

*На правах рукописи*



**Замятина Юлия Евгеньевна**

**Состояние слизистой оболочки пищевода у детей с коморбидной патологией:  
НР-ассоциированным хроническим гастритом и атопическим дерматитом**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

3.1.21. Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинский наук, профессор

**Новикова Валерия Павловна**

доктор медицинский наук, профессор

**Мельникова Ирина Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Денисов Михаил Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Институт медицины и медицинских технологий, кафедра акушерства и гинекологии, профессор кафедры

**Морозов Сергей Владимирович** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.П. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «16» марта 2026 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Коморбидность заболеваний верхних отделов ЖКТ и атопического дерматита (АтД) находится в фокусе внимания различных специалистов: аллергологов, гастроэнтерологов, дерматологов. В качестве единого патогенетического механизма развития этой коморбидности выступает нарушение целостности эпителиального барьера ЖКТ для бактерий, аллергенов и токсических агентов. Оно приводит как к локальному воспалению слизистых оболочек (СО) ЖКТ, так и к вторичному поражению аллергической природы органов пищеварения и других органов и систем и нарушению нутритивного статуса (Бельмер С.В., 2019).

Первый эпителиальный барьер ЖКТ, раньше всех контактирующий с поступающими в ЖКТ аллергенами, — это СО пищевода (Маев И.В. и соавт., 2024; Ивашкин В.Т. и соавт., 2025), поэтому коморбидность эзофагитов и аллергических заболеваний является актуальной проблемой.

Хронический гастрит (ХГ) является самым распространенным заболеванием пищеварительного тракта у детей. По данным эндоскопического и морфологического исследований, ХГ в 15–17% случаев сочетается с эзофагитом (Маев И.В. и соавт., 2022). Частота *Helicobacter pylori* (HP) ассоциированного гастрита среди детского населения, по разным данным, достигает 5–38% (Бельмер С.В. и соавт., 2024; Уджуху В.Ю. и соавт., 2024).

Наиболее освещена в педиатрической литературе проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей (Морозов С.В. и соавт., 2015; Маев И.В. и соавт., 2022), однако частота и выраженность ГЭРБ у пациентов с АтД и ХГ изучена недостаточно.

Ранее практически все хронические эзофагиты (ХЭ) у детей рассматривались как следствие патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР); сегодня обсуждается патогенетическая роль *Helicobacter pylori* в развитии ХЭ, однако имеющиеся данные противоречивы (Gurova М.М. и соавт., 2019; Cellini L. и соавт., 2001). Данные морфологического исследования пищевода у детей во всех трех отделах при эзофагите (за исключением эозинофильного) в доступной литературе отсутствуют.

Обсуждается развитие эозинофильного и нейропептидного воспаления СО пищевода на всем его протяжении.

Многочисленные исследования показали, что при ЭоЭ около 45% больных имеют отягощенную наследственность по атопическим заболеваниям, в том числе по АтД (Ryu S. и соавт., 2020).

Основным методом диагностики ЭоЭ является морфологическое исследование биоптатов из верхней, средней и нижней трети пищевода (Ивашкин В.Т. и соавт., 2018). Однако для диагностики других форм эзофагита чаще всего используется только

эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС), что затрудняет постановку диагноза как ХЭ, так и ЭоЭ, поскольку нормальная эндоскопическая картина при ЭоЭ встречается у трети пациентов.

Несмотря на увеличивающуюся частоту ХЭ, неинвазивная диагностика рефлюкс-эзофагита у детей с хроническим НР-ассоциированным гастритом в сочетании с АтД до сих пор не разработана.

### **Степень разработанности темы исследования**

Заболевания пищевода у больных с атопией и ХГ на сегодняшний день остаются в фокусе внимания педиатров, аллергологов, детских гастроэнтерологов и эндоскопистов, однако вопросы распространенности, этиологии, патогенеза и диагностики патологических изменений пищевода при коморбидных АтД и НР+ХГ в детском возрасте до конца не изучены. Крайне мало работ, посвященных оценке морфологической картины различных отделов пищевода у детей как в норме, так и при патологии. Таким образом, исследования, направленные на изучение частоты и выраженности изменений пищевода при АтД и НР+ХГ, определение особенностей анамнеза, клинических проявлений, лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследования у пациентов с сочетанной патологией, представляются актуальными и позволят практикующим специалистам четко разграничивать клинические проявления данных заболеваний, а также определиться с алгоритмом дообследования, в результате чего уменьшится риск ошибочной диагностики и задержки начала адекватного лечения.

### **Цель и задачи исследования**

На основании изучения клинико-лабораторных и морфологических особенностей слизистой оболочки пищевода у детей с хроническим *Helicobacter pylori* ассоциированным гастритом в сочетании с атопическим дерматитом, оптимизировать диагностику эзофагита при коморбидной патологии.

1. Описать клинико-anamnestические особенности детей с НР-ассоциированным гастритом и АтД.
2. Оценить физическое развитие и нутритивный статус детей с НР-ассоциированным гастритом и АтД.
3. Выявить частоту и особенности поражения пищевода у детей с сочетанной патологией (хронический НР-ассоциированный гастрит и АтД).
4. Изучить патогенетические механизмы развития воспаления СО пищевода при сочетанной патологии: АтД и поражения верхних отделов ЖКТ.
5. Разработать вероятностный неинвазивный метод диагностики рефлюкс-эзофагита у детей с хроническим НР-ассоциированным гастритом в сочетании с АтД.

### **Научная новизна**

1. Впервые у детей с хроническим НР-ассоциированным гастритом и АтД проведено морфологическое изучение слизистой оболочки пищевода в верхней, средней и нижней третях. Выявлены признаки хронического эзофагита на всем протяжении пищевода, независимо от наличия или отсутствия АтД. Выявлены более выраженные признаки воспаления в нижних отделах пищевода, что связано с наличием рефлюкс-эзофагита.

2. Впервые показано, что функциональное состояние желудка, оцененное с помощью гастропанели «Биохит» у пациентов с АтД и хроническим НР-ассоциированным гастритом и у пациентов только с хроническим НР-ассоциированным гастритом, не имеет различий.

3. Впервые проведена оценка цитокинового и нейропептидного статусов у детей с АтД и хроническим НР-ассоциированным гастритом и показано, что у детей данной группы при повышении общего иммуноглобулина Е уровень интерлейкинов 5 и 13 значимо ниже, чем в группе сравнения; при этом различий в уровнях нейропептида Y и субстанции P в изучаемых группах не выявлено.

4. Впервые у детей с АтД и хроническим НР-ассоциированным гастритом проведено изучение компонентного состава тела (биоимпедансометрия) и показано увеличение содержания жировой активной клеточной и безжировой массы у пациентов данной группы в сравнении с пациентами только с хроническим НР-ассоциированным гастритом.

5. Впервые у детей с хроническим НР-ассоциированным гастритом и АтД определен уровень зонулина в кале и выявлено его повышение при наличии пищевой аллергии у пациентов.

6. Впервые разработан вероятностный неинвазивный способ диагностики рефлюкс-эзофагита у детей с хроническим НР-ассоциированным гастритом в сочетании с АтД.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость полученных результатов диссертационной работы заключается в углубленном изучении взаимосвязи АтД и патологии верхних отделов ЖКТ.

Доказано, что для пациентов с АтД и НР+ХГ наиболее характерно наличие изжоги (типичного симптома ГЭРБ), горечи во рту при отсутствии типичного и выраженного болевого синдрома (частое отсутствие жалоб на боли в животе, реже — боли в околопупочной области и по всему животу, реже — абдоминальные боли натошак, купирующиеся приемом пищи).

Нутритивный статус детей с АтД и НР+ХГ отличается более высоким содержанием жировой ткани, активно-клеточной и безжировой ткани при одинаковом физическом развитии детей.

НР+ХГ у пациентов с АтД имеет эндоскопические и морфологические особенности и чаще сопровождается ГЭР при одинаковой обсемененности НР СО антрального отдела желудка у них и у больных только с НР-ассоциированным ХГ.

Морфологические изменения в СО пищевода присутствуют как в группе пациентов с АтД и НР+ХГ, так в группе пациентов НР+ХГ на всем протяжении пищевода, что связано с нейропептидным воспалением; однако в группе пациентов с АтД и НР+ХГ воспаление более выражено в нижних отделах, что связано с наличием гастроэзофагеального рефлюкса.

Разработан вероятностный неинвазивный метод диагностики рефлюкс-эзофагита у детей с АтД. Каждый фактор риска (женский пол, жалобы на горечь во рту, изжогу, боли в животе, повышенная жировая масса по данным биоимпедансометрии и повышенный уровень зонулина в кале) оценивается в 1 балл; сумма баллов 5 и более свидетельствует о наличии рефлюкс-эзофагита с вероятностью 94,1%.

### **Методология и методы исследования**

Методология диссертационной работы построена на основе изучения и обобщения данных отечественной и зарубежной литературы о взаимосвязи АтД и заболеваний верхних отделов ЖКТ.

Исследование проведено в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными этическими нормами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000), одобрено Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; протокол № 51/01 от 27.02.2025). Законные представители педиатрических пациентов давали информированное согласие на участие в исследовании. Тип исследования — одномоментное, наблюдательное клиническое исследование по типу «случай — контроль».

Применены анамнестический, клинический, лабораторный, инструментальный и морфологический методы исследования.

Иммуноферментный анализ сыворотки крови на эозинофильный катионный белок (eosinophil cationic protein, ECP), эозинофильный нейротоксин (eosinophil-derived neurotoxin, EDN), интерлейкин-4 (ИЛ), ИЛ-5, ИЛ-13, нейропептид Y (neuropeptide Y, NPY), субстанцию P (substance P, SP), гастропанель «Биохит» и тест на проницаемость кишечника — определение зонулина в стуле — проведены в лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ совместно с канд. мед. наук Гуриной О.П., старшими лаборантами Блиновым А.Е., Варламовой О.Н.

Визуализирующие методы исследования: ультразвуковое исследование, ЭГДС, биоимпедансометрия — проведены на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей» (СПбГБУЗ ДКДЦ) при детской городской поликлинике № 44.

Морфологическое исследование биоптатов антрального отдела желудка — на кафедре патологической анатомии СПбГПМУ совместно с канд. мед. наук Калининой Е.Ю.

Морфологическое исследование биоптатов СО верхней, средней и нижней трети пищевода проведено на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России совместно с аспирантом Невской Е.В.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Пациенты с хроническим НР-ассоциированным гастритом, независимо от наличия или отсутствия АтД, имеют поражение пищевода на всем его протяжении, что взаимосвязано с уровнем нейропептидов и может свидетельствовать о наличии так называемого нейропептидного воспаления в слизистой оболочке пищевода. В то же время пациенты с хроническим НР-ассоциированным гастритом в сочетании с АтД чаще, чем пациенты только с хроническим НР-ассоциированным гастритом, имеют рефлюкс-эзофагит.

2. Из всех известных факторов риска развития рефлюкс-эзофагита (высокая кислотообразующая функция желудка, секреция гастрина, регуляторное действие нейропептидов, повышение внутрибрюшного давления, особенности соединительной ткани нижнего отдела пищевода) нами выявлены только два значимых фактора — повышение количества жировой ткани в организме и наличие дисплазии соединительной ткани у пациентов с НР-ассоциированным гастритом в сочетании с АтД. Разработан вероятностный неинвазивный метод диагностики рефлюкс-эзофагита у детей с хроническим НР-ассоциированным гастритом в сочетании с АтД. Каждый фактор риска (женский пол, жалобы на горечь во рту, изжогу, боли в животе, повышенная жировая масса по данным биоимпедансометрии и повышенный уровень зонулина в кале) оценивается в 1 балл; сумма баллов 5 и более свидетельствует о наличии рефлюкс-эзофагита с вероятностью 94,1%.

3. Эзофагит у детей с хроническим НР-ассоциированным гастритом и АтД не имеет отчетливого клинического паттерна при значимых морфологических изменениях слизистой оболочки пищевода на всем его протяжении.

4. Пищевая аллергия у детей с АтД и хроническим НР-ассоциированным гастритом сопровождается нарушением проницаемости кишечника.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей: 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (пункты: 4 — состояние органов пищеварения при

других заболеваниях; 6 — диагностические методики при заболеваниях органов пищеварения; 8 — заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки); 3.1.21. Педиатрия (пункты: 1 — состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни; 3 — оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения-диагностики, профилактики, лечения, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями; 7 — разработка методов и систем мониторинга, анализа, цифровизации процессов прогнозирования/моделирования изменений состояния здоровья детей с использованием искусственного интеллекта и нейросетей).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается репрезентативным количеством педиатрических пациентов с АТД в сочетании с хроническим НР-ассоциированным гастритом. В работе использованы известные и современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Применены современные методы статистической обработки результатов исследования.

Основные положения диссертационной работы доложены на European Academy of Paediatrics (EAP 2017). Congress and MasterCourse (14 октября 2017 г., Любляна, Словения); 20-м Юбилейном Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург — Гастро-2018» (16 мая 2018 г., Санкт-Петербург); 91-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения — 2018» (25 апреля 2018 г., Санкт-Петербург); 94-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения — 2021» (29 апреля 2021 г., Санкт-Петербург); 95-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения — 2022» (28 апреля 2022 г., Санкт-Петербург); заседания кафедры педиатрии и детской кардиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова» (27 апреля 2022 г.); XXI научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы педиатрии „Педиатрия и неонатология двух столиц“» (19–20 октября 2023 г., Санкт-Петербург); VI Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости» (26–27 октября 2023 г., Санкт-Петербург); XXXI Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (12–14 марта 2024 г., Москва, online); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Пищевая непереносимость. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии» (11 апреля 2024 г., Санкт-Петербург); «XI Беляевских чтениях: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике заболеваний у детей» (23 мая 2024 г., Тверь); VII Российском гастроэнтерологическом

конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости» (24–25 октября 2024 г., Санкт-Петербург).

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно изучил и провел анализ отечественных и зарубежных источников литературы; обосновал цель и задачи, а также разработал дизайн исследования; сформировал две группы пациентов и провел им обследование; работал с медицинской документацией (карты амбулаторного и стационарного больного); под руководством и при личном участии автора выполнены лабораторные исследования, проведены математико-статистическая обработка материалов и анализ результатов исследования; написаны главы, заключение, основные положения и выводы диссертационного исследования; написаны статьи; составлена презентация.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационной работы опубликовано 8 научных работ, научных работ, в том числе 1 работа в международной базе данных Scopus, 1 статья, включенная в базу RSCI, 1 в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, оформлено 1 свидетельство о регистрации базы данных, 4 иных публикации.

### **Структура и объем диссертации**

Текст диссертации изложен на 151 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, в том числе трех глав с описанием результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Работа иллюстрирована 48 таблицами и 22 рисунками. Список литературы состоит из 272 источников, из которых 139 отечественных и 133 зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины в дизайне исследования по типу «случай — контроль». Сбор материалов для диссертационного исследования проводился на кафедре пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (зав. кафедрой — д.м.н., профессор В.П. Новикова), на ее клинической базе — соматическом и аллергологическом отделениях дневного стационара Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская поликлиника № 44» Минздрава России (главный врач — М.Ю. Семейкин).

### Общая характеристика пациентов

В исследование были включены 90 детей в возрасте от 8 до 17 лет. Группу 1 (основная группа) составили 60 детей, страдающих АтД в сочетании с НР+ХГ, группу 2 (группа сравнения) — 30 детей только с НР+ХГ. Средний возраст в обеих группах был одинаковым — 13,8 (95% ДИ 13,2–14,4) и 13,0 (95% ДИ 12,1–14,0). Значимой разницы по полу в исследованных группах не отмечалось.

Отбор пациентов для исследования осуществлялся методом случайной простой выборки при подтверждении диагноза «хронический гастрит» согласно результатам гистоморфологического исследования и установлении положительного НР-статуса с помощью гистологического метода и Хелпил-теста. Атопический дерматит диагностировался согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов, аллергологов и педиатров (2024). Клиническая оценка АтД проводилась по шкале SCORAD, легкое течение (0–20 баллов) имели 9 (15%) пациентов, поражение средней степени тяжести (20–40 баллов) — 51 (85%) пациент (среднее значение  $23,49 \pm 1,24$ ); пациентов с тяжелой степенью тяжести АтД в данном исследовании не было.

Критерии для включения в исследование: возраст пациентов от 8 до 17 лет; морфологически подтвержденный диагноз «хронический гастрит»; определенный НР положительный статус; подтвержденный диагноз «атопический дерматит»; отсутствие сопутствующих хронических неспецифических заболеваний легких, хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, язвенной болезни желудка и опухолей желудка, воспалительных заболеваний кишечника, других острых и хронических заболеваний кожи; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерия исключения: возраст пациентов менее 8 лет; отсутствие морфологического подтверждения диагноза «хронический гастрит»; неопределенный или отрицательный НР-статус; установленные диагнозы муковисцидоза, хронических неспецифических заболеваний легких, хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, язвенной болезни желудка и опухолей желудка, воспалительных заболеваний кишечника, других острых и хронических заболеваний кожи; применение антисекреторной терапии во время проведения исследования; отказ пациента или его законных представителей от исследования.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Согласно протоколу исследования, всем пациентам проводили следующий комплекс общеклинических диагностических методов: клиничко-анамнестическое обследование по общепринятой методике; анкетирование по оригинальной анкете для выявления пищеводных и внепищеводных симптомов ГЭРБ; антропометрию с оценкой физического развития с помощью

компьютерного программного обеспечения WHO Antro и WHO Antro Plus (2007) на основе нормативов Всемирной организации здравоохранения; рутинные лабораторные методы исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови на протеинограмму, амилазу и билирубин, глюкозу крови, щелочную фосфатазу, общий анализ мочи, копрограмму, исследование кала на простейшие и глистную инвазию, оценку стула по Бристольской шкале); биоимпедансометрию; гастроэнтерологические методы исследования: ЭГДС с хромогастроскопией (ХГС), верификацию хеликобактерной инфекции различными способами (экспресс — Хелпил-тест, микроскопический — гистологическое выявление палочковых форм НР); морфологическое исследование биоптатов СО верхней, средней и нижней трети пищевода, антрального отдела желудка; иммуноферментный анализ сыворотки крови на общий IgE, эозинофильный катионный белок (ECP), эозинофильный нейротоксин (EDN), ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, нейропептид Y, субстанцию P (SP), гастропанель «Биохит»; тест на проницаемость кишечника — определение уровня зонулина в стуле методом иммуноферментного анализа.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистический анализ был проведен с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v23. Предварительный анализ включал расчет описательных статистик таких, как средневывборочные значения, границы 95% доверительных интервалов (ДИ), медианы, среднеквадратические отклонения, верхний и нижний квартили. Качественные данные

представлены в виде таблиц сопряженности. Для анализа таблиц сопряженности использованы точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат Пирсона. Исходя из результатов проверки количественных данных на нормальность (критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова) и на однородность дисперсий (критерий Ливиня), были выбраны критерии для сравнения средних в выборках. Использовались t-критерий Стьюдента для независимых выборок и непараметрический критерий Манна–Уитни. Для описания тесноты связи между показателями рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона и его значимость, и коэффициент ранговой корреляции Спирмена, а также их значимость. Уровень значимости во всех исследованиях принят за 0,05. Оформление статистических данных представлено согласно руководству по описанию медицинской статистики Т.А. Ланга (2016) для авторов, редакторов и рецензентов.

### **Результаты собственных исследований**

В структуре жалоб у детей основной группы преобладали жалобы на изжогу (26,7% и 3,3%,  $p < 0,05$ ), горечь во рту (15% и 0%,  $p < 0,05$ ), заболевания СО полости рта (61,7% и 6,7%,  $p < 0,01$ ), поражение эмали (65% и 40%,  $p < 0,05$ ). Значимо реже у пациентов с АтД и НР+ХГ отмечались жалобы на снижение аппетита (1,7% и 26,7%,  $p < 0,01$ ), рвоту (0,0% и 16,7%,  $p < 0,01$ ) и тошноту (3,3% и 40,0%,  $p < 0,01$ ).

Жалобы на неустойчивый стул значимо реже встречались у пациентов с АтД и НР+ХГ, чем у детей с НР+ХГ (3,3% и 23,3%,  $p < 0,01$ ).

В то же время выявлены значимые различия в абдоминальном болевом синдроме: дети с АтД и НР+ХГ значимо реже предъявляли жалобы на боли в животе (50,0% и 16,7%,  $p < 0,01$ ); реже имели боли в околопупочной области (15,0% и 43,3%,  $p < 0,05$ ) или по всей поверхности живота (0% и 10%,  $p < 0,05$ ); реже отмечались абдоминальные боли натошак (10,0% и 36,7%,  $p < 0,01$ ), купирующиеся приемом пищи (10,0% и 36,7%,  $p < 0,01$ ).

Только в группе детей с АтД и НР+ХГ отмечались такие жалобы, как выраженная сухость кожи (100%), сыпь на коже (100%), кожный зуд (33,3%);  $p < 0,01$ .

Дети с АтД и НР+ХГ имели значимо более высокую частоту сопутствующей аллергической патологии (аллергический ринит (58,3% и 16,7%,  $p < 0,01$ ) и конъюнктивит (26,7% и 0,0%,  $p < 0,01$ )) и дисплазию соединительной ткани (28,3 и 16,6%,  $p < 0,05$ ).

Оценка раннего анамнеза в обследованных группах выявила следующие различия: дети с АтД и НР+ХГ значимо чаще находились на искусственном вскармливании (26,7% и 10,0%,  $p < 0,05$ ), чаще имели кожные (8,3% и 0,0%,  $p < 0,05$ ) проявления аллергии на первом году жизни.

Дефицитные состояния на первом году жизни встречались в обеих группах, но анемия значимо реже встречалась в группе АтД и НР+ХГ (3,3% и 20,0%,  $p < 0,01$ ), по частоте рахита значимых различий не получено (10,0% и 3,3%,  $p > 0,05$ ).

Анализ наследственной отягощенности по заболеваниям верхних отделов ЖКТ не выявил значимых различий в изучаемых группах (65% и 60%,  $p > 0,05$ ). В то же время значимо чаще встречалась отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям по линии матери у детей с АтД и НР+ХГ в отличие от детей с НР+ХГ (36,7% и 13,3%,  $p < 0,05$ ). Из аллергических заболеваний у матерей детей с АтД и НР+ХГ чаще встречался аллергический ринит (13,3% и 0,0%,  $p < 0,05$ ) и АтД (25% и 10%,  $p < 0,05$ ), а по линии отца — только АтД (18,3 и 6,7%,  $p < 0,05$ ). Атопическая наследственность по двум линиям сразу встречалась у детей основной группы в 8,3% случаев.

Показатели физического развития (рост 167 [131; 192] и 164 [133; 189],  $p > 0,05$ ), масса тела (59,1 [23,2; 83,8] и 57,3 [25,8; 83,1],  $p > 0,05$ ), ИМТ (20,3 [13,7; 27,7] и 19,8 [12,6; 24,4],  $p > 0,05$ ) у детей с сочетанной патологией не отличаются от группы детей с НР+ХГ, однако компонентный состав тела имеет значимые различия. У пациентов с АтД и НР+ХГ значимо чаще встречается повышенный объем жировой (12,3 [3,48; 29,3] и 4,96 [2,86; 9,76],  $p < 0,05$ ), активной клеточной (24,6 [13,8; 30,2] и 19,5 [12,7; 23,0],  $p < 0,01$ ) и безжировой (37,5 [21,0; 45,8] и 29,6 [19,4; 35,1],  $p = 0,086$ ) массы тела.

Объективный осмотр позволил выявить у детей следующие симптомы. Дети из группы АтД и НР+ХГ в 100 % случаев имели сухость кожи, значимо чаще встречался гипергидроз ладоней и стоп (16,7% и 0,0%,  $p < 0,05$ ). При оценке слизистых оболочек выявлено, что у детей с АтД и НР+ХГ значимо чаще встречались проявления сухости и трещин на губах (16,7% и 0,0%,  $p < 0,05$ ) и гипертрофия небных миндалин (38,3% и 20,0%,  $p < 0,05$ ). Обложенность языка налетом (20,0% и 26,6%,  $p > 0,05$ ), галитоз (81,7% и 70,0%,  $p > 0,05$ ) и дистрофия ногтей (38,3% и 40,0%,  $p > 0,05$ ) одинаково часто встречались в обеих группах.

У детей с АтД и НР+ХГ при пальпации живота значимо чаще отмечалось отсутствие болезненности (45,0% и 16,7%,  $p < 0,05$ ), значимо реже — болезненность в пилородуоденальной зоне (15% и 60%,  $p < 0,05$ ).

Лабораторные методы исследования: специфический IgE к пищевым аллергенам в основной группе показал сенсibilизацию к белку коровьего молока у 19 (31,7%), рыбе — у 28 (46,7%), белку куриного яйца — у 25 (41,7%), курице — у 11 (18,3%) пациентов.

Анализ уровней цитокинов показал, что в группе пациентов АтД и НР+ХГ содержание ИЛ-5 (15,55 (10,74–20,22) и 21,84 (16,04–60,80),  $p = 0,006$ ) и ИЛ-13 (1,00 (0,75–2,58) и 3,41 (1,83–5,79),  $p = 0,007$ ) было значимо ниже, чем в группе сравнения. Наши результаты противоречат проведенным ранее исследованиям, показавшим повышение уровня этих цитокинов в коже и в сыворотке крови (Дымчикова В.Б., Галсанова С.Н., 2021; Короткий Н.Г. и соавт., 2016; Jeong С. и соавт., 2003; Dogan Е. и соавт., 2017). Расхождение полученных данных может быть связано с различиями в критериях отбора пациентов (в нашем исследовании только 33,3% пациентов

имели обострение АтД, а остальные — неполную ремиссию или ремиссию), степенью тяжести АтД (в данном исследовании пациенты с легкой (15%) и средней степенью тяжести (85%)) и использованием разных реактивов. Уровень ИЛ-4 (1,17 (0,79–1,61) и 0,59 (0,20–2,16),  $p = 0,145$ ) в исследуемых группах различий не имеет.

Нами изучены маркеры эозинофильного и нейропептидного воспаления у больных обеих групп: различий в уровнях ЕСР, EDN, NPY, субстанции Р в изучаемых группах не выявлено.

Неморфологическая оценка состояния СО желудка с помощью гастропанели «Биохит» в исследованных группах не выявила различий в уровне пепсиногена 1, пепсиногена 2, гастрин-17 и в уровне антител к НР. У всех пациентов выявлен высокий уровень антител к НР, что подтверждает наличие НР-инфекции, подтвержденной Хелпил-тестом и морфологически. Выявить атрофические изменения в СО желудка не удалось, все данные указывают на активную нелеченую инфекцию НР, что подтверждает хронический неатрофический НР-ассоциированный гастрит у 100% обследуемых пациентов в обеих группах.

Анализ взаимосвязи уровня цитокинов, маркеров эозинофильного и нейропептидного воспаления с уровнями общего IgE и гастрин-17 у обследуемых пациентов показал положительную корреляционную связь ИЛ-4 с ИЛ-5 ( $r = 0,359$ ,  $p = 0,006$ ), с субстанцией Р ( $r = 0,342$ ,  $p = 0,009$ ) и с уровнем гастрин-17 ( $r = 0,291$ ,  $p = 0,038$ ); положительную взаимосвязь субстанции Р и нейропептида Y ( $r = 0,266$ ,  $p = 0,045$ ).

Среднее содержание зонулина в стуле детей обеих обследованных групп не имело значимых различий (99,9 нг/мл (77,3; 133,0) и 73,5 нг/мл (51,8; 99,6),  $p > 0,05$ ); однако дети с АтД и НР+ХГ чаще имели повышенный (53,8% и 25,0%,  $p < 0,05$ ) и высокий (26,9% и 0,0%,  $p < 0,01$ ) уровни зонулина в стуле, что свидетельствует о повышенной проницаемости кишечника у детей этой группы.

Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем зонулина в кале и наличием пищевой аллергии у детей с АтД и НР+ХГ ( $r = 0,399$ ,  $p < 0,05$ ). Полученные данные подтверждают роль повышенной проницаемости СО кишечника, способствующей проникновению аллергенов в кровь, в генезе АтД.

Эндоскопическая характеристика желудка у обследованных детей представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Эндоскопические особенности желудка и двенадцатиперстной кишки у обследованных детей (абсолютное число/%)

	АтД и НР+ ХГ (n = 60)	НР+ХГ (n = 30)	p, точный критерий Фишера
Рефлюкс-эзофагит	26 (43,3%)	3 (10,0%)	0,033
Очаговая эритематозная гастропатия	51 (85,0%)	30 (100%)	0,155

Продолжение Таблицы 1

Диффузная эритематозная гастропатия	9 (15,0%)	0 (0,0%)	0,542
Очаговая эритематозная дуоденопатия	60 (100%)	30 (100%)	–
ГЭР по данным ХГС	20 (33,3%)	0 (0,0%)	0,020
Дуоденогастральный рефлюкс	48 (80,0%)	20 (66,7%)	0,458

Как следует из Таблицы 1, наиболее часто у обследованных детей эндоскопически диагностировались очаговая эритематозная гастропатия (85% и 100%,  $p=0,155$ ) и очаговая эритематозная дуоденопатия (100% и 100%,  $p>0,05$ ); различий в обследованных группах не получено. В то же время дети с АтД и НР+ХГ чаще имели поверхностный рефлюкс-эзофагит и ГЭР по данным ХГС. Частота рефлюкс-эзофагитов в обеих группах была выше, чем выявляемая ГЭР по данным ХГС. Мы объясняем это тем, что в обеих группах была высокая частота дуоденогастрального рефлюкса, и в связи с этим рефлюксат, поступающий в пищевод, мог иметь не только кислый рН, но и щелочной, что затрудняет трактовку результатов ХГС. Щелочной рефлюкс с помощью ХГС выявить не удастся.

Морфологическая оценка СО антрального отдела желудка проведена у всех пациентов. Хронический НР-ассоциированный гастрит без кишечной метаплазии диагностирован при гистологическом обследовании у всех детей.

Клеточный состав инфильтрата при воспалении СО антрального отдела желудка у обследованных детей: в обеих группах одинаково часто встречалась лимфоцитарная инфильтрация умеренной (63,3% и 53,3%,  $p>0,060$ ) и выраженной (30,0% и 23,3%,  $p=0,060$ ) степени и нейтрофильная инфильтрация легкой (23,3% и 26,7%,  $p=0,917$ ) степени. Инфильтрация плазматическими клетками значимо чаще встречалась в группе детей с АтД и НР+ХГ, чем в группе сравнения (100,0% и 76,7%,  $p=0,039$ ).

Воспалительный процесс также характеризовался нарушением микроциркуляции (отек, микротромбозы, кровоизлияния), при этом отек (100% и 70%,  $p<0,01$ ) и микрокровоизлияния (100,0% и 66,7%,  $p<0,01$ ) значимо чаще встречались в основной группе детей.

У детей с АтД и НР+ХГ значимо чаще встречается фовеолярная гиперплазия СО антрального отдела желудка (93,3% и 70,0%,  $p=0,051$ ).

Степень обсемененности НР СО антрального отдела желудка у обследуемых группах не имела значимых различий ( $p=0,915$ ).

Таким образом, НГ+ХГ у пациентов с АтД имеет морфологические особенности (более выраженная фовеолярная гиперплазия) и чаще сопровождается ГЭР при одинаковой обсемененности НР СО антрального отдела желудка.

Гистологическое исследование СО двенадцатиперстной кишки не проводилось, именно поэтому, несмотря на наличие эндоскопических субъективных признаков хронического дуоденита, в отсутствие морфологического подтверждения мы не выставляли диагноз

хронического гастроуденита обследованным пациентам, ограничившись верифицированным диагнозом ХГ.

При эндоскопическом исследовании у 43,3% детей основной группы и 7,7% ( $p < 0,01$ ) детей группы сравнения была обнаружена гиперемия СО дистального отдела пищевода на расстоянии до 5 см выше кардии, СО отечна, что характерно для рефлюкс-эзофагита.

Степень тяжести рефлюкс-эзофагита, согласно классификации по эндоскопическим признакам по Tutgat (Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., 2006), представлена в Таблице 2, из которой следует, что дети с АтД и НР+ХГ значимо чаще имели рефлюкс-эзофагит 1-й и 2-й степени тяжести. Эрозивных изменений СО пищевода не обнаружено ни в одной из групп.

Таблица 2 – Степень тяжести рефлюкс-эзофагита

Степень тяжести	АтД и НР+ХГ (n = 26)	НР+ХГ (n = 2)	p, точный критерий Фишера
1	23 (88,5%)**	2 (7,7%)	** $p < 0,01$ .
2	3 (11,5%)*	0 (0,0%)	* $p < 0,05$ ;

Морфологическая особенность СО пищевода представлена в Таблице 3.

Таблица 3 — Морфологические особенности СО пищевода

Название	Пищевод	АтД и НР+ХГ (n = 60)	НР+ХГ (n = 30)
Гиперплазия базального слоя	Верхняя треть	37 (61,7%)	16 (61,5%)
	Средняя треть	38 (63,3%)	16 (61,5%)
	Нижняя треть	58 (96,7%)	20 (76,9%)
		$p < 0,05$	$p > 0,05$
Увеличение числа сосочков	Верхняя треть	47 (78,3%)**	8 (30,8%)
	Средняя треть	46 (76,7%)**	8 (30,8%)
	Нижняя треть	56 (93,3%)**	6 (23,1%)
		$p < 0,05$	$p > 0,05$
Удлинение сосочков собственной пластинки	Верхняя треть	37 (62,7%)**	2 (7,7%)
	Средняя треть	36 (60,0%)**	2 (7,7%)
	Нижняя треть	54 (90,0%)**	6 (23,1%)
		$p < 0,05$	$p > 0,05$

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

При оценке морфологической характеристики было выявлено, что увеличение числа сосочков и удлинение сосочков собственной пластинки СО пищевода на всем его протяжении значимо чаще встречались в группе детей с АтД и НР+ХГ. Выраженность признаков значимо чаще встречалась в нижнем отделе пищевода, тогда как разница между верхним и средним отделами не выявлена, что связано с высоким поражением нижнего отдела пищевода кислотной средой желудка. Желудочная метаплазия в нижней трети пищевода встречалась только в основной группе детей, значимых различий не получено (6,7% и 0,0%,  $p > 0,05$ ).

Клеточный состав инфильтрата в СО пищевода обследуемых детей представлен в Таблице 4, из которой следует, что пациенты с АтД и НР+ХГ значимо чаще имели

лимфоцитарную, тучноклеточную и эозинофильную (в поверхностных и глубоких слоях) инфильтрацию, более выраженную в нижних отделах пищевода.

Выраженность этих морфологических изменений, по нашему мнению, связана с наличием гастроэзофагеального рефлюкса.

Таблица 4 – Клеточный состав инфильтрата в СО пищевода обследуемых детей (абсолютное число/%),  $p > 0,05$

Название	Пищевод	АтД и НР+ХГ (n = 60)	НР+ХГ (n = 30)
Наличие лимфоцитарной инфильтрации	Верхняя треть	54 (90,0%)	21 (70,0%)
	Средняя треть	54 (90,0%)	21 (70,0%)
	Нижняя треть	60 (100,0%)*	23 (76,6%)
Наличие тучных клеток	Верхняя треть	54 (90,0%)	18 (60,0%)
	Средняя треть	54 (90,0%)	18 (60,0%)
	Нижняя треть	60 (100,0%)*	20 (76,9%)
Наличие эозинофильной инфильтрации в поверхностных слоях	Верхняя треть	54 (90,0%)	18 (60,0%)
	Средняя треть	48 (80,0%)	21 (70,7%)
	Нижняя треть	60 (100,0%)*	23 (76,6%)
Наличие эозинофильной инфильтрация в глубоких слоях	Верхняя треть	54 (90,0%)	18 (60,0%)
	Средняя треть	54 (90,0%)	23 (76,6%)
	Нижняя треть	60 (100,0%)*	23 (76,6%)

\*  $p < 0,05$ .

При оценке количественного состава инфильтрата на 100 эпителиоцитов была выявлена значимая разница в количестве нейтрофилов и эозинофилов в глубоких слоях СО пищевода у пациентов с АтД и НР+ХГ. Данные представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Количественный состав инфильтрата СО пищевода обследуемых пациентов

Количество клеток на 100 эпителиоцитов	АД и НР+ХГ (n = 60)	НР+ХГ (n = 30)	p
Нейтрофилов	18,00 (14,30–25,00)	12,0 (10,0–18,0)	0,023
Эозинофилов в глубоких слоях	3,00 (2,00–6,00)	2,0 (0,0–2,0)	0,040

Таким образом полученные гистологические данные позволяют диагностировать хронический эзофагит у пациентов НР+ХГ на протяжении всего пищевода, независимо от наличия или отсутствия АтД. Однако у пациентов с АтД и НР+ХГ имеются более выраженные изменения сосочков в виде их удлинения и увеличения числа во всех трех отделах пищевода, что сложно объяснить только наличием рефлюкса, но укладывается в концепцию наличия низко интенсивного воспаления. Клеточный состав инфильтрата (количество эозинофилов менее 15) не позволяет нам диагностировать ЭоЭ ни у одного пациента с АтД. Кроме того, у пациентов с АтД и НР+ХГ имеются более выраженные морфологические изменения в нижних отделах пищевода в виде воспаления, связанные с наличием ГЭР, которые могут трактоваться как рефлюкс-эзофагит.

Учитывая полученные данные, свидетельствующие о низком интенсивном воспалении в СО пищевода на всем его протяжении при хроническом НР-ассоциированном гастрите, для дальнейшего анализа взаимосвязи морфологических признаков с клиническими и лабораторными показателями мы использовали только результаты морфологических изменений среднего отдела пищевода.

Анализ взаимосвязи уровня цитокинов, маркеров эозинофильного и нейропептидного воспаления с клеточным составом инфильтрата в слизистой оболочке пищевода в сравниваемых группах показал положительную взаимосвязь количества эозинофилов в глубоких слоях СО от уровня нейропептида Y ( $r = -0,516$ ,  $p < 0,01$ ) и количества эозинофилов в поверхностных слоях СО от уровня ИЛ-13 ( $r = 0,411$ ,  $p < 0,05$ ) и нейропептида Y ( $r = 0,459$ ,  $p < 0,05$ ) (Таблица 6), отрицательную взаимосвязь количества лимфоцитов от уровня ИЛ-4 ( $r = -0,538$ ,  $p < 0,01$ ) и нейропептида Y ( $r = -0,585$ ,  $p < 0,01$ ), положительную корреляционную взаимосвязь с уровнями ИЛ-13 ( $r = 0,763$ ,  $p < 0,01$ ) и эозинофильного нейротоксина ( $r = 0,720$ ,  $p < 0,01$ ), отрицательную взаимосвязь нейропептида Y с количеством нейтрофилов в инфильтрате СО пищевода ( $r = -0,392$ ,  $p < 0,05$ ) и положительную корреляционную взаимосвязь с количеством тучных клеток ( $r = 0,489$ ,  $p < 0,01$ ).

Полученные данные позволяют предположить, что низкое интенсивное воспаление СО пищевода имеет нейропептидную этиологию, поскольку известно, что NPY способен вызывать нейропептидное воспаление в СО. Полученные нами данные взаимосвязи NPY с маркерами эозинофильного воспаления — ИЛ-4 и ИЛ-5 — подтверждают нашу гипотезу. В то же время изучение причин более частого выявления рефлюкс-эзофагита в группе АтД и НР+ХГ показало, что состояние кислотообразующей функции, уровней гастрин, нейропептидов у детей изучаемых групп были одинаковыми, а дисплазия соединительной ткани и повышенное содержание жировой массы в организме встречались чаще. Эти различающиеся факторы можно рассматривать как предрасполагающие факторы к развитию рефлюкс-эзофагита.

Для создания прогностической модели все пациенты с АтД и НР+ХГ были разделены на две группы: имеющие рефлюкс-эзофагит (30 пациентов) и не имеющие рефлюкс-эзофагит (30 пациентов).

Проведенные исследования позволили нам разработать вероятностный неинвазивный метод диагностики рефлюкс-эзофагита у детей с АтД и НР+ХГ.

При однофакторном анализе были выявлены значимые факторы развития рефлюкс-эзофагита у пациентов с АтД (Таблица 6).

Таблица 6 – Значимые факторы развития рефлюкс эзофагита у пациентов с АтД

Предикторы	Эзофагит		V Крамера	p
	Есть (n = 30)	Нет (n = 30)		
Пол женский	14 (46,7%)	6 (20,0%)	0,283	0,028
Горечь во рту	9 (30,0%)	0 (0,0%)	0,420	0,001
Боли в животе	19 (63,3%)	11 (36,7%)	0,267	0,039
Повышенная жировая масса	20 (66,7%)	9 (30,0%)	0,367	0,004
Изжога	13 (43,3%)	3 (10,0%)	0,377	0,004
Повышенный уровень зонулина	27 (90,0%)	18 (60,0%)	0,346	0,007

Построено дерево решений для определения вероятности эзофагита в зависимости от факторов риска с помощью метода CRT. В результате была получена следующая модель (Рисунок 2).

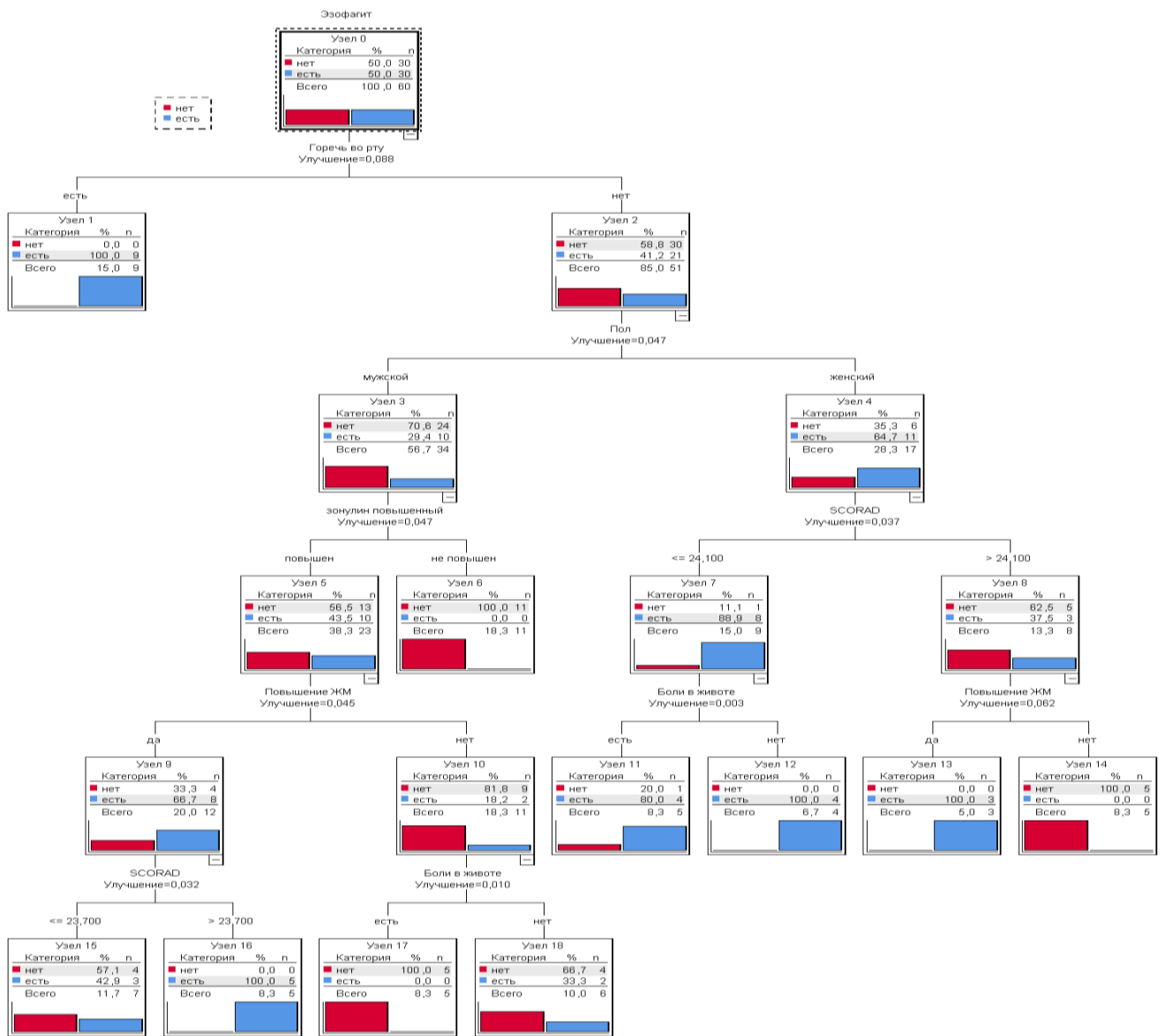


Рисунок 2 – Дерево решений, определяющее вероятность эзофагита в зависимости от наличия факторов риска

В полученном дереве решений наблюдались 10 терминальных узлов, характеристики которых представлены в Таблице 7.

Согласно представленным данным, сочетание таких факторов, как: горечь во рту; SCORAD > 23,7, повышение ЖМ, повышен зонулин, мужской пол, нет горечи во рту; нет боли в животе, SCORAD ≤ 24,1, женский пол, нет горечи во рту; повышение ЖМ, SCORAD > 24,1, женский пол, нет горечи во рту; есть боли в животе, SCORAD ≤ 24,1, женский пол, нет горечи во рту, сильно увеличивает наличие эзофагита по сравнению с общей частотой эзофагита в исследуемой выборке (100%, 100%, 100%, 100% и 80% в сравнении с 50%). Вероятность эзофагита становилась ниже, по сравнению с общевыборочным показателем, при сочетании факторов: SCORAD ≤ 23,7, повышение ЖМ, повышенный зонулин, мужской пол, нет горечи во рту (42,9%); нет боли в животе, нет повышения ЖМ, повышенный зонулин, мужской пол, нет горечи во рту (33,3%); зонулин не повышен, мужской пол, нет горечи во рту (0,0%); есть боли в животе, нет повышения ЖМ, повышенный зонулин, мужской пол, нет горечи во рту (0,0%) и повышение ЖМ, SCORAD > 24,1, женский пол, нет горечи во рту (0,0%) .

Таблица 7 – Характеристика терминальных узлов дерева решений для эзофагита

№	Наличие факторов риска	Число пациентов		Отклик, %	Индекс, %
		Всего	С эзофагитом		
1	Есть горечь во рту	9	9	100,0	200,0
2	SCORAD > 23,7; повышение ЖМ, повышен зонулин, М, нет горечи во рту	5	5	100,0	200,0
3	Нет боли в животе, SCORAD ≤ 24,1; Ж, нет горечи во рту	4	4	100,0	200,0
4	Повышение ЖМ, SCORAD > 24,1; Ж, нет горечи во рту	3	3	100,0	200,0
5	Есть боли в животе, SCORAD ≤ 24,1; Ж, нет горечи во рту	5	4	80,0	160,0
6	SCORAD ≤ 23,7; повышение ЖМ, повышенный зонулин, М, нет горечи во рту	7	3	42,9	85,7
7	Нет боли в животе, нет повышения ЖМ, повышенный зонулин, М, нет горечи во рту	6	2	33,3	66,7
8	Зонулин не повышен, М, нет горечи во рту	11	0	0,0	0,0
9	Есть боли в животе, нет повышения ЖМ, повышенный зонулин, М, нет горечи во рту	5	0	0,0	0,0
10	Повышение ЖМ, SCORAD > 24,1, Ж, нет горечи во рту	5	0	0,0	0,0

Примечание: ЖМ — жировая масса; Ж — женский пол; М — мужской пол.

Чувствительность полученной модели составила 83,3%, специфичность — 96,7%. Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки (точность модели) составила 90,0% (95% ДИ 82,4–97,6%).

Ввести весовые коэффициенты для предикторов не удалось. Логистическая регрессия оценивает вероятность наступления события (развитие эзофагита) для разных комбинаций

предикторов. Когда в группе присутствуют нулевые проценты для какого-то предиктора, это означает отсутствие вариативности по исходу (в нашем случае ни у одного из пациентов без горечи во рту нет эзофагита). Это приводит к тому, что модель не может корректно оценить вес этого предиктора, так как в таких условиях вероятность равна нулю или единице. Из-за невозможности набрать большую выборку, было принято решение каждому из этих предикторов присваивать по 1 баллу.

Среди 60 пациентов с эзофагитом и без него количество баллов оказалось значимой независимой переменной для наличия эзофагита (весовой коэффициент — 1,07; SE=0,274; Z=3,90; p<0,001; ОШ=2,9155, 95% ДИ 1,7025–4,9930).

Вероятность эзофагита ( $p_3$ ) рассчитывается следующим образом:

$$p_3 = \frac{1}{1 + e^{-y}}, \quad (1)$$

где  $y = -2,58 + 1,07x$ ;

$x$  — количество баллов.

Таким образом, общую формулу можно записать так:

$$p_3 = \frac{1}{1 + e^{2,58 - 1,07x}}. \quad (2)$$

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 44,7% факторов, определяющих дисперсию вероятности выявления эзофагита.

Пороговое значение логистической функции  $P$  было определено с помощью метода анализа ROC-кривых (Рисунок 3).

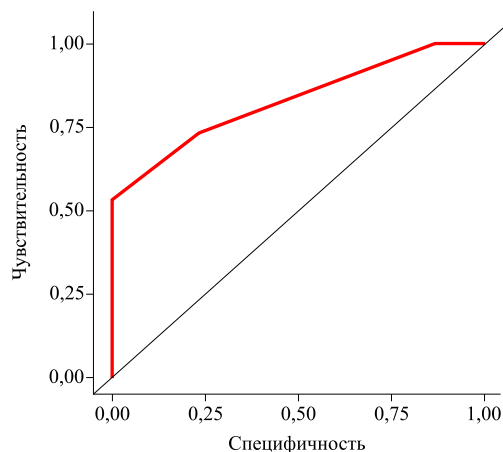


Рисунок 3 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности эзофагита от значений прогностической функции

Площадь под ROC-кривой составила  $0,831 \pm 0,053$  (95% ДИ 0,727–0,934). Значение логистической функции в точке cut-off составило 52,1%. При значениях  $p > 52,1\%$  определялся высокий риск выявления эзофагита, а при значениях  $p < 52,1\%$  — низкий риск эзофагита. Общая точность модели — 75% с чувствительностью 73,3% и специфичностью 76,7%.

В Таблице 9 представлены вероятности эзофагита, полученные по формуле (2).

Таблица 9 – Вероятность эзофагита, рассчитанная по формуле (2)

Балл		1	2	3	4	5	6
Вероятность эзофагита	Абс.	0,180939	0,391741	0,652489	0,845535	0,941033	0,978959
	%	18,1	39,2	65,2	84,6	94,1	97,9

Таким образом, балл, равный 3 и более, говорит о высокой вероятности эзофагита.

### ВЫВОДЫ

1. В анамнезе жизни больных с АтД и НР+ХГ значимо чаще встречается большое количество факторов, способствующих развитию АтД (наследственная отягощенность со стороны матери, искусственное вскармливание с рождения, дебют АтД на первом году жизни, а также высокие нагрузки в школе в сочетании с несоблюдением режима дня). Гастроэнтерологические жалобы у детей с НР+ХГ и АтД значимо чаще имели длительность более трех лет (23,3% и 6,7%,  $p < 0,05$ ), при этом болевой синдром нетипичный и менее выражен (отсутствие болей у 50,0% и 16,7%,  $p < 0,05$ ), чем только при НР+ХГ. Горечь во рту (15,0% и 0,0%,  $p < 0,05$ ) и изжога (26,7% и 3,3%,  $p = 0,05$ ) встречаются чаще.

2. Физическое развитие детей (рост, масса тела, Z-score ИМТ) не имели значимых различий в исследованных группах, при этом доля жировой массы относительно активной клеточной массы была выше в группе АтД и НР+ХГ, чем у пациентов только с НР+ХГ. Уровень внеклеточной и внутриклеточной жидкости, как и общей воды в организме, связанной с жировой тканью, значимо выше у пациентов основной группы.

3. В обеих группах при НР+ХГ вне зависимости от наличия АтД в СО желудка одинаково часто встречалась лимфоцитарная инфильтрация умеренной (63,3% и 53,3%,  $p > 0,060$ ) и выраженной (30,0% и 23,3%,  $p = 0,060$ ) степени и нейтрофильная инфильтрация легкой (23,3% и 26,7%,  $p = 0,917$ ) степени. Инфильтрация плазматическими клетками значимо чаще встречалась в группе детей с АтД и ХГ, чем в группе сравнения (100,0% и 76,7%,  $p = 0,039$ ). Воспалительный процесс также характеризовался нарушением микроциркуляции (отек, микротромбозы, кровоизлияния), при этом отек (100,0% и 70,0%,  $p = 0,004$ ) и микрокровоизлияния (100,0% и 66,7%,  $p = 0,010$ ) значимо чаще встречались в основной группе детей при одинаковой обсемененности НР СО антрального отдела желудка.

4. Морфологическая картина СО пищевода при НР+ХГ независимо от наличия АтД характеризуется хроническим воспалением на всем протяжении. Однако увеличение числа

сосочков и удлинение сосочков собственной пластинки СО на всем протяжении пищевода значимо чаще встречались в группе детей с АтД.

5. Пациенты с НР+ХГ и АтД значимо чаще имеют лимфоцитарную (100,0% и 76,6%,  $p < 0,05$ ), тучноклеточную (100,0% и 76,6%,  $p < 0,05$ ) и эозинофильную инфильтрацию в поверхностных (100,0% и 76,6%,  $p < 0,05$ ) и глубоких слоях (100,0% и 76,6%,  $p < 0,05$ ), более выраженную в нижних отделах пищевода. Только в группе АтД и НР+ХГ встречается желудочная метаплазия, однако значимых различий не получено. Более выраженные изменения в нижних отделах пищевода могут трактоваться как рефлюкс-эзофагит.

6. Изучение причин более частого выявления рефлюкс-эзофагита в группе АтД и НР+ХГ показало, что состояние кислотообразующей функции, уровни гастрина, нейропептидов у детей изучаемых групп были одинаковыми, а дисплазия соединительной ткани и повышенное содержание жировой массы в организме встречались чаще. Эти различающиеся факторы можно рассматривать как предикторы рефлюкс-эзофагита.

7. Выявлены многочисленные взаимосвязи уровня цитокинов, маркеров эозинофильного и нейропептидного воспаления с клеточным составом инфильтрата СО пищевода, что позволяет предположить нейропептидную этиологию воспаления СО пищевода на его всем протяжении. Полученные данные взаимодействия нейропептида Y с маркерами эозинофильного воспаления ИЛ-4 и ИЛ-5 подтверждают эту гипотезу.

8. Разработан вероятностный неинвазивный метод диагностики рефлюкс-эзофагита у детей с АтД. Каждый из факторов риска (женский пол, жалобы на горечь во рту, изжогу, боли в животе, повышенная жировая масса по данным импедансометрии и повышенный уровень зонулина в кале) оценивается в 1 балл; сумма баллов 5 и более свидетельствует о наличии рефлюкс-эзофагита с вероятностью 94,1%.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Детям с коморбидной патологией НР+ХГ и АтД в комплекс диагностического исследования необходимо включать исследование компонентного состава тела.

2. Детям с АтД и НР+ХГ, имеющим пищевую аллергию в анамнезе, необходимо определять уровень зонулина в кале.

3. Для неинвазивной оценки вероятности рефлюкс-эзофагита у пациентов с АтД и НР+ХГ рекомендовано использовать балльную оценку таких признаков, как женский пол, жалобы на горечь во рту, изжогу, боли в животе, повышенная жировая масса по данным импедансометрии и повышенный уровень зонулина в кале. Оценка каждого признака — 1 балл, при сумме баллов более 5 диагноз рефлюкс-эзофагита будет диагностирован с вероятностью 94,1%.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сопоставления морфологических особенностей хронического эзофагита с уровнем цитокинов и нейропептидов у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями / А.П. Листопадова, В.П. Новикова, **Ю.Е. Замятина**, Е.В. Невская, О.П. Гурина, О.Н. Варламова, А.Е. Блинов, Э.Э. Ашкрумова, О.Ю. Паршуткина, О.Н. Нажиганов // Медицина: теория и практика. — 2019. — Т. 4, № 1. — С. 164–171.
2. **Замятина, Ю.Е.** Атопический дерматит и заболевания желудочно-кишечного тракта / **Ю.Е. Замятина**, В.П. Новикова, И.Ю. Мельникова // Медицина: теория и практика. — 2020. — Т. 5, № 1. — С. 40–49.
3. Барышникова, Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* и патология пищевода / Н.В. Барышникова, **Ю.Е. Замятина**, Е.В. Невская // **University Therapeutic Journal**. — 2023. — Т. 5, № 4. — С. 82–93. — DOI 10.56871/UTJ.2023.15.23.007. — EDN QDMTMC.
4. Особенности микробиома у детей с атопическим дерматитом в разные возрастные периоды / А.П. Листопадова, А.А. Кастрикина, **Ю.Е. Замятина**, А.Н. Завьялова, А.А. Корнева // Медицина: теория и практика. — 2023. — Т. 8, № 1. — С. 47–53. — DOI 10.56871/МТР.2023.59.10.006. — EDN CJHOLE.
5. Листопадова, А.П. Эозинофильный нейротоксин и его клиническая значимость в педиатрии / А.П. Листопадова, **Ю.Е. Замятина**, К.А. Михайлова // Медицина: теория и практика. — 2024. — Т. 9, № 2. — С. 51–57. — DOI 10.56871/МТР.2024.98.71.006. — EDN EKNHFA.
6. Биомаркер синдрома повышенной кишечной проницаемости зонулин у детей с атопическим дерматитом и хроническим гастроудоденитом / А.П. Листопадова, В.П. Новикова, **Ю.Е. Замятина**, А.Е. Блинов, О.П. Гурина, О.Н. Варламова // **Профилактическая и клиническая медицина**. — 2024. — № 1(90). — С. 33–36. — DOI 10.47843/2074-9120\_2024\_\_1\_33. — EDN KLSNDU. [RSCI]
7. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025622096**, Российская Федерация. «Реестр: Цитокиновый и нейропептидный статус у пациентов *Helicobacter pylori* ассоциированным гастритом и атопическим дерматитом» / **Ю. Е. Замятина**, В. П. Новикова, А. П. Листопадова, И.Ю. Мельникова, А.Е. Блинов, О.Н. Варламова, О.П. Гурина; правообладатель **Замятина Юлия Евгеньевна** – 2025621649, заявл. 24.04.2025, **опубл. 19.05.2025, Бюл. № 2025622096**
8. Факторы риска развития рефлюкс-эзофагита у детей с коморбидной патологией: *Helicobacter pylori* ассоциированным хроническим гастритом и атопическим дерматитом / **Ю. Е. Замятина**, В. П. Новикова, И. Ю. Мельникова, А.П. Листопадова, Е.В. Невская, О.П. Гурина, А.Е. Блинов, О.Н. Варламова // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. — 2025. — № 1(233). — С. 32–39. — DOI 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-32-39. [Scopus]

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АтД — атопический дерматит

ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДИ — доверительный интервал

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИЛ — интерлейкин

ИМТ — индекс массы тела

ОШ — отношение шансов

СО — слизистая оболочка

ХГ — хронический гастрит

ХГС — хромогастроскопия

ХЭ — хронический эзофагит

ЭоЭ — эозинофильный эзофагит

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

ЕСР — eosinophil cationic protein (эозинофильный катионный белок)

EDN — eosinophil-derived neurotoxin (эозинофильный нейротоксин)

НР — *Helicobacter pylori*

IgE — иммуноглобулин класса E

NPY — нейропептид Y

SCORAD — шкала Scoring Atopic Dermatitis

SP — субстанция P