

Психические расстройства при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в детском возрасте. Обзор литературы

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Petrenko T.S., Retyunskiy K.Yu., Bondarenko E.A., Moricheva E.A.

Mental disorders in gastroesophageal reflux disease in childhood. Literature review

Резюме

В статье изложен обзор современной литературы, отражающий представление о механизмах возникновения и развития психических нарушений при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Представлен краткий исторический экскурс изучения вопроса ГЭРБ. Отражены данные эпидемиологических исследований ГЭРБ в мире. Рассмотрены современные теории механизмов развития психических нарушений при ГЭРБ. Большое внимание посвящено роли перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС), обеспечивающего в детском возрасте вегетативную дисфункцию при ГЭРБ. Также, отражены сведения о стресс-диатезной модели, объясняющей вклад тревоги и депрессии в формирование психических нарушений при ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, психические расстройства, перинатальное поражение центральной нервной системы, вегетативная нервная система

Summary

The article presents a review of modern literature, reflecting the idea of the mechanisms of the emergence and development of mental disorders in gastroesophageal reflux disease (GERD). A brief historical insight into the study of GERD is presented. Reflected data of epidemiological studies of GERD in the world. The modern theories of the mechanisms of development of mental disorders in GERD are considered. Much attention is devoted to the role of perinatal damage of the central nervous system (CNS), which provides autonomic dysfunction in GERD in childhood. Also, there is information about the stress-diathesis model explaining the contribution of anxiety and depression to the formation of mental disorders in GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, mental disorders, perinatal damage of the central nervous system, vegetative nervous system

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относится к многофакторным заболеваниям с полиморфной клиникой, множеством ассоциированных с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР-ассоциированные) состояний и быстрым развитием тяжелых осложнений.

В развитии заболевания помимо конституционально-генетических факторов принимают участие биологические и психосоциальные факторы. Все это осложняет выработку единой модели этио-патогенеза заболевания, что приводит к малой эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий.

Психосоматическая концепция ГЭРБ в основном опирается на психоаналитическую теорию, объясняя соматизацию действием психосоциальных и личностных факторов на генетически предрасположенной почве. Дру-

гим направлением исследования ГЭРБ является изучение психосоматических взаимосвязей в условиях нарушенного нервно-психического развития в результате раннего органического поражения центральной нервной системы (ЦНС). Использование современных нейropsychологических, электрофизиологических и психофизиологических методов может оказать существенное влияние на представления о психосоматических механизмах заболевания, что позволит сформулировать принципы эффективной терапии и профилактики ГЭРБ и ГЭР-ассоциированных состояний.

Эволюция представлений о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Некоторые симптомы ГЭРБ упоминались ещё во времена Авиценны, но впервые заболевание, связанное с

забросом кислого содержимого желудка в пищевод, было описано в 1879 г. Н. Quinke [1]. Как самостоятельная нозологическая единица ГЭРБ получил признание в 1997 г. на конгрессе гастроэнтерологов и эндоскопистов в г. Генвале (Бельгия) [2].

Кроме того, связь между бронхоспазмами и гастроэзофагеальным рефлюксом отметил еще в 1204 г. Moshehben Maimon в «Трактате об астме», где писал о приеме пищи, горизонтальном положении тела и хрипах в груди. В 1892 г. W. Osler в руководстве «Принципы и практика медицины» обратил внимание на особенности диеты при бронхиальной астме и рекомендовал не ложиться, «пока не переварится пища». Он также проанализировал патогенез нарушений дыхания после приема обильной пищи и отметил, что имеет значение два механизма: прямое раздражение слизистой оболочки бронхов и рефлекторные влияния из желудка [3].

На сегодняшний день под гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) понимают спонтанное, регулярно повторяющееся возникновение заброса в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к возникновению характерных симптомов, в том числе экстрапищеводных [4]. Наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация, а наиболее распространенным эндоскопическим проявлением – рефлюкс-эзофагит [5].

Всемирная организация здравоохранения определяет гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) как хроническое рецидивирующее заболевание, которое обусловлено нарушением моторной и эвакуаторной функции органов гастро-эзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений [5].

Согласно международной классификации МКБ-10 выделяют две формы заболевания: ГЭРБ с эзофагитом (K21.0) и ГЭРБ без эзофагита (K21.1) [6]. Последнюю чаще называют неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ), которая в общей структуре ГЭРБ составляет 60-65% [5]. Для подтверждения диагноза помимо характерной клинической картины необходимы данные результатов инструментальных методов исследования: эндоскопического, рН-метрического, манометрического, рентгенологического [7]. О НЭРБ говорят при наличии эндоскопически негативного варианта патологии, подтверждаемого клиническими симптомами и данными рН-метрии пищевода, выявляющей патологические гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР). В нормальных условиях рН в нижней трети пищевода составляет 6,0. Патологическими ГЭР считаются рефлюксы с рН в пищеводе менее 4 (кислотный вариант) или более 7 (щелочной вариант) продолжительностью более 5 минут, более 50 эпизодов в течение суток, общей продолжительностью более 1 часа и существующие не менее 3 месяцев [5]. Согласно данным литературы, истинный щелочной ГЭР встречается редко, и составляет не более 5% в популяции детей с

расстройством верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2].

Эндоскопически ГЭРБ классифицируется по Модифицированным критериям эзофагита Savary—Miller (1978) и Лос-Анджелесской системе классификации (1994) [8].

Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Распространенность ГЭРБ в России среди взрослых составляет 13,3% [9]. В структуре заболеваний органов пищеварения у детей ГЭРБ составляет 30-40%. При этом, частота ГЭРБ и вероятность осложнений с возрастом увеличивается [2,10,11]. По данным различных авторов частота ГЭРБ варьирует от 8% до 21-74% новорожденных и детей старшего возраста с заболеваниями ЖКТ, причем физиологический ГЭР имеет место в 85% случаев у новорожденных на 1 неделе жизни, в 10% – у 2-месячных младенцев, у 60% детей срыгивания исчезают при отсутствии лечения до 2 летнего возраста. Согласно данным эндоскопических и гистологических обследований, эндоскопически негативная ГЭРБ, подтвержденная морфологически, выявляется в 51% случаев. Доля эрозивно-язвенных РЭ составляет 6,5% в структуре патологии верхних отделов пищеварительного тракта [12].

В последнее десятилетие обнаруживается небывалый рост заболеваемости ГЭРБ в детской популяции с тенденцией к утяжелению проявлений заболевания и нарастанию числа осложнений [10,13–15]. По данным К. В. Арифудиной и соавт., обследовавших около тысячи школьников, жалобы на боли в животе предъявляли около 26 % детей до 12 лет и около 60 % подростков. Диспепсия была выявлена у 65 % школьников, ее частота практически не зависела от возраста [16]. Борисов А.С. и соавторы обнаружили ГЭРБ у 69,5% мальчиков-подростков и 30,5% девочек той же возрастной категории [13]. По данным Н.В. Лярской и Т. А. Видмановой, частота эзофагитов среди детей, прошедших эндоскопическое исследование, составила 22–23 % [17,18].

Этиопатогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

С теоретических позиций ГЭРБ представляет собой ту относительно редкую «модель» заболевания, в рамках которой трудно разделить этиологию и патогенез. Среди множества факторов, объясняющих возникновение и развитие ГЭРБ, основным является нарушение «запирательного» механизма кардии, который может иметь абсолютный и относительный характер. Кроме этого, механизм развития данного заболевания подразумевает недостаточную эффективность эзофагеального очищения (клиренса), а также изменение резистентности слизистой оболочки пищевода. Определенную негативную роль играет и повышение кислотообразующей функции желудка, вследствие чего рефлюктат (компоненты желудочного содержимого) приобретает особые агрессивные свойства [1].

Конституционально-генетические факторы

Фактор наследственности играет определенную роль в развитии моторно-секреторных нарушений активности верхних отделов пищеварительного тракта. Его вклад оценивается от 12 до 72% вероятности развития ГЭРБ у ребенка, у которого хотя бы один из родителей страдает заболеванием [19]. Встречаются сообщения о более высокой частоте фенотипических маркеров дисплазии соединительной ткани у детей с патологией гастродуоденальной зоны [20]. Неправильное пищевое поведение и вредные привычки встречаются у 92,2% детей, гиподинамия – у 38% [13].

Также, ГЭРБ отмечается у детей младшего возраста после оперативного вмешательства по поводу атрезии пищевода, врожденной кишечной непроходимости, гастрошизиса. Муковисцидоз, наличие в анамнезе кишечных инфекций, отягощенного аллергоанамнеза значительно увеличивает риск развития ГЭРБ у детей [4].

Недавнее исследование показало, что у 67% здоровых детей срыгивание в возрасте 4 месяцев, как правило, связано с задержкой развития нейромускуляризации пищевода [4].

Развитию ГЭРБ у детей способствует также слабость соединительной ткани. Сочетание вегетативной дистонии и соединительнотканной дисплазии при идиопатическом пролапсе митрального клапана являются конституциональными (генетически) обусловленными. Связано это с одновременной закладкой указанных систем в эмбриогенезе [20].

Цимерман Я.С. и Вологжанина Л.Г. к основным предрасполагающим факторам относят психоэмоциональную дезадаптацию, избыточную массу тела и поражение пищевода при системной склеродермии. При ожирении, когда индекс массы тела превышает 30 кг/м², повышается уровень лептина в крови, который стимулирует выработку гастроинтестинальных пептидов (грелин) и нейропептидов (вазоактивный интестинальный пептид), что ведет к высвобождению оксида азота, тормозящего перистальтическую активность пищевода и снижающего тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Развитию ГЭРБ так же способствуют провоспалительные цитокины (интерлейкины -1 β и -6, фактор некроза опухолей α), синтезирующиеся жировой тканью. Кроме того, тонус НПС снижается во время курения, регулярного употребления крепкого кофе и чая, шоколада, газированных и алкогольных напитков, кислых фруктовых соков, жирной и жареной пищи, некоторых лекарственных средств (антагонисты кальция, антидепрессанты, β -адреноблокаторы, миотропные спазмолитики, нитраты, глюкокортикоиды, теофиллин). Анатомическая структура НПС и, соответственно, его функция, нарушаются при хиатальной грыже и системной склеродермии. Один из патогенетических факторов – повышение внутрибрюшного давления, он реализуется при асците, выраженном метеоризме, ожирении, натуживании во время затрудненной дефекации, чрезмерных нагрузках на брюшной пресс [21].

В работах Делягина В.М. упоминаются такие факторы риска развития ГЭРБ, как переизбыток пищи во время еды, привычка ложиться после еды, сидение на корточках, систематические наклоны (поза «огородника»), сутулость, пищевая аллергия [22].

Инфекционные агенты

По данным Гончара Н. В., провоцирующим фактором является латентное инфицирование слизистой оболочки пищевода вирусами группы герпеса, что ведет к повышению чувствительности слизистой оболочки к рефлюкату [23]. Обсуждается роль *Helicobacter pylori* в развитии ГЭРБ. Например, Семенюк Л.А. и Санникова Л.Е. утверждают, что рефлюкс-эзофагит в большинстве случаев сочетается с Нр-ассоциированным хроническим гастритом на фоне приобретенного иммунодефицита, проявляющегося Т- и В-лимфопенией, снижением Ig A [24].

Старостин Б.Д. указывает на значительное влияние этнического происхождения и географического положения. В частности, частота возникновения заболевания значительно ниже в азиатских странах и у азиатов, проживающих в других странах. Так же, острые кишечные бактериальные инфекции, такие как сальмонеллез, шигеллез, иерсиниоз, кампилобактериоз, приводят к развитию функциональных заболеваний ЖКТ и ГЭРБ [1].

Роль перинатального поражения центральной нервной системы (ПЦНС)

Многие ученые к предрасполагающим факторам развития ГЭРБ у детей относят поражение ЦНС в ранние периоды онтогенеза, сопровождающееся вегетативными нарушениями [22,25,26]. При этом реализуется комплекс патогенетических механизмов, приводящих к нарушению функционирования НПС и, как следствие – несостоятельности антирефлюксной защиты [27]. Врожденные или приобретенные признаки диспластичности центральной нервной системы в качестве факторов риска рассматривает Епимахова Ю.В. По её данным, они способствуют нарушению психического гомеостаза и снижают устойчивость компенсаторно-приспособительных реакций организма. Патология перинатального периода, вызывая гипоксию плода, приводит к замедлению созревания нервной системы [28].

К неблагоприятным факторам перинатального периода относят: в антенатальный период – гестозы, угроза прерывания беременности, внутриутробная гипоксия плода; в интранатальный период – быстрые и преждевременные роды, кесарево сечение, стимуляция родовой деятельности, крупный плод; а также отягощенный генетический анамнез; в постнатальный период – искусственное вскармливание, сочетанная патология органов пищеварения, токсико-аллергические воздействия. Анализ неблагоприятных факторов развития в перинатальном периоде позволил установить их достоверно большую частоту у детей с патологическим ГЭР (56,4 %) по сравнению с детьми без моторных нарушений (27,8 %) [20].

Рефлекс глотания у ребенка несовершенен, вследствие чего даже проглатывание слюны представляет для него определенные сложности на протяжении первых 2 лет жизни. У недоношенных младенцев в возрасте 34 недель и старше рефлекс глотания наблюдался чаще, при этом давление НПС достоверно меньше чем у здоровых младенцев [29].

Определенные анатомические особенности строения пищевода и желудка у детей, несовершенство нейрогуморальной регуляции перистальтики и функционирования сфинктерного аппарата приводят к развитию срыгиваний и физиологического рефлюкса, которые с возрастом или исчезают, или трансформируются в патологическую форму рефлюкса с исходом в ГЭРБ. Срыгивания у детей не всегда носят физиологический характер, они могут быть вызваны нарушениями антирефлюксного механизма вследствие изменения координирующей роли центральной нервной системы и ее вегетативного отдела (недостаточность кардии) [29].

У детей с ППЦНС срыгивания носят чаще патологический характер, а у 3 – 10% развиваются такие осложнения ГЭР, как апноэ и брадикардия, связанные прежде всего с повышением тонуса парасимпатической нервной системы. Причем моторная активность желудка у таких детей выше, чем у здоровых [30]. Гипермоторная дискинезия способствует не только пропульсивной функции желудочно-кишечного тракта, но и антиперистальтической, способствуя развитию гастроэзофагеального рефлюкса [29].

Еще одним механизмом развития ГЭРБ у детей с ППЦНС являются спонтанные релаксации НПС. Следовательно, у детей с ППЦНС с относительно несформированными механизмами нейрогуморальной регуляции перистальтики пищевода и несовершенной координацией деятельности верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров, релаксации НПС приводят к развитию ГЭРБ, тогда как у здоровых новорожденных эти релаксации приводят к развитию рефлюкс-эзофагита, дальнейшая судьба которого зависит от соотношения факторов агрессии и факторов защиты слизистой пищевода и скорости становления нейрогуморальной регуляции сфинктерного аппарата [31,32].

Манометрическое исследование пищевода у недоношенных детей выявляет, низкие цифры давления НПС со спонтанными релаксациями, а также ортоградные перистальтические волны пищевода во время акта глотания. В 86% случаев данные факторы являются предшественниками ГЭРБ [33]. У недоношенных младенцев в норме перистальтические моторные паттерны встречаются реже, чем неперистальтические (26,6 и 73,4 % соответственно). Нарушения моторики верхних отделов ЖКТ детей с симптомами ГЭР носят диффузный характер [34]. Неспособность НПС сдерживать рост интраабдоминального давления у детей в возрасте 6 – 20 месяцев, страдающих ГЭР, является важным компонентом патофизиологического механизма развития ГЭРБ [35].

Обнаружено, что у недоношенных детей очищение пищевода (клиренс) затруднен и дополнительно обеспе-

чивается глоточно-эзофагеальным рефлексом вторичной перистальтикой [36], что в сочетании с нарушением релаксации и моторики НПС может являться предрасполагающим фактором развития ГЭРБ [37].

У большинства обследованных найдены изменения на ЭЭГ, у 76% детей обнаружена дисфункция стволовых структур, у 48% - признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома, у 72% по данным эхоэнцефалоскопии – расширение желудочкового комплекса, у части больных – расстройства корковой ритмики. Таким образом, у подавляющего количества детей обнаружена недостаточность церебральных структур резидуального генеза на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза [38]. Кроме того, по данным исследователей, у неврологически ослабленных младенцев снижается давление НПС, что предрасполагает к рефлюксу и развитию ГЭРБ. Так же у детей с перинатальной травмой ЦНС в большинстве случаев нарушены перистальтика пищевода и клиренс [39]. Полученные Самариной О. В. данные при психологическом тестировании позволяют классифицировать выявленные отклонения как пограничные расстройства, которые могут быть одной из причин поражения сфинктеров ЖКТ в результате общей дезадаптации организма. У пациентов с ГЭР и ДГР и в сочетании с гастродуоденитом доминирует слабый тип ВНС с расстройством эмоционально-поведенческих реакций и неадекватным типом межличностных отношений. Дополнительно указывается на превалирование у пациентов гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности и недостаточного вегетативного обеспечения [38].

Риск развития патологического ГЭР у детей с дисплазией соединительной ткани повышается в случае отягощенного перинатального анамнеза, наличии наследственной предрасположенности и сопутствующей вегетативной дисфункции [29].

Роль вегетативной дисрегуляции

Несостоятельность антирефлюксного механизма у детей может быть первичной и вторичной. В основе первичной несостоятельности антирефлюксных механизмов у детей раннего возраста, как правило, лежат нарушения регуляции деятельности пищевода со стороны вегетативной нервной системы [39–41]. Развитие вегетативной дисфункции обусловлено зачастую перинатальными повреждениями головного и/или спинного мозга. Дудникова Э.В. и Вороненко И.И. обращают внимание на то, что у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы развивается вегето-висцеральный синдром, проявляющийся персистирующей рвотой, срыгиванием, чередованием запоров и поносов. Позже присоединяются дисбактериоз, вторичная ферментная недостаточность и нарушение всасывания [42].

Исследования исходного вегетативного тонуса показывают наличие синдрома вегетативной дисфункции по симпатикотоническому или парасимпатикотоническому типу [43,44]. При этом, ученые сходятся во мнении, что вегетативная реактивность, выявляемая при проведении клиноортостатической пробы, характеризуется из-

быточным включением симпатико-адреналовой системы [45–47]. В некоторых исследованиях наряду с вегетативными нарушениями у детей с ГЭРБ отмечается комплекс церебралитических жалоб в виде головной боли, повышенной утомляемости, плохой переносимости вестибулярных нагрузок [48]. По данным Жихаревой Н.С., у больных ГЭРБ на уровне шейного отдела позвоночника часто выявляются дислокация тел позвонков, окостенения бугорка передней дуги 1-го шейного позвонка, остеопороз, платиспондиллии, деформации, что проявляется дискенезией пищевода, недостаточностью НПС, кардиоспазмом и др. [49].

Вторичная несостоятельность антирефлюксного механизма развивается из-за врожденного недоразвития нервно-мышечного аппарата желудочно-пищеводного сфинктера, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, пилороспазма или пилоростеноза и других причин. Первичная и вторичная недостаточность кардии вызывает недостаточность НПС [49].

Психосоциальные и личностные факторы

Согласно современным принципам психосоматической медицины основное значение в развитии функциональных расстройств ЖКТ имеют социально-значимые стрессовые факторы на фоне уязвимости, создаваемой конституционально-генетической предрасположенностью [50,51].

Г. Селье в своих работах подробно описывал стрессорные поражения слизистой оболочки желудка и кишечника. Автор обнаружил механизм избыточной адренергической вазоконстрикции за счет мощного симпатического подавления блуждающего нерва во время стресса [52]. В дальнейшем было обнаружено, что хронический стресс через определенное время приводит к активации периферических парасимпатических центров (т.е. более филогенетически древних систем), что негативно сказывается на регуляции работы сфинктеров и общей моторики [53].

Влияние психоаналитической концепции побудило ученых исследовать личностные особенности больных с функциональными нарушениями ЖКТ.

Современные исследования показывают, что у более чем трети детей с эрозивно-язвенными заболеваниями ЖКТ обнаруживается повышенный уровень тревожности. При этом, в большинстве случаев у матерей этих детей имели место психические проблемы по типу аликсетимичности. Среди детей, которые страдают язвенными заболеваниями ЖКТ, преобладают эмотивный, циклотимный, экзальтированный типы характера. Кроме того, исследователи отмечают у таких детей отклонения в когнитивных функциях [54,55].

По данным Самаринной О. В., сочетанные сфинктерные нарушения возникают у большинства пациентов на фоне стрессового психологического состояния. У 2/3 детей с гастродуоденитом и патологией сфинктеров обнаружены изменения со стороны ЦНС. Кроме того, выявлена взаимосвязь и взаимообусловленность между психоэмоциональными изменениями и вегетативными расстройствами, что проявляется в клинических особен-

ностях течения заболеваний с патологией моторно-эвакуаторной функции [38].

В качестве психосоматической патологии ГЭРБ рассматривает и Билецкая М. П. По её мнению, нервно-психическое напряжение – один из ведущих факторов, провоцирующих заболевание ЖКТ. Хронический стресс вызывает стойкий спазм кишечника, дизрегуляцию системы сфинктеров желчевыводящих путей, повреждение слизистой оболочки желудка и ДПК. К особенностям детей с психосоматическими заболеваниями ЖКТ автор относит: тревожность, возбудимость, раздражительность, высокий самоконтроль, напряженность, гипернормативность, неуверенность в себе. В семьях обследуемых выявлен высокий уровень общей семейной тревоги [56].

По данным литературы, для детей с хроническими заболеваниями ЖКТ характерен определенный тип личности, характеризующийся импульсностью поведения, склонностью к невротическим расстройствам, агрессивностью, плохой адаптацией к изменяющимся условиям жизни (например, начало посещения детского сада). На фоне физиологического роста ребенка изменяется мобильность эмоциональной сферы, что является предпосылкой для морфофункциональных заболеваний и появления хронического психоэмоционального стресса, который в свою очередь способствует возникновению патологии ЖКТ. У 76.1% детей исследователями зафиксирован синдром психологических расстройств, в частности, тревожно-фобические (65%) и тревожно-депрессивные (11.1%) изменения. У 58.1% детей выявлена неустойчивость внимания, у 63.6% - недостаточность словарного запаса, у 46.3% - ограниченность абстрактных и конкретных представлений, долговременная память выражено снизилась у 19% обследуемых [55].

Пахомова С. М. выявила у пациентов с патологией ЖКТ психастению, высокие уровни тревожности, нейротизм, «уход» в болезнь, интроверсию. В 15.3% случаях наблюдаются истинные психические расстройства (соматоформные), сочетающиеся с невротическими [51].

Цимерман Я.С. и Волгожанина Л.Г. отмечают у больных с ГЭРБ преобладание ипохондрических черт, астенизацию, панические атаки, признаки вегетативной дистонии. Пациенты отличаются эмоциональной лабильностью, повышенным уровнем реактивной тревожности, депрессией [21].

Исследование особенностей пациентов с функциональной диспепсией выявило у подавляющего большинства больных психические расстройства: аффективные (тревно-депрессивные, депрессивно-ипохондрические и истеро-депрессивные расстройства) у 40.4%, невротические (состояния декомпенсации, расстройства адаптации с преимущественно истероконверсионными, тревожно-истерическими расстройствами) у 32.9% и ипохондрические (неврозоподобные шизофрени, больные шизоидным типом личности) у 26.6%. Фиксировались акцентуации характера: тревожные (70,0%), демонстративные (63,3%), эмотивные (53,3%) и ригидные (45,0%) [57].

Существует мнение о том, что личностные пробле-

мы детей с ГЭРБ обусловлены нехваткой витаминов и микроэлементов ввиду их плохой усвояемости [58].

Киясова Л.М. рассматривает в качестве пускового фактора как для заболеваний ЖКТ, так и для нарушений психо-эмоциональной сферы дефицит нутриентов. Отсутствии в нужном количестве питательных веществ отражается в нарушении миелинизации нервных волокон, что ведет к изменению скорости прохождения нервных импульсов; психического развития, формирования поведенческих реакций, обучения, адаптации. С другой стороны, дефицит нутриентов ведет к дистрофии слизистой оболочки ЖКТ, замедляет моторно-эвакуаторную функцию, тормозит выработку гастроинтестинальных гормонов, уменьшает синтез пищеварительных ферментов. Возникает порочный круг: несбалансированность пищевого рациона – ухудшение физического и психоэмоционального статуса – нарушение питания в результате изменений в состоянии здоровья [46].

По мере прогрессирования дефицита массы тела у пациентов с хроническим гастродуоденитом возникают снижение возбудимости коры головного мозга и активности центров гипоталамической области, дисфункция подкорковых образований. Нарушается деятельность вегетативной нервной системы в виде усиления парасимпатического звена и центрального контура регуляции ритма сердца. Изменяется психическое и психологическое здоровье: повышение эмоциональной восприимчивости, фиксация отрицательных событий, неустойчивость и противоречивость чувств и желаний, невротическая направленность эмоций, склонности к частым истероидным реакциям, наврзоподобные состояния [46].

Коморбидные ГЭРБ расстройства

В качестве коморбидных состояний при ГЭРБ чаще всего встречаются патологии ЖКТ (синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь, хронический гастрит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), заболевания соединительной ткани (склеродермия), бронхолегочные нарушения (реактивный бронхит, бронхиальная астма), аллергические заболевания (атопический дерматит), метаболический синдром и др. [59].

ГЭР-ассоциированные бронхолегочные нарушения

Связь между пищеводом и бронхиальным деревом объясняется общностью их происхождения – от первичной пищеварительной трубки и единой иннервацией ветвями блуждающего нерва [60].

Развитие бронхоспазма на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни связывают с двумя механизмами: первый – микроаспирация или макроаспирация кислого желудочного содержимого в дыхательные пути, второй – рефлексорный, вследствие стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода [15,61]. Аспирация вызывает рефлексорное закрытие просвета дыхательных путей, снижение выработки сурфактанта, повреждение эпителия, в тяжелых случаях – отек легких и кровотока. Второй механизм реализуется по

схеме: ГЭР – эзофагит – раздражение афферентных рецепторов вагуса – повышение реактивности трахеобронхиального дерева – увеличение лабильности мускулатуры бронхов – бронхоспазм [62]. В результате формируется замкнутый круг: за счет прямого действия (ночная аспирация) и инициации эзофагобронхиального рефлекса гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь индуцирует развитие бронхоспазма и воспалительного процесса; препараты, применяемые при астме, в свою очередь могут способствовать развитию рефлюксной болезни. В частности, теофиллины, глюкокортикоиды и β_2 -адреномиметики снижают тонус НПС и стимулируют секрецию соляной кислоты [2]. Поэтому пациенты с гастроэзофагеальным рефлюксом входят в группу риска по развитию бронхообструктивных заболеваний [63]. Кроме того, обструктивный синдром или интенсивный мучительный кашель способны повысить внутрибрюшное давление, что приводит к нарушению нормальной моторики желудка. С другой стороны, повышение внутригрудного давления, например при интенсивном вдохе, тоже способствует возникновению рефлюкса [64].

По данным разных исследований у 30% детей с ГЭРБ развивается бронхиальная астма [65,66]. При этом гастроэзофагеальный рефлюкс обнаруживается у 75% детей и более, страдающих бронхиальной астмой [67]. На сегодняшний день считается, что бронхиальная астма и ГЭРБ являются двумя сопутствующими заболеваниями, которые могут провоцировать обострение друг друга [68]. Пименов Л.Т. и Савельева Т.В. объясняют возникновение приступов БА преимущественно в ночной период уменьшением частоты глотательных движений и увеличением воздействия кислоты на слизистую оболочку пищевода, что ведет к развитию бронхоспазма по вышеупомянутым механизмам [69]. Применение антисекреторных препаратов приводит к снижению выраженности диспепсических симптомов и клиники БА [4].

Особая ситуация возникает у детей с недоношенностью, тяжелой гипоксией, токсическим поражением центральной нервной системы, натальной травмой шейного отдела позвоночника. При этом, нередко нарушается координация акта глотания с закрытием голосовой щели [25]. Кашлевой рефлекс, стимулируемый аспирацией, также играет защитную роль, но при действии вышеуказанных патологических факторов имеет место его угнетение в связи с незрелостью рефлексорной деятельности [25,68].

В координации глотательного рефлекса и закрытии голосовой щели при глотании непосредственное участие принимает надгортанник, который, по мнению Приворотского В.Ф., способствует нарушению данных процессов при изменении его анатомического строения и наличии особенностей функционирования. Так же необходимо учитывать состояние верхнего пищеводного сфинктера. Кроме того, существует предположение о наличии в слизистой оболочке пищевода рецепторов повреждения – ноцицепторов, которые реагируют только при изменении состояния слизистой оболочки пищевода, что объясняет отсутствие при физиологическом ГЭРБ кашля и приступов удушья [70].

Респираторные расстройства так же способны провоцировать ГЭР, влияя на компоненты антирефлюксного барьера. Реализация данного патологического влияния через увеличение градиента давления (повышение отрицательного внутригрудного и положительного внутрибрюшного давления) [62].

Другие ГЭРБ-ассоциированные состояния

По данным Гуровой М.М. у 45% воспалительные заболевания ЖКТ протекают с выявлением 3 и более коморбидных гастроэнтерологических заболеваний: билиарная дисфункция (71%), дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу (30%), синдром раздражённого кишечника (22%). Со стороны других органов и систем к коморбидной патологии относятся: вегетативные дисфункции в 100% случаев, нарушения осанки у 86% детей, пролапс митрального клапана у 22%, гиперплазия щитовидной железы у 35,5%, неврозоподобные (23%) и астеноневротические состояния (46%), а также метаболические нарушения (обменные нефропатии, дислипидемии) и нарушения нутритивного статуса в виде избыточного веса (23%) и дефицита веса 1-2 ст. [71]

Представляет интерес сочетание ГЭРБ с кардиоревматологической патологией. В частности, у 22% детей выявлено нарушение сердечного ритма, у 34% расстройств вегетативной нервной системы, геморрагический васкулит у 11%, венильный ревматоидный артрит у 7%, склеродермия у 4%, у 5% обследуемых заболевание сочеталось с аномалиями клапанов сердца, у 4% с узловатой эритемой, у 1,2% с синдромом Рейно и системной красной волчанкой. У всех пациентов обнаружена спонтанная регургитация желудочного содержимого в пищевод, интерпретируемая как ГЭР [13].

Высокому риску развития ГЭРБ подвержены дети с заболеваниями ЦНС. В частности, при бульбарных расстройствах характерны проблемы с глотанием, что ведет к аспирации пищи и возникновению хронических респираторных инфекций. Аспирации способствует отсутствие или снижение кашлевого рефлекса. Обычно пациенты

аспирируют желудочное содержимое вместе со слюной во время кормления, для большинства детей характерно возникновение тошноты, удушья и аспирационной пневмонии [67].

В качестве коморбидной патологии в раннем возрасте в 91% случаев встречается атопический дерматит [72].

Заключение

Таким образом, наиболее типичными для детей с ГЭРБ оказываются нервно-психические нарушения психоорганического круга, имеющими схожую динамику и варианты сопутствующих расстройств. Вероятным механизмом развития подобных расстройств при ГЭРБ авторы считают перинатальное повреждение ЦНС с функциональными расстройствами подкорковых структур, дисфункцией корко-подкорковых взаимодействий и нарушением межполушарных взаимосвязей.

Исследования направленные на изучение связи ГЭРБ с последствиями ранних органических поражений ЦНС, нарушающих вегетативную регуляцию соматических функций с уточнением указанных механизмов, могут оказаться весьма результативными для разработки эффективных методов лечения и профилактики ГЭРБ в любом возрасте. ■

Петренко Тимур Сергеевич – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии Уральского государственного медицинского университета. Ретюнский Константин Юрьевич – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии Уральского государственного медицинского университета. Бондаренко Екатерина Андреевна – студентка лечебного факультета Уральского государственного медицинского университета. Моричева Евгения Андреевна – студентка педиатрического факультета Уральского государственного медицинского университета. Автор, ответственный за переписку — Петренко Тимур Сергеевич, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Ретина, 3 (УГМУ), e-mail: psy66@yandex.ru

Литература:

1. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2014:2–14.
2. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Кислотозависимые заболевания у детей. Учеб. пособие. 2-е испр. и доп. Санкт-Петербург: Изд. дом СПбМАПО; 2005.
3. United Nations Population Division. World Population Prospects: 2017 Revision, Census reports and other statistical publications from national statistical offices, Eurostat: Demographic Statistics, United Nations Statistical Division. Population and Vital Statistics Report, U.S. Census Bureau: International Database, Secretariat of the Pacific Community: Statistics and Demography Programme. Population, total. The World Bank 2017. <https://data.worldbank.org/indicator/>
4. SP.POP.TOTL (accessed July 25, 2018).
5. Апенченко Ю.С. Гастроэзофагеальный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012;57:89–95.
6. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Авалуева Е.Б. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter Pylori* заболеваний, Москва: 2016, р. 3–14.
7. ВОЗ. МКБ 10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра 2018. <http://mkb-10.com/> (accessed June 8, 2018).

7. Dent J., Brun J., Fendrick A., Fennerty M., Janssens J., Kahrilas P. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44:S1–16.
8. Шишко В.И., Петрулевич Ю.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-физиологические особенности пищевода, факторы риска и механизмы развития (обзор литературы, часть I). *Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета* 2015;49:19–25.
9. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2009:4–12.
10. Титов А.Н., Шуленин С.Н., Уманская Е.П., Коханский М.Е., Зубакова М.В. Особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне ваготонии. *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2009:50–6.
11. Robin S.G., Keller C., Zwiener R., Numan P.E., Nurko S., Saps M. et al. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. *J Pediatr* 2018;195:134–9.
12. Scherzer R., Grayson M.H. Heterogeneity and the origins of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:140–59.
13. Борисов А.С., Кондратьева И.В., Цуканова Е.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей и подростков. *Прикладные информационные аспекты медицины* 2017;20:40–4.
14. Заблодский А.Н. Первичная заболеваемость дуоденогастральным рефлюксом у детей витебской области в 2008–2016 гг. *Здравоохранение (Минск)* 2017:41–5.
15. Саблин О.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: клинико-диагностическое значение двигательных дисфункций верхних отделов пищеварительного тракта: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 2004.
16. Арифуллина К.В., Гурко Н.А., Лаврова М.Г. Распространенность симптомов моторных нарушений пищевода у школьников. *Детская гастроэнтерология Сибири* 2001:4–7.
17. Лярская Н.В. Новый взгляд на проблему заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у детей. *Охрана материнства и детства* 2007;10:18–22.
18. Видманова Т.А., Жукова Е.А., Сыресина В.О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. *Медицинский Альманах* 2010.
19. Kjellman N.I. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:465–71.
20. Гнусаев С.Ф., Апенченко Ю.С., Иванова И.И., Розов Д.Н. Взаимосвязь гастроэзофагеального рефлюкса и признаков дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. *Пособие для врачей. Москва: Тверская гос.мед. академия; 2014.*
21. Цицерман Я.С., Вологжанина Л.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современное состояние проблемы и перспективы. *Клиническая медицина* 2016;94.
22. Делягин В.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. *РМЖ* 2013;21:769–72.
23. Гончар Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: клиника и терапия: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 2004.
24. Семенюк Л.А., Санникова Н.Е. Клинико-функциональные параллели при рефлюкс-эзофагитах у детей и подростков. *Альманах клинической медицины* 2006;XIV:107–11.
25. Ахпаров Н.Н., Каган А.В., Немилова Т.К., Сулейманова С.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с неврологическими нарушениями. *Детская Хирургия* 2015;19:23–7.
26. Орлов А.В., Приворотский В.Ф. Заболевания респираторного тракта у детей, ассоциированные с гастроэзофагеальным рефлюксом. *Terra Medica* 2014;77:26–31.
27. Orlando R.C. Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001;111 Suppl 8A:174S–177S.
28. Епимахова Ю.В. Взаимосвязь вегето-сосудистой дистонии и хронического гастродуоденита у подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2010.
29. Лычкова А.Э. Патофизиология моторных нарушений кардиоэзофагеального перехода у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2010:44–51.
30. Orenstein S.R. Infant GERD: Symptoms, Reflux Episodes & Reflux Disease, Acid & Non-acid Reflux—Implications for Treatment with PPIs. *Current Gastroenterology Reports* 2013;15:353.
31. Davidson G. The role of lower esophageal sphincter function and dysmotility in gastroesophageal reflux in premature infants and in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37 Suppl 1:S17–22.
32. Kawahara H., Dent J., Davidson G. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterology* 1997;113:399–408.
33. Omari T., Barnett C., Snel A., Davidson G., Haslam R., Bakewell M. et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in premature infants with chronic lung disease. *J Pediatr Surg* 1999;34:1795–8.
34. Hillemeier A.C., Grill B.B., McCallum R., Gryboski J. Esophageal and gastric motor abnormalities in gastroesophageal reflux during infancy. *Gastroenterology* 1983;84:741–6.
35. Goldani H.A.S., Fernandes M.I.M., Vicente Y.A.M.V.A., Dantas R.O. Lower esophageal sphincter reacts against intraabdominal pressure in children with symptoms of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 2002;47:2544–8.
36. Jadcherla S.R., Duong H.Q., Hoffmann R.G., Shaker R. Esophageal body and upper esophageal sphincter

- motor responses to esophageal provocation during maturation in preterm newborns. The Journal of Pediatrics* 2003;143:31–8.
37. Ewer A.K., Durbin G.M., Morgan M.E., Booth I.W. Gastric emptying and gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75:F117–121.
 38. Самарина О.В. Клиническое значение нейровегетативных и психоэмоциональных изменений у детей с гастродуоденитом и сочетанными сфинктерными нарушениями для обоснования тактики лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 1996.
 39. Кислюк А.В. Изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при синдроме рвоты и срыгиваний и факторы, способствующие их развитию, у детей первых трех месяцев жизни и в катамнезе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 1995.
 40. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф. Особенности функционирования вегетативной нервной системы у детей и подростков с кислыми и щелочными гастроэзофагеальными рефлюксами. *Журнал им Г.Н. Сперанского* 2010;89:12–7.
 41. Хавкин А.И. Клинико-инструментальная характеристика гастро-эзофагеального и дуодено-гастрального рефлюксов у детей и их связь с функциональным состоянием вегетативной нервной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 1989.
 42. Дудникова Э.В., Вороненко И.И. Морфологические изменения в толстой кишке у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы. *Практическая медицина* 2011;49:109–13.
 43. Маев И.В., Юренев Г.Л., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клиническое значение вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Клиническая медицина* 2016;94:574–82.
 44. Черкашина Е.А., Черкашин Я.С., Симонова С.В., Уба О.П. Состояние вегетативной нервной системы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Вестник современной клинической медицины* 2010;3:201.
 45. Василенко Л.А. Функциональное состояние вегетативной нервной системы и особенности сосудистого тонуса у подростков с гастродуоденитом в периоде ремиссии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2005.
 46. Киясова Л.М. Клинико-лабораторные и психолого-вегетативные характеристики нутритивного статуса и его коррекция у подростков с хроническим гастродуоденитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2011.
 47. Наринская Н.М. Роль функциональных нарушений моторики кишечника у детей с атопическим дерматитом: механизмы развития, диагностика, коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2016.
 48. Черненко Ю.В., Арленинова В.А., Сердюкова З.В. Оценка состояния вегетативной нервной системы у подростков с гастро-эзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2003;15.
 49. Жихарева Н.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. *Медицинский совет* 2013:34–41.
 50. Михеева В.В. Психосоциальные факторы развития хронической гастродуоденальной патологии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 1999.
 51. Пахомова И.А. Медицинские и психосоциальные аспекты профилактики, диагностики и лечения функциональной диспепсии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2012.
 52. Селье Г. Стресс без дистресса / пер. с англ. Москва: Медицина; 1960.
 53. Konichezky A., Gothelf D. Somatoform disorders in children and adolescents. *Harefuah* 2011;150:180–4, 203.
 54. Ленкевич И.Э., Копытов А.В. Психологические особенности детей с эрозивно-язвенными заболеваниями ЖКТ и их матерей. *Медицинский Журнал* 2011:60–3.
 55. Малых А.Л. Клинико-психологические проявления хронического запора и энкопроза у детей и подростков. *Фундаментальные исследования* 2011:103–7.
 56. Билецкая М.П. Клинико-психологические особенности детей и подростков с психосоматическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Неврологический вестник Журнал им В.М. Бехтерева* 2007;39:62–6.
 57. Каиеварова С.С. Клиническая картина, личностные особенности, психологический статус и качество жизни больных с функциональной диспепсией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2011.
 58. Студеникин В.М. Потребность в витаминах и минеральных веществах у детей разного возраста. *Лечащий Врач* 2014:29.
 59. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть II). Этиопатогенез, клиника, диагностика. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2014:2–14.
 60. Deeb A., Al-Hakeem A., Dib G. Gastroesophageal Reflux in Children with Refractory Asthma. *Oman Medical Journal* 2010;25:218–21.
 61. Воронникова Н.А., Эйберман А.С., Черненко Ю.В., Родионова Т.В. Особенности течения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей с бронхообструктивным синдромом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2015;118:21–35.
 62. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Бельмер С.В., Апенченко Ю.С., Гурова М.М., Звягин А.А. и др. Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Детская больница* 2014;55:54–61.
 63. Волкова М.П. Функция внешнего дыхания у детей с хронической гастродуоденальной патологией, имеющих гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс. 13-й конгресс детских гастроэнтероло-

- гов России., Москва: Московский НИИ педиатрии; 2006, р. 125–7.
64. Палеев Н.Р., Исаков В.А., Черейская Н.К., Иванова О.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и патология органов дыхания: доказательства взаимосвязи и нерешенные проблемы. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2005:3–7.
65. Бурков С.Г., Юренив Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма. *Атмосфера: пульмонология и аллергология* 2005:30–3.
66. Воротникова Н.А. Бронхообструктивный синдром и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: течение, диагностика и тактика лечения у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2006.
67. Каган Ю.М., Хавкин А.И., Мизерницкий Ю.Л. О взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы у детей. *Детская Гастроэнтерология Сибири* 2005:20–1.
68. Закиров И.И., Сафина А.И. Респираторные проявления гастроэзофагеального рефлюкса у детей. *Вестник современной клинической медицины* 2016;9:46–52.
69. Пименов Л.Т., Савельева Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первичного звена. *Практическая Медицина* 2010;42:48–52.
70. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Орлов А.В., Романюк Ф.П. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2011:14–21.
71. Гурьева Л.Л. Прогнозирование контроля атопической бронхиальной астмы в детском возрасте: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 2015.
72. Островский И.М. Распространенность и клинические особенности атопического дерматита у детей грудного и раннего возраста. *Университетская Клиника* 2017;13:135–9.