

На правах рукописи

Гибадуллина Лилия Владимировна

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЫСОКИХ РЕФЛЮКСОВ В ДИА-
ГНОСТИКЕ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ
С ВНЕПИЩЕВОДНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

14.00.05 – «Внутренние болезни»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2009

Работа выполнена в ГУ Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Исаков Василий Андреевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук

Бурков Сергей Геннадьевич

Доктор медицинских наук, профессор

Полунина Татьяна Евгеньевна

Ведущая организация: Российская медицинская академия
последипломного образования Минздравсоцразвития РФ

Защита состоится « ____ » _____ 2009 г. в « ____ » часов на
заседании диссертационного совета Д208.041.01 при ГОУ ВПО
«Московский государственный медико-стоматологический университет»
Росздрава по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке университета по
адресу: 127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10а.

Автореферат разослан

« ____ » _____ 2009г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Ющук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является заболеванием, широко распространенным среди населения, симптомы которого значительно ухудшают качество жизни больных (Ивашкин В.Т., 2003, Трухманов А.С., 2003).

Во всем мире наблюдается рост числа больных с этой патологией и ее осложнениями. Истинная распространенность заболевания до настоящего времени мало изучена, что связано с отсутствием единых объективных критериев диагностики и большим разнообразием клинических проявлений.

Значительной группе больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, помимо основных симптомов, свойственны менее типичные проявления - рефлюкс-ассоциированные сердечные, легочные, со стороны ЛОР-органов и другие (Исаков В.А., и соавт., 2004).

Можно выделить следующие синдромы внепищеводных проявлений ГЭРБ:

- Орофарингеальная симптоматика включает воспаление носоглотки, развитие эрозий эмали зубов, кариеса, периодонтита, фарингит, ощущение кома в горле.
- Отоларингологическая симптоматика проявляется ларингитом, язвами, гранулемами и полипами голосовых складок, средним отитом, оталгиями и ринитом.
- Бронхолегочная симптоматика характеризуется хроническим рецидивирующим бронхитом, развитием бронхоэктазов, аспирационной пневмонии, абсцессов легкого, пароксизмальным ночным апноэ и приступами пароксизмального кашля, а также бронхиальной астмой.

Все это делает актуальным исследования направленные на изучение роли высокого гастроэзофагеального рефлюкса в развитии внепищеводных

проявлений у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Цель исследования

Целью работы явилось изучение роли pH-метрии в диагностике высоких рефлюксов у больных с внепищеводными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В соответствии с поставленной целью были определены следующие **задачи**:

- Разработать методику определения высокого гастроэзофагеального рефлюкса с использованием стандартной аппаратуры для 24-часовой pH-метрии.
- Изучить распространенность и выраженность высокого гастроэзофагеального рефлюкса у больных ГЭРБ с внепищеводными проявлениями и у пациентов контрольной группы.
- Дать характеристику высокого гастроэзофагеального рефлюкса у больных с различными внепищеводными проявлениями ГЭРБ.
- На основе полученных данных разработать алгоритм рационального обследования больных ГЭРБ с внепищеводными проявлениями с определением высокого гастроэзофагеального рефлюкса.

Научная новизна

Впервые разработана методика определения высокого гастроэзофагеального рефлюкса с помощью аппаратного комплекса для 24-часовой pH-метрии, а также сформулированы диагностические критерии, позволяющие дифференцировать патологический высокий рефлюкс.

Практическая ценность

Разработан алгоритм рационального обследования и лечения больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ. Установлено, что высокий гастроэзофагеальный рефлюкс играет значительную роль в развитии внепищеводных проявлений ГЭРБ. Патологическим в отношении развития отоларингологических и пульмонологических проявлений ГЭРБ высокий гастроэзофагеальный рефлюкс может считаться при снижении среднесуточных значений рН на уровне верхней трети пищевода до слабокислых значений (от 6,2 до 6,5), количество их за сутки не должно превышать двух эпизодов рефлюкса. Алгоритм обследования больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ внедрен в практику гастроэнтерологического отделения МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Основные положения работы, выносимые на защиту

1. Высокий гастроэзофагеальный рефлюкс играет значительную роль в развитии внепищеводных проявлений ГЭРБ.
2. Критериями патологического гастроэзофагеального рефлюкса у больных с пульмонологическими и ЛОР проявлениями ГЭРБ являются: снижение рН в верхней трети пищевода ниже значения 4 как минимум 1 раз в сутки на период 20 секунд и более.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и одобрены на совместном заседании отделений гастроэнтерологии МОНИКИ, оториноларингологии МОНИКИ и кафедры терапии ФУВ МОНИКИ (Москва, 2008)

Материалы работы доложены на: 7-м Объединенном Европейском конгрессе European Bridging Meeting-2005 and Postgraduate Course г. Магдебург, Германия, 2005. VI съезде НОГР, г. Москва, 2006. Мультидисциплинарном конгрессе по эзофагологии O.E.S.O., г. Авиньон, Франция, 2006. 8-м Объединенном Европейском конгрессе European

Bridging Meeting in Gastroenterology, г. Неаполь, Италия, 2006. 9-м Всероссийском Конгрессе диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье» г. Москва, 2007. На научно-практической конференции для врачей-гастроэнтерологов, терапевтов, эндоскопистов. г. Москва, МОНИКИ, 2008. 7-й Всероссийской конференции оториноларингологов г. Москва, РАГС, 2008.

Личный вклад автора

Автор лично участвовала в обследовании 100 пациентов, мониторинге клинических проявлений и лабораторных данных у каждого из исследуемых. В ходе сбора материала для диссертационной работы Гибадуллиной Л.В. освоена методика выполнения суточного мониторирования рН при помощи ацидогастромонитора суточного носимого АГМ 24 МП «Гастроскан-24» с использованием зонда с ассиметричным расположением датчиков.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 2 работы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций материалов диссертационных работ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 113 страницах машинописного текста. Состоит из трех глав, введения, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация содержит 17 таблиц и 29 рисунков. Библиография состоит из 35 отечественных и 110 зарубежных источников.

Материалы и методы исследования

Группу исследования составили 100 пациентов гастроэнтерологического отделения МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Всем пациентам для эндоскопической верификации диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни проводили

эзофагогастродуоденоскопию панэндоскопом "Olympus GIF-Q20" утром натощак, с премедикацией аэрозолем лидокаина. Диагностика эндоскопической стадии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни проводилась в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией 1999г.

Инструментальный осмотр ЛОР-органов (фарингоскопию, микрофарингоскопию) проводили на базе отделения оториноларингологии. Использование микрофарингоскопии позволяло четко дифференцировать различные формы хронического фарингита. Исследование органов дыхания (бодиплетизмография, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, осмотр врачом-специалистом-пульмонологом) проводили на базе клинико-диагностического отделения МОНИКИ. Исследования кислотности верхних отделов желудочно-кишечного тракта проводились при помощи ацидогастромонитора суточного носимого АГМ 24 МП «Гастроскан-24» (производство «Исток-Система», г. Фрязино) и подвергались предварительному компьютерному анализу при помощи прикладной программы изготовителя оборудования («Исток-Система-Гастроскан 24» версия 8.08).

Для определения высоких ГЭР нами был впервые использован зонд с особым расположением датчиков: проксимальный датчик располагался на уровне 5-6 шейных позвонков, средний датчик - в пищеводе на 5 см выше пищеводно-желудочного перехода, а дистальный в теле желудка. Указанная система расположения датчиков на рН-зонде позволяет диагностировать высокие ГЭР у различных категорий пациентов. Высокий гастроэзофагеальный рефлюкс констатировался при наличии эпизодов снижения рН ниже 4,0 на уровне верхней трети пищевода длительностью не менее 20 секунд.

Для статистической компьютерной обработки данных использовался пакет программ "STATISTICA for Windows 6.0" (StatSoft, Inc., 2000, USA). С его помощью проводили мультивариантный анализ полученных данных.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

За период 2005-2007 годы обследовано 100 пациентов с ГЭРБ, которые были жителями Московской области. В исследовании принимали участие 53 мужчины и 47 женщин, при этом достоверных различий по численности пациентов в группе мужчин и женщин не наблюдалось ($p=0,65$).

Средний возраст участников составил ($M\pm m$) $46\pm 16,27$ лет. В исследовании преобладали пациенты возрастных групп 22-35 и 46-59 лет. Это соответствует популяционным данным по распространённости заболевания в нашей стране, которая имеет тенденцию к росту до возраста 50-60 лет в дальнейшем снижаясь.

Особое внимание в ходе обследования пациентов группы исследования уделено наличию признаков сопутствующей патологии тех органов и систем, которые могли бы являться внепищеводными проявлениями основного заболевания (ГЭРБ). Согласно с данными литературы, наиболее часто встречающимися внепищеводными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни являются проявления со стороны ЛОР органов и дыхательной системы. Поэтому целью одного из этапов работы являлась оценка распространённости патологии указанных органов среди больных ГЭРБ. Наличие указанной патологии устанавливалось по данным жалоб, анамнеза, результатов осмотра и заключений специалистов соответствующего профиля (ЛОР врач, пульмонолог) и, в ряде случаев на основании методов дополнительного обследования.

Наличие патологии ЛОР органов и заболеваний легких среди больных основной группы выявлено у 68 человек. Из них признаки заболеваний ЛОР органов имелись у 59 человек: у 33 мужчин и 26 женщин. Таким образом, соотношение по половому составу среди пациентов с заболеваниями ЛОР органов было сопоставимым: 55,94%

против 44,06%, $p=0,2$. Возраст больных ГЭРБ обоих полов, у которых имелись признаки ЛОР патологии был также сопоставим: $37,85 \pm 14,04$ лет у мужчин по сравнению с $53,50 \pm 14,87$ лет для женщин, $p=0,54$. Возрастные характеристики подгруппы больных ГЭРБ с наличием патологии ЛОР органов не отличались от таковых подгруппы без вышеуказанных заболеваний: $42,07 \pm 17,3$ лет и $43,51 \pm 15,67$ лет соответственно, $p=0,12$. Структура заболеваний ЛОР органов у наших пациентов с ГЭРБ была следующей: признаки хронического фарингита выявлены у 47 обследованных (79,66% от числа имевших патологию ЛОР органов), наличие хронического ларингита - у 15 человек (18,64%), хронического отита – у 2 (3,38%). При этом сочетанная патология – наличие как признаков фарингита, так и ларингита - встречалась у 6 обследованных.

Наличие патологии дыхательной системы выявлено у 13 больных. В этой подгруппе пациентов преобладали женщины, число которых составило 9 человек (69,23% от числа имевших признаки данных заболеваний), однако достоверных различий при сравнении долей пациентов мужского ($N=4$ или 30,77%) пола выявлено не было: $p=0,0616$. Возраст пациентов этой подгруппы также не отличался от тех, у кого признаков заболеваний дыхательной системы выявлено не было: $51,23 \pm 17,7$ лет по сравнению с $41,68 \pm 15,79$ лет у лиц без признаков указанной патологии, $p=0,4443$. Среди заболеваний дыхательной системы у больных группы исследования признаки хронического обструктивного бронхита (ХОБЛ) выявлены у 7 человек (53,85% имевших патологию дыхательной системы), а у 6 больных (46,15%) – признаки бронхиальной астмы.

Наличие высокого гастроэзофагеального рефлюкса (ВР) констатировалось в нашем исследовании тогда, когда по данным 24-часовой рН-метрии на уровне верхней трети пищевода имелся хотя бы один эпизод снижения рН до значений 4,0 длительностью не менее 20 секунд. При этом признаки ВР выявлены у 68 из 100 обследованных

пациентов. Доля больных ГЭРБ, у которых имелись признаки ВР, была достоверно больше, чем без него: 68% против 32%, $p < 0,001$. Анализ распространенности случаев ВР у лиц обоих полов не выявил достоверных отличий: частота выявления ВР у мужчин составила 66,04% (в 35 случаях из 53), в то время как у женщин - 70,21% (у 33 из 47 женщин), уровень статистической значимости p для сравнения долей пациентов имеющих ВР среди лиц обоих полов составил 0,66.

Количество зарегистрированных за сутки ВР достоверно не отличалось у мужчин и женщин: при сравнении групп пациентов с ГЭРБ обоих полов по этому показателю оказалось, что количество ВР в группе мужчин оказалось равным ($M \pm m$) $10,64 \pm 17,51$ по сравнению с $11,47 \pm 23,7$ у женщин, $p = 0,61$. Количество ВР, зарегистрированных за сутки в различных возрастных группах, также было сопоставимым (табл. 1).

Таким образом, количество регистрируемых высоких гастроэзофагеальных рефлюксов у больных ГЭРБ не имеет возрастных и половых различий.

Таблица 1. Анализ количества зарегистрированных ВР у больных ГЭРБ различных возрастных групп.

Параметры	Возрастные группы			
	22-35	36-45	46-59	60-
Количество больных	39	10	33	18
Среднее количество ВР в сутки	10,4	8,4	8,6	18,3
Медианы количества ВР за сутки	1	5	3	3
Стандартное отклонение	16,2	10,8	16,91	34,6
25% (нижний) квартиль	0	2	0	2
75% (верхний) квартиль	20	12	7	16

ВР – зарегистрированные высокие гастроэзофагеальные рефлюксы по данным исследования рН в пищеводе за сутки.

Несмотря на отмеченную нами тенденцию к последовательному нарастанию среднего числа зарегистрированных ВР в подгруппах с более выраженными изменениями слизистой оболочки пищевода, число зарегистрированных ВР достоверно не отличалось среди больных ГЭРБ с различными стадиями эзофагита. Так, среднее количество

зарегистрированных за сутки ВР в группе больных с НЭРБ составило ($M \pm s$) $8,03 \pm 15,05$, в группе больных со стадией эзофагита А - $11,04 \pm 22,7$, в объединенной группе больных со стадиями эзофагита В и D - $21,36 \pm 27,1$ (при сравнении всех групп между собой критерий статистической значимости был выше 0,05). Очевидно, что отсутствие достоверных различий в подгруппах обусловлено значительной вариабельностью количества зарегистрированных ВР у больных ГЭРБ с различными стадиями эзофагита. Корреляционный анализ также не выявил взаимосвязи между стадией эзофагита и количеством зарегистрированных ВР: коэффициент корреляции R по Спирмену составил 0,06, $p=0,54$.

Таким образом, количество регистрируемых за сутки высоких гастроэзофагеальных рефлюксов не зависит от пола и возраста пациентов. Нет четкой взаимосвязи между количеством регистрируемых за сутки высоких гастроэзофагеальных рефлюксов и стадией эзофагита.

Среди обследованных больных ГЭРБ средние значения рН в пищеводе составили ($M \pm m$) $6,45 \pm 0,51$. Данных о нормальных значениях рН на уровне верхней трети пищевода в доступной литературе нами не найдено, однако по аналогии со значениями рН в нижней трети пищевода они должны соответствовать нейтральным или слабощелочным значениям.

Уровни рН в пищеводе не имели статистически значимых различий в подгруппах мужчин и женщин: соответственно, медианы средних значений составили в этих группах ($M \pm m$) $6,5 \pm 0,5$ и $6,4 \pm 0,53$, $p=0,67$.

Достоверных отличий по уровням рН в верхней трети пищевода за сутки в подгруппах больных ГЭРБ по возрасту также выявлено не было.

При сравнении значений рН в пищеводе за сутки у больных ГЭРБ, выявлено, что в группе больных с наличием ВР в пищеводе, значения рН были достоверно ниже, чем в группе без признаков ВР: ($M \pm m$) $6,2 \pm 0,51$ по сравнению с $6,6 \pm 0,39$, $p=0,001$.

При проведении корреляционного анализа нами выявлена достоверная обратная корреляция средней силы между уровнями закисления пищевода

и количеством зарегистрированных ВР: коэффициент корреляции R по Спирмену составил -0,53, $p < 0,0001$.

Нами проведен анализ времени возникновения высокого гастроэзофагеального рефлюкса у больных ГЭРБ. При этом было выявлено, что в исследуемой группе наличие высокого гастроэзофагеального рефлюкса только в дневное время было зарегистрировано у 29 из 68 (42,65%) пациентов с наличием ВР. Только в ночной период ВР зарегистрирован у 3 из 68 (4,41%) больных с признаками ВР. Возникновение ВР как днем так и ночью было выявлено у 36 (52,94%) больных имеющих ВР. Таким образом, для высокого гастроэзофагеального рефлюкса возникновение исключительно в ночной период суток является менее характерным.

Количество регистрируемых за сутки высоких гастроэзофагеальных рефлюксов было закономерно больше у тех больных ГЭРБ, у которых явления ВР регистрировались как в дневное, так и в ночное время по сравнению с группами с изолированным возникновением ВР только днем или только ночью (табл. 2). Однако нами не было выявлено статистически достоверных отличий по данному показателю ни при одном из сравнений подгрупп между собой.

Таблица 2. Количество зарегистрированных высоких гастроэзофагеальных рефлюксов в зависимости от времени суток.

Время регистрации ВР	Среднее количество ВР/сутк	SD
Возникновение ВР днем, N=29	6,79	11,96
Возникновение ВР ночью, N=3	1,33	0,58
Возникновение ВР и днем и ночью, N=36	24,97	27,34

ВР – высокий гастроэзофагеальный рефлюкс, SD – стандартное отклонение.

Таким образом, возникновение высокого гастроэзофагеального рефлюкса только в ночной период времени не является характерным для больных ГЭРБ, имеется преобладание частоты возникновения ВР в дневной период времени или комбинированное возникновение как днем,

так и ночью. Нами не выявлено отличий по времени суток, в которое возникает высокий гастроэзофагеальный рефлюкс между больными ГЭРБ обоих полов. Имеется тенденция к увеличению частоты возникновения высокого гастроэзофагеального рефлюкса в дневное время с возрастом и обратная тенденция по возникновению высокого гастроэзофагеального рефлюкса как днем, так и ночью.

В доступной литературе отсутствуют данные о частоте выявления ВР в популяции и у больных ГЭРБ в частности. В то же время, результаты опубликованных исследований свидетельствуют о высокой распространённости ВР у пациентов с ЛОР патологией и заболеваниями дыхательной системы, по мнению разных авторов она достигает от 10% до 60%. Таким образом, можно заподозрить высокую распространённость внепищеводных проявлений ГЭРБ, таких как рефлюкс-ассоциированные поражения ЛОР органов, дыхательных путей у этой группы больных. В связи с этим нами предпринята попытка проанализировать распространённость соответствующих заболеваний у этой группы больных.

Сопутствующая патология ЛОР органов и дыхательной системы наблюдалась у 68 пациентов из числа основной группы. Из них, наличие ВР по данным суточной рН-метрии у этих пациентов зарегистрировано у 54 человек (79,41%). С другой стороны, у пациентов, у которых признаков сопутствующей ЛОР и/или пульмонологической патологии (СП) выявлено не было, ВР наблюдался у 14 из 32 человек (43,75%). Таким образом, число больных ГЭРБ, имеющих сопутствующую патологию ЛОР органов и/или дыхательной системы было достоверно больше среди тех, у кого по данным суточного мониторинга рН в пищеводе был зарегистрирован ВР, $p=0,0011$ (рис. 1).

Приведенные результаты сравнения подтверждаются также и данными анализа взаимосвязи наличия патологии ЛОР органов и/или дыхательной системы у больных ГЭРБ: корреляционный анализ по Спирмену выявил

наличие прямой корреляционной связи средней силы: $R=0,48$, $p=0,0034$.

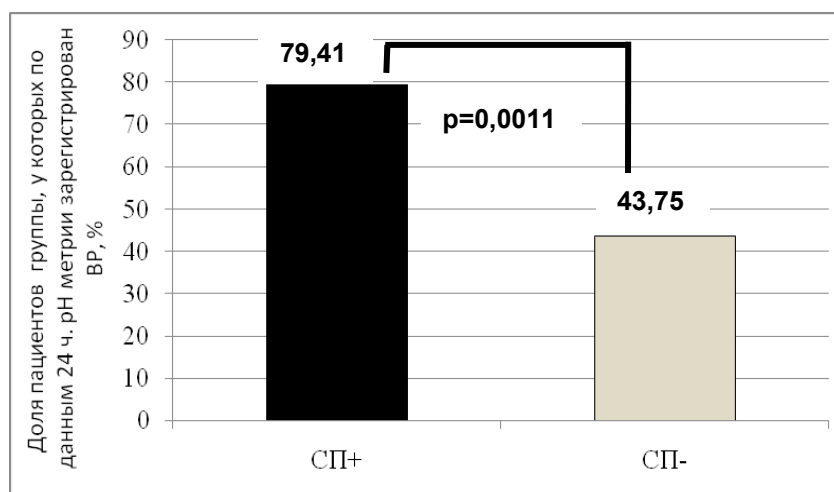


Рисунок 1. Частота выявления ВР в группах пациентов с наличием сопутствующей отоларингологической и пульмонологической патологии (СП+) и без неё (СП-).

Среди всех пациентов мужского пола, имеющих сопутствующую патологию ЛОР органов и/или дыхательной системы (36 человек), признаки ВР зарегистрированы у 28 (77,77%) человек. Аналогично, у женщин, имеющих признаки указанных заболеваний, ВР регистрировался у 26 из 32 человек (81,25%). Таким образом, относительное число пациентов с наличием ВР, по данным суточного мониторинга рН в пищеводе, достоверно не различалось среди больных ГЭРБ обоих полов имеющих признаки сопутствующей патологии ЛОР органов и/или дыхательной системы: $p=0,7243$. Как среди мужчин, так и среди женщин с наличием сопутствующей патологии ЛОР органов и/или дыхательной системы доли больных имеющих признаки высокого гастроэзофагеального рефлюкса были выше, по сравнению с группами без них (табл. 3).

Таблица 3. Результаты сравнения групп пациентов с наличием сопутствующей патологии дыхательной системы и/или ЛОР органов в зависимости от наличия признаков ВР.

	ВР +		ВР-		P
	N	%	N	%	
мужчины N=53	28	80%	8	44,44%	0,0114
женщины N=47	26	78,79%	6	42,86%	0,0198

Среди больных с наличием СП возраст, в среднем, не отличался в группах с наличием или отсутствием признаков высокого гастроэзофагеального рефлюкса, по данным суточного исследования рН в пищеводе. Так, возраст больных ГЭРБ в группе с СП и с признаками ВР составил $45,31 \pm 16,16$ лет по сравнению с $40,0 \pm 14,87$ в группе без признаков ВР, критерий статистической значимости p составил 0,2175.

Таким образом, распространённость высокого гастроэзофагеального рефлюкса выше у больных ГЭРБ с наличием сопутствующей патологии ЛОР органов и/или дыхательной системы, имеется достоверная прямая взаимосвязь между наличием ВР и наличием указанной патологии. Вероятность выявления ВР у больных ГЭРБ с наличием заболеваний ЛОР органов и/или дыхательной системы не имеет половых и возрастных различий. Явления ВР, вероятно, могут приводить к осложненному течению ГЭРБ, обуславливая развитие внепищеводных проявлений этого заболевания со стороны дыхательной системы и ЛОР органов.

Нами проведена попытка провести дифференцированный анализ влияния наличия высокого гастроэзофагеального рефлюкса на вероятность наличия сопутствующей ЛОР патологии и заболеваний дыхательной системы. В общей группе больных ГЭРБ (100 человек) частота встречаемости ЛОР патологии составила 59%. При анализе взаимосвязи между наличием ВР и патологии ЛОР органов выявлено, что в группе пациентов с наличием ВР, ЛОР патология встречалась достоверно чаще (табл. 4).

Таблица 4. Взаимосвязь наличия ЛОР патологии и наличия ВР.

	Наличие патологии ЛОР органов		ЛОР патология отсутствует		p
	N	%	N	%	
Число пациентов без ВР, N=32	14	43,75	18	56,25	0,322
Число пациентов с наличием ВР (N=68)	45	66,18	23	33,82	0,002
Всего	59		41		

Частота встречаемости сопутствующей пульмонологической патологии (ХОБЛ, бронхиальная астма) в исследуемой популяции составила 13%. При этом, у всех из них, по данным суточного мониторирования рН в пищеводе, имелись признаки ВР. При сравнении относительных частот наличия ВР в группе больных ГЭРБ с сопутствующей пульмонологической патологией (N=13, доля пациентов с наличием ВР 100%) и без неё (N=87, доля пациентов с явлениями ВР по данным суточной рН метрии - 63,21%) выявлены достоверные различия $p=0,0093$. Таким образом, у больных ГЭРБ с признаками заболеваний органов дыхания, высокий гастроэзофагеальный рефлюкс встречается достоверно чаще, чем в группе больных ГЭРБ без патологии легких.

При сравнении долей пациентов, имеющих признаки ВР в группе больных ГЭРБ с сопутствующей ЛОР патологией, была ниже, чем в группе больных с заболеваниями дыхательной системы: 66,18% (n=59) по сравнению с 100% (n=13 человек), $p=0,0161$. Эти данные могут свидетельствовать о большем значении ВР в развитии заболеваний легких у больных ГЭРБ, нежели для развития патологии ЛОР органов.

При анализе времени суток, при котором по данным рН-метрии возникал ВР у пациентов с наличием сопутствующих отоларингологических и пульмонологических заболеваний было выявлено, что у этих больных достоверно чаще (по сравнению с группой больных ГЭРБ без признаков указанной патологии) встречались лица, у которых ВР возникал как в ночное, так и в дневное время (рис. 2).

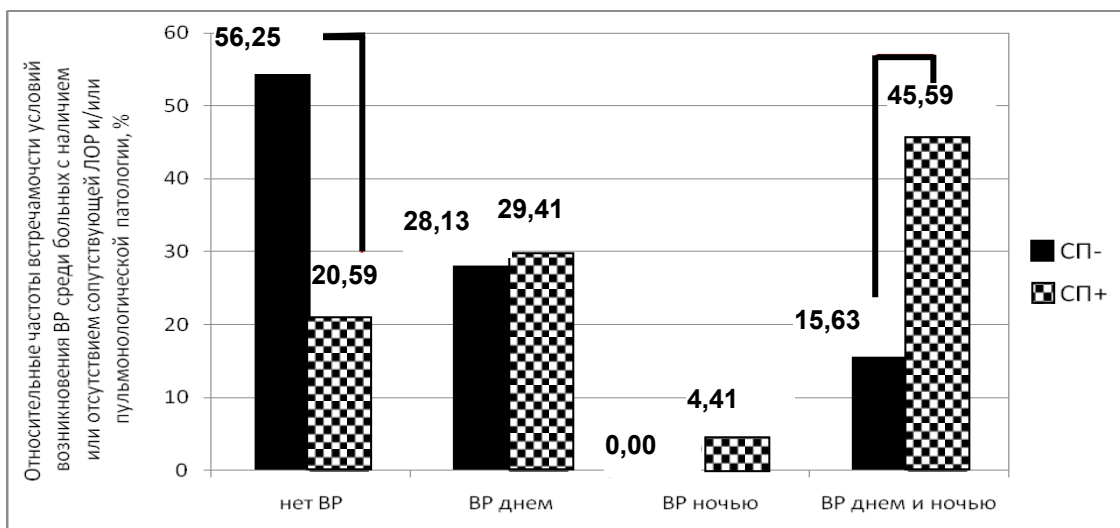


Рисунок 2. Время возникновения высокого гастроэзофагеального рефлюкса (ВР) у больных с наличием (СП+) или отсутствием (СП-) сопутствующей патологии ЛОР органов и/или дыхательной системы.

Полученные результаты косвенно свидетельствуют о том, что у этой группы больных имеются более выраженные нарушения моторики пищевода, которые в свою очередь могут приводить к более тяжелому течению заболевания в виде формирования внепищеводных проявлений со стороны ЛОР органов и дыхательной системы. Данные отличия, по-видимому, являются более характерными для больных ГЭРБ с наличием сопутствующей пульмонологической патологией.

Хотя количество зарегистрированных в ходе 24-часового мониторинга рН в пищеводе ВР у больных ГЭРБ с сопутствующей патологией ЛОР органов и/или дыхательной системы было в среднем выше, чем у пациентов без признаков указанных заболеваний, достоверных различий в ходе статистического анализа выявлено не было: ($M \pm s$) $14,88 \pm 23,53$ в группе с наличием СП по сравнению с $2,84 \pm 7,11$ без СП, $p=0,24$. Исходя из полученных данных можно было бы сделать вывод о том, что количество зарегистрированных за сутки ВР у больных ГЭРБ имеет меньшее значение, нежели факт наличия ВР как таковой.

В то же время, несмотря на отсутствие достоверных отличий указанных выше, корреляционный анализ показал наличие достоверной прямой взаимосвязи средней силы между количеством зарегистрированных за сутки ВР по данным исследования рН в пищеводе и наличием

сопутствующей патологии ЛОР органов и/или дыхательной системы: коэффициент корреляции R по Спирмену составил 0,27, $p=0,0057$ (рис. 3).

Нами был проведен анализ определения диагностической ценности регистрации ВР в диагностике внепищеводных проявлений ГЭРБ. При этом, за истинно положительные результаты принимались те случаи, когда у больного по данным суточного исследования рН в пищеводе регистрировался хотя бы один ВР в сочетании с наличием признаков заболеваний ЛОР органов и/или дыхательной системы в соответствии с заключением соответствующего специалиста.

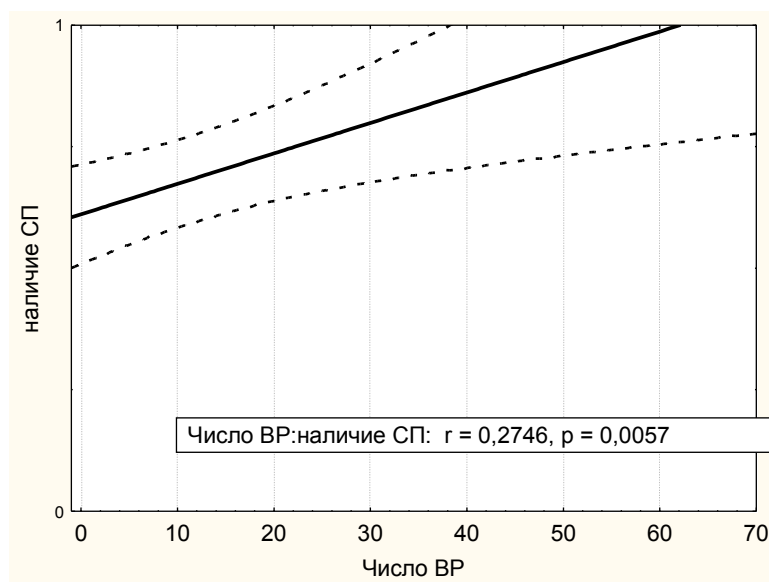


Рисунок 3. Корреляционный анализ взаимосвязи числа ВР за сутки и наличия сопутствующей патологии ЛОР органов и/или дыхательной системы (СП). Пунктиром обозначены границы 95% доверительного интервала. 0- отсутствие СП. 1 – наличие СП.

За истинно отрицательные результаты принимались те случаи, когда у больного отсутствовали как признаки ВР, так и признаки вышеуказанной патологии. Соответственно, ложноположительными считались те случаи, когда у больного имелись признаки ВР, однако признаки заболеваний ЛОР органов и дыхательной системы отсутствовали, в то время как ложноотрицательными результатами считались те случаи, когда на фоне наличия указанной сопутствующей патологии признаков ВР выявлено не

было. Результаты анализа представлены в табл. 5.

Таблица 5. Характеристика диагностической ценности регистрации ВР с целью определения возможности наличия сопутствующей ЛОР патологии и/или дыхательной системы.

	Число зарегистрированных случаев	
Истинно положительные	54	
Ложноположительные	15	
Ложноотрицательные	14	
Истинно отрицательные	17	
Анализируемые параметры	Результат	Границы 95% доверительного интервала
Диагностическая чувствительность	0,79	От 0,6836 до 0,8732
Диагностическая специфичность	0,53	От 0,3645 до 0,6913
Диагностическое отношение шансов	4,37	От 1,76 до 10,857

С учетом противоречивых данных об оптимальном количестве ВР при котором его следует относить к патологическому, т.е. при котором возможно развитие внепищеводных проявлений со стороны ЛОР органов и дыхательной системы нами проведен отдельный анализ с построением ROC кривых. По его данным, наиболее оптимальными являлись случаи, когда количество зарегистрированных ВР за сутки составляло 2 (при этом диагностическая чувствительность оказалась равной 72,1%, а диагностическая специфичность 68,8%) или 3 (соответственно, ДЧ 63,23%, а специфичность 71,9%) (Табл. 6, рис. 4).

Аналогичный анализ был проведен в отношении средних значений рН в пищеводе за сутки, данные его приведены на рис. 5. Более оптимальные соотношения чувствительности и специфичности пороговых значений, на наш взгляд наблюдаются при использовании в качестве пороговых значений уровней рН в пищеводе от 6,2 до 6,5. Использование этих (более высоких, нежели среднесуточные значения рН равные 4) пороговых значений может позволить на основании проведенного суточного исследования рН в верхней трети пищевода с высокой степенью вероятности заподозрить взаимосвязь наличия ГЭР и внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Поскольку гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является хроническим заболеванием, зачастую требующим пожизненного лечения,

предпочтителен точно установленный диагноз. На рисунке 6 представлен алгоритм ведения пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ.

Количество зарегистрированных ВР	Чувствительность	1 - Специфичность
1	0,794118	0,4375
2	0,720588	0,3125
3	0,632353	0,28125
4	0,529412	0,15625
5	0,514706	0,15625
6	0,455882	0,125
7	0,411765	0,09375
8	0,367647	0,09375
9	0,367647	0,0625
10	0,35294	0,0625

Использование предполагаемого алгоритма позволит оптимизировать диагностику и терапию пациентов ГЭРБ в условиях первичного звена медицинской помощи, повысить эффективность лечения.

Таблица 6. Взаимоотношение ДЧ и ДС в диагностике внепищеводных проявлений ГЭРБ при различном количестве зарегистрированных за сутки ВР.

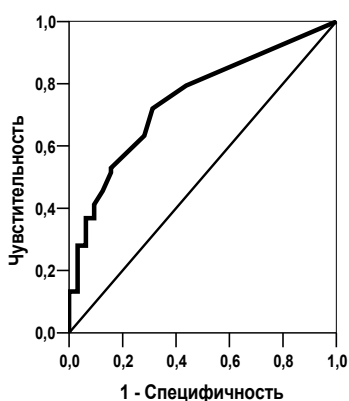


Рисунок 4. Характеристическая кривая, отражающая взаимоотношение чувствительности и специфичности в зависимости от количества зарегистрированных ВР за сутки. Площадь под кривой составила 0,7461, 95% ДИ [0,6466-0,8456].

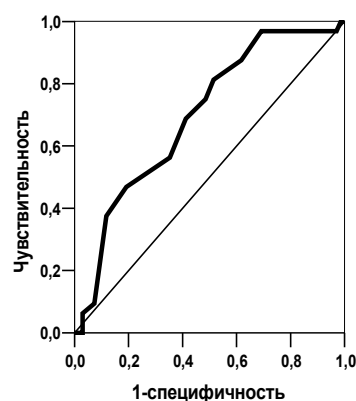


Рисунок 5. Характеристическая кривая, отражающая взаимоотношение чувствительности и специфичности в зависимости от средних значений рН на уровне верхней трети пищевода за сутки. Площадь под кривой составила 0,6953, границы 95% доверительного интервала [0,5881-0,8025].

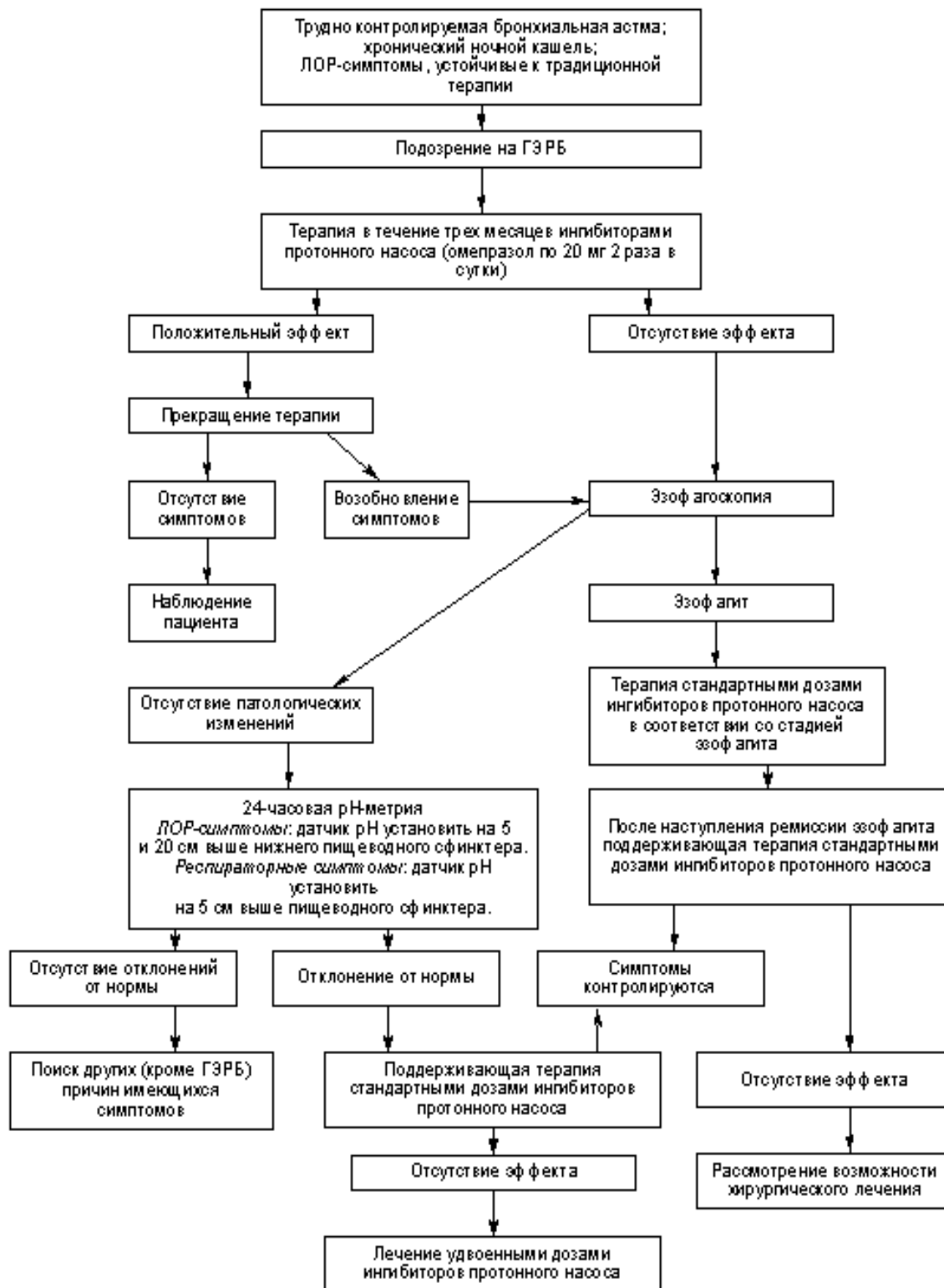


Рисунок 6. Алгоритм ведения пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ.

Выводы

1. Суточное мониторирование рН зондом с высоко расположенными датчиками (проксимальный датчик располагался на уровне 5-6 шейных позвонков, средний датчик - в пищеводе на 5 см выше пищеводно-желудочного перехода, а дистальный в теле желудка) имеет высокую диагностическую значимость для возможности выявления внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностическая чувствительность составляет 79%, диагностическая специфичность – 53%
2. Частота выявления высокого гастроэзофагеального рефлюкса у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с наличием сопутствующей патологии ЛОР органов и/или дыхательной системы выше, чем в группе без сопутствующих заболеваний (79,41% против 43,75%, $p=0,0011$).
3. У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью имеющих сопутствующие заболевания дыхательной системы высокий гастроэзофагеальный рефлюкс встречается чаще, чем в группе больных с сопутствующими заболеваниями ЛОР органов (66,18% против 100%, $p=0,02$).
4. С учетом оптимального соотношения чувствительности и специфичности высокий гастроэзофагеальный рефлюкс может считаться патологическим в том случае, если в течение суток в верхней трети пищевода регистрируется более 2 эпизодов снижения рН менее 4, а средние суточные значения рН снижаются до 6,5.
5. Алгоритм обследования больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с регистрацией высокого гастроэзофагеального рефлюкса позволяет оптимизировать диагностику внепищеводных проявлений заболевания и повысить эффективность лечения.

Практические рекомендации

1. Использование предлагаемого алгоритма клинического обследования больных ГЭРБ с расположением проксимального рН-датчика в ходе суточной рН-метрии на уровне верхней трети пищевода практически целесообразно, поскольку может помочь в дифференциальной диагностике и выявлении внепищеводных проявлений этого заболевания.
2. Критериями патологического гастроэзофагеального рефлюкса на уровне верхней трети пищевода у больных ГЭРБ могут служить количество более 2 за сутки и среднесуточный уровень снижения рН менее 6,5.

Работы, опубликованные по теме диссертации

1. **Гибадуллина Л.В., Морозов С.В., Исаков В.А., Ашуров З.М., Епанчинцева А.С., Алышев Ф.А., Ракитин Б.В. Роль высокого гастроэзофагеального рефлюкса в развитии внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» 2006, с.29.**
2. Морозов С.В., Исаков В.А., Гибадуллина Л.В., Федоров Е.Д. Беспроводная рН-метрия – первый российский опыт. «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» (приложение к журналу), 2006, с.15.
3. Ашуров З.М., Исаков В.А., Зенгер В.Г., Морозов С.В., Терещенко С.Г., Шабаров В.Л., Любимова Н.Г., Епанчинцева А.С., Гибадуллина Л.В., Мустафаев Д.М. Роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в течении хронических фарингитов «Российская оториноларингология» (приложение к журналу), 2007 с.465-469.
4. Епанчинцева А.С., Ашуров З.М., Шабаров В.Л., Исаков В.А., Морозов С.В., Гибадуллина Л.В., Мустафаев Д.М. Роль ингибиторов протонного насоса в лечении больных хроническими фарингитами. Материалы научной программы медико-фармацевтического конгресса, 14-ой

международной фармацевтической выставки «Аптека 2007», Москва, 2007 с.207-208.

5. Епанчинцева А.С., Ашуров З.М., Шабаров В.Л., Гибадуллина Л.В., Исаков В.А., Морозов С.В., Мустафаев Д.М. Роль ларинго-фарингеального рефлюкса в генезе хронических фарингитов. «Журнал ушных, носовых и горловых болезней» № 5 2007, с. 99.

6. Епанчинцева А.С., Ашуров З.М., Осипенко Е.В., Н.А. Державина, В.А. Исаков, С.В. Морозов, Л.В. Гибадуллина. Роль антирефлюксной терапии в комплексном лечении пациентов с доброкачественными заболеваниями гортани.«Российская оториноларингология» (приложение к журналу) № 3, 2008, с.396-399.

7. Епанчинцева А.С., Зенгер В.Г., Исаков В.А., Осипенко Е.В., Гибадуллина Л.В., Мустафаев Д.М. Роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в генезе заболеваний гортани. Бюллетень Северного Государственного медицинского университета выпуск XVIII, Архангельск 2007, с.57.

8. Епанчинцева А.С., Исаков В.А., Державина Н.А., Гибадуллина Л.В., Осипенко Е.В., Шабаров В.Л. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в практике оториноларинголога. «Вестник оториноларингологии» (приложение к журналу) №5, 2008, с. 238-239.

9. **Епанчинцева А.С., Свистушкин В.М., Исаков В.А., Шабаров В.Л., Гибадуллина Л.В.. Возможности суточной рН-метрии в диагностике высокого рефлюкса у больных хроническими фарингитами. Российская оториноларингология № 3 (39) 2009, с .71-74.**

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature/