

Клиническое значение суточной рН-метрии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Пахомовская Надежда Леонидовна

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва 2006

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

В структуре общей заболеваемости у детей одно из первых мест принадлежит патологии желудочно-кишечного тракта (Баранов А.А., Щербаков П.Л., 2003). При этом наиболее высока частота хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, сопровождающихся у 2\3 детей нарушениями моторной функции, наиболее частыми проявлениями которой являются гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс (Щербаков П.Л., 1999; Бельмер С.В., 2000; Ивашкин В.Т., 2002; Гнусаев С.Ф., 2003). Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) лежит в основе патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Распространенность ГЭРБ среди детей с заболеваниями гастродуоденальной зоны в нашей стране составляет 8,7-49%, рефлюкс-эзофагита 30-40%, а пищевода Барретта – 7-13% (Приворотский В.Ф., 2005). Хроническое рецидивирующее течение ГЭРБ значительно снижает качество жизни больных и предполагает необходимость длительного медикаментозного лечения.

Актуальность проблемы ГЭРБ также связана с отсутствием выраженных клинических жалоб в детском возрасте, что затрудняет своевременную постановку диагноза. У большинства детей нарушения моторики пищевода диагностируются поздно, а недооценка последствий заболевания в детском возрасте приводит к формированию хронической патологии у взрослых.

Трудности диагностики данной патологии также обусловлены наличием различных вариантов ГЭР, отличающихся рН рефлюксата. В тоже время в литературе недостаточно полно представлены особенности клинико-эндоскопических проявлений ГЭРБ у детей в зависимости от состава рефлюксата.

В настоящее время не до конца ясна роль H. pylori в патогенезе ГЭРБ. Известно, что H. pylori вызывает гиперсекрецию соляной кислоты, выработку некоторых гастроинтестинальных гормонов и медиаторов воспаления, что приводит к развитию хронического гастрита и опосредованно влияет на функцию нижнего пищеводного сфинктера, определяя частоту и выраженность ГЭР (Malfetheiner P., 1998; Yerra L., 1999). Согласно другим исследованиям, эрадикация H. pylori приводит к снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и увеличивает вероятность развития заболевания (Fallone C.A., 2000; Hamada H., 2000). Данный вопрос является малоизученным в педиатрии, так как большинство работ в этой области посвящены взрослому контингенту больных.

Цель работы

Определить клиническое значение суточной рН-метрии и роль *H. pylori* при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости моторных нарушений у детей с воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.
2. Сопоставить данные клинических проявлений с результатами эндоскопического исследования и суточной рН-метрии пищевода и желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.
3. Изучить частоту встречаемости *H. pylori* у детей с моторными нарушениями верхних отделов пищеварительного тракта.
4. Определить влияние эрадикационной терапии на возникновение и течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.
5. Изучить динамику клинико-эндоскопических проявлений и показателей суточной рН-метрии на фоне антирефлюксной терапии у детей.

Научная новизна

Впервые по данным оценки суточной рН-метрии у 31,8% детей с гастродуоденальной патологией выявлено наличие жалоб на изжогу при отсутствии патологических гастроэзофагеальных рефлюксов.

Впервые на основании оценки данных суточной рН-метрии пищевода и желудка у детей с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) до и после проведения эрадикационной терапии установлено отсутствие значимого влияния *H. pylori* на моторику пищевода. При этом показано, что хеликобактерная инфекция достоверно чаще сочетается с эрозивными изменениями слизистой оболочки (СО) пищевода.

Впервые в результате комплексной оценки клинических и эндоскопических данных, а также результатов суточной рН-метрии у детей с хеликобактерной инфекцией установлено достоверное увеличение числа щелочных ГЭР через 3 мес после проведения эрадикационной терапии на фоне улучшения клинико-эндоскопических показателей.

Впервые показано достоверное увеличение числа щелочных ГЭР у детей с патологией ВОПТ после курса терапии включающей ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Практическая значимость

Установлено, что жалобы на изжогу у детей наблюдаются как при различных видах патологических ГЭР, так и при отсутствии нарушений моторики пищевода, что позволяет рекомендовать детям с изжогой проведение суточной рН-метрии пищевода и желудка с целью установления наличия и природы рефлюкса и его последующей патогенетической терапии.

Выявлено достоверно более частое сочетание *H. pylori* с эрозивными изменениями СО пищевода. Показано, что после курса эрадикационной терапии, включающей ИПП и/или курса монотерапии ИПП достоверно увеличивается число щелочных ГЭР и время защелачивания пищевода, что требует проведения в последующем курса терапии антацидами с целью защиты слизистой оболочки пищевода от агрессивного рефлюксата.

Установлено, что у детей с ГЭРБ через 6 мес после проведения курса антирефлюксной терапии наблюдается положительная динамика клинико-

эндоскопических проявлений. Показатели суточной рН-метрии также имеют положительную динамику, однако не происходит полного их восстановления до нормы, что диктует необходимость длительного антирефлюксного лечения и диспансерного наблюдения этих больных.

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научной конференции молодых ученых ГУ НЦЗД РАМН (Москва, 2005), на X и XI Конгрессах Союза педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2005; 2006), на научно-практических конференциях педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии» (Москва, 2004; 2005; 2006), на XII Конгрессе детских гастроэнтерологов России (Москва, 2005).

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ.

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой, аллергологического отделения-1 и аллергологического отделения-2 ГУ НЦЗД РАМН.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Диссертация выполнена в ГУ Научный центр здоровья детей Российской академии медицинских наук (директор академик РАМН, проф. А.А. Баранов) в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой (зав. отд. д.м.н. А.С. Потапов).

Под наблюдением находилось 188 детей с хроническими воспалительными заболеваниями ВОПТ: у всех детей (100%) диагностирован хронический гастродуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки - у 58 детей (30%), эзофагит различной степени – у 163 детей (86,7%).

Дети были разделены на 4 группы в зависимости от вида ГЭР. Первую группу составили 34 ребенка (18%) с кислым ГЭР; вторую группу - 38 детей (20%) со смешанным ГЭР, то есть, дети, имеющие как кислые, так и щелочные ГЭР; третью группу - 50 детей (27%) со щелочными ГЭР; четвертую группу - 66 детей (35%) с физиологическим ГЭР. Возраст наблюдаемых детей варьировал от 5 до 18 лет ($13,3 \pm 0,19$ лет) (табл.1).

Таблица 1. Распределение детей по возрасту в зависимости от вида ГЭР

| Возраст | Кислые ГЭР | Смешанные ГЭР | Щелочные ГЭР | Физиологические ГЭР |
|---------------------|-------------------|----------------------|---------------------|----------------------------|
| 5-10 лет (n=27) | 6 (17,6%) | 4 (10,5%) | 8 (16%) | 9 (13,6%) |
| 11-14 лет (n=79) | 6 (17,6%) | 14 (36,8%) | 31 (62%) | 28 (42,5%) |
| 15-18 лет (n=82) | 22 (64,8%) | 20 (52,7%) | 11 (22%) | 29 (43,9%) |

Среди наблюдаемых больных было 132 мальчика и 56 девочек. При этом среди детей с патологическими ГЭР преобладали мальчики, в группе детей с нормальной моторикой незначительно преобладали девочки (табл.2).

Таблица 2. Распределение детей по полу в зависимости от вида ГЭР

| Пол | Кислые ГЭР | Смешанные ГЭР | Щелочные ГЭР | Физиологические ГЭР |
|------------------|------------|---------------|--------------|---------------------|
| Мальчики (n=132) | 27 (79,4%) | 34 (89,4%) | 41 (82%) | 30 (45,4%) |
| Девочки (n=56) | 7 (20,6%) | 4 (10,6%) | 9 (18%) | 36 (54,6%) |

У всех детей собирались жалобы на момент поступления с оценкой частоты и выраженности диспепсических жалоб и характера болевого абдоминального синдрома, анамнез заболевания, жизни и наследственности, проводились общеклинические методы исследования. Ультразвуковые исследования органов брюшной полости выполнялись в отделении ультразвуковой диагностики (зав. отд. д.м.н., проф. И.В. Дворяковский). Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с взятием биопсийного материала СО антрального отдела желудка проводилась в отделении эндоскопии (зав. отд. д.м.н., проф. П.Л. Щербаков). Суточная рН-метрия пищевода, кардии и тела желудка проводилась с помощью прибора «Гастроскан-24» (НПП «Исток-Система», г.Фрязино).

Для оценки кислых ГЭР использовались показатели, предложенные T.R. DeMeester (1999).

ГЭР расценивался как физиологический, если забросы были небольшими по продолжительности и частоте, возникали не более 46 раз в сутки, чаще после еды, характеризующие их цифровые показатели были в пределах нормы по DeMeester .

Подъемы рН в пищеводе выше 7,5 более 27 раз в сутки расценивались как патологический щелочной ГЭР. Для оценки щелочных ГЭР использовались следующие показатели: процент времени, в течение которого рН в пищеводе более 7,5; число эпизодов щелочных ГЭР; число эпизодов щелочных ГЭР длительностью более 5 мин; наиболее длительный щелочной ГЭР (время).

Для оценки кислотности в желудке использовались следующие показатели: минимальное, максимальное и среднее рН; процент времени, в течение которого рН в кардии колебалось в диапазоне от 2 до 4; процент времени, в течение которого рН в теле желудка менее 1,6; процент времени, в течение которого рН в теле желудка колебалось в диапазоне от 1,6 до 2.

С катamnестической целью через 3 мес были обследованы 49 детей, через 6 мес - 15 детей.

Всем детям проводилась диагностика *H . pylori* . Заболевание признавалось ассоциированным с *H . pylori* при получении положительных результатов исследования не менее чем двух тестов (табл.3).

Таблица 3. Методы диагностики *H . pylori*

| Методы диагностики <i>H. pylori</i> | Число детей |
|---|-------------|
| Уреазный тест с биоптатом СО антрального отдела желудка | 188 |
| ПЦР в кале (НПФ «ЛИТЕХ», г.Москва) | 120 |
| Хелпил-тест (ООО «АМА», г.С-Петербург) | 60 |
| Дыхательный Хелик-тест (ООО «АМА», г.С-Петербург) | 44 |
| Определение антигена <i>H. pylori</i> в кале (ImmunoCard STAT HpSA) | 20 |
| Бактериологический метод | 15 |

Контроль эрадикации проводился через 3 мес при помощи дыхательного хелик-теста, ПЦР в кале, уреазного теста или хелпил-теста.

Обработка данных выполнялась методами математической обработки: описательная статистика с определением средней арифметической выборки (M), стандартного отклонения, средней ошибки средней арифметической (m), критерия достоверности различий Стьюдента (t), коэффициента парной корреляции (r), критерия согласия. Корреляционная связь при коэффициенте корреляции до 0,5 расценивалась как низкая, 0,5-0,7 – умеренная, 0,7-0,9 – сильная. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы о наличии различий групп был принят при значении $p < 0,05$. Все статистические расчеты выполнены в операционной системе Windows XP с помощью пакета анализа данных Microsoft Excel .

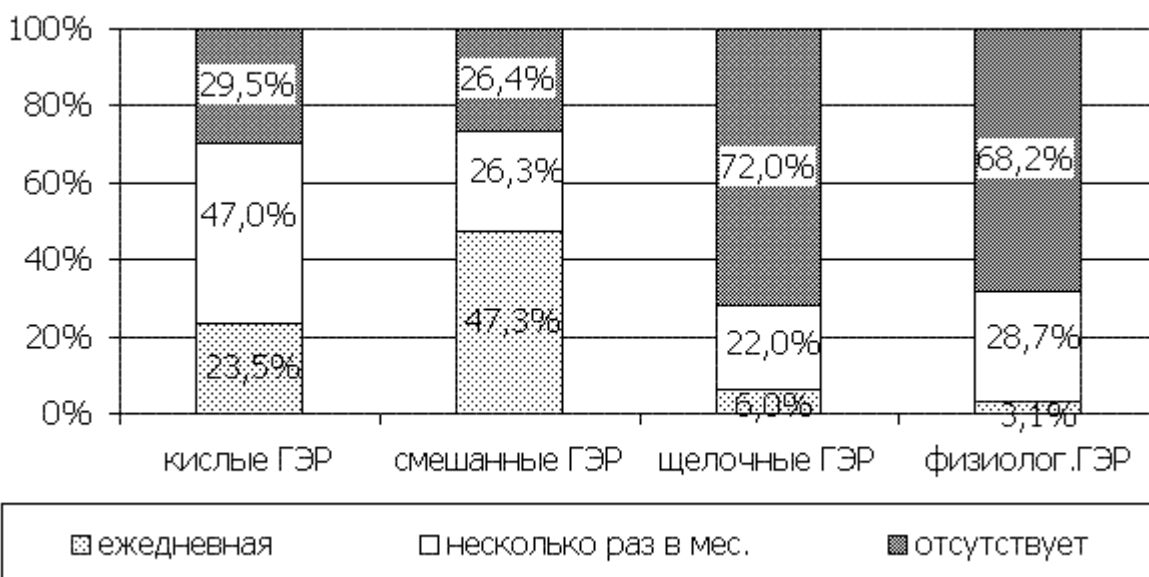
Результаты исследования и их обсуждение

При проведении суточной рН-метрии пищевода и желудка патологические ГЭР диагностированы у 122 детей (65%), у 66 детей (35%) выявлены физиологические ГЭР.

Клинически ГЭР у обследованных детей проявлялся синдромом желудочной диспепсии и болевым абдоминальным синдромом. Синдром желудочной диспепсии включал жалобы на изжогу, отрыжку, утреннюю тошноту и рвоту, чувство быстрой насыщаемости, неприятный запах изо рта, гиперсаливацию (симптом «мокрого пятна»).

Жалобы на изжогу достоверно чаще ($p < 0,01$) предъявляли дети с кислыми (70,5%) и смешанными (73,6%) ГЭР, по сравнению с детьми с щелочными (28%) и физиологическими ГЭР (31,8%). При этом большинство детей со смешанными ГЭР отмечали ежедневную изжогу, у остальных детей преобладали жалобы на изжогу до нескольких раз в месяц (рис.1).

Рисунок 1. Частота и выраженность изжоги у обследованных детей, $n = 188$



С целью сопоставления выраженности изжоги со степенью повреждения СО пищевода все обследуемые дети были разделены на группы по степеням эзофагита в соответствии с классификацией Tytgat в модификации В.Ф. Приворотского (табл. 4).

Таблица 4. Частота изжоги в зависимости от степени эзофагита

| Частота изжоги | 0 степень n= 25 | I степень n= 106 | II степень n= 46 | III степень n= 11 |
|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Ежедневно | 1 (4%) | 12 (11,3%) | 11(23,9%) | 7 (63,6%) |
| Несколько раз в месяц | 8 (32%) | 32 (30,2%) | 16 (34,7%) | — |

Наличие изжоги у детей с физиологическим рефлюксом и/или с неизменной СО пищевода по-видимому связано с повышенной чувствительностью СО пищевода.

С целью сопоставления выраженности изжоги и данных суточной рН-метрии пищевода и желудка все исследуемые дети были разделены на 3 группы в зависимости от наличия и частоты изжоги. Выявлено, что показатели, характеризующие степень acidификации пищевода, были достоверно ниже у детей не испытывающих изжогу, чем у детей с изжогой, и максимальны у детей с ежедневными жалобами на изжогу. При этом показатели, характеризующие нарушение моторной функции пищевода, достоверно преобладали у детей с ежедневной изжогой и не имели достоверных различий в других группах (табл.5).

Таблица 5. Показатели суточной рН-метрии пищевода в зависимости от наличия и выраженности изжоги у обследованных детей (M ± m)

| Частота жалоб на | Отсутствует n=101 | Несколько раз | Ежедневно n=31 | P |
|------------------|----------------------|---------------|-------------------|---|
| | | | | |

| изжогу | месяц n=56 | | | |
|-------------------|------------|------------|------------|---|
| | I | II | III | |
| % t c pH<4 | 1,25±0,13 | 4,06±0,38 | 6,01±0,54 | I- II;III<0,00 1 II- III<0,01 |
| Кислые ГЭР | 14,27±1,53 | 27,05±3,47 | 47,48±5,11 | I-II;III; II- III<0,001 |
| Кислые ГЭР>5мин | 0,29±0,03 | 0,35±0,04 | 2,32±0,35 | I,II- III<0,001 |
| DeMeester | 3,1±0,39 | 7,83±0,86 | 18,1±2,24 | I-II;III; II- III<0,001 |
| Щелочные ГЭР>5мин | 0,26±0,03 | 0,35±0,04 | 1,92±0,28 | I, II- III<0,001 |

Достоверных различий по показателям рН-метрии, характеризующим кислотность в желудке, а также взаимосвязей данных показателей с результатами рН-метрии пищевода у детей с различной выраженностью изжоги выявлено не было, что, вероятно, свидетельствует о значимой роли моторных нарушений пищевода в генезе изжоги. Кроме того, это подтверждается достоверно более высокими значениями средних показателей, отражающих нарушение моторики пищевода у детей с ежедневной изжогой.

Жалобы на отрыжку достоверно чаще отмечались у детей с кислыми (64,7%) и смешанными (63,1%) ГЭР, чем со щелочными (42%) и физиологическими (30,3%) ГЭР ($p<0,05$). При этом дети со щелочными ГЭР жаловались на отрыжку значительно чаще детей с физиологическими ГЭР, у них чаще наблюдались жалобы на отрыжку горечью и горький вкус во рту. Жалобы на запах изо рта предъявляли около половины детей с моторными нарушениями: 16 детей (47%) с кислыми ГЭР, 18 детей (47,3%) со смешанными ГЭР и 29 детей (58%) со щелочными ГЭР, что достоверно выше, по сравнению с детьми с физиологическими ГЭР – 3 ребенка (4,5%). Жалобы на гиперсаливацию («симптом мокрого пятна») и чувство быстрой насыщаемости достоверно чаще ($p<0,05$) выявлялись у детей с патологическими ГЭР. По-видимому, данные симптомы являются специфичными для детей с нарушениями моторной функции пищевода.

Жалобы на боли в животе предъявляли 50-63% детей без значимой разницы между группами. Однако были выявлены достоверные различия в характере болевого синдрома – жалобы на «голодные» и ночные боли отмечались у 35,2% детей с кислыми и 36,8% со смешанными ГЭР, что значительно чаще ($p<0,01$), чем у детей со щелочными (12,0%) и физиологическими ГЭР (12,1%).

Внепищеводные проявления ГЭР (осиплость голоса по утрам, утренний кашель) были выявлены только у детей с моторными нарушениями.

При анализе результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости

учитывались признаки дискинезии желчевыводящих путей (деформация или увеличение желчного пузыря), панкреатопатии (увеличение, неоднородность паренхимы, изменение эхогенности ткани поджелудочной железы), наличие холестаза в паренхиме печени. Частота панкреатопатии и дискинезии не имела значимых различий, признаки холестаза в паренхиме печени достоверно ($p < 0,05$) чаще диагностировались у детей со щелочными рефлюксами - 38%, что, свидетельствует о роли патологии гепатобилиарной системы в генезе щелочных ГЭР.

Всем детям проводилось ЭГДС. Выявлено, что частота неизменной СО пищевода (эзофагита 0 степени) не имела значимых различий у детей с нарушениями моторики и достоверно преобладала у детей с физиологическими ГЭР. Эзофагит 1 степени также преобладал у детей с физиологическими ГЭР, одинаково часто диагностировался у детей с щелочными и кислыми ГЭР и достоверно реже встречался у детей со смешанными ГЭР. Эрозивные изменения пищевода значительно чаще наблюдались у детей с нарушениями моторики. Частота эзофагита 2-3 степени была наибольшей у детей со смешанными рефлюксами, что указывает на выраженное повреждающее действие смешанного рефлюксата на СО пищевода. При этом эзофагит 2 степени одинаково часто диагностировался у детей с кислыми и щелочными ГЭР, однако у детей с кислыми рефлюксами частота эзофагита 3 степени нарастала и была достоверно выше, по сравнению с группой детей со щелочными ГЭР, что, вероятно, связано с большим повреждающим действием кислого рефлюксата по сравнению со щелочным (табл.6).

Таблица 6. Выраженность изменений СО пищевода при различных видах ГЭР, n =188

| Степень эзофагита | Кислые ГЭР (n=34) | Смешанные ГЭР (n=38) | Щелочные ГЭР (n=50) | Физиологический ГЭР (n=66) |
|-------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| | I | II | III | IV |
| 0 степень | 2 (6 %) p I-IV < 0,01 | 4 (10,5%) p II-IV < 0,05 | 4 (8%) p III-IV < 0,01 | 15 (22,7%) p IV-I,II,III < 0,01 |
| I степень | 20 (59%) p I-II,IV < 0,05 | 9 (23,6%) p II-I,III,IV < 0,05 | 30 (60%) p III-II,IV < 0,05 | 47 (71,3%) p IV-I,II,III < 0,05 |
| II степень | 10 (29,4%) p I-II,IV < 0,05 | 18 (47,3%) p II-,III,IV < 0,05 | 15 (30%) p III-II,IV < 0,05 | 3 (4,5%) p IV-I,II,III < 0,05 |
| III степень | 2 (5,8%) p I-II,III,IV < 0,05 | 7 (18,6%) p II-I,III,IV < 0,05 | 1 (2%) p III-I,II < 0,05 | 1 (1,5%) p IV-I,II < 0,05 |

Анализ результатов ЭГДС в разных возрастных группах выявил, что эрозивные

изменения СО кардиального отдела пищевода достоверно чаще ($p < 0,01$) встречались среди подростков 15-18 лет, при этом длительность заболевания составляла более 5 лет. При анализе распределения по полу выявлено, что эрозивные изменения пищевода значительно чаще диагностировались у мальчиков - 44 ребенка (33,3%), чем у девочек – 6 детей (10,7%) ($p < 0,05$). У девочек наблюдались единичные эрозивные дефекты СО нижней трети пищевода, соответствующие эзофагиту 2 степени, множественные эрозии не отмечались, тогда как среди мальчиков множественные эрозивные дефекты СО, соответствующие эзофагиту 3 степени были диагностированы у 7 детей. Таким образом, наиболее тяжелые поражения слизистой оболочки пищевода чаще выявляются у мальчиков старшего возраста, что может быть связано с действием агрессивных факторов.

У 23,5% больных с кислыми ГЭР диагностированы полиповидные образования СО области кардиального отдела пищевода, в других группах подобных изменений выявлено не было.

Эндоскопические признаки несостоятельности кардиоэзофагеального перехода (недостаточность кардии, гастроэзофагеальный пролапс) выявлены у всех больных. При этом среди детей с нарушениями моторики частота указанных изменений составила 31,5-33,3% и не имела достоверных различий, а у детей с физиологическим ГЭР распространенность этих изменений была достоверно ниже - 13,6% ($p < 0,05$). Недостаточность кардии и гастроэзофагеальный пролапс сочетались с эрозивными изменениями пищевода у 54,5% детей с кислыми и у 66,6% детей со смешанными ГЭР, что было достоверно чаще, по сравнению с детьми со щелочными рефлюксами – 13,3%. У 38,2% детей с кислыми ГЭР и у 42,1% детей со смешанными ГЭР были диагностированы эрозивные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Подобное сочетание выявлялось у 12% детей со щелочными и 9% детей с физиологическими рефлюксами.

Несостоятельность привратника диагностирована у 31,5% детей со смешанными ГЭР, что достоверно выше, чем в остальных группах. Видимо, зияние привратника способствует возникновению патологических дуоденогастральных рефлюксов, участвующих в патогенезе смешанных ГЭР.

С целью сопоставления эндоскопической картины СО и показателей суточной рН-метрии пищевода и желудка мы разделили всех детей на группы по степеням эзофагита. Было выявлено, что показатели суточной рН-метрии, характеризующие степень ацидификации пищевода, достоверно выше ($p < 0,001$) среди детей с эзофагитом 3 степени: процент времени, в течение которого рН в пищеводе более 4 составил $8,4 \pm 1,02$; общее число кислых ГЭР - $76,8 \pm 8,42$; ГЭР продолжительностью более 5 мин – $3,0 \pm 0,34$; обобщенный показатель DeMeester – $29,48 \pm 2,95$. Пищеводный клиренс у детей с кислыми рефлюксами осуществлялся медленнее, чем у больных остальных групп - $46'12'' \pm 4'43''$. В группах детей с 0-2 степенями эзофагита данные показатели были достоверно ниже и не имели достоверных различий.

Таким образом, у детей с эзофагитами 3 степени кислое агрессивное содержимое желудка чаще попадает в пищевод и задерживается там на более длительный срок, что наряду с сочетанием патологии гастроэзофагеального перехода приводит к возникновению множественных эрозивных изменений слизистой оболочки кардиального отдела пищевода.

Показатели рН-метрии пищевода, характеризующие щелочные ГЭР, достоверно преобладали у детей с эзофагитами 2 степени, что свидетельствует о значимой роли щелочного рефлюксата в генезе эрозивных поражений СО пищевода. Так, процент времени, в течение которого рН в пищеводе было более 7,5, составил $7,72 \pm 0,79$;

общее число щелочных ГЭР – $75,1 \pm 7,42$. Среди детей с эзофагитами 0,1 и 3 степени данные показатели были достоверно ниже и не имели значимых различий.

Число щелочных ГЭР продолжительностью более 5 мин у детей с эзофагитом 3 степени составило $2,41 \pm 0,26$ и было достоверно выше по сравнению с другими группами ($p < 0,05$).

При анализе средних показателей суточной рН-метрии кардии и тела желудка среди детей с эзофагитами разной степени достоверных различий выявлено не было. Отмечалась лишь тенденция к снижению средних значений минимального, максимального и среднего рН в кардии, а также среднего рН тела желудка параллельно с нарастанием степени тяжести эзофагита.

При проведении корреляционного анализа между показателями суточной рН-метрии пищевода и желудка у детей с эзофагитами 0-2 степени взаимосвязи выявлено не было.

При анализе группы детей с эзофагитами 3 степени выявлено наличие умеренной корреляционной связи между максимальным рН тела желудка и процентом времени, в течение которого рН в пищеводе менее 4 ($r=0,7$), а также числом кислых ГЭР продолжительностью более 5 мин ($r=0,7$), обобщенным показателем DeMeester ($r=0,7$), процентом времени, в течение которого рН в пищеводе более 7,5 ($r=0,6$) и числом щелочных ГЭР ($r=0,6$) ($p < 0,05$). Также наблюдается наличие корреляционной связи между процентом времени, в течение которого рН в теле желудка менее 1,6, и числом щелочных ГЭР продолжительностью более 5 мин ($r=0,6$, $p < 0,05$); между процентом времени, в течение которого рН в теле желудка колеблется в диапазоне от 1,6 до 2, и процентом времени, в течение которого рН в пищеводе более 7,5 ($r=0,6$), а также числом щелочных ГЭР ($r=0,9$) ($p < 0,05$).

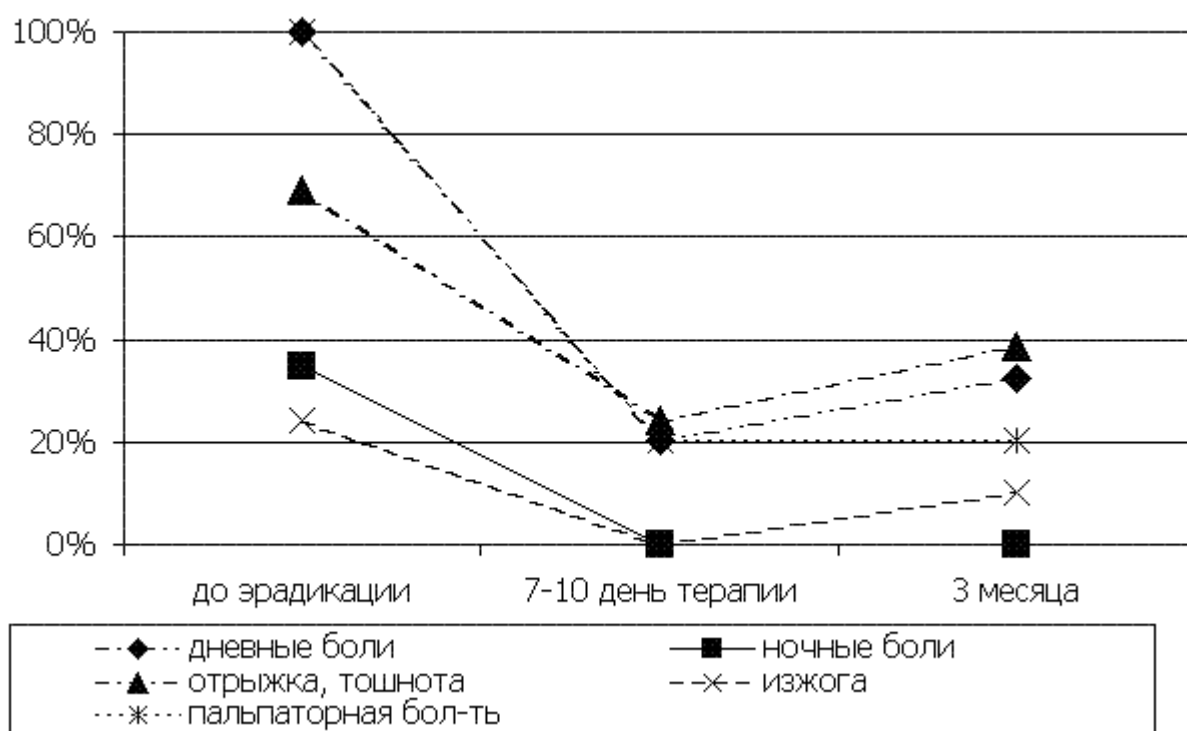
Выявленные корреляционные взаимосвязи, достоверно более высокие показатели рН-метрии, характеризующие нарушение моторики пищевода у детей с эрозивными эзофагитами, а также отсутствие достоверных различий в показателях рН-метрии желудка при различных степенях эзофагита свидетельствуют о наличии выраженных моторных нарушений при эзофагитах 3 степени, которые приводят к возникновению множественных эрозивных дефектов СО пищевода.

Все дети обследованы на *H. pylori*. *H. pylori* был диагностирован у 49 детей (26%), что объясняется длительным гастроэнтерологическим анамнезом и наличием неоднократных курсов эрадикационной терапии в анамнезе у большинства обследованных.

Распространенность *H. pylori* у детей с физиологическим рефлюксом составила 32%, что достоверно выше ($p < 0,05$), чем у детей с патологическими ГЭР - 23%. При анализе распространенности *H. pylori* в зависимости от выраженности изменений СО пищевода выявлено достоверно более частое сочетание *H. pylori* с эрозивными эзофагитами (38,5%), чем с катаральными (20,7%) ($p < 0,05$).

H. pylori-положительным детям проводилась эрадикационная терапия в течение 7 дней по одной из следующих схем: флемоксин сольтаб + де-нол + макмирор + париет или флемоксин сольтаб + де-нол + хелол в возрастных дозировках. Дети были повторно обследованы через 3 мес. Эффективность эрадикации составила 80%. Через 3 мес после проведения эрадикационной терапии у всех детей отмечалась положительная динамика клинических жалоб (рис.2).

Рисунок 2. Динамика клинической симптоматики через 3 мес после эрадикации, n =49



При этом у 10,2% детей отмечалось рецидивирование жалоб на изжогу, у 38,7% сохранялись жалобы на отрыжку и тошноту, а у 32,6 % жалобы на боли в животе, болезненность при пальпации в эпигастрии сохранялась у 20,4% детей.

Через 3 мес после эрадикационной терапии у всех детей выявлена положительная динамика эндоскопических изменений СО ВОПТ. Среди детей с эффективной эрадикацией эрозивных изменений не выявлено, среди детей с неэффективной эрадикацией у 1 ребенка выявлен эрозивный бульбит. Однако у 74,3% детей с успешной эрадикацией сохранялся катаральный эзофагит, а у 79,4% детей - признаки хронического гастродуоденита в стадии неполной эндоскопической ремиссии (поверхностная или очаговая гиперемия СО). У всех детей с неэффективной эрадикацией сохранялся катаральный эзофагит и эндоскопические признаки хронического гастродуоденита в стадии неполной эндоскопической ремиссии.

При проведении суточной рН-метрии через 3 мес после курса эрадикационной терапии в обеих группах детей наблюдалось достоверное увеличение числа щелочных ГЭР и процента времени, в течение которого рН в пищеводе более 7,5. У детей с неэффективной эрадикацией достоверно возросло число кислых ГЭР, а у детей с успешной эрадикацией наблюдалась тенденция к росту данного показателя. В обеих группах детей отмечалось достоверное увеличение минимального рН в теле желудка (табл.7,8).

Таблица 7. Динамика показателей суточной рН-метрии на фоне успешной эрадикации ($M \pm m$), n =39

| Показатели рН-метрии | До эрадикации | Через 3 мес после эрадикации | P |
|----------------------|---------------|------------------------------|---|
| | | | |

| | | | |
|---------------|------------|------------|---------|
| пищевод | | | |
| % t с рН >7,5 | 1,67±0,18 | 9,43±1,02 | < 0,001 |
| Щелочные ГЭР | 20,01±2,52 | 80,24±8,6 | < 0,001 |
| Кислые ГЭР | 19,32±2,01 | 23,32±2,41 | > 0,05 |
| тело желудка | | | |
| Мин рН | 0,66±0,06 | 0,92±0,09 | < 0,05 |

Таблица 8. Динамика показателей суточной рН-метрии на фоне неэффективной эрадикации ($M \pm m$), n =10

| Показатели рН-метрии | До эрадикации | Через 3 мес после эрадикации | P |
|----------------------|---------------|------------------------------|---------|
| пищевод | | | |
| % t с рН >7,5 | 2,82±0,29 | 6,86±0,68 | < 0,001 |
| Щелочные ГЭР | 31,54±3,18 | 57,09±5,68 | < 0,001 |
| Кислые ГЭР | 17,02±,72 | 24,06±2,41 | < 0,05 |
| тело желудка | | | |
| Мин рН | 0,64±0,07 | 0,92±0,09 | < 0,05 |

Анализируя данные суточной рН–метрии, можно предположить, что увеличение числа щелочных ГЭР и минимального рН в теле желудка связано с действием ИПП. Для того чтобы подтвердить данное предположение, мы оценили показатели суточной рН-метрии у Н. рѹлогі-негативных детей, которые получали монотерапию ИПП. В данную группу вошли дети с различными заболеваниями ВОПТ, у которых, по данным суточной рН-метрии, отмечалась выраженная гиперацидность базальной желудочной секреции. Все дети получали терапию, включающую один из ИПП: рабепразол (париет, Janssen Cilag) или омепрозол (хелол, Yamanouchi) в возрастной дозировке в течение 1 мес. При проведении суточной рН-метрии пищевода и желудка через 3 мес после курса терапии ИПП были выявлены следующие изменения (табл.9).

Таблица 9. Динамика показателей суточной рН-метрии на фоне терапии ИПП ($M \pm m$), n =15

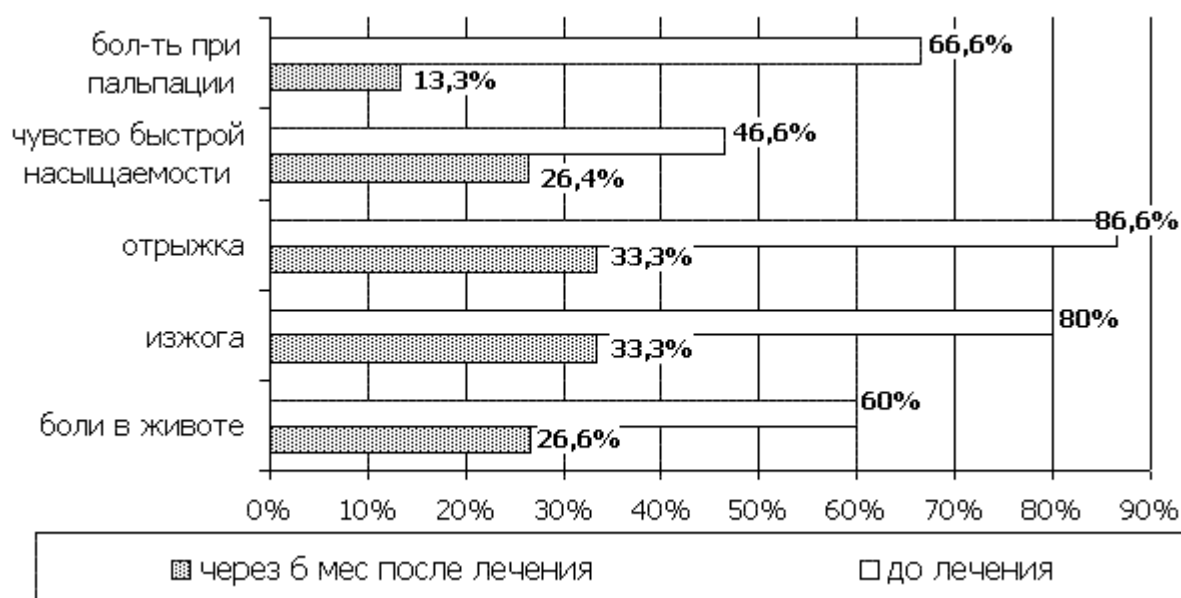
| Показатели рН-метрии | До лечения | Через 3 мес после лечения | P |
|----------------------|------------|---------------------------|---------|
| пищевод | | | |
| % t с рН >7,5 | 2,68±0,28 | 5,31±0,56 | < 0,001 |

| | | | |
|--------------|------------|------------|--------|
| Щелочные ГЭР | 42,32±4,28 | 65,85±6,62 | < 0,01 |
| тело желудка | | | |
| Мин рН | 0,62±0,07 | 0,91±0,09 | < 0,05 |

Таким образом, при анализе данных суточной рН-метрии через 3 мес после лечения ИПП у детей с заболеваниями ВОПТ также наблюдались увеличение числа щелочных ГЭР, процента времени, в течение которого рН более 7.5 в пищеводе, и минимального рН в теле желудка, что, возможно, связано с приемом ИПП.

Все дети с кислыми и смешанными ГЭР получали стандартную антирефлюксную терапию: рабепразол (париет) 1-1,5 мг/кг/сут в 2 приема (утро-вечер) – 2 нед, затем 0,5-1 мг/кг/сут 1 раз в день – 2 нед; домперидон (мотилиум) – 1мг/кг/сут 3 раза в день за 15-20 мин до еды – 3 недели (повторный курс через 1 мес); антациды по 10,0-15,0 -3 раза в день через 1.5 часа после еды и 4-й раз непосредственно перед сном – 3 недели (после отмены антисекреторных препаратов). Помимо этого, при наличии эрозивных изменений в пищеводе назначались репаранты (сукральфат, вентер) по 0,5 г 3-4 раза в день, за 30 мин до еды в течение 4 нед. Мы оценили динамику клиничко-эндоскопических показателей и показателей суточной рН-метрии через 6 мес после лечения у 15 детей, средний возраст которых составил 14,3±0,38 лет. Диагностические тесты на *H. pylori* были отрицательными у всех детей. При повторном обследовании у большинства детей отмечалась положительная динамика клинической симптоматики (рис.3)

Рисунок 3. Динамика клинической симптоматики у детей с кислыми и смешанными ГЭР через 6 мес. после лечения, n =15

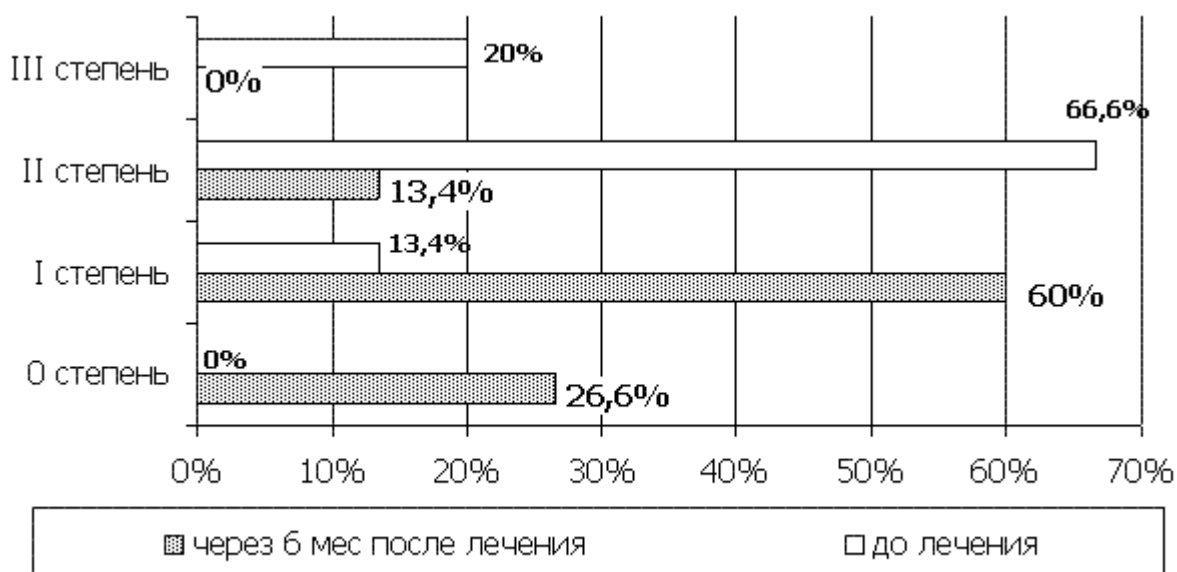


Однако у 1/3 детей сохранялись жалобы на изжогу и на боли в животе, при этом частота и выраженность диспепсических жалоб и болевого абдоминального синдрома стала значительно менее выражена.

По данным ЭГДС через 6 мес у большинства детей сохранялись признаки катарального воспаления слизистой оболочки пищевода, при этом частота

эрозивных изменений достоверно уменьшилась (рис.4).

Рисунок 4. Динамика эндоскопической картины пищевода через 6 мес после лечения, n =15



При анализе результатов суточной рН-метрии пищевода отмечалось достоверное ($p < 0,001$) увеличение числа щелочных ГЭР продолжительностью более 5 мин ($8,67 \pm 0,87$ до лечения и $2,67 \pm 0,29$ после лечения) и обобщенного показателя DeMeester ($22,14 \pm 2,35$ и $15,74 \pm 1,78$ соответственно), при этом значения последнего не достигали полной нормализации. Также отмечалась устойчивая тенденция к росту показателей, характеризующих степень ацидификации пищевода. В желудке наблюдалось значимое увеличение минимального рН кардии ($0,55 \pm 0,66$ до лечения и $1,08 \pm 0,11$ после лечения, $p < 0,001$) и минимального рН тела желудка ($0,64 \pm 0,07$ до лечения и $0,88 \pm 0,09$ после лечения, $p < 0,05$), однако при этом сохранялась незначительная гиперацидность желудочного сока.

Анализируя полученные данные, можно сказать, что неполное купирование клинических симптомов, сохранение эндоскопических признаков поверхностного катарального воспаления слизистой оболочки пищевода и неполное восстановление показателей суточной рН-метрии до нормы указывают на необходимость длительного диспансерного наблюдения и пролонгированного лечения данной группы больных.

Выводы

1. Нарушения моторики пищевода диагностируются у 65% детей с воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, у мальчиков достоверно чаще, чем у девочек. При этом кислые (64,8%) и смешанные (52,7%) гастроэзофагеальные рефлюксы преобладают у подростков 15-18 лет, а щелочные гастроэзофагеальные рефлюксы (62%) - у детей 11-14 лет.

2. Жалобы на изжогу наблюдаются у 70,5% детей с кислыми, 73,6% - со смешанными, 28% - со щелочными и у 31,8% детей с физиологическими гастроэзофагеальными рефлюксами. Большинство из них испытывают изжогу с

частотой до нескольких раз в месяц. Для 47,3% детей со смешанными гастроэзофагеальными рефлюксами характерна ежедневная изжога.

3. Изменения слизистой оболочки кардиального отдела пищевода различной степени выраженности диагностируются у абсолютного большинства детей, как с патологическими (89,5-94,2%), так и с физиологическими (77,3%) гастроэзофагеальными рефлюксами. Наибольшая частота эрозивного эзофагита отмечается у детей со смешанными гастроэзофагеальными рефлюксами.

4. При эзофагите 3 степени выявляются корреляции между показателями рН-метрии пищевода и желудка, в то время как при эзофагитах 0-2 степени данные зависимости отсутствуют.

5. Частота встречаемости *H. pylori* у детей с моторными нарушениями верхних отделов пищеварительного тракта составляет 23%. При эрозивных поражениях слизистой оболочки кардиального отдела пищевода *H. pylori* диагностируется у 38,5% детей, при катаральных поражениях - у 20,7%.

6. Успешная эрадикация *H. pylori* не приводит к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в течение 3 мес. При этом через 3 мес после эрадикации у 89,8% детей отсутствуют жалобы на изжогу, у 67,4% детей - болевой абдоминальный синдром, но достоверно увеличивается число щелочных гастроэзофагеальных рефлюксов

7. Через 6 мес после курса антирефлюксной терапии у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью сохраняется положительная динамика клинико-эндоскопических данных и показателей суточной рН-метрии, однако у 33% детей имеют место жалобы на изжогу, а у большинства детей признаки катарального воспаления слизистой оболочки кардиального отдела пищевода, что указывает на необходимость дальнейшей терапии.

Практические рекомендации

1. Для установления характера рефлюкса, уровня кислотности и последующей адекватной терапии детям с жалобами на изжогу показано проведение суточной рН-метрии пищевода, кардии и тела желудка.

2. В связи с достоверно более частым сочетанием *H. pylori* с эрозивными изменениями слизистой оболочки пищевода детям с выявленной хеликобактерной инфекцией показано проведение курса эрадикационной терапии.

3. После курса эрадикационной терапии или курса монотерапии ингибиторами протонной помпы достоверно увеличивается число щелочных гастроэзофагеальных рефлюксов и время защелачивания пищевода, что позволяет рекомендовать последующий курс терапии антацидами с целью защиты слизистой оболочки пищевода от агрессивного воздействия рефлюксата.

4. Детям с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью после курса антирефлюксной терапии в связи с длительным сохранением клинико-эндоскопических изменений и изменений показателей суточной рН-метрии, показано длительное диспансерное наблюдение и пролонгированное антирефлюксное лечение.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Пахомовская Н.Л., Потапов А.С., Щербаков П.Л., Дублина Е.С.

- Дифференцированный подход к проведению рН-метрии в детской гастроэнтерологии // *Вопр. совр. педиатр.* – 2004. – Т.3. - приложение 1. - С. 137.
2. Пахомовская Н.Л., Потапов А.С., Щербаков П.Л., Дублина Е.С. Клиническое значение хеликобактерной инфекции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Вопр. совр. педиатр.* – 2004. - Т.3. - приложение 1. - С.320.
 3. Пахомовская Н.Л., Потапов А.С., Полякова С.И., Дублина Е.С. Изменения слизистой оболочки пищевода и частота встречаемости инфекции *H. pylori* при ГЭРБ у детей // *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.* – 2004. - Т.14. - №5. - приложение 23. - С.12.
 4. Пахомовская Н.Л., Дублина Е.С, Потапов А.С. Роль *Helicobacter Pylori* в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // *Материалы III Конгресса детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (инфекция и иммунитет)».* – 2004. - С.181.
 5. Пахомовская Н.Л., Потапов А.С., Дублина Е.С., Щербаков П.Л., Особенности клинической симптоматики при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // *Материалы V съезда Научного Общества Гастроэнтерологов России.* – 2005. - С.138.
 6. Пахомовская Н.Л., Потапов А.С., Щербаков П.Л., Дублина Е.С. Особенности гастроэзофагеальных рефлюксов у детей по данным суточной рН-метрии // *Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей».* – 2005. - С161-162.
 7. Пахомовская Н.Л. Роль *Helicobacter pylori* в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // *Педиатрическая фармакология.* – 2005. – приложение. - С.122.
 8. Дублина Е.С., Потапов А.С., Пахомовская Н.Л. Опыт применения хелола в терапии кислотозависимых заболеваний у детей // *Бюллетень Сибирской медицины.* – 2005. - Т.4. - приложение 2. - С.95-96.
 9. Пахомовская Н.Л., Дублина Е.С., Потапов А.С., Щербаков П.Л. Дуодено-гастральный рефлюкс при патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей // *Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей».* – 2006. - С.168.
 10. Пахомовская Н.Л., Комарова Е.В., Дублина Е.С, Потапов А.С. Оценка показателей моторики верхних отделов пищеварительного тракта у детей с моторной дисфункцией толстой кишки // *Вопр. совр. педиатр.* – 2006. - Т.5. - № 1. - С. 449.
 11. Пахомовская Н.Л., Потапов А.С., Комарова Е.В., Дублина Е.С. Оценка показателей гастродуоденальной моторики у детей с моторной дисфункцией толстой кишки // *Вопр. совр. педиатр.* – 2006. - Т.5. - № 1. - С. 448-449.
 12. Потапов А.С, Пахомовская Н.Л., Дублина Е.С., Щербаков П.Л. Оценка эффективности и безопасности тройной эрадикационной терапии хеликобактериоза препаратами Хелол, Де-нол и Флемоксин Соллютаб у детей // *Альманах клинической медицины.* – 2006. - Т. XI . – С.37-39.

14.00.09 – Педиатрия

Клиническое значение суточной рН-метрии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

Пахомовская Надежда Леонидовна.

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва 2006.

Работа выполнена в Государственном Учреждении Научный центр здоровья детей Российской академии медицинских наук.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук Потапов Александр Сергеевич.

Доктор медицинских наук, профессор Щербаков Петр Леонидович.

Официальные оппоненты:

Член – корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, Балаболкин Иван Иванович.

Доктор медицинских наук, профессор Бельмер Сергей Викторович.

Ведущая организация:

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

Защита диссертации состоится «31» октября 2006 г. в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д001.023.01 при Государственном учреждении Научный центр здоровья детей РАМН по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ Научный центр здоровья детей РАМН.

Автореферат разослан «__» сентября 2006 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета, кандидат медицинских наук Тимофеева А.Г.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/