

На правах рукописи

Мухаметова Евгения Маратовна

**Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей:
клинические, эндоскопические, морфологические особенности и
дифференцированный подход к лечению**

Специальность 14.01.08 - педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2011

Работа выполнена в Первом Московском Государственном Медицинском
Университете имени И.М. Сеченова

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Эрдес Светлана Ильинична

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Горелов Александр Васильевич

доктор медицинских наук, профессор

Мухина Юлия Григорьевна

Ведущая организация: ФГУ Московский НИИ педиатрии и детской
хирургии Минздравсоцразвития России

Защита состоится « » 2011г. в ч. на заседании
диссертационного совета Д 208.040.10 при Первом МГМУ им. И.М.
Сеченова (119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Первого МГМУ им.
И.М. Сеченова (117998, г. Москва, Нахимовский пр., д. 49)

Автореферат разослан « » _____ 2011г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Эрдес Светлана Ильинична

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в педиатрии обусловлена широкой распространенностью данной патологии среди детей [Щербаков П.Л., 1999, Семенюк Л.А., 2001, Исаков Ю.Ф., 2004]. Однако, малосимптомное течение, трудности при описании жалоб у детей младшего возраста, отсутствие общепринятых подходов к диагностике ГЭРБ затрудняют своевременную постановку диагноза [Nelson S.P., 1997; Приворотский В.Ф., 2004; Бельмер С.В., 2002]. Это становится причиной развития большого числа осложнений, в том числе и жизнеугрожающих [El-Serag H.B., 2002; Shaheen N., 2002].

Особую значимость приобрела проблема ГЭРБ в детском возрасте, когда была показана прямая связь между длительностью течения эзофагита и развитием пищевода Барретта, а впоследствии и аденокарциномы пищевода [Johnson D. A., 1987; Трухманов А.С., 1999; Ивашкин В. Т., 2002].

В подходах к терапии ГЭРБ у детей остается много нерешенных вопросов. Нет общепринятых схем диагностики и лечения больных, рекомендаций по продолжительности терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) и режимов дозирования. У детей данные аспекты проблемы особенно мало изучены [Хавкин А. И., 1999; Бельмер С. В., 2001; Семенюк Л. А., 2002, Ахвердян Ю.Р., 2008].

Таким образом, изучение особенностей течения ГЭРБ у детей, разработка конкретных схем терапии и дифференцированных показаний к ее назначению являются актуальной задачей для педиатрии.

Цель исследования

Совершенствование диагностики и оптимизация лечения ГЭРБ у детей на основании клинической картины, эндоскопических и морфологических данных, уровня внутрипищеводного рН и оценки эффективности терапии.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинического течения, эндоскопических, морфологических изменений и показателей рН в пищеводе у детей с ГЭРБ.
2. Оценить эффективность антисекреторной терапии ИПП, прокинетиков и альгинатсодержащего препарата при различных формах ГЭРБ у детей.
3. Разработать алгоритм наблюдения и лечения ГЭРБ у детей.

Научная новизна

Впервые, на основании данных ЭГДС 3041 ребенка установлена высокая частота воспалительных изменений в пищеводе у детей (80,8%), в том числе эрозивного эзофагита (16,1%).

Впервые, по данным популяционного исследования, показано нарастание частоты эрозивного эзофагита с возрастом, сопровождающееся одновременным нарастанием частоты моторных нарушений в виде гастроэзофагеального пролапса, недостаточности кардии, дуодено-гастрального рефлюкса.

Продемонстрированы особенности клинической картины ГЭРБ у детей в зависимости от возраста. Установлена диссоциация клинических, эндоскопических и морфологических данных при ГЭРБ у детей.

Показано, что эрозивная форма ГЭРБ у детей характеризуется достоверно более высокой частотой патологических кислых гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР).

Впервые в детской гастроэнтерологии подтверждено существование рефрактерной формы ГЭРБ. Лечение детей с рефрактерной ГЭРБ требует назначения более длительных курсов ИПП (не менее 8 недель) в высоких дозах (40 мг/сут) в сочетании с прокинетиками. Доказано, что применение альгинатсодержащих препаратов в комплексном лечении позволяет достоверно уменьшить клинические проявления ГЭРБ вне зависимости от эндоскопической формы.

Практическая значимость.

Разработан алгоритм наблюдения и лечения детей с различными эндоскопическими формами ГЭРБ.

Дети с ГЭРБ нуждаются в постоянном наблюдении гастроэнтеролога с регулярным (1 раз в 4-6 месяцев) проведением ЭГДС. Достоверно более высокая частота моторных нарушений у детей с ГЭРБ диктует необходимость назначения длительных курсов ИПП в сочетании с прокинетиками.

Назначение альгинатсодержащего препарата целесообразно с целью купирования клинических симптомов (отрыжка, изжога, боль и тяжесть в животе, тошнота) при всех формах ГЭРБ. Однако изолированное применение альгинатов не позволяет достичь эндоскопической ремиссии при эрозивной форме ГЭРБ.

Обоснована целесообразность выделения рефрактерной формы ГЭРБ у детей. При рефрактерной эрозивной форме ГЭРБ доказана необходимость терапии ИПП курсами не менее 8 недель в высоких дозах (40мг/сут) в сочетании с прокинетиками.

Показано, что у детей с эрозивной формой ГЭРБ по данным суточной рН-метрии достоверно чаще выявляются патологически кислые ГЭР. Поэтому целесообразно включение этого метода в план обследования детей с ГЭРБ..

Основные положения, выносимые на защиту

1. По данным ЭГДС эрозивный эзофагит (ЭЭ) достоверно чаще встречается у мальчиков, сопровождается нарушениями моторики в виде гастро-эзофагеального пролапса (в 60%). Частота выявления ЭЭ и сопутствующих моторных нарушений верхних отделов ЖКТ увеличивается с возрастом.

2. Детям с ГЭРБ свойственна диссоциация клинической и эндоскопической картины, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий в частоте жалоб (боль в животе, изжога, отрыжка, тошнота, регургитация, рвота) и возрасте их дебюта у детей с эрозивной и неэрозивной формой ГЭРБ.

3. По данным суточного мониторинга рН в пищеводе фактором риска развития эрозивной формы ГЭРБ являются патологические кислые ГЭР.

4. Рефрактерное течение эрозивной ГЭРБ отмечается в 70,2%, что составляет треть от числа всех детей с ГЭРБ. При рефрактерной ГЭРБ не выявлено каких-либо особенностей клинического течения, сопутствующей эндоскопической картины и показателей рН-метрии в пищеводе.

5. Лечение детей с рефрактерной ГЭРБ требует назначения более длительных курсов ИПП (не менее 8 недель) в высоких дозах (40 мг/сут) в сочетании с прокинетиками.

6. Применение альгинатсодержащего препарата в лечении ГЭРБ у детей уменьшает основные жалобы вне зависимости от эндоскопической формы заболевания, однако не приводит к заживлению эрозий в пищеводе.

Внедрение в практику

Результаты диссертации внедрены в практику диагностической и лечебной работы гастроэнтерологического, эндоскопического и амбулаторно-консультативного отделений Университетской детской клинической больницы (УДКБ) Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.

Апробация диссертации

Материалы диссертационной работы были доложены на XV и XVI Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, 12-14 октября 2009г. и 11-13 октября 2010г.), GASTRO 2009 UEGW/WCOG (Лондон, 21-25 ноября 2009г.), XVII Российском Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 12-16 апреля 2010г.), IV и V Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 19-20 ноября 2009г., 29-30 ноября 2010), на X и XI Съезде Научного Общества Гастроэнтерологов России (2-5 марта 2010 г., 1-2 марта 2011г.).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Автором лично проведены все суточные рН-метрии в пищеводе у обследованных детей, включая постановку трансназального зонда и анализ результатов исследований. В работах, выполненных в соавторстве, автором лично проведено моделирование процессов, мониторинг основных параметров, аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач и их клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.08 – «педиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2 и 3 паспорта педиатрии.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на ___ страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 30 отечественных и 103 зарубежных литературных источников. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 50 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы.

Диссертационная работа выполнена на базе УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (директор клиники - д.м.н., профессор Н.А. Геппе) в период с 2008 по 2011 год.

Были проанализированы данные ЭГДС у 3041 ребенка в возрасте от 1 до 18 лет (средний возраст $12\pm 3,9$ лет), обследованных в УДКБ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова за период 2004-2008 гг. по поводу различных заболеваний органов ЖКТ.

Группу исследования составили 117 детей в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст $13,82\pm 2,21$ лет), страдающих ГЭРБ. Из них 87 детей получали лечение ИПП и прокинетиками. В качестве препаратов выбора использовались эзомепразол и домперидон в рекомендованных возрастных дозировках. У 60 детей была проведена оценка клинической эффективности и безопасности терапии альгинатсодержащим препаратом. 30 детей из этой группы в дальнейшем также получали ИПП и прокинетиками.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводилась всем больным на базе эндоскопического отделения УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. отд. – В.Г. Найчук) с помощью видеоэндоскопической системы EPX-201H фирмы «Fujinon» (Япония) эндоскопами серии «EG 201 FP» и «EG 250 PE».

Для оценки степени повреждения слизистой оболочки пищевода использовалась классификация рефлюкс-эзофагита у детей по G. Tytgat в модификации В.Ф. Приворотского с соавторами (2005 г.).

Показанием к биопсии являлись воспалительные изменения слизистой оболочки нижней трети пищевода и Z-линии: изменения, которые визуально трактовались как эрозии линейной, округлой, овальной или неправильной формы, очаги атипичной слизистой оболочки. Для морфологического исследования во время ЭГДС брали биоптаты из дистального отдела пищевода по схеме: 4 фрагмента, расположенные на 12, 3, 6, 9 «часах» на 2 см выше Z- линии, а также из отдельных очагов измененной слизистой.

При подозрении на пищевод Барретта проводилась хромоэндоскопия с прицельной биопсией. Для этого при проведении ЭГДС через распылительный катетер на слизистую оболочку наносился краситель – 2-3% раствор Люголя или 0,5% раствор метиленового синего. Очаги метаплазии визуализировались как неокрашенные при окрашивании раствором Люголя или окрашивались в синий цвет при окраске метиленовым синим.

Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода проводилось 87 больным на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова к.м.н. Склянкой О.А. Предварительно биоптаты фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина. Парафиновые срезы готовили традиционным методом. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Пищевод Барретта диагностировали при выявлении метаплазии желудочного или кишечного типа.

24-часовое мониторирование pH проводилось 87 больным лично автором диссертации при помощи аппарата «Гастроскан-24» (НПП «Исток-

Система», Россия) и компьютерной системы. Использовался трансназальный трёх-электродный рН-зонд, который устанавливали в I положение: нижний электрод располагался в теле желудка, средний – в кардиальном отделе желудка, верхний – на расстоянии 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера. Исследование выполнялось до назначения антисекреторных препаратов и прокинетиков, антацидные препараты отменяли не позднее, чем за 12 часов до исследования.

Для диагностики патологических кислых ГЭР использовались нормативные критерии, разработанные T.R. DeMeester et al. (1999). Подъёмы рН в пищеводе выше 7,5 более 27 раз в сутки расценивались как патологический некислотный ГЭР. Также при диагностике некислотных ГЭР учитывались такие показатели, как процент времени с $\text{pH} > 7,5$, число эпизодов ГЭР с $\text{pH} > 7,5$ длительностью более 5 минут, наиболее продолжительный ГЭР с $\text{pH} > 7,5$ [Гнусаев С.Ф., 2003]. Для оценки кислотности в желудке использовались показатели рН в теле желудка в соответствии с оценкой базальной секреции по Ю.Я. Лею (1987).

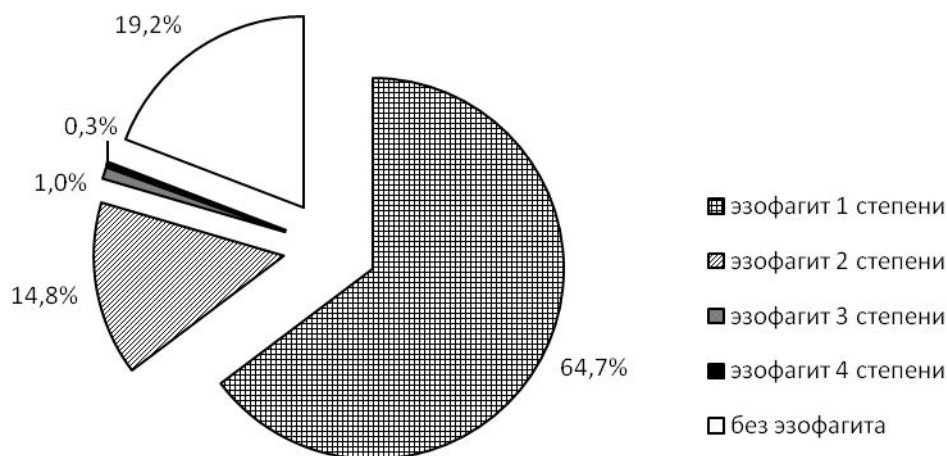
Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерных программ «Statistica 6.0» и «Microsoft Excel». Количественные и порядковые показатели представлялись как среднее значение \pm стандартное отклонение. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в процентах) от общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе. Достоверность различий сравниваемых величин определяли по критерию Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования.

При анализе 3041 протоколов ЭГДС эзофагит диагностирован у 80,8 % детей: эзофагит 1 степени – у 64,7%, эзофагит 2 степени – у 14,8%, эзофагит 3 степени – у 1%, эзофагит 4 степени – у 0,3% детей (рис.1). Таким образом, доля детей с эрозивным эзофагитом (ЭЭ) составила 16,1%.

Рисунок 1.

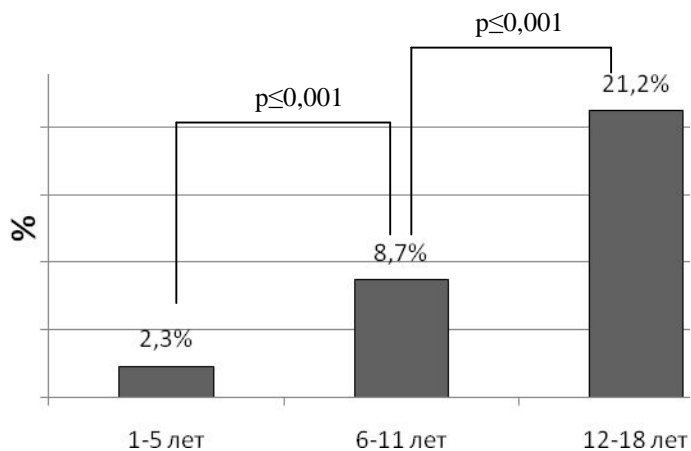
Структура эзофагитов у детей (n=3041).



ЭЭ достоверно чаще встречается у мальчиков: 79,2% против 52,9% у девочек ($p \leq 0,001$). Причем частота ЭЭ увеличивается с возрастом, достигая максимума среди подростков (рис.2). ЭЭ регистрировали среди детей в возрасте 1-5 лет лишь у 2,3% детей, в возрасте 6-11 лет – у 8,7% детей, среди подростков 12-17 лет – у 21,2% детей.

Рисунок 2.

Доля эрозивных эзофагитов в различных возрастных группах.

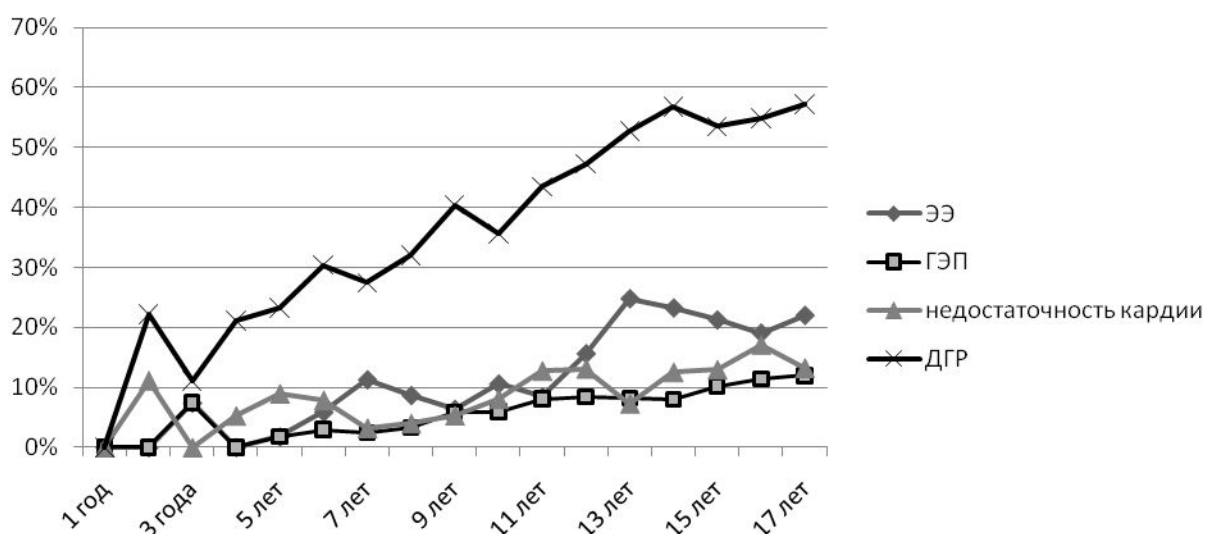


У детей с ЭЭ чаще, чем у детей без эрозий в пищеводе отмечались нарушения моторики в области кардио-эзофагеального перехода в виде гастроэзофагеального пролапса (17,0% против 7,4%, $p \leq 0,001$) и

недостаточности кардии (15,4% против 11,9%, $p \geq 0,05$). Нарушения моторики в пилоро-дуоденальной зоне в виде дуодено-гастрального рефлюкса встречались примерно в половине случаев как среди детей с ЭЭ (50,5%), так и среди детей без эрозий в пищеводе (46,5%). Также показано, что, наряду с ростом частоты ЭЭ с возрастом, растет и частота моторных нарушений как в области кардио-эзофагеального перехода, так и в пилоро-дуоденальной зоне (рис.3).

Рисунок 3.

Сопутствующие нарушения моторики верхних отделов ЖКТ у детей с ЭЭ.

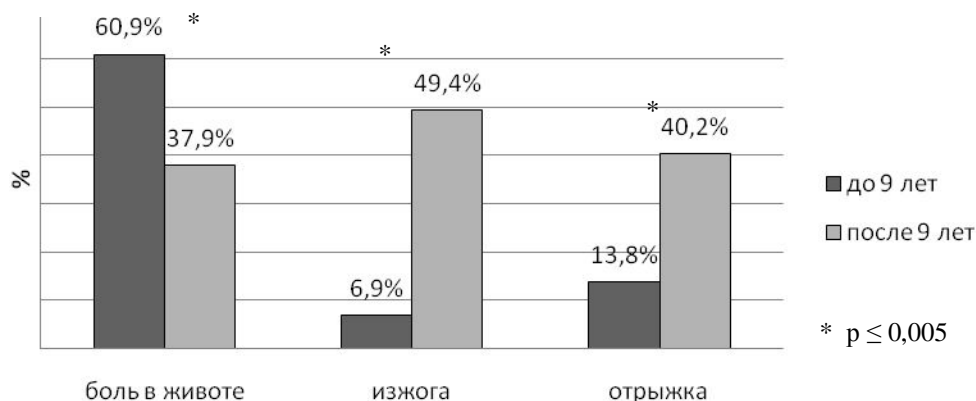


При углубленном анализе клинической картины ГЭРБ у 87 детей было отмечено, что подавляющее большинство пациентов (98,9%) жаловались на боли в животе. Характерные для ГЭРБ жалобы на изжогу и отрыжку встречались лишь в 56,3% и 54,0% случаев, соответственно. Реже дети жаловались на тошноту (41,4%), рвоту (27,6%) и регургитацию (5,8%).

Симптомы ГЭРБ различались у детей разного возраста. Так, дети в возрасте до 9 лет жаловались на боли в животе достоверно чаще, чем дети старше 9 лет (60,9% против 37,9%, $p \leq 0,005$). В тоже время, у детей старше 9 лет на первый план достоверно чаще выходили жалобы на изжогу (49,4% против 6,9%, $p \leq 0,001$) и отрыжку (40,2% против 13,8%, $p \leq 0,001$) (рис.4).

Рисунок 4.

Симптомы ГЭРБ у детей в зависимости от возраста.



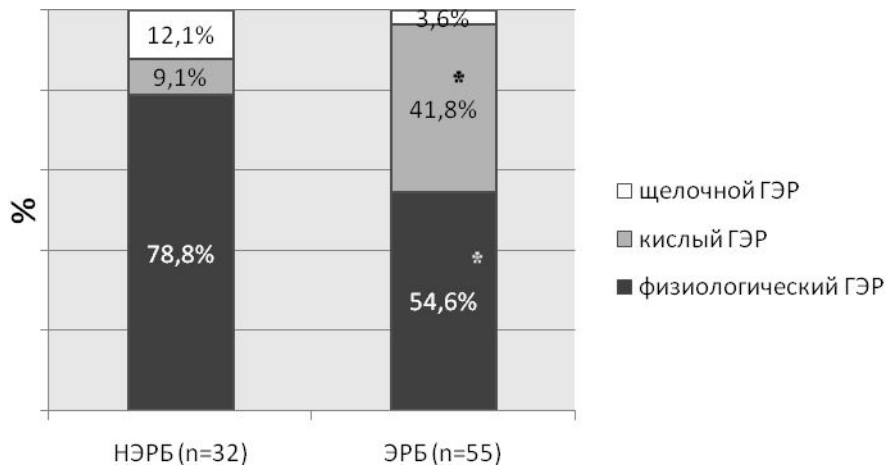
В зависимости от степени выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода по данным ЭГДС, пациенты были разделены на две группы. В первую группу (n=55) вошли дети, у которых были выявлены эрозии в пищеводе (ЭРБ); вторую группу (n=32) составили дети, у которых по результатам ЭГДС не выявлялись эрозии в пищеводе (НЭРБ). В группе детей с ЭРБ большинство детей были с эзофагитом 2 степени – 83,6%. Эзофагит 3 и 4 степени обнаружен, соответственно, в 10,9% и 5,5% случаев.

При сравнении частоты основных жалоб и времени их дебюта у детей с НЭРБ и ЭРБ достоверных различий выявлено не было. Однако дети с ЭРБ жаловались на изжогу несколько чаще – 60% против 50% детей с НЭРБ ($p > 0,05$). Таким образом, отсутствие особенностей клинического течения ЭРБ по сравнению с НЭРБ свидетельствует о диссоциации клинической и эндоскопической картины при ГЭРБ у детей.

При проведении суточного мониторинга pH в пищеводе у детей с ЭРБ достоверно чаще фиксировались патологические кислые ГЭР: 41,8% против 9,4% среди детей с НЭРБ ($p \leq 0,001$). В группе детей с НЭРБ достоверно чаще выявлялся физиологический ГЭР: 78,1% против 54,4% среди детей с ЭРБ ($p \leq 0,05$). Патологические неокислотные ГЭР несколько чаще фиксировались в группе детей с НЭРБ (12,5% против 3,63% среди детей с ЭРБ), однако эти различия были недостоверны ($p > 0,05$) (рис.5).

Рисунок 5.

Результаты суточного мониторинга рН в пищеводе у детей с НЭРБ и ЭРБ.

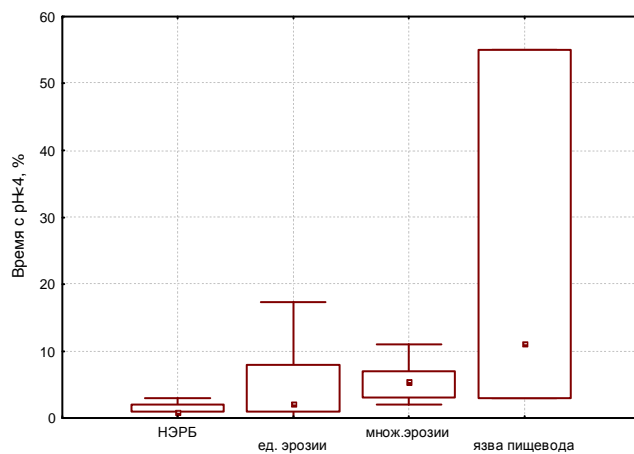


* - $p \leq 0,05$

При сравнении основных показателей суточного мониторинга рН в пищеводе, НЭРБ характеризовалась минимальными отклонениями от нормы. При ЭРБ большинство показателей кислых и некислотных ГЭР также соответствовали норме. Однако показано, что дети с наиболее тяжелыми формами эзофагита (язва пищевода) характеризовались более продолжительным периодом с $\text{pH} < 4$ в пищеводе (Рис.6).

Рисунок 6.

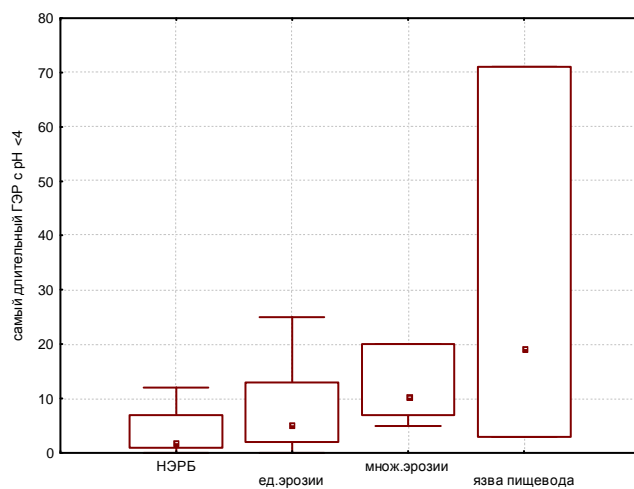
Общее время с $\text{pH} < 4$ в пищеводе у детей с НЭРБ и ЭРБ (медиана и квартили).



У обследованных детей показатели клиренса пищевода (число кислых ГЭР более 5 минут и их максимальная длительность) увеличивалась в соответствии с тяжестью эзофагита. Необходимо отметить, что при множественных эрозиях и язве пищевода наблюдались самые продолжительные кислые ГЭР (рис.7). У большинства детей длительные ГЭР наблюдались в положении лежа в ночное время.

Рисунок 7.

Максимальная длительность ГЭР с $\text{pH} < 4$ у детей с НЭРБ и ЭРБ (медиана и квартили).



Были оценены показатели ГЭР с $\text{pH} > 7,5$: у большинства обследованных детей общее время с $\text{pH} > 7,5$ в пищеводе за сутки, число некислотных ГЭР и их максимальная продолжительность соответствовали нормальным значениям как среди детей с НЭРБ, так и у пациентов с ЭРБ, в том числе при множественных эрозиях и язве пищевода.

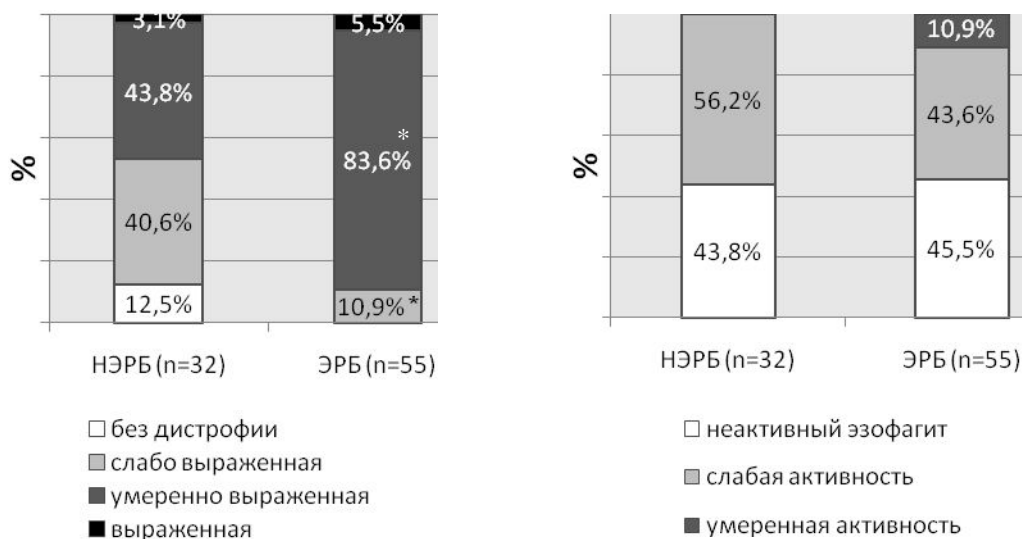
На основании полученных данных можно предположить, что риск развития эрозий в пищеводе тем больше, чем выше показатели патологических кислых ГЭР при суточном мониторинге внутрипищеводного pH .

Морфологическое исследование биоптатов пищевода у детей с ГЭРБ выявило следующий спектр изменений: воспаление в слизистой оболочке различной степени выраженности и активности, явления дистрофии многослойного плоского эпителия, переход его в многослойный плоский

эпителий с ороговением (лейкоплакия), цилиндрическая метаплазия. Выраженность дистрофических изменений эпителия была достоверно больше среди детей с ЭРБ: умеренные дистрофические изменения выявлены у 83,6% детей с эрозивным процессом и у 43,8% детей без эрозий в пищеводе ($p \leq 0,001$). Несмотря на это, морфологические признаки активности воспаления (обострения) отсутствовали или были слабыми у большинства детей с ГЭРБ вне зависимости от тяжести эндоскопической картины (рис.8).

Рисунок 8.

Степень выраженности дистрофических изменений и активность воспаления в эпителии пищевода у детей с НЭРБ и ЭРБ.



* - $p \leq 0,05$

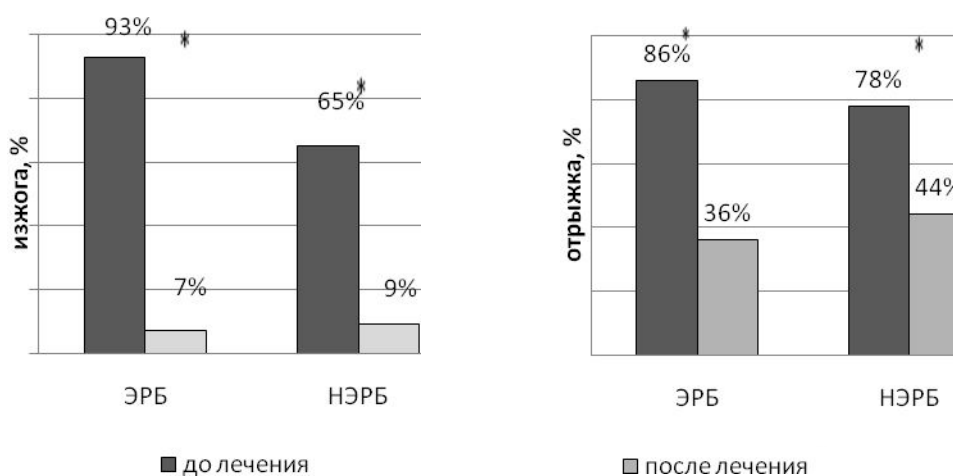
У 13 пациентов (14,9%) была выявлена метаплазия слизистой оболочки пищевода (пищевод Барретта): в десяти случаях (11,5%) – по желудочному типу, в трех (3,4%) – по кишечному типу. По данным ЭГДС, у 6 детей с пищеводом Барретта была выявлена ЭРБ и у 7 – НЭРБ, причем кишечная метаплазия отмечалась только у детей с эрозиями в пищеводе. Эрозивный эзофагит в этих случаях отличался тяжелым длительным течением, причем у одного ребенка была диагностирована язва пищевода в возрасте 11 лет. Клиническая картина у больных с метаплазией эпителия слизистой оболочки

пищевода не отличалась от таковой у детей без метаплазии. Все дети с пищеводом Барретта жаловались на боли в животе; жалобы на изжогу и отрыжку предъявляли 38,6% и 46,2% пациентов, соответственно. По данным суточного мониторинга рН у пациентов с пищеводом Барретта в 53,8% случаев определялся физиологический ГЭР, в 38,5% – патологический кислый ГЭР и у одного ребенка (7,7%) – патологический некислотный ГЭР. При этом у всех детей с кишечной метаплазией определялся патологический кислый ГЭР.

У 60 детей с жалобами на изжогу и отрыжку была проведена оценка клинической эффективности и безопасности терапии альгинатсодержащим препаратом в форме суспензии. По данным ЭГДС в этой группе 46 детей были с НЭРБ и 14 – с ЭРБ. При оценке основных клинических проявлений ГЭРБ у обследованных детей на фоне лечения альгинатами с первых дней приема было отмечено достоверное уменьшение частоты большинства жалоб. Так, у детей с ЭРБ значительно уменьшилась частота жалоб на изжогу с 93% до 7% ($p \leq 0,001$), отрыжку с 86% до 36% ($p \leq 0,05$), причем кислая отрыжка была купирована у всех больных (рис.9). Также отмечалось достоверное уменьшение болей в животе с 71% до 21% ($p \leq 0,005$). Снизилась частота жалоб на тяжесть в животе с 40% до 21% ($p \geq 0,05$), тошноту с 14% до 7% ($p \geq 0,05$). У детей с НЭРБ на фоне приема альгинатсодержащего препарата также отмечалась выраженная положительная динамика. Так, зарегистрировано достоверное снижение частоты следующих жалоб: изжоги с 65% до 9% ($p \leq 0,001$), отрыжки с 78% до 44% ($p \leq 0,001$), болей в животе с 48% до 15% ($p \leq 0,001$), а также тяжести в животе с 52% до 20% ($p \leq 0,001$) и тошноты с 13% до 0% ($p \leq 0,005$). У детей с эрозивной формой ГЭРБ после 14 дневного курса суспензии альгинатсодержащего препарата эрозии в пищеводе сохранялись. Ни у одного ребенка из вошедших в исследование нежелательных реакций при приеме альгинатов не отмечалось.

Рисунок 9.

Динамика частоты изжоги и отрыжки у детей с ЭРБ и НЭРБ на фоне лечения альгинатсодержащим препаратом.



* - $p \leq 0,05$

Из 87 детей, получавших терапию ИПП и прокинетиками, 79 наблюдались в катамнезе. Из них 32 ребенка были с НЭРБ и 47 с ЭРБ. Дети с НЭРБ наблюдались в среднем $2,72 \pm 2,43$ года. Сроки катамнеза детей с ЭРБ были больше и составили $3,57 \pm 1,98$ лет, что можно объяснить большей тяжестью заболевания.

Была проанализирована проведенная терапия и ее эффективность у детей с различными эндоскопическими вариантами ГЭРБ (табл.1).

Дети с НЭРБ достоверно чаще получали монотерапию прокинетиками – 65,6% против 25,5% детей с ЭРБ ($p \leq 0,001$). Пациенты с ЭРБ монотерапию прокинетиками получали, как правило, в дебюте заболевания, в возрасте младше 12 лет в связи с возрастными ограничениями приема большинства ИПП.

Детям с НЭРБ терапия ИПП назначалась при отсутствии или недостаточном клиническом эффекте прокинетиков. Монотерапию ИПП за период наблюдения получали только 18,8% детей с НЭРБ и 25,5% детей с ЭРБ. При этом большинство детей получали стандартную суточную дозу ИПП 20 мг/сут – 83,3% детей с НЭРБ и 91,7% детей с ЭРБ.

Таблица 1.

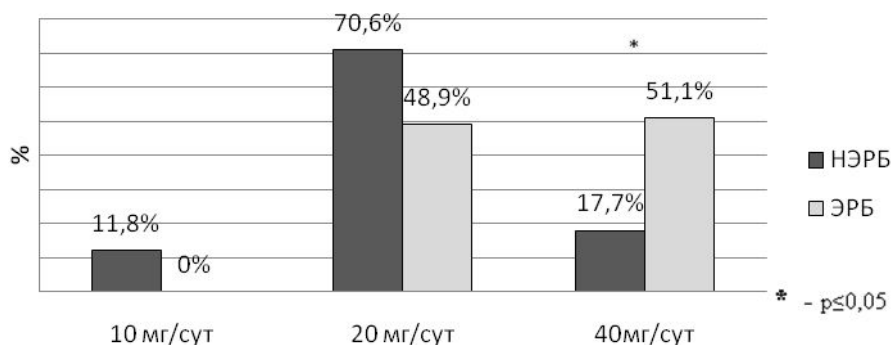
Терапия детей с НЭРБ и ЭРБ.

	НЭРБ (n=32)	ЭРБ (n=47)	p
Прокинетики, Абс.(%)	21 (65,6)	12 (25,5)	p≤0.001
• Длительность курса, недели, M±σ	4±0,63	3,75±0,62	p>0.05
• Количество курсов	1,81±1,03	1,33±0,65	p>0.05
ИПП, Абс.(%)	6 (18,8)	12 (25,5)	p>0.05
• Доза ИПП, Абс.(%)			
10 мг/сут	0 (0)	0 (0)	
20 мг/сут	5 (83,3)	11 (91,7)	p>0.05
40 мг/сут	1 (16,7)	1 (8,3)	p>0.05
• Длительность курса, недели, M±σ	5,33±1,63	6±1,27	p>0.05
• Количество курсов, M±σ	1,17±0,41	1,46±0,69	p>0.05
ИПП + прокинетики, Абс.(%)	17 (53,1)	47 (100)	p≤0.001
• Доза ИПП, Абс.(%)			
10 мг/сут	2 (11,8)	0 (0)	p>0.05
20 мг/сут	12 (70,6)	23 (48,9)	p>0.05
40 мг/сут	3 (17,6)	24 (51,1)	p≤0.005
• Длительность курса, недели, M±σ	5,53±1,66	6,04±1,69	p>0.05
• Количество курсов, M±σ	1,61±1,04	2,49±1,77	p>0.05

Все дети с ЭРБ в дополнение к прокинетикам получали ИПП, тогда как при НЭРБ дополнительное назначение ИПП требовалось лишь в 53,1% случаев ($p \leq 0,001$). При этом большинству детей с НЭРБ (70,6%) для купирования жалоб было достаточно дозы ИПП 20 мг/сут, в то время как детям с ЭРБ в попытке добиться эндоскопической ремиссии достоверно чаще приходилось назначать дозу ИПП 40 мг/сут – 51,1% против 17,7% в группе детей с НЭРБ ($p \leq 0,005$) (рис.10).

Рисунок 10.

Дозы ИПП в сочетании с прокинетиками при лечении детей с НЭРБ и ЭРБ.



Длительность и количество курсов ИПП в сочетании с прокинетиками также были несколько больше в группе детей с ЭРБ. Так, большинство детей с ЭРБ получали курсы длительностью $6,04 \pm 1,69$ недель, в то время как большинство детей с НЭРБ получали курсы по $5,53 \pm 1,66$ недель. Количество курсов в группе детей с ЭРБ составило $2,49 \pm 1,77$ курсов, а в группе детей с НЭРБ – $1,61 \pm 1,04$ курсов за период наблюдения.

Таким образом, дети с ЭРБ в целях достижения заживления эрозий в пищеводе получали более интенсивную антисекреторную и противорефлюксную терапию. Все дети с ЭРБ нуждались в комбинированной терапии ИПП и прокинетиками, при этом достоверно чаще ИПП назначались в дозе 40 мг/сут курсами по 8 недель.

За время катамнестического наблюдения у большинства детей с НЭРБ (81,3%) на фоне проводимой терапии отмечался положительный клинический эффект в виде купирования основных жалоб (изжогу, отрыжку и боли в животе). Прогрессирования эзофагита у наблюдаемых детей с НЭРБ не отмечалось. Средняя продолжительность клинической ремиссии в этой группе составила $8,53 \pm 2,88$ месяцев, а обострения соответствовали осенне-весеннему периоду.

В группе детей с ЭРБ в результате проводимой терапии эндоскопическая ремиссия была достигнута лишь у 29,8% детей. Таким образом, более чем у 2/3 (70,2%) детей с ЭРБ проводимая непрерывная терапия ИПП в дозе 40 мг/сут в течение 8 недель не привела к заживлению эрозий в пищеводе. На основании этого факта была выделена группа детей с рефрактерным течением эрозивной формы ГЭРБ.

При оценке гендерных, возрастных, клинических и эндоскопических особенностей пациентов с рефрактерным течением ЭРБ, по сравнению с благоприятным течением ЭРБ, достоверных отличий выявлено не было. Показатели кислого ГЭР (% времени с $\text{pH} < 4$, количество кислых ГЭР > 5 минут, максимальная длительность кислого ГЭР за сутки) также не имели достоверных отличий.

При анализе проводимой терапии в группах детей с благоприятным и рефрактерным течением ЭРБ было показано, что монотерапию прокинетиками или ИПП получали небольшое количество детей в обеих группах, и она не позволяла достичь эндоскопической ремиссии ЭРБ (табл.2). Заживление эрозий у детей с ЭРБ происходило лишь на фоне комбинированной терапии ИПП и прокинетиками. Такую схему лечения в конечном итоге получали практически все дети с ЭРБ.

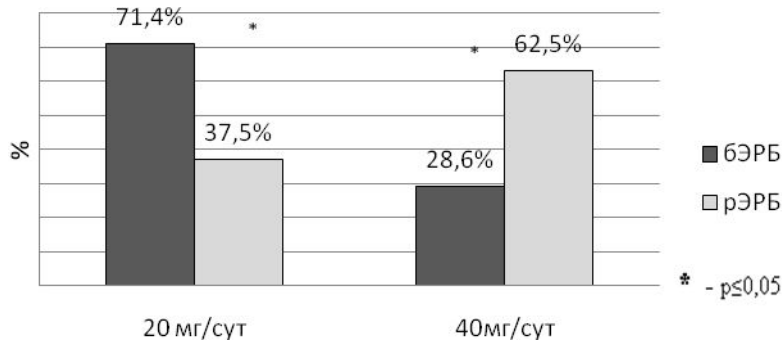
Таблица 2.

Терапия детей с благоприятным и рефрактерным течением ЭРБ.

	благ. ЭРБ (n=14)	рефр. ЭРБ (n=33)	p
Прокинетиками, Абс.(%)	5 (35,7)	7 (21,2)	p>0.05
• Длительность курса, недели, M±σ	4±0	3,57±0,73	p>0.05
• Количество курсов, M±σ	1,6±0,89	1,14±0,38	p>0.05
ИПП, Абс.(%)	4 (28,6)	8 (24,2)	p>0.05
• Доза ИПП, Абс.(%)			
10 мг/сут	0 (0)	0 (0)	p≤0.05 p≤0.05
20 мг/сут	3 (75)	8 (100)	
40 мг/сут	1 (25)	0 (0)	
• Длительность курса, недели, M±σ	5,5±1	6,29±1,38	p>0.05
• Количество курсов, M±σ	1,25±0,5	1,57±0,79	p>0.05
ИПП + прокинетиками, Абс.(%)	14 (100)	32 (97)	p>0.05
• Доза ИПП, Абс.(%)			
10 мг/сут	0 (0)	0 (0)	p≤0.05 p≤0.05
20 мг/сут	10 (71,4)	12 (37,5)	
40 мг/сут	4 (28,6)	20 (62,5)	
• Длительность курса, недели, M±σ	5,43±1,45	6,3±1,74	p>0.05
• Количество курсов, M±σ	2,07±1,21	2,67±1,95	p>0.05

Детям с рефрактерной ЭРБ достоверно чаще, чем дети с зажившими эрозиями назначали дозу ИПП 40 мг/сут – 62,5% против 28,6% (p≤0,05) (табл.2, рис.11). При этом большинство детей (71,4%), у которых эрозии в пищеводе заживали, получали в составе комбинированной терапии стандартную дозу ИПП 20 мг/сут.

Дозы ИПП при лечении детей с благоприятным и рефрактерным течением ЭРБ.

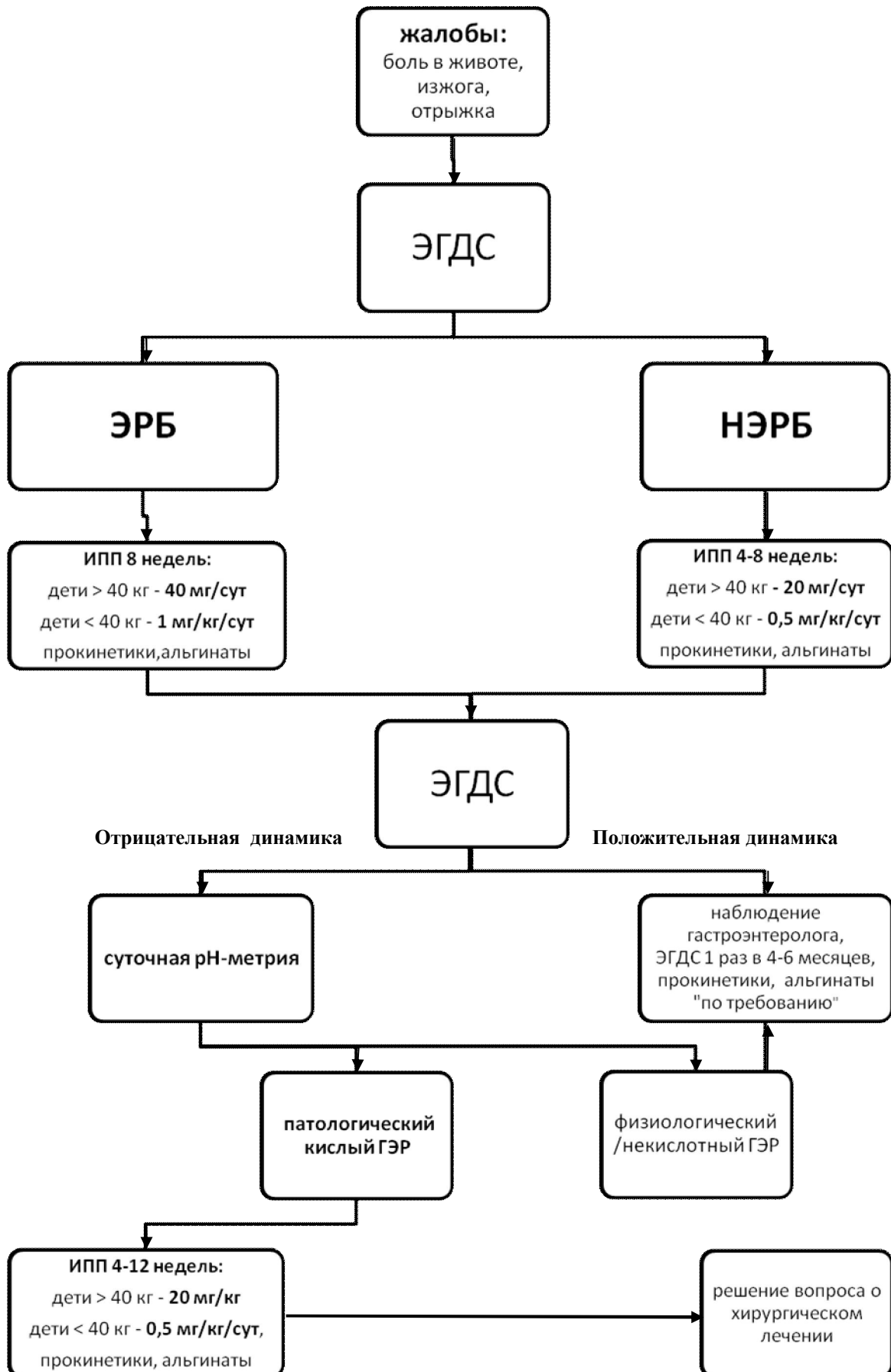


Длительность курсов комбинированной терапии за время наблюдения также были выше среди детей с рефрактерным течением ЭРБ. Так, длительность курсов ИПП в сочетании с прокинетиками составила $5,43 \pm 1,45$ недель в группе детей с положительной эндоскопической динамикой, и $6,3 \pm 1,74$ недель в группе детей с рефрактерной ЭРБ.

Несмотря на то, что дети с рефрактерной эрозивной формой ГЭРБ получали более интенсивную антисекреторную и противорефлюксную терапию, эндоскопической ремиссии эрозивного процесса достичь не удалось.

Таким образом, было показано, что у ряда детей с эрозивной формой ГЭРБ не удается достичь эндоскопической ремиссии. У таких пациентов требуются дополнительные обследования, направленные на поиск других причин эрозивного процесса.

Алгоритм наблюдения и лечения детей с ГЭРБ.



Выводы.

1. Частота выявления воспалительных изменений в пищеводе у детей по данным ЭГДС за 2004-2008гг. составила 80,8%, эрозивного эзофагита – 16,1%. Клиническая картина ГЭРБ у детей имеет возрастные различия: в младшем возрасте (до 9 лет) достоверно чаще регистрируются жалобы на боли в животе, в более старшем – на изжогу и отрыжку.

2. Эрозивная форма ГЭРБ достоверно чаще встречается у мальчиков, сопровождается нарушениями моторики в виде гастро-эзофагеального пролапса (в 60%). Частота выявления ЭЭ увеличивается с возрастом, составляя 2,3% у детей 1-5 лет, 8,7% - в 6-11 лет и 21,2% - у подростков 12-18 лет. Также с возрастом нарастает и частота моторных нарушений: гастро-эзофагеального пролапса, недостаточности кардии, дуодено-гастрального рефлюкса.

3. Особенностью ГЭРБ у детей является диссоциация клинической и эндоскопической картины, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий в частоте жалоб (боль в животе, изжога, отрыжка, тошнота, регургитация, рвота) и возрасте их дебюта у детей с эрозивной и неэрозивной формой ГЭРБ.

4. По данным морфологического исследования дистрофические изменения в слизистой оболочке пищевода достоверно более выражены у детей с эрозивной формой ГЭРБ. Цилиндрическая метаплазия многослойного плоского эпителия пищевода (пищевод Барретта) выявлена у 14,9% детей с ГЭРБ, при этом по кишечному типу – в 3,4% случаев. Кишечная метаплазия обнаруживалась только у больных с эрозивной формой ГЭРБ. Желудочная метаплазия выявлялась как у детей с ЭРБ, так и при НЭРБ.

5. У детей с ЭРБ достоверно чаще фиксируются патологические кислые ГЭР, которые характеризуются большими, чем при НЭРБ общим временем с $\text{pH}<4$ за сутки, количеством ГЭР с $\text{pH}<4$, длительностью ГЭР с $\text{pH}<4$ и более высоким составным показателем DeMeester.

6. Рефрактерное течение эрозивной ГЭРБ отмечено в 70,2%, что составило треть от числа всех детей с ГЭРБ. Рефрактерная ГЭРБ характеризовалась отсутствием заживления эрозий в течение 8 недель непрерывного лечения ИПП в дозе 40 мг/сут в сочетании с прокинетиками. При рефрактерной эрозивной форме ГЭРБ не выявлено каких-либо особенностей клинического течения, эндоскопической картины и показателей рН-метрии по сравнению с благоприятным течением эрозивной формы ГЭРБ.

7. Применение альгинатсодержащего препарата в лечении ГЭРБ у детей достоверно уменьшает частоту основных жалоб (изжога, отрыжка, боль и тяжесть в животе, тошнота), вне зависимости от эндоскопической формы заболевания, однако в качестве монотерапии не приводит к достижению эндоскопической ремиссии.

Практические рекомендации.

1. Всем детям с жалобами на боли в животе, изжогу и отрыжку для уточнения состояния слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта необходимо проведение обследования в соответствии с разработанным алгоритмом.

2. При обнаружении эрозивной формы ГЭРБ рекомендуется проведение суточного мониторинга рН в пищеводе для выявления патологических ГЭР. При диагностике патологических кислых ГЭР необходимо назначение курсов ИПП, продолжительностью и в дозах в соответствии с разработанными рекомендациями. Высокая частота нарушений моторики диктует необходимость обязательного включения прокинетиков в комплексное лечение ГЭРБ у детей.

3. При рефрактерной эрозивной форме ГЭРБ показано длительное лечение ИПП в дозах 1 мг/кг/сут детям с массой менее 40 кг и 40 мг/сут – с массой более 40 кг на 8-12 недель в сочетании с прокинетиками. Дети с рефрактерной ГЭРБ нуждаются в динамическом наблюдении с контролем

ЭГДС для решения вопроса о продолжении антисекреторной терапии до достижения эндоскопической ремиссии.

4. У детей с жалобами на изжогу и отрыжку вне зависимости от эндоскопической формы ГЭРБ в качестве симптоматической терапии рекомендовано применение альгинатсодержащего препарата.

Список опубликованных по теме диссертации научных работ.

1. Эрдес С.И., Сергеева Т.Н., Мухаметова Е.М. Суточная рН-метрия у детей с полипами кардио-эзофагеального перехода. – Педиатрия. – 2008. – № 6. – с.42– 46.

2. Эрдес С.И., Сергеева Т.Н., Мухаметова Е.М. Суточная рН-метрия у детей с полипами кардио-эзофагеального перехода. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №34. Материалы Четырнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели 6-8 октября 2008г. – 2008. – Т.18. – №5. – с.140.

3. Эрдес С.И., Мацукатова Б.О., Мухаметова Е.М. Возможности применения альгинатсодержащих препаратов в педиатрической практике. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т.19. – №5. – с. 55–60.

4. Эрдес С.И., Мухаметова Е.М., Сергеева Т.Н. Особенности кислотообразования у детей с эрозивными эзофагитами. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение №34. Материалы Пятнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели 12-14 октября 2009г. – 2009. – Т.19. – №5. –с.129.

5. Erdes S.I., **Mukhametova E.M.**, Sergeeva T.N. 24-hour monitoring in children with polyps of cardioesophageal junction. – Gut. – 2009. – Vol.58 (Suppl II). – A41.

6. **Mukhametova E.M.**, Erdes S.I., Sergeeva T.N., Lokhmatov M.M. Erosive esophagitis in children: patterns of 24-hour pH monitoring. – Gut. – 2009. – Vol.№58 (Suppl II). – A437.

7. Мухаметова Е.М., Эрдес С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: эпидемиология, диагностические критерии, прогноз. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т.20. – №1. – с.75–81.

8. Эрдес С.И., Мухаметова Е.М., Петухова Е.В., Мацукатова Б.О. Дифференцированный подход к лечению детей с моторными и секреторными нарушениями верхних отделов пищеварительного тракта. – Российский медицинский журнал. Приложение «Мать и дитя» (Педиатрия). – 2010. – Т.18. – №1(365) – с.1–7.

9. Эрдес С.И., Мухаметова Е.М., Петухова Е.В., Мацукатова Б.О. Дифференцированный подход к лечению детей с моторными и секреторными нарушениями верхних отделов пищеварительного тракта. – Consilium Medicum (Педиатрия). – 2010. – № 1. – с.86–90.

10. Эрдес С.И., Мухаметова Е.М. Нарушения кислотообразования и моторики верхних отделов ЖКТ у детей с ГЭРБ. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т.20. – №5. – Прил. №36. – с.116.

11. Мухаметова Е.М. Эрозивные эзофагиты у детей: особенности суточного рН-мониторинга в пищеводе. – Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №9. – с.129–136.

12. Мухаметова Е.М., Эрдес С.И., Щербаков П.Л., Щербакова М.Ю., Ратникова М.А. Оценка клинической эффективности альгинатсодержащего препарата Гевискон у детей с различными эндоскопическими вариантами ГЭРБ. – Материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – 2011. – с.73–74.

Список сокращений

ГЭРБ	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ГЭР	Гастроэзофагеальный рефлюкс
ЭРБ	Эрозивная рефлюксная болезнь
НЭРБ	Неэрозивная рефлюксная болезнь
ЭЭ	Эрозивный эзофагит
ИПП	Ингибиторы протонной помпы
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
р	Показатель достоверности различия

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
<http://www.gastroscan.ru/literature/>