

На правах рукописи

СЫРЕСИНА

Ольга Вячеславовна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ
ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА, ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И
ИХ КОРРЕКЦИЯ**

14.01.08 - ПЕДИАТРИЯ

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Нижний Новгород

2012

Работа выполнена в ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии» Минздравсоцразвития России

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук **Жукова Елена Александровна**

Научный консультант:

Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор **Шабунина Евгения Ивановна**

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская Государственная Медицинская Академия» Минздравсоцразвития России (г. Н. Новгород), доктор медицинских наук, профессор **Кузмичев Юрий Георгиевич**

Начальник кафедры акушерства, гинекологии и неотложной педиатрии с курсом планирования семьи Федерального государственного казенного учреждения ВПО «Институт ФСБ России» (г. Н. Новгород), Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор **Прахов Андрей Валерьевич**

Ведущее учреждение:

ГБОУ ВПО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, г. Москва

Защита состоится 27 сентября 2012 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.061.02 в ГБОУ ВПО «Нижегородская Государственная Медицинская Академия» Минздравсоцразвития России (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Нижегородская Государственная Медицинская Академия» Минздравсоцразвития России (603146, г. Нижний Новгород, ул. Медицинская, д. 4).

Автореферат разослан 14 августа 2012 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Ю.А. Орлова

Актуальность

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи со значительной распространенностью, склонностью к длительному рецидивирующему течению, высокой вероятностью развития осложнений и угрожающих состояний, что приводит к снижению качества жизни больных (Приворотский В.Ф., 2006; Щербаков П.Л., 2007; Ахвердян Ю.Р., 2008; Бельмер С.В., 2008; Лазебник Л.Б. и соавт., 2010; Wolfe M.M. et al., 2007; Richter J.E. et al., 2009).

Очевидно, что ГЭРБ является многофакторным заболеванием, в патогенез которого вовлечены центральная нервная система, вегетативная регуляция, гастроинтестинальные гормоны пищеварительного тракта (Ситникова Е.П. и соавт., 2005; Ивашкин В.Т. и соавт., 2006; Семенюк Л.А., 2007; Осадчук М.А. и соавт., 2011; Tolia V. et al., 2006). Вегетативные изменения у детей при рефлюкс-эзофагитах, которые по данным разных авторов, являются одним из механизмов развития патологии органов ЖКТ, могут оказывать влияние на клиническую картину заболевания (Алаторцева Т.Д., 2005; Неудахин Е.В. и соавт., 2006; Эйберман А.С. и соавт., 2007; Давыдова А.Н., 2008; Титов А.Н., 2009, Тумасова М.Х., 2009). Однако, нарушения автономной нервной системы в зависимости от течения патологического процесса в слизистой оболочке эзофагеальной области, их взаимосвязь с изменениями уровня гастроинтестинальных гормонов, пути коррекции при ГЭРБ у детей еще не изучены.

В настоящее время доказано, что в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни лежат нарушения гуморального механизма деятельности пищеварительного тракта (Овсянников В.И., 2003; Комаров Ф.И., 2004; Ситникова Е.П., 2005; Журавлева И.А., 2006; Митракова Н.Н., 2007; Осадчук М.А. и соавт., 2011), большую роль в реализации которого играют гастроинтестинальные гормоны, участвующие в регуляции секреции, моторики, всасывания, трофики гастродуоденальной области, высвобождении других пептидов, а также оказывающие влияние на изменения в обмене веществ, пищевое поведение (Уголев А.М., 1995; Федоров В.Н., 2002; Хавинсон В.Х., 2005; Kamm M.A., 2000; Karasek M. et al., 2006; Tharwat S. Kandil et al., 2010).

Установлено, что среди гастроинтестинальных гормонов особое место занимает мелатонин. Данное вещество регулирует моторику пищеварительного канала, стимулирует сокращение нижнего пищеводного сфинктера, угнетает кислотопродукцию, обладает мощным антиоксидантным и цитопротективным действием (Анисимов В.Н., 2007; Рапопорт С.И., 2009; Бакшеев В.И. и соавт., 2011; Reiter R.J. et al., 2003; Karasek M. et al., 2006; Altun A. et al., 2007). Доказана терапевтическая эффективность применения экзогенного мелатонина в эксперименте и у взрослых пациентов с различной патологией пищеварительной системы (Вознесенская Л.А. и соавт., 2006; Малиновская Н.К. и соавт., 2006; Рахимова О.Ю., 2010; Bandyopadhyay D. et

al., 2006; Klupinska G. et al., 2006; Konturek S.J. et al., 2007), в том числе и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (Каменир В.М., 2009; Фадеев Г.Д. и соавт., 2010; Старостин Б.Д., 2011; Malhotra S. et al., 2004; Pereira R.S., 2006; Werbach M.R., 2008; Tharwat S. Kandil et al., 2010).

В то же время отсутствуют данные о нарушениях уровня гастроинтестинальных гормонов в зависимости от степени тяжести и течения ГЭРБ, кислотопродукции в желудке, что позволит своевременно и рационально проводить их коррекцию. В педиатрической практике работ по их изучению при заболевании нам не встретилось.

Несмотря на современные достижения, в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, как у взрослых, так и у детей остается много нерешенных вопросов. Заболевание, по - прежнему, характеризуется повторными обострениями и не поддается окончательному излечению (Выхристюк О.Ф., 2005; Приворотский В.Ф., 2006; Щербаков П.Л., 2007; Шептулин А.А., 2007; Ахвердян Ю.Р., 2008; Пасечников В.Д., 2008; Бордин Д.С., 2010; Nassal E., 2005; Gilger M. et al., 2006), что диктует необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных схем лечения эзофагитов.

Все вышеизложенное определяет важность и актуальность изучаемой проблемы.

Цель:

Совершенствование подходов к прогнозированию течения и терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей путем оценки регуляторных нарушений.

Задачи:

1. Определить особенности нарушений вегетативной нервной системы в зависимости от степени тяжести гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей, течения патологического процесса в слизистой оболочке пищевода и уровня кислотообразования в желудке.
2. Изучить изменения содержания гастроинтестинальных гормонов (мелатонина, гастрин, соматостатин) в крови, моче при данной патологии у детей, на основании чего разработать критерии прогнозирования течения заболевания.
3. Установить взаимосвязь между показателями вегетативного статуса, уровнем гастроинтестинальных гормонов и функциональным состоянием эзофагогастроуденальной области.
4. Обосновать и оценить эффективность применения мелатонина в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

Научная новизна работы

Впервые у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью определены нарушения функционирования автономной нервной системы

методом variability сердечного ритма с регистрацией значительного снижения суммарной активности нейрогуморальных влияний на сердечный ритм (TP), роста симпатoadrenalовой активности (LF n.u., LF/HF), недостаточности периферической регуляции с переходом ее на центральный уровень (увеличение VLF%), уменьшения защитно-трофического действия парасимпатического отдела (HF%, HF n.u.), частоты сбалансированного типа вегетативной реактивности при наличии деструктивных поражений пищевода и гиперацидном состоянии фундального отдела желудка.

Выявлено новое звено патогенеза ГЭРБ у детей – нарушение регулирующей функции гастроинтестинальных гормонов. Установлены особенности изменений содержания мелатонина, гастрин и соматостатин в биосредах организма в зависимости от степени тяжести, течения патологического процесса в слизистой оболочке пищевода и кислотообразования в желудке, определено их значение для прогноза заболевания.

При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни впервые доказана взаимосвязь нарушений показателей вегетативного статуса и гастроинтестинальных гормонов.

Патогенетически обосновано применение в составе комплексного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей мелатонина в качестве средства, способствующего восстановлению баланса деятельности автономной нервной системы, улучшению регуляторных процессов в пищеварительном тракте за счет нормализации уровня гастроинтестинальных гормонов, оценена терапевтическая эффективность. Доказано его влияние на улучшение клинических, функциональных и морфологических показателей со стороны слизистой оболочки пищевода и желудка с уменьшением частоты рецидивов моторных нарушений эзофагогастродуоденальной области.

Практическая значимость работы

Для практического здравоохранения разработан информативный неинвазивный прогностический критерий течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

Обоснован и предложен новый лечебный комплекс терапии заболевания у детей, включающий мелатонин, позволяющий повысить эффективность проводимого лечения путем снижения рецидивирования моторных нарушений эзофагогастродуоденальной области.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью отмечаются регуляторные нарушения в виде дисбаланса функционирования вегетативной нервной системы, содержания гастроинтестинальных

гормонов (мелатонина, гастрин, соматостатина) в биосредах организма, изменяющиеся в зависимости от степени тяжести, течения патологического процесса в пищеводе и уровня кислотообразования в желудке.

2. Применение у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью комплексной терапии с включением мелатонина способствует улучшению клинических и морфофункциональных показателей со снижением рецидивов моторных нарушений эзофагогастроуденальной области.

Апробация работы

Материалы диссертации обсуждены и одобрены на 3-й научно – практической конференции гастроэнтерологов Приволжского Федерального Округа «Диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения: от научных достижений к практическому использованию» (г. Н. Новгород, 2009 г.), 12-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме Санкт-Петербург-Гастро-2010 (г. Санкт – Петербург, 2010 г.), 7-й Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном Округе» (г. Н. Новгород, 2010 г.), 12-м Международном медицинском форуме «Модернизация здравоохранения – основа повышения качества и доступности медицинской помощи» (г. Н. Новгород, 2011 г.), 13-м Международном медицинском форуме «Стандарты и порядки медицинской помощи – основа повышения эффективности здравоохранения» (г. Н. Новгород, 2012 г.).

Внедрение результатов работы

Результаты работы внедрены в клинике патологии верхних отделов пищеварительного тракта ФГБУ «ННИИДГ» Минздравсоцразвития России, ГБУЗ НО «НОДКБ», ГБУЗ НО «Кстовская ЦРБ», МЛПУ «Детская городская поликлиника № 39» Советского района г. Н. Новгорода.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в «Перечень периодических научных изданий, рекомендуемых для публикации научных работ, отражающих основное научное содержание кандидатских диссертаций» - «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей» (Медицинский альманах, №4 (13), 2010), «Мелатонин в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей» (Педиатрическая фармакология, Т.9, №1, 2012), «Нарушения гастроинтестинальных гормонов у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью» (Вопросы диагностики в педиатрии, Т.4, №2, 2012).

Результаты исследования вошли в руководство для врачей – «Терапия кислотозависимых заболеваний у детей» (г. Н. Новгород, 2008). По результатам работы имеется приоритетная справка на изобретение «Способ

определения тактики лечения детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью» (№ 20111119816 от 17.05.2011).

Объем и структура диссертации:

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, обзора литературы, описания объемов и методов исследования, клинической характеристики наблюдаемых больных, 2 глав, отражающих результаты собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 214 источника (137 отечественных и 77 зарубежных). Работа изложена на 158 страницах печатного текста, содержит 36 таблиц и 11 рисунков.

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в ФГБУ «ННИИДГ» Минздравсоцразвития России (директор института – д.м.н., профессор Шабунина Е.И.) на базе клиники патологии верхних отделов пищеварительного тракта (и.о. зав. отделом – к.м.н. Видманова Т.А.) и лабораторно-диагностического отдела (зав. отделом – к.б.н. Коркоташвили Л.В.).

Клинико-лабораторные наблюдения по диагностической программе проведены у 100 детей в возрасте от 9 до 17 лет, имеющих гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (11 – девочек и 89 мальчиков). Из них 34 ребенка с катаральным эзофагитом, у 40 пациентов выявлены единичные эрозии пищевода, у 26 – множественные эрозии и/или язвы эзофагеальной области, из которых у 4 отмечались осложнения заболевания (пищевод Баретта, стриктуры пищевода).

Диагноз ставился на основании комплекса критериев ГЭРБ: клинических, эндоскопических, гистологических, данных внутрижелудочной рН - метрии, ультразвукового исследования. Для оценки воспалительно - деструктивных изменений пищевода использовали классификацию G. Tytgat в модификации В. Ф. Приворотского (1999).

Прицельная биопсия слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с последующим гистологическим исследованием выполнена у 35 больных.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое сканирование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Их морфофункциональное состояние оценивалось по общей толщине стенок, количеству слизи на рельефе, структуре (характеру внутреннего слоя и дифференциации слоев) и наличию двигательных изменений.

Для выявления нарушений кислотообразования у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью выполнялась внутрижелудочная рН-метрия на аппарате «Гастроскан-5» (ОАО «Исток-Система», г. Фрязино). Регистрация рН проходила в реальном масштабе времени.

Состояние вегетативной нервной системы ребенка определялось с помощью комплексного анализа вариабельности ритма сердца (Михайлов

В.М., 2002) на аппаратно-программном комплексе «Поли - Спектр-8» (компания «Нейрософт», г. Иваново) с последующей оценкой временных и спектральных показателей в покое и при активной ортостатической пробе.

Изменения гастроинтестинальных гормонов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у всех детей исследовались по стандартным унифицированным методам. Содержание мелатонина устанавливали по уровню его главного метаболита 6-сульфатоксимелатонина в утренней моче натошак с помощью реактива «BUHLMANN 6-Sulfatoxymelatonin ELISA», гастрин-17 и соматостатина в сыворотке крови натошак определяли с использованием наборов «Gastrin-17 (advanced) Biohit ELISA» и «PENINSULA LABORATORIES INC.» методом иммуноферментного анализа.

Биохимические показатели сравнивали с аналогичными, разработанными на основании обследования детей 1-2 групп здоровья и условно принятыми за норму.

После постановки диагноза 20 больным ГЭРБ (основная группа) назначали диету, антисекреторный препарат - эзомепразол, прокинетики - домперидон с включением адаптогенного средства мелатонина в дозе по 1 таблетке (3 мг) за 30-40 минут перед сном один раз в сутки через день и 20 пациентам (контроль) – аналогичное лечение без назначения производного данного гормона. Курс терапии составил 1 месяц.

Этическим комитетом ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии» Минздравсоцразвития России было разрешено проведение научного исследования с применением мелатонина в составе комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Отбор пациентов в основную и контрольную группы осуществлялся в соответствии с разработанными критериями включения и исключения. Сравнительный анализ клиничко-эндоскопических, морфологических и биохимических параметров у больных проводился до лечения, через 1 месяц и в отдаленные сроки через 6-12 месяцев.

Информативность полученных показателей, отражающих эффективность терапии, оценивалась с помощью построения четырехпольной таблицы, в которой представлены варианты совпадения и несовпадения референтных данных и результатов диагностического теста (Шпигель А.С., 2001).

Обработка полученного материала осуществлялась в соответствии с общепринятыми современными методами статистического анализа, интегрированными в ряде прикладных программ: Statistica 6.0 for Windows XP, «Биостат», Excel for Windows XP. Описательная статистика признака включала среднее значение (M), ошибку средней величины (m), среднее квадратичное отклонение (δ). Для сравнения показателей между группами использовались критерии Стьюдента, Фишера, Манна-Уитни для несвязанных групп и парный анализ Вилкоксона для зависимых групп.

Определялась непараметрическая корреляция по Спирмену (r). Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия $p < 0,05$, что принято в биологии и медицине.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В анамнезе у большинства пациентов с ГЭРБ обращала на себя внимание высокая наследственная отягощенность (67%) по гастроэнтерологическим заболеваниям. Кроме того, установлено неблагополучие акушерского анамнеза у половины (50%) больных. Нарушения в состоянии здоровья в периоде новорожденности и на первом году жизни отмечались у 31% и 41% детей.

Боли в области эпигастрия приступообразного характера выявлялись в 90% случаев, связанные с приемом пищи у 1/3 обследованных. Следует отметить, что у наблюдаемых (57%) преобладал стойкий длительный болевой синдром и почти половина больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью обращались за медицинской помощью повторно. Пальпаторная болезненность эпигастрия и пилородуоденальной области определялась у всех пациентов. Диспепсические расстройства регистрировались более чем у 50% детей. Наряду с этим, отмечались вегетативные изменения у 1/3 пациентов, внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни имели место в 20% случаев.

При эндоскопическом исследовании у большинства наблюдаемых с ГЭРБ (67%) регистрировался эрозивно-язвенный процесс слизистой оболочки пищевода, у половины – гастродуоденальной области. При этом у 1/4 детей отмечались множественные эрозии и язвы слизистой пищевода, у 4 - наличие осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Одинаково часто выявлялись деструктивные поражения эзофагеальной зоны 1 (34%) и 2-3 (31%) стадий эпителизации. В большинстве случаев (86%) определялись нарушения моторно-эвакуаторной функции органов верхнего отдела пищеварительного тракта в виде гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов, при этом недостаточность сфинктерного аппарата имела место почти у половины больных.

Обращало на себя внимание то, что гистологически для детей с ГЭРБ были характерны воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода, причем у 20% выявлялось наличие эрозивных дефектов.

По данным внутрижелудочной рН-метрии установлено, что гиперацидное состояние натошак в теле желудка определялось у большинства наблюдаемых (66%).

При исследовании спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью не выявлено преобладания активности какого-либо из отделов автономной нервной системы. Однако, при наличии выраженных воспалительно-деструктивных изменений в слизистой оболочке пищевода (3-4 степень тяжести

заболевания) вегетативный баланс отчетливо менялся в сторону симпатической активности ($p=0,046$), свидетельствуя о напряженности работы автономной нервной системы.

Определены нарушения вегетативной регуляции при различном течении заболевания - с отсутствием повторных обострений ГЭРБ через 3-6 месяцев наблюдения и рецидивированием патологического процесса в слизистой оболочке пищевода в эти же сроки. Установлено, что смешанный (сбалансированный) ее тип, являющийся оптимальным уровнем вегетативной регуляции, регистрировался у большей половины (56%) детей, не имеющих повторных обострений. В то время, как у пациентов с рецидивами ГЭРБ он имел место в 7 раз реже ($p=0,023$).

Следует отметить, что при воспалительно-деструктивном процессе в слизистой оболочке пищевода было характерно снижение суммарной активности нейрогуморальных влияний на сердечный ритм, по показателям фоновой записи уровня общей спектральной мощности. Ее величина равнялась 2284 ± 237 мс², что существенно меньше нормы - 4206 ± 582 мс² ($p=0,004$).

Анализ данного показателя в зависимости от особенностей изменений в пищеводе, кислотообразования в желудке, течения заболевания свидетельствовал о глубоких нарушениях вегетативной регуляции. Так, у больных со 2 и 3-4 степенями тяжести ГЭРБ определялось снижение величины общей мощности спектра относительно таковой у здоровых, составляя соответственно 2512 ± 275 мс² и 2519 ± 323 мс² ($p=0,008$, $p=0,025$). Наряду с этим установлено достоверное ее уменьшение при 1 стадии эпителизации эрозивно-язвенного процесса слизистой оболочки пищевода - 2545 ± 201 мс², что отличалось от нормы и значений при заживлении дефектов слизистой - 6754 ± 1467 мс² ($p<0,05$, $p=0,0002$). Минимальные цифры общей мощности наблюдались также при гиперацидном состоянии фундального отдела желудка - 2285 ± 1624 мс² и отчетливо повышались при увеличении рН в желудке - 5807 ± 1068 мс² ($p=0,012$).

Выявлено, что у детей с ГЭРБ преобладала симпатическая иннервация с увеличением LF n.u. на фоне снижения HF n.u., характеризующего деятельность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, относительно здоровых ($p<0,05$, $p<0,05$). Нарушения соотношения влияний отделов автономной нервной системы на модуляцию сердечного ритма подтверждались ростом коэффициента LF n.u./HF n.u. без учета доли VLF-компонента. Он был увеличен до $1,70 \pm 0,50$ и $1,40 \pm 0,20$ у пациентов со 2 и 3-4 степенями тяжести заболевания соответственно по сравнению с данным показателем у больных с катаральным воспалением слизистой оболочки пищевода - $0,75 \pm 0,09$ ($p=0,029$, $p=0,027$). Высокие цифры коэффициента регистрировались также у обследованных с гиперацидным состоянием желудка, составляя $1,70 \pm 0,60$ при норме $0,85 \pm 0,08$ ($p<0,05$), тогда как у наблюдаемых с рН более 1,5 его значения были достоверно ниже - $0,70 \pm 0,40$ ($p=0,032$).

Таким образом, при ГЭРБ у детей наличие деструктивных изменений слизистой оболочки пищевода и усиленной кислотопродукции желудка ассоциировались с увеличением симпатoadреналовой активности, отражающей выраженность вегетативных расстройств.

В то же время у этих больных определялось снижение защитно-трофического парасимпатического действия на сердце. Доказательством этому служили низкие величины HF% относительно здоровых ($p < 0,05$) и пациентов с легкой степенью тяжести ГЭРБ, отсутствием гиперацидности в желудке ($p = 0,02$, $p = 0,0011$).

Впервые у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью установлены выраженные изменения вегетативного статуса с уменьшением резервов организма на нагрузку по результатам ортостатической пробы, что подтверждалось отрицательной динамикой большинства показателей в ответ на утяжеление воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода и увеличение продукции кислоты париетальными клетками желудка. Это свидетельствовало, с одной стороны, об уменьшении адаптационных возможностей у детей на фоне заболевания, а с другой, могло быть одной из причин дальнейшего прогрессирования эзофагогастроуденальной патологии.

Отмечено, что у больных ГЭРБ с наличием воспалительных изменений в слизистой оболочке пищевода нормальная вегетативная реактивность определялась значительно чаще – в 5 из 8 (63%) случаев, чем пациентов с деструктивным процессом – только у 1 из 19 (5%) ($p = 0,004$). У последних регистрировалось увеличение в 3 раза асимпатического ее типа ($p = 0,046$), снижение вегетативного обеспечения деятельности у 6 из 13 (46%) обследуемых ($p = 0,046$). Кроме того, у большинства наблюдаемых (77%) с наличием множественных эрозий и язв в пищеводе имели место низкие показатели резервов адаптации ($p = 0,032$).

Что касается спектральных характеристик при нагрузке, то их нарушения при различной степени тяжести ГЭРБ и уровнях кислотообразования в желудке имели ту же направленность, что и в покое. Так, у всех больных наличие деструктивных изменений слизистой оболочки пищевода, гиперацидное состояние фундального отдела желудка ассоциировалось с отчетливым нарастанием нарушений вегетативного статуса со снижением величины общей спектральной мощности ($p = 0,017$, $p = 0,001$), избыточной активацией симпатoadреналовой системы в виде увеличения LF п.у. ($p = 0,017$, $p = 0,009$) и коэффициента LF/HF ($p = 0,037$, $p = 0,031$) на фоне уменьшения парасимпатической регуляции с минимальными цифрами HF ($p = 0,001$, $p = 0,009$) и коэффициентом $K_{30/15}$ ($p = 0,001$, $p = 0,001$). Это указывает на снижение компенсаторных возможностей организма и подтверждает нарастание расстройства вегетативной регуляции при влиянии неблагоприятных факторов.

Результаты исследования автономной нервной системы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей свидетельствуют не

только о выраженных изменениях компенсаторных реакций, но и о значительном снижении функциональных резервов при тяжелом течении заболевания. Нарушения вегетативной регуляции могут быть одной из причин рецидивирования патологического процесса в слизистой оболочке пищевода.

Впервые у детей с ГЭРБ установлены отчетливые изменения содержания 6-сульфатоксимелатонина в моче, взаимосвязанные со степенью ее тяжести, стадией эрозий и язв, величиной кислотообразования в желудке и течением заболевания.

Выявлено, что у пациентов с эзофагитами наблюдался низкий уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче - $35,18 \pm 1,74$ нг/мл по сравнению с нормой - $43,52 \pm 1,43$ нг/мл ($p=0,007$) с отчетливым уменьшением его значений при 1 и 2 степени тяжести заболевания - $33,02 \pm 3,26$ нг/мл и $32,85 \pm 3,47$ нг/мл соответственно и относительным повышением при деструктивных изменениях пищевода - $43,52 \pm 1,55$ нг/мл ($p=0,014$, $p=0,007$).

Обращала на себя внимание четкая зависимость содержания 6-сульфатоксимелатонина в моче и стадий эрозивно-язвенного процесса слизистой оболочки пищевода. Так, максимальное увеличение его концентрации определялось при 1 стадии деструкции и составляло $42,86 \pm 1,13$ нг/мл, не отличаясь от таковой здоровых, против $30,65 \pm 3,56$ нг/мл при эпителизации дефектов 2-3 ($p=0,001$).

Доказано влияние мелатонина на кислотообразующую функцию париетальных клеток. Так в группе детей с высокой кислотностью натошак содержание 6-сульфатоксимелатонина в моче было наибольшим - $42,23 \pm 0,99$ нг/мл и значительно понижалось при увеличении рН в желудке - $34,3 \pm 3,11$ нг/мл ($p=0,01$). Это подтверждалось отчетливой положительной взаимосвязью между данным гормоном и уровнем рН желудка ($R=0,36$).

Впервые установлено, что у больных с рецидивами ГЭРБ через 3-6 месяцев наблюдения содержание метаболита в моче составило $42,21 \pm 1,49$ нг/мл, в то время как у пациентов с благоприятным течением заболевания тот же показатель был достоверно ниже - $33,63 \pm 3,82$ нг/мл ($p=0,027$) (заявка на патент № 20111119816 от 17.05.2011). Данные нарушения свидетельствуют об увеличении функционального напряжения организма и сохранении компенсаторных возможностей у обследованных больных, что, однако, является недостаточным в условиях рецидивирования патологического процесса в слизистой оболочке пищевода.

Следует отметить, что у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью имели место изменения содержания гастрина в крови в отличие от здоровых детей. Так, выявлялось выраженное его снижение до $1,89 \pm 0,48$ мкмоль/л по сравнению с нормой - $14,82 \pm 4,12$ мкмоль/л ($p=0,001$).

Определены нарушения концентрации гастрина в сыворотке крови в зависимости от тяжести заболевания. Установлено, что у пациентов с 1 и 2 степенями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни его уровень - $4,47 \pm 1,67$ мкмоль/л и $5,54 \pm 1,19$ мкмоль/л соответственно был максимальным и

значительно снижался при наличии эрозивно – язвенного процесса пищевода – $1,71 \pm 0,49$ мкмоль/л ($p=0,037$, $p=0,001$).

Получены новые данные об изменениях гастрина сыворотки крови при различных стадиях эпителизации эрозий и язв слизистой оболочки. Так, у обследованных с 1 стадией деструкции его содержание было минимально – $0,76 \pm 0,18$ мкмоль/л, тогда как при заживлении дефектов эзофагеальной слизистой оболочки уровень гастрина повышался до $5,39 \pm 1,16$ мкмоль/л ($p=0,001$). Следует отметить, что нарушения данного показателя имели противоположную направленность относительно изменений мелатонина.

У детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью выявлена взаимосвязь величины кислотообразования в желудке не только с содержанием мелатонина, но и гастрина в крови. Так при гиперацидности натошак уровень последнего составлял $5,35 \pm 1,72$ мкмоль/л и отчетливо был снижен до $1,13 \pm 0,33$ мкмоль/л ($p=0,043$) при уменьшении кислотности, что, учитывая представленные выше данные, указывает на антагонистическое влияние мелатонина и гастрина на деятельность эзофагогастроуденальной области.

Впервые установлено, что у пациентов нарушения содержания данных веществ были зависимы с показателем общей спектральной мощности при оценке вегетативного статуса. Так, минимальные цифры б-сульфатоксимелатонина в моче – $34,3 \pm 3,11$ нг/мл и повышенные значения гастрина сыворотки крови – $5,35 \pm 1,72$ мкмоль/л регистрировались при сниженных величинах общей мощности спектра в фоновой записи – 2285 ± 162 мс². Это подтверждалось отчетливыми коэффициентами корреляции ($R=0,62$, $p=0,034$, $R=-0,47$, $p=0,043$). Полученные результаты свидетельствуют об обратной взаимосвязи между содержанием гастроинтестинальных гормонов и показателями вегетативного статуса у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Выявлено, что у больных ГЭРБ наблюдался высокий уровень соматостатина в сыворотке крови – $0,10 \pm 0,02$ мкмоль/л по сравнению с нормой – $0,03 \pm 0,01$ мкмоль/л ($p=0,001$) с отчетливым увеличением его значений при наличии эрозивно – язвенного процесса пищевода – $0,12 \pm 0,05$ мкмоль/л ($p=0,075$).

Обращал на себя внимание тот факт, что у обследованных с рецидивами ГЭРБ концентрация соматостатина в сыворотке крови составила $0,14 \pm 0,03$ мкмоль/л, в то время как при благоприятном течении заболевания тот же показатель был достоверно ниже – $0,03 \pm 0,01$ мкмоль/л ($p=0,04$). При этом нарушения его содержания носили однонаправленный характер относительно мелатонина и противоположный – гастрина, что указывает на неоднозначное действие гастроинтестинальных гормонов.

Учитывая наличие у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью сочетания морфофункциональных, вегетативных и нейрогуморальных расстройств, представлялась важной оценка эффективности комплексного лечения с применением препарата, который

одновременно может воздействовать на все представленные выше нарушения. С этой целью у пациентов основной группы (20 человек) на фоне соблюдения диеты, режима питания, назначения антисекреторных средств, прокинетиков и по показаниям – симптоматических препаратов проведено лечение мелатонином по 3 мг на ночь через день в течение 1 месяца. Контроль составили 20 человек, принимавшие базисную терапию в те же сроки. По возрастному, половому составу, характеру клинических и морфофункциональных изменений со стороны верхних отделов пищеварительного тракта больные обеих групп достоверно не различались между собой.

Впервые получены данные о динамике клинических проявлений, результатов инструментального исследования, состояния вегетативной нервной системы, нарушений содержания гастроинтестинальных гормонов в моче и крови на фоне терапии с включением мелатонина.

Выявлено, что у больных ГЭРБ после его приема на фоне комплексного лечения регистрировались отчетливые положительные клинические изменения в виде редкой встречаемости изжоги ($p=0,03$), уменьшения отрыжки и тошноты ($p=0,001$, $p=0,02$), а также значительного снижения количества вегетативных жалоб - повышенной раздражительности, возбудимости, утомляемости ($p=0,03$). В то время как в контроле к концу лечения большинство из них сохранялись.

Наряду с этим, наиболее выраженная динамика отмечалась в улучшении моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта, регистрируемая чаще у пациентов, получивших мелатонин по сравнению с базисным лечением. Так, количество детей с диагностированным ГЭР сократилось вдвое в основной группе, в то время как в контроле он по-прежнему имел место у большинства – в 16 (80%) случаев ($p=0,02$).

Получены новые данные о положительных изменениях показателей внутрижелудочной рН-метрии у детей на фоне комплексного лечения с включением экзогенного мелатонина. Так, средний показатель рН фундального отдела желудка натощак у данных больных исходно составил $1,36\pm 0,06$ против $1,47\pm 0,04$ при стандартной терапии, что соответствует гиперацидному состоянию (границы уровня рН от 0 до 1,5). После проведенного лечения уровень кислотности уменьшился до $2,70\pm 0,59$ и $2,38\pm 0,40$ рН соответственно с выраженной положительной динамикой после назначения мелатонина ($p=0,027$). Это указывает на эффективность его применения в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с целью коррекции кислотообразования в желудке.

Установлено, что включение мелатонина способствовало восстановлению деятельности автономной нервной системы с нормализацией показателей ее отделов. Так, выявлялись увеличение частоты определения сбалансированного типа ($p=0,046$), повышение общей спектральной мощности ($p=0,004$) и медленных волн LF мс^2 ($p=0,001$) в покое, усиление защитно-трофического парасимпатического воздействия на сердечный ритм,

а именно, нарастание в 2 раза величины быстрых волн HF мс² и в 1,6 раз HF% - компонента в структуре спектра ($p=0,007$, $p=0,001$) относительно исходных величин. Кроме того, отмечалась положительная динамика перехода вегетативной регуляции с центрального на периферический ее уровень с уменьшением величины VLF против первоначальных цифр ($p=0,007$).

Изменения спектральных показателей при проведении ортостатической записи на фоне лечения были неоднозначными. С одной стороны, в основной группе обращало на себя внимание повышение функциональных возможностей организма ребенка. Так, после терапии по сравнению с исходными данными увеличивалось количество пациентов с нормальной ВР ($p=0,020$), уменьшалась в 2,8 раз регистрация асимпатического ее типа, в то время как в контроле он встречался отчетливо чаще ($p=0,025$). Полученные результаты подтверждались восстановлением значений $K_{30/15}$ ($p=0,001$), характеризующего состояние ВР, при этом у больных на базисной терапии данный показатель был ниже ($p=0,001$). Кроме того, только после комплексного лечения с включением мелатонина выявлено улучшение адаптационных возможностей ребенка с выраженным ростом мощности быстрых волн HF мс² против таковой до лечения ($p=0,012$). Однако, ряд спектральных показателей на фоне терапии оставались низкими в обеих группах. По-видимому, имеющие место глубокие, стойкие нарушения вегетативного статуса при дополнительной нагрузке определяют необходимость увеличения длительности курса лечебного комплекса с применением мелатонина.

Следует отметить, что назначение данного препарата сопровождалось улучшением резервов адаптации с отчетливой тенденцией к увеличению удовлетворительных их характеристик ($p=0,046$) при уменьшении в 2 раза сниженного и в 1,2 раза значительно сниженного уровней приспособительных возможностей. Напротив, в контроле число обследованных с последними неблагоприятными типами оставалось неизменным 7 (35%) и 2 (10%) из 20 человек.

Впервые показано, что использование мелатонина в комплексной терапии у детей с ГЭРБ вызвало положительную динамику изменений содержания гастроинтестинальных гормонов, обеспечивая восстановление регуляции функций эзофагогастродуоденальной области. Так, у пациентов основной группы была достигнута нормализация содержания 6-сульфатоксимелатонина в моче с $33,67 \pm 3,43$ нг/мл до $45,32 \pm 2,20$ нг/мл ($p=0,02$) при сохранении сниженных значений последнего после базисной схемы - $37,04 \pm 3,09$ нг/мл и $35,77 \pm 3,46$ нг/мл ($p=0,02$).

В соответствии с основами доказательной медицины была проведена оценка эффективности лечения с применением метода «случай-контроль». Научно доказано, что включение мелатонина в комплекс лечебных мероприятий больным ГЭРБ позволяет повысить эффективность проводимой терапии с уменьшением в 2 раза числа регистрации гастроэзофагеальных

рефлюксов, являющихся основой для формирования и прогрессирования заболевания, за счет нормализации регуляции моторной функции ЖКТ.

Дальнейшее катамнестическое наблюдение за больными через 6-12 месяцев подтвердило стойкий положительный эффект комплексного лечения с использованием мелатонина по сравнению с контролем.

Установлено, что в основной группе дети почти в 2 раза реже жаловались на боли в животе ($p=0,023$). У большинства больных отсутствовали жалобы на изжогу и отрыжку – в 15 (94%) и 13 (81%) из 16 случаев ($p=0,002$, $p=0,004$). Лишь у 2 из 16 пациентов (13%), получивших мелатонин, выявлялась тошнота и рвота, тогда как количество обследованных с подобными диспепсическими проявлениями после стандартного лечения было значительно больше – 11 из 15 (73%) ($p=0,001$). Кроме того, снизилась частота вегетативных проявлений, а именно, повышенная раздражительность, возбудимость, утомляемость беспокоили только 2 из 16 (13%) человек, в то время как в контроле они отмечались более чем у половины наблюдаемых – в 8 из 15 (53%) случаев ($p=0,023$). Вышеизложенное свидетельствует о более частом сохранении терапевтического воздействия мелатонина в течение 6-12 месяцев после лечения.

Позитивная эндоскопическая динамика в катамнезе у пациентов после лечения с включением экзогенного гормона выявлялась в виде уменьшения в 1,7 раз числа деструктивных поражений пищевода, а также нарушений двигательной активности эзофагогастродуоденальной области, так эпизоды регургитации желудочного содержимого в просвет пищевода отмечались в 1,6 раз реже у обследуемых основной группы против контроля ($p=0,037$). Наряду с этим, у детей после терапии мелатонином в 1,9 раза меньше определялась недостаточность кардиального отдела пищевода по сравнению с базисной схемой ($p=0,023$). Это подтверждало стойкость положительного результата в регуляции моторики верхних отделов пищеварительного тракта после проведенного лечения гормоном шишковидной железы.

Кроме того, в желудке в течение 6-12 месяцев, по-прежнему, продолжала проследиваться более благоприятная динамика кислотообразования после терапии мелатонином. В основной группе уровень рН фундального отдела желудка натощак составил $2,92 \pm 0,58$, в то время как после стандартного лечения вновь диагностирована гиперацидность – $1,15 \pm 0,19$ ($p=0,041$).

Характерно, что только после приема экзогенного гормона при катамнестическом наблюдении сохранялась восстановленная деятельность автономной нервной системы в виде отчетливой нормализации нейрогуморальных влияний на сердечный ритм по показателям общей спектральной мощности ($p=0,001$), медленных LF мс^2 и быстрых HF мс^2 волн ($p=0,001$, $p=0,001$), а также увеличения частоты нормального типа ВР ($p=0,023$), удовлетворительных адаптационных резервов ($p=0,029$) и уменьшения числа пациентов со сниженным уровнем адаптации ($p=0,003$).

Напротив, в контроле данные нарушения вегетативного гомеостаза продолжали регистрироваться.

Следует отметить, что независимо от проводимой терапии в рассматриваемый катамнестический срок содержание гастроинтестинальных гормонов – мелатонина, гастрин, соматостатина было идентичным в обеих группах. Причем уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче и соматостатина сыворотки крови приближался к норме.

Все вышеизложенное указывало на длительное сохранение позитивных клинических и морфофункциональных изменений после комплексной терапии с включением мелатонина.

Таким образом, у большинства детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью выявлено патогенетическое значение нарушений деятельности автономной нервной системы и содержания гастроинтестинальных гормонов, осуществляющих нейрогуморальную регуляцию органов ЖКТ, наиболее выраженных при наличии деструктивного процесса в слизистой оболочке пищевода, начальной стадии эпителизации дефектов, повышенной кислотопродукции желудка и рецидивирующем течении заболевания. Установлена взаимосвязь изменений вегетативного статуса и уровня гормонов при данной патологии. Включение в комплексную терапию ГЭРБ мелатонина дало отчетливый и стойкий положительный эффект клинических и морфофункциональных показателей со снижением согласно доказательной медицины частоты моторных нарушений верхнего отдела пищеварительного тракта.

ВЫВОДЫ

1. У детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью имеют место изменения деятельности вегетативной нервной системы и содержания гастроинтестинальных гормонов – мелатонина в моче, гастрин и соматостатина в крови, зависящие от степени ее тяжести, стадии эпителизации эрозивно-язвенного процесса в слизистой оболочке пищевода, уровня кислотообразования в желудке, а также наличия рецидивов.
2. Для деструктивных поражений пищевода и гиперацидного состояния фундального отдела желудка характерны нарушения регуляции автономной нервной системы со снижением суммарной активности нейрогуморальных влияний на сердечный ритм (TP), ростом симпатoadреналовой регуляции (LF n.u., LF/HF), недостаточностью парасимпатического действия (HF%, HF n.u.), отчетливыми изменениями вегетативной реактивности в виде асимпатического ее типа.
3. При 1 степени тяжести гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эпителизации эрозий и язв слизистой оболочки пищевода, значениях pH в фундальном отделе желудка более 1,5 и благоприятном течении заболевания с отсутствием рецидивов отмечаются минимальное содержание 6-сульфатоксимелатонина в моче, соматостатина и высокие цифры гастрин в сыворотке крови, что может свидетельствовать о сохранении их

антагонистического влияния на регуляцию функционального состояния эзофагогастродуоденальной области.

4. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью доказана взаимосвязь показателей вегетативного статуса, изменений содержания гастроинтестинальных гормонов и функционального состояния слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта.

5. Использование мелатонина в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни позволяет достичь стойкой положительной динамики клинических проявлений с отчетливым уменьшением диспептического синдрома, вегетативных жалоб, а также нормализации кислотопродукции в желудке. Установлено уменьшение в 2 раза числа регистрации гастроэзофагеальных рефлюксов, являющихся основой для формирования и развития заболевания, за счет нормализации регуляции моторной функции желудочно-кишечного тракта.

6. Применение терапевтической схемы с включением мелатонина способствует стойкому восстановлению баланса деятельности симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы, увеличению суммарной активности нейрогуморальных влияний, вегетативной реактивности с отчетливой тенденцией к снижению частоты регистрации асимпатического ее типа, росту защитно-трофического парасимпатического действия, улучшению регуляторных процессов в пищеварительном тракте за счет нормализации уровня гастроинтестинальных гормонов с сохранением положительных результатов в катамнезе до 6-12 месяцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обострении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей повышение исходного уровня 6-сульфатоксимелатонина в моче более 41,0 нг/мл свидетельствует о неблагоприятном рецидивирующем течении заболевания и требует подбора индивидуальной схемы лечения больного.

2. Адаптогенный препарат – мелатонин (мелаксен) предложено включать в состав комплексного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей по 3 мг раз в сутки перед сном через день в течение месяца в качестве средства, улучшающего работу вегетативной нервной системы, гормональную регуляцию и морфофункциональное состояние эзофагогастродуоденальной области.

Терапевтическую схему можно использовать на стационарном и поликлиническом этапах лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Видманова, Т.А. Использование эзомепразола в терапии ГЭРБ у детей / Т.А. Видманова, Е.А. Жукова, **О.В. Сыресина**, Н.Н. Кулик // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – Приложение № 32 : материалы XIV Российской гастроэнтерологической недели (Москва, 6-8 октября 2008 г.). – 2008. – Т. XVIII, № 5. – С. 129.
2. Жукова, Е.А. Терапия кислотозависимых заболеваний у детей : руководство для врачей / Е.А. Жукова, Т.А. Видманова, Н.Н. Кулик, С.В. Романова, **О.В. Сыресина**, Н.В. Авдеева, Т.М. Рыжова, И.Н. Вискова, И.А. Тимченко, М.В. Грошовкина ; под. ред. Е.И. Шабуниной, А.И. Волкова. – Нижний Новгород, 2008. – 43 с.
3. Видманова, Т.А. Клинические проявления и моторные нарушения при ГЭРБ у детей / Т.А. Видманова, Е.А. Жукова, **О.В. Сыресина**, Н.Н. Кулик // Материалы XVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ "Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей", (Москва, 17-19 марта 2009 г.). – С. 126-128.
4. Видманова, Т.А. Изменения метаболитов оксида азота у детей с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью / Т.А. Видманова, Е.А. Жукова, **О.В. Сыресина**, С.А. Колесов // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. - Приложение № 34 : материалы XV Российской гастроэнтерологической недели (Москва, 12-14 октября 2009 года). – Т. XIX, №5. - С.118.
5. Жукова, Е.А. Изменение уровня 6-сульфатоксимелатонина в моче при ГЭРБ у детей / Е.А. Жукова, Т.А. Видманова, **О.В. Сыресина**, С.А. Колесов // Материалы Международного форума "Санкт-Петербург - Гастро - 2010" (С.-Петербург, 19-21 мая 2010 г.). – 2010. - С. М32.
6. Жукова, Е.А. Изменение уровня 6-сульфатоксимелатонина в моче при гастроэзофагальной рефлюксной болезни и хроническом гастродуодените у детей / Е.А. Жукова, Т.А. Видманова, **О.В. Сыресина**, С.А. Колесов // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. - Приложение № 36 : материалы XVI Российской гастроэнтерологической недели (Москва, 11-13 октября 2010 года). – Т. XX, №5. - С.106.
7. Видманова, Т.А. ГЭРБ в педиатрической практике / Т.А. Видманова, Е.А. Жукова, **О.В. Сыресина**, С.А. Колесов // Consillium Medicum. - Приложение "Педиатрия". – 2010. - №4. – С. 59-63.

8. Видманова, Т.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / Т.А. Видманова, Е.А. Жукова, О.В. Сыресина // Медицинский альманах. – 2010. – № 4 (13). – С. 224-229.
9. Сыресина, О.В. Изменения содержания регуляторных пептидов в зависимости от степени ГЭРБ у детей / О.В. Сыресина, Е.А. Жукова, Т.А. Видманова, С.А. Колесов // Сборник материалов XV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 14-17 февраля 2011 г.). – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – С. 851.
10. Vidmanova, T.A. Dynamics of Interleukin 1 β and Acid Generation under Therapy of Children Having Gastroesophageal Reflux Disease / T.A. Vidmanova, Y.A. Zhukova, O.V. Syresina, N.I. Tolkacheva // Proceedings and abstracts of the IV WORLD ASTHMA & COPD FORUM AND XVI International Congress on Rehabilitation in Medicine and Immunorehabilitation (Paris (France), April 30-May 3, 2011) INTERNATIONAL JOURNAL ON IMMUNOREHABILITATION. - April 2011. – Vol. 13, N 1. - P. 215-219.
11. Сыресина, О.В. Мелатонин в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / О.В. Сыресина, Е.А. Жукова, Т.А. Видманова, Л.В. Коркоташвили, С.А. Колесов, О.А. Нефедова // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 77-80.
12. Сыресина, О.В. Нарушения гастроинтестинальных гормонов у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О.В. Сыресина, Е.А. Жукова, Е.И. Шабунина, Т.А. Видманова, Л.В. Коркоташвили, С.А. Колесов, О.А. Нефедова // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 9-13.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВР – вегетативная реактивность
 ВНС – вегетативная нервная система
 ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 ГЭР - гастроэзофагальный рефлюкс
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ЦНС – центральная нервная система
 HF% - относительное значение мощности волн высокой частоты
 HF n.u. – высокочастотные колебания в нормализованных единицах
 HF мс 2 (High frequency) – волны высокой частоты
 LF% - относительное значение мощности волн высокой частоты
 LF n.u. – низкочастотные колебания в нормализованных единицах

LF мс 2 (Low frequency) – волны низкой частоты
LF/HF – коэффициент симпатического и парасимпатического баланса
TP мс 2 (Total power) - общая мощность спектра
VLF% - относительное значение мощности волн очень низкой частоты
VLF мс 2 (Very low frequency) - волны очень низкой частоты

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

<http://www.gastroscan.ru/literature/>