



КИСЛОТОЗАВИСИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПЕДИАТРИИ

of acid diseases in pediatrics

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА У ДЕТЕЙ

Лычкова А. Э.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Лычкова Алла Эдуардовна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел. 8 (495) 304-31-79

E-mail: lychkova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре освещены отдельные вопросы онтогенеза нервной системы пищевода. Представлены материалы, подтверждающие рольотягощенной наследственности, гестоза беременности и угрозы ее прерывания в развитии ГЭРБ в детском возрасте.

Обсуждена роль нитрергической и серотонинергической систем и простагландинов в развитии ГЭРБ у детей.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; детский возраст; серотонин; оксид азота.

SUMMARY

The review highlighted some issues on ontogeny of the nervous system of the esophagus. Data on burdened heredity role and gestosis risk of the pregnancy interruption in the development of GERD in childhood are presented.

The role of nitrergic and serotonergic systems and prostaglandins in the development of GERD in children is discussed.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; childhood; serotonin; nitric oxide.

Онтогенез. Онтогенез нервной системы пищеварительного канала начинается с пищевода. На 40–41-й стадии онтогенеза нервы стенки канала экспрессируют VIP и пептид PACAP, активирующий аденилатциклазу гипофиза. PACAP является нейротектором, а также модулятором вазопрессина и окситоцина в регуляции артериального давления и обратного осмоса клеток. За PACAP появляются синтаза оксида азота (NOS) и субстанция P; кальцитонин генсвязанный пептид, появляется на 48-й стадии онтогенеза, причем плотность иннервации VIP/PACAP и NOS на этом этапе выше, чем у тахикининовой иннервации [25].

К концу 2-го месяца эмбрионального развития, когда срастаются все закладки, диафрагма представляет собой фиброзную пластинку, разделяющую полости эмбриона. По мере развития сердца и легких диафрагма постепенно оттесняется книзу и уже к концу 3-го месяца беременности располагается на уровне своего обычного прикрепления. С этого

времени и до рождения ребенка фиброзная пластинка превращается в сухожильно-мышечный орган.

В результате каудального перемещения желудка в брюшную полость рядом с пищеводом возникают симметричные слепые карманы. Левый карман обычно облитерируется, а из правого, если он сохраняется, часто образуется небольшая сумка. Иногда из правого кармана в диафрагме формируется открытый в брюшную полость ход — грыжевой мешок, подобный паховому мешку при необлитерированном влагалищном отростке брюшины.

ИНТРАНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Отягощенную наследственность по заболеваниям пищеварительного тракта, неблагоприятно протекавшие беременность и роды можно отнести к факторам риска развития нарушений пищеварительного тракта новорожденного. Предрасположенность к развитию заболеваний пищеварительного тракта (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь,

желчнокаменная болезнь) отмечена у $\frac{3}{4}$ детей с патологическим ГЭР и у 43% детей группы сравнения [3]. Важность фактора генетической предрасположенности к ГЭР показана на примере аллергически обусловленного ГЭР у детей, страдающих аллергией: если ни один из родителей не болел аллергией, у детей она возникала в 12% случаев; если аллергией болел один из родителей — аллергически обусловленный ГЭР возникал в 32% случаев, а когда аллергией страдали оба родителя — уже 72% детей заболевали аллергическим ГЭРБ [30]. Видимо, фактор наследственности играет определенную роль в развитии моторно-секреторных нарушений активности верхних отделов пищеварительного тракта.

К неблагоприятным факторам развития в перинатальном периоде относятся: в антенатальный период — гестозы, угроза прерывания беременности и внутриутробная гипоксия плода; в интранатальный период — быстрые и преждевременные роды, кесарево сечение, стимуляция родовой деятельности, крупный плод; а также отягощенный генетический анамнез. Анализ неблагоприятных факторов развития в перинатальном периоде позволил установить их достоверно большую частоту у детей с патологическим ГЭР (56,4%) по сравнению с детьми без моторных нарушений (27,8%) [3]. Важно отметить, что многие неблагоприятно влияющие на плод факторы также обусловлены нарушениями моторной активности матки, в свою очередь, опосредованными расстройствами ее нейрогуморальной и гормональной регуляции. То есть нарушение иннервации и гормонально-гуморальной регуляции матки может являться фактором риска развития патологии желудочно-кишечного тракта у детей, в том числе и гастроэзофагеального рефлюкса.

ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ

Рефлюкс-эзофагиты наблюдаются у людей практически любого возраста, начиная с периода новорожденности. ГЭР может быть совершенно нормальным явлением у детей, и частое распространение ГЭР в этой возрастной группе может быть попросту результатом специфического для этого возраста горизонтального положения тела и относительно большого объема потребления жидкой пищи [37]. Трансформируется ли физиологический ГЭР в патологическое состояние, зависит, в частности, от уровня pH и количества рефлюктата. Возникновению ГЭР у детей также способствуют хронические заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, очаги хронической инфекции (тонзиллит, аденоидит, кариес зубов), длительное раздражение слизистой оболочки острой, горячей, плохо пережеванной пищей.

В раннем детстве гастроэзофагеальный рефлюкс является самым важным нарушением моторной активности пищевода и нижнего пищеводного сфинктера. На первом месяце жизни многие новорожденные имеют небольшие нарушения координации моторной деятельности пищевода.

Основными причинами патологического ГЭР, решающего фактора в развитии ГЭРБ у детей, считают несостоятельность желудочно-пищеводного перехода (недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, учащение у детей эпизодов спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера), недостаточную способность пищевода к самоочищению (клиренс пищевода) и нейтрализации соляной кислоты [14].

Функционирование пищеводно-желудочного перехода обеспечивается диафрагмально-пищеводной связкой, слизистой «розеткой» (складкой Губарева), диафрагмальным жомом, острым углом впадения пищевода в желудок (углом Гиса), внутрибрюшным участком пищевода. Основную роль в механизме закрытия кардии играет нижний пищеводный сфинктер. У новорожденных толщина нижнего пищеводного сфинктера составляет 0,8–0,9 мм, протяженность его — 4–5 мм. К концу первого года жизни ребенка его размеры соответственно увеличиваются до 1,5 и 5–8 мм и приобретают наибольшую выраженность в возрасте 1–3 лет.

Срыгивание. С возрастом гастроэзофагеальный рефлюкс имеет тенденцию к уменьшению и исчезновению: ГЭР исчезает у 55% детей в возрасте 10 месяцев, у 81% — в возрасте 18 месяцев и у 98% детей 2 лет и старше [38]. Аналогична динамика эпизодов рефлюкса у детей с возрастом: по меньшей мере 1 эпизод срыгивания имеет место у половины детей младше 3 месяцев, у $\frac{2}{3}$ детей 4-месячного возраста и частота срыгиваний падает до 4% у детей в возрасте от 10 месяцев до года [16; 31; 35; 36].

В механизме развития симптома срыгивания у новорожденных определенную роль играют небольшой объем желудка, недостаточная ферментативная активность желудочного сока и замедленная эвакуация желудочного содержимого, а также недостаточная функция нижнего пищеводного сфинктера. Форма желудка, характерная для взрослых, у ребенка формируется к 8–10 годам. Емкость желудка к концу 1-го месяца жизни составляет около 40 мл, а угол Гиса — угол впадения пищевода в кардиальный отдел желудка — составляет около 90° и способствует развитию феномена срыгивания [9].

Шарообразная форма желудка у новорожденных способствует тому, что по мере его наполнения напряжение гладкомышечной стенки желудка по закону Лапласа проградентно возрастает, что способствует резкому антеградному и ретроградному повышению внутрижелудочного давления и приводит к развитию срыгивания. Следовательно, встречающийся у всех новорожденных феномен срыгивания несет защитную функцию.

Глотание. Периодическое (спонтанное) снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера ведет к появлению физиологического ГЭР, совпадающего



с актом глотания, у детей непродолжительного и небольшого по объему — $0,23 \pm 0,07$ мл/мин [2]. В акте глотания принимают участие более 20 мышц, действующих синхронно друг с другом и с дыхательной системой. В процессе глотания выделяют три последовательные фазы. Первая фаза — проталкивание жидкой или пережеванной пищи изо рта в глотку. Как только комок пищи минует основание языка и небные дужки, наступает вторая (чисто рефлекторная) фаза глотания. В третьей фазе происходит прохождение пищи по пищеводу через кардию в желудок.

Рефлекс глотания у ребенка несовершенен, вследствие чего даже проглатывание слюны представляет для него определенные сложности на протяжении первых 2 лет жизни. У недоношенных младенцев в возрасте 34 недель и старше рефлекс глотания наблюдался чаще, при этом давление нижнего пищевода до приема пищи составляло $20,5 \pm 1,7$ мм рт. ст. и $13,7 \pm 1,3$ мм рт. ст. после насыщения.

Все вышеуказанные анатомические особенности строения пищевода и желудка у детей, несовершенство нейрогуморальной регуляции перистальтики и функционирования сфинктерного аппарата приводят к развитию срыгиваний и физиологического рефлюкса, которые с возрастом или исчезают, или трансформируются в патологическую форму рефлюкса с исходом в ГЭРБ. Срыгивания у детей не всегда носят физиологический характер, они могут быть вызваны нарушениями антирефлюксного механизма вследствие изменения координирующей роли центральной нервной системы и ее вегетативного отдела (недостаточность кардии).

У недоношенных детей срыгивания носят чаще патологический характер, а у 3–10% недоношенных развиваются такие осложнения ГЭР, как апноэ и брадикардия, связанные прежде всего с повышением тонуса парасимпатической системы. Причем моторная активность желудка у недоношенных детей выше, чем у родившихся в срок [34]. С нашей точки зрения, эта гипермоторная дискинезия способствует не только пропульсивной функции желудочно-кишечного тракта, но и антиперистальтической, способствующей развитию гастроэзофагеального рефлюкса.

Релаксации нижнего пищевода сфинктера. Основным механизмом ГЭР у детей, по мнению Н. Kawahara и соавт. (1997), являются релаксации нижнего пищевода сфинктера [29]. Снижение базального давления сфинктера сравнительно редко является причиной рефлюкса и только у детей с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом. У недоношенных детей ведущим механизмом ГЭРБ являются спонтанные релаксации нижнего пищевода сфинктера, но не задержка эвакуации содержимого желудка [19]. Следовательно, у недоношенных детей с относительно несформированными механизмами нейрогуморальной регуляции перистальтики пищевода и несовершенной координацией деятельности верхнего и нижнего

пищеводного сфинктеров релаксации нижнего пищевода сфинктера приводят к развитию ГЭРБ, тогда как у доношенных новорожденных эти релаксации приводят к развитию рефлюкс-эзофита, дальнейшая судьба которого зависит от соотношения факторов агрессии и факторов защиты слизистой пищевода и скорости становления нейрогуморальной регуляции сфинктерного аппарата.

Несостоятельность антирефлюксного механизма у детей может быть первичной и вторичной. По нашему мнению, о первичной несостоятельности антирефлюксных механизмов можно судить по симптомам дисфункции одной из систем организма, тогда как вторичная несостоятельность вероятнее, когда эти симптомы свидетельствуют о нарушениях деятельности сразу нескольких систем организма. Представляется, что в основе первичной несостоятельности антирефлюксных механизмов у детей раннего возраста, как правило, лежат нарушения регуляции деятельности пищевода со стороны вегетативной нервной системы [7; 13]. Развитие вегетативной дисфункции обусловлено зачастую наследственной отягощенностью, а также натальными повреждениями позвоночника и спинного мозга, чаще в шейном отделе, и функциональными расстройствами пищеварительного тракта.

Давление нижнего пищевода сфинктера. Минимальное давление нижнего пищевода сфинктера определяется после приема пищи, максимальное — ночью. В создании барьера желудка — пищевода в нижнем пищеводе сфинктере участвует часть правой ножки диафрагмы, сокращение которой препятствует гастроэзофагеальному рефлюксу при повышении давления в брюшной полости.

Исследование давления нижнего пищевода сфинктера у здоровых новорожденных и новорожденных с ГЭР показало, что у здоровых новорожденных средняя величина давления нижнего пищевода сфинктера составляет $37,6 \pm 8,8$ см вод. ст., тогда как давление нижнего пищевода сфинктера у новорожденных с гастроэзофагеальным рефлюксом составляло $22,2 \pm 6,4$ см вод. ст. Возможным пограничным значением давления нижнего пищевода сфинктера, предотвращающим развитие рефлюкса у детей, является величина 27 см вод. ст. [27].

Проведение манометрии тела пищевода и нижнего пищевода сфинктера у недоношенных детей, родившихся в возрасте 26–33 недель с массой тела 610–1360 г, выявило тоническое сокращение нижнего пищевода сфинктера. Перистальтические волны давления в пищеводе, вызванные глотанием, в 84% случаев были ортоградными. Минимальное давление при спонтанных релаксациях нижнего пищевода сфинктера составляло $1,8 \pm 0,1$ мм рт. ст., в 86% случаев эти релаксации являлись предшественниками ГЭРБ [32]. У недоношенных младенцев в норме перистальтические моторные паттерны

встречались реже, чем неперистальтические (26,6 и 73,4% соответственно). Нарушения моторики верхних отделов ЖКТ детей с симптомами ГЭР носят диффузный характер [24].

Неспособность нижнего пищеводного сфинктера сдерживать рост интраабдоминального давления у детей в возрасте 6–20 месяцев, страдающих ГЭР, является важным компонентом патофизиологического механизма ГЭР [22].

Клиренс. Эзофагеальный клиренс у недоношенных в возрасте 33 недель обеспечивается глоточно-эзофагеальным контрактильным рефлексом и вторичной перистальтикой [28]. Вторичная перистальтика пищевода у недоношенных детей может быть причиной нарушения клиренса пищевода от рефлюксного материала [32] в сочетании с нарушениями релаксации или моторики нижнего пищеводного сфинктера [21].

Определенную роль в развитии ГЭР у детей играет скорость эвакуации содержимого желудка, причем вероятность возникновения ГЭР обратно пропорциональна скорости этой эвакуации [41]. Замедление эвакуации желудочного содержимого может обуславливать увеличение количества релаксаций нижнего пищеводного сфинктера [17]. Аналогичный механизм возникновения ГЭР имеет место у взрослых: электрогастрография и ультразвуковое исследование антрального отдела желудка у пациентов с ГЭР выявили, что у них чаще, чем у здоровых лиц, встречалось сочетание дисритмии и задержки освобождения желудка [18].

Вегетативная дисфункция играет определенную роль в развитии ГЭРБ у детей. Исследование исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности проводилось у подростков 12–17 лет с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [15]. Наряду с жалобами со стороны пищеварительной системы (боли в животе, тошнота, рвота, изжога, отрыжка, снижение аппетита и др.) отмечались многочисленные жалобы, не имеющие непосредственного отношения к этой патологии: головные боли ($42,5 \pm 3,7\%$, $p < 0,001$), повышенная утомляемость, слабость, головокружение ($57,3 \pm 3,6\%$, $p < 0,001$), боли в области сердца ($40,4 \pm 4,8\%$, $p < 0,001$). На основе изучения показателей вегетативного статуса установлено, что у детей с ГЭРБ достоверно чаще, чем в группе сравнения, имеет место синдром вегетативной дисфункции по парасимпатикотоническому типу, что свидетельствует о значимости ваготонии в развитии этого заболевания.

В возрасте 6–9 месяцев наличие ГЭР следует рассматривать как окончательно сформированное патологическое состояние, не способное к спонтанной нормализации. Последующим осложнением ГЭР является развитие эзофагита, которое возникает тогда, когда агрессивные факторы преобладают над защитными механизмами слизистой оболочки пищевода.

При сравнении распределения по полу детей с различными видами ГЭР оказалось, что патологические

забросы чаще наблюдались у мальчиков при наличии моторных нарушений, в то время как в группе без моторных нарушений соотношение мальчиков и девочек было примерно одинаковым. Следовательно, моторные нарушения пищевода характерны преимущественно для мальчиков и мужской пол является фактором риска развития патологического ГЭР.

Одним из механизмов развития вегетативной дисфункции является повышенный уровень серотонина у детей в первые три месяца жизни. Содержание серотонина в плазме детей младше трех месяцев в несколько раз выше, чем у детей более старшего возраста [43], что позволяет предполагать патогенетическую роль серотонина в развитии срыгиваний и ГЭР у детей первого года жизни [40].

После рождения ребенка сухожильный центр диафрагмы и его поясничный отдел содержат много рыхлой соединительной ткани, особенно в области отверстий (парааортальная и параэзофагеальная клетчатка). С возрастом количество клетчатки постепенно уменьшается, она замещается мышечными волокнами диафрагмы. Врожденная или приобретенная слабость мышечного аппарата и присутствие рыхлой клетчатки создают в диафрагме «слабые места», переходящие с годами в «грыжевые ворота».

Наиболее типичным местом возникновения грыжи является пищеводное отверстие диафрагмы. Пищеводное отверстие у взрослого имеет длину от 3 до 6 см и ширину от 2 до 3 см. Расстояние от пищеводного до аортального отверстия обычно составляет 2–4 см (от 1 до 6 см). Очень редко встречается общее пищеводно-аортальное отверстие, хотя наблюдали его у 10% оперированных по поводу осложненных грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Указывается на аномальное развитие ножек диафрагмы как на одну из причин образования грыж пищеводного отверстия у пикников: короткие ножки диафрагмы не полностью охватывают пищевод, способствуя тем самым формированию грыжи.

СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ

Развитию ГЭРБ у детей способствует не только дисфункция вегетативной нервной системы, но и быстрый рост, слабость соединительной ткани. Так, вегетативная дистония и соединительнотканная дисплазия при идиопатическом пролапсе митрального клапана (как и само пролабирование створок) являются конституциональными (генетически обусловленными). Связано это с одновременной закладкой указанных систем в эмбриогенезе. Сочетание фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани с изменениями со стороны внутренних органов связано прежде всего с тем, что кожа, опорно-двигательный аппарат, лицевая



часть черепа имеют общее мезенхимальное происхождение. Из мезенхимы происходят и клапаны сердца, и все слои стенки пищевода, кроме эпителия.

Из-за мезенхимального происхождения пищевода и достаточно частого его поражения при генетических дефектах соединительной ткани риск развития патологического ГЭР у детей с дисплазией соединительной ткани повышен вследствие отягощенного перинатального анамнеза при наличии наследственной предрасположенности и сопутствующих синдромов вегетативной дисфункции.

Следовательно, развитие ГЭРБ у детей обусловлено не только вегетативной дисфункцией, но и соединительнотканной дисплазией.

Вторичная несостоятельность антирефлюксного механизма развивается из-за врожденного недоразвития нервно-мышечного аппарата желудочно-пищеводного сфинктера, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, пилороспазма или пилоростеноза, стимуляторов желудочной секреции и других причин. Первичная и вторичная недостаточность кардии вызывает недостаточность нижнего пищеводного сфинктера [2].

Беспокойство новорожденных и детей первых 6 месяцев жизни без выявленной лактазной недостаточности может быть вызвано развитием кислотной ГЭРБ или эзофагитом. Кислотный ГЭРБ и /или гистологически определяемый эзофагит наблюдается у 66 и 43% обследованных детей соответственно [42].

Патологический ГЭР у детей может протекать в виде «кислотного» и «щелочного» вариантов на фоне дисплазии соединительной ткани. Если время, в течение которого в пищеводе регистрировался pH менее 4,0, превышало 4,2% от общего времени исследования (более часа за сутки), делалось заключение о наличии патологического кислотного ГЭР. Подъемы pH в пищеводе выше 7,5 более 27 раз в сутки расценивались как патологический щелочной ГЭР. Причем «кислый» ГЭР встречался в 1,5 раза чаще, чем «щелочной» ГЭР [3; 26].

Следует отметить, что щелочной рефлюкс чаще возникает при забросе желчных кислот, ферментов и бикарбонатов из двенадцатиперстной кишки в желудок и нижнюю треть пищевода, в результате чего развивается тяжелый эзофагит. При суточном мониторинговании pH отмечается сохранение pH > 4 в течение суток [11].

Для кислотного рефлюкса при низком давлении нижнего пищеводного сфинктера характерен эзофагит с образованием эрозий, язв и стриктур пищевода. При нормальном давлении нижнего пищеводного сфинктера, даже при одинаковой частоте рефлюксов, степень повреждения пищевода значительно меньше.

Эзофагогастродуоденоскопическое исследование показало, что у детей с «кислотным» ГЭР эзофагиты были преимущественно эрозивными; среди детей с щелочными забросами эзофагиты были преимущественно фибринозными.

Считается, что у взрослых желчный рефлюкс является одним из факторов патогенеза ГЭРБ. У детей

желчный рефлюкс и кислотный рефлюкс нарастают по мере прогрессирования эзофагита. В сочетании они встречаются при тяжелой форме эзофагита, по отдельности — при эзофагите умеренной тяжести [33].

Часто встречающаяся у детей, страдающих патологическим ГЭР, замедленная эвакуация содержимого желудка усиливает постпрандиальный рефлюкс, увеличивая средний объем рефлюктата, приходящийся на один эпизод рефлюкса [20]. Исследование рефлюкс-эзофагита у детей показало, что число эпизодов РЭ за сутки колебалось от 13 до 183, общее время с pH < 4,0 в пищеводе составляло от 0,5 до 44%. Определенную роль в развитии системы пищеводного клиренса играет ощелачивающее действие слюны. Поскольку прорезывание зубов начинается только с 6-го месяца жизни после рождения и процесс этот не закончен до 1,5–2 лет, этот механизм защиты от развития ГЭРБ у детей малоэффективен. Слюнные железы новорожденного секретируют очень мало слюны, с 4–6 месяцев секреция значительно увеличивается, что связано с началом прикорма и прорезывания зубов. Однако дети до 1–1,5 лет не умеют глотать слюну, что препятствует ощелачивающему действию слюны на желудочный рефлюктат.

Действие факторов агрессии во время желудочно-пищеводного рефлюкса длительное время уравнивается адекватной мобилизацией защитных механизмов, к которым у детей можно отнести действие оксида азота, простагландинов, серотонина.

Как отмечено выше, *нитрергическая система* регулирует ряд функций пищевода, включая расслабление нижнего пищеводного сфинктера. При этом оксид азота несет защитную функцию при его малых уровнях в слизистой, но, возможно, способствует повреждению слизистой оболочки пищевода за счет релаксации нижнего пищеводного сфинктера при высоком содержании оксида азота [44]. То, что у детей с ГЭР отмечена повышенная активность продуцирования NO клетками пищевода, свидетельствует, по нашему мнению, о преобладании повреждающего слизистую оболочку эффекта высоких уровней NO.

Простагландины ПГЕ₂ обладают защитными (в малой концентрации) и в то же время повреждающими свойствами (при относительно большом содержании) по отношению к слизистой оболочке пищевода. Измерение содержания ПГЕ₂ в слизистой пищевода детей с ГЭР показало, что эпителиоциты стенки пищевода у детей с ГЭР синтезируют заметно большее количество ПГЕ₂, чем это физиологически необходимо. Следовательно, простагландины этой группы можно отнести к факторам агрессии, повреждающим слизистую оболочку пищевода при высоком содержании в ней, стимулируя активность соответствующих энзимов. Таким образом, как оксид азота, так и простагландины оказывают дозозависимое действие на слизистую оболочку пищевода. Причем при возникновении ГЭР у детей

наблюдается возрастание содержания эндогенных простагландинов и NO, оказывающих повреждающее действие на стенку пищевода.

Морфологическое исследование слизистой подслизистого слоя у детей с ГЭРБ в возрасте от 6 месяцев до 12 лет показало, что с ростом тяжести заболевания происходит увеличение инфильтрации стенки пищевода Т-лимфоцитоподобными клетками [18], что, по нашему мнению, может свидетельствовать о развитии аутоиммунных процессов при нарастании тяжести заболевания. Это предположение подтверждают данные экспериментального исследования, установившего наличие в нижней трети пищевода больных ГЭРБ воспалительного инфильтрата, содержащего лимфоциты, нейтрофилы, плазматические клетки, синтезирующие иммуноглобулины [23].

Прием пищи и антацидов приводил к повышению уровня pH в желудке. Назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) приводило к снижению числа эпизодов ГЭР за сутки и уменьшению продолжительности рефлюксов [6].

Вторичные поражения слизистой оболочки пищевода отмечаются при систематических алиментарных погрешностях (употребление острой пищи), пищевой аллергии, застое и частичном гидролизе пищевых ингредиентов в пищеводе при его стенозе или дивертикуле, при гиповитаминозах А, С, группы В, при передозировке антибиотиков, системных заболеваниях (склеродермия), варикозном расширении вен пищевода, при портальной гипертензии [9].

Поражение слизистой пищевода в детском возрасте может возникнуть при сильном, но кратковременном воздействии на нее повреждающего фактора: ожог очень горячей пищей, питьем или такими химически раздражающими веществами, как йод, концентрированные кислоты и щелочи.

Эзофагит может наблюдаться и при некоторых инфекционных заболеваниях (дифтерия, скарлатина, корь, острые респираторные заболевания, герпес, грибковая инфекция), при травме пищевода инородным телом, радиационном поражении.

ПОЛИПОЗ

Полипы обнаружены у 34% детей; при эрозивном варианте РЭ плоский эпителий замещается цилиндрическим проксимальнее зубчатой линии в абдоминальном отделе пищевода. Воздействие рефлюктата на метаплазированный эпителий активизирует его гиперпластическое разрастание [8].

Гистологическое и иммуногистологическое исследование детей больных ГЭРБ с полиповидными образованиями дистального отдела желудка в возрасте 7–17 лет с помощью моноклональных антител к антигенам вирусов простого герпеса I и II типов (ВПГ 1 — II), цитомегаловируса ЦМВ и вируса папилломы человека выявило инфицирование слизистой оболочки пищевода вирусами герпеса у 81,8% пациентов с полиповидными образованиями.

Сочетанное инфицирование вируса папилломы человека I–II типов и цитомегаловирусов было установлено у 55,6% пациентов с полиповидными изменениями слизистой оболочки пищевода и у 9,1% больных с отсутствием таковых.

Инфицирование слизистой оболочки пищевода вирусом папилломы человека было обнаружено в 60% случаев у больных с полиповидными образованиями. В формировании полиповидных образований дистального отдела пищевода у детей с ГЭРБ существенное значение имеет взаимноотягщающее влияние патологического ГЭР и инфицирования слизистой оболочки пищевода вирусом простого герпеса I–II типа, цитомегаловирусом; не исключается также роль вируса папилломы человека [4].

СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Исследование развития сочетанной патологии *гастродуоденита* и ГЭРБ у детей проводилось с помощью pH-мониторинга. У детей с хроническим гастродуоденитом и патологическим кислотным гастроэзофагеальным рефлюксом наблюдается развитие эрозивных эзофагитов, при этом длительность заболевания в 44% случаев составляла 6 лет и более. У детей с хроническим гастродуоденитом и щелочным ГЭР развивается фибринозный эзофагит, при этом длительность заболевания у 50% детей составляла 3–5 лет. У 29% детей без моторных нарушений также встречались эзофагиты, но большую их часть (83,4%) составляли катаральные. Приведенные данные свидетельствуют о том, что частота встречаемости патологического ГЭР у детей с хроническим гастродуоденитом возрастает по мере увеличения длительности заболевания. Следовательно, большая длительность хронического гастродуоденита является фактором риска развития ГЭР.

Нейрогенный путь развития ГЭР-зависимых респираторных синдромов реализуется по афферентным волокнам вагуса с развитием системы бронхосуживающих рефлексов и, как следствие, *бронхоспазма*. Описанный механизм в общем виде выглядит следующим образом: ГЭР → эзофагит → раздражение афферентных рецепторов вагуса → повышение реактивности трахеобронхиального дерева — увеличение лабильности гладких мышц бронхов → бронхоспазм [12]. С другой стороны, физическое напряжение у детей в возрасте от 9 месяцев до 12 лет в виде глубокого вдоха или кашля может вызвать ГЭР, преодолев незначительное давление нижнего пищеводного сфинктера [29]. В исследовании группы детей (15 пациентов) в возрасте от 5 до 14 лет с диагнозом бронхиальной астмы оказалось, что у детей, получавших антирефлюксную терапию, относительно быстрее купировался приступный период, исчезали ночные приступы, уменьшался экссудативный компонент



[5]. Присоединение гастродуоденального рефлюкса ухудшает течение бронхиальной астмы в 25% случаев как за счет прямой аспирации желудочного содержимого, так и по механизму рефлекторных связей.

Респираторная патология является одним из факторов, способствующих развитию ГЭР у детей. В этом случае основными механизмами, с помощью которых реализуется это патологическое влияние, являются увеличение градиента давления — повышение отрицательного внутригрудного и положительного внутрибрюшного давления, снижение давления в области нижнего пищеводного сфинктера, повышение кислотной продукции, нарушение эвакуации пищи из желудка и др. [1; 39].

Муковисцидоз в отличие от бронхиальной астмы не является моделью «классического» ГЭР-зависимого заболевания, и взаимосвязь ГЭР и муковисцидоза менее отчетливая. Однако возникающие при муковисцидозе нарушения, такие как повышение внутрибрюшного давления во время кашля, замедление опорожнения желудка, нарушение его моторной функции, повышение продукции соляной кислоты, благоприятны для возникновения ГЭР и развития ГЭРБ [10].

Реактивные изменения *поджелудочной железы* (увеличение хвоста, неоднородность паренхимы) достоверно чаще встречались в группе детей с щелочными забросами. Перегиб желчного пузыря, постоянный или лабильный, встречался примерно у половины детей с кислым и щелочным ГЭР, тогда как деформация желчного пузыря чаще встречалась у детей с щелочным ГЭР.

Среди антирефлюксных защитных механизмов выделяется так называемая «тканевая резистентность» слизистой оболочки. Механизм защиты имеет несколько составляющих тканевой резистентности пищевода:

- предэпителиальная (слой слизи, неперебиваемый водный слой, слой бикарбонатных ионов);
- эпителиальная структурная, представленная 25 слоями клеток плоского эпителия пищевода и его нормальной регенерацией (клеточные мембраны, межклеточные соединительные комплексы);
- эпителиальная функциональная (эпителиальный транспорт N^+/H^+ -, Na^+ -зависимый транспорт $Cl^-/HClO_3$; внутриклеточные и внеклеточные буферные системы; клеточная пролиферация и дифференцировка);
- постэпителиальная (кровоток, кислотно-щелочное равновесие ткани).

Основной составляющей тканевой резистентности пищевода является механизм предэпителиальной защиты, поскольку агрессивные факторы действуют преимущественно в просвете пищевода. Этот механизм усиливается за счет увеличения количества и улучшения качества органических компонентов слюны (муцин, безмуциновый протеин, простагландин E_2 , эпидермальный фактор роста, секретируемый слюнными и пищеводными железами). В ответ на механическое и химическое повреждение значительно увеличивается секреция слюны.

Эпителиальный механизм защиты заключается в усилении слущивания эпителиальных клеток и продукции эпидермального фактора роста.

Постэпителиальный механизм проявляется изменением pH межклеточной жидкости. Ведущую роль в механическом очищении пищевода от содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки (быстрота очищения определяет клиренс пищевода) играет перистальтика, обеспечивающая немедленную эвакуацию факторов агрессии в желудок, поэтому патологический рефлюкс в течение длительного времени может не вызывать эзофагита, он возникает постепенно по мере снижения клиренса пищевода [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейтуганова И. М., Чучалин А. Г. Рефлюкс — индуцированная бронхиальная астма. Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 17. — С. 1102–1107.
2. Белоусов Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в детском возрасте. — М., 2004.
3. Гнусаев С. Ф., Апенченко Ю. С., Иванова И. И. и др. Взаимосвязь гастроэзофагеального рефлюкса и признаков дисплазии соединительной ткани у детей и подростков: Пособие для врачей. — М., 2004.
4. Гончар Н. В., Думова Н. Б. Генез полипидных образований пищевода с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5. — С. 114.
5. Жданова Е. И., Сьемчикова Ю. П., Дудкина М. В. и др. Опыт антирефлюксной терапии в лечении бронхиальной астмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5. — С. 6.
6. Илюхина Т. А., Ганыпина И. А., Громаковская Е. И. и др. Суточный мониторинг pH пищевода и желудка у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5. — С. 7.
7. Кислюк А. В. Изменения верхних отделов пищеварительного тракта у новорожденных детей и детей первых трех месяцев жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 1995. — 20 с.
8. Панко С. Б. Эрозивный рефлюксэзофагит и полипы абдоминального отдела пищевода у детей // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5. — С. 12.
9. Потапов А. С., Сичинава И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. — М., 2004. — URL: <http://www.pediatrics-jupr.ru/materials/1/gastroref.pdf>.
10. Приворотский В. Ф., Луппова Н. Е. Кислотозависимые заболевания у детей. — СПб.: СПбМАПО, 2002. — 89 с.
11. Трухманов А. С., Ивашкин В. Т. Болезни пищевода: Краткое руководство по гастроэнтерологии. — М.: М-Вести, 2001. — 458 с.
12. Федосеев Г. В. Механизмы обструкции бронхов. — СПб.: МИА, 1995. — 333 с.
13. Хавкин А. И. Клинико-инструментальная характеристика гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов у детей и их связь с функциональным состоянием вегетативной нервной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989. — 26 с.
14. Хавкин А. И., Жихарева Н. С., Ханакаева З. К. Возрастные аспекты диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 2. — С. 59–62.
15. Черненко Ю. В., Арленинова В. А., Сердюкова З. В. и др. Оценка состояния вегетативной нервной системы у подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) пищевода // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5. — С. 15.
16. Chouhou D., Rossignol C., Bernard F. et al. Le reflux gastrooesophagien dans le centres de bilan de sante de l'enfant de moins de 4 ans // Arch. Fr. Pediatr. — 1992. — Vol. 49. — P. 843–845.



17. Coben R. M., Weintraub A., Di Marino A. J. Jr. et al. Gastroesophageal reflux during gastrostomy feeding // *Gastroenterology*. — 1994. — Vol. 106. — P. 13–18.
18. Cucchiara S., Salvia G., Borrelli O. et al. Gastric electrical dysrhythmias and delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 1103–1108.
19. Davidson G. The role of lower esophageal sphincter function and dysmotility in gastroesophageal reflux in premature infants and in the first year of life // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2003. — Vol. 37, Suppl. 1. — S17–22.
20. Esteveao-Costa J., Campos M., Dias J. A. et al. Delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux: a pathophysiologic relationship // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — Vol. 32, № 4. — P. 471–474.
21. Ewer A. K., Durbin G. M., Morgan M. E. et al. Gastric emptying and gastro-oesophageal reflux in preterm infants // *Arch. Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition*. — 1996. — Vol. 75. — F117–121.
22. Goldani H. A., Fernandes M. I., Vicente Y. A. et al. Lower esophageal sphincter reacts against intraabdominal pressure in children with symptoms of gastroesophageal reflux // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 47, № 11. — P. 2544–2548.
23. Han E., Broussard J., Baer K. E. Feline esophagitis secondary to gastroesophageal reflux disease: clinical signs and radiographic, endoscopic, and histopathological findings // *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* — 2003. — Vol. 39, № 2. — P. 161–167.
24. Hillemeier A. C., Grill B. B., McCallum R. et al. Esophageal and gastric motor abnormalities in gastroesophageal reflux during infancy // *Gastroenterology*. — 1983. — Vol. 84, № 4. — P. 741–746.
25. Holmberg A., Hagg U., Fritsche R. et al. Occurrence of neurotrophin receptors and transmitters in the developing *Xenopus gut* // *Cell Tissue Res.* — 2001. — Vol. 306, № 1. — P. 35–47.
26. Hyman E. E. Gastroesophageal reflux: One reason why baby won't eat // *J. Pediatrics*. — 1994. — Vol. 125. — P. 103–109.
27. Iino M. Clinical study on abnormalities of lower esophageal sphincter (LES) function in infancy and childhood with special reference to gastroesophageal reflux // *Nippon Heikatsukin Gakkai Zasshi*. — 1990. — Vol. 26, № 2. — P. 107–121.
28. Jadcherla S. R., Duong H. Q., Hoffmann R. G. et al. Esophageal body and upper esophageal sphincter motor responses to esophageal provocation during maturation in preterm newborns // *J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 143, № 1. — P. 31–38.
29. Kawahara H., Dent J., Davidson G. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 113, № 2. — P. 399–408.
30. Kjellman N. I. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history // *Acta Paediatr. Scand.* — 1977. — Vol. 66. — P. 465–471.
31. Nelson S. P., Chen E. H., Syniar G. M. et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux in infancy // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1997. — Vol. 151. — P. 569–572.
32. Omari T., Barnett C., Snel A. et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in premature infants with chronic lung disease // *Pediatr. Surg.* — 1999. — Vol. 34, 3 12. — P. 1795–1758.
33. Orel R., Markovic S. Bile in the esophagus: a factor in the pathogenesis of reflux esophagitis in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2003. — Vol. 36, № 2. — P. 266–273.
34. Orenstein S. R. Gastroesophageal reflux // *Pediatric gastrointestinal Motility Disorders/Hyman E. E. (ed).* — Academy Professional Information Services, 1994. — P. 55–88.
35. Orenstein S. R., Cohn J. F., Shalaby T. et al. Reliability and validity of an infant gastroesophageal questionnaire // *Clin. Pediatr.* — 1993. — Vol. 32. — P. 472–484.
36. Orenstein S. R., Shalaby T. M., Cohn J. Reflux symptoms in 100 normal infants: diagnostic validity of the Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire // *Clin. Pediatr.* — 1996. — Vol. 35. — P. 607–614.
37. Poets C. F. Gastroesophageal reflux: A critical review of its role in preterm infants // *Pediatrics*. — 2004. — Vol. 113, № 2. — e128–132.
38. Shepherd R., Wren J., Evans S. et al. Gastroesophageal reflux in children. Clinical profile, course and outcome with active therapy in 126 cases // *Clin Pediatr.* — 1987. — Vol. 26. — P. 55–60.
39. Stanley B., Deschner K. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux // *Am. J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 84, № 1. — P. 1–5.
40. Talley N. J. Review article: 5-hydroxytryptamine agonists and antagonists in the modulation of gastrointestinal motility and sensation: clinical implications // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1992. — Vol. 6. — P. 27–29.
41. Tolia V., Lin S., Kuhns L. R. Gastric emptying using three different formulas in infants with gastroesophageal reflux // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1992. — Vol. 15. — P. 297–301.
42. Vandenplas Y., de Pont S., Vandemaele C. et al. Dependability of esophageal pH monitoring data on software // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 1996. — Vol. 23, № 2. — P. 203–204.
43. Weissbluth L., Weissbluth M. Infant colic: the effect of serotonin and melatonin circadian rhythms on the intestinal smooth muscle // *Med. Hypotheses*. — 1992. — Vol. 39. — P. 164–167.
44. Zicari A., Corrado G., Cavaliere M. et al. Increased levels of prostaglandins and nitric oxide in esophageal mucosa of children with reflux esophagitis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1998. — Vol. 26, № 2. — P. 194–199.