

*На правах рукописи*

**НГУЕН БИК ВАН**

**ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ С  
РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**14.01.08 – Педиатрия**

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

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Дмитрий Юрьевич Овсянников**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Валерия Павловна Новикова**

доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»

**Татьяна Викторовна Строкова**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр. 1 и на сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор РАН

**Ирина Валериевна Винярская**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Респираторные заболевания занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности у детей во всем мире, особенно в развивающихся странах (Таточенко В.К., 2012; Lozano R. et al., 2012). Немалую роль в этом играют хронические респираторные заболевания с отдаленными осложнениями и/или неблагоприятным прогнозом, включающие бронхиальную астму (БА), облитерирующий бронхит, облитерирующий бронхит с организуемой пневмонией (ОБОП), бронхоэктазы, бронхолегочную дисплазию (БЛД) (Таточенко В.К., 2012; Брыксина Е.Ю. с соавт., 2014). Существует ряд коморбидных заболеваний, которые ухудшают течение и исходы респираторной патологии. Одним из таких заболеваний является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

Особенности современной жизни, для которой характерны стресс, нерациональное питание, гиподинамия, повышают заболеваемость болезнями пищеварительного тракта не только взрослых, но и детей (Huerta-Franco M.R. et al, 2013; Shau J. et al, 2016). В течение последнего времени, отмечается отчетливая тенденция к нарастанию частоты ГЭРБ в популяции (Dirac M.A., 2020).

Интересными аспектами ГЭРБ являются не только проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, но и внепищеводные проявления, которые трудно диагностируются и часто пропускаются. К внепищеводным проявлениям ГЭРБ относится разнообразная кардиоваскулярная, оториноларингологическая, стоматологическая патология, но наиболее многочисленной группой заболеваний, ассоциированных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, являются респираторные. По данным мировой и российской литературы рецидивирующие и хронические респираторные заболевания (РиХРЗ), связанные с ГЭРБ клинически протекают тяжелее и имеют худший прогноз (Saber H. et al, 2012; Брыксина Е.Ю. с соавт., 2014). Так, по данным Е.Ю. Брыксиной (2014) при исследовании влияния микроаспирации желудочного содержимого на течение БЛД, к концу 3 года жизни у 55,2 % детей, страдавших БЛД без микроаспирации, имело место клиническое выздоровление, тогда как у пациентов с микроаспирацией данный исход имел место только у 0,9% пациентов. Таким образом, очевидно, что ГЭРБ имеет достаточно сильное влияние на исход РиХРЗ. С другой стороны, дети, у которых ГЭРБ обнаруживается рано, и проводится специфическое лечение, имеют очень хорошие результаты терапии основного заболевания. По данным S.J. Sontag (2000), в послеоперационном периоде (после операции фундопликации) у 70-100% пациентов респираторные симптомы исчезли.

### Степень разработанности темы

Число опубликованных наблюдений о взаимосвязи между ГЭРБ и РиХРЗ увеличивается, и к настоящему времени накоплено достаточно материала. По данным исследования В. Ahn с соавт. (2016), включавшего 257 взрослых пациентов с бронхоэктазами, дистальный рефлюкс был зарегистрирован у 75%, проксимальный – у 50%. По данным систематического обзора К. Thakkar (2010), включающего 19 исследований у детей, частота ГЭРБ при БА колеблется в диапазоне от 19 до 80%. Согласно исследованиям В. Salvioli с соавт. (2006), М.К. Han (2006) 67 - 68,6% пациентов с идиопатическим легочным фиброзом имели аномальный дистальный рефлюкс. По данным К.Ф. Alhabib (2007) патологический кислый рефлюкс был выявлен у 52% пациентов с хроническим кашлем. Однако данные о респираторных проявлениях ГЭРБ у детей сравнительно скудны.

Респираторные проявления ГЭРБ, такие как рецидивирующий или хронический сухой кашель, бронхообструктивный синдром, рецидивирующая/хроническая десатурация, рецидивирующая аспирационная пневмония, ларингит, рецидивирующий средний отит нередко встречаются в педиатрической практике (Vandenplas Y. et al, 2019). Вместе с тем, в отношении их связи с ГЭРБ у детей остается много спорных вопросов.

Во-первых, у большинства пациентов детского возраста с ГЭРБ нет специфических симптомов, а внепищеводные могут быть ведущими или даже единственными клиническими проявлениями заболевания. Согласно данным Y. Vandenplas (1997), S.R. Orienstein (2000), приблизительно у 50% пациентов с симптомами хронических респираторных заболеваний имеет место бессимптомный гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). По данным С. Esposito (2018) среди пациентов с РХПЗ, ассоциированными с ГЭРБ, у 87,5% больных не было никаких желудочно-кишечных симптомов ГЭРБ. Таким образом, поиск причины заболевания может занять много времени в связи с тем, что нет клинических указаний, которые побудили бы врача думать о ГЭРБ как причине заболевания. Это затрудняет диагностический поиск причины респираторных нарушений.

Во-вторых, диагностика ГЭРБ является сложной задачей и согласно рекомендациям Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (NASPGHAN) и Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN) 2018 г., не существует наилучшего метода исследования (Rosen R. et al, 2018). Необходимо диагностировать типичную клиническую картину (срыгивания, изжога), однако это большая проблема при оценке у маленьких детей, у которых данные симптомы не являются патогномоничными, могут появляться при многих других заболеваниях. Возможно проведение пробного лечения детям старше 1 года с типичной картиной ГЭРБ ингибиторами протонной помпы (ИПП) в течение 4-8 недель, однако ИПП не являются безвредными (Vaezi M.F. et al, 2017; Bardou M. et al, 2019). По данным Р.О. Katz с соавт. (2013), R. Yadlapati с соавт. (2018) ИПП повышают риск дефицита витамина В<sub>12</sub>, могут приводить к гипомagneмии, переломам костей и повышению кислотности желудочного сока после отмены, инфекциям дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Проведение суточной рН-метрии раньше считалась «золотым» стандартом диагностики ГЭРБ, а точнее для диагностики кислых рефлюксов. В настоящее время она еще не потеряла свою роль в некоторых странах, в том числе и в России (Клинические рекомендации: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей, 2016). Вместе с тем, по рекомендациям NASPGHAN и ESPGHAN (2018), рН-метрия рекомендуется для определения взаимосвязи между внепищеводными проявлениями и рефлюксом только в условиях невозможности проведения комбинированной импеданс-рН-метрии (КИМ), что, однако, может быть затруднено из-за неспособности родителей/опекунов пациента регистрировать симптомы. Другие методы, такие как определение индекса макрофагов с жировой инфильтрацией цитоплазмы, пепсина в слюне и жидкости среднего уха, билирубина в пищеводе имеют низкую доказательную базу, чувствительность данных биомаркеров ГЭРБ варьирует в пределах от 57-84% (Rosen R. et al, 2018).

Для преодоления этого недостатка был разработан новый метод диагностики – КИМ, который может измерять все варианты рефлюкса независимо от кислотности рефлюктата (кислый, слабокислый, щелочной). Рефлюктатом называется субстанция, движущаяся в обратном естественному направлении в результате рефлюкса. В связи с этим открывается серия новых возможностей в диагностике ГЭРБ (Gorenstein A. et al, 2003; Tutuian R. et al, 2005; Rosen R. et al, 2010; Бельмер С.В. с соавт., 2013).

Также дискуссионным представляется вопрос об эффективности антирефлюксного лечения в отношении РИХРЗ, ассоциированных с ГЭРБ. Если респираторное заболевание вызвано кислым рефлюксом, то лечение ИПП и антацидными препаратами должно иметь благоприятный результат во всех случаях. Однако у части пациентов только при хирургическом лечении (операция фундопликации) состояние значительно улучшается. S.J. Sontag с соавт. (2003) было проведено контролируемое исследование с участием 62 пациента страдающих БА и рефлюксом. При 2-х летнем наблюдении авторы пришли к выводу, что 74,9% пациентов показали улучшение симптомов астмы после операции, по сравнению с пациентами, которые получали лечение ранитидином (улучшение только у 9,1% больных). По данным S.K. Field (1999), в обзоре 24 исследований, оценивающих 417 пациентов, страдающих БА и ГЭРБ, проведение фундопликации уменьшило симптомы астмы у 79% больных, частоту применения бронходилататоров у 88%, а также улучшило показатели функции внешнего дыхания у 27% больных. Хирургическое вмешательство предотвращает кислый и некислый рефлюкс и способствует лучшему опорожнению желудка, обеспечивает непрерывный контроль рефлюкса, тогда как медикаментозная терапия только уменьшает кислотность рефлюкса (Tutuian R. et al, 2006; Blonski W. et al, 2009; Clayton S.V. et al, 2012; Saber H. et al, 2012). Вместе с тем, в глобальной инициативе по БА GINA (2019) указано, что лечение ГЭРБ практически не оказывает влияние на течение БА.

Было показано, что кислотность рефлюктата не является единственной причиной клинической картины ГЭРБ. По мере снижения рН в нижней части пищевода (но не ниже 4,0) отмечается трансформация катарального эзофагита в эрозивный, т.е. наблюдается переход в сторону более тяжелого течения ГЭРБ при некислых рефлюксах (Ших Е.В., 2019). У детей ГЭР нередко сочетается с дуоденогастральным рефлюксом, особенно у пациентов до 2-х лет, что сопровождается высоким рН желудочного содержимого, высокой частотой кормления, при этом имеет место слабокислый/щелочной рефлюкс, определяемый с помощью КИМ. По данным M.S. Shin с соавт. (2012) и Y. Vandenplas с соавт. (2015) некислый рефлюкс составляет 45-90% всех эпизодов рефлюкса у младенцев (Shin M.S. et al, 2012; Vandenplas Y. et al, 2015).

В настоящее время не до конца ясна роль щелочных ГЭР и других некислотных воздействий в патогенезе респираторных нарушений, рефлюксное воздействие может быть недооценено. Требуются дальнейшие исследования роли некислых ГЭР в развитии РИХРЗ и механизме повреждения респираторного тракта, необходимы новые подходы к лечению. Таким образом, исследования в данном направлении сейчас являются актуальным и необходимым.

**Цель исследования:** оптимизация оказания медицинской помощи детям с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, ассоциированными с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, на основании использования разных методов диагностики данного заболевания.

**Задачи исследования:**

1. Установить частоту гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии, на основании клинико-anamnestических и инструментальных методов диагностики и в зависимости от наличия/отсутствия пищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

2. Определить взаимосвязь между пищеводными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и показателями рефлюкса по результатам рентгеноскопии пищевода, эзофагогастродуоденоскопии, суточной рН-метрии, комбинированной импедансо-рН-метрии.

3. Установить структуру и семиотику рецидивирующих и хронических респираторных заболеваний, рефрактерных к стандартной терапии, у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

4. Охарактеризовать гастроэзофагеальный рефлюкс у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии, на основании комбинированной импедансо-рН-метрии.

5. Определить диагностическую информативность разных инструментальных методов в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

6. Создать алгоритм ведения пациентов, страдающих рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии.

### **Научная новизна**

Впервые в России проведена внутрпищеводная комбинированная импеданс-рН-метрия в группе детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии, доказана высокая информативность данного метода в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, определении связи между кашлем и рефлюксом. Определена частота и особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с разными рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, в частности выявлено, что у 44,2% больных нет пищеводных проявлений (скрытая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), у данных пациентов респираторные проявления являются единственными симптомами рефлюкса.

Впервые изучена структура и семиотика рецидивирующих и хронических респираторных заболеваний, коморбидных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у детей. Показана возможность не только сухого хронического кашля, но и влажного хронического кашля, связанного с гастроэзофагеальным рефлюксом.

Доказано, что у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями ведущим вариантом рефлюкса является слабокислый рефлюкс. Слабокислый и щелочной рефлюкс, чаще всего регистрируются у пациентов без пищеводных проявлений.

Впервые использован комплексный подход к диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, проведена оценка диагностического значения и прогностической значимости разных методов, включающие изолированную рН-метрию, рентгеноскопию пищевода с контрастированием и эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Создан алгоритм ведения пациентов с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Необходимо проведение скрининга гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, которые необъяснимо плохо отвечают на стандартную респираторную терапию, в независимости от наличия/отсутствия пищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Результаты исследования обосновывают необходимость внедрения внутрипищеводной комбинированной импеданс-рН-метрии для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, определения связи между клиническими симптомами и рефлюксом у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями вместо рН-метрии.

Доказано, что патологическое действие оказывают не только кислый, но и слабокислый, щелочной рефлюкс. Показано, что у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, внепищеводные (респираторные) проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни чаще связаны со слабокислым и щелочным рефлюксом по сравнению с группой пациентов с пищеводными проявлениями.

### **Методология и методы исследования**

При написании диссертация был проведен анализ данных большого количества зарубежных и российских источников литературы, касающихся ГЭРБ и ее респираторных проявлений у детей.

Для решения цели и задач диссертации в рамках проспективного исследования проводилась клиничко-инструментальная диагностика ГЭРБ, включавшая опросник GERD-Q, рентгеноскопию пищевода с контрастированием, ЭГДС, рН-метрию, и современный метод диагностики КИМ, для определения взаимосвязи между клиническими проявлениями ГЭРБ и характеристиками рефлюктата. Результаты исследования обобщены и систематизированы, представлены в соответствующих разделах диссертации, обсуждены с использованием мета-анализа. Исходя из этого, представлены выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Результаты обрабатывались программой Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 20. Качественные параметры выражены в процентах, количественные как медиана (интерквартильный размах). Статистическую значимость различий между частотными показателями групп оценивали с использованием критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) или точного критерия Фишера, между количественными показателями с помощью непараметрических методов (U-Критерий Манна - Уитни, ранговый критерий Уилкоксона, Критерий Крускала-Уоллиса). При  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми.

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

1. У детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, коморбидными с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, респираторные проявления могут быть единственными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, при этом у данных больных чаще всего регистрируются не кислый (слабокислый и щелочной) рефлюкс.

2. Внутрипищеводная комбинированная импедансо-рН-метрия является незаменимым методом в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в частности не кислого рефлюкса, у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии, позволяя оценить связь между клиническими симптомами и показателями гастроэзофагального рефлюкса.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения торакальной хирургии ГБУЗ Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ) Департамента здравоохранения города Москвы и используются в лекциях и практических занятиях со студентами, ординаторами и слушателями дополнительного профессионального образования,

проводимых на кафедре педиатрии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

#### **Степень достоверности результатов исследования**

Высокая достоверность результатов исследования основана на достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных методов диагностики, адекватной статистической обработки данных.

#### **Апробация результатов работы**

Основные положения диссертации были доложены на XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2018), IV Московском городском съезде педиатров «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 2018), IX, X и XI международных научных конференциях «Science4health» (Москва 2018, 2019, 2020), III и IV Всероссийских научных конференциях с международным участием «Клинические теоретические аспекты современной медицины» (Москва 2018, 2019), XIV Всероссийском конгрессе специалистов перинатальной медицины (Москва, 2019), межрегиональной научно-практической конференции педиатров Юга России «Актуальные вопросы педиатрии» (Ростов-на-Дону, 2019).

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 3 статьи в журналах, индексируемых в базе SCOPUS

#### **Личный вклад автора в разработку темы**

Все этапы диссертационной работы были выполнены непосредственно автором. На основании изучения отечественных и зарубежных литературных источников проведен их обзор и мета-анализ. Самостоятельно разработан дизайн исследования, осуществлен сбор и анализ клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных данных. Самостоятельно автором проведена комбинированная импедансо-рН-метрия. Автором проведена статистическая обработка данных исследования и интерпретация полученных результатов. Полученные данные представлены автором в научных публикациях и докладах, внедрены в практику.

#### **Структура и объем диссертации**

Работа состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 196 зарубежных и 40 отечественных источников, изложена на 170 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами, и 17 рисунками

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Пациенты и методы исследования**

Работа выполнена в период с ноября 2017 г. по сентябрь 2019 г. на кафедре педиатрии РУДН на клинической базе кафедры – МДГКБ Департамента здравоохранения города Москвы.

В исследование были включены 125 детей (70 мальчиков, 55 девочек), в возрасте от 3 мес. до 17 лет, медиана 3,75 лет (ИКР 1,21-9,375 лет), с РИХРЗ, необъяснимо плохим ответом на стандартную терапию, у которых проводилась диагностика ГЭРБ на основании клинико-анамнестических данных



и/или комплексного инструментального обследования, включавшего рентгеноскопию пищевода с контрастированием с водно-сифонной пробой, ЭГДС, суточную рН-метрию, КИМ.

*Критерии включения:* наличие РИХРЗ, рефрактерных к стандартной терапии, включая хронический фарингит, хронический ларингит, рецидивирующий отит, рецидивирующий круп, БЛД, рецидивирующую пневмонию, рецидивирующий бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит, БА, облитерирующий бронхиолит, ОБОП, бронхоэктазы; возраст от 3 месяцев до 17 лет.

*Критерия исключения:* установленные диагнозы муковисцидоза, первичной цилиарной дискинезии, инородных тел дыхательных путей, врожденных пороков развития дыхательных путей, туберкулеза легких, первичного иммунодефицита; острые респираторные заболевания; отсутствие РИХРЗ; возраст меньше 3 месяцев; применение антирефлюксной терапии во время проведения исследования суточной рН-метрии и КИМ.

*Дизайн исследования* – открытое когортное проспективное одноцентровое сравнительное исследование. Работа проводилась в 6 этапов (рис. 1).

Большинство характеристик, включая пол, возраст, структуру и длительность РИХРЗ, было сопоставимо между двумя группами А и В. В группе пациентов с пищеводными проявлениями большинство (33%) детей было в возрасте младше 1 года. И наоборот в группе детей без пищеводных проявлений ГЭРБ большинство (27%) пациентов было в возрасте 7-12 лет.

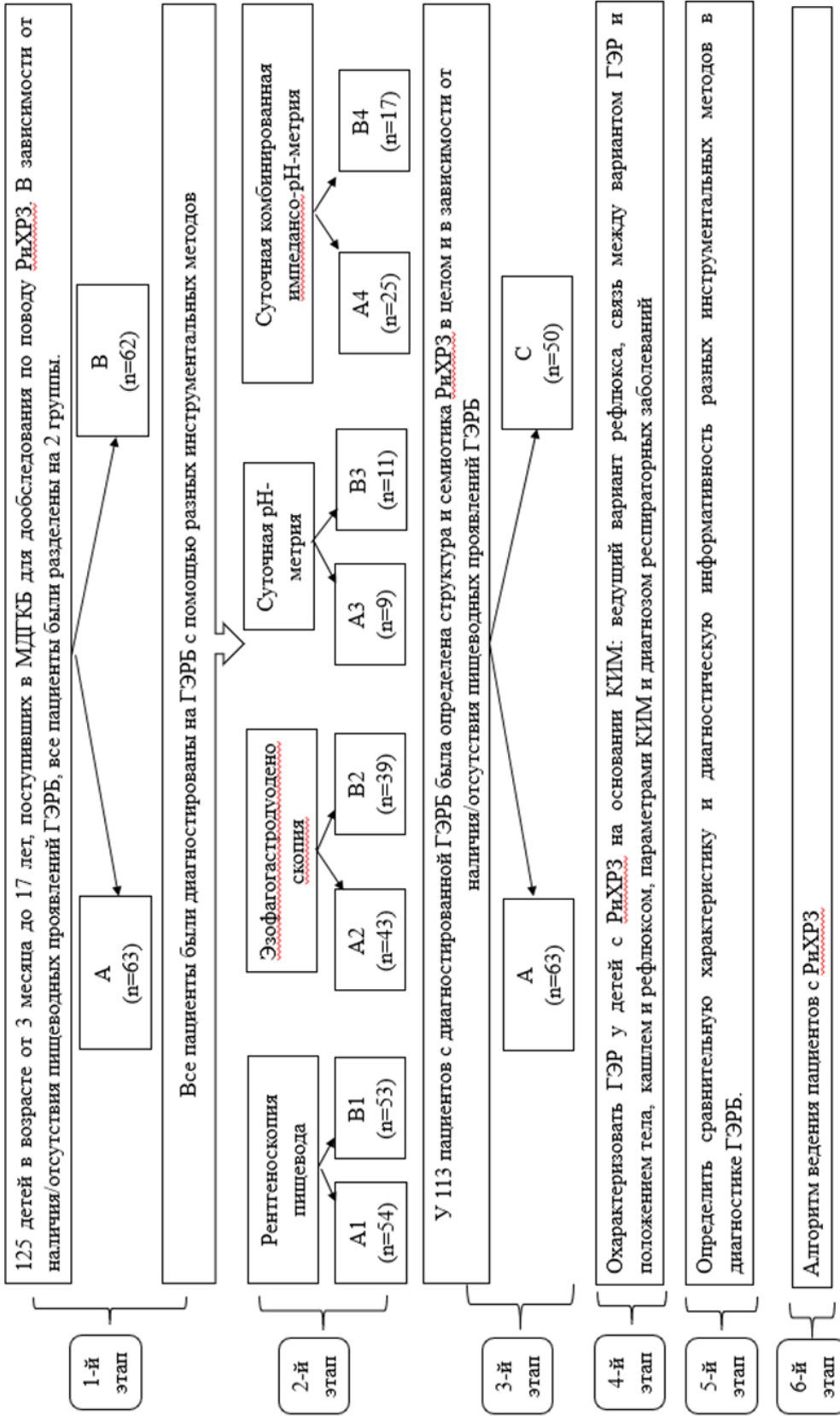
Диагнозы РИХРЗ устанавливались на основании соответствующих диагностических критериев, международных и отечественных согласительных документов (Баранов А.А., и др., 2015; Богомилский М.Р. и др., 2008; Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, 2010; Таточенко В.К. и др., 2008; Vacharier L.V., et al., 2008; Vaughan D., et al., 2002).

*Клиническая диагностика* ГЭРБ проводилась при наличии характерных клинических симптомов, вызывающих беспокойство больного, или эквивалентов ГЭР у детей младше 7 лет (регургитация, нарушение сна, задержка прибавки массы тела, раздражительность, синдром Сандифера). Клинико-анамнестическая диагностика ГЭРБ у детей старше 7 лет проводилась на основе анкеты-опросника GERD-Q, согласно которой о ГЭРБ свидетельствовало количество баллов  $\geq 8$ .

*Внутрипищеводная комбинированная импедансо-рН-метрия:* проводилась по стандартной методике с помощью прибора Ohmega™. Катетер выбирался по возрасту пациента, устанавливался интраназально в положении лежа под контролем рентгеноскопии пищевода, затем подключался к регистрирующему блоку на 24 часа. Критерием диагностики ГЭРБ по рН-каналу была оценка по ДиМейстеру выше 14,72 (Бельмер С.В., Приворотский В.Ф., 2013; Rosen R. et al., 2018), у детей младше 10 лет дополнительно использовалась оценка по Бойх-Охоя (верхняя граница 11,99); по импедансу ГЭРБ подтверждали, если суточные эпизоды рефлюкса были больше 53 (Zerbib F. et al., 2013). Данное исследование было проведено у 42 больных в возрасте 4 мес. - 17 лет (Me – 2,75; ИКР 1,08- 9,42).

*Суточная рН-метрия.* В условиях невозможности проведения КИМ, у детей старше 1 года проводилась суточная рН-метрия на приборе ГастроСкан-ГЭМ. Данное исследование было проведено у 20 больных в возрасте 1 года 9 мес. - 17 лет (Me – 9,5; ИКР 5,2325- 12,4375).

*Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием.* Использовалась следующая интерпретация результатов: отсутствие ГЭР - нет заброса желудочного содержимого в пищевод; недостаточность кардии 1 степени - заброс желудочного содержимого до нижней трети пищевода, 2 степени – до средней трети пищевода, 3 степени – до верхней трети пищевода, 4 степени – до



**Рисунок 1. Дизайн исследования**

Примечания: МДГКБ – Морозовская детская городская клиническая больница; РИХРЗ - рецидивирующие и хронические респираторные заболевания; ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс; КИМ – комбинированная импедансо-рН-метрия. А, А1, А2, А3, А4: группа пациентов с пищеводными проявлениями ГЭРБ. В, В1, В2, В3, В4, С: группа пациентов без пищеводных проявлений ГЭРБ

ротоглотки (Бельмер С.В., Приворотский В.Ф., 2013). Данное исследование было проведено у 107 больных в возрасте от 3 мес. до 17 лет 8 мес. (Me – 3,92; ИКР 1,17- 9,42).

*Эзофагогастродуоденоскопия* проводилась с помощью гастроскопов Fujinon EG-530NW, Fujinon FG-1ZR. Для оценки степени повреждения слизистой оболочки пищевода использовалась классификация рефлюкс-эзофагита у детей по G. Tutgat в модификации В.Ф. Приворотского с соавторами 2005 г. (Клинические рекомендации: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей, 2016). Данное исследование было проведено у 82 больных в возрасте от 3 мес. до 17 лет 8 мес. (Me – 5,92; ИКР 1,67- 9,83).

*Другие методы*, включающие фиброларингоскопию, компьютерную томографию легких, бронхоскопию, неонатальный скрининг на муковисцидоз, потовую пробу, исследование на туберкулез, иммунного статуса, аллергостатуса, использовались с целью исключения других респираторных заболеваний.

**Статистическая обработка данных** выполнялась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics 20. Для всех качественных показателей рассчитаны частоты встречаемости признака, а для каждого из количественных показателей во всей выборке и в исследуемых группах были рассчитаны медиана (интерквартильный размах).

Статистическую значимость различий между частотными показателями групп с ожидаемыми частотами 5 и более оценивали с использованием критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат). При  $n < 20$  или наличии значений ожидаемых частот 5 и менее применяли точный критерий Фишера. Статистическую значимость различий между количественными показателями групп с ненормальным распределением или с маленькой выборкой оценивали с использованием непараметрических методов. U-критерий Манна — Уитни использовался для оценить статистическую значимость различий между 2 независимыми группами, ранговый критерий Уилкоксона – 2 зависимыми группами, критерий Крускала-Уоллиса – более 2 группами. При  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми.

Использовали анализ тестов на специфичность, чувствительность, прогностическую ценность отрицательного и положительного результатов на основании четырехпольной таблицы по Р. Флетчера (2014). В качестве «золотого стандарта» использован метод КИМ

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии, на основании клинко-инструментальных методов диагностики и в зависимости от наличия/отсутствия пищеводных проявлений данного заболевания**

В табл. 1 представлена частота выявления ГЭРБ на основании клинко-анамнестических данных и результатов инструментальных методов обследования у детей с РпХРЗ, рефрактерными к стандартной терапии, в целом и в зависимости от наличия пищеводных проявлений ГЭРБ.

Из 108 пациентов с ГЭРБ, диагностированной инструментальными методами, 63 (58,3%) пациентов были обследованы  $\geq 2$  методами. Общая частота ГЭРБ на основании клинко-инструментальных методов у обследованных детей, как можно видеть из табл.1, составила 90,4%; на основании только инструментальных – 86,4%, в том числе у детей с пищеводными проявлениями ГЭРБ – 92%, у детей без таковых – 81%, не имея статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). С максимальной

частотой ГЭР были выявлены с помощью КИМ (93%), что было в 3,7 раза чаще, по сравнению с изолированной рН-метрией.

Таблица 1

**Частота выявления ГЭРБ разными методами у детей с/без пищеводных симптомов**

Диагностика ГЭРБ		Группа А (с пищеводными симптомами) n = 63, абс.(%)	Группа В (без пищеводных симптомов) n = 62, абс.(%)	Всего n = 125, абс. (%)	p
Клиническая		63/63 (100)	0/62 (0)	63/125 (50,4)	< 0,0001*
Инструментальная	ЭГДС	32/43 (74)	27/39 (69)	59/82 (72)	0,6036*
	Рентгеноскопия пищевода	48/54 (89)	39/53 (74)	87/107 (81,3)	0,042*
	рН-метрия	4/9 (44)	1/11 (9)	5/20 (25)	0,127**
	КИМ	23/25 (92)	16/17 (94)	39/42 (93)	1**
	Всего	58/63 (92)	50/ 62 (81)	108/125 (86,4)	0,0637*
Клиническая + инструментальная		63 (100)	50 (81)	113 (90,4)	0,0003*

Примечания: p рассчитывали с помощью критерия: \* хи-квадрат, \*\* точного критерия Фишера.

У 43 из 63 пациентов группы А (с пищеводными проявлениями ГЭРБ) была проведена ЭГДС, при этом среди 43 пациентов в 32 случаях ГЭРБ была диагностирована, у 11 – не было выявлено патологии со стороны слизистой оболочки пищевода. У 7 (64%) из этих 11 пациентов ГЭРБ была подтверждена с помощью суточной рН-метрии или КИМ и определена как неэрозивная рефлюксная болезнь.

**Взаимосвязь между пищеводными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и показателями рефлюкса по результатам рентгеноскопии пищевода, эзофагогастродуоденоскопии, суточной рН-метрии, комбинированной импедансо-рН-метрии**

У детей с пищеводными проявлениями ГЭРБ, по сравнению с группой детей без пищеводных проявлений ГЭРБ, чаще регистрировалась недостаточность кардии 3 степени (42%, 19%, p=0,0102) и реже отсутствие ГЭР (11%, 26%, p=0,0464).

При проведении ЭГДС наиболее часто выявлялся катаральный эзофагит (у 46 из 82 пациентов). Среди сопутствующих заболеваний с наибольшей частотой встречались гастрит и дуоденит (у 48% и 34% пациентов соответственно). На основании данного исследования пищеводные проявления ГЭРБ не связаны со степенью повреждения слизистой оболочки пищевода по результатам ЭГДС (p>0,05).

По данным суточной рН-метрии у пациентов с пищеводными проявлениями ГЭРБ, по сравнению с группой без таковых, регистрировалась выше оценка по ДиМейстеру (13,18 [5,655-30,17]; 3,5 [2,38-6,62]; p=0,046), индекс рефлюкса (4,31 [2,085-11,67]; 1,04 [0,57-1,95]; p=0,025), и больше была максимальная длительность кислых рефлюксов (13,52 [6,295-23,615]; 3,55 [1,67-11,19] минут; p=0,031). Взаимосвязь между пищеводными проявлениями ГЭРБ и параметрами ГЭР по данным КИМ представлена в табл.2

Таблица 2

**Взаимосвязь между пищеводными проявлениями ГЭРБ и вариантом ГЭР по данным комбинированной импедансо-рН-метрии**

Показатели	Группа А4 (с пищеводными симптомами), n = 25	Группа В4 (без пищеводных симптомов), n = 17	p
<b>Параметры КИМ по рН-каналу, медиана (ИКР)</b>			
Оценка по ДиМейстеру	29,54 (7,58-56,015)	5,73 (2,66-15,955)	0,003*
Индекс рефлюкса (RI)	8,5 (2,05-14,8)	1,1 (0,55-4,45)	0,001*
Количество кислых рефлюксов	84 (34,4-188,1)	26,7 (11-47,1)	0,003*
<b>Параметры КИМ по импедансу, медиана (ИКР)</b>			
Общий рефлюкс <sup>1</sup>	115,2 (40,7-170,9)	188,8 (122,4-375,9)	0,003*
Слабокислый рефлюкс <sup>1</sup>	51,7 (12,35-88,1)	127,6 (53,3-312)	0,001*
Щелочной рефлюкс <sup>1</sup>	0 (0-4,25)	10,6 (1,75-47,3)	0,001*
Жидкие рефлюкс <sup>1</sup>	52 (19,8-74,6)	135,7 (50,3-242,65)	0,002*
Клиренс пищевода <sup>2</sup>	6 (4,6 -7,2)	4 (3,35-4,9)	0,001*
Z1, %	15 (11-31,5)	5 (1-8)	0,001*
Z2, %	28 (18,5 – 44,5)	12 (3,5-24)	0,002*
Z3, %	48 (43-76)	39 (25,5-50)	0,026*
<b>Варианты рефлюкса по данным КИМ, частота, абс. (%)</b>			
Патологический слабокислый рефлюкс <sup>1</sup>	16 (64)	17 (100)	0,006*
Патологический щелочной рефлюкс <sup>1</sup>	8 (32)	15 (88)	<0,0001*

Примечания: <sup>1</sup> количество эпизодов за 24 часа, <sup>2</sup> секунд, p\* < 0,05 рассчитывался с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни (параметры КИМ), критерия Хи-квадрат (частота патологического кислого и щелочного рефлюкса), точного критерия Фишера (частота патологического слабокислого рефлюкса). ИКР – интерквартильный размах. Z1, Z2, Z3 (%) - частота эпизодов рефлюксов, достигнувших уровня импедансо-электродов Z1, Z2, Z3 соответственно по данным импедансо-рН-метрии.

Можно видеть из табл. 2, у пациентов без пищеводных проявлений ГЭРБ по сравнению с пациентами с пищеводными проявлениями статистически значимо чаще регистрировались количество общих эпизодов рефлюкса (188,8 [122,4-375,9]; 115,2 [40,7-170,9]; p=0,003), эпизодов слабокислого (127,6 [53,3-312]; 51,7 [12,35-88,1]; p=0,001), щелочного (10,6 [1,75-47,3]; 0 [0-4,25]; p=0,001) и жидкого рефлюкса (135,7 [50,3-242,65]; 52 [19,8-74,6]; p=0,002) за 24 часа; выше была частота патологического слабокислого (100%, 64%, p=0,006) и щелочного рефлюкса (88%, 32%, p<0,0001); при этом продолжительность клиренса пищевода была ниже (4 [3,35-4,9]; 6 [4,6 -7,2] секунд; p=0,001).

Аналогично результатам суточной рН-метрии, по данным рН-канала КИМ у пациентов с пищеводными проявлениями ГЭРБ также выше регистрировалась оценка по ДиМейстеру (29,54 [7,58-56,015]; 5,73 [2,66-15,955]; p=0,003), выше был индекс рефлюкса (8,5 [2,05-14,8]; 1,1 [0,55-4,45]; p=0,001) и больше было количество кислых рефлюксов (84 [34,4-188,1]; 26,7 [11-47,1]; p=0,003).

У пациентов с пищеводными проявлениями ГЭРБ частота эпизодов рефлюкса, достигнувших уровня импедансо-электрода Z1 (15 [11-31,5]; 5 [1-8]; p=0,001), Z2 (28 [18,5 – 44,5]; 12 [3,5-24]; p=0,002), Z3 (48 [43-76]; 39 [25,5-50]; p=0,026) была больше, чем в группе без пищеводных симптомов.

## **Структура и семиотика рецидивирующих и хронических респираторных заболеваний, рефрактерных к стандартной терапии, у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью**

*Верификация диагноза бронхиальной астмы у обследованных пациентов.* В исследование были включены 125 детей с разными РИХРЗ, в том числе 31 пациент поступил с диагнозом «БА» для дообследования. Только у одного пациента критерии для диагностики БА полностью соответствовали проанализированным диагностическим критериям PRACTALL (Bacharier L.B., et al., 2008). У остальных пациентов критериев для диагностики БА было недостаточно. Диагноз БА у 7 из 31 пациентов был пересмотрен, остались 19 детей с основным диагнозом БА, у 5 детей было сочетание БА с рецидивирующей пневмонией, у 7 детей диагноз БА был снят и установлен диагноз аспирационного бронхита. ГЭРБ была диагностирована у всех 5 больных с БА в сочетании с рецидивирующей пневмонией и у 14 из 19 пациентов с основным диагнозом БА. Кроме того, у этих пациентов были оценены признаки подозрения на БА, связанную с ГЭР, что позволило установить особенности БА в сочетании с ГЭРБ (Nord H., 2004).

Таким образом, частота гипердиагностики БА у детей с подозрением или наличием ГЭРБ составляет 23% (95% доверительный интервал (ДИ): 10-47%). Подозревать БА, связанную с ГЭРБ, позволяет сочетание БА с рецидивирующей пневмонией, отсутствие БА в семейном анамнезе, ухудшение течения астмы или отсутствие положительного эффекта от теофиллина/коротко действующих  $\beta$ 2-агонистов.

*Верификация других заболеваний.* На основании результатов фиброларингоскопии у 10 из 13 пациентов был выявлен рефлюкс-ларингит, у 1 пациента - узелки голосовых складок, косвенные признаки ГЭРБ, у 1 ребенка – микроаспирация, ларингомалация, парез левой голосовой складки вследствие интубации, у 1 - норма. У 8 пациентов хронический ларингит был основным диагнозом, у остальных детей данная патология сочеталась с другими более тяжелыми респираторными заболеваниями.

У 35 пациентов с направлятельными диагнозами «рецидивирующий бронхит» и «рецидивирующий обструктивный бронхит» с подтвержденной ГЭРБ был установлен окончательный диагноз «аспирационный бронхит», который у 23 пациентов протекал с бронхиальной обструкцией.

У 29 детей с диагнозом «рецидивирующая пневмония» при поступлении с диагностированной ГЭРБ был установлен окончательный диагноз «рецидивирующая аспирационная пневмония».

*Распределение пациентов с учетом пересмотра диагнозов.* Структура РИХРЗ, включавших заболевания верхних и нижних дыхательных путей, у детей с диагностированной ГЭРБ представлена в табл. 3. Можно видеть, что из 113 детей с РИХРЗ, у 17 пациентов были заболевания верхних дыхательных путей, у 96 больных - заболевания нижних дыхательных путей, у 19 детей имело место сочетание заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

У пациентов с РИХРЗ, ГЭРБ была диагностирована с очень высокой частотой, составляя в среднем 90,4% (74-100% у больных с разными заболеваниями).

Пациентов с подтвержденной ГЭРБ можно подразделить на 3 группы: рецидивирующие и хронические заболевания верхних дыхательных путей (РИХЗ-ВДП: хронический фарингит, хронический ларингит, рецидивирующий средний отит, рецидивирующий круп), рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей (РЗ-НДП: рецидивирующая аспирационная пневмония, аспирационный бронхит), хронические заболевания нижних дыхательных путей (ХЗ-НДП: БЛД, БА, облитерирующий бронхиолит, ОБОП, бронхоэктазы). Частота ГЭРБ была достаточно высока в группе

детей с торпидными для стандартного лечения заболеваниями как верхних (94%), так и нижних дыхательных путей (82-94%). Частота заболеваний верхних и нижних дыхательных путей не зависела от пищеводных проявлений ГЭРБ. Таким образом, в структуре РпХРЗ, коморбидных с ГЭРБ, у обследованных детей чаще всего отмечали рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей.

Таблица 3

**Структура рецидивирующих и хронических респираторных заболеваний после пересмотра диагнозов у детей с диагностированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью**

Заболевание		Абс. число больных (%), n=113	95% доверительный интервал
Заболевания верхних дыхательных путей (n = 17)	Хронический фарингит	7 (6,2)	2,5-12,8
	Хронический ларингит	8 (7,1)	3,1-13,9
	Рецидивирующий средний отит	1 (0,9)	0,02-4,9
	Рецидивирующий круп	1 (0,9)	0,02-4,9
Заболевания нижних дыхательных путей (n = 96)	БЛД	2 (1,8)	0,2-6,4
	Рецидивирующая аспирационная пневмония	29 (25,7)	17,2-36,9
	Аспирационный бронхит	35 (31)	21,6-43,1
	Бронхиальная астма	14 (12,4)	6,8-20,8
	Облитерирующий бронхиолит	12 (10,6)	5,5-18,6
	ОБОП	1 (0,9)	0,02-4,9
	Бронхоэктазы	3 (2,7)	0,5-7,8

Самыми частыми симптомами у детей с РпХРЗ и доказанной ГЭРБ являлись кашель у 76 (67,3%) пациентов, из которых хронический сухой кашель (>8 недель) отмечался у 39 (34,5%), хронический влажный кашель (>4 недель) - у 16 (14,2%); одышка была у 39 (34,5%) пациентов. 3 больных в связи с хронической дыхательной недостаточностью получали длительную домашнюю кислородотерапию.

В табл. 4 представлено распределение пациентов с РпХРЗ и доказанной ГЭРБ по возрасту и полу в зависимости от наличия или отсутствия пищеводных проявлений ГЭРБ.

У детей с РпХРЗ и ГЭРБ, пищеводные проявления ГЭРБ статистически значимо чаще регистрировались у пациентов грудного возраста (32%, 8%,  $p=0,0021$ ) и реже у детей старше 7 лет (17%, 54%,  $p<0,05$ ).

**Характеристика гастроэзофагеального рефлюкса у больных с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии, на основании внутриведенной комбинированной импеданс-рН-метрии**

На основании проведенной КИМ было определено, какой вариант рефлюкса является основным у детей с РпХРЗ. Варианты ГЭР по кислотности рефлюктата представлены в табл.5.

Таблица 4

## Распределение пациентов по возрасту и полу в зависимости от пищеводных проявлений ГЭРБ

Критерия		Группа А (с пищеводными симптомами) n = 63, абс. (%)	Группа С пациентов без пищеводных симптомов n = 50, абс. (%)	p
Возраст	< 1 год	20 (32)	4 (8)	0,0021*
	1- <3 года	17 (27)	8 (16)	0,1637
	3 - < 7 лет	15 (24)	11 (22)	0,8031
	7 - < 12 лет	5 (8)	14 (28)	0,0050*
	12-17 лет	6 (9)	13 (26)	0,0161*
Пол	Мальчики	40 (64)	25 (50)	0,1362
	Девочки	23 (36)	25 (50)	0,1362

Примечания: p - критерий Хи-квадрат, точный критерий Фишера

Таблица 5

## Варианты гастроэзофагеального рефлюкса у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, количество эпизодов рефлюкса (n=42)

Варианты рефлюкса	Медиана (ИКР)	p
Кислый	34,05 (12,875-71,65)	Кислый-слабокислый: 0,010* Слабокислый-щелочной <0,001* Щелочной-кислый <0,001*
Слабокислый	62,25 (36,425-121,225)	
Щелочной	1,75 (0 – 12,375)	

Примечания: p\* < 0,05 (непараметрический ранговый критерий Уилкоксона), ИКР – интерквартильный размах.

Таким образом, в популяции обследованных пациентов с РнХРЗ наиболее распространенным типом рефлюкса является слабокислый - 62,25 [36,425-121,225] (в норме до 21), вторым по частоте – кислый – 34,05 [12,875-71,65] (в норме до 40) и наконец, щелочной встречался реже всего – 1,75 [0 – 12,375] (в норме = 0, p < 0,05). Однако при этом слабокислый и щелочной рефлюкс являлись патологическим, а медиана кислого рефлюкса расположена в границах нормы.

Также определяли взаимосвязь между положением тела и количеством рефлюксов по КИМ (табл.6).

Таблица 6

## Положение тела и варианты рефлюксов по импедансу, количество рефлюксов (n=42)

Варианты рефлюкса	Стоя, медиана (ИКР)	Лежа, медиана (ИКР)	p
Все эпизоды рефлюкса	95,75 (32,375-155,375)	30,5 (10-64,65)	0,004
Кислый рефлюкс	20,7 (6,425-37,1)	8,35 (2,45-18,875)	0,039
Слабокислый рефлюкс	34,5 (14,025-94,05)	13,8 (4,675-37,275)	0,006
Щелочной рефлюкс	1,05 (0-9,95)	0 (0-1,1)	0,037

Примечания: p < 0,05 (критерий Уилкоксона), ИКР – интерквартильный размах.

Все эпизоды рефлюкса, эпизоды кислого, слабокислого и щелочного рефлюкса чаще регистрировались в положении стоя по сравнению с позицией лежа (p < 0,05).



Также в ходе проведенного исследования определилась *взаимосвязь между возрастом пациентов и ГЭР* (табл. 7).

Таблица 7

**Взаимосвязь возраста и гастроэзофагеального рефлюкса по данным комбинированной импеданс-рН-метрии**

Показатели	Возраст <3 лет, n=20	Возраст >3 лет, n=22	p
Щелочной рефлюкс <sup>1</sup>	0 (0 - 3,2)	5,95 (0 – 34,45)	0,009
Клиренс пищевода, секунда	6,3 (4,45 – 7,225)	4,4 (3,475 -5,4)	0,010
Жидкий рефлюкс <sup>1</sup>	59,55 (18,6 – 92,325)	78,75 (47,075 – 190,05)	0,041
Газовый рефлюкс <sup>1</sup>	5,65 (2,175 – 12,95)	18,05 (8,8 – 29,225)	0,013
Z2, %	28,5 (19 – 45,25)	15 (5,75 -26)	0,006

Примечания: <sup>1</sup> количество эпизодов за 24 часа, p<0,05 рассчитывался с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни (параметры КИМ). ИКР – интерквартильный размах. Z2(%) - частота эпизодов рефлюксов, достигнувших уровня импедансо-электродов Z2 соответственно по данным импедансо-рН-метрии.

У детей в возрасте младше 3 лет было зарегистрировано выше время клиренса пищевода, частота эпизодов рефлюксов, достигнувших уровня импедансо-электродов Z2 по сравнению с пациентами в возрасте старше 3 лет, а в группе возрастной группе детей старше 3 лет больше было выявлено количество щелочного, жидкого и газового рефлюксов.

Взаимосвязь *длительности РихРЗ и ГЭР по данным КИМ* представлена в табл. 8.

Таблица 8

**Взаимосвязь длительности рецидивирующих и хронических респираторных заболеваний и гастроэзофагеального рефлюкса по данным комбинированной импеданс-рН-метрии**

Показатели, %, медиана (ИКР)	Длительность РихРЗ < 1,5 лет, n=21	Длительность РихРЗ >1,5 лет, n=21	p
Z2	31 (18 – 44,5)	16 (5,5 - 24)	0,005*
Z3	51 (43,5 – 76)	42 (30 - 48,5)	0,019*
Z4	77 (65,5 – 93,5)	63 (54,5 -71)	0,005*

Примечания: p\*<0,05 рассчитывался с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни (параметры КИМ). ИКР – интерквартильный размах. Z2, Z3, Z4 (%) - частота эпизодов рефлюксов, достигнувших уровня импедансо-электродов Z2, Z3, Z4 соответственно по данным импедансо-рН-метрии.

У пациентов с длительностью РихРЗ меньше 1,5 лет больше регистрировалась частота эпизодов рефлюксов, достигнувших уровня импедансо-электродов Z2, Z3, Z4.

У детей с *РихРЗ верхних дыхательных путей* по сравнению с болезнями нижних дыхательных путей чаще регистрировались газовые рефлюксы, составив в группе больных с РихРЗ-ВДП - 28,25 (18,875-51,275); в группе РЗ-НДП - 5,2 (2,85-20,85); при ХЗ-НДП-10,4 (7,25-19) (p <0,05).

Также КИМ позволяла выявить *причинно-следственную связь между внепищеводными симптомами (кашель) и рефлюксом*. У 37 из 42 детей с РихРЗ, обследованных с помощью КИМ, регистрировались симптомы кашля во время проведения исследования.

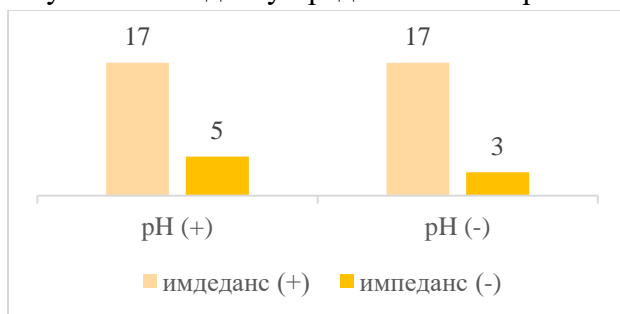
У 26 (70%) из 37 пациентов кашель вызывается рефлюксом, при этом у 18 (69%) пациентов рефлюксы были слабокислыми, у 10 (38%) – кислыми и у 5 (19%) – щелочными. Если оценивать ГЭР по результатам изолированной рН-метрии, то с помощью этого метода было зарегистрировано только

8 случаев (22%), в то время как по импедансу – 23 случая (62%), при использовании КИМ – 26 случаев (70%).

При этом у 19 из 20 пациентов хронический кашель был связан с рефлюксом, в том числе у 3 детей из 3 с хроническим влажным кашлем и у 16 из 17 с хроническим сухим кашлем. До пересмотра диагнозов у 3 пациентов с хроническим влажным кашлем были следующие диагнозы: бронхоэктатическая болезнь (1 пациент), рецидивирующая пневмония (1), рецидивирующий обструктивный бронхит (1), а у 16 больных с хроническим сухим кашлем - рецидивирующий обструктивный бронхит (5), рецидивирующая пневмония (2), рецидивирующий бронхит (2), БА (2), облитерирующий бронхиолит (1), бронхоэктатическая болезнь (1), хронический фарингит (1), хронический ларингит (1), рецидивирующий средний отит (1).

### **Сравнительная характеристика и диагностическая информативность инструментальных методов в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**

*Внутрипищеводная комбинированная импедансо-рН-метрия и изолированная рН-метрия в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.* У 42 пациентов была проведена КИМ, результаты оценивали отдельно по 2 методам: по рН-каналу и по импедансу. Расхождение результатов диагностики ГЭРБ по рН-каналу и по импедансу представлено на рис. 2.



**Рисунок 2. Импеданс и рН-метрия в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, число больных.**

В 17 (85%) из 20 случаев рН-негативных исследований ГЭРБ была диагностирована с помощью импеданса, у 5 (63%) из 8 случаев импеданс-негативных исследований ГЭРБ была зарегистрирована по данным рН-канала. В целом частота ГЭРБ, диагностированной по рН-каналу, составила 22 (52%), по импедансу – 34 (81%), по КИМ – 39 (93%) из 42 пациентов с РХРЗ. При анализе результатов по рН-каналу, положительная оценка по ДиМейстеру (>14,72) и Бойх-Охоя (> 11,99) совпадала у всех пациентов.

Также была проанализирована разница в количествах кислых, щелочных рефлюксов, зарегистрированных двумя методами. При анализе количества каждого варианта рефлюксов по рН-каналу, до 29,9% кислых и 99,1% щелочных рефлюксов не было зарегистрировано по импедансу. Количество рефлюксов, зарегистрированных двумя способами, было совершенно разным ( $p < 0,05$ ). Кроме того, рН-метрия не обладает способностью записи слабокислых рефлюксов, являющихся основным вариантом рефлюкса по данным КИМ у детей с РХРЗ.

*Внутрипищеводная комбинированная импедансо-рН-метрия и рентгеноскопия пищевода с контрастированием.* При недостаточности кардии 3 степени по данным рентгеноскопии, частота эпизодов рефлюкса, достигнувших уровня электрода Z1 и Z2 по КИМ (до верхней трети пищевода)

выше, чем при отсутствии ГЭР ( $p < 0,05$ ). Недостаточность кардии 4 степени была выявлена только у одного пациента, поэтому по принципам статистики не сравнивались. Сравнение между другими степенями недостаточности кардии, по частоте эпизодов рефлюкса, достигнувших уровня верхней, и средней трети пищевода не имеет статистических различий ( $p > 0,05$ ).

*Внутрипищеводная комбинированная импедансо-рН-метрия и эзофагогастродуоденоскопия.* По уровням распространения рефлюкса по протяженности пищевода у пациентов с эзофагитом больше регистрировалась частота эпизодов рефлюксов, достигнувших уровня Z2 (23,5 [12,5 -36,75]; 13 [2-29];  $p = 0,031$ ), Z3 (52,5 [40,5 -73,25]; 34 [19-50];  $p = 0,008$ ) по данным КИМ, по сравнению с группой без эзофагита. Другие параметры, включающие оценку по ДиМейстеру, индекс рефлюкса; общий рефлюкс, кислый, слабокислый, некислый, жидкий, газовый, жидкогазовый рефлюкс; клиренс пищевода; патологический кислый, слабокислый, щелочной рефлюкс не различаются между 2 группами ( $p > 0,05$ ). Другими словами, степень поражений слизистой оболочки пищевода по данным ЭГДС не зависит от кислотности рефлюктата, а может зависеть от уровня распространения рефлюкса по протяженности пищевода.

Диагностическая информативность разных инструментальных методов в диагностике ГЭРБ на основе КИМ представлена табл. 9.

Таблица 9

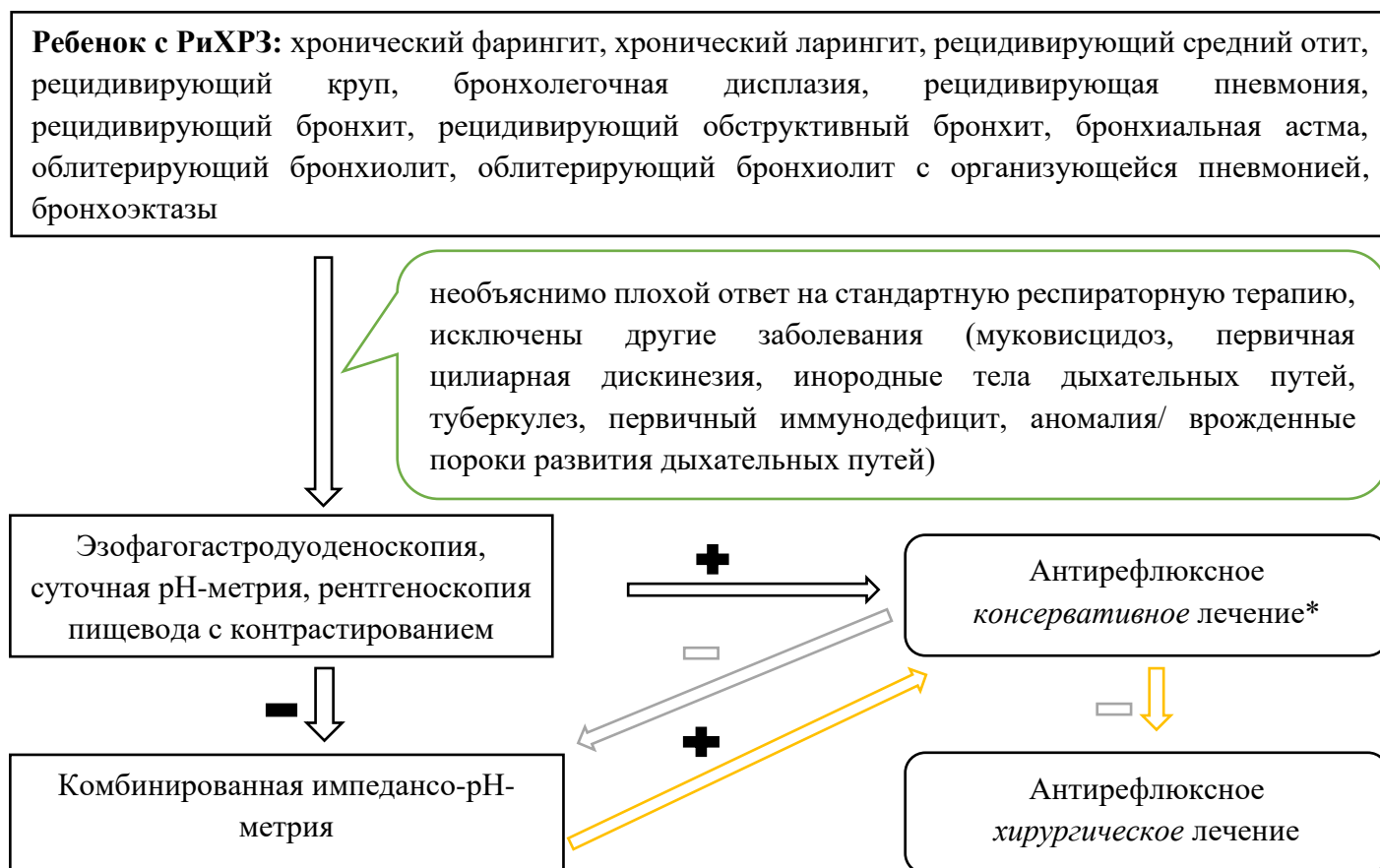
**Диагностическая информативность разных инструментальных методов выявления ГЭРБ**

Показатели	рН-метрия	Рентгеноскопия пищевода	ЭГДС
Чувствительность, %	56,4	88,2	57,1
Специфичность, %	100	33,3	66,7
Прогностическая значимость положительного результата, %	100	93,8	94,1
Прогностическая значимость отрицательного результата, %	15	20	14,3

При сопоставимой прогностической значимости положительного и отрицательного результата чувствительность и специфичность разных методов исследования различалась. Чувствительность была максимальной (88,2%) у рентгеноскопии, специфичность – у рН-метрии (100%).

По результатам собственного исследования разработан *алгоритм ведения пациентов с РнХРЗ, рефрактерными к стандартной терапии* (рис. 3).

Для диагностики ГЭРБ у детей с РнХРЗ, рефрактерными к стандартной терапии, вначале проводится ЭГДС, рентгеноскопия пищевода с контрастированием и водносифонной пробой или суточная рН-метрия по показаниям. Если у пациента по результатам ЭГДС или 24-часовой рН-метрии диагностирована ГЭРБ, назначается антирефлюксное консервативное лечение соответственно возрасту и тяжести заболевания. Если ГЭРБ не выявлена или консервативное лечение неэффективно, пациенту назначают КИМ. Согласно результатам КИМ, в зависимости от варианта рефлюкса, медикаментозное лечение корректируется. Если консервативное лечение неэффективно, необходимо решить вопрос об антирефлюксной операции (гастрофундопликация). Таким образом, КИМ может быть резервным исследованием при непонятных респираторных заболеваниях и отрицательных результатах других методов обследования для диагностики ГЭРБ.



**Рисунок 3. Алгоритм ведения детей, страдающих рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии**

Примечания: **+** ГЭРБ диагностирована, **-** ГЭРБ не диагностирована, **□** антирефлюксное лечение неэффективно.

\* По данным КИМ, в зависимости от варианта рефлюкса антирефлюксное лечение корректируется. \*\* По показаниям

## ВЫВОДЫ

1. У детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии, частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни составляет 90,4%. Среди детей без пищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни патологический рефлюкс был подтвержден инструментальными методами у 81% больных (скрытая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь); в группе детей с пищеводными проявлениями частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни составила 92%, не имея статистически значимых различий ( $p=0,0637$ ). Пищеводные клинические проявления не имеют прогностического значения для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями.

2. У пациентов с рефрактерными к стандартной терапии рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями без пищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни статически значимо реже по данным рентгеноскопии пищевода регистрируется недостаточность кардии 3 степени ( $p=0,0102$ ); по данным рН-метрии - ниже оценка по ДиМейстеру ( $p=0,046$ ), индекс рефлюкса ( $p=0,025$ ), меньше максимальная длительность кислых рефлюксов ( $p=0,031$ ); по данным комбинированной импедансо-рН-метрии - ниже частота эпизодов рефлюкса, достигнувших уровня импедансо-электрода Z1 ( $p=0,001$ ), Z2 ( $p=0,002$ ), Z3 ( $p=0,026$ ), чаще регистрируются слабокислый ( $p=0,001$ ) и щелочной вариант рефлюкса ( $p=0,001$ ), меньше клиренс пищевода ( $p=0,001$ ).

3. В структуре рецидивирующих и хронических респираторных заболеваний, коморбидных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, преобладают заболевания нижних дыхательных путей, наиболее часто – аспирационный бронхит у 31% [95%ДИ:21,6-43,1] пациентов, рецидивирующая пневмония у 25,7% [95%ДИ:17,2-36,9], бронхиальная астма у 12,4% [95%ДИ:6,8-20,8]), в 16,8% случаев сочетаясь с заболеваниями верхних дыхательных путей. Гипердиагностика бронхиальной астмы у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью составляет 23% [95%ДИ:10-47], альтернативным диагнозом является диагноз аспирационного бронхита.

4. Среди 113 больных с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии, и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у 50 (44,2%) отсутствуют пищеводные симптомы. Наиболее частыми респираторными симптомами являются одышка (34,5%), хронический сухой (34,5%) и влажный (14,2%) кашель.

5. Наиболее частым вариантом гастроэзофагеального рефлюкса у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии, по результатам комбинированной импедансо-рН-метрии является слабокислый с преобладанием всех вариантов рефлюкса в положении стоя, при этом у большинства (70%) больных кашель вызывался рефлюксом, в том числе у 88% больных кашель был связан с некимлым и у 38% больных с кислым рефлюксом. Газовые рефлюксы регистрировались чаще у детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей 28,25 (18,875-51,275) по сравнению с рецидивирующими 5,2 (2,85-20,85,  $p = 0,043$ ) и хроническими болезнями нижних дыхательных путей 10,4 (7,25-19,  $p=0,032$ ).

6. Степень поражений слизистой оболочки пищевода при сравнении двух групп пациентов с и без эзофагита, не зависит от кислотности рефлюктата, не связана с пищеводными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ( $p>0,05$ ), а может зависеть от уровня распространения рефлюктата по протяженности пищевода на уровне Z2 ( $p = 0,031$ ), Z3 ( $p = 0,008$ ) по результатам комбинированной импедансо-рН-метрии.

7. В ходе исследования установлено, что чувствительность рентгеноскопии пищевода, эзофагогастродуоденоскопии и рН-метрии составляет 88,2%, 57,1%, 56,4% соответственно; специфичность – 33,3%, 66,7%, 100% соответственно; прогностическая значимость положительного результата достаточно высока (93,8-100%), но прогностическая значимость отрицательного результата очень низкая (14,3-20%).

8. При ведении пациентов с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями с необъяснимо плохим ответом на стандартную терапию для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и лечения может использоваться соответствующий алгоритм (рис. 3).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Бронхиальную астму, коморбидную с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, необходимо подозревать в случае сочетания с рецидивирующей пневмонией, отсутствии бронхиальной астмы в семейном анамнезе, ухудшении течения астмы или отсутствии положительного эффекта от теофиллина/коротко действующих  $\beta_2$ -агонистов.
2. Рекомендовано использовать комбинированную импедансо-рН-метрию для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, определения взаимосвязи между клиническими проявлениями и рефлюксом вместо изолированной рН-метрии у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии. Оценка по ДиМейстеру может использоваться для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей во всех возрастах.
3. Возможно проведение скрининга гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии независимо от наличия клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с помощью рН-метрии, эзофагогастродуоденоскопии, однако при отрицательном результате данных обследований, для повышения достоверности диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни рекомендуется применение комбинированной импедансо-рН-метрии.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Nguyen Bich Van. Role of non-acid gastroesophageal reflux in children with chronic respiratory diseases. Science4health 2018. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы IX международной научной конференции. Москва: РУДН, 24-28 апреля 2018 г. - с 141.
2. Akhverdieva Fidan, Frolov Pavel, Nguyen Van. Etiological structure of non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. Science4health 2018. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы IX международной научной конференции. Москва: РУДН, 24-28 апреля 2018 г. - с146.
3. Mashukova N.V., Akhverdieva F.E., Frolov P.A., Nguyen Bich Van. Bronchiectasis of a fourteen-year-old child. Science4health 2018. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы IX международной научной конференции. Москва: РУДН, 24-28 апреля 2018 г. - с152.
4. Gitinov Sh.A., Ovsyannikov D.Y., Nguyen Bich Van. Obliterating bronchiolitis with organizing pneumonia in children, clinical and etiological features. Science4health 2018. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы IX международной научной конференции. Москва: РУДН, 24-28 апреля 2018 г. - с139.
5. Нгуен Б.В., Топилин О.Г. Роль щелочных рефлюксов в респираторных проявлениях, ассоциированных с гастроэзофагеальным рефлюксом у детей. III Всероссийская конференция с международным участием “Клинические теоретические аспекты современной медицины”. Сборник тезисов. Москва, РУДН, 10 ноября 2018г. – с 61.
6. **Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И., Халед М., Фролов П.А., Нгуен Б.В., Илларионова Т.Ю., Семятов С.М., Елисеева Т.И. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста. Педиатрия. 2019;98(1):186-192.**

7. Nguyen Bich Van, Topilin Oleg Grigorievich, Dmitry Y. Ovsyannikov. Acid, non-acid reflux and clinical manifestations of GERD. A meta-analysis. Science4health 2019. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы X международной научной конференции. Москва: РУДН, 25-27 апреля 2019 г., - с 134.
8. **Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Алексеева О.В., Нгуен В., Топилин О.Г., Коваленко И.В. Вирусный и рецидивирующий круп у детей/ Viral and recurrent croup in children. Медицинский совет. 2019;2:100-105.**
9. **Овсянников Д.Ю., Полякова Н.А., Печатникова Н.Л., Коровина О.А., Шокин А.А., Кантемирова М.Г., Фролов П.А., Жесткова М.А., Шорохова П.М., Пономарева Д.П., Даниэл-Абу М., Нгуен Б.В., Алексеева О.В., Илларионова Т.Ю., Абрамян М.А., Петрайкина Е.Е. Муколипидоз II типа как причина легочной гипертензии у детей. Педиатрия. 2019;98(4): 116-121.**
10. **Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю., Балибок А.М., Ларина В.Н., Гитинов Ш.А., Кршеминская И.В., Назарова В.В., Петрук Н.И., Халед М., Алексеева О.В., Жесткова М.А., Пушко Л.В., Илларионова Т.Ю., Назарова Т.И., Быстрова О.В., Нгуен Б.В., Бирюкова М.В., Павлова Е.С., Турина И.Е., Марченков Я.В., Жданова О.И., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Е.А., Петрайкина Е.Е. Частота, факторы риска, особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией и ведение коморбидных пациентов. Неонатология: новости, мнения, обучение. Том 7, № 3, 2019. Стр 28-40.**
11. **Нгуен Б.В., Овсянников Д.Ю., Айрапетян М.И., Гитинов Ш.А., Жесткова М.А., Коваленко И.В., Куренков И.В., Куркин А.П., Манукян С.Р., Петрайкина Е.Е., Скворцова Т.А., Соколов Ю.Ю., Топилин О.Г., Фролов А.П., Хо Т.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями: частота и информативность различных методов диагностики. Педиатрия. 2019; 98 (6): 15–22.**
12. **Нгуен Б.В., Топилин О.Г. Структура респираторных заболеваний, ассоциированных с гастроэзофагеальным рефлюксом у детей. IV Всероссийская конференция с международным участием “Клинические теоретические аспекты современной медицины”. Сборник тезисов. Москва, РУДН, 09 ноября 2019г. – с 76.**
13. **Нгуен Б.В., Овсянников Д.Ю., Брыксина Е.Ю., Гитинов Ш.А., Жесткова М.А., Коваленко И.В., Куренков И.В., Куркин А.П., Манукян С.Р., Топилин О.Г., Фролов А.П., Хо Т.Л. Частота и информативность диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями. Межрегиональная научно-практическая конференция педиатров Юга России “Актуальные вопросы педиатрии”, посвященная 90-летию со дня рождения д.м.н., профессора, Заслуженного врача Российской Федерации, Г.В. Хорунжего. Сборник трудов. Ростов-на-Дону, 30 ноября 2019г, - стр. 96-100.**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ИКР – интерквартильный размах

ИПП – ингибиторы протонной помпы

КИМ – внутрипищеводная комбинированная импеданс-рН-метрия

Ме – медиана

ОБОП – облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией

РиХРЗ – рецидивирующие и хронические респираторные заболевания

РиХЗ-ВДП – рецидивирующие и хронические заболевания верхних дыхательных путей

РЗ-НДП – рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей

ХЗ-НДП – хронические заболевания нижних дыхательных путей

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ESPGHAN – Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии

NASPGHAN – Североамериканское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии