

На правах рукописи

Кошурникова Анастасия Сергеевна

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И МИКРОБИОЦЕНОЗ ЖЕЛУДКА
У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Научный руководитель: **Бокова Татьяна Алексеевна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Научный консультант: **Терещенко Сергей Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Официальные оппоненты:

Строкова Татьяна Викторовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии НИИ питания, заведующая кафедрой гастроэнтерологии и диетологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Щербаков Петр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и Эндоскопии Медицинской Академии МЕДСИ.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «02» марта 2021 г. в 10 на заседании диссертационного совета Д 208.071.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19 и на сайте www.rmaro.ru).

Автореферат «_____» января 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Зыков Валерий Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Более 1,9 млрд. человек на планете имеют избыточную массу тела, из них 650 млн страдают ожирением. На 2016 год в мире 41 млн. (16,7%) детей в возрасте до 5 лет имели лишний вес (ВОЗ, 2018). Численность детей, страдающих ожирением в возрасте 5-19 лет выросла с 11 млн. в 1975г до 124 млн. на 2016 г. Значимость проблемы определяется эндемичным ростом, отсутствием эффективных методов лечения и высокой частотой развития коморбидной патологии. Ожирение становится причиной серьезных заболеваний, которые начинают проявляться уже в детском возрасте – сахарный диабет (СД) 2 типа, гипертоническая болезнь (ГБ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), желчнокаменная болезнь (ЖКБ) (Строкова Т.В., 2013; Бокова Т.А., 2019; Aslan A., 2019). Доказано, что ожирение тесно взаимосвязано с функциональным состоянием органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (Аверьянов А. П., 2009; Clave S.A. et al., 2014; Quitadamo P. et al., 2018; Stepanov Y. et al., 2019), однако данные о частоте развития моторно-эвакуаторных нарушений и воспалительных изменений верхнего отдела (ВО) ЖКТ у детей с ожирением противоречивы (Дубровская М.И., 2010; Приворотский В.Ф., 2013; Бокова Т.А. с соавт., 2015; Elitsur Y. et al., 2009; Rewalt M. et al., 2009). Известно, что процессы синтеза, рециркуляции и метаболизма стероидных гормонов, липидов, желчных кислот протекают с обязательным участием микрофлоры ЖКТ (Шендеров Б.А., 1998; Amandine E., 2013; Slocum C., 2014). Доказана роль микрофлоры ЖКТ в развитии эндотоксин-опосредованной гиперхолестеринемии (Бондаренко В.М. 2011; Ойноткинова О.Ш. с соавт., 2017; Slocum C. et al., 2014). Обсуждается роль *H. pylori* (Hp) в развитии гормонально-метаболических нарушений (Chen Y., 2008; Polyzos S.A., 2011; Lender N. et al., 2014; Hollander W.J., 2017; Refaeli R., 2018). Состав микрофлоры желудка при ожирении малоизучен, литературные данные неоднозначны (Курусин В.М., 2016; Roos S. et al., 2005).

Степень разработанности темы. Несмотря на многочисленные публикации, посвященные проблеме ожирения у детей, на сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос о характере взаимосвязи гормонально-метаболических нарушений и функционального состояния ВО ЖКТ. Литературные данные противоречивы и не позволяют в полной мере оценить их причинно-следственный характер. Есть мнение о тенденции к увеличению заболеваний ВО ЖКТ у детей с алиментарным ожирением (Гусева А.А., 2010), чрезмерное употребление высококалорийной и жирной пищи, характерное для больных с ожирением, является одной из причин нарушения моторики ЖКТ (Новикова В.П. с соавт., 2016). Отмечается взаимосвязь нарушений углеводного и липидного обменов и моторно-эвакуаторной функции ВО ЖКТ (Бокова Т.А., 2014). Ряд исследований свидетельствует о том, что ожирение является важным предрасполагающим фактором в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (Звенигородская Л.А., 2012; Бородина Г.В. с соавт., 2014; Quitadamo P. et al, 2017). Обсуждается связь инфицирования *H. pylori* с формированием ожирения, однако, представленные литературные данные

неоднозначны. Так, ряд исследователей указывает на наличие прямой связи *H. pylori* с развитием гормонально-метаболических нарушений (Devrajani B.R. et al, 2010; Polyzos S.A. et al, 2017; Refaeli R. et al, 2018). Другие авторы, наоборот, отрицают связь данного микроорганизма с ожирением и даже указывают на риск повышения массы тела после проведенной эрадикационной терапии (Hollander W.J. et al, 2017; Iwai N. et al, 2019).

Проблема бактериальных биопленок, образуемых в органах ЖКТ, актуальна и полностью не изучена. Доказано, что сообщества микроорганизмов, обитающих в фекалиях, просвете ЖКТ и пристеночном слое слизистой оболочки значительно различаются (Осипов Г.А., 2003). Пристеночный микробиотоп представляет наибольший интерес с позиции бактериологии. В настоящее время для оценки микробиоты ЖКТ используют биоптат слизистой оболочки полого органа с последующей микробиологической оценкой данного материала бактериологическим методом (Давыдова О.Е. с соавт., 2017). Однако, при проведении фарцепта по каналу эндоскопа во время эндоскопического исследования, возможна контаминация внутрипросветной микробиотой инструмента и, как следствие, искажение данных при микробиологической оценке микробиологического материала. Кроме того, молекулярный метод диагностики биоптата, полимеразная цепная реакция (ПЦР), является дорогостоящими и не используется в повседневной практике (Корниенко Е. А. с соавт., 2017). Таким образом, изучение морфофункционального состояния ВО ЖКТ и состава микрофлоры желудка у детей с ожирением с использованием усовершенствованных методов диагностики представляется актуальным и значимым.

Цель работы – оптимизировать дифференциально-диагностическую тактику при поражении желудочно-кишечного тракта у детей с ожирением, на основе изучения структуры поражения, эндоскопически-морфологических сопоставлений состояния слизистой оболочки желудка и определения состава микробиоты желудка.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и особенности клинической симптоматики у детей с ожирением в зависимости от степени избытка массы тела, длительности заболевания, возраста и пола.
2. Провести эндоскопически-морфологическое сопоставление состояния слизистой оболочки желудка у детей с ожирением и нормальной массой тела.
3. Разработать устройство для эндоскопического забора внутрипросветного пристеночного содержимого желудка с целью изучения его микробиоценоза у детей с ожирением.
4. Оценить зависимость степени обсемененности *H. pylori* у детей с ожирением от степени избытка массы тела, длительности заболевания, возраста и пола.
5. Определить качественный состав микрофлоры желудка у детей с ожирением и провести сравнительный анализ результатов посева, полученных различными методами забора биологического материала (апликация и биоптат).

Научная новизна исследования. Проведено комплексное исследование морфофункционального состояния ВО ЖКТ у детей с ожирением и установлены эндоскопические и морфологические критерии поражений. Доказано, что моторно-эвакуаторные нарушения ВО ЖКТ у детей с ожирением регистрируются в 1,5 раза чаще и проявляются преимущественно в виде ДГР, а с увеличением степени ожирения количество различных видов рефлюксов увеличивается. В эндоскопической картине преобладают изолированные поражения желудка и 12 п кишки.

Показано, что морфологические признаки хронического гастрита у детей с ожирением характеризуются более высокой частотой регистрации низкой степени активности, тогда как у детей с нормальной массой тела – высокой. Степень активности воспалительного процесса не зависит от степени ожирения и длительности заболевания.

Впервые в педиатрии оценен микробный пейзаж желудка у детей с ожирением с использованием различных методов забора биологического материала, изучена степень обсемененности *H. pylori* у детей в зависимости от степени ожирения, возраста и пола.

Установлено, что хеликобактериоз у детей с ожирением выявляется в 1,5 раза чаще, чем у детей с нормальной массой тела, при этом чаще регистрируется невысокая (1 степень) обсемененности *H. pylori* и значительно реже – высокая (3 степень). С увеличением степени ожирения частота обсемененности СО антрального отдела желудка *H. pylori* увеличивается – с 42% при I степени до 70% при IV степени ожирения.

При исследовании пристеночной микрофлоры желудка у детей с ожирением определен дисбиоз мукозной флоры, установлено преобладание удельного веса условно-патогенных микроорганизмов и снижение индигенной микрофлоры.

Показано преимущество способа аппликации при заборе биологического материала.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получены данные, свидетельствующие о взаимосвязи функционального состояния ВО ЖКТ и микробной колонизации желудка, в том числе *H. pylori*, с развитием и прогрессированием ожирения у детей. Усовершенствован алгоритм комплексного диагностического обследования детей с ожирением с использованием новых эндоскопических методик. Разработаны и внедрены устройство – эндоскопический зонд для забора и оценки пристеночного микробиологического спектра в желудке (патент РФ на изобретение №: 2578381) и способ взятия биологического материала (патент РФ на изобретение №: 2647782), позволяющие более удобным и менее травматичным способом производить забор биологического материала из органов ЖКТ с целью определения качественного и количественного состава микрофлоры, для оценки дисбиотических нарушений с последующей их коррекцией.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.01.08 – Педиатрия. Медицинские науки – и областям исследования: п. № 1 паспорта специальности: «рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие,

состояние функциональных систем ребенка», п. №4 «обмен веществ у детей, микронутриентная недостаточность, п. №6 «внутренние болезни у детей».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Моторно-эвакуаторные нарушения ВО ЖКТ у детей с ожирением регистрируются в 1,5 раза чаще и проявляются преимущественно в виде ДГР. С увеличением степени ожирения их частота увеличивается.

2. В эндоскопической картине у детей с ожирением преобладают изолированные поражения желудка и 12-перстной кишки, а морфологические признаки хронического гастрита характеризуются более высокой частотой регистрации низкой степени активности, тогда как у детей с нормальной массой тела – высокой.

3. Хеликобактериоз у детей с ожирением выявляется в 1,5 раза чаще, чем у детей с нормальной массой тела. С увеличением степени ожирения частота обсемененности СО антрального отдела желудка *H. pylori* увеличивается.

4. У детей с ожирением независимо от обсемененности *H. pylori* достоверно чаще, чем у детей с нормальной массой тела, отмечается высев фекальной микробиоты и грибов рода *Candida*, а также снижение высева индигенной микрофлоры - *Lactobacterium* и *Bifidobacterium*.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных данных обеспечивается репрезентативным объемом выборки, а также использованием современных методов статистической обработки. Материалы диссертации представлены и обсуждены на научно-практических конференциях Российского уровня, а также на конференциях с международным участием: 21«Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе» (12–14 окт., 2015г., г. Москва), XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Желудок 2016. Метаболическая организация функций желудка». (2016г., г. Москва), 18-м Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург — Гастро-2016», (2016г., г. Санкт-Петербург), 22 Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе, (3–5 окт., 2016г, Москва), IV Московском съезде педиатров (октябрь 2018г, Москва), 19-й международной конференции «Высокие технологии в эндоскопии пищеварительной системы Yaroslavl Endoscopy Symposium – YES 2019» (июнь 2019г. г. Ярославль), научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии», ноябрь 2019 г. (г. Москва).

Результаты работы доложены и обсуждены на совместной научно-практической конференции сотрудников педиатрического и эндоскопического отделений, кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 16 января 2020г.

Внедрение результатов исследований. Основные научные положения и выводы, а также разработанные диагностические и лечебно-профилактические программы, а также разработанное устройство внедрены в практику педиатрического и эндоскопического отделений ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой. Материалы диссертации включены в учебный процесс на сертификационных циклах обучения врачей-

педиатров и врачей общей практики ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и использованы для составления учебных пособий.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК, получено 2 патента РФ на изобретение.

В соответствии с п.14 Положения, представлено заключение Экспертно-аналитического центра РАН № 271020-1 от 27.10.2020г., проверка по программе «Антиплагиат» составила 89,26% оригинального текста.

Личное участие автора. Лично автором проводилась видео эзофагогастродуоденоскопия у детей, с забором биоптатов и биологического материала из желудка для патоморфологического и микробиологического исследования, разработан эндоскопический зонд и способ забора биологического материала из полого органа для микробиологического исследования. Автор лично проводил формирование баз данных, анализ полученных данных и статистическую обработку, сформулировал основные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 19 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 230 источников, в том числе 91 отечественных и 139 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Было обследовано 164 ребенка в возрасте от 7 до 17 лет. Основную группу (85 человек) составили дети с экзогенно-конституциональным ожирением (SDS ИМТ \geq 2), группу сравнения – 79 детей с нормальной массой тела (SDS ИМТ+0,99), соответствующего возраста и пола, проходивших в этот период обследование и/или лечение по поводу заболеваний органов ЖКТ. Проведилось эндоскопически-морфологическое сопоставление состояния слизистой оболочки желудка у детей с ожирением и нормальной массой тела, было разработано устройство и способ для эндоскопического забора внутрипросветного пристеночного содержимого желудка с целью изучения его микробиоценоза, оценена зависимость степени обсемененности *H. pylori* у детей с ожирением от степени ожирения, длительности заболевания, возраста и пола, определен качественный состав микрофлоры желудка у детей с ожирением и проведен сравнительный анализ результатов посева, полученных различными методами забора биологического материала (аппликация и биоптат).

Объем проведенного обследования представлен в таблице 1.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Сравнение

показателей, измеренных в номинальной шкале, проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. При анализе четырехпольных таблиц ожидаемые значения в каждой из ячеек были не менее 10. При значениях от 5 до 9, критерий χ^2 расчет проводился с поправкой Йейтса, при ожидаемом явлении меньше 5 анализ – с точным критерием Фишера. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

Таблица 1 – Объем проведенных клиничко-лабораторных и инструментальных исследований

Методы исследования	Количество
Сбор анамнеза жизни и заболевания	164
Оценка физического статуса	164
Общие клиничко-лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови)	164
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства	164
Видео эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)	164
Выполнение биопсии антрального отдела желудка	151
Быстрый уреазный Хелпил® тест	151
Забор пристеночного биологического материала разработанным эндоскопическим зондом	40
Гистоморфологическое исследование биопсийного материала	151
Бактериоскопическое исследование биоптатов на <i>H pylori</i>	151
Микробиологическое исследование биологического материала	40

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ предъявляемых жалоб показал, что дети основной группы достоверно реже жаловались на боли в животе (37% и 9%, $p < 0,05$), изжогу (6% и 19%, $p < 0,05$) и значительно чаще – на горечь во рту (38% и 8%, $p < 0,05$) и запоры (25% и 5%, $p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2 – Характер жалоб у обследуемых детей, абс.(%)

Жалобы	Основная группа n=85	Группа сравнения n=79
Изжога	5(6)*	15(19)
Отрыжка	4(5)	3(4)
Горечь во рту	32(38)*	6(8)
Боль в животе	8 (9)*	29(37)
Запоры	21(25)*	4(5)
Неустойчивый стул	8(9)	10(13)
Тошнота	7(8)	12(15)

Примечание: * $p < 0,05$.

Установлены характерные различия продолжительности жалоб – у детей основной группы симптомы диспепсии продолжительностью более 5 лет отмечались статистически значимо чаще, чем у детей группы сравнения (49% и 9%, $p < 0,05$), и значительно реже – не более 2-х лет (24% и 71%, $p < 0,05$).

В основной группе, как в младшем школьном (7–11 лет), так и в старшем школьном (12–17 лет) возрасте, достоверно чаще, чем в группе сравнения,

выявлялись жалобы на запоры и горечь во рту, тогда как жалобы на боль в животе достоверно чаще регистрировались у детей младшей возрастной подгруппы и не зависели от массы тела (таблица 3).

Таблица 3 – Анализ жалоб в зависимости от возраста пациентов, абс.(%)

Жалобы	Основная группа		Группа сравнения	
	7-11 лет n=32	12-17 лет n=53	7-11 лет n=22	12-17 лет n=57
Изжога	2(6)	3(6)	2(9)	13(23)
Отрыжка	1(3)	3(6)	2(9)	1(2)
Горечь во рту	7(22)****	25(47)*	1(5)	5(9)
Боль в животе	6(19)****	2(3)*	10(45)	19(33)
Запоры	8(25)*	13(25)*	0	4(7)
Неустойчивый стул	5(16)	3(6)	3(14)	7(12)
Тошнота	3(9)	4(8)	4(18)	8(14)

Примечание: * $px^2 < 0,05$ между группами, ** $px^2 < 0,05$ внутри групп.

Полученные данные, отражающие особенности клинической симптоматики и ее продолжительности, свидетельствуют о длительном течении патологического процесса у детей с ожирением и его малосимптомности, что значительно затрудняет своевременную диагностику и указывает на целесообразность проведения комплекса диагностических мероприятий для исключения формирования и прогрессирования воспалительных и функциональных нарушений органов ЖКТ у детей с ожирением уже в младшем школьном возрасте.

Установлено, что у детей основной группы достоверно чаще выявлялась отягощенная наследственность по ожирению (68% и 6%), сахарному диабету 2 типа (22% и 15%) и заболеваниям сердечно-сосудистой системы (29% и 13%), что согласуется с литературными данными и указывает на то, что формирование ожирения происходит на фоне взаимодействия как генетических, так и средовых факторов, а семейная предрасположенность к ожирению подтверждает не только генетическую основу реализации заболевания, но и высокую вероятность влияния определенных семейных стереотипов пищевого поведения и характера физической нагрузки (Nielsen L.A.; Леонтьева И.В. 2011.).

Распределение детей основной группы по степени ожирения представлено на рисунке 1.

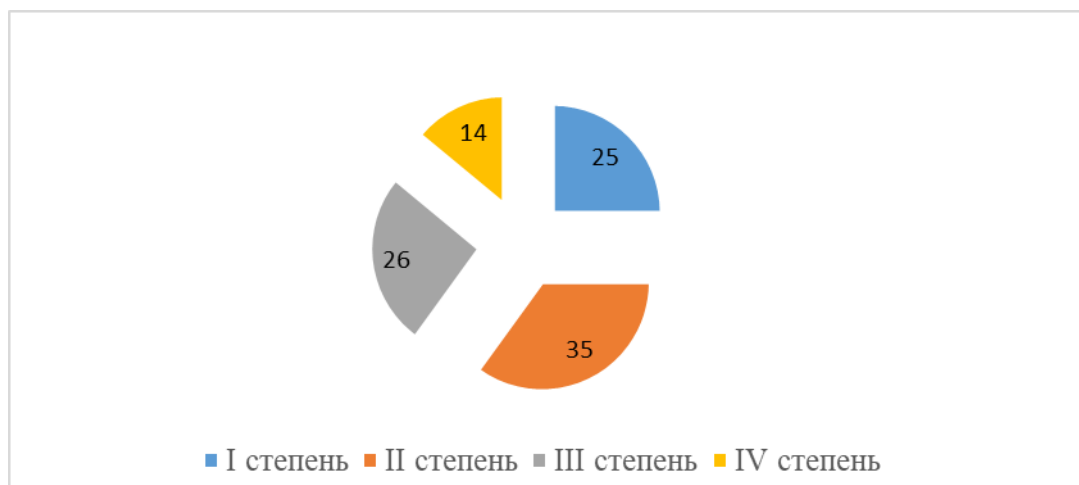


Рисунок 1 – Распределение пациентов по степени ожирения

У трети детей (35%) регистрировалась II степень ожирения, у каждого четвертого – III и I степени (26% и 25% соответственно), IV степень диагностировалась у 14% детей. У девочек достоверно чаще регистрировалась I степень ожирения (39% и 15% – девочки и мальчики соответственно, $p < 0,05$), тогда как у мальчиков - III степень (15% и 33%, $p < 0,05$). По мере длительности заболевания степень ожирения увеличивалась (рисунок 2).

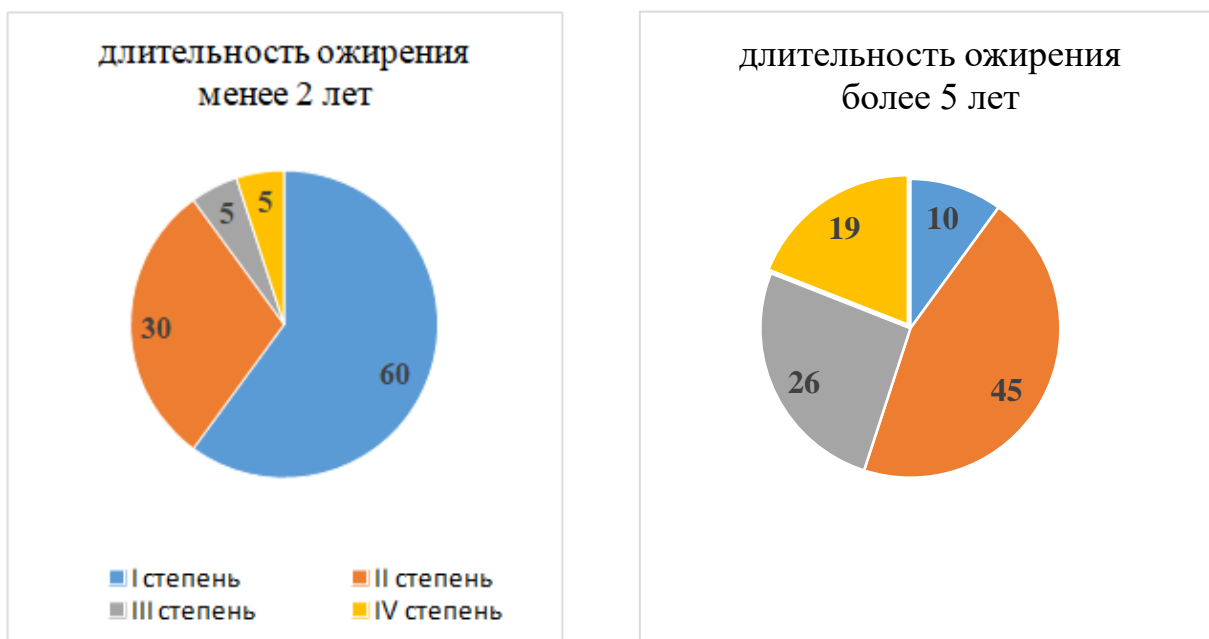


Рисунок 2 – Частота различных степеней ожирения в зависимости от длительности заболевания (%)

Частота воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и ДПК была высокая в обеих группах, при этом у детей основной группы достоверно реже диагностировались эзофагит (61% и 35%, $p < 0,05$), а также эрозивно-язвенные поражения ДПК (16% и 6%) (таблица 4).

Таблица 4 – Характер воспалительных изменений ВО ЖКТ у детей, абс.(%)

Характер поражения	Основная группа n=85	Группа сравнения n=79
Эзофагит	30(35)*	48(61)
Гастрит	74(87)	73(92)
Бульбит	40(47)	43(54)
Дуоденит	52(61)	45(57)
Эрозии желудка	13(15)	11(14)
Язва желудка	3(4)	3(4)
Эрозии и язвы луковицы ДПК	5(6)*	13(16)

Примечание: * $p\chi^2 < 0,05$.

В обеих группах воспалительные поражения слизистой оболочки ВО ЖКТ чаще регистрировались у детей старшего школьного возраста (12-17 лет). В обеих группах эзофагит чаще выявлялся у мальчиков, причем в группе сравнения достоверно чаще, чем в основной группе (62% и 36%, $p < 0,05$). Воспалительные изменения желудка и ДПК в группе сравнения чаще регистрировались у мальчиков, тогда как в основной группе значимых гендерных различий не отмечалось. Эрозивно-язвенные поражения желудка и ДПК в основной группе выявлялись преимущественно у девочек, тогда как в группе сравнения чаще у мальчиков.

Частота воспалительных изменений пищевода, желудка и ДПК росла по мере увеличения длительности и степени ожирения.

Признаки ДГР достоверно чаще выявлялись у детей основной группы (38% и 11%, $p < 0,05$) (рисунки 3 – 4).

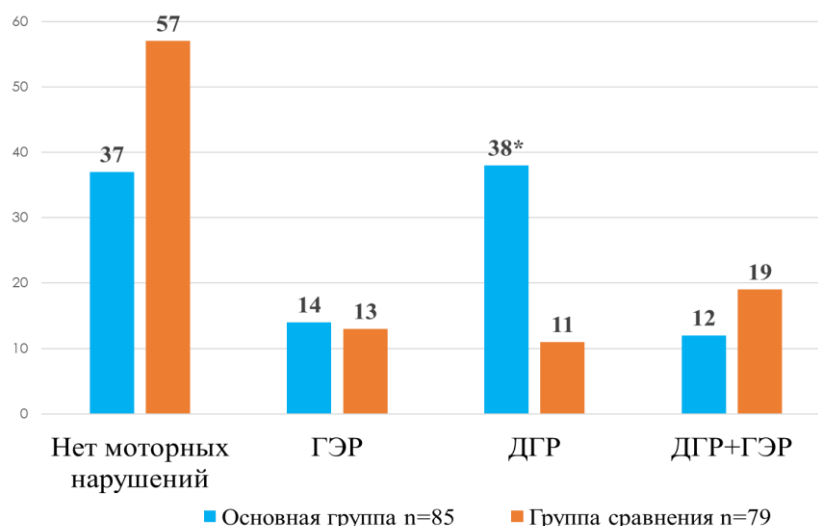


Рисунок 3 – Частота и характер моторных нарушений ВО ЖКТ у детей с ожирением, %

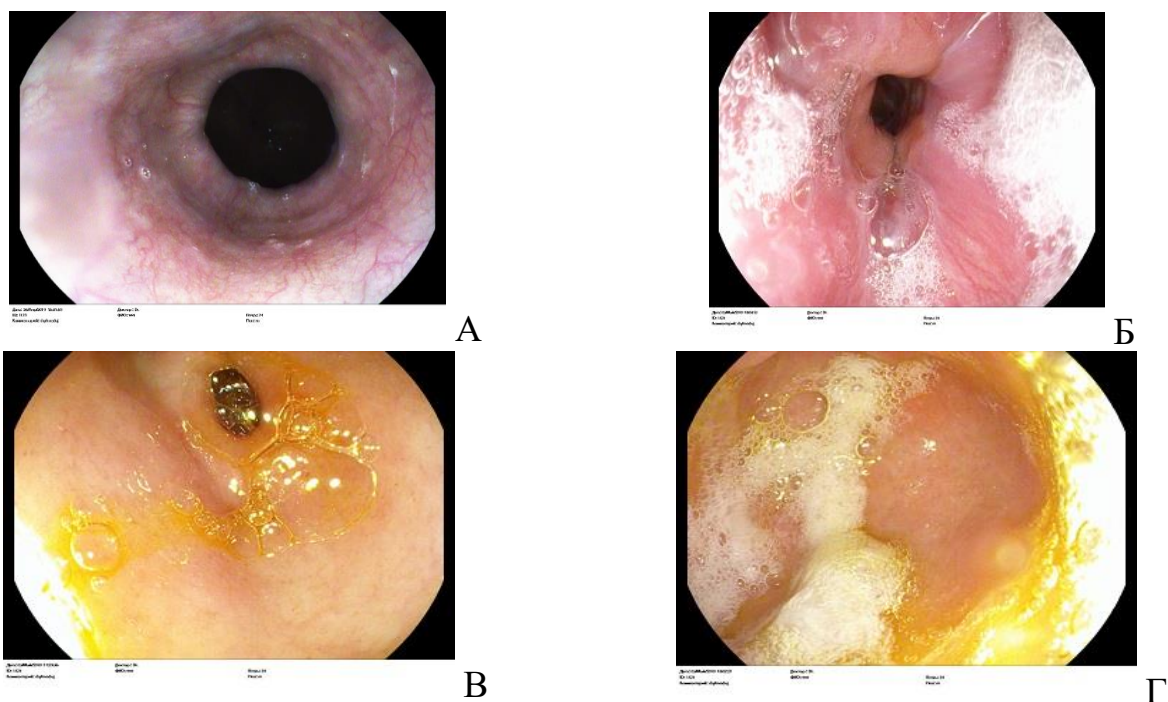


Рисунок 4 – Моторно-эвакуаторные нарушения у обследованных детей (А – НК; Б – ГЭР; В, Г – ДГР)

У детей основной группы младшего школьного возраста (7–11 лет) моторно-эвакуаторные нарушения регистрировались достоверно чаще, чем у детей данной возрастной подгруппы из группы сравнения (87% и 78% соответственно, $p < 0,05$). ДГР статистически значимо чаще регистрировался у детей основной группы независимо от возраста и пола. Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) независимо от группы чаще выявлялись у детей старшего возраста (12–17 лет).

Проведен анализ характера моторных нарушений ВО ЖКТ в зависимости от степени ожирения (рисунок 5).

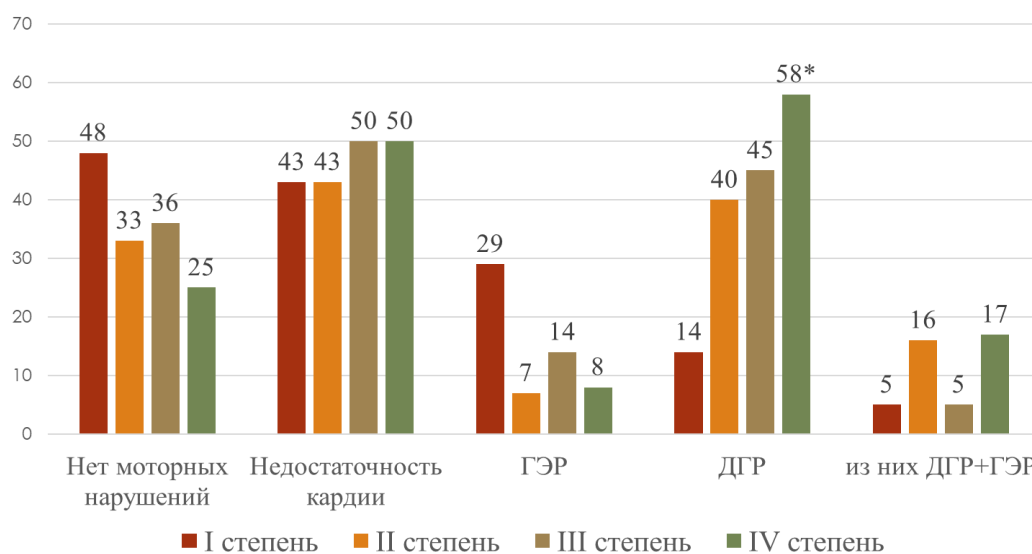


Рисунок 5 – Моторные нарушения ВО ЖКТ у детей основной группы в зависимости от степени ожирения (%) (* χ^2 I-IV ст. $< 0,05$)

Установлено, что с увеличением степени ожирения количество различных видов моторных нарушений увеличивается: с 53% при I степени до 75% при IV степени. Имеется тенденция к увеличению количества детей с НК, а также достоверное увеличение ДГР (с 14% при I степени до 58% при IV степени).

При анализе степени активности воспалительного процесса СО желудка у детей обеих групп чаще регистрировалась умеренная степень активности (66% и 64%) (рисунок 6).

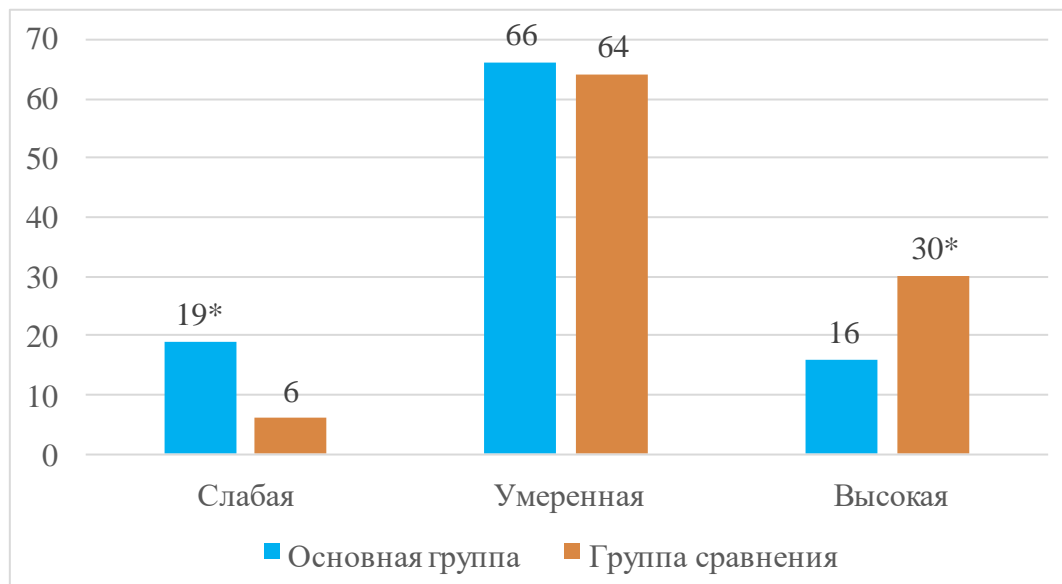


Рисунок 6 – Степень активности хронического гастрита у обследованных детей (%) (* p между группами $<0,05$)

У детей основной группы достоверно чаще регистрировался гастрит слабой степени активности (19% и 6% соответственно, $p < 0,05$), тогда как в группе сравнения – высокой (16% и 30%, $p < 0,05$). Достоверных различий между характером воспалительных изменений, степенью и длительностью ожирения получено не было.

Различий между группами по частоте структурной перестройки СО антрального отдела желудка (кишечная метаплазия, очаговая деструкция желез, фовеолярная гиперплазия, атрофия желез) не выявлено.

Изучена степень активности гастрита в зависимости от пола и возраста детей. Независимо от группы, как у мальчиков, так и у девочек чаще отмечалась умеренная степень активности гастрита. Слабая степень в основной группе независимо от возраста регистрировалась чаще, тогда как высокая – реже. В основной группе у 28% детей возрастной подгруппы 7–11 лет выявлялась слабая степень активности гастрита и только у 10% – высокая, тогда как в группе сравнения слабая степень диагностировано не было, а у каждого второго (48%) отмечалась высокая степень активности гастрита. Кроме того, высокая степень активности у больных данного возраста достоверно чаще регистрировалась в группе сравнения (соответственно 10% и 48%, $p < 0,05$), тогда как в возрастной подгруппе 12–17 лет достоверных различий по изучаемым показателям выявлено не было (таблицы 5 – 6).

Таблица 5 – Степень активности хронического гастрита в зависимости от пола детей, абс.(%)

Степень активности хронического гастрита	Основная группа		Группа сравнения	
	Мальчики n=48	Девочки n=29	Мальчики n=43	Девочки n=30
Слабая	12(25)*	3(10)	3(7)	1(3)
Умеренная	30(63)	20(69)	23(53)	24(80)
Высокая	6 (13)	6(21)	17(40)***	5(17)

Примечание: * χ^2 между группами $<0,05$, ** χ^2 - внутри группы $<0,05$.

Таблица 6 – Степень активности хронического гастрита в зависимости от возраста детей, абс.(%)

Степень активности хронического гастрита	Основная группа		Группа сравнения	
	7-11 лет n = 29	12-17 лет n = 48	7-11 лет n = 21	12-17 лет n = 52
Слабая	8(28)*	7(15)	0	3(6)
Умеренная	18(62)	32(67)	11(52)	35(67)
Высокая	3(10)	9(19)	10(48)*	14(27)

Примечание: * $\chi^2 < 0,05$.

При патоморфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка у детей основной группы *H. pylori* определялся статистически значимо чаще (53% и 32% соответственно, $p < 0,05$) (наличие *H. pylori* было подтверждено двумя методами: бактериологическим и Хелик®-тестом) (рисунок 7).

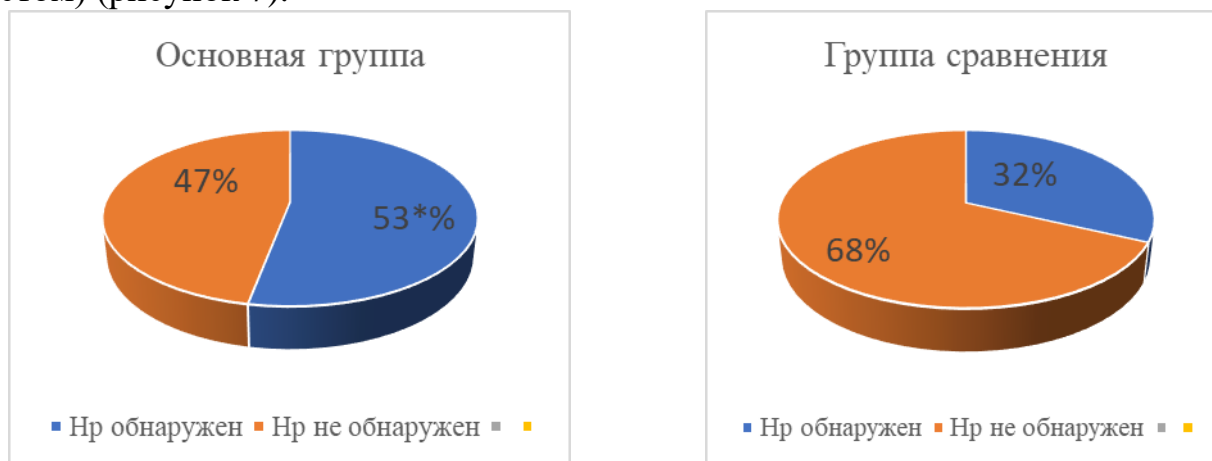


Рисунок 7 – Частота выявления *H. pylori* у обследованных детей (%), * $\chi^2 < 0,05$

У детей основной группы чаще, чем в группе сравнения, регистрировалась невысокая (1 степень) обсемененности *H. pylori* (51% и 48%) и реже – высокая (3 степень) (18% и 30% соответственно) ($p > 0,05$).

В основной группе *H. pylori* чаще выявлялся у девочек, в группе сравнения – у мальчиков. При этом, у девочек основной группы *H. pylori* диагностировался статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (60% и 23% соответственно, $p < 0,05$), тогда как между мальчиками достоверных различий выявлено не было (таблица 7).

Таблица 7 – Частота выявления *H. pylori* в зависимости от пола, абс.(%)

Группа Возраст	Основная n=78		Сравнения n=73	
	Мальчики n=48	Девочки n=30	Мальчики n=43	Девочки n=30
<i>H. pylori</i> +	23(48)	18(60)*	16(37)	7(23)

Примечание: * χ^2 между группами $<0,05$.

Установлено, что у детей основной группы независимо от возраста обсемененность *H. pylori* регистрировалась чаще, чем в группе сравнения, причем в возрастной подгруппе 12-17 лет эти различия были статистически значимые (55% и 33% соответственно, $p < 0,05$) (таблица 8).

Таблица 8 – Частота выявления *H. pylori* в зависимости от возраста, абс.(%)

Группа Возраст	Основная n=78		Сравнения n=73	
	7-11 лет n=29	12-17 лет n=49	7-11 лет n=19	12-17 лет n=54
<i>H. pylori</i> +	14(48)	27(55)*	5(26)	18(33)

Примечание: * χ^2 между группами $<0,05$.

Была проанализирована взаимосвязь степени активности хронического гастрита (ХГ) и обсемененности *H. pylori* (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика степени обсемененности *H. pylori* при различной степени активности хронического гастрита у детей, абс.(%)

Степень обсемененности <i>H. pylori</i>	Основная группа n=78			Группа сравнения n=73		
	Степень активности ХГ			Степень активности ХГ		
	1 Слабая n=15	2 Умеренная n=51	3 Высокая n=12	4 Слабая n=4	5 Умеренная n=47	6 Высокая n=22
Нр не обнаружен	14(93) ^b	21(41)	3(25)	2(50)	39(83)	9(41)
1	0	19(37)*	2(17)	1(25)	6(13)	4(18)
2	0	8(16)	4(33)	0	2(4)	3(14)
3	1(7)	3(6)	3(25) ^a	1(25)	0	6(27) ^o

Примечание: * χ^2 между группами $<0,05$, ^a $\chi^2 < 0,05$ отличие от подгруппы со слабой степенью активности ХГ, ^b $\chi^2 < 0,05$ отличие от подгруппы с умеренной степенью активности ХГ, ^o $\chi^2 < 0,05$ отличие от подгруппы с высокой степенью активности ХГ.

В основной группе при слабой степени активности гастрита достоверно чаще, чем при высокой, отмечалось отсутствие *H. pylori* (93% и 25%), тогда как при высокой степени чаще выявлялась 3 степень обсемененности (25% и 7%). В группе сравнения достоверной взаимосвязи степени обсемененности *H. pylori* и степени активности хронического гастрита выявлено не было.

Установлено, что с увеличением степени ожирения увеличивалась частота обсемененности СО антрального отдела желудка *H. pylori* – с 42% при I степени до 70% при IV степени ожирения (рисунок 8).

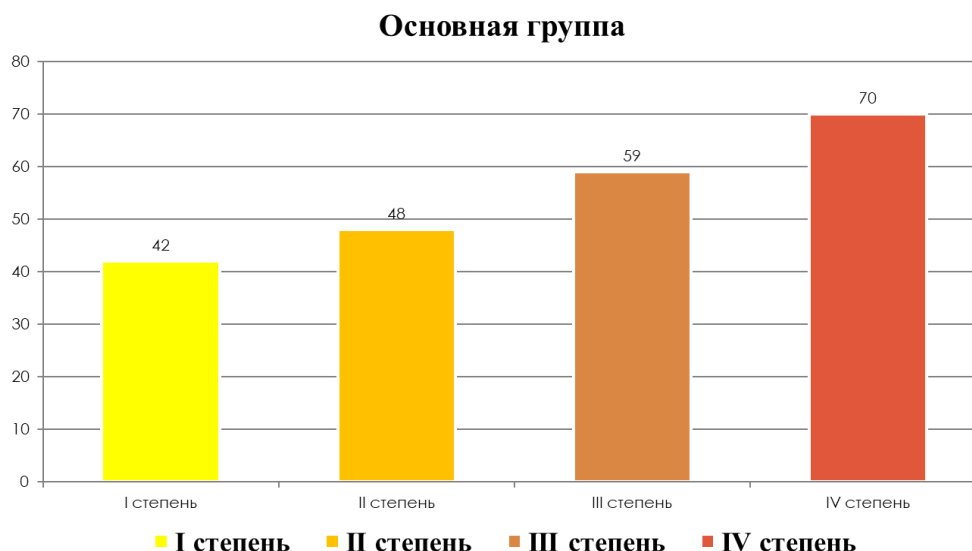


Рисунок 8 – Частота обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка в зависимости от степени ожирения (%)

Полученные данные могут являться подтверждением взаимосвязи *H. pylori* с развитием гормонально-метаболических нарушений, а дети с ожирением должны входить в группу риска по развитию хеликобактериоза, что важно учитывать при разработке диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. Кроме того, это свидетельствует и о том, что у детей с *H. pylori*-инфекцией риск формирования обменных нарушений повышается.

Проанализирована взаимосвязь частоты выявления *H. pylori* от наличия моторно-эвакуаторных нарушений (ГЭР и ДГР). Так, в основной группе *H. pylori* статистически значимо чаще выявлялся при наличии признаков ДГР (55% и 12%, $p < 0,05$). Полученные данные имеют важное прогностическое значение, поскольку, согласно данным ряда исследований при сочетании ДГР и *H. pylori*-инфекции формируются более глубокие изменения СО желудка, повышается активность и выраженность фовеолярной и лимфоидной гиперплазии (Мазуренко Н.Н. с соавт., 2016). Структурная перестройка в виде атрофии желез антрального отдела была выявлена у двух детей основной группы с признаками ДГР и *H. pylori*-инфекции (таблица 10).

Таблица 10 – Частота обсемененности СО антрального отдела желудка *H. pylori* в зависимости от типа рефлюкса, абс. (%)

Обсемененность <i>H. pylori</i>	Основная группа n=78		Группа сравнения n=73	
	ГЭР- n=66	ГЭР+ n=12	ГЭР- n=65	ГЭР+ n=8
<i>H. pylori</i> +	35(53)*	6(50)	19(29)	4(50)
	ДГР- n=49	ДГР+ n=29	ДГР- n=65	ДГР+ n=8
<i>H. pylori</i> +	25(51)	16(55)*	23(35)	1(12)

Примечание: * $p < 0,05$ между группами.

Учитывая данные о высоком риске развития рака желудка на фоне атрофического гастрита в более старшем возрасте (Тарасенко Л.А. с соавт., 2015,

Цуканов В.В. с соавт. 2019), дети с ожирением и Нр-инфекцией нуждаются в своевременной диагностике и коррекции патологических изменений ВО ЖКТ.

Проведено сравнительное изучение характера обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка, полученного при использовании различных эндоскопических методов забора материала – аппликации и выполнения биопсии.

Установлено, что у детей основной группы методом аппликации статистически значимо чаще высевались условно-патогенные микроорганизмы (МО) в более разнообразном видовом составе: *S.heamolyticus* (77% и 22%), *A.lwoffii* (31% и 0%), *E.coli* (38% и 0%) ($p<0,05$), *Candida albicans* (62% и 44%), *Streptococcus faecalis* (85% и 33%) ($p>0,05$), анаэробные микроорганизмы (69% и 56%, $p>0,05$), нормальная микрофлора желудка *Enterococcus Faecium* (31% и 44%, $p>0,05$), а также имелось выраженное снижение высева индигенной микрофлоры: *Lactobacterium* (12% и 56%) и *Bifidobacterium* (15% и 61%) ($p<0,05$) (рисунок 9).

Эндоскопический метод забора – аппликация (Endoscopic sampling method – application)

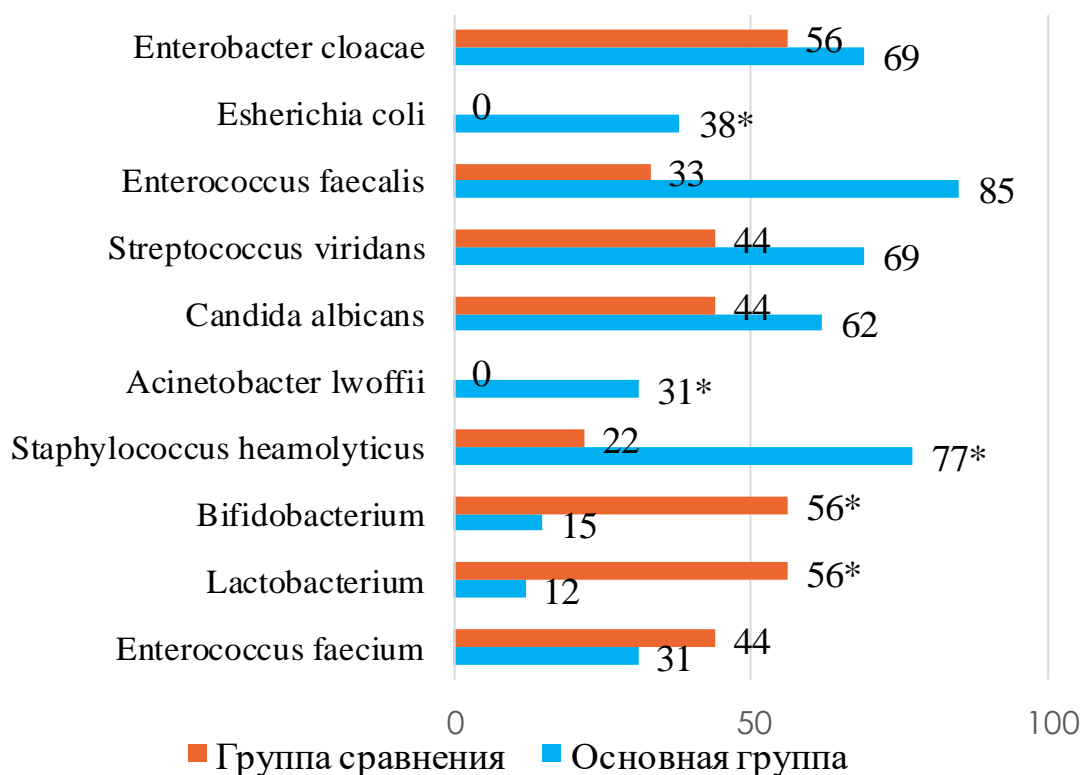


Рисунок 9 – Частота характера высева со слизистой оболочки антрального отдела желудка (эндоскопический метод забора – аппликация) (%), * $p<0,05$

При посеве биоптата в основной группе также статистически значимо чаще определялись условно-патогенные микроорганизмы *S.heamolyticus* (61% и 11%, $p<0,05$), *Candida* (23% и 22%, $p>0,05$). Анаэробные микроорганизмы чаще

высеивались в группе сравнения (23% и 56%, $p>0,05$) и не получено высева индигенной микрофлоры. В целом микробный пейзаж был значительно обеднен (рисунок 10).

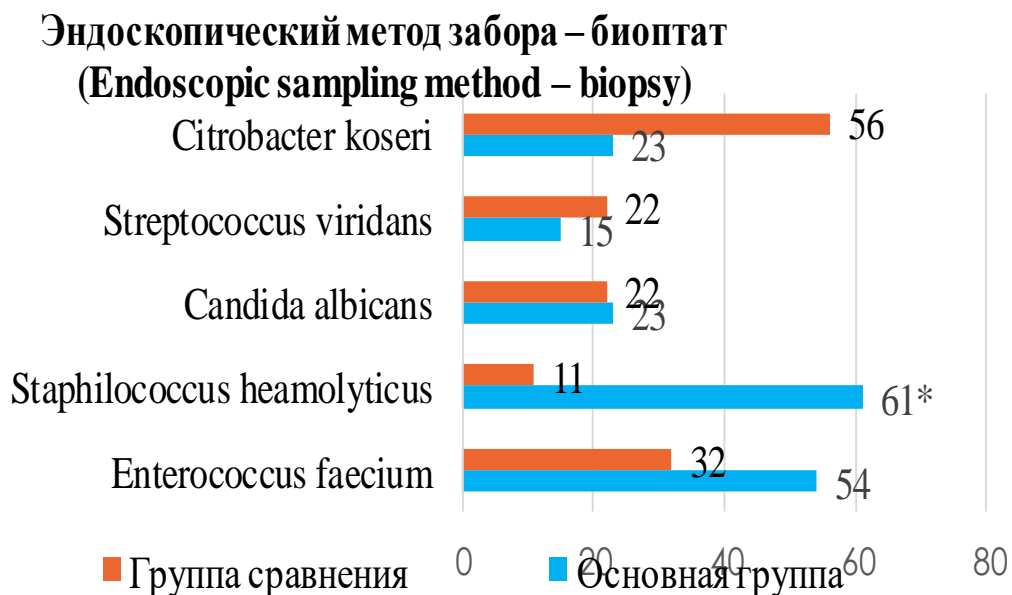


Рисунок 10 – Характер обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка (эндоскопический метод забора – биоптат), (%), * $p<0,05$

Проведен сравнительный анализ характера высева микробиоты в зависимости от наличия обсемененности *H. pylori* у наблюдаемых детей с использованием различных видов забора биологического материала (метод аппликации и биоптат) (рисунки 11 и 12).

Частота высева микроорганизмов слизистой оболочки антрального отдела желудка в зависимости от обсемененности Нр (метод аппликации)

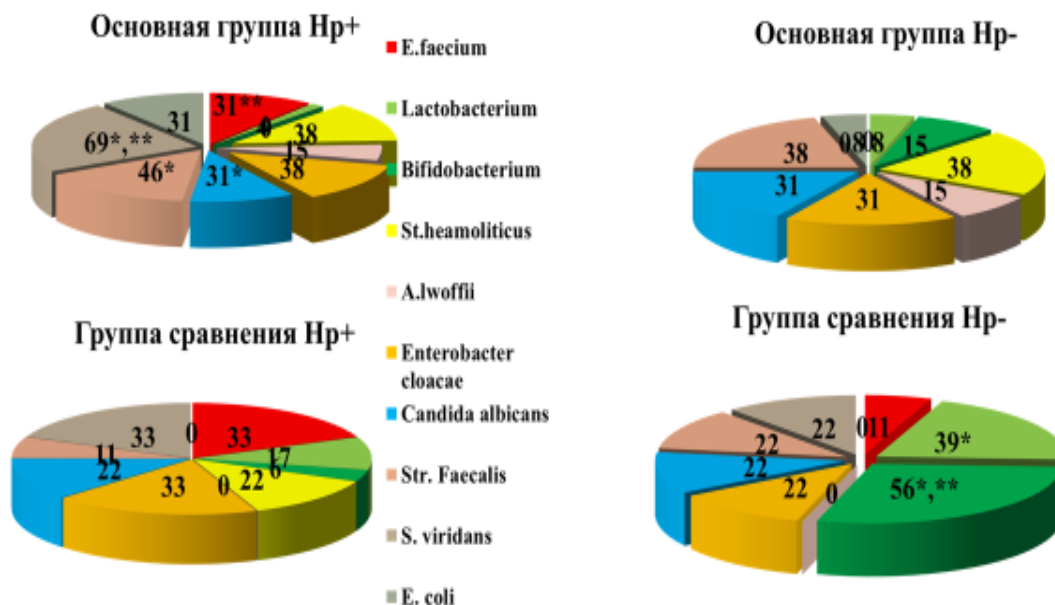


Рисунок 11 – Частота высева различных видов микрофлоры слизистой оболочки антрального отдела желудка и *H. pylori* (метод аппликации), (%), * $p < 0,05$

Частота высева микроорганизмов слизистой оболочки антрального отдела желудка в зависимости от обсемененности Нр (биоптат)

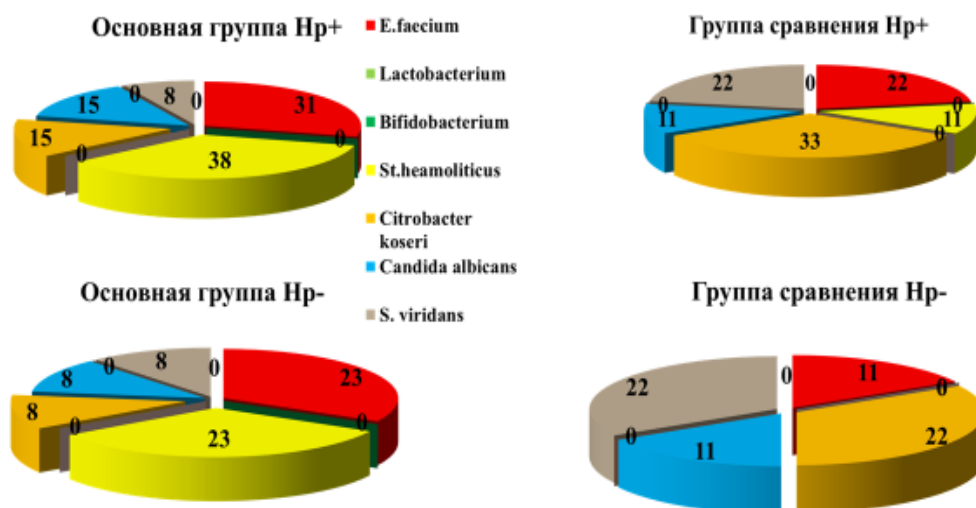


Рисунок 12 – Сравнительный анализ высева микрофлоры слизистой оболочки антрального отдела желудка и *H. pylori* (биоптат), (%), * $p > 0,05$

В основной группе методом аппликации независимо от обсемененности *H. pylori* достоверно чаще, чем в группе сравнения, выявлялся рост *E. coli*, а также другой условно-патогенной микрофлоры и грибов рода *Candida*, а также у *H. pylori*-положительных детей выявлен достоверно более высокий рост *Enterococcus Faecium*,

Streptococcus viridans и *Streptococcus faecalis*. У Нр-положительных детей как основной группы, так и группы сравнения, выявлено достоверное снижение высева *Lactobacterium* и *Bifidobacterium*.

Достоверных различий в микробном пейзаже желудка при использовании метода посева биоптата между группами выявлено не было. При этом, при *H. pylori* чаще высевались *Enterococcus Faecium* и анаэробные микроорганизмы (МО), *Staphylococcus heamoliticus*, тогда как *Streptococcus viridans* в основной группе определялся с одинаковой частотой независимо от наличия *H. pylori*. Грибы рода *Candida* в основной группе в два раза чаще выявлялись у Нр-положительных детей. Учитывая данные сравнительного анализа микрофлоры СО антрального отдела желудка и *H. pylori*, необходимо отметить негативное влияние хеликобактериоза на общий микробный пейзаж у детей обеих групп.

Учитывая высокую частоту моторно-эвакуаторных нарушений в виде ДГР, был проведен сравнительный анализ характера высева в зависимости от наличия щелочного рефлюкса. Методом аппликации при наличии ДГР независимо от группы выявлен достоверно более высокий рост *Streptococcus faecalis*, грибов рода *Candida*, *Streptococcus viridans* и *Enterobacter cloacae*. В основной группе высевался *Staphylococcus heamoliticus*, а также более выраженное снижение высева индигенной микрофлоры (*Lactobacterium* и *Bifidobacterium*). Исключительно при наличии данного вида рефлюкса высевались *Enterococcus Faecium* (рисунок 13).

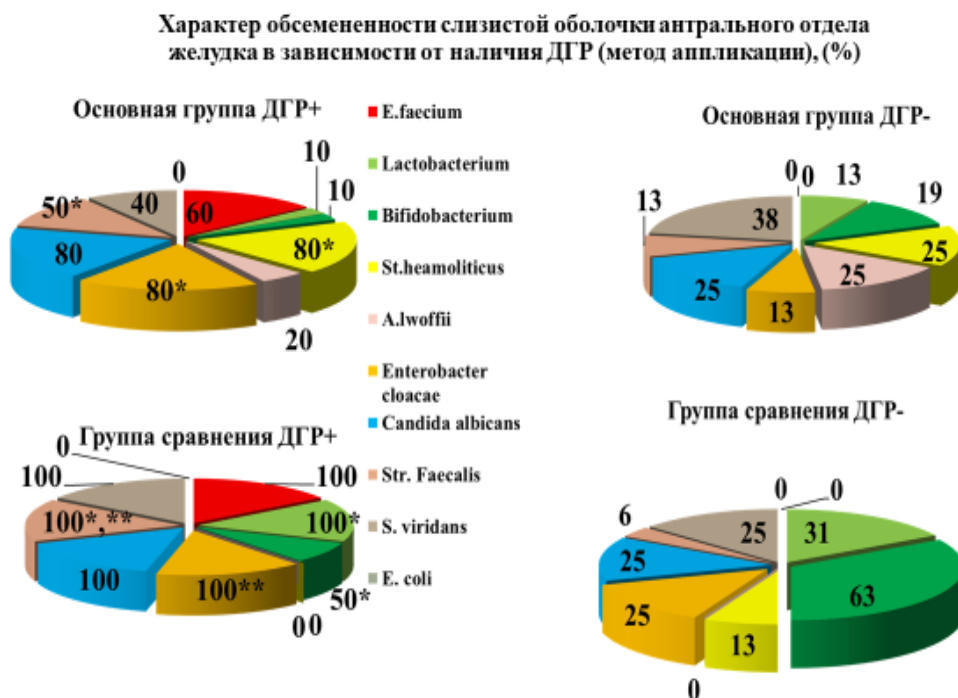


Рисунок 13 – Характер обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка в зависимости от ДГР (аппликация), (%), * p χ^2 между группами $<0,05$, ** p χ^2 - внутри групп $<0,05$

По данным посева биоптата *E. Faecium* у детей с ДГР высевался достоверно чаще независимо от группы. Анаэробные микроорганизмы (*Citrobacter koseri*)

также высевались значительно чаще при наличии ДГР. Кроме того, при ДГР в обеих группах отмечался достоверно более высокий рост грибов рода *Candida* (рисунок 14).

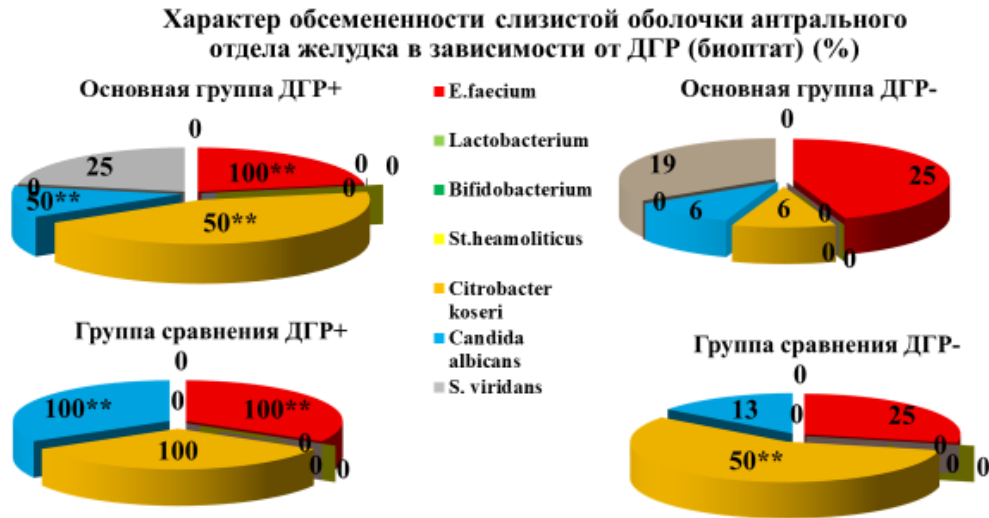


Рисунок 14 – Характер обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка в зависимости от ДГР (биоптат), (%), * $p < 0,05$ между группами, ** $p < 0,05$ внутри групп

Полученные данные указывают на дисбаланс микробного пейзажа желудка и его тесную взаимосвязь, как с хеликобактерной инфекцией, так и с наличием ДГР. Отмечается изменение состава желудочной микрофлоры у детей с ожирением за счет повышения фекальной микробиоты на поверхности СО желудка, обусловленное высокой частотой ДГР

ВЫВОДЫ

1. Моторно-эвакуаторные нарушения ВО ЖКТ у детей с ожирением регистрируются в 1,5 раза чаще (63% и 43%) и проявляются преимущественно в виде ДГР. У детей с ожирением ДГР регистрируется достоверно чаще независимо от возраста и пола (38% и 11%, $p < 0,05$), тогда как ГЭР – чаще у детей старшего возраста (12–17 лет), причём у мальчиков чаще, чем у девочек (12% и 2%). С увеличением степени ожирения количество моторно-эвакуаторных нарушений увеличивается.

2. В эндоскопической картине у детей с ожирением преобладают изолированные поражения желудка и 12-перстной кишки, а морфологические признаки хронического гастрита характеризуются более высокой частотой регистрации низкой степени активности, тогда как у детей с нормальной массой тела – высокой. При этом степень активности воспалительного процесса не зависит от степени ожирения и длительности заболевания.

3. Хеликобактериоз у детей с ожирением независимо от возраста и пола выявляется в 1,5 раза чаще, чем у детей с нормальной массой тела, при этом чаще регистрируется невысокая, 1 степень обсемененности *H. pylori* и реже – высокая (3 степень). С увеличением степени ожирения частота обсемененности СО антрального отдела желудка *Hp* увеличивается с 42% при I степени до 70% при IV степени ожирения.

4. У детей с ожирением независимо от обсемененности *H. pylori* достоверно чаще, чем у детей с нормальной массой тела, отмечается рост фекальной микробиоты, грибов рода *Candida* и снижение индигенной микрофлоры (*Lactobacterium* и *Bifidobacterium*); у *Hp*-позитивных детей выявлен достоверно более высокий рост *E. Faecium*, *S. viridans* и *Streptococcus faecalis* на фоне более выраженного снижения высева *Lactobacterium* и *Bifidobacterium*.

5. При наличии признаков ДГР у детей с ожирением достоверное снижение высева индигенной микрофлоры (*Lactobacterium* и *Bifidobacterium*); исключительно при ДГР высевались *Streptococcus faecalis* и *Enterobacter cloacae* – одни из основных представителей фекальной микробиоты.

6. Показано преимущество аппликационного способа забора биологического материала, позволяющего получить более информативный и разнообразный видовой состав микробиоты желудка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработаны устройство – эндоскопический зонд для забора и оценки пристеночного микробиологического спектра в желудке и способ взятия биологического материала, позволяющие наиболее удобным и менее травматичным способом производить забор биологического материала из органов ЖКТ с целью определения качественного и количественного состава микрофлоры, для оценки дисбиотических нарушений с последующей их коррекцией.

2. Использование аппликационного способа забора биологического материала позволяет получить более информативный и разнообразный видовой состав микробиоты желудочно-кишечного тракта.

3. В связи с установленной высокой частотой воспалительных и моторно-эвакуаторных нарушений ВО ЖКТ и обсемененности *H. pylori* всем детям с ожирением в алгоритм комплексного диагностического обследования целесообразно включить ЭГДС с диагностическими тестами на *H. pylori*.

4. Для оптимизации диагностического и лечебного процессов при ожирении у детей необходим междисциплинарный подход с вовлечением в совместную деятельность гастроэнтерологов и врачей-эндоскопистов.

5. С учетом выявленного характера дисбиотических нарушений рекомендуется в комплекс лечебно-диагностических мероприятий у детей с ожирением включать использование новых эндоскопических методик для исследования микробиоценоза желудка и мероприятий по восстановлению микробного пейзажа ЖКТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Терещенко, С.Г. Поражения слизистой оболочки верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей с ожирением / С.Г. Терещенко, Т.А. Бокова, Н.И. Урсова, **А.С. Кошурникова** // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Прил. № 38. – Т. XXI, № 5. - С. 23. 1/0,25 с. ИФ – 1,248
2. **Бокова, Т.А. Морфофункциональное состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с ожирением / Т.А. Бокова, А.С. Кошурникова, Н.А. Корсакова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 1. – С.13-16. 4/1,3с. ИФ – 0,240**
3. Бокова, Т.А. Состояние органов пищеварения у детей с метаболическим синдромом: актуальные вопросы диагностики и лечения. Учебное пособие / Т.А. Бокова, Н.И. Урсова, **А.С. Кошурникова**, Е.В. Лукина. – М.: МОНИКИ, 2015. – 27 с.
4. **Бокова, Т.А. Морфофункциональное состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с метаболическим синдромом / Т.А. Бокова, А.С. Кошурникова, С.Г. Терещенко // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 42. – С. 46-50. 5/1,6 с. ИФ – 0,544**
5. Эндоскопический диагностический зонд: патент РФ на изобретение №: 2578381 / С.Г. Терещенко, Т.А. Бокова, А.С. Кошурникова, Е.В. Русанова, Л.Г. Лапаева; зарегистрировано 25.02.2016 (19) RU(11) № 2578381С1; заявка: 20151123557/14, 06.04.2015; опубликовано: 27.03.2016; бюл. № 9.
6. Бокова, Т.А. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки и микробиоценоз желудка у детей с ожирением / Т.А. Бокова, **А.С. Кошурникова**, С.Г. Терещенко // Материалы 8-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2016». – Санкт-Петербург, 2016. – № 1-2. – С. 17.
7. **Кошурникова, А.С. Роль микробиоты верхних отделов пищеварительного тракта в генезе гормонально-метаболических расстройств / А.С. Кошурникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 125(1). – С. 91-94; 4/1с. ИФ – 0,208**
8. **Бокова, Т.А. Микробиоценоз верхних отделов желудочно-кишечного тракта и его роль в формировании ожирения у детей / Т.А. Бокова, А.С. Кошурникова // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 44(6). – С. 770-774; 4/2с. ИФ – 0,404**
9. Бокова, Т.А. Особенности морфофункционального состояния и микробиоценоза желудка у детей с ожирением / Т.А. Бокова, **А.С. Кошурникова**, С.Г. Терещенко // Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской хирургии. – Краснодар, 2016. – С. 141-146.
10. **Кошурникова, А.С. Ожирение и метаболический синдром: вопросы диагностики, профилактики и лечения / А.С. Кошурникова, Е.В. Лукина // Лечащий врач. – 2017. – № 10. – С. 23. 4/2с. ИФ – 0,540**

11. Способ забора биологической жидкости из полого органа : патент РФ на изобретение №: 2647782 / С.Г. Терещенко, А.С. Кошурникова, Т.А. Бокова, Л.Г. Лапаева, Е.В. Русанова; зарегистрировано 19.03.2018 (19) RU(11) №2647782 С2; заявка: 2016130358, 25.07.2016; опубликовано: 19.03.2018; бюл. № 8.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВО ЖКТ – верхние отделы желудочно-кишечного тракта

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

МО - микроорганизмы

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НК – недостаточность кардии

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

СД - сахарный диабет

СО – слизистая оболочка

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ХГ – хронический гастрит

Нр – *Helicobacter pylori*