

**СОЗАЕВА ЗАЛИНА ЮРЬЕВНА**

**ХРОНОПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ  
МЕХАНИЗМЫ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ  
У ДЕТЕЙ. ХРОНОТЕРАПИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРО-  
ЦЕССА**

**14.00.16 - патологическая физиология**

**14.00.09 – педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научные руководители:** доктор медицинских наук, профессор  
**ХЕТАГУРОВА Лариса Георгиевна**

доктор медицинских наук, профессор  
**ЦАЛЛАГОВА Роза Борисовна**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
**ДЗУГКОЕВА Фира Соломоновна**

доктор медицинских наук, профессор  
**ЯКУШЕНКО Михаил Никитович**

**Ведущая организация:** Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт – Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2008 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.095.01 в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО СОГМА Росздрава

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2008г

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
Д.М.Н.

И.Г.Джиоев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

### Актуальность темы

В последнее десятилетие отмечен неуклонный рост хронических заболеваний органов пищеварения, главным образом, гастродуоденальной зоны. Рецидивирующий характер течения со склонностью к прогрессированию морфофункциональных изменений и сочетанному поражению органов пищеварения, а в ряде случаев недостаточная эффективность проводимой терапии и ранняя инвалидизация детей определяют повышенное внимание к патологии желудочно - кишечного тракта (Мазурин А.В., Филин В.А., Цветкова Л.Н., 1997; Римарчук Г.В., Шеплягина Л.А, Урсова Н.И., 2002; Щербаков П.Л., 2003).

На сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что одним из основных этиологических факторов развития хронической гастродуоденальной патологии является инфекция *Нр*, с которой ассоциировано 70-80% хронических гастритов, 100% ЯБДПК, 85% раковых заболеваний. Доказана инвазия *Нр* более чем у 80% детей с ВОПТ (Щербаков П.Л, 1991; Григорьев П.Я., Солуянова И.П., 1990; Пиняева Е.Г., 1999; Аруин Л.И., 1990, Fontham E. et al., 1995).

Сохраняет свою актуальность вопрос лечения заболеваний ВОПТ. Современная терапия хронических заболеваний ВОПТ, в том числе ЯБЖ и ЯБДК, включает базисную терапию, воздействие на психоэмоциональную сферу, временную организацию жизненно важных систем человека. Эрадикационная терапия высокотоксична и может вызывать ряд побочных эффектов (диспептические расстройства, аллергические реакции, нарушения в биоценозе кишечника и др.). В связи с этим встает вопрос о разработке оптимальных доз, кратности и сроках введения препаратов.

Хрономедицинский подход к изучению проблем гастроэнтерологии открывает новые механизмы развития заболеваний органов пищеварения и заставляет по-новому подходить к исследованию их этиологии, патогенеза, лечению и профилактике (Неудахин Е.В., Таболин В.А., 2000; Комаров Ф.И., 1989, 2000). Хрономедицинский аспект сохраняет свою актуальность, так как в литературе недостаточно отражено изменение биологических ритмов при хронической гастродуоденальной патологии у детей, обусловленной *Нр.*; не описаны признаки нарушений временной организации жизненно важных систем у детей с данной патологией; не разработаны схемы лечения при гастродуоденальной патологии с учетом нарушений биоритмов и периодов активности органов пищеварительной системы.

В связи с вышеизложенным актуальность изучаемой проблемы очевидна.

## **Цель работы**

Комплексно изучить особенности временной организации физиологических систем у детей с различной патологией гастродуоденальной зоны; патофизиологически обосновать, разработать и внедрить методы хронотерапии и хронопрофилактики обострений патологического процесса, способные улучшить результаты общепринятого лечения.

## **Задачи исследования**

1. Оценить особенности временной организации основных физиологических функций у здоровых детей контрольной группы и выявить характерные нарушения биологических ритмов у детей с хронической гастродуоденальной патологией в форме патологического десинхроноза, определив его роль в патогенезе заболевания.

2. Патофизиологически обосновать, апробировать и внедрить рекомендации по хронотерапии гастродуоденальной патологии, индивидуальной и групповой хронотерапии и хронопрофилактики патологических десинхронозов у детей.

3. Сравнить терапевтический и экономический эффекты от применения общепринятых и хрономедицинских схем лечения.

## **Научная новизна**

Впервые проведен сравнительный анализ состояния биоритмов показателей основных физиологических систем у здоровых детей и детей с хронической патологией гастродуоденальной зоны, определена роль выявленных дизрегуляторных нарушений биоритмов в патогенезе заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта.

Впервые описаны особенности патологического десинхроноза у детей с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с Нр, по признакам спектра периодичностей и их параметров – мезору, амплитуде, акрофазе.

Разработаны и патофизиологически обоснованы групповые и индивидуальные рекомендации по комплексной хронотерапии изучаемого патологического процесса, учитывающие особенности ВОФФ, хронотип пациентов, параметрические сдвиги и хроночувствительность к препаратам.

## **Теоретическая и практическая значимость**

Сформулированы и аргументированы представления об изменениях времен-

ной организации физиологических систем в виде патологического десинхроноза у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с Нр. Определены его характерные признаки, сезонные особенности и роль в патогенезе гастродуоденальных заболеваний.

На основе новых знаний патогенеза разработан и патофизиологически обоснован комплекс хрономедицинских лечебных мероприятий, улучшающих результаты лечения гастродуоденальной патологии у детей, включающий хронотерапевтический подход к назначению эрадикационной терапии, коррекции метаболических нарушений процессов в слизистой оболочке органов гастродуоденальной зоны; коррекции важного патогенетического звена гастродуоденальной патологии - патологического десинхроноза путем включения в комплекс лечебных мероприятий внутреннего приема фитоадаптогенов, сеансов арома- и музыкотерапии.

Внедрение рекомендаций привело к оптимизации лечения и реабилитации больных с гастродуоденальной патологией по признакам качества выздоровления и увеличения сроков ремиссии заболевания, то есть обеспечило положительный медико-социальный и экономический эффекты.

### **Реализация результатов исследования**

Методы оценки состояния временной организации физиологических функций (ритмометрия с последующей обработкой данных по модифицированной программе «Косинор- анализ», выявляющей достоверные ритмы с неизвестным периодом при равно- и неравностоящих измерениях показателей в ходе трех суток, определение хронотипа по анкете Эстберга), психоэмоционального статуса (по тесту «САН»), а также новая технология сочетанной хронотерапии внедрены в практическую работу врачей детских лечебно – профилактических учреждений РСО- Алания и педиатров гастроэнтерологического отделения РДКБ.

Полученные результаты и разработки внедрены в учебный процесс: курс лекций и практических занятий на кафедрах госпитальной педиатрии и патологической физиологии ГОУ ВПО Северо- Осетинской государственной медицинской академии МЗ РФ.

### **Апробация работы**

Основные положения и результаты исследований обсуждались на: заседании регионального отделения Союза педиатров России (г.Владикавказ, 2004); третьей, пятой и шестой научных конференциях молодых ученых «Молодые ученые – меди-

цине» (г.Владикавказ, 2004, 2006, 2007); VI международной конференции «Инновационные технологии для устойчивого развития горных территорий» (г.Владикавказ, 2007), IV региональной научно – практической конференции «Новые технологии в рекреации здоровья населения» (г.Владикавказ, 2007).

Отдельные фрагменты работы опубликованы в 12 печатных работах, в том числе, две статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикаций диссертационных материалов.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных наблюдений, обсуждения результатов и заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 21 таблицу и 36 рисунков. Список литературы (библиография) включает 169 отечественных и 77 зарубежных источников.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Временная организация физиологических функций у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с Нр, находится в состоянии патологического десинхроноза, препятствующего механизмам успешной адаптации и имеющего сезонные особенности.
2. Применение сочетанной эрадикационной хронотерапии у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с Нр, приводит к улучшению результатов общепринятого лечения и продлевает сроки ремиссии.
3. Включение в комплексную хронотерапевтическую схему хронокоррекции нарушений обменных процессов в слизистой оболочке органов гастродуоденальной зоны, патологического десинхроноза, препятствующего хроноадаптации, внутреннего приема фитоадаптогенов, арома- и музыкотерапии улучшает клинко - эндоскопические, биоритмологические, психоэмоциональные показатели, нормализует сон и аппетит больных детей, повышает показатели теста «САН», нормализует клинко – лабораторные и гистоморфологические признаки патологии, и удлиняет сроки ремиссии в большей степени, чем общепринятое лечение.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач в разные сезоны 2002 - 2005 годов мы обследовали 106 детей (73 мальчика и 33 девочки) в возрасте от 7 до 17 лет с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Нр* в стадии обострения. Группу контроля составил 51 здоровый ребенок того же возраста.

Гастродуоденальная патология была диагностирована по результатам комплексной оценки по специально разработанной анкете характерных жалоб, анамнеза, клиническо – лабораторных и инструментальных данных. Каждому больному было проведено обследование клиническое и хрономедицинское. *Клиническое* обследование включало общеклиническое исследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование кала, анализ кала на яйца глист, анализ кала на скрытую кровь – при наличии эрозивных и язвенных дефектов), биохимический анализ крови (определение уровня общего билирубина и его фракций, АЛТ), ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости (аппарат «Алока» - Япония), а так же диагностику патологии гастродуоденальной зоны – фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС) со взятием биоптатов для гистоморфологического исследования с соблюдением требований Сиднейской системы (1997) (ФГС - аппаратом фирмы «Olympus» - Япония). Для диагностики инфекции *Нр* помимо гистологического исследования биоптатов применяли быстрый уреазный HELPIC- и неинвазивный дыхательный  $\text{NH}_3$  – тесты, проводимые по общепринятым методикам. Оценка кислотообразующей функции желудка проводили с использованием аппаратов «Гастро-скан- 24» («Исток- система», г.Фрязино, Московская обл.) и «Реоацидогастрограф РГГ9-01» (ОАО «Завод «Радиоприбор»», г. Санкт – Петербург). *Хрономедицинское*: ритмометрия (на протяжении 3-х суток подряд через каждые 4 часа с перерывом на ночной сон проводили измерение показателей физиологических функций (САДп/л, ДАД п/л, срАДп/л, ПДп/л, ЧСС,  $t^{\circ}\text{Сп/л}$ ) и чувства времени (тест «индивидуальная минута») с последующей обработкой результатов по программе Косинор анализ методом наименьших квадратов поиска ритмов с неизвестным периодом при неравностоящих измерениях с последующей оценкой на ЭВМ 5 параметров достоверных синусоидальных ритмов (мезор, амплитуда, акрофаза, период, достоверность). Помимо ритмометрии проводили оценку хронотипа по анкете Эстберга, адаптированной к детскому возрасту, исследование психоэмоционального статуса с использованием тестовой карты «САН». Статистическую обработку полученных результатов

проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2003 и Statist. Достоверными считали различия при  $p < 0.05$ .

По признаку возраста все дети с хронической гастродуоденальной патологией были разделены на две возрастные группы. Первую составили 43 ребенка (40,6%) в возрасте 7-12 лет (26 мальчиков – 24,6% и 17 девочек – 16%). Во вторую группу вошли 63 человека из общего числа обследованных детей (59,4%) в возрасте 13-17 лет (47 мальчиков – 44,3% и 16 девочек – 15,1%). По нашим наблюдениям хроническая гастродуоденальная патология в Осетии чаще встречается у мальчиков и преобладает в группе детей 13-17 лет. Среди детей группы контроля 26 человек (12 девочек и 14 мальчиков) были отнесены к первой возрастной группе, 25 (13 девочек и 12 мальчиков) – ко второй.

### **Результаты исследований и их обсуждение**

Основными жалобами, предъявляемыми детьми при поступлении, были боли в животе, отрыжка, изжога, рвота, снижение аппетита. Punctum maximum боли при пальпации носил сочетанный характер и локализовывался в области эпигастрия и проекции пилорoduоденальной зоны (41,5%), реже - в области эпигастрия и около пупка (29,2%). Значительно реже punctum maximum боли определялся изолированно в области эпигастрия (18,9%) и проекции пилорoduоденальной зоны (10,4%). По этиологической форме поражения гастродуоденальной зоны в 100% случаев (106 человек) составляла патология, ассоциированная с Нр. По результатам внутрижелудочной рН метрии у 11,3% детей выявлена сохраненная кислотообразующая функция желудка, у 88,7% - повышенная. По данным ФГДС гастродуоденальная патология превалировала в группе детей от 13 – 17 лет (63 человека- 59,4%). Среди нозологических единиц превалировали хронические гастриты (53 человека- 50%), в том числе эрозивные (2 человека – 1,9%), независимо от возраста детей. Несколько реже - хронические гастродуодениты (38,7%) и ЯБДПК (11,3%). При проведении гистологического исследования биоптатов выявлена воспалительная реакция слизистой оболочки желудка чаще слабой (55,7%), реже умеренной (44,3%) степени.

Сопоставив результаты хрономедицинского обследования больных детей с контрольной группой лиц, мы установили общие особенности временной организации основных физиологических функций у детей с хронической гастродуоденальной патологией (табл. №1).



Таблица 1

**Спектр биологических ритмов показателей физиологических функций у детей контрольной группы и больных с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori***

Обследуемые группы и количество анализируемых синусоид n = 612 n <sup>1</sup> = 1268		Достоверные ритмы								Недостоверные ритмы	
		Всего		Ультрадианные		Циркадианные		Инфраниантные			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
7-12 лет	Контр. группа n=312	192	<b>61,5</b>	46	<b>23,9</b>	118	<b>61,5</b>	28	<b>14,6</b>	120	<b>38,5</b>
	Больные n <sup>1</sup> =516	120	<b>23,3</b>	15	<b>12,5</b>	71	<b>59,2</b>	34	<b>28,3</b>	396	<b>76,7</b>
13 - 17 лет.	Контр. группа n=300	200	<b>66,7</b>	29	<b>14,5</b>	135	<b>67,5</b>	36	<b>18</b>	100	<b>33,3</b>
	Больные n <sup>1</sup> =752	193	<b>25,7</b>	16	<b>8,3</b>	124	<b>64,2</b>	53	<b>27,5</b>	559	<b>74,3</b>

n - количество анализируемых синусоид в контрольных группах

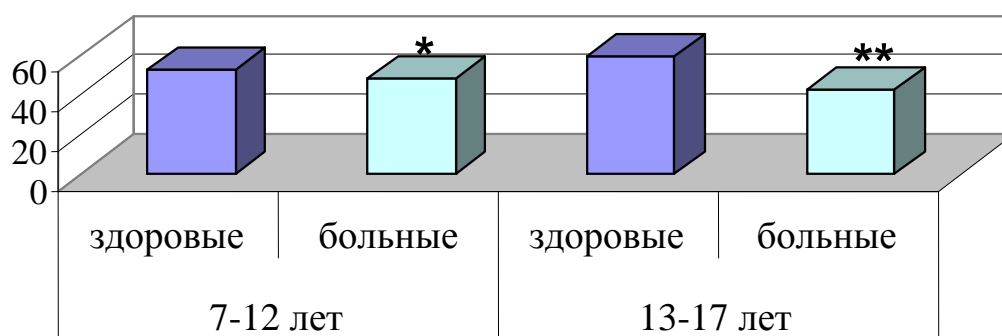
n<sup>1</sup> - количество анализируемых синусоид в группах больных детей

В общем спектре ритмов у больных детей обеих возрастных групп резко снижена по сравнению с данными контрольной группы доля достоверных ритмов (23,3% и 25,7% у детей первой и второй возрастных групп против 61,5% и 66,7% соответственно), в системе временной организации физиологических функций. В спектре достоверных ритмов доля ультрадианных ритмов у больных детей снижена почти вдвое (12,5% против 23,9% у детей 7-12 лет и 8,3% против 14,5% у детей 13 - 17 лет), а доля инфраниантных частот по сравнению с данными контрольной группы, напротив, увеличена вдвое у детей первой возрастной группы (28,3% против 14,6%) и в 1,5 раза - второй (27,5% против 18%).

У больных обеих возрастных групп, в отличие от здоровых детей, доля инфраниантных ритмов превышает ультрадианные (28,3% против 12,5% у детей 7-12 лет и 27,5% против 8,3% у детей 13 - 17 лет), что свидетельствует о напряженном поиске успешной адаптации с использованием механизма энергетически менее затратного, чем у взрослых - наращивания величины периода. Хроноадаптация у взрослых идет за счет сокращения величины периодов ритмов физиологических функций.

При параметрическом анализе достоверных ритмов у детей 7-12 лет отмечается достоверное увеличение мезора и амплитуды сРАКД. У детей обеих возрастных групп отмечено достоверное уменьшение мезора ИМ (рис.1), что свидетельствует об

искажении чувства времени у больных детей и указывает на ускоренное восприятие реальности, снижение емкости адаптации, напряжение и ускорение информационных сигналов в системе временной организации физиологических функций.



\* -  $p < 0,05$       \*\* -  $p < 0,02$

**Рис.1. Среднегодовые значения мезоров достоверных ритмов ИМ в контрольной группе и у детей с хронической гастродуоденальной патологией в различных возрастных группах**

У всех детей основной группы (большинство которых относятся к слабо выраженному утреннему хронотипу) акрофазы биологических ритмов смещаются на интервал времени суток с 14.00 до 23.00 и (у части больных) на 2.00- 4.00 ночи, что бесспорно свидетельствует о серьезной фазовой десинхронизации в системе. Выявленные нарушения сопровождались падением баллов теста САН (на 4-5 баллов). При сезонном анализе биологических ритмов показателей физиологических функций у больных с хронической гастродуоденальной патологией выявлено, что у детей обеих возрастных групп *максимум достоверных ритмов* приходится на *осенний* сезон года (27,7% у детей 7-12 лет и 28,3% у детей 13 - 17 лет) (табл.№2). В *весенний* сезон года доля достоверных ритмов *минимальна* (19,4% у детей первой и 22,9% у детей второй возрастных групп). При спектральном анализе достоверных ритмов *максимальная доля циркадианных частот* приходится на *зимний* и *летний* сезоны года (у детей 7-12 лет- 62,5% и 65% соответственно, у детей 13 – 17 лет – 68% и 67,3% соответственно), а в *осенний сезон* выявлен их минимум (39,1% у детей первой возрастной группы и 44,1% у детей второй), что отличается от ситуации у взрослых (Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., 2000) и снижает устойчивость системы ВОФФ, несмотря на максимум достоверных частот в ходе года. Доля ультрадианных ритмов во все сезоны года снижена по сравнению с контролем, однако имеет максимальные значения в летний и зимний сезоны (у детей 7-12 лет- 16,7% и 12,5% соответственно, у детей 13 – 17 лет - 12,3% и 12% соответственно) и минимальные в осенний и весенний сезоны (4,4% и 9,5% соответственно у детей 7-12 лет и 11,8% и

8,3% у детей 13 – 17 лет). Доля инфрадианных ритмов у больных детей обеих возрастных групп минимальна в летний и зимний сезоны года (18,3% и 25% соответственно у детей первой возрастной группы, 20,4% и 20% у детей второй). Максимальное количество инфрадианных ритмов нами отмечено осенью (56,5% у детей 7-12 лет и 44,1% у детей 13 - 17 лет), что указывает на предпочтительность этого механизма хроноадаптации и относится к особенностям патологического десинхроноза у детей с заболеваниями желудочно – кишечного тракта (табл.№2).

Таблица 2

**Сезонный спектр биологически ритмов показателей физиологических функций у детей контрольной группы и у больных с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* в стадии обострения**

Возраст	Сезон года	Группа детей	n	Достоверные ритмы								Недостоверные ритмы	
				Всего		Ультрадианные		Циркадианные		Инфрадианные			
				абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
7-12 лет	Зима	К.	84	62	73,8	11	17,7	38	61,3	13	21	22	26,2
		<b>Б.</b>	<b>66</b>	<b>16</b>	<b>24,2</b>	<b>2</b>	<b>12,5</b>	<b>10</b>	<b>62,5</b>	<b>4</b>	<b>25</b>	<b>50</b>	<b>75,8</b>
	Весна	К.	72	40	55,6	12	30	24	60	4	10	32	44,4
		<b>Б.</b>	<b>108</b>	<b>21</b>	<b>19,4</b>	<b>2</b>	<b>9,5</b>	<b>13</b>	<b>61,9</b>	<b>6</b>	<b>28,6</b>	<b>87</b>	<b>80,6</b>
	Лето	К.	96	56	58,3	13	23,2	36	64,3	7	12,5	40	41,7
		<b>Б.</b>	<b>259</b>	<b>60</b>	<b>23,2</b>	<b>10</b>	<b>16,7</b>	<b>39</b>	<b>65</b>	<b>11</b>	<b>18,3</b>	<b>199</b>	<b>76,8</b>
	Осень	К.	60	34	56,7	10	29,4	20	58,8	4	11,8	26	43,3
		<b>Б.</b>	<b>83</b>	<b>23</b>	<b>27,7</b>	<b>1</b>	<b>4,4</b>	<b>9</b>	<b>39,1</b>	<b>13</b>	<b>56,5</b>	<b>60</b>	<b>72,3</b>
13-17 лет	Зима	К.	72	52	72,2	7	13,5	36	69,2	9	17,3	20	27,8
		<b>Б.</b>	<b>98</b>	<b>25</b>	<b>25,5</b>	<b>3</b>	<b>12</b>	<b>17</b>	<b>68</b>	<b>5</b>	<b>20</b>	<b>73</b>	<b>74,5</b>
	Весна	К.	60	38	63,3	7	18,4	25	65,8	6	15,8	22	36,7
		<b>Б.</b>	<b>157</b>	<b>36</b>	<b>22,9</b>	<b>3</b>	<b>8,3</b>	<b>20</b>	<b>55,6</b>	<b>13</b>	<b>36,1</b>	<b>121</b>	<b>77,1</b>
	Лето	К.	84	60	71,4	8	13,3	41	68,3	11	18,4	24	28,6
		<b>Б.</b>	<b>377</b>	<b>98</b>	<b>25,9</b>	<b>12</b>	<b>12,3</b>	<b>66</b>	<b>67,3</b>	<b>20</b>	<b>20,4</b>	<b>279</b>	<b>74,1</b>
	Осень	К.	84	50	59,5	7	14	33	66	10	20	34	40,5
		<b>Б.</b>	<b>120</b>	<b>34</b>	<b>28,3</b>	<b>4</b>	<b>11,8</b>	<b>15</b>	<b>44,1</b>	<b>15</b>	<b>44,1</b>	<b>86</b>	<b>71,7</b>

n-количество анализируемых синусоид

К.- контрольная группа

Б.- больные дети с патологией гастродуоденальной зоны

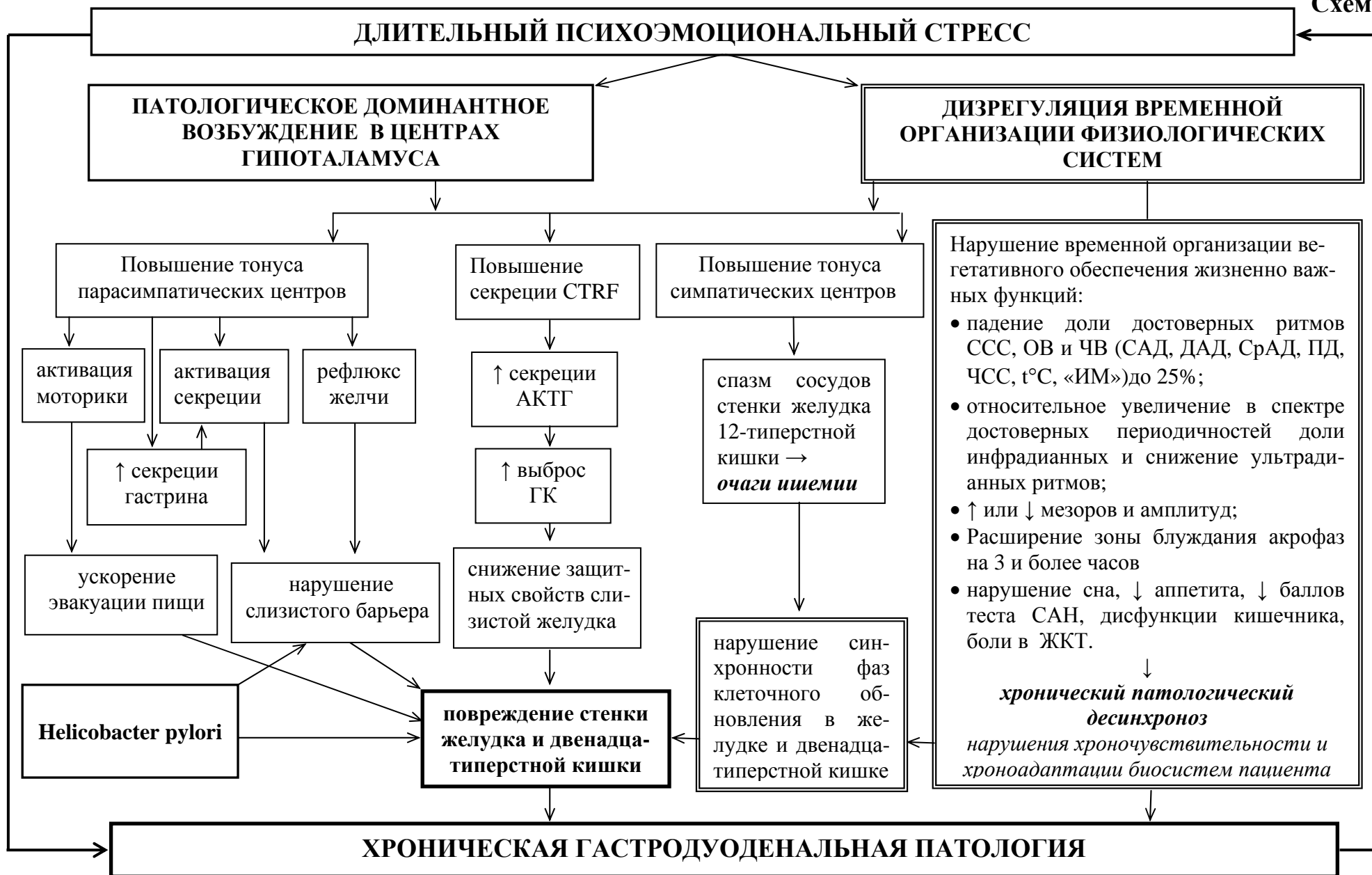
Достоверные ритмы показателя «индивидуальная минута»- одного из основных критериев оценки адаптоспособности организма весной и осенью у детей 7-12 лет ультрадианны и имеют минимальные значения мезора (снижены по сравнению с контролем более чем в 2,5 и 1,5 раза соответственно), а у детей 13 - 17 лет - отсутствуют. Все это указывает на напряжение в системе временной организации в весенний и осенний сезоны года, поиск пути успешного способа хроноадаптации, что клинически сопровождается более выраженным болевым синдромом в весенний период и учащением случаев эрозивно- язвенного поражения гастродуоденальной зоны - в осенний.

Подводя итоги сезонного анализа состояния временной организации физиологических функций у детей с хронической патологией гастродуоденальной зоны, можно утверждать, что система временной организации у этой категории больных более устойчива в зимний и летний сезоны года и менее организована в весенний и осенний сезоны, что способствует клиническим проявлениям дизрегуляторных нарушений. Полученные результаты патофизиологически обосновывают необходимость коррекции состояния дизрегуляции (патологического десинхроноза) в системе ВОФФ – важного звена патогенетической терапии (схема).

Для достижения конечной цели исследования всех детей, находящихся под нашим наблюдением, разделили на 3 группы, по половой - возрастной и нозологической состав которых был примерно одинаков.

В первую группу вошли 35 детей, получивших общепринятую терапию, включающую в себя препараты эрадикационной терапии, линекс, прокинетики (домперидон ). Все препараты дети данной группы получали в стандартных дозировках: амоксициллин 25 мг/кг (макс. 1 гр/сут), кларитромицин 7,5 мг/кг (макс.500 мг/сут) / нифурател 15 мг/кг, омепразол 0,5 мг/кг, линекс по 6 капс./сут. Указанные препараты распределяли равномерно в течение дня. Суточную дозу препаратов эрадикационной терапии назначали в два приема.

Дети второй группы (35 человек), получали курс превентивной хронотерапии. Дозы и время введения антисекреторных препаратов подбирали индивидуально с учетом результатов интрагастральной рН- метрии. Препараты эрадикационной терапии назначали с учетом хронотипа пациентов. Дети слабо выраженного утреннего хронотипа получали 2/3 суточной дозы антибиотиков и нифуратела в первую половину дня (до 12.00), 1/3 соответственно - в вечерние (17.00-18.00). Дети индифферентного хронотипа получали указанные препараты преимущественно во вторую половину дня (после 15.00). При этом основную долю препаратов эрадикационной терапии назначали (2/3 от суточной) в вечерние часы, в то время как 1/3 суточной дозы препаратов дети получали до 12.00.



**Роль хронического патологического десинхроноза в патогенезе хронической гастродуоденальной патологии**

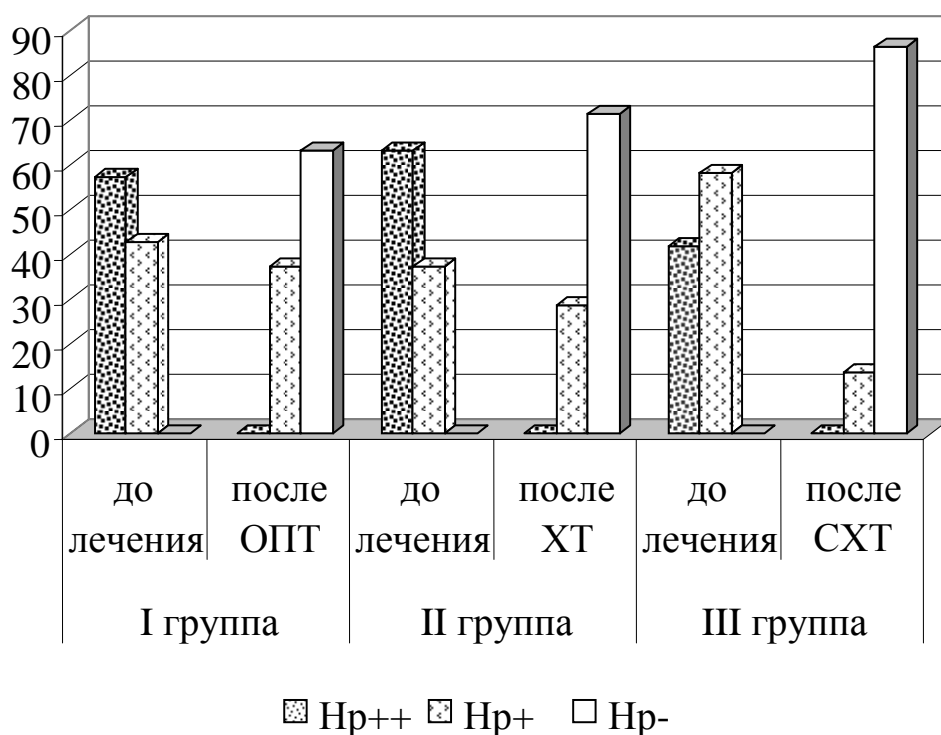
Дети третьей группы (36 человек) получили сочетанную хронотерапию: помимо препаратов, используемых при хронотерапии во второй группе, они получали диоктаэдрический смектит (смекту) в течение 7 дней перед проведением курса эрадикационной терапии. Дважды в день им санировали полость рта гелем «Метрогил-дента» для предотвращения реинфицирования микроорганизмами (Hr), скапливающимися в десневых карманах; масло семян тыквы (обладающее легким желчегонным, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием) или тыквенный сок назначали детям слабо выраженного утреннего хронотипа в первую половину дня, а индифферентного – во вторую. Детей третьей группы разделили на две подгруппы (по 20 и 16 человек), первая из которых получила дополнительно хронофитотерапию, вторая – арома-, музыка- и ионотерапию. Хронофитотерапию провели используя внутренний прием фитококтейлей из адаптогенов («Биоритм ДС» / «Биоритм РС») по 30-45 капель в сутки в зависимости от возраста. Дети утреннего хронотипа получали фитококтейли однократно в суточной дозе в 9.00 утра. Детям индифферентного хронотипа суточная доза фитококтейлей была разделена на 3 приема. Фитококтейли назначали на настое шиповника, отваре травы зверобоя или тыквенном соке (100,0 мл), курс лечения - 15 дней.

В комплекс лечебных мероприятий детям второй подгруппы был включен курс ароматомыкотерапии с использованием ароматических масел лимона, мяты и лаванды на фоне прослушивания расслабляющей, гармонизирующей мелодии, включающей в себя звуки природы. Люстра Чижевского А. дополняла эффект ионотерапией. Длительность сеанса - 30 минут, на курс лечения - 15 сеансов. Эффективность проводимой терапии оценивали по срокам купирования диспепсического и болевого синдромов, исчезновения локальной пальпаторной болезненности, степени эрадикации Hр- инфекции, динамики эндоскопической и гистоморфологической картины, по степени восстановления временной организации основных физиологических функций.

У детей, находившихся на сочетанной хронотерапии (III группа), в более ранние сроки по сравнению с детьми, получившими курс общепринятой терапии (I группа) и превентивной хронотерапии (II группа) купировались самопроизвольные боли (на 5-е сутки против 8-7-х и 6-х соответственно), диспепсические явления (на 5-е сутки против 7-х у детей I и II групп), исчезала локальная пальпаторная болезненность (на 11 - 12 сутки против 15-х и 14-х соответственно). При проведении контрольной ФЭГДС у этих детей установлена полная эпителизация эрозивно-язвенных дефектов, отсутствие эндоскопической патологии у 77,8% детей, отсутствие косвенных признаков нарушения моторики. У 5,5% обследованных детей отмечено лишь уменьшение площади воспалительного процесса.

У детей получивших курс общепринятой терапии и превентивной хронотерапии также отмечена полная эпителизация эрозивно-язвенных дефектов, однако сохранялся воспалительный процесс в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, площадь которого заметно уменьшалась.

У детей, получивших курс сочетанной терапии по сравнению с детьми, получившими общепринятую терапию и превентивную хронотерапию достигался более высокий эрадикационный эффект. Так, результаты HELPIC-теста после сочетанной терапии были расценены как отрицательные у 86,1% соответственно против 62,9% и 71,4% у детей, получивших общепринятую терапию и превентивную хронотерапию соответственно (рис.2).

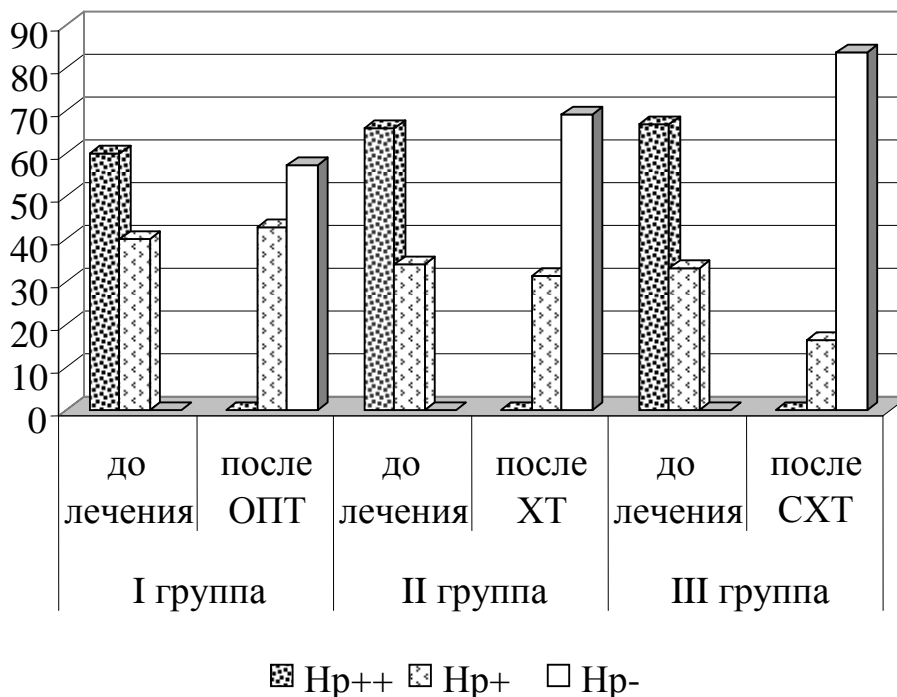


ОПТ - общепринятая терапия ХТ - превентивная хронотерапия  
СХТ - сочетанная хронотерапия

**Рис.2.** Динамика показателей дыхательного HELPIC- теста у детей обследуемых групп.

По данным дыхательного  $\text{NH}_3$ - теста отрицательный результат был зарегистрирован у 83,3% детей, получивших сочетанную терапию, у 68,6% детей после превентивной хронотерапии, в то время, как у детей, находившихся на общепринятой терапии отрицательные результаты были отмечены лишь у 57,1% детей (рис. 3). У 88,8% детей третьей группы при гистологическом исследовании биоптатов была отмечена полная эрадикация  $\text{Hr}$  против 77,1% и 65,7% соответственно у детей второй

и первой обследуемых групп. При этом у детей, получивших сочетанную хронотерапию, умеренная степень обсемененности слизистой оболочки не отмечалась ни у одного пациента, в то время, как у детей, получивших общепринятую терапию и превентивную хронотерапию умеренная степень обсемененности отмечалась у 8,6% и 2,9% соответственно.



**ОПТ-** общепринятая терапия **ХТ-** превентивная хронотерапия  
**СХТ-** сочетанная хронотерапия

**Рис.3. Динамика показателей дыхательного  $\text{NH}_3$ - теста у детей обследуемых групп.**

В то время, как после общепринятой терапии и превентивной хронотерапии положительная динамика проявлялась лишь в увеличении числа детей со слабой степенью выраженности воспалительного процесса (74,3% и 77,1%, соответственно) и активности (80% и 82,9%, соответственно) у детей, получивших курс сочетанной хронотерапии в 91,7% случаев отмечена слабая степень выраженности гастрита и лишь у 8,3% - умеренная. В 83,3% случаев отмечено полное исчезновение нейтрофилов в воспалительном инфильтрате, то есть, гастрит стал неактивным и у 16,7% определен слабо активный гастрит.

Групповой хроноанализ результатов ритмометрии параметров физиологических функций у больных детей всех обследуемых групп до и после лечения выявил значительное возрастание доли достоверных ритмов в системе временной организа-



ци (у детей 7-12 лет: 42,7%, 48,4% и 70,4%; у детей 13-17 лет: 41,6%, 50,9% и 75,3% в I, II и III группах соответственно), что свидетельствует о явных позитивных сдвигах в состоянии основных физиологических функций обследуемых, их успешной гармонизации, ярче выраженных в группах детей, получивших хронотерапевтическое лечение (II группа) и, особенно, комбинированное (III группа), после которого эффект восстановления равновесия во временной организации функций выражен значительно сильнее, количество достоверных ритмов возросло втрое, превысив показатели контрольной группы, то есть достигнута более качественная хроноадаптация в работе физиологических систем, что обеспечило эффект оптимизации общепринятого лечения и сократило сроки реабилитации в среднем на 2-3 суток, увеличив сроки клинической ремиссии в среднем на 10 месяцев.

Данные спектрального анализа периодов ритмов физиологических функций больных, получивших сочетанную терапию, свидетельствуют о том, что, как и после общепринятой терапии и превентивной хронотерапии среди достоверных ритмов продолжают превалировать циркадианные частоты (табл. №3). Процент их незначительно возрастает. Доля ультрадианных ритмов увеличивается более чем в 1,5 раза (19,4% против 12,5% при 23,9% в контроле у детей 7-12 лет и 18,6% против 8,3% при 14,5% в контроле у детей 13-17 лет), а доля инфрадианных - снижается почти вдвое (15% против 28,3% при 14,6% в контроле у детей первой возрастной группы и 16,8% против 27,5% при 18% в контроле - второй), приближаясь к данным контрольной группы, то есть система ВОФФ стремится к равновесному состоянию. У детей 1 и 2 лечебных групп положительная динамика не столь существенна.

Необходимо отметить, что у детей первой обследуемой группы сохраняются расширенные зоны блуждания акрофаз практически всех достоверных ритмов, и несоответствие их положения хронотипам пациентов; у детей второй группы проявляется тенденция к уменьшению зоны блуждания и смещению акрофаз по оси времени к хронотипу пациентов. Наиболее позитивные сдвиги отмечены у детей, прошедших курс сочетанной терапии: достоверно сузилась и в большинстве нормализовалась зона блуждания (до 2,5-3 часов против 8-9 часов до лечения), а в большинстве достоверных ритмов наблюдали полное совпадение акрофаз с хронотипами больных детей.

Мезоры и амплитуды большинства достоверных ритмов приблизились к возрастным нормам, соответствуя с данным контрольной группы детей без патологии желудочно-кишечного тракта.

Таблица 3

**Спектр биологических ритмов детей контрольной группы и больных с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с Нр до и после лечения**

Обследуемая группа	7-12 лет					13-17 лет				
	Достоверные ритмы				Недостоверные ритмы	Достоверные ритмы				Недостоверные ритмы
	ультра-дианные	цирка-дианные	инфра-дианные	Всего		ультра-дианные	цирка-дианные	инфра-дианные	Всего	
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
Контрольная группа	23,9	61,5	14,6	<b>61,5</b>	38,5	14,5	67,5	18,0	<b>66,7</b>	33,3
Больные до лечения	12,5	59,2	28,3	<b>23,3</b>	76,7	8,3	64,2	27,5	<b>25,7</b>	74,3
Больные после ОПТ	17,1	62,2	20,7	42,7	57,3	13,8	64,9	21,3	41,6	58,4
Больные после ХТ	17,2	64,5	18,3	48,4	51,6	13,9	62,9	24,3	50,9	49,1
Больные после СХТ	19,4	65,6	15,0	<b>70,4</b>	29,6	18,6	64,6	16,8	<b>75,3</b>	24,7

ОПТ – общепринятая терапия

ХТ - превентивная хронотерапия

СХТ – сочетанная хронотерапия

Показатели теста САН, проведенного через 6-8 недель после окончания сочетанной терапии существенно выше (самочувствие +8 баллов, активность +7, настроение +8), чем при общепринятой терапии (самочувствие +6 баллов, активность +5, настроение +7) и превентивной хронотерапии (самочувствие +6 баллов, активность +6, настроение +7), что говорит о более полном субъективном ощущении здоровья у пациентов, что в совокупности с описанными результатами превентивной ХТ и СХТ указывает на достижение эффекта оптимизации ОПТ, проявляющегося улучшением результатов лечения.

### Выводы

1. Временная организация физиологических функций у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с Нр, в период обострения находится в состоянии патологического десинхроноза, препятствующего достижению успешной хроноадаптации и характеризующегося значительным снижением доли достоверных ритмов показателей сердечно – сосудистой системы, обмена веществ и психофизиологических функций: существенным увеличением доли инфраничных ритмов, амплитудно – фазовыми сдвигами и дезинтеграцией акрофаз ритмов сопряженных физиологических систем, несоответствием их положения на оси времени хронотипу пациентов; искаженным восприятием чувства времени.

2. Установлены сезонные колебания состояния временной организации физиологических функций, сопровождающиеся ухудшением хроноадаптации в *весенний* и *осенний* сезоны года, проявляющиеся обострениями патологического процесса, снижением доли достоверных *циркадианных ритмов*, сравнительно с контрольной группой и летним и зимним сезонами года больных детей. Успешная хроноадаптация в эти сезоны достигается за счет *повышения доли инфраничных ритмов* и уменьшения ультрадианных. *Главный механизм адаптивного процесса* у детей с патологией ЖКТ весной и осенью – доминирование в спектре достоверных периодичностей *инфраничных ритмов*. Особенностью *весеннего сезона* является максимальное снижение ультрадианных ритмов на фоне самого низкого процента достоверных частот, сравнительно с остальными сезонами при групповом хроноанализе.

3. Использование принципа превентивной хронотерапии при назначении общепринятого курса эрадикационной терапии позволяет усилить эрадикационный эффект в среднем на 10% по сравнению с общепринятым лечением.

4. Применение сочетанной хронотерапии существенно оптимизирует общепринятое лечение больных с хронической гастродуоденальной патологией. По

сравнению с ОПТ и превентивной ХТ на фоне СХТ полнее гармонизируется временная организация физиологических функций, раньше купируются болевой и диспепсический синдромы, исчезает локальная пальпаторная болезненность, существенно усиливается эрадикационный эффект, ярче выражена положительная динамика гистоморфологической картины, увеличиваются сроки клинической ремиссии до  $19 \pm 2$  месяцев, заметно возрастают показатели теста «САН».

### **Практические рекомендации**

1. Рекомендуем внедрять в лечебно – профилактических учреждениях системы практического здравоохранения методы хронодиагностики у детей с хронической гастродуоденальной патологией для оценки исходного состояния временной организации основных физиологических функций больного ребенка, что позволит определить глубину патологического процесса, оценить степень компенсаторных возможностей организма, организовать патогенетическую сочетанную хронотерапию и тем повысить эффективность проводимого лечения.

2. Разработанную и апробированную нами технологию лечения детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с Нр, использующую приемы хронотерапии, хронофито - и аромамюзикотерапии рекомендуем к внедрению в отделениях гастроэнтерологии больниц и дневных стационаров детских поликлиник с целью оптимизации лечения и улучшения качества реадaptации детей с хронической гастродуоденальной патологией.

3. Считаем обоснованным сочетать эрадикационную терапию с приемом энтеросорбента диоктаэдрического смектита (смекты), линекса и санацией полости рта гелем «Метрогил-дента».

4. Использовать в качестве антиоксидантного, мембраностабилизирующего и мягкого желчегонного средства масло семян тыквы .

5. Целесообразно ввести арома-, музыка-, ионотерапию (с использованием люстры А.Чижевского, аромамасел лимона, лаванды и мяты на фоне прослушивания гармонизирующей и расслабляющей мелодии, включающей в себя звуки природы) и хронофитотерапию (с использованием фитококтейлей адаптогенов «Биоритм РС» и «Биоритм ДС») для усиления противовоспалительного, антиоксидантного, иммуномодулирующего эффектов, достижения гармонизации временной организации физиологических систем и более полной мобилизации компенсаторных возможностей организма за счет снятия патологического десинхроноза и хронического стресса.

6. Новые знания о роли патологического десинхроноза в патогенезе хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с Нр и новые хрономедицинские технологии лечения и профилактики обострений у детей рекомендуем к использованию при организации учебного процесса по клинической патофизиологии у ординаторов, интернов и студентов на кафедрах патофизиологии и педиатрии.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Оптимизация методов лечения детей с гастродуоденальной патологией / Цаллагова Р.Б., Бораева Т.Т., **Созаева З.Ю.**, Дзедбисова Ф.С., Джагаева З.К. // Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии»: Сб. материалов.- М., 2003.- С.46-47.

2. Эффективность препарата Макмирор в схемах эрадикационной терапии геликобактерной инфекции / Цаллагова Р.Б., Бораева Т.Т., **Созаева З.Ю.**, Дзедбисова Ф.С., Дзалаева З.К., Хабалов В.К. // VIII Конгресс педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии»: Сб. материалов.- М., 2003г. - С.392.

3. Эффективность применения препарата Тыквеол при лечении язвенной болезни и эрозивных гастродуоденитов / Цаллагова Р.Б., Бораева Т.Т., Дзедбисова Ф.С., Дзалаева З.К., **Созаева З.Ю.** // XI Конгресс детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»: Сб. материалов.- М., 2004г.- С.218.

4. Эффективность сочетания схем эрадикационной терапии с лактобактерином и аскорбиновой кислотой / Цаллагова Р.Б., Бораева Т.Т., **Созаева З.Ю.**, Дзедбисова Ф.С., Дзалаева З.К., Хубаева И.В. // XI Конгресс детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»: Сб. материалов.- М., 2004г.- С.253-254.

5. Применение фитоадаптогенов в комплексной терапии гастродуоденальной патологии у детей / Цаллагова Р.Б., Бораева Т.Т., **Созаева З.Ю.** // Научно – практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии»: Сб. материалов. -Москва, - 2004г.- С.101.

6. Сравнительная оценка эффективности антисекреторных препаратов, используемых в педиатрической практике / **Созаева З.Ю.** // III научная конференция молодых ученых СОГМА «Молодые ученые – медицине»: Тезисы докладов.- Владикавказ, 2004. - С.70.

7. Состояние временной организации физиологических функций у детей с

хронической гастродуоденальной патологией / **Созаева З.Ю.**, Хетагурова Л.Г., Тагаева И.Р. // Валеология\* – 2006.-№4.- С.58-63.

8. Оптимизация лечения хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori* у детей / **Созаева З.Ю.** // V конференция молодых ученых СОГМА «Молодые ученые – медицине»: Тезисы докладов. - Владикавказ, 2006. - С.98-99.

9. Состояние временной организации основных вегетативных функций у детей с хронической гастродуоденальной патологией в различные сезоны года / **Созаева З.Ю.** // V конференция молодых ученых СОГМА «Молодые ученые – медицине»: Тезисы докладов. - Владикавказ, 2006. - С.99 – 100.

10. Хронопатофизиологические аспекты оптимизации лечения детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / **Созаева З.Ю.**, Хетагурова Л.Г., Тагаева И.Р. // Вестник новых медицинских технологий\* – 2006. - Т.13.- №4. - С.26-29.

11. Биологические ритмы детей с хронической гастродуоденальной патологией, проживающих в предгорных районах Северной Осетии / **Созаева З.Ю.**, Тагаева И.Р., Такоева З.А. // VI Международная конференция «Инновационные технологии для устойчивого развития горных территорий»: Сб. материалов. - Владикавказ, 2007. - С.365-367.

12. Дизрегуляторные аспекты временной организации физиологических систем в патогенезе хронической гастродуоденальной патологии у детей, осложненной хеликобактерной инфекцией / **Созаева З.Ю.** // VI конференция молодых ученых СОГМА «Молодые ученые – медицине»: Тезисы докладов. - Владикавказ, 2007. - С.107-108.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВОПТ	- верхние отделы пищеварительного тракта
ВОФФ	- временная организация физиологических функций
ИМ	- индивидуальная минута
Нр	- <i>Helicobacter pylori</i>
ОВ	- обмен веществ
ОПТ	- общепринятая терапия
СХТ	- сочетанная хроноterapia
ХТ	- превентивная хроноterapia
ЧВ	- чувство времени
ЯБДПК	- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯБЖ	- язвенная болезнь желудка
↑	- повышение
↓	- снижение

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии**

**[www.gastroscan.ru/literature](http://www.gastroscan.ru/literature)**