дерматологических проявлений, включая эритему, папулообразование, мокнутие, зуд и как следствие нарушение сна. Важно, что из перечисленных признаков зуд, нарушение сна, эритема и мокнутие в значительной степени коррелируют с гастроинтестинальными жалобами, таким как боли в животе, тошнота и метеоризм, что может быть использовано для предварительной оценки возможности сопутствующей патологии органов пищеварения у больного с АД.

Оценка по SCORAD хорошо коррелирует с нарушениями моторики ЖКТ, опосредованными, скорее всего, через изменения состояния вегетативной нервной системы, которые характеризуются повышением моторной активности ДПК и снижением – толстой кишки. Замедление моторики толстой кишки ассоциируется с болями в животе и метеоризмом, нарушения со стороны верхних отделов ЖКТ могут проявляться в большей степени дискомфортом в эпигастральной области, тошнотой, изжогой. Зуд, потеря сна, эритема и мокнутие хорошо коррелируют с нарушениями моторики толстой кишки.

Следствием нарушения моторики ЖКТ в комплексе с другими причинами является изменение кишечного микробиоценоза и профиля его метаболической

активности в виде повышения содержания КЖК (в частности, уксусной кислоты) в стуле, но также суммы изокислот (в т.ч. изовалериановой). Значение индекса SCORAD коррелирует с указанными изменениями спектра КЖК.

Выявленные в работе закономерности представлены на рисунке (Рисунок 6).

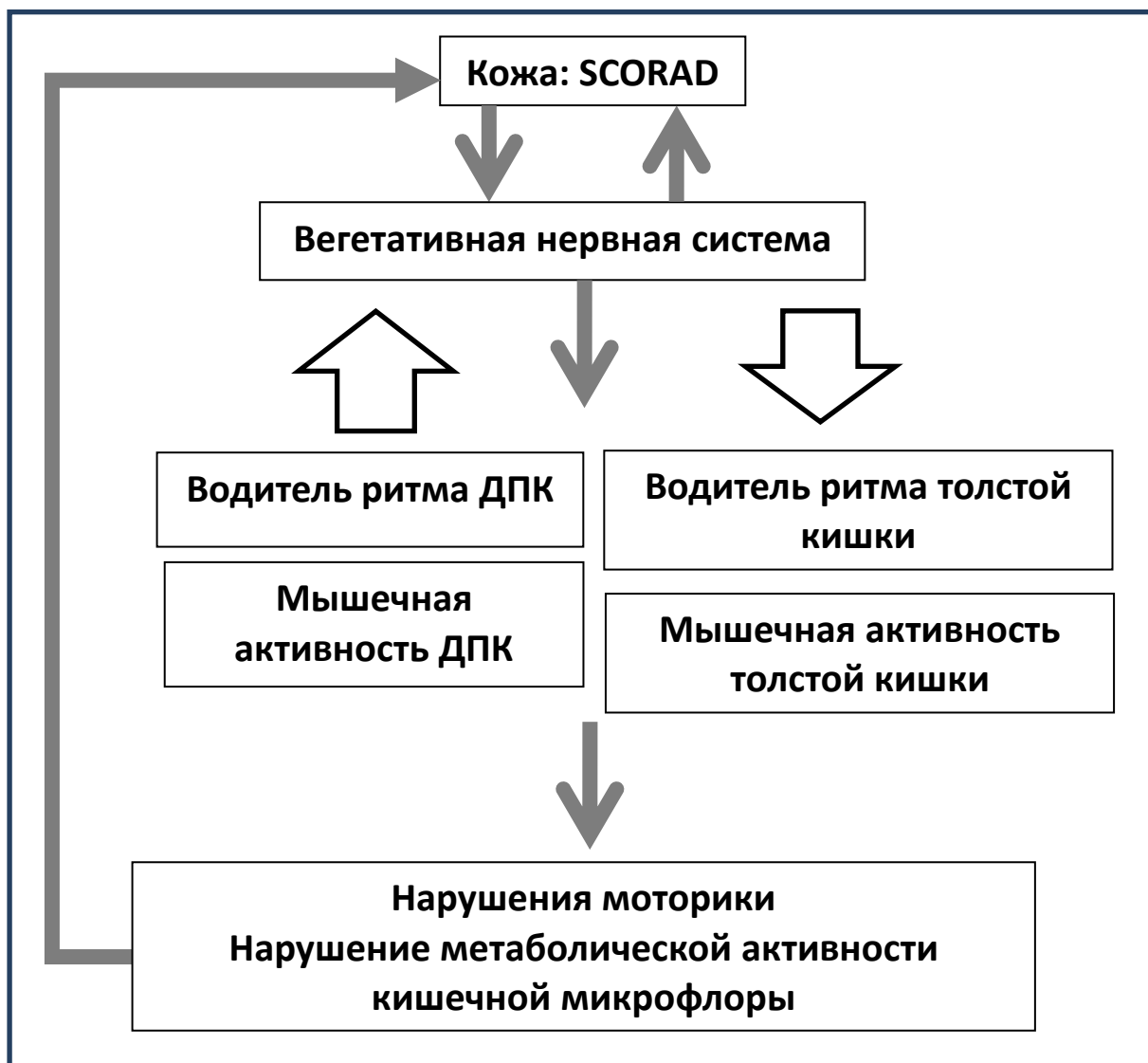


Рисунок 6. Общие закономерности взаимовлияния патологического процесса при atopическом дерматита на моторику желудочно-кишечного тракта и метаболическую активность кишечной микрофлоры

Таким образом, основной патологический процесс при АД через изменение вегетативной нервной системы (хотя детали этого и требуют уточнения) изменяют моторику ЖКТ, что приводит к изменению кишечного микробиоценоза. При этом изменение внутрикишечного метаболизма, изменение внутренней среды в кишечнике, всасывание метаболитов на фоне повышенной проницаемости кишечного барьера поддерживают активность АД.

Полученные данные подтверждают сделанные ранее предположения о механизмах развития нарушений моторики органов пищеварения и кишечного микробиоценоза при АД. Лечение прокинетиками может быть рекомендовано в составе комплексной терапии АД.

ВЫВОДЫ

1. У большинства детей с атопическим дерматитом отмечаются жалобы, указывающие на поражение органов пищеварения, находящиеся в тесной взаимосвязи с проявлениями основного патологического процесса. Чаще всего наблюдался дискомфорт в области живота (в 92,7% случаев), урчание в животе (73,2%), боли в животе (68,2%), метеоризм (63,4%), тошноту (51,3%). Реже дети жаловались на рвоту, диарею, изжогу, запор. Эти жалобы находятся в тесной связи с выраженностью проявлений основного заболевания (по индексу SCORAD), в первую очередь это касалось болей в животе, тошноты, рвоты, диареи и метеоризма. Боли в животе чаще наблюдались у детей с выраженным зудом и потерей сна.

2. Характер моторики кишечника при атопическом дерматите в значительной степени определяется основным заболеванием, влияя на характер его течения. Изменения электрической активности органов пищеварения по данным периферической электрогастроэнтерографии при атопическом дерматите выражаются в снижении активности (показателей коэффициента ритмичности и относительной мощности) толстой кишки и, в меньшей степени, повышении активности двенадцатиперстной кишки. Эти данные косвенным образом указывают на гипомоторику нижних и гипермоторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Дискинезия толстой кишки чаще проявляется болями в животе, метеоризмом, запорами, а дискинезия двенадцатиперстной – дискомфортом в эпигастральной области, болями в животе, тошнотой, изжогой. Нарушения моторики кишечника более выражены при более высоких значениях индекса SCORAD и тесно связаны с выраженностью зуда и потерей сна. Можно заключить, что нарушения моторики в значительной степени определяются течением атопического дерматита.

3. Изменения метаболической активности кишечной микрофлоры при атопическом дерматите по результатам изучения спектра короткоцепочечных жирных кислот в стуле заключаются в увеличении суммарного содержания кислот, наиболее значимого повышения содержания уксусной кислоты, а также пропионовой и масляной. Также повышается продукция изокилот, что указывает на существенные изменения в составе микробиоценоза. Степень нарушений спектра кислот коррелирует с индексом SCORAD и основными симптомами

атопического дерматита, а также с нарушениями моторики толстой кишки, что указывает на их значение в развитии выявленных нарушений.

4. Состояние вегетативной нервной системы у детей с атопическим дерматитом в большинстве случаев характеризуется исходной симпатикотонией и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью.

5. Применение в составе комплексной терапии атопического дерматита прокинетики тримебутина малеата повышает общую эффективность лечения, заключающуюся в более значительном и стойком снижении степени тяжести заболевания, оцениваемой по индексу SCORAD, а также уменьшении выраженности симптомов со стороны органов пищеварения, положительных изменений по результатам проведения периферической электрогастроэнтерографии и спектра короткоцепочечных жирных кислот. Полученные данные указывают на восстановление моторной активности толстой кишки и двенадцатиперстной кишки и метаболической активности кишечного микробиоценоза. Нормализация функции органов пищеварения повышает эффективность базисной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе оценки состояния детей с атопическим дерматитом следует учитывать характер нарушений органов пищеварения. Тяжелый атопический дерматит часто сопровождается функциональными нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта. Их проявлениями являются боли в животе, дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, метеоризм, урчание в животе, запор, диарея. С высокой частотой они наблюдаются при наличии выраженных проявлений основного заболевания, включая зуд, потерю сна, мокнутие. В этих случаях показано дополнительное обследование, включающее копрограмму, эзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов пищеварения с целью выявления патологических изменений, проведения дифференциальной диагностики и назначения терапии.

2. У детей с атопическим дерматитом при наличии гастроинтестинальных жалоб возможно применение электрогастроэнтерографии как неинвазивного высокоинформативного метода, позволяющего достоверно оценить характер электрической активности и моторики различных отделов кишечника. Основными оцениваемыми показателями при этом являются коэффициент ритмичности и относительная мощность миоцитов, снижающиеся при гипомоторике и повышающиеся при гипермоторике. Выявленные изменения могут быть в совокупности с клиническими данными показанием для назначения прокинетики. При отсутствии возможности проведения электрогастроэнтерографии решение о назначении прокинетики определяется клиническими данными.

3. При наличии признаков функциональных нарушений органов пищеварения у детей с атопическим дерматитом рекомендуется включение в состав комплексной терапии прокинетики, действующих на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, к которым относится тримебутина малеат в возрастных дозировках на 4 недели. Возможно назначение повторного курса терапии при недостаточной эффективности первого.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Наринская, Н.М. Функциональные нарушения моторики органов пищеварения у детей с атопическим дерматитом / Н.М. Наринская, О.Н. Андреевко, А.А.Коваленко, В.Ю. Уджуху, Н.Г. Короткий, С.В. Бельмер // **Детская больница.** - 2011. – № 2. – С. 48-51
2. Наринская, Н.М. Особенности и пути коррекции моторики и микрофлоры кишечника при тяжелом атопическом дерматите у детей / Н.М. Наринская, Н.Г.Короткий, С.В. Бельмер, М.Д. Ардатская // **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2015. - № 3. – С. 28-38
3. Наринская, Н.М. Синдром раздраженного кишечника: новые горизонты медикаментозной терапии / Н.М. Наринская, С.В. Бельмер, А.А. Коваленко, Т.В. Гасилина, А.Н. Акопян// **Лечащий врач.** – 2012. - № 2. – С. 68-72
4. Наринская, Н.М. Особенности моторики желудочно-кишечного тракта при атопическом дерматите у детей по данным электрогастроэнтеромиографии / Н.М. Наринская, А.А. Коваленко, Н.Г. Короткий, С.В. Бельмер // Материалы XIX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Москва, 13-15 марта 2012 г. Под общей редакцией проф. Ю.Г.Мухиной и проф. С.В.Бельмера. - Москва. - 2012. - С.30-32.
5. Наринская, Н.М. Метаболическая активность кишечной микрофлоры, кишечная моторика и пути ее коррекции у детей с атопическим дерматитом / Н.М. Наринская, Н.Г. Короткий, М.Д. Ардатская, С.В. Бельмер // Материалы Юбилейного XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Москва, 19-20 марта 2013 г. Под общей редакцией проф. С.В.Бельмера и проф. Л.И.Ильенко. - Москва. - 2013. - С.27-30.
6. Narinskaya, N Metabolic activity of intestinal microflora in children with functional motility disorders before and after treatment with prokinetic and prebiotics / N.Narinskaya, S. Belmer, A. Akopian , M. Ardatskaya, T. Gasilina, N. Tschigoleva // **Acta Gastroenterol. Belgica. Suppl. 6th European Pediatric GI Motility Meeting.** Brussels, Belgium. - 3-5.10.2013. - P.56.
7. Наринская, Н.М. Состояние органов желудочно-кишечного тракта у детей с

- пищевой аллергией / Н.М. Наринская, Л.М. Карпина, П.Е. Ржевская, С.В. Бельмер // Материалы XXI Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Москва, 18–20 марта 2014 г. Под ред. С.В.Бельмера и Л.И. Ильенко. – Москва. - ИД «Медпрактика-М». – 2014. - С.57.
8. Наринская, Н.М. Кожные проявления патологии органов пищеварения / Н.М. Наринская, Н.Г. Короткий, С.В. Бельмер // **Лечащий врач.** - 2014. - №2. – С.66-71
 9. Narinskaya, N. Anemia in celiac disease children: iron deficiency and high serum hepcidin / N. Narinskaya, S. Belmer, E. Mitina, N. Smetanina, L. Karpina // Falk Simposium 193. **Celiac Disease and Other Small Bowel Disorders.** Amsterdam. – 2014. - The Netherlands. Poster abstracts. Falk Foundation. - P.80
 10. Наринская, Н.М. Особенности кишечной моторики и микрофлоры при atopическом дерматите у детей / Н.М. Наринская, Н.Г. Короткий, С.В.Бельмер, М.Д. Ардатская // **Вопросы детской диетологии.** – 2015. - № 2. – С. 76-77
 11. Наринская, Н.М. Особенности кишечной моторики и микрофлоры кишечника у детей с atopическим дерматитом / Н.М. Наринская, Н.Г. Короткий, С.В.Бельмер // Материалы VIII Международного форума дерматологов и косметологов. Под ред. профессора Н.Н. Потекаева. – Москва. - 2015. - С.105-106

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – atopический дерматит	ОР – отношение рисков
ДАД – диастолическое артериальное давление	ПЖ – поджелудочная железа
ДИ – доверительный интервал	ПЭГЭГ – периферическая электрогастроэнтерография
ДПК – двенадцатиперстная кишка	САД – систолическое артериальное давление
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	СРК – синдром раздраженного кишечника
ИВТ – исходный вегетативный тонус	УЗИ – ультразвуковое исследование
КЖК – короткоцепочечных жирные кислоты	ФН – функциональные нарушения
КОП – клиноортостатическая проба	ЧД – частота дыхания
КР – коэффициент ритмичности (показатель ПЭГЭГ)	ЧСС – частота сердечных сокращений
ОМ – относительная мощность	