

Ахвердян Юрий Рубенович

**Обоснование дифференцированной тактики лечения
различных форм гастроэзофагальной рефлюксной болезни
у детей**

14.00.09 - педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2008

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении Московском Научно-исследовательском институте педиатрии и детской хирургии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Хавкин Анатолий Ильич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Бельмер Сергей Викторович
ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Росздрава»

доктор медицинских наук, профессор Щербаков Петр Леонидович
ГУ Научный центр здоровья детей Российской АМН

Ведущая организация:

ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава»

Защита состоится « _____ » _____ 2008 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д-208.043.01 при ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» (125412, г.Москва, улица Талдомская, дом 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

З. К.Землянская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы.

Актуальность проблемы гастроэзофагальной рефлюксной болезни обусловлена широкой распространенностью данной патологии среди детей [Исаков Ю. Ф., 1996; Семенюк Л. А., 2001], развитием большого числа осложнений, в том числе, и жизнеугрожающих (пищевод Барретта, стриктуры пищевода, аденокарцинома пищевода, [Ивашкин В. Т., 2001; el-Serag H. B., 2002; Shaheen N., 2002]).

Наличие большого числа стертых и атипичных клинических форм, отсутствие общепринятых подходов в диагностике ГЭРБ у детей дошкольного и младшего школьного возрастов при описании жалоб, затрудняет диагностику гастроэзофагальной рефлюксной болезни, делает ее несвоевременной и приводит к появлению и прогрессированию осложнений, с другой стороны – к гипердиагностике таких заболеваний, как различные виды аритмий, остеохондроз и других [Ивашкин В. Т., 1998; Gardia-Comprean D., 2000; Бельмер С. В., Хавкин А. И., 2002]. Доказано, что неадекватная терапия гастроэзофагальной рефлюксной болезни утяжеляет течение бронхиальной астмы, заболеваний верхнего отдела респираторного тракта и ротоглотки [Patti M. G. 1992; Машкова Т. А., 1996; Каган Ю. М., 2006].

Качество жизни пациентов с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью при отсутствии режимных мероприятий, специальной диеты и адекватной терапии прогрессивно снижается и по объективным критериям приближается к уровню качества жизни больных, страдающих сердечной недостаточностью и стенокардией [Пасечников В. Д. и др., 2000, Рощина Т. В. и др., 2000].

В подходах к терапии гастроэзофагальной рефлюксной болезни остается много нерешенных вопросов. В частности, нет общепризнанных схем ведения больных, продолжительности терапии, кратности введения препаратов и режимов дозирования. У детей данные аспекты проблемы практически не изучены [Хавкин А. И. и др., 1999; Бельмер С. В. и др. 2001; Andrew D., 2001; Семенюк Л. А. и др. 2002].

Особую значимость проблема гастроэзофагальной рефлюксной болезни приобрела в последние годы, когда была показана прямая связь между гастроэзофагальной рефлюксной болезнью и развитием пищевода Барретта [Johnson D. A., 1987; Трухманов А. С., 1999; Ивашкин В. Т., 2002]. Рост числа больных пищеводом Барретта, а также таких осложнений гастроэзофагальной рефлюксной болезни, как стриктуры пищевода, свидетельствует о несвоевременной диагностике и недостаточной эффективности проводимой терапии.

Таким образом, проблема гастроэзофагальной рефлюксной болезни является актуальной для педиатрии. Дети, страдающие гастроэзофагальной рефлюксной болезнью, нуждаются в индивидуальном подходе к терапии с учетом возраста, выявленных нарушений и продолжительности заболевания.

Цель исследования:

Разработать алгоритм обследования и лечения детей с различными формами гастроэзофагальной рефлюксной болезни с целью повышения качества терапии и профилактики развития осложнений.

Задачи исследования:

1. Выявить клинические особенности течения различных форм гастроэзофагальной рефлюксной болезни у детей.
2. Оценить возможности применения компьютерного рН-метрического мониторирования для оценки имеющегося варианта рефлюкса (в зависимости от рН рефлюктанта).
3. Определить эффективность действия блокаторов H^+K^+ - АТФазы париетальных клеток желудка (омепразола и рабепразола) на рН желудочного содержимого у детей с различными формами гастроэзофагальной рефлюксной болезни. Оценить эффективность и длительность терапии прокинетиками гастроэзофагальной рефлюксной болезни у детей.
4. Определить кратность и особенности мониторирования кислотности у пациентов с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью в динамике на фоне приема антисекреторных препаратов.
5. Разработать оптимальные схемы терапии детей с различными формами гастроэзофагальной рефлюксной болезни используя данные суточного компьютерного рН-метрического мониторирования.

Научная новизна:

- Впервые выделены группы детей с различными вариантами имеющегося рефлюкса, для последующего назначения дифференцированной терапии.
- Выявлен клинический полиморфизм гастроэзофагальной рефлюксной болезни в зависимости от возраста.

- Определена эффективность блокаторов H^+K^+ - АТФазы париетальных клеток желудка, критерием которой являлась нормализация базальной кислотности у детей с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью.
- Показана целесообразность использования суточного рН-метрического мониторирования с целью контроля достижения базальной нормацидности у пациентов с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью, а также для подбора оптимальной индивидуальной дозы антисекреторного препарата.

Практическая значимость:

- Предложен алгоритм обследования и ведения детей с различными формами гастроэзофагальной рефлюксной болезни.
- Предложены схемы мониторирования базальной кислотности у пациентов с ГЭРБ с использованием суточного рН-метрического обследования.
- Разработаны индивидуальные схемы терапии различных форм гастроэзофагальной рефлюксной болезни с использованием ингибиторов протонной помпы и прокинетиков (с учетом длительности и кратности приема) на основании данных клиники, эндоскопического и суточного рН-метрического обследования.
- Показана необходимость выявления и лечения сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью.

Апробация и внедрение работы.

В завершеном виде диссертация апробирована на совместном методическом совещании отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования с отделением аллергологии и клинической иммунологии ФГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий.

Материалы диссертации обсуждены на совместном методическом совещании консультативно-диагностического отделения поликлиники №1 Отделенческой клинической больницы ОАО РЖД.

Результаты исследования были представлены в материалах XII и XIV Конгресса детских гастроэнтерологов (Москва, 2005, 2007).

Предложенные алгоритмы и методы исследования пациентов с различными формами гастроэзофагальной рефлюксной болезни внедрены в практику отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования ФГУ Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий, а также консультативно-

диагностического отделения поликлиники №1 Отделенческой клинической больницы ОАО РЖД (г. Волгоград).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы.

Объём и структура диссертации

Диссертация содержит 152 страницы машинописного текста, включает введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, две главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический указатель, включающий 272 источника, из них 106 на русском и 166 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 21 диаграммой и 4 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования.

В основу диссертации положен клинико-лабораторный и инструментальный материал 63 детей (32 мальчика и 31 девочка), в возрасте от 4 до 15 лет с различными формами гастроэзофагальной рефлюксной болезни. Диагноз ставился на основании МКБ-10. Все больные до поступления получали различные схемы терапии ГЭРБ. Эффективность терапии была непродолжительной (максимально 1 месяц), либо отсутствовала. Пациенты, включенные в исследование, должны были не получать противорефлюксные препараты в течение 3-х месяцев перед началом исследования.

Все пациенты с ГЭРБ были разделены на основании данных, полученных при проведении первичной суточной внутрижелудочной рН-метрии на две группы. Деление на группы проводилось исходя из полученных значений рН рефлюктанта. Критерии отбора в первую группу (группу пациентов с кислыми ГЭР):

1. Наличие при первичном обращении патологических кислых ГЭР по данным суточной внутрижелудочной рН-метрии на основании общепринятых критериев DeMeester.

Вторая группа (группа пациентов с щелочными ГЭР) отвечала следующим требованиям:

1. Наличие щелочных ГЭР при первичном обращении по данным суточной внутрижелудочной рН-метрии;

2. Наличие множественных дуодено-гастральных рефлюксов (ДГР) по данным суточной внутрижелудочной рН-метрии. Множественными ДГР мы считали те случаи, когда ДГР занимали более ¼ ночного периода исследования.

Группа больных с кислыми рефлюксами была представлена 42 пациентами (66,7%), группу пациентов с щелочными рефлюксами составили 21 пациент (33,3%). Все пациенты, включенные в группы исследования, имели гиперацидность или нормацидность по данным суточной внутрижелудочной рН-метрии. Если у пациента с диагностированной ГЭРБ исходно определялась базальная гипоацидность, то он исключался из исследования.

В каждой из выделенных групп (кислые и щелочные рефлюксы) были выделены подгруппы пациентов с эндоскопически негативной и эндоскопически позитивной ГЭРБ. Это выделение было проведено на основании данных, полученных при эндоскопическом исследовании. Для определения степени ГЭРБ использовалась эндоскопическая классификация по I. Tytgat в модификации В.Ф. Приворотского и соавт. Из 42 детей с кислыми рефлюксами эндоскопически позитивную ГЭРБ имели 18 детей (28,6% от общего количества обследованных), эндоскопически негативную - 24 ребенка (38,1%); из 21 пациента с щелочными рефлюксами эндоскопически позитивная ГЭРБ была выявлена у 10 детей (15,9%), эндоскопически негативная ГЭРБ у 11 пациентов (17,5%). Всего было обследовано 35 детей с эндоскопически негативной ГЭРБ (55,5% от общего количества больных) и 28 детей с эндоскопически позитивной ГЭРБ (44,4%).

Средний возраст больных достоверно не отличался в группах с кислыми и щелочными рефлюксами и составлял $11,7 \pm 3,2$ лет, в возрастном диапазоне преобладал возраст от 12 до 15 лет. Больные этого возраста составляют 65,1% от общего числа обследованных детей.

Клинические симптомы выявлялись с помощью опросника, включающего следующие клинические симптомы и жалобы пациентов: боли в животе, изжога и/или привкус кислого во рту, жжение за грудиной, отрыжка, неприятный запах изо рта, привкус горечи, чувство кома за грудиной, тошнота, рвота.

Пациенты в обеих группах имели сопутствующую патологию, которая была диагностирована на основании общепризнанных критериев.

Всем больным при первичном обращении проводились УЗИ органов брюшной полости, суточная поэтажная рН-метрия, ФЭГДС. В дальнейшем, контрольная суточная внутрижелудочная поэтажная рН-метрия проводилась через 2 недели и через 3 месяца после первого исследования.

Кислотность желудочного сока оценивалась методом поэтажной рН-метрии на аппаратах "Гастроскан-24" с исследованием суточных изменений рН пищевода и желудочной секреции. Аппараты изготовлены на НПО "Исток-система" (г. Фрязино). Для диагностики ГЭРБ использовались общепринятые показатели, предложенные DeMeester. Полученные данные подвергались компьютерной обработке.

Комплекс лечебных мероприятий включал в себя рекомендации по образу жизни, питанию, медикаментозную терапию.

После установления базальной гипер- или нормацидности и проведения эндоскопического обследования всем пациентам назначалась «стандартная» противорефлюксная терапия:

1. антисекреторный препарат (ингибитор протонной помпы) в течение 2-х недель;
2. домперидон в возрастной дозировке, 3 раза в день.

Детям 4-11 лет антисекреторный препарат (омепразол) назначался в дозировке по 10 мг двукратно в сутки (утро, вечер), пациенты в возрасте 12-15 лет получали антисекреторный препарат (омепразол) в дозе 20 мг двукратно в сутки. Двукратный прием препарата был выбран на основании данных о времени максимального действия омепразола около 11 часов (Селезнева Э. Я., 1998). Домперидон назначался из расчета 0,25 мг/кг (разовая доза). Данная дозировка назначалась 3 раза в день.

Через две недели по результатам повторной (контрольной) суточной внутрижелудочной рН-метрии проводилась оценка жалоб, антисекреторного действия ИПП и при необходимости корректировалась доза препарата в сторону увеличения. До достижения нормацидности контрольные суточные рН-метрические исследования повторяли каждые 2 недели.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проведена по общепринятым методикам вариационной статистики на персональном компьютере с помощью программы SPSS-10. Достоверность различий изучаемых показателей определяли по критериям Фишера и Стьюдента. Различия считались существенными при $p < 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Результаты исследования и их обсуждение.

Клиническая симптоматика и ее динамика.

Нами было выявлено преобладание различных симптомов в зависимости от возрастной группы. Старшие дети (возрастная группа 12-15 лет) предъявляли более специфические для ГЭРБ жалобы (боли в животе у 23 человек (82,1%), изжога у 19 (67,8%), отрыжка у 14 (50,0%). В младших возрастных группах, наряду с жалобами на боли в животе преобладают другие неспецифические симптомы. Так, в возрастной группе 4-7 лет, ведущими симптомами являются боли в животе неопределенного характера – 12 детей (100,0%), снижение аппетита - 11 детей (91,7%) и запах изо рта - 5 пациентов (41,7%). Можно сделать вывод, что отсутствие специфических для ГЭРБ жалоб не является поводом для исключения диагноза рефлюксной болезни у детей младшего возраста (4-7 лет). Более того, наличие триады ведущих жалоб (а именно, боли в животе неопределенного характера, снижение аппетита, неприятный запах изо рта) у детей от 4 до 7 лет позволяет на первых этапах диагностики заподозрить диагноз ГЭРБ.

В группе детей 8-11 лет преобладали жалобы на боли в животе, связанные с приемом пищи (18 пациентов (78,2%), тошнота выявлена у 14 пациентов (60,9%), снижение аппетита у 12 человек (52,2%). Изжога достоверно чаще встречается в возрасте 12-15 лет ($\chi^2=12,68$, $p<0,05$), отрыжка статистически достоверно чаще встречается в возрасте 8-15 лет в сравнении с пациентами 4-7 лет ($\chi^2=7,95$, $p<0,05$). Таким образом, специфичные для ГЭРБ симптомы являются ведущими симптомами только у пациентов старшей возрастной группы (12-15 лет).

Такие жалобы как, снижение аппетита достоверно чаще встречается в возрасте 4-7 лет ($\chi^2=10,54$, $p<0,05$). Частота встречаемости болей в животе в разных возрастных группах статистически незначима ($\chi^2=2,93$, $p>0,05$). То же самое можно сказать и о таком симптоме, как тошнота ($\chi^2=3,98$, $p>0,05$).

В группе кислых рефлюксов достоверно чаще встречается изжога и привкус кислого во рту ($\chi^2=8,18$, $p<0,004$), а в группе щелочных рефлюксов – привкус горечи ($\chi^2=13,22$, $p<0,00001$). Аналогичные данные получили в своих исследованиях и другие авторы (Пахомовская Н. Л., 2006). Данные симптомы можно объяснить различным характером рефлюктанта. Мы считаем, что на эти данные можно ориентироваться для предварительного установления варианта имеющейся патологии (на начальных этапах диагностики), с обязательным последующим инструментальным обследованием для подтверждения характера имеющихся нарушений. Кроме специфических жалоб на изжогу и/или привкус горечи во рту не было выявлено преобладания каких-либо других

специфических жалоб (т.е. жалоб, прямо указывающих на наличие патологических рефлюксов). Эти жалобы предъявляло относительно небольшое количество пациентов. Так, жжение за грудиной отмечалось у 3 (7,1%) и 2 (9,5%) больных, в группах с кислыми и щелочными рефлюксами соответственно; отрыжка – у 14 (33,3%) и 11 (52,4%) пациентов, жалобы на чувство кома за грудиной предъявляли 3 (7,1%) и 2 (9,5%) ребенка соответственно. Таким образом, за исключением изжоги и привкуса кислого/привкуса горечи во рту, другие специфические для ГЭРБ жалобы предъявляли менее половины больных. Это еще раз доказывает необходимость использования для диагностики различных форм ГЭРБ инструментальных методов исследования.

Не было обнаружено каких-либо специфических вариантов болей в животе при ГЭРБ. Боли в животе носили самый разнообразный характер.

У пациентов с эндоскопически позитивной ГЭРБ в сравнении с эндоскопически негативной достоверно чаще встречается тошнота ($\chi^2=3,91$, $p<0,05$).

Таким образом, удалось выделить преобладание определенных жалоб в зависимости от возрастной группы, характера рефлюкса и варианта эндоскопической картины. Для старшего возраста (12-15 лет) характерно преобладание (наряду с болями в животе) специфических для ГЭРБ жалоб (изжога, отрыжка). Для пациентов возраста 4-7 лет характерно преобладание неспецифических жалоб (боли в животе, снижение аппетита, неприятный запах изо рта). Пациенты с кислыми рефлюксами достоверно чаще жалуются на изжогу, дети с щелочными рефлюксами – на привкус горечи во рту. Такой симптом, как тошнота чаще выявляется у пациентов с эндоскопически позитивной ГЭРБ в сравнении с эндоскопически негативной. Выявление данных жалоб позволяет предположить диагноз ГЭРБ на ранних стадиях обследования.

После назначения так называемой «стандартной терапии» (антисекреторный препарат (ингибитор протонной помпы) двукратно в сутки (утро, вечер) в течение 2-х недель + домперидон в дозировке 0.25 мг/кг 3 раза в день) были повторно оценены жалобы пациентов. В целом, отмечалась явная положительная динамика. В группе пациентов с щелочными рефлюксами количество пациентов с болями в животе уменьшилось с 17 (81,0%) до 8 (38,1%) ($\chi^2=9,5$, $p<0,05$), с изжогой или привкусом горечи с 15 (71,4%) до 7 (33,3%) ($\chi^2=6,1$, $p<0,05$). Эффективность терапии статистически достоверна в отношении всех вышеперечисленных симптомов.

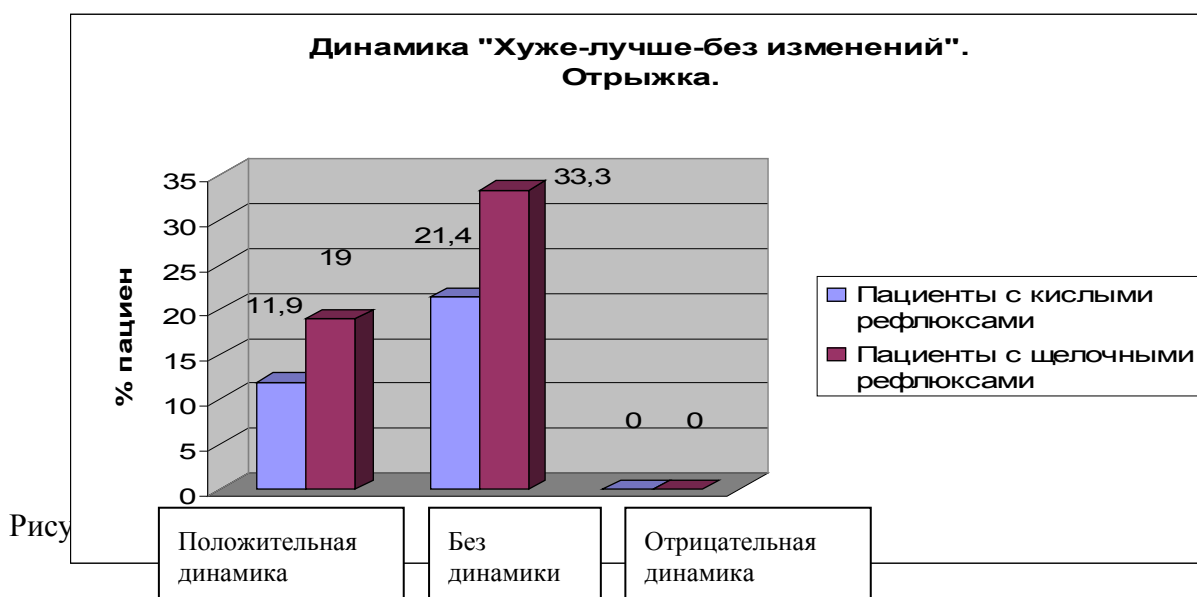
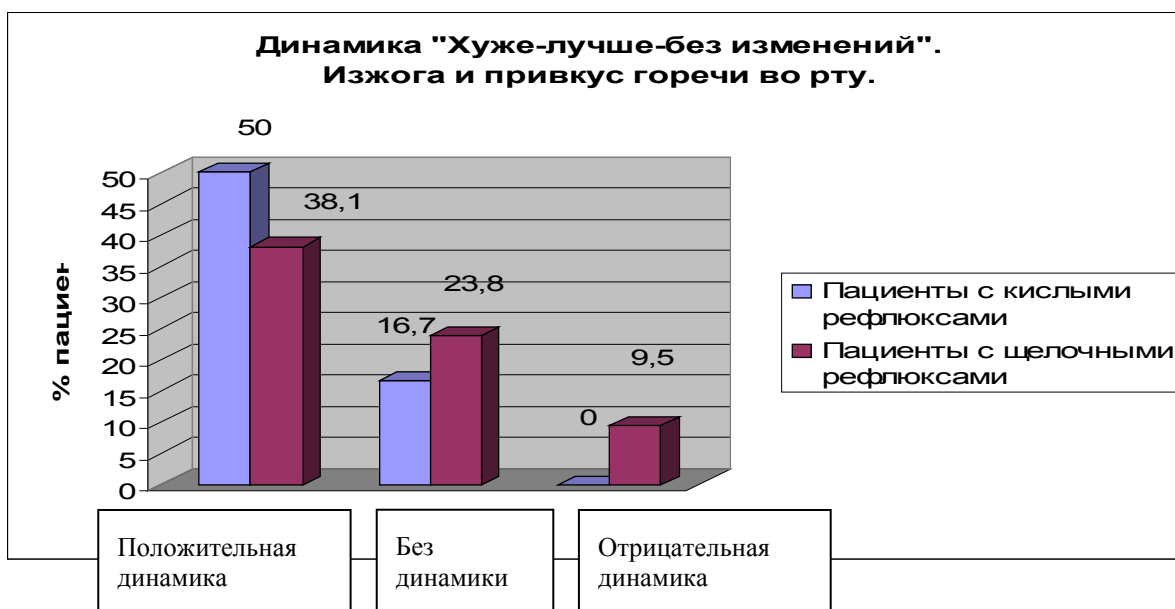
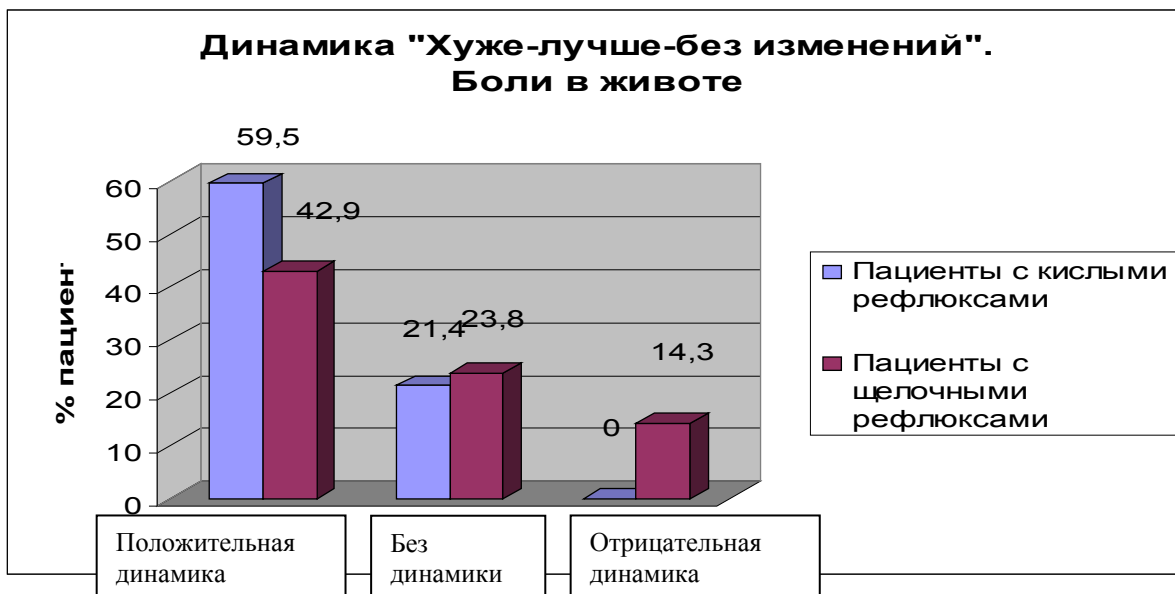
Количество пациентов с отрыжкой уменьшилось с 11 (52,4%) до 7 (33,3%) ($\chi^2=1,6$, $p>0,05$). Эффективность терапии статистически недостоверна. Мы предположили, что для

устранения такого симптома, как отрыжка необходимы более длительные (чем 2-х недельный) курсы терапии.

В группе пациентов с кислыми рефлюксами результаты сходные. Количество пациентов с болями в животе уменьшилось с 34 (81,0%) до 9 человек (21,4%) ($\chi^2 = 29,8$, $p < 0,0001$), количество детей с изжогой с 28 (66,7%) до 7 (16,7%) ($\chi^2 = 21,6$, $p < 0,0001$). Эффективность терапии статистически достоверна. Количество пациентов с отрыжкой уменьшилось с менее выраженной положительной динамикой (с 14 человек (33,3%) до 9 (21,4%) $\chi^2 = 1,5$, $p > 0,05$). Таким образом, как и в группе с щелочными рефлюксами, в данной группе эффективность терапии в отношении такого симптома, как отрыжка, статистически недостоверна. Напомним, что речь идет о коротком курсе терапии (2 недели). Таким образом, на первый взгляд, мы получили достаточно выраженную положительную динамику в отношении таких симптомов, как боли и изжога/привкус горечи.

Теперь представим те же самые результаты, но в качестве критериев оценки возьмем не только положительную динамику, а дополнительно учтем количество пациентов с отсутствием изменений и отрицательной динамикой. Уточним термины. «Пациенты с положительной динамикой» - пациенты, которые первично предъявляли жалобы, после 2-х недель «стандартной» терапии данные жалобы исчезли. «Пациенты без динамики» – дети, которые предъявляли жалобы до и после курса лечения. «Пациенты с отрицательной динамикой» - пациенты, не имевшие данной жалобы до лечения и предъявляющие ее после курса терапии.

На рисунке 1 представлены полученные результаты. Мы видим четкие отличия по двум группам. В группе пациентов с щелочными рефлюксами у части больных прослеживается отрицательная динамика. У 3 (14,3%) пациентов появились боли в животе (которых не было до лечения), а у 2 (9,5%) пациентов появился привкус горечи. В группе пациентов с кислыми рефлюксами отрицательной динамики выявлено не было. На основании этих данных можно сделать вывод о необходимости подбора индивидуальной терапии для различных групп пациентов. В нашем исследовании мы выявили отрицательную динамику у 5 (23,8%) пациентов из группы щелочных рефлюксов, что составляет 7,9% из общего числа обследованных пациентов (63 человека). Можно предположить, что в группе больных с щелочными рефлюксами клиническую симптоматику формирует сопутствующая патология ЖКТ, в частности, патология билиарной системы.



Рису

Ниже приводятся данные о встречаемости сопутствующей патологии ЖКТ у детей в группах кислых и щелочных рефлюксов соответственно. Так, билиарная дисфункция диагностирована у 7 пациентов (16,7%) в группе кислых рефлюксов и у 9 пациентов (42,9%) в группе щелочных рефлюксов ($\chi^2=5,11$, $p<0,05$), синдром раздраженного кишечника у 5 (11,9%) и 4 детей (19,0%) ($\chi^2=0,58$, $p>0,05$), хронический запор у 2 (4,8%) и 2 (9,5%) ($\chi^2=0,53$, $p>0,05$), лямблиоз у 1 (2,4%) и у 4 детей (19,0%) ($\chi^2=5,3$, $p<0,05$), выраженный ДГР при эндоскопическом исследовании у 9 (21,4%) и 16 (76,2%) ($\chi^2=17,5$, $p<0,0001$). Таким образом получена статистически достоверная разница по распределению сопутствующей патологии в группах кислых и щелочных рефлюксов. Встречаемость такой патологии как билиарная дисфункция, лямблиоз, а также выраженный ДГР достоверно выше в группе щелочных рефлюксов.

Мы предположили, что именно данная сопутствующая патология вызвала отрицательную динамику у 5 пациентов (23,8%) в группе щелочных рефлюксов.

Отрицательная динамика наблюдалась у пациентов, как с нормацидностью так и с гиперацидностью. Кроме того, отрицательная динамика была у пациентов и с эндоскопически позитивным и с эндоскопически негативным эзофагитом. Таким образом, ориентироваться при прогнозировании результата лечения нельзя ни на базальную кислотность, ни на исходную эндоскопическую картину.

Причиной отрицательной динамики, на наш взгляд, являлось отсутствие в «стандартной» схеме терапии препаратов, эффективно устраняющих щелочной рефлюкс, а также воздействие билиарного рефлюктанта на слизистую ЖКТ. Напомним, что речь идет о курсе терапии, не превышающим 2 недели. Особо отметим необходимость назначения всем пациентам с щелочными рефлюксами антацидного препарата. В нашем исследовании мы использовали Фосфалюгель или Маалокс в возрастных дозировках. Препарат назначался не менее 4 раз в день. Это было сделано в целях абсорбции желчных кислот и предотвращения их агрессивного воздействия на слизистую оболочку. Необходимо подчеркнуть, что, так называемая, «стандартная» терапия не позволяет воздействовать на данный патогенетический момент, кроме того ни одна «стандартная» схема не может быть эффективной для всего спектра сопутствующей патологии. Поэтому пациенты с ГЭРБ нуждаются в индивидуальном подходе, который должен начинаться с обследования, целью которого состоит выявление сопутствующей патологии, с последующим оптимальным подбором лекарственной терапии. Дополнительно к «стандартной» терапии, после первой контрольной рН-метрии всем пациентам с щелочными рефлюксами была назначена дополнительная терапия, с учетом выявленной сопутствующей патологии.

После коррекции терапии динамика жалоб в группах детей с кислыми и щелочными рефлюксами была положительной. Так, в группе кислых рефлюксов, при оценке жалоб через 3 месяца после начала терапии, боли купированы у всех 34 детей, что статистически достоверно ($\chi^2=57,12$ $p<0,0001$), изжога/привкус горечи исчезли также у всех пациентов (28 человек), ($\chi^2=42,00$, $p<0,0001$), отрыжка продолжала беспокоить 1 пациента (против 14 до лечения), ($\chi^2=13,71$, $p<0,0001$). Сходные результаты были получены и в группе щелочных рефлюксов: боль купировалась у всех 17 пациентов, изжога/привкус горечи у всех 15 детей, а отрыжка у всех из 11 больных (соответственно, $\chi^2=28,56$, $p<0,0001$; $\chi^2=23,33$, $p<0,0001$; $\chi^2=14,90$, $p<0,0001$). Таким образом, во всех случаях терапия была высокоэффективна, что подтверждается статистически.

Такие жалобы, как отрыжка, имели медленную динамику на фоне коротких курсов терапии (2 недели), но практически полностью исчезли после курсов 1-2 месячной терапии. Это свидетельствует о необходимости более длительных курсов препаратов, в частности курсов прокинетиков.

Суточная поэтажная рН-метрия.

Данные, полученные при проведении поэтажной суточной рН-метрии, позволили определить базальную кислотность у пациентов всех групп. Напомним, что всем пациентам после окончания 2-х недельного курса «стандартной» терапии мы проводили первое контрольное суточное рН-метрическое исследование. В том случае, если мы не получали положительного результата (за «положительный результат» мы принимали достижение базальной нормацидности), то на фоне коррекции терапии контрольные суточные рН-метрические исследования повторяли каждые 2 недели. Таблица 1 содержит сводные данные по количеству пациентов с базальной гиперацидностью, а также по количеству проведенных суточных рН-метрий.

Таблица 1

Количество пациентов с гиперацидностью в динамике.

	До лечения	Через 2 недели (1-я контрольная рН-метрия)	Через 4 недели (2-я)	Через 6 недель (3-я)	Через 8 недель (4-я контрольная рН-метрия)
Количество пациентов с гиперацидностью	50	19	7	3	0
% пациентов	79,4	30,2	11,1	4,8	0

После 2-х недель терапии гиперацидность сохранялась у 19 (30,2%) детей, т. е. через 2 недели лечения нормализация кислотности не достигнута более чем у 30% пациентов.

Рисунок 2 демонстрирует динамику изменения базальной кислотности на фоне лечения в группах. В группе пациентов с кислыми рефлюксами изначально гиперацидность выявлена у 36 человек (85,7%), через 2 недели терапии базальную гиперацидность имели 13 человек (31,0%), в группе с щелочными рефлюксами соответственно 14 (66,7%) и 6 человек (28,6%). Антисекреторная терапия была статистически достоверно эффективной ($\chi^2=25,91$, $p<0,0001$; $\chi^2=6,11$, $p<0,05$).

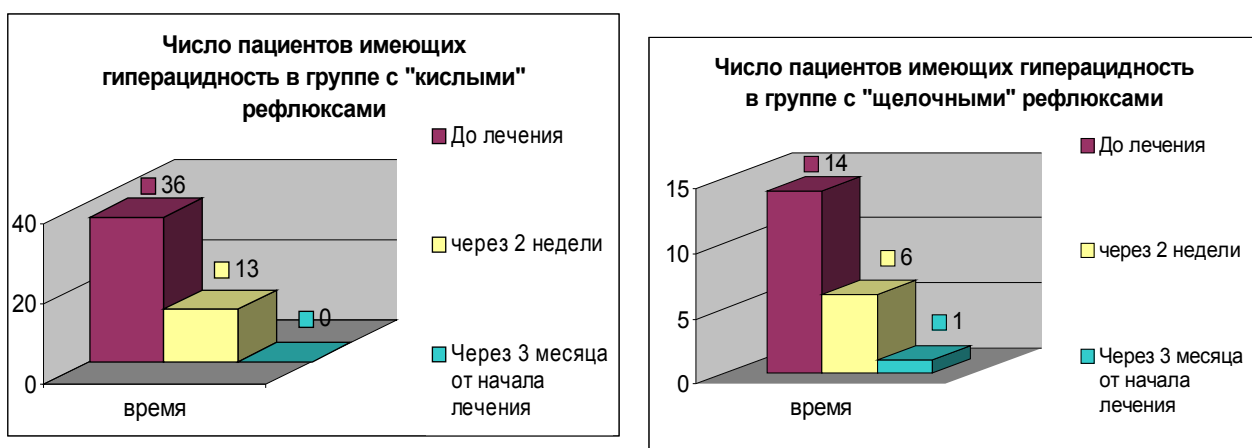


Рисунок 2. Число пациентов с гиперацидностью в динамике.

При сравнении динамики нормализации кислотности в группах (кислые-щелочные рефлюксы) относительно друг друга не было получено статистически достоверных различий ($\chi^2=0,53$, $p>0,05$ - разница статистически недостоверна). То же относится и к пациентам с эндоскопически позитивной и негативной ГЭРБ. Таким образом, ответ на антисекреторную терапию не зависит от имеющегося варианта рефлюкса (кислый или щелочный), а также от варианта эндоскопической картины.

После 3 месяцев терапии только у 1 пациента (1,6%) сохранялось гиперацидное состояние.

Подбор индивидуальной дозы антисекреторного препарата.

При сохраняющейся гиперацидности доза препарата увеличивалась в 1,5 раза (например, доза препарата могла быть увеличена с 20 мг до 30 мг или с 40 мг до 60 мг). Вариант увеличения дозировки препарата в 1,5 раза был возможен при преобладании гиперацидности в конкретный временной промежуток (дневные или ночные часы,

«голодные» часы). Дополнительная доза препарата назначалась с расчетом «перекрыть» данный промежуток времени.

Отметим, что только с использованием суточной рН-метрии было возможно назначить препарат с учетом его латентного периода действия. Именно это позволило выбрать оптимальное время назначения препарата.

Эффективные дозы антисекреторных препаратов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Эффективные суточные дозы ингибиторов протонной помпы.

Препарат	Суточная доза	Количество пациентов	%
Омепразол	20 мг	16	25,4
Омепразол	30 мг	4	6,3
Омепразол	40 мг	28	44,4
Омепразол	60 мг	8	12,7
Омепразол	80 мг	2	3,2
Рабепразол	20 мг	5	7,9

Доза омепразола 20 мг в сутки эффективно приводила к нормацидности у 16 пациентов (25,4%), доза 30 мг – у 4 пациентов (6,3%). У 28 пациентов была эффективна доза 40 мг омепразола (44,4%), у 8 детей (12,7%) - 60 мг омепразола. У 2 пациентов (3,2%) эффективная доза составила 80 мг омепразола, а у 5 пациентов (7,9%) удалось достичь нормацидности только назначением рабепразола в дозе 20 мг в сутки.

Эффективная доза ИПП в зависимости от группы (кислые и щелочные рефлюксы соответственно):

20 мг омепразола - 11 (17,5%) пациентов и 5 (7,9%) пациентов соответственно ($\chi^2=0,04$, $p>0,05$), 30 мг омепразола - 4 (6,3%) и 0 (0%) детей ($\chi^2=2,1$, $p>0,05$), 40 мг омепразола 18 (28,6%) и 10 (15,9%) детей соответственно ($\chi^2=0,13$, $p>0,05$), 60 мг омепразола 5 (7,9%) и 3 (4,8%) пациентов, ($\chi^2=0,07$, $p>0,05$), 80 мг омепразола 1 (1,6%) и 1 (1,6%), ($\chi^2=0,25$, $p>0,05$), 20 мг рабепразола 3 (4,8%) и 2 (3,2%) больных ($\chi^2=0,11$, $p>0,05$). Во всех случаях $p>0,05$ – разница внутри данных групп не достоверна.

На основании этого можно сделать вывод, что эффективная доза ИПП не зависит от характера рефлюктанта.

При сравнении эффективных доз между группами пациентов с эндоскопически позитивной и негативной ГЭРБ, как и в случае с группами кислых и щелочных рефлюксов, разница также статистически не достоверна (во всех случаях $p>0,05$). Значит,

эффективная доза ИПП не зависит не только от характера рефлюктанта, но и от характера эндоскопической картины. Таким образом, нами не выявлено клинических, эндоскопических или каких-либо других критериев, на которые можно ориентироваться для определения возможной эффективной дозы антисекреторного препарата. Эффект препарата (а именно, достижение состояния нормацидности) должен быть подтвержден инструментальными методами обследования.

Полученные результаты наглядно доказывают, что только у 44 детей (69,8%) была эффективна начальная (стартовая) доза омепразола (это количество складывается из 16 больных с эффективной начальной дозой в 20 мг омепразола и 28 пациентов с эффективной начальной дозой 40 мг омепразола). У 12 детей (19,0%) для достижения нормацидности дозу омепразола необходимо было увеличить в 1,5 раза. Соответственно, это 4 ребенка с эффективной дозой 30 мг омепразола и 8 детей с эффективной дозой 60 мг омепразола.

Отметим, что дальнейшее повышение дозы омепразола до 80 мг в сутки (что составило двукратное увеличение начальной дозировки) дополнительно привело к достижению нормацидности только у 2 пациентов (3,2% от общего количества обследованных).

Еще у 5 детей (7,9%) нормацидность была достигнута только при назначении рабепразола в дозе 20 мг в сутки. Таким образом, удалось достичь нормацидности у всех 63 пациентов. Поэтому мы считаем нецелесообразным повышение суточной дозировки препарата более чем в 1,5 раза. В случае неэффективности дозы, составляющей 1,5 начальной (стартовой), более оптимально сменить омепразол на другой ИПП (рабепразол). Наши данные о высокой эффективности и хорошей переносимости ИПП (в т. ч. и рабепразола) у детей совпадают с выводами других авторов (Бельмер С. В., 1999; Andersson Т., 2000; Щербаков П. Л., 2004; Лебедеико О. Б., 2007).

За время проведения исследования не было зафиксировано побочных эффектов препаратов, требующих снижения дозы или отмены препарата.

В результате нашего исследования мы обнаружили, что для диагностики различных форм ГЭРБ недостаточно ориентироваться на специфические для ГЭРБ жалобы пациента и стандартный алгоритм обследования (ФЭГДС, УЗИ органов брюшной полости). Применение индивидуального подхода, как в плане диагностики имеющегося характера рефлюкса и сопутствующей патологии, так и в плане индивидуального подбора дозы антисекреторного препарата позволяет предложить эффективную и рациональную терапию. Нами предложены алгоритм обследования и схемы терапии детей с различными вариантами ГЭРБ.

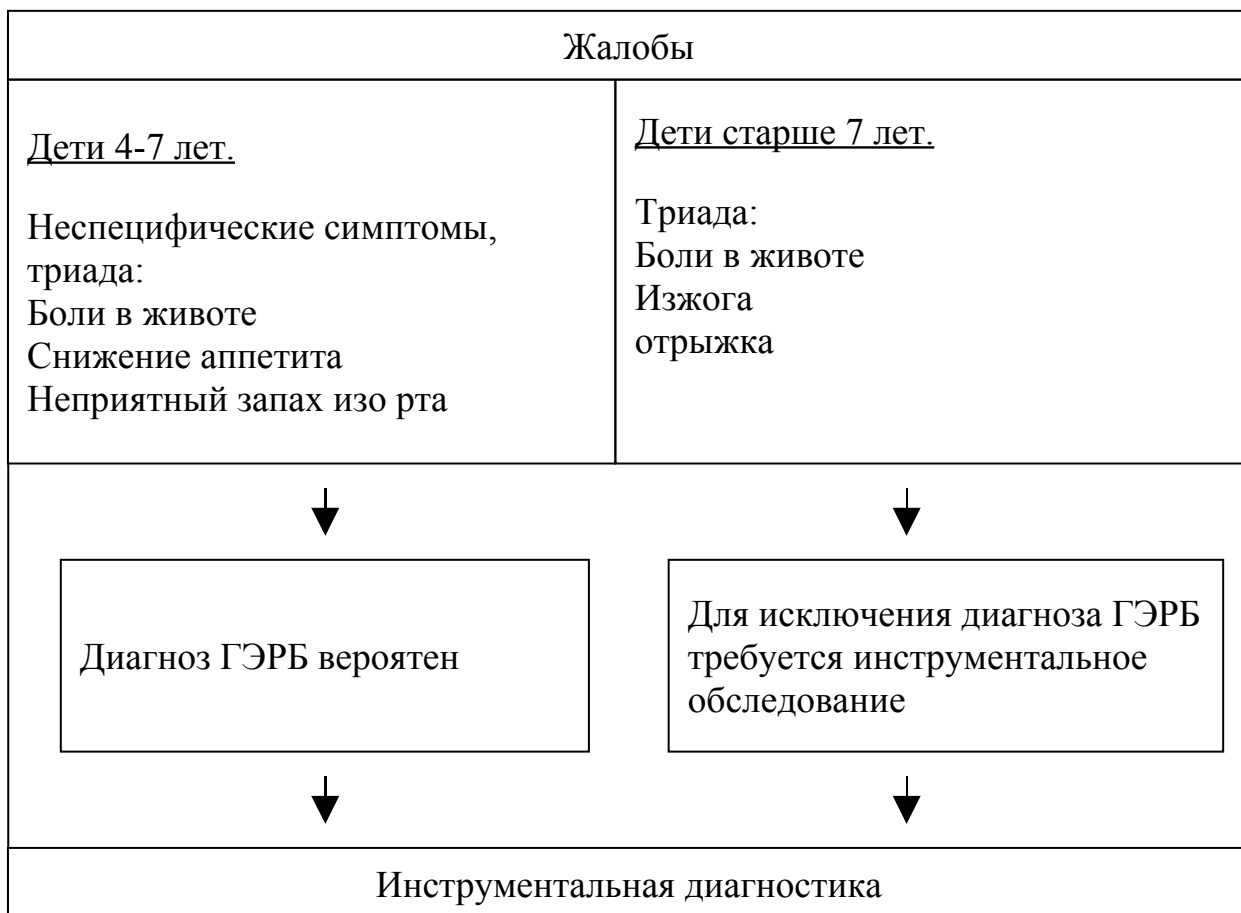


Рисунок 3. Клинический этап алгоритма.

Данный алгоритм можно условно разделить на два этапа. На первом (клиническом) этапе рассматриваются жалобы пациентов (см. рисунок 3).

При выявлении у детей в возрасте от 4 до 7 лет такой неспецифической триады жалоб, как боли в животе, снижение аппетита, неприятный запах изо рта необходимо предположить гастроэзофагальную рефлюксную болезнь в качестве вероятного диагноза. Так же следует поступать и при выявлении у детей старше 7 лет клинической триады в виде жалоб на боли в животе, изжоги и привкуса кислого (или привкуса горечи) во рту, отрыжки. При отсутствии вышеперечисленных триад, но при наличии других жалоб, имеющих отношение к патологии верхних отделов ЖКТ необходимо провести инструментальное обследование для исключения диагноза ГЭРБ. Без данного обследования, включающего ФЭГДС и суточное рН-метрическое исследование, даже при отсутствии специфических жалоб, диагноз ГЭРБ не может быть снят.

Кроме того, при наличии у ребенка жалоб на изжогу и/или привкус кислого во рту, можно заподозрить у данного пациента наличие кислых рефлюксов. При выявлении жалоб на привкус горечи во рту, можно предположить наличие щелочных рефлюксов.

Таким образом, еще на клиническом этапе диагностики, до проведения инструментального обследования, можно с известной долей вероятности прогнозировать наличие у пациентов определенного вида патологии, и, следовательно, дифференцированно подходить к назначению терапии.

На втором (инструментальном) этапе диагностики всем пациентам проводится ФЭГДС и суточная внутрижелудочная рН-метрия.

На основании данных суточной внутрижелудочной рН-метрии формируются группы пациентов с кислыми и щелочными рефлюксами. Пациентам с кислыми рефлюксами необходимо назначить противорефлюксную терапию, включающую антисекреторный препарат (омепразол) и прокинетику домперидон в возрастной дозировке. При появлении отрицательной динамики жалоб ребенок нуждается в проведении дополнительного обследования для выявления возможной сопутствующей патологии. В случае положительной динамики пациентам проводят контрольное рН-метрическое исследование через 2 недели от начала терапии. Если к этому времени у больного удастся достичь нормацидности, то он продолжает получать данную эффективную дозу антисекреторного препарата и прокинетику. Для достижения максимального эффекта курс домперидона должен быть не менее 1 месяца.

При сохраняющейся базальной гиперацидности необходимо увеличить дозу антисекреторного препарата. Через 2 недели терапии вновь проводят контрольную рН-метрию для оценки базальной кислотности.

Длительность назначения подобранной антисекреторной терапии зависит от степени поражений слизистой пищевода. У больных с эндоскопически позитивной ГЭРБ

антисекреторный препарат назначается в течение 2-х месяцев, затем в половинной дозе в течение еще 1 месяца. У больных с эндоскопически негативной ГЭРБ антисекреторный препарат назначается в течение 1 месяца. Дальнейшая необходимость применения антисекреторного препарата определяется индивидуально.

Пациентам с щелочными рефлюксами необходимо проводить дополнительное обследование с целью выявления сопутствующей патологии. Больные данной группы должны получать антисекреторный препарат и прокинетики, дополнительно им назначается антацидный препарат (кратность приема не менее 4-х раз в день, курс 2 недели), а также терапия выявленной сопутствующей патологии, согласно общепринятым стандартам. В дальнейшем тактика ведения детей со щелочными рефлюксами идентична тактике ведения пациентов с кислыми рефлюксами. Через 2 недели им проводят контрольное рН-метрическое исследование и в зависимости от его результатов подбирают оптимальную дозу антисекреторного препарата. Продолжительность терапии антисекреторным препаратом зависит только от эндоскопической картины (см. выше).

В данном алгоритме два принципиальных момента. Первый: разделение пациентов на группы исходя из характера рефлюктанта (кислые и щелочные рефлюксы). Это позволяет дифференцированно подойти к выбору схем лечения. Второй момент заключается в подборе оптимальной эффективной дозы антисекреторного препарата с помощью данных мониторинга кислотности.

Данный алгоритм позволяет оптимизировать дифференциальную диагностику различных форм ГЭРБ, подобрать индивидуальную лекарственную терапию и повысить эффективность лечения.

ВЫВОДЫ

1. Выявлен клинический полиморфизм ГЭРБ в зависимости от возраста и способности ребенком формулировать свои жалобы. Так, в возрастной группе от 4 до 7 лет диагноз ГЭРБ можно предположить при наличии триады жалоб: боли в животе, снижение аппетита, неприятный запах изо рта. В возрастной группе 12-15 лет жалобы носили более специфический характер, преобладали жалобы на боли в животе, изжогу и отрыжку. При выявлении жалоб на изжогу и/или привкус кислого во рту можно предположить наличие кислых рефлюксов; при выявлении жалоб на привкус горечи – наличие щелочных рефлюксов. Для окончательного подтверждения или исключения диагноза ГЭРБ необходимо проводить последующее инструментальное обследование.

2. Для проведения топической диагностики и установления имеющегося варианта рефлюкса (кислый или щелочной) у детей с различными формами гастроэзофагальной рефлюксной болезни необходимо использовать суточное компьютерное рН-метрическое мониторирование.
3. При лечении всех форм ГЭРБ эффект ингибиторов протонной помпы носит дозозависимый характер, что свидетельствует о необходимости индивидуального подбора дозы препарата. Эффективная доза ингибиторов протонной помпы не зависит от варианта имеющегося рефлюкса (кислый или щелочной) и эндоскопической картины. Эффективно влияют на симптоматику пациентов с ГЭРБ длительные курсы прокинетиков (не менее 1 месяца).
4. После назначения антисекреторных препаратов необходимо проводить контрольные рН-метрические исследования с интервалом в 2 недели с целью объективного подтверждения достижения нормацидности у пациента. Начальная доза антисекреторных препаратов приводит к достижению нормацидности не более чем у 70% пациентов.
5. При подборе индивидуальных схем лечения в целях оптимизации терапии необходимо разделять пациентов на группы в зависимости от варианта рефлюкса (кислый или щелочной). У пациентов с щелочными рефлюксами достоверно чаще выявляется сопутствующая патология. Исходя из этого, пациенты с щелочными рефлюксами нуждаются в назначении дополнительных медикаментозных препаратов для лечения сопутствующей патологии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Нами предложен алгоритм диагностики и лечения пациентов с различными формами ГЭРБ (рисунки 3 и 4).
2. Необходимо разделять пациентов с ГЭРБ на больных с кислыми и щелочными рефлюксами. Разделение осуществляется на основании данных, полученных при первичном рН-метрическом обследовании.
3. Эффективная доза ингибиторов протонной помпы у детей должна подбираться индивидуально с помощью контрольных рН-метрических исследований, которые мы рекомендуем проводить каждые 2 недели до достижения базальной нормацидности. Начальная доза ИПП является эффективной не более чем в 70%

- случаев. При сохраняющейся базальной гиперацидности необходимо увеличить дозу антисекреторного препарата, ориентируясь на данные контрольного суточного мониторирования кислотности. Увеличение суточной дозы более чем в 1,5 раза от начальной дозировки нерационально, при неэффективности данной дозы оптимальнее сменить антисекреторный препарат (омепразол на рабепразол).
4. При наличии щелочных рефлюксов необходимо значительно расширить ряд лекарственных препаратов, включив в схему антациды, а также обязательную терапию сопутствующих заболеваний ЖКТ.
 5. Прокинетики (домперидон) необходимо назначать курсом, длительность которого должна составлять 1-2 месяца.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. С.Ф.Блат, Ю.Р.Ахвердян Антисекреторная терапия гастроэзофагальной рефлюксной болезни у детей. // Детская гастроэнтерология. – 2005 - № 3 – с.17-19.
2. Н.С.Рачкова, С.Ф.Блат, Ю.Р.Ахвердян, Ю.М.Каган. Оценка моторики верхних отделов ЖКТ у больных с функциональной диспепсией. // Материалы XII конгресса детских гастроэнтерологов России: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. - Москва, 2005. - с.296-298.
3. Ю.Р.Ахвердян, А.И.Хавкин, Н.С.Жихарева, М.Л.Бабаян, Н.С.Рачкова Обоснование дифференцированной тактики лечения различных форм гастроэзофагальной рефлюксной болезни у детей. // Детская гастроэнтерология. – 2007 - Том 4. - № 1. – с.5-7.
4. А.И.Хавкин, С.Ф.Блат., Ю.Р.Ахвердян, Н.В.Дроздовская Возможности пробиотической при хеликобактер-ассоциированных гастритах. Педиатрия. – 2007.- т. 86, №4, с. 115-118.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДГР - дуоденогастральный рефлюкс
ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИПП - ингибиторы протонной помпы

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/