

На правах рукописи

Акопян Айарпи Нориковна

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
МОТОРИКИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ
(ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ)**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2015

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 **Бельмер Сергей Викторович**

Официальные оппоненты:

Эрдес Светлана Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова.

Зайцева Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Ведущая организация:

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

Защита состоится «__» _____ 2015 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.12 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 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор **Котлукова Наталья Павловна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Нарушения моторики органов пищеварения являются одним из частых симптомов патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно в педиатрической практике. Несмотря на общее представление, закрепленное документально в Римском консенсусе, о функциональных нарушениях органов пищеварения (ФНОП) как заболеваниях с благоприятным течением (Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders, 2006), практический опыт подсказывает, что длительное их течение может приводить к развитию серьезных структурных нарушений. В научной литературе также имеются отдельные, но немногочисленные данные, указывающие на возможность трансформации функциональных нарушений, а также на возможность сочетания различных вариантов ФНОП. По данным H.Piessevaux и соавт. у 33,8% больных с функциональной диспепсией (ФД) наблюдаются также симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) (Piessevaux H., De Winter B., 2009), в то время как по данным J.Keohane и E.M.Quigley эти симптомы наблюдаются у 70% больных (Keohane J., Quigley E.M. 2007). Частота признаков синдрома раздраженного кишечника (СРК) у больных функциональной диспепсией (ФД) по данным M.Corsetti и соавт. составляет 46% (Corsetti M., 2004) Интересно, что по данным S.L.Halder и соавт. примерно в 40% случаев у больных с ФД или СРК в течение 12 лет происходит «переключение» симптомов с одного заболевания на другое (Halder S. L., Locke 3rd G. R.,2007). Наконец, в исследовании А.И.Хавкина и соавт. было показано, что тяжелые младенческие колики у детей первых месяцев жизни являются фактором риска развития синдрома функциональных абдоминальных болей в возрасте 3-6 лет и в формирования СРК в возрасте старше 10 лет (Хавкин А. И., Жихарева Н. С., 2004).

Цель исследования

На основании комплексного исследования характера нарушений моторики органов пищеварения функционального характера у детей изучить их

возможные последствия, определить прогностические маркеры и оптимизировать проводимую терапию с целью повышения ее эффективности.

Задачи исследования:

1. Изучить ближайшие и отдаленные последствия функциональных нарушений моторики органов пищеварения у детей на основе ретроспективного анализа историй болезни.

2. Изучить особенности моторики органов пищеварения у детей с функциональными нарушениями с использованием [периферической электрогастроэнтеромиографии \(ПЭГЭГ\)](#).

3. Изучить метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей с функциональными нарушениями органов пищеварения на основании оценки спектра короткоцепочечных жирных кислот в стуле.

4. Определить возможность и эффективность применения тримебутина в терапии функциональных нарушений моторики органов пищеварения у детей.

5. Разработать на основании полученных данных пути оптимизации диагностики и лечения функциональных нарушений моторики органов пищеварения у детей.

Научная новизна

- Впервые на основании комплексного изучения моторики желудочно-кишечного тракта у детей с ФНОП разработана концепция единства поражения различных отделов ЖКТ.
- Впервые на основании результатов периферической ПЭГЭГ определен характер нарушений моторики нижних отделов пищеварительного тракта у детей с ГЭР функционального происхождения, а также верхних отделов у детей с функциональными запорами.

- Впервые изучено метаболическая активность микрофлоры толстой кишки при функциональных нарушениях моторики верхних отделов ЖКТ.
- Впервые обосновано применение тримебутина, влияющего на моторику всех отделов ЖКТ (включая нижние отделы) у детей с ГЭР.
- Показана возможность трансформации одних вариантов ФНОП в другие, а также возможность трансформации ФНОП в органическую патологию.
- Впервые с использованием метода ПЭГЭГ и изучения спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) показано влияние тримебутина как на микрофлору кишечника так и на моторику ЖКТ при сочетанном нарушении различных его отделов.

Практическая значимость работы.

- Показаны возможность и значение применения ПЭГЭГ как простого и неинвазивного метода диагностики состояния моторики органов пищеварения у детей с функциональными нарушениями ЖКТ.
- Показано, что метод ПЭГЭГ может применяться для выявления клинически скрытых нарушений моторики органов пищеварения у детей, оценки их характера, дифференциальной диагностики функциональных заболеваний органов пищеварения, а также для оценки эффективности проводимой терапии.
- В ходе исследования были выделены наиболее информативные показатели ПЭГЭГ, которые могут быть использованы в практической педиатрии.
- Для диагностики ФНОП верхних и нижних отделов обоснован комплексный подход с использованием ПЭГЭГ и определением уровня КЖК в стуле методом газожидкостного (ГЖХ) анализа.

- При выявлении ФНОП в терапии могут быть использованы препараты тримебутин, который оказывает модулирующий эффект на моторику всех отделов пищеварительной системы через периферические опиатные рецепторы, расположенных на гладкомышечных клетках на всем протяжении ЖКТ.

Положения, выносимые на защиту

1. Функциональные нарушения органов пищеварения носят распространенный характер, охватывая все отделы ЖКТ, независимо от преобладающей клинической симптоматики.

2. Функциональные нарушения ЖКТ могут трансформироваться во времени: у детей с функциональным ГЭР может развиваться гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, включая метаплазию слизистой оболочки пищевода.

3. ПЭГЭГ является высокоинформативным методом исследования моторики ЖКТ, который позволяет выявить скрытые нарушения, создающие основу для дальнейшей трансформации ФНОП.

4. Как при ГЭР, так и при запорах функционального происхождения (ЗФП) наблюдаются существенные сдвиги в метаболической активности кишечной микрофлоры, отражающие изменения ее состава, имеющие сходный характер, в значительной степени обусловленные нарушениями моторики.

5. Использование в терапии ФНОП у детей тримебутина позволяет нормализовать моторику ЖКТ и ликвидировать нарушения кишечного микробиоценоза.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенных исследований используются в работе педиатрического отделения больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова и отделения гастроэнтерологии Российской Детской Клинической больницы.

Апробация работы

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры госпитальной педиатрии № 2 РНИМУ им.Н.И.Пирогова.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Функциональная патология в детской гастроэнтерологии», Самара. 25-26 сентября 2013 г., 6th European Pediatric GI Motility Meeting. Brussels, Belgium. 3-5.10.2013, XI Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Москва. 22-24 октября 2012 г., XXI Международном Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, Москва. 16-18-20 марта 2014 г., 16-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2014». Санкт-Петербург 19-21 мая 2014 г. 17-20 сентября 2014 г., GI Summer School | Estoril, Lisbon, Portugal.

Личное участие диссертанта

Автор непосредственно участвовала в организации и проведении работы: при формулировании цели и задач исследования, разработке методических подходов, наборе клинического материала, проведении функциональных методов исследований, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных данных.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 10

рисунками. Библиографический указатель содержит 128 источников, из них 61 отечественных и 67 иностранных авторов.

Материалы и методы исследования

В рамках ретроспективного анализа всего были проанализированы истории болезней 120 детей с ГЭР функционального происхождения, а также истории болезней детей с функциональными заболеваниями толстой кишки, всего – 105 человек, из них СРК с диареей – 42, СРК с запором - 26, СРК по смешанному типу - 20 и функциональные запоры – 17.

В ходе основного исследования, согласно предварительно разработанному протоколу исследования, дети набирались в группы методом случайной выборки, после получения от родителей и детей старше 14 лет информированного согласия об участии в исследовании. В него были включены дети с функциональными нарушениями моторики органов пищеварения: ГЭР и ЗФП (СРК-З и функциональный запор). Основными критериями включения пациентов в исследование являлись: жалобы на боли в животе, изжогу, отрыжку, нарушение стула, нормальное физическое и психомоторное развитие, отсутствие органической патологии на основании ранее проведенных исследований.

В группу исследования вошел 91 ребенок (44 мальчика и 47 девочек) в возрасте от 3-х до 18 лет, с ГЭР и ЗФП(функциональный запор с 3-х лет, СРК-З с 4-х лет), проходивших обследование и лечение в отделении гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы (РДКБ; зав.отделением Л.М.Карпина, Н.Е.Щиголева, главный врач. – д.м.н., проф. Н.Н.Ваганов) и II терапевтическом отделении ДКГБ № 13 им. Н.Ф. Филатова (зав.отделением – В.А.Калинцева, главный врач - к.м.н. К.В.Константинов).

В группу I вошло 35 детей с ГЭР функционального происхождения в возрасте от 3 до 18 лет, мальчиков - 19, девочек -16.

В группу II включено 56 детей с запорами функционального характера (СРК-З с 4- х лет и функциональный запор с 3-х лет) в возрасте от 3 до 18 лет,

мальчиков - 25, девочек - 31.

Диагноз ставился в соответствии с Римскими критериями III и существующими рекомендациями. Диагноз ГЭР ставился на основании клинических данных и результатов рентгенологического исследования. Последнее позволило исключить наличие органической патологии (аномалии ЖКТ) и говорить о функциональном характере рефлюкса. На основании результатов эндоскопического исследования была исключена возможность эзофагита и ГЭРБ. ГЭРБ без эзофагита исключали в связи с отсутствием внепищеводных жалоб.

Диагноз ЗФП (функциональный запор и СРК-3) ставились на основании клинических данных и у части детей (в сомнительных случаях) подтверждался данными определения фекального кальпротектина и/или колоноскопии или ирригографии.

Оценка моторики ЖКТ проводилась с использованием периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ), относительно простым и неинвазивным методом косвенной оценки двигательной функции ЖКТ, основанным на регистрации, фильтрации и спектральном анализе биопотенциалов, регистрируемых с поверхности тела человека. В своей работе мы использовали прибор гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ» (НПП «Исток-Система» г. Фрязино). Основными электрофизиологическими параметрами моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, получаемыми при проведении ПЭГЭГ, являются: 1) Относительная электрическая активность (Pi/Ps) – процентный вклад каждого из отделов пищеварительного тракта в общий частотный спектр, вычисляемый в процентах и указывающая на мощность сокращений миоцитов каждого отдела ЖКТ; 2) Коэффициент ритмичности (Kritm) – частотная характеристика, отражает ритмичность сокращений различных отделов ЖКТ и активность водителей ритма.

Также в работе была проведена оценка состояния метаболической активности микрофлоры кишечника, которая оценивалась на основании изучения спектра

летучих короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в стуле методом газожидкостного хроматографического анализа. КЖК являются одними из наиболее значимых метаболитов кишечной микрофлоры. К ним относятся монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 8 атомов углерода (уксусная, пропионовая, масляная/изомасляная, валериановая/изовалериановая, капроновая/изокапроновая), которые образуются в результате анаэробного метаболизма микроорганизмов в толстой кишке. Расчетными показателями являются анаэробный индекс (A_i), который представляет собой отношение суммы концентраций восстановленных кислот (пропионовой и масляной) к концентрации уксусной кислоты, а также индекс изокилот ($IsoC_n$) – отношение суммарной концентрации изокилот к концентрации КЖК с неразветвленной углеродной цепью. Изучение КЖК в кале обладает высокой чувствительностью и специфичностью (в среднем 81% и 87%, соответственно) по сравнению с традиционным бактериологическим исследованием кала (66% и 41%, соответственно), и позволяет с новых позиций рассмотреть вопросы эубиоза и дисбактериоза кишечника (Ардатская М.Д., 2003; Ерофеев Н. П., Радченко В. Г., 2012).

Изменения кишечного микробиоценоза при ЗФП может быть следствием нарушений моторики. Микроорганизмы толстой кишки через контролируемое ими воспаление низкой активности (“Low-grade mucosal inflammation” в англоязычной литературе) в слизистой оболочке кишки регулируют порог чувствительности висцеральных рецепторов, а чувствительность последних является ключевым фактором развития СРК-3.

Увеличение числа тучных клеток у больных с СРК в толстой кишке было выявлено во многих исследованиях, а в одном из них было показано также повышение степени их дегрануляции (Cremon C, Gargano L.Ю 2009; Lee KJ, Kim Y.B., 2008). Тучные клетки тесно соприкасаясь с нервными окончаниями, могут взаимодействовать с ними мембранными образованиями, причем медиаторы тучных клеток (гистамин, триптаза, простагландины и др.) могут влиять на моторику желудочно-кишечного тракта (Gao C., Liu S., 2002; Spiller

R.C., 2009).

В составе базисной терапии дети с ГЭР и ЗФП получали препарат тримебутин.

Результаты исследования и их обсуждение.

По результатам ретроспективного анализа историй болезни из 120 пациентов с диагнозом ГЭР у 50 детей наблюдалось нарушение стула (42%), из них у 40 детей в дальнейшем был установлен диагноз СРК с диареей и у 10 детей – СРК с запором.

В последствие у 24 детей с функциональным ГЭР (20%) в возрасте от 12 до 14 лет заболевание трансформировалось в ГЭРБ. При этом полип кардии был диагностирован у 15 детей, а тонкокишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода – у 2 детей. Данная трансформация во всех случаях произошла на фоне длительного существования функционального ГЭР и можно предположить, что своевременная диагностика и адекватная терапия позволяют избежать развития серьезных осложнений.

Важную роль как в развитии ГЭР, так и его трансформации в ГЭРБ играет дисплазия соединительной ткани. По данным Ю.С.Апенченко и соавт., поражение пищеварительной системы часто встречается при наследственных заболеваниях соединительной ткани (СТ), причем наиболее яркими проявлениями являются симптомы со стороны пищевода. При системной дисплазии СТ патология пищеварительного тракта была выявлена у 80% подростков. По данным В.Ф.Приворотского важными предрасполагающими факторами развития ГЭРБ являются недифференцированная дисплазия соединительной ткани, а также ожирение и скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД) (Апенченко Ю.С., 2006; Бельмер С.В., 2013). Так, среди 24 детей с ГЭРБ, выявленных в ходе настоящего ретроспективного анализа у двоих были выявлены тяжелые наследственные нарушения соединительной ткани в виде синдрома Элерса–Данлоса 1 типа.

Исходя из проведенного анализа, можно считать, что факторами риска трансформации ГЭР в ГЭРБ являются раннее начало и, как следствие,

длительное течение заболевания, неадекватная и поздно начатая терапия, наличие соединительнотканной дисплазии, а также мужской пол (среди 24 пациентов с ГЭРБ было 17 мальчиков и 7 девочек).

Средние значения относительной мощности (P_i/P_s) в различных отделах ЖКТ были в основном сходные как при ГЭР так и СРК-3, причем достоверных различий между группами выявлено не было (Таблица 1, Рисунок 1). Достоверно по сравнению с нормой была усилена моторика желудка ($30,26 \pm 1,30$ при ГЭР и $30,28 \pm 1,07$ при запорах, по сравнению с нормой $22,41 \pm 1,2$, $p < 0,05$) и снижена моторика толстой кишки ($44,39 \pm 2,68$ при ГЭР и $48,57 \pm 1,50$ при запорах, по сравнению с нормой $64,04 \pm 3,01$, $p < 0,05$). Было показано также, что характер распределения мощности между различными отделами ЖКТ при ГЭР и запорах имеет сходный характер (Таблица 1 **Ошибка! Источник ссылки не найден.**). В то же время при ГЭР у большинства детей была усилена моторика тонкой кишки, а при запорах была замедлена моторика толстой кишки. Выявленные различия объясняют и различия клинических проявлений при ГЭР и СРК-3, несмотря на вовлечение при обоих заболеваниях всех отделов ЖКТ.

Таблица 1. Показатели P_i/P_s ($M \pm m$, %) у детей с ГЭР и ЗФП до и после приема еды до и после лечения

Отдел ЖКТ	ГЭР		СРК-3		Норма
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Желудок: до	$30,26 \pm 1,30^*$	$25,76 \pm 6,65$	$30,28 \pm 1,07$ *	$22,8 \pm 5,33$	$22,41 \pm 1,2$
после еды	$34,53 \pm 1,48$	$43,03 \pm 12,74$	$34,11 \pm 1,33$	$41,65 \pm 11,27$	
ДПК: до	$4,12 \pm 0,57$	$2,27 \pm 0,65$	$3,41 \pm 0,31$	$2,16 \pm 0,72$	$2,1 \pm 1,2$
после еды	$3,32 \pm 0,33$	$4,07 \pm 1,15$	$4,18 \pm 1,19$	$3,58 \pm 1,49$	
Тошная	$5,20 \pm 0,66$	$3,26 \pm 0,49$	$4,59 \pm 0,30$	$3,29 \pm 0,48$	$3,35 \pm 1,65$

кишка; до					
после еды	5,23±0,43	5,56±0,95	4,52±0,32	5,78±0,99	
Подвздошная к.: до	16,01±1,28	8±2,37	12,75±0,62	8,49±2,49	8,08±4,01
после еды	14,66±1,09	13,84±4,1	13,44±0,67	14,65±4,58	
Толстая кишка: до	44,39±2,68*	59,3± 18,36	48,57±1,50	64,56±22,56	64,04±3,01
после еды	42,24±1,78	107,42±8,48*	43,73±1,55	112,25±37,68	

Примечание: * - различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с нормой, ** - различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до лечения

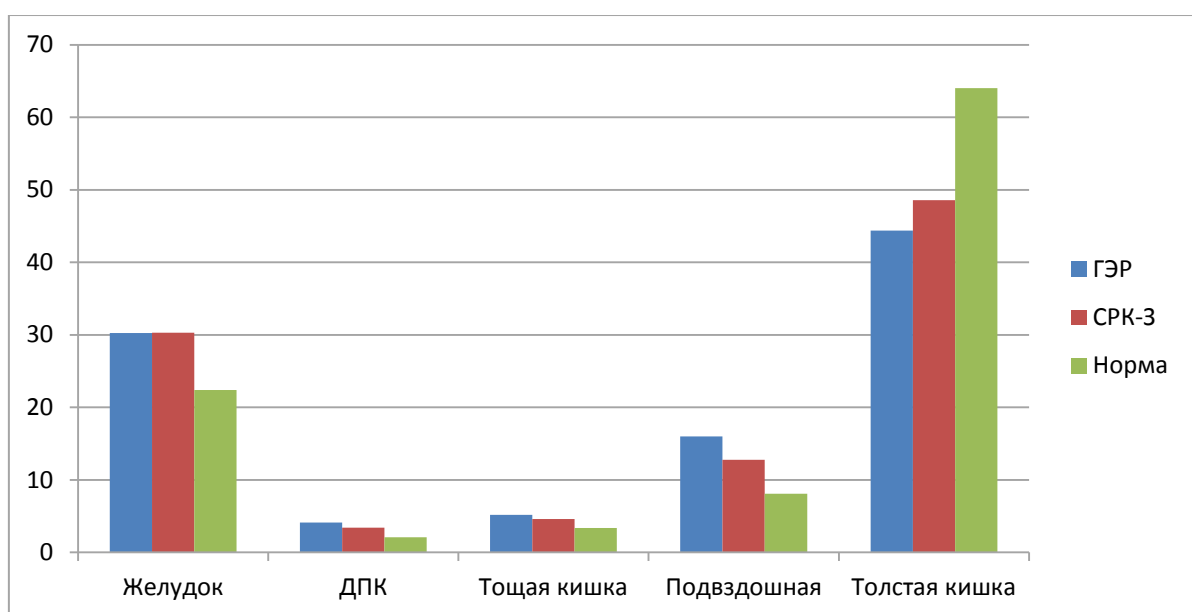


Рисунок 1. Средние показатели Pi/Ps натощак у больных с ГЭР и ЗФП

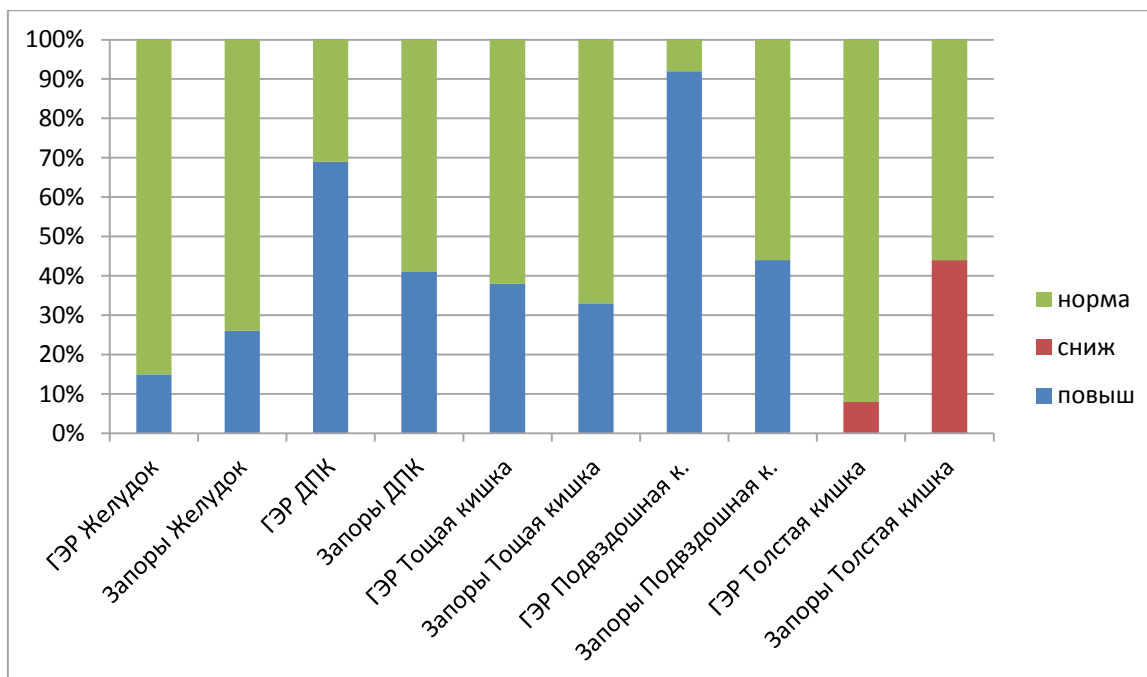


Рисунок 2. Характер изменений показателя Pi/Ps в различных отделах ЖКТ при ГЭР и ЗФП

Что касается средних значений активности водителей ритма (Kritm), то и они были изменены во всех отделах ЖКТ, а характер этих изменений был сходным при ГЭР и запорах (Таблица 2, Рисунок 3). При этом Kritm был достоверно повышен в обеих группах больных в желудке ($12,98 \pm 2,85$ при ГЭР и $14,23 \pm 2,79$ при запорах, по сравнению с нормой $4,85 \pm 2,1$, $p < 0,05$), двенадцатиперстной кишке (ДПК) ($3,35 \pm 0,69$ при ГЭР и $3,48 \pm 0,68$ при запорах, по сравнению с нормой $0,9 \pm 0,5$, $p < 0,05$ для запоров) и подвздошной кишке ($7,49 \pm 1,45$ при ГЭР и $7,60 \pm 1,60$ при запорах, по сравнению с нормой $4,99 \pm 2,5$), в то время как в толстой кишке отмечалась тенденция к снижению ($20,02 \pm 5,23$ при ГЭР и $21,34 \pm 4,38$ при запорах, по сравнению с нормой $22,85 \pm 9,8$).

Таблица 2. Показатели Kritm ($M \pm m$) у детей с ГЭР и ЗФП до и после приема еды до и после лечения

Отдел ЖКТ	ГЭР		ЗФП		Норма
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Желудок: до	12,98±2,85*	4,61±1,3**	14,23±2,79*	4,46±1,43	4,85±2,1
после еды	17,53±2,02	8,65±2,68**	18,25±1,64*	7,81±2,64	
ДПК: до	3,35±0,69	1,44±0,42	3,48±0,68	1,6±0,29	0,9±0,5
после еды	3,91±0,59	2,63±0,56	4,55±0,79	2,6±0,54	
Тощая кишка: до	4,77±1,01	4,68±0,98	5,06±1,16	4,84±0,95	3,43±1,5
после еды	6,17±0,88	8,14±2,16	5,77±0,56	8,04±1,33	
Подвздошная к.: до	7,49±1,45	4,56±1,57	7,60±1,60	5,51±1,76	4,99±2,5
после еды	9,43±1,22	7,86±2,76	9,37±0,94	9,83±3,27	
Толстая кишка: до	20,02±5,23	27,29±8,46	21,34±4,38	26,64±8,41	22,85±9,8
после еды	22,78±3,52	47,61±14,77**	24,48±2,65	46,33±18,29	

Примечание: * - различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с нормой, **

- различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до лечения

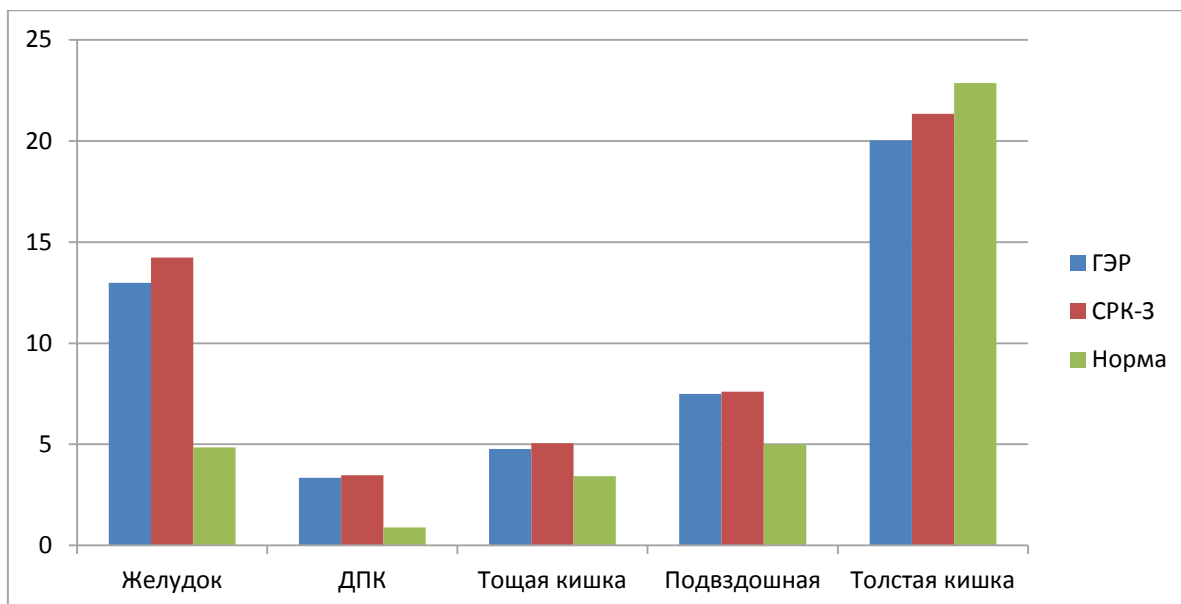


Рисунок 3. Показатели Krimt натошак у больных с ГЭР и ЗФП

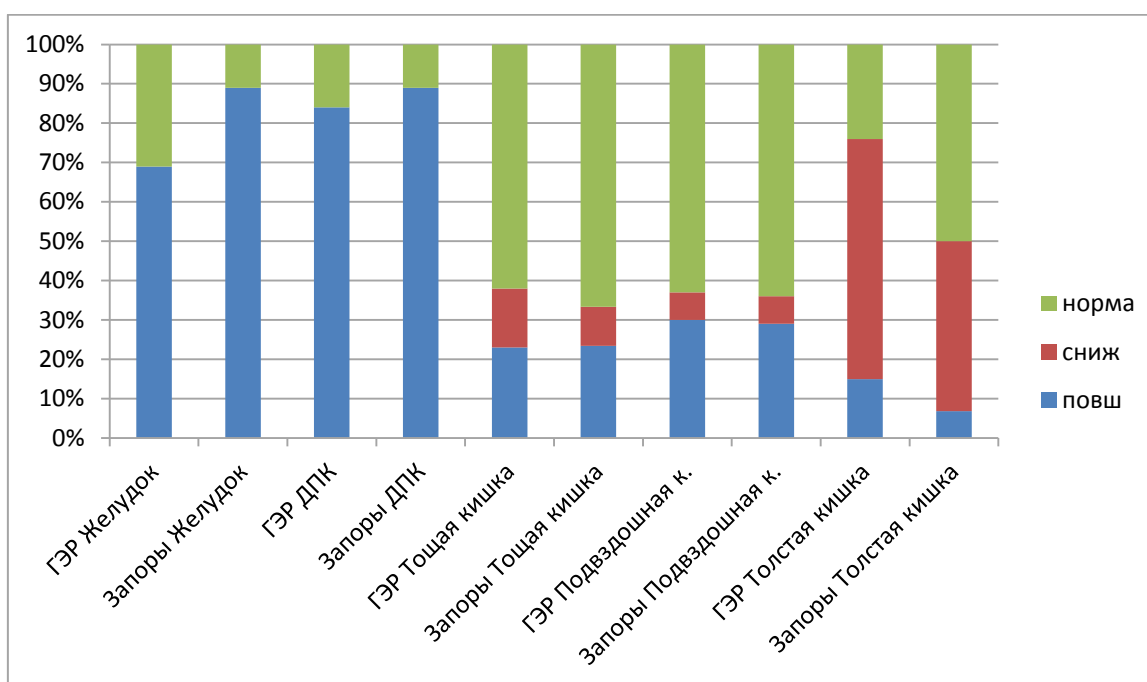


Рисунок 4. Структура изменений показателя Krimt в различных отделах ЖКТ при ГЭР и ЗФП

Структура нарушений показателя Krimt (Рисунок 4) оказалась схожей в обеих группах: в большинстве случаев как при ГЭР, так и при запорах повышалась активность водителей ритма в верхних отделах пищеварительного тракта и примерно в половине случаев снижалась в

нижних. В целом, хотя и не во всем, это совпадает с результатами анализа структуры изменений показателя относительной мощности.

Генерализованный характер нарушений моторики со стороны органов пищеварения при ГЭР подтверждается также, выявленными в ходе исследования метаболическими нарушениями микробиоценоза кишечника.

В настоящем исследовании изменения кишечной микробиоты были выявлены не только при запорах, но также и при ГЭР. В последнем случае эти изменения, очевидно, носят вторичный характер, приводят к усугублению патологического процесса (Таблица 3, Рисунок 5-6).

Интересно, что при ГЭР и ЗФП были выявлены сходные изменения спектра КЖК, что указывает на единые механизмы развития дисбиоза. Как при ГЭР, так и при запорах функционального происхождения у детей наблюдается повышение средней абсолютной суммарной концентрации КЖК по сравнению с нормой, увеличение средних уровней уксусной, масляной и пропионовой кислот, выраженные в различной степени.

Как известно, уксусная кислота является одним из основных продуктов жизнедеятельности индигенной микрофлоры и ее уменьшение может указывать на снижение метаболической активности бифидо- и лактобактерий. В то же время, по нашим данным наблюдается повышение уровня уксусной кислоты в обеих группах, что говорит о сохранении метаболической активности бифидо- и лактобактерий. При этом наблюдается увеличение доли пропионовой и масляной кислот, что свидетельствует об активации условно-патогенной микрофлоры и строгих анаэробов (бактероидов, эубактерий, фузобактерий, копрококков и др.). На это же указывают и значения анаэробного индекса (АИ), смещенного в область резко отрицательных значений. На фоне описанной выше терапии отмечается изменения метаболической активности (спектра КЖК) кишечной микрофлоры с тенденцией к нормализации, указывающие на снижении числа условно-патогенной микрофлоры и анаэробной флоры и позитивных изменениях в составе микробиоценоза (Таблица 3, Рисунок 5, Рисунок 6).

Таблица 3. Показатели КЖК у детей с ГЭР и ЗФП до и после лечения

Группы детей, лечение	C2		C3		C4	
	до	после	до	после	до	после
ГЭР, тримебутин	2,6636 ±1,477	2,081 ±0,877	0,5764 ±0,444	0,6688 ±0,3036	0,7695 ±0,5465	0,7024 ±0,5179
ЗФП, тримебутин	1,5044 ±0,7099	1,3677 ±0,6487	0,566 ±0,2065	0,475 ±0,3135	0,5765 ±0,2589	0,3989 ±0,2506
Группы детей, лечение	isoCn		АИ			
	до	после	до	после		
ГЭР, тримебутин	0,2934±0,1909	0,3866±0,1936	-0,6536±0,1953	-0,659±0,183		
ЗФП, тримебутин	0,3125±0,2133	0,2025±0,066	-0,705±0,205	-0,993±1,589		

Примечание: C1- уксусная кислота, C2 – масляная кислота, C2 – пропионовая кислота, isoCn – индекс изокилот, АИ – анаэробный индекс.

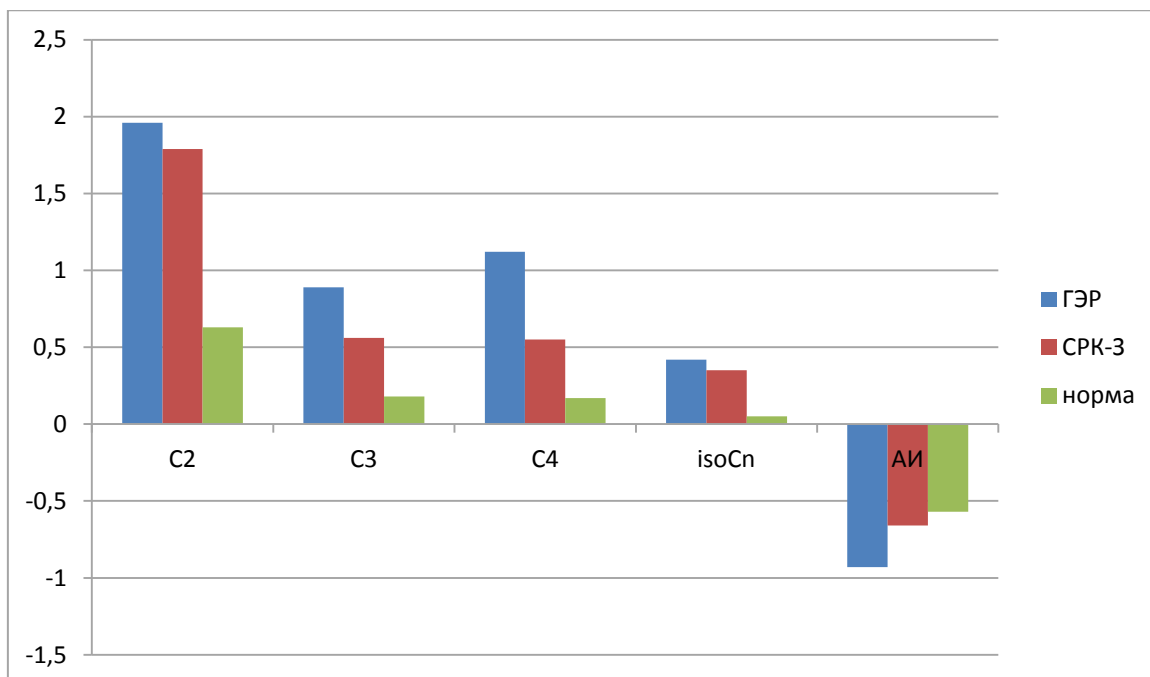


Рисунок 5. Результаты определения КЖК в стуле у детей с ГЭР и ЗФП до лечения

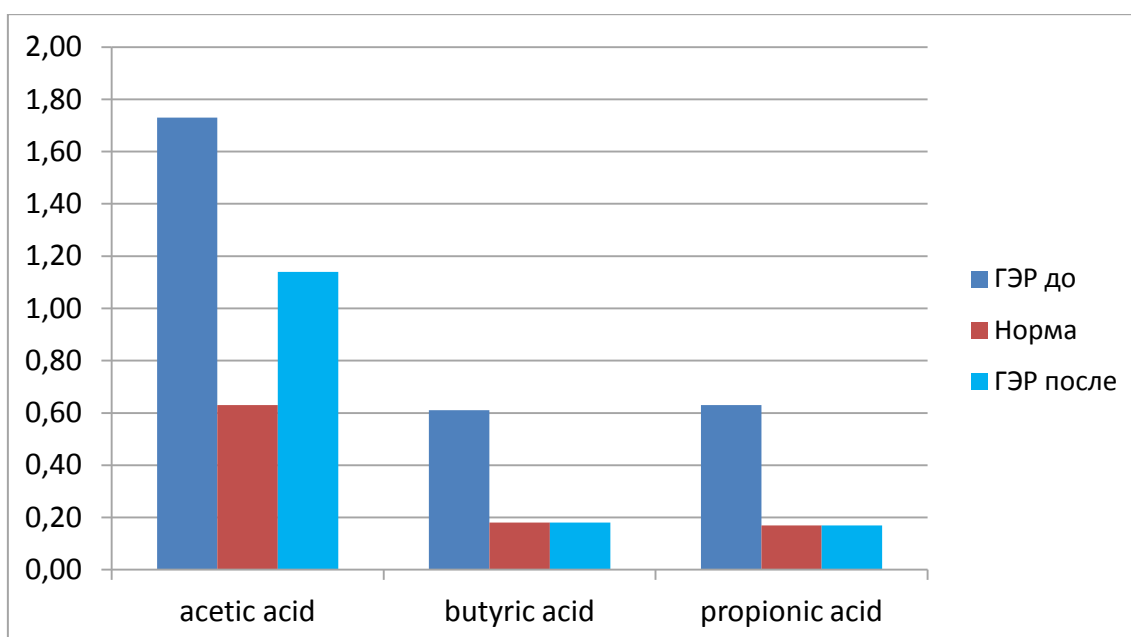


Рисунок. 6. Результаты исследования КЖК в стуле при ГЭР до и после лечения

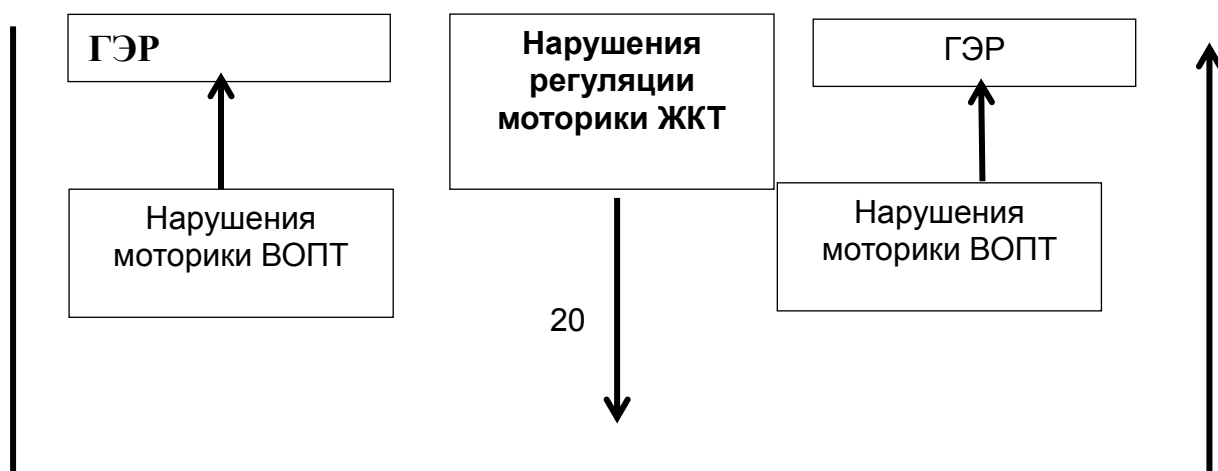
Таким образом, применение прокинетики тримебутина приводит к нормализации моторики ЖКТ, состава кишечной микрофлоры, спектра КЖК и улучшению состояния больного. Данное наблюдение подтверждает

значение изменений моторики для развития кишечного дисбиоза.

Заключение

На основании проведенного исследования можно заключить, что ФНОП, обусловленные нарушением нервной и гуморальной регуляции моторики органов пищеварения, имеют генерализованный характер. При этом механизмы поражения различных органов пищеварения имеют общие черты развития, могут сочетаться между собой и приводить к трансформации функциональной патологии в органическую. На основе ГЭР может развиваться ГЭРБ. Факторами риска эволюции ГЭР в ГЭРБ является раннее начало функционального заболевания и длительный период ее течения без адекватной терапии, различные варианты дисплазии соединительной ткани и мужской пол. При ГЭР, помимо нарушений моторики верхних отделов пищеварительного тракта, нарушается функция толстой кишки, что приводит к изменению метаболизма кишечной микрофлоры, сходным по своему характеру с ЗФП. Наблюдается повышение суммарной концентрации КЖК по сравнению с нормой, увеличение концентрации уксусной, масляной и пропионовой кислот. При ЗФП нарушения моторики также носят генерализованный характер. Лечение ФНОП, включающее с учетом выявленных закономерностей действующий на протяжении всего ЖКТ прокинетики тримебутин, показало положительное влияние на клинические проявления, моторику ЖКТ и метаболизм кишечной микрофлоры.

Концепция единства ФНОП и их трансформации представлена на рисунке 7.



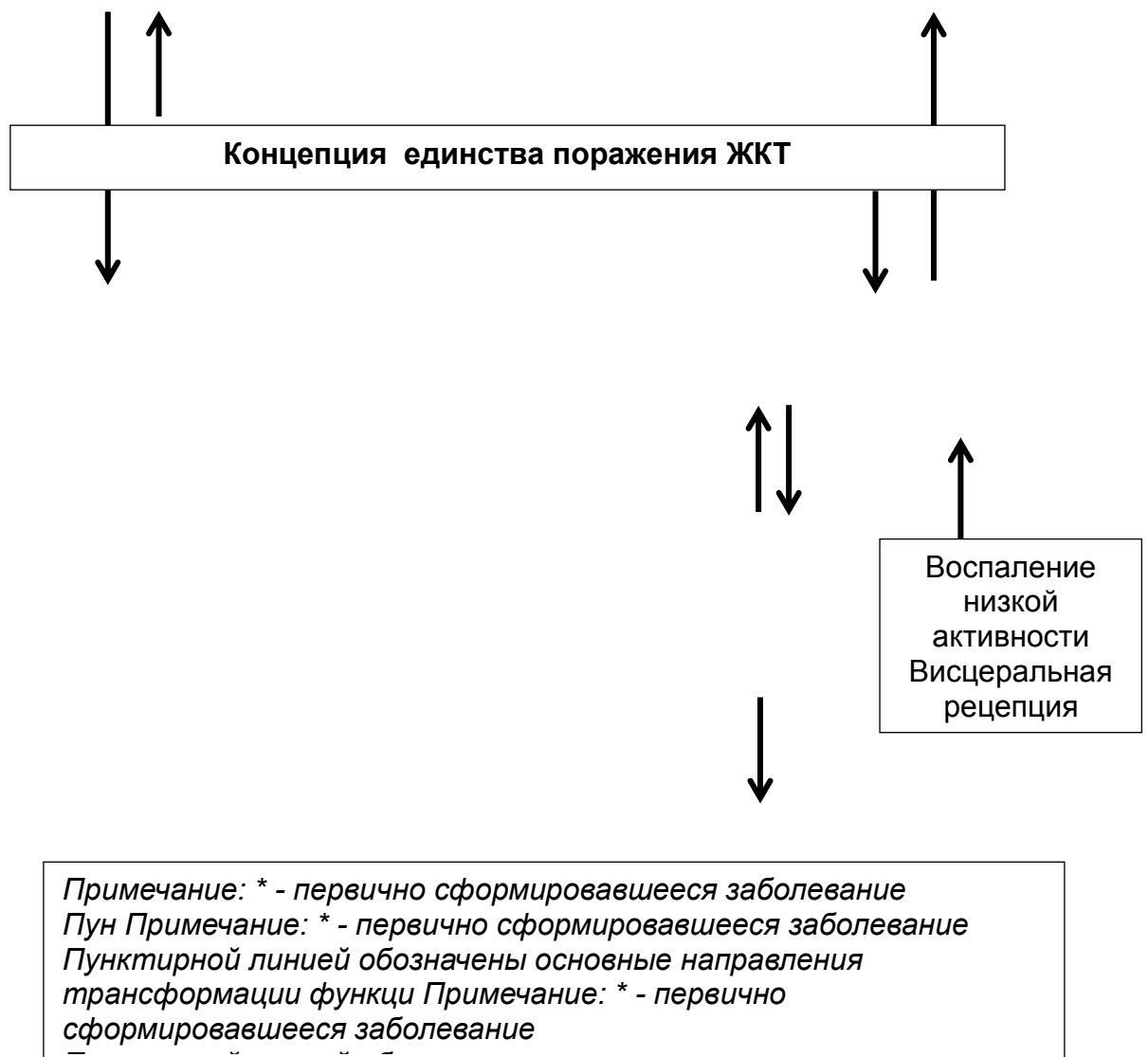


Рисунок 7. Концепция единства поражения ЖКТ

Выводы

1. Функциональные нарушения органов пищеварения носят распространенный характер, охватывая все отделы ЖКТ, независимо от преобладающей клинической симптоматики. У детей с ГЭР функционального происхождения могут быть выявлены скрытые нарушения моторики нижних отделов пищеварительного тракта, а при ЗФП – верхних.
2. Функциональные нарушения ЖКТ могут трансформироваться во времени: у детей с ГЭР могут формироваться симптомы СРК. Кроме того, возможно развитие структурных нарушений: длительное течение ГЭР

функционального происхождения может развиваться гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (в 20% случаев). Факторами риска эволюции ГЭР в ГЭРБ является раннее начало функционального заболевания, длительный период ее течения без адекватной терапии, синдром дисплазии соединительной ткани.

3. ПЭГЭГ является высокоинформативным методом исследования моторики ЖКТ, который позволяет выявить скрытые нарушения, создающие основу для дальнейшей трансформации ФНОП. Средние значения относительной мощности миоцитов (Pi/Ps) в различных отделах ЖКТ имеют при этом сходные величины как при ГЭР, так и ЗФП. Достоверно, по сравнению с нормой, была усилена моторика желудка ($30,26 \pm 1,30$ при ГЭР и $30,28 \pm 1,07$ при ЗФП, по сравнению с нормой $22,41 \pm 1,2$, $p < 0,05$) и снижена моторика толстой кишки ($44,39 \pm 2,68$ при ГЭР и $48,57 \pm 1,50$ при запорах, по сравнению с нормой $64,04 \pm 3,01$, $p < 0,05$).
4. Как при ГЭР, так и ЗФП наблюдаются существенные сдвиги в метаболической активности кишечной микрофлоры, которые проявлялись в виде повышения средней абсолютной суммарной концентрации КЖК по сравнению с нормой, увеличении средних уровней уксусной, масляной и пропионовой кислот, смещенного в область резко отрицательных значений анаэробного индекса.
5. Использование в терапии ФНОП у детей прокинетики в составе комплексной терапии позволяют нормализовать моторику ЖКТ и уменьшить выраженность дисбиотических нарушений.

Практические рекомендации

1. Детям с ФНОП рекомендуется проведение ПЭГЭГ с целью выявления скрытых нарушений моторики ЖКТ. Ключевыми параметрами являются относительная мощность и коэффициент ритмичности различных отделов пищеварительного тракта.

2. У детей с ФНОП рекомендуется исследовать КЖК в стуле для оценки состояния кишечного микробиоценоза. Наиболее частыми признаками его нарушения при ФНОП являются повышение средней абсолютной суммарной концентрации КЖК по сравнению с нормой, увеличение уровней уксусной, масляной и пропионовой кислот, смещенного в область отрицательных значений анаэробного индекса.
3. Детям с ГЭР в связи с выявленным нарушением моторики толстой кишки в составе базисной терапии рекомендуется назначение тримебутина, действующего как на верхние, так и на нижние отделы ЖКТ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. А.Н. Акопян. Кальпротектин в стуле при функциональных нарушениях органов пищеварения как маркер минимального воспаления/ А.Н.Акопян, С.В.Бельмер, Л.М.Карпина // **Материалы XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – 2012. - С. 28 - 29.**
2. А.Н. Акопян. Синдром раздраженного кишечника: новые горизонты медикаментозной терапии/ С.В. Бельмер, А.А. Коваленко, А.Н. Акопян // **Лечащий врач.- 2012.-№ 2-С. 68-72.**
3. А.Н. Акопян. Особенности метаболической активности кишечной микрофлоры у детей с гастроэзофагеальным рефлюксом и синдромом раздраженного кишечника до и после лечения прокинетиками и пребиотиками/ С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина, А.Н. Акопян // **Материалы XX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ.- 2013.- С. 166-172.**
4. А.Н. Акопян. Современное состояние вопроса диагностики и лечения функциональных запоров у детей/ И.Н. Холодова, А.А.Рубцова, А.Н. Акопян // **Фарматека.- 2014.-№ 1.С. 54-57.**
5. А.Н. Акопян. Гастроэзофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта/ С.В. Бельмер, О.Ф. Выхристюк, М.Д.

Ардатская, Н.Е. Щиголева, В.А. Калининцева, А.Н. Акопян // **Гастроэнтерология.- 2014.-№ 11-С. 45-49.**

6. А.Н. Акопян. Особенности кишечной моторики и кишечной микрофлоры у детей с синдромом раздраженного кишечника с запором/ С.В. Бельмер, М.Д. Ардатская, А.Н. Акопян // **Вопросы детской диетологии.- 2014.-№ 5-С. 19-27.**

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
<http://www.gastroscan.ru/literature/>