

Б.В. Нгуен¹, Д.Ю. Овсянников^{1,2}, М.И. Айрапетян^{2,3}, Ш.А. Гитинов¹, М.А. Жесткова¹,
И.В. Коваленко², И.В. Куренков², А.П. Куркин², С.Р. Манукян², Е.Е. Петряйкина^{1,2},
Т.А. Скворцова², Ю.Ю. Соколов^{2,4}, О.Г. Топилин², А.П. Фролов¹, Т.Л. Хо¹

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ЧАСТОТА И ИНФОРМАТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, РФ



Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) имеет бронхолегочные проявления, часто сопутствует рецидивирующим и хроническим респираторным заболеваниям (РиХРЗ). Целью исследования явились определение частоты ГЭРБ у детей с РиХРЗ и оценка информативности различных методов диагностики. Материалы и методы исследования: с использованием опросника GERD-Q и учетом симптомов-эквивалентов ГЭРБ, результатов рентгеноскопии пищевода с контрастированием, эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), суточной рН-метрии, суточной внутрипищеводной комбинированной импеданс-рН-метрии (КИМ) обследованы 125 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет с РиХРЗ. Результаты: у детей с РиХРЗ частота гастроэзофагеального рефлюкса, выявляемого с максимальной частотой (93%) с помощью КИМ, составила 90,4%, при этом 49,6% больных не имели пищеводных клинических проявлений ГЭРБ. Среди детей без пищеводных проявлений ГЭРБ рефлюкс был подтвержден инструментальными методами у 80,7% больных. Ведущим типом рефлюкса у детей с РиХРЗ является слабокислый рефлюкс, встречающийся чаще у детей без пищеводных проявлений ГЭРБ. Прогностическая значимость положительного результата рентгеноскопии пищевода, ЭГДС и рН-метрии достаточно высока (93,8–100%), но прогностическая значимость отрицательного результата очень низка (14,3–20%). Заключение: возможно проведение скрининга ГЭРБ у детей с РиХРЗ независимо от наличия клинических проявлений ГЭРБ, для диагностики ГЭРБ у этих детей рекомендуется применение КИМ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рецидивирующие респираторные заболевания, хронические респираторные заболевания, дети, диагностика.

Цит.: Б.В. Нгуен, Д.Ю. Овсянников, М.И. Айрапетян, Ш.А. Гитинов, М.А. Жесткова, И.В. Коваленко, И.В. Куренков, А.П. Куркин, С.Р. Манукян, Е.Е. Петряйкина, Т.А. Скворцова, Ю.Ю. Соколов, О.Г. Топилин, А.П. Фролов, Т.Л. Хо. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями: частота и информативность различных методов диагностики. *Педиатрия*. 2019; 98 (6): 15–22.

B.V. Nguyen¹, D.Yu. Ovsyannikov^{1,2}, M.I. Ayrapetyan^{2,3}, Sh.A. Gitinov¹, M.A. Zhestkova¹,
I.V. Kovalenko², I.V. Kurenkov², A.P. Kurkin², S.R. Manukyan², E.E. Petryaykina^{1,2},
T.A. Skvortsova², Yu.Yu. Sokolov^{2,4}, O.G. Topilin², A.P. Frolov¹, T.L. Ho¹

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN WITH RECURRENT AND CHRONIC RESPIRATORY DISEASES: FREQUENCY AND INFORMATION CONTENT OF VARIOUS DIAGNOSTIC METHODS

¹Peoples' Friendship University of Russia; ²Morozov Children's City Clinical Hospital; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Контактная информация:

Нгуен Бик Ван – асс. каф. педиатрии ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»
Адрес: Россия, 117198, г. Москва,
ул. Миклухо-Маклая, 6
Тел.: (495) 959-88-00 (доб. 1508),
E-mail: bichvanttat@gmail.com
Статья поступила 7.10.19,
принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Nguyen Bik Van – assistant of Pediatric Department,
Peoples' Friendship University of Russia
Address: Russia, 117198, Moscow,
Miklukho-Maklaya, 6
Tel.: (495) 959-88-00 (ext. 1508),
E-mail: bichvanttat@gmail.com
Received on Oct. 7, 2019,
submitted for publication on Nov. 20, 2019

Gastroesophageal reflux disease (GERD) has bronchopulmonary manifestations, often associated with recurrent and chronic respiratory diseases (RaCRD). Objective of the research: to determine the frequency of GERD in children with RaCRD and to assess the information content of various diagnostic methods. Materials and methods: using the GERD-Q questionnaire and considering GERD equivalent symptoms, results of esophageal fluoroscopy with contrasting, esophagogastroduodenoscopy (EGDS), daily pH-metry, daily intra-esophageal combined impedance-pH-metry (CIM), 125 children aged 1 month to 17 years with RaCRD were examined. Results: in children with RaCRD the frequency of gastroesophageal reflux detected with maximum frequency (93%) using CIM was 90,4%, while 49,6% of patients did not have esophageal clinical manifestations of GERD. Among children without esophageal manifestations of GERD, reflux was confirmed by instrumental methods in 80,7% of patients. The leading type of reflux in children with RaCRD is sub-acid reflux, which is more common in children without esophageal manifestations of GERD. The prognostic significance of a positive result of esophagus fluoroscopy, endoscopy, and pH-metry is quite high (93,8–100%), but the prognostic significance of a negative result is very low (14,3–20%). Conclusion: GERD screening is possible in children with RaCRD, regardless of the clinical manifestations of GERD; for the diagnosis of GERD in these children CIM is recommended.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, recurrent respiratory diseases, chronic respiratory diseases, children, diagnosis.

Quote: B.V. Nguyen, D.Yu. Ovsyannikov, M.I. Ayrapetyan, Sh.A. Gitinov, M.A. Zhestkova, I.V. Kovalenko, I.V. Kurenkov, A.P. Kurkin, S.R. Manukyan, E.E. Petryaykina, T.A. Skvortsova, Yu.Yu. Sokolov, O.G. Topilin, A.P. Frolov, T.L. Ho. Gastroesophageal reflux disease in children with recurrent and chronic respiratory diseases: frequency and information content of various diagnostic methods. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 15–22.

Респираторные заболевания являются наиболее частыми у детей во всем мире. Существуют коморбидные заболевания, которые ухудшают течение и исходы респираторной патологии. Одним из таких заболеваний является гастроэзофагельная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями и разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки (СО) пищевода вследствие ретроградного заброса в него желудочного или желудочно-кишечного содержимого. К внепищеводным проявлениям ГЭРБ относятся разнообразная кардиоваскулярная, оториноларингологическая (например, рецидивирующий средний отит), стоматологическая патология, но наиболее многочисленной группой заболеваний, ассоциированных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, являются респираторные. К респираторным проявлениям ГЭРБ относят хронический фарингит, хронический ларингит, рецидивирующий (спастический) круп, рецидивирующий аспирационный бронхит, рецидивирующую пневмонию, облитерирующий бронхолит, облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией, бронхоэктазы. Вопрос о взаимосвязи ГЭРБ с бронхиальной астмой (БА) является сложным. У новорожденных и детей первых месяцев жизни симптомами ГЭРБ являются патологические срыгивания, низкие темпы прибавки массы тела, отказ от кормления, дисфагия, хронический кашель, развитие апноэ [1]. Вместе с тем часто ГЭРБ, в т.ч. у больных с респираторными заболеваниями, протекает без каких-либо симптомов. Так, у младенцев со свистящими хрипами ГЭРБ была диагностирована в

60,5% случаев, при этом 60,9% данных пациентов не имели типичных пищеводных симптомов [2]. От 1/3 до 1/2 пациентов с БА и ГЭРБ не имеют характерных пищеводных симптомов [3], в другом исследовании типичные симптомы ГЭРБ, такие как изжога, присутствовали только у 16% пациентов с внепищеводными проявлениями заболевания [4, 5].

В 2006 г. в Монреале 40 экспертов из 18 стран определили, что существует типичный рефлюксный синдром, включающий изжогу, отрыжку, боль в эпигастрии, и экстраэзофагеальные синдромы (бронхолегочные, орофарингеальные и др.) [6]. Известно, что симптомы ГЭРБ широко варьируют в зависимости от возраста детей и неспецифичны. Плохая прибавка массы тела является важным симптомом, который требует клинической настороженности. У детей грудного возраста плач, раздражительность, нарушение сна, кишечные колики, а также синдром Сандифера считаются эквивалентами изжоги [1].

Диагностика ГЭРБ является сложной задачей, поскольку не существует идеального диагностического метода исследования. Эзофагогастroduodenоскопия (ЭГДС) является единственным диагностическим инструментом для идентификации эзофагита, однако, согласно результатам проведенных исследований, эрозивный эзофагит был диагностирован у 15–71% обследованных пациентов с ГЭРБ [7]. Показано, что суточная внутрипищеводная комбинированная импеданс-рН-метрия (КИМ) является наиболее точным методом диагностики ГЭРБ, так как выявляет до 96% всех рефлюксов, в то время как изолированный рН-мониторинг выявлял только 76% рефлюксов [8, 9]. У детей в возрасте старше года с верифицированной ГЭРБ без харак-

терных пищеводных проявлений, но имевших респираторные симптомы, ассоциированные с ГЭРБ, было выявлено преобладание слабощелочных рефлюксов, в то время как у пациентов, имевших характерные пищеводные проявления ГЭРБ, преобладали кислые рефлюксы [10].

Целью исследования явилось определение частоты ГЭРБ у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями (РиХРЗ) и оценка информативности различных методов диагностики.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на кафедре педиатрии Медицинского института РУДН на базе отделения торакальной хирургии МДГКБ в период с ноября 2017 г. по сентябрь 2019 г. В исследовании были включены 125 детей (70 мальчиков, 55 девочек) в возрасте от 1 мес до 17 лет, медиана 3,75 лет (интерквартильный размах, ИКР – 1,21–9,38 лет), с РиХРЗ и необъяснимо плохим ответом на стандартную терапию.

Диагностику ГЭРБ проводили на основании клинико-anamnestических данных и/или комплексного инструментального обследования, включавшего рентгеноскопию пищевода с контрастированием с водно-сифонной пробой, ЭГДС, суточную рН-метрию, КИМ. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Работа основывалась на принципах доказательной медицины. Все исследуемые были стандартизированы по нозологическим формам.

Структура РиХРЗ, включавших заболевания верхних, расцениваемых как оториноларингологические проявления ГЭРБ, и нижних дыхательных путей, у обследованных детей представлена в табл. 1. У 21 ребенка имело место сочетание респираторных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

Диагнозы РиХРЗ устанавливали на основании соответствующих диагностических критериев, международных и отечественных согласительных документов [11–18]. Диагноз ГЭРБ устанавливали согласно рекомендациям Монреальского конгресса (2006),

Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (NASPGHAN) и Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN, 2018) при наличии характерных клинических симптомов, вызывающих беспокойство больного, или эквивалентов гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) у детей младше 7 лет (регургитация, нарушение сна, задержка прибавки массы тела, раздражительность, синдром Сандифера); выявлении изменений со стороны СО пищевода по данным эндоскопического исследования пищевода; ответа на пробное лечение ингибиторами протонной помпы детям в возрасте старше 1 года с типичной манифестацией ГЭРБ в течение 4–8 недель; результатов инструментальных методов, подтверждающих ГЭР, при наличии типичных/атипичных симптомов или осложнений [6, 7]. Клинико-anamnestическая диагностика ГЭРБ у детей старше 7 лет проводили на основе анкеты-опросника GERD-Q (табл. 2), согласно которой о ГЭРБ свидетельствовало количество баллов ≥ 8 .

Диагностическими критериями ГЭРБ при проведении инструментальных методов исследования явились следующие: эзофагит при проведении ЭГДС [7, 20]; недостаточность кардии с выявлением ГЭР 1–4 степени при рентгенологическом исследовании пищевода с контрастированием [20]; оценка по ДиМейстеру $>14,72$ по результатам суточной рН-метрии [7]; оценка по ДиМейстеру $>14,72$ и/или количество рефлюксов по импедансу >53 эпизодов в сутки при КИМ [21].

Исследования проводили на приборах: суточная рН-метрия – на аппарате ГастроСкан-ГЭМ (Россия), КИМ – на аппарате OhmegaTM с использованием одно-разовых зондов для различных (младше 1 года, 1–3 года, 3–7 лет, старше 7 лет) возрастов (Нидерланды), ЭГДС – гастроскопом Fujinon EG-530NW, Fujinon FG-1ZP (Япония). Рентгеноскопию пищевода с контрастом проводили утром, натощак. При подозрении на трахеопищеводный свищ, высокий риск аспирации контраста в легкие и у маленьких детей использовали водорастворимое контрастирование, в остальных случаях – барий. ЭГДС проводили утром, натощак с/без наркоза в зависимости от возраста и

Таблица 1

Частота ГЭРБ у наблюдаемых пациентов с различными РиХРЗ

РиХРЗ		Абс. число больных (%), n=125	Абс. число больных, у которых выявлена ГЭРБ
Заболевания верхних дыхательных путей (n=18)	Хронический фарингит	7 (5,6)	7/7
	Хронический ларингит	8 (6,4)	8/8
	Рецидивирующий отит	2 (1,6)	½
	Рецидивирующий круп	1 (0,8)	1/1
Заболевания нижних дыхательных путей (n=107)	Бронхолегочная дисплазия	2 (1,6)	2/2
	Рецидивирующая пневмония	31 (24,8)	29/31
	Рецидивирующий бронхит	13 (10,4)	12/13
	Рецидивирующий обструктивный бронхит	24 (19,2)	23/24
	Бронхиальная астма	19 (15,2)	14/19
	Облитерирующий бронхиолит	14 (11,2)	12/14
	Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией	1 (0,8)	1/1
Бронхоэктазы	3 (2,4)	3/3	

Опросник GERD-Q [19]

Вопросы: в течение последней недели	0 дней	1 день	2–3 дня	4–7 дней
	количество баллов			
Как часто у Вас возникает изжога?	0	1	2	3
Как часто Вы ощущаете заброс пищи (жидкости или еды) из желудка в глотку или рот (рефургияция)?	0	1	2	3
Как часто у Вас возникает боль в верхней части живота?	3	2	1	0
Как часто у Вас возникает тошнота?	3	2	1	0
Как часто у Вас возникают нарушения сна в связи с изжогой или рефургияцией?	0	1	2	3
Как часто Вы принимаете лекарства для лечения изжоги или рефургияции?	0	1	2	3

индивидуальных особенностей пациентов. Суточную рН-метрию и КИМ начинали проводить утром, натощак. Катетер выбирали по возрасту пациента. Перед установкой катетера проводили калибровку прибора с помощью стандартных буферных растворов. Катетер устанавливали интраназально в положении лежа под контролем рентгеноскопии органов грудной клетки и брюшной полости. Прием антацидных препаратов и холинолитиков, H₂-блокаторов отменяли за 24 ч, ингибиторов протонной помпы – за 3 суток до начала исследования.

Дизайн исследования – открытое неконтролируемое нерандомизированное когортное проспективное одноцентровое сравнительное исследование.

Критерии включения: наличие РИХРЗ, возраст от 1 месяца по 18 лет. Критерия исключения: острые респираторные заболевания, отсутствие РИХРЗ, возраст меньше 1 месяца, антирефлюксная терапия во время проведения исследования.

На первом этапе исследования все пациенты были разделены на 2 группы на основании выявления пищеводных проявлений ГЭРБ по результатам анкетирования или выявления эквивалентов заболевания (в зависимости от возраста). Группу А составили 63 ребенка с типичными эзофагеальными симптомами ГЭРБ или их эквивалентами, группу В – 62 ребенка без данной симптоматики. В группах А и В сравнивали частоту ГЭРБ, диагностированной по результатам клинико-anamnestических данных и инструментальных исследований.

На втором этапе задачей исследования было выявление взаимосвязи между пищеводными проявлениями ГЭРБ и вариантом ГЭР по результатам КИМ, выполненной у 42 детей. Рефлюкс считали кислым при рН<4, слабокислым – при 4≤рН<7, щелочным – при рН≥7; кислый рефлюкс считали патологическим при суточном количестве >40, слабокислый – при суточном количестве >21, щелочной >0 [21]. Все пациенты, которым была проведена КИМ, были подразделены на 2 группы – С и D. 25 из 63 детей группы А составили группу С, 17 пациентов из группы В – группу D. В группах С и D сравнивали количество общих эпизодов рефлюкса, эпизодов кислого, слабокислого, щелочного, жидкого,

газового, жидкогазового рефлюкса, продолжительность клиренса пищевода, а также частоту патологических рефлюксов.

На третьем этапе исследования определяли диагностическую информативность (чувствительность, специфичность, прогностическая значимость положительного и отрицательного результата) суточной рН-метрии, рентгеноскопии пищевода, ЭГДС для диагностики ГЭРБ. С этой целью оценивали результаты данных методов исследования у 42, 37 и 31 пациентов, которым одновременно были выполнены КИМ, рентгеноскопия пищевода и КИМ, ЭГДС и КИМ соответственно.

Исследование проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией (1964), пересмотренной в Эдинбурге (2000), одобрено Этическим комитетом РУДН.

Статистическую обработку данных выполняли 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 – медиана (25% квартиль, 75% квартиль). Статистическую значимость различий между частотными показателями групп с ожидаемыми частотами 5 и более оценивали с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат). При $n<20$ или наличии значений ожидаемых частот 5 и менее применяли точный критерий Фишера. Проверку на нормальность проводили с использованием теста Колмогорова–Смирнова ($n>50$) и теста Шапиро–Уилка ($n<50$). Для проверки статистического значения различий между 2 группами параметров с нормальным распределением использован t-критерий Стьюдента с учетом стандартных ошибок. Для анализа связи между количественными показателями, имеющими отличное от нормального распределение, качественными бинарными и порядковыми показателями применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости нулевой гипотезы во всех случаях принимали равным 0,05, при $p<0,05$ различия считали статистически значимыми. Использовали анализ тестов на специфичность, чувствительность, прогностическую ценность отрицательного и положительного результата [22].

Результаты

В табл. 3 представлена частота выявления ГЭРБ на основании клиничко-анамнестических данных и результатов инструментальных методов обследования у детей с РИХРЗ в целом и в зависимости от наличия клинических пищеводных проявлений ГЭРБ.

Общая частота ГЭРБ на основании данных клинических и инструментальных методов у обследованных детей составила 90,4%; на основании только инструментальных – 86,4%, в т.ч. у детей с пищеводными проявлениями ГЭРБ – 92,1%, у детей без таковых – 80,7%, не имея статистически значимых различий ($p > 0,05$). С максимальной частотой ГЭРБ были выявлены с помощью КИМ (93%), что было в 3,7 раза чаще, по сравнению с выявлением ГЭРБ при использовании изолированной рН-метрии. В табл. 1 представлена частота выявления ГЭРБ на основании клиничко-инструментальных данных у детей с разными вариантами РИХРЗ.

В табл. 4 представлена взаимосвязь между наличием пищеводных клинических проявлений ГЭРБ и вариантом ГЭР по результатам КИМ. У пациентов без пищеводных проявлений ГЭРБ статистически значимо чаще регистрировались общие эпизоды рефлюкса, эпизоды слабокислого, щелочного и жидкого рефлюкса, при этом продолжительность клиренса пищевода была ниже. Слабокислый и щелочной патологические рефлюксы явились основными вариантами независимо от возраста.

Информативность рентгеноскопии пищевода, ЭГДС, рН-метрии в диагностике ГЭРБ представлена в табл. 5. Проводили анализ данных тестов на чувствительность (частота выявления ГЭРБ у больных, %), специфичность (% больных, у которых ГЭРБ отсутствовала), прогностическую ценность отрицательного результата (вероятность отсутствия заболевания при отрицательном, нормальном результате теста) и положительного результата (вероятность забо-

Таблица 3

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	24/26 (92)	16/17 (94)	40/43 (93)	1**
	Всего	58/63 (92)	50/62 (81)	108/125 (86,4)	0,0637*
Клиническая+инструментальная		63 (100)	50 (81)	113/125 (90,4)	

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

Таблица 4

Взаимосвязь между пищеводными проявлениями ГЭРБ и вариантом ГЭР

Показатели	Группа С (с пищеводными симптомами), n=25	Группа D (без пищеводных симптомов), n=17	p
Параметры КИМ, медиана (ИКР)			
Общий рефлюкс*	115,2 (40,7–170,9)	188,8 (122,4–375,9)	0,003
Кислый рефлюкс*	40,5 (11,15–90,05)	26,3 (13,35–56,4)	0,311
Слабокислый рефлюкс*	51,7 (12,35–88,1)	127,6 (53,3–312)	0,001
Щелочной рефлюкс*	0 (0–4,25)	10,6 (1,75–47,3)	0,001
Жидкий рефлюкс*	52 (19,8–74,6)	135,7 (50,3–242,65)	0,002
Газовый рефлюкс*	8,4 (3,4–18,75)	18,8 (4,3–37,4)	0,162
Жидко-газовый рефлюкс*	41,2 (12,7–95,55)	58,3 (32,3–124,9)	0,205
Клиренс пищевода, с	6 (4,6–7,2)	4 (3,35–4,9)	0,001
Варианты рефлюкса по данным КИМ, частота, абс. (%)			
Патологический кислый рефлюкс	13 (52)	7 (42)	0,491
Патологический слабокислый рефлюкс	16 (64)	17 (100)	0,006
Патологический щелочной рефлюкс	8 (32)	15 (88)	<0,0001

*Количество эпизодов за 24 ч, p рассчитывали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни (параметры КИМ), критерия Хи-квадрат (частота кислого и щелочного рефлюкса), точного критерия Фишера (частота слабокислого рефлюкса).

Диагностическая информативность разных инструментальных методов выявления ГЭРБ

Показатели	pH-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

левания при положительном, патологическом результате теста) [22]. При сопоставимой прогностической значимости положительного и отрицательного результатов чувствительность и специфичность разных методов исследования различалась. Чувствительность была максимальной у рентгеноскопии пищевода, специфичность – у pH-метрии.

Обсуждение

По данным проведенного исследования, ГЭРБ была диагностирована у 90,4% детей с РИХРЗ. Этот результат соответствует данным проведенных ранее исследований, согласно которым кратковременная (в течение 2–3 ч) pH-метрии позволила выявить ГЭР у 47–100% (в среднем у 76%) детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями [23–27], длительная pH-метрия выявила рефлюкс у 92–94% обследованных детей с данными заболеваниями [23, 28, 29]. Согласно данным В.Ф. Приворотского и соавт. (2004), у 65% детей с БА, 88% детей с муковисцидозом и 50% детей с рецидивирующим бронхитом был выявлен ГЭР различной степени выраженности на основании клинических, рентгенологических и эндоскопических методов обследования [30]. Среди обследованных нами пациентов у 80,7% детей без пищеводных проявлений ГЭРБ патологический ГЭР был подтвержден инструментальными методами. Высокая частота выявления ГЭР у обследованных нами детей с РИХРЗ может быть следствием повышения внутрибрюшного давления и нарастания отрицательного плеврального давления при кашле, гиперинфляции легочной ткани, а также результатом применения бронхолитиков, релаксирующих нижний пищеводный и пилорический сфинктеры, что увеличивает частоту и выраженность гастроэзофагеальных и дуоденогастральных рефлюксов. ГЭРБ и РИХРЗ взаимодействуют по типу замкнутого патофизиологического круга: раздражение СО пищевода желудочным содержимым может вызывать бронхоспазм, опосредованный через n. vagus, а также за счет непосредственного воздействия на рецепторы гортани, трахеи и бронхов при микроили макроаспирации желудочного содержимого, что приводит к неспецифической гиперреактивности бронхов и развитию воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве [31].

В нашем исследовании в целях выявления клинических критериев диагностики ГЭРБ

у детей старше 7 лет использовали опросник GERD-Q. У взрослых пациентов GERD-Q является весьма ценным опросником в диагностике ГЭРБ. По данным В.О. Кайбышевой и соавт. (2013), чувствительность опросника у взрослых пациентов составила 65,4%, специфичность – 91,7%, обследованных на ГЭРБ методом суточной pH-метрии [19]. Однако GERD-Q оценивает только пищеводные симптомы ГЭРБ (изжога, регургитация), которые обычно вызываются кислыми рефлюксами [32, 33], в то время как слабокислые и щелочные рефлюксы, чаще ассоциированные с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, как показало наше исследование (табл. 4), выявляются только с помощью КИМ [34–36]. У обследованных нами детей с РИХРЗ без пищеводных проявлений ГЭРБ, по результатам КИМ, наиболее частым вариантом рефлюкса был слабокислый. Наши данные совпадают с результатами исследования Х. Хи и соавт. (2014), в котором для диагностики ГЭРБ у взрослых с хроническим кашлем использовали опросник GERD-Q и КИМ. ГЭРБ была подтверждена у 68 (97,1%) из 70 GERD-Q-положительных пациентов, имевших пищеводные симптомы, при этом у большинства из них (50 из 68 – 73,5%) был верифицирован кислый рефлюкс. В группе GERD-Q-отрицательных пациентов, не имевших пищеводных симптомов, ГЭРБ была выявлена у 34 (60,7%) из 56 больных с преобладанием некислого ГЭР, включающего слабокислый и щелочной рефлюкс (29 больных – 85,3%), в то время как кислый рефлюкс был определен лишь у 5 (14,7%) больных [37].

По данным суточной pH-метрии, общая частота выявления ГЭРБ у детей с РИХРЗ в нашем исследовании была низкая (25%), при этом у пациентов с клиническими пищеводными проявлениями ГЭРБ она составила 44,4%, в группе детей без таковых – 9,1%. В сравнении с результатами верификации ГЭРБ посредством проведения суточной pH-метрии, частота диагностики ГЭРБ у детей с РИХРЗ на основании КИМ была очень высокая (93%). Этот результат объясним. Чувствительность pH-метрии при определении щелочных рефлюксов очень низкая и составляет 28% [38]. Суточная pH-метрия оценивает кислые рефлюксы, в то время как КИМ регистрирует все варианты рефлюкса (кислый, слабокислый, щелочной). Так, согласно результатам КИМ, у наблюдавшихся нами пациентов преобладали слабокислые рефлюксы, которые













не сопровождаются характерными пищеводными симптомами. Этим можно объяснить высокую частоту GERD-Q-отрицательных пациентов (49,6%) среди больных с РХРЗ на фоне ГЭРБ. КИМ в настоящее время расценивают как максимально информативный метод диагностики ГЭРБ, однако он недоступен в большинстве стационаров, имеет высокую стоимость и продолжительность исследования (24 ч), вызывая у пациента дискомфорт. Если у пациентов имеются нарушение моторики и выраженный эзофагит, то из-за снижения базовых значений импеданса КИМ может занижать количество рефлюксов [7]. По этим причинам количество пациентов, одновременно обследованных КИМ и другими методами, было ограничено. Другим ограничением исследования может быть то обстоятельство, что размер выборки предварительно не рассчитывали. В связи с этим невозможно экстраполировать полученные данные на всю популяцию больных с РХРЗ.

По данным отечественных исследований, щелочной или слабокислый ГЭР встречается очень редко, не превышая 5% в популяции детей с моторными нарушениями верхних отделов ЖКТ [20, 30] и 5–20% у взрослых пациентов, являясь следствием сопутствующего дуоденогастрального рефлюкса [39]. Однако, по данным мировых исследований, не кислый рефлюкс в педиатрической практике, особенно у детей первых месяцев жизни, является обычным явлением, составляя 45–89% всех эпизодов рефлюкса [40], что согласуется с полученными нами данными. Существует мнение, что наличие дуоденального содержимого в рефлюктате, другими словами, наличие слабокислого или щелочного рефлюкса, выявляемого только с помощью КИМ, может быть причиной более тяжелого течения ГЭРБ, в конечном итоге осложняемой развитием пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [41, 42]. Данное положение требует проведения дальнейших исследований на основании изучения отдаленного катамнеза пациентов. Таким образом, КИМ является незаменимым методом диагностики ГЭРБ у детей с РХРЗ.

У детей с РХРЗ частота ГЭР, который выявляется с максимальной частотой (93%) при проведении КИМ, составила 90,4%, среди детей без пищеводных проявлений ГЭРБ патологический рефлюкс был подтвержден инструментальными методами у 80,7% больных. Ведущим типом рефлюкса у детей с РХРЗ являлся слабокислый рефлюкс, встречающийся чаще у детей без пищеводных проявлений ГЭРБ. Этим может объясняться отсутствие пищеводных симптомов у практически половины (49,6%) обследованных больных. В ходе исследования установлено, что прогностическая значимость положительного результата рентгеноскопии пищевода, ЭГДС и рН-метрии достаточно высока (93,8–100%), но прогностическая значимость отрицательного результата очень низкая (14,3–20%). Таким образом, возможно проведение скрининга ГЭРБ у детей с РХРЗ независимо от наличия клинических проявлений ГЭРБ с помощью рН-метрии, ЭГДС, однако при отрицательном результате данных обследований, для повышения достоверности диагностики ГЭРБ рекомендуется применение КИМ.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

Источники финансирования: исследование выполнено в рамках инициативной научно-исследовательской работы Медицинского института РУДН по теме № 031216-0-000 «Изучение клинко-патогенетических аспектов приобретенных и врожденных заболеваний дыхательной системы у детей».

- Nguyen B.V.  0000-0001-5611-8604
 Ovsyannikov D.Yu.  0000-0003-3453-8666
 Ayrapetyan M.I.  0000-0002-0348-929X
 Gitinov Sh.A.  0000-0001-6232-544X
 Zhestkova M.A.  0000-0003-4937-716X
 Kurenkov I.V.  0000-0001-8006-8133
 Kurkin A.P.  0000-0003-1862-8253
 Manukyan S.P.  0000-0002-7103-3518
 Petryaykina E.E.  0000-0002-8520-2378
 Topilin O.G.  0000-0002-5302-0502
 Frolov P.A.  0000-0001-6564-9829
 Ho T.L.  0000-0003-2873-9053

Литература

1. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. В кн.: Детская гастроэнтерология, практическое руководство. И.Ю. Мельникова, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018: 184–203.
2. Abdallah A, El-Desoky T, Fathi K, Fawzi Elkashef W, Zaki A. Evaluation of gastro-oesophageal reflux disease in wheezy infants using 24-h oesophageal combined impedance and pH monitoring. Arab. J. Gastroenterol. 2017; 18 (2): 68–73.
3. Kahrilas P.J. Gastroesophageal Reflux Disease. JAMA. 1996; 276 (12): 983–988.
4. Koufman J. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal. Laryngoscope. 1991; 101 (4): 1–78.
5. Klaus A, Swain JM, Hinder RA. Laparoscopic antireflux surgery for supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. Am. J. Med. 2001; 111 (8A): 202S–206S.
6. Vakil N, Van Zanten S V., Kahrilas P, Dent J, Jones R, Jones R and the Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. Am. J. Gastroenterol. 2006; 101 (8): 1900–1920.
7. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, Di Lorenzo C, Gottrand F, Gupta S, Langendam M, Staiano A, Thapar N, Tipnis N, Tabbers M. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2018; 66 (3): 516–554.
8. Tutuian R, Castell DO. Multichannel intraluminal impedance: General principles and technical issues. Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 2005; 15 (2): 257–264.
9. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Бельмер С.В.,

- Апенченко Ю.С., Басалаева Н.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Камалова А.А., Корниенко Е.А., Мызин А.В., Герасимова Н.В., Моисеев А.В., Нижевич А.А., Печкуров Д.В., Семин С.Г., Ситникова Е.А., Дублина Е.С., Хавкин А.И., Щербаков П.Л., Эрдес С.И. Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Детская больница. 2014; 1: 54–61.
10. Zenzeri L, Quitadamo P, Tambucci R, Ummarino D, Poziello A, Miele E, Staiano A. Role of non-acid gastroesophageal reflux in children with respiratory symptoms. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52 (5): 669–674.
11. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество, 2009: 18.
12. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте. Национальное руководство. М.Р. Богомилский, В.Р. Чистякова, ред. М.: Гэотар-Медиа, 2008: 736.
13. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Бахрадзе М.Д., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Полякова А.С. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым обструктивным (стенозирующим) ларинготрахеитом, эпиглоттитом. М., 2015: 11.
14. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gøtz M, Helms PJ, Hunt J, Liu A, Papadopoulos N, Platts-Mills T, Pohunek P, Simons FER, Valovirta E, Wahn U, Wildhaber J, The European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy.* 2008; 63: 5–34.
15. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М.: ПедиатрЪ, 2012: 197–203.
16. Vaughan D, Kathin JP. Chronic and recurrent pneumonias in children. *Semin. Respir. Infect.* 2002; 17 (1): 72–84.
17. Овсянников Д., Гутинюв Ш., Беляшова М., Самсонович И., Константина А., Жакота Д., Горбунов А., Марченко Я., Турина И., Кустова О., Рогаткин П., Корсунский А. Облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией у детей. *Врач.* 2015; 9: 2–6.
18. Sara A, Hamdan A, Hanaa B, Nawaz KA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: Pathogenesis, clinical features, imaging and therapy review. *Ann. Thorac. Med.* 2008; 3 (2): 67–75.
19. Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GERD-Q для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; 5: 15–23.
20. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, 2016. https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_grb.pdf. (дата обращения: 01.07.2019).
21. Zerbib F, Roman S, Bruley S, Varannes DES, Gourcerol G, Coffin B, Ropert A, Lepicard P, Mion F and the Groupe Francais De Neuro-Gastroenterologie. Normal Values of Pharyngeal and Esophageal 24-Hour pH Impedance in Individuals on and off Therapy and Interobserver Reproducibility CONCLUSIONS. *YJCGH.* 2013; 11 (4): 366–372.
22. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998: 352.
23. Foglia RP, Fonkalsrud EW, Ament ME, Byrne WJ, Berquist W, Siegel SC, Katz RM, Rachelefsky GS. Gastroesophageal fundoplication for the management of chronic pulmonary disease in children. *Am. J. Surg.* 1980; 140 (1): 72–79.
24. Herbst J, Minton S, Book L. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. *J. Pediatr.* 1979; 95 (5): 763–768.
25. Shapiro G, Christie D. Gastroesophageal reflux in steroid-dependent asthmatic youths. *Pediatrics.* 1979; 63 (2): 207–212.
26. Christie DL, O'Grady LR, Mack DV. Incompetent Lower Esophageal Sphincter and Gastroesophageal Reflux in Recurrent Acute Pulmonary-Disease of Infancy and Childhood. *J. Pediatr.* 1978; 93 (1): 23–27.
27. Euler A, Byrne W, Ament M, Fonkalsrud EW, Strobel CT, Siegel SC, Katz R, Rachelefsky G. Recurrent pulmonary disease in children: a complication of gastroesophageal reflux. *Pediatrics.* 1979; 63 (1): 47–51.
28. Jolley S, Herbst J, Johnson D, Matlak M, Book L. Esophageal pH monitoring during sleep identifies children with respiratory symptoms from gastroesophageal reflux. *Gastroenterology.* 1981; 80 (6): 1501–1506.
29. Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory Complications of Gastroesophageal Reflux. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145: 1882–1888.
30. Приворотский В.Ф., Лупнова Н.Е., Герасимова Т.А., Орлов А.В., Романюк Ф.П., Антонова Е.А. Заболевания респираторного тракта у детей, ассоциированные с гастроэзофагеальным рефлюксом. *Русский медицинский журнал.* 2004; 3: 129.
31. Брыксина Е.Ю., Почивалов А.В., Брыксин В.С., Жидков М.Л., Крюков Ю.В., Савченко А.П. Клинико-патогенетическое значение микроаспирации желудочного содержимого в развитии и течении бронхолегочной дисплазии. *Педиатрия.* 2014; 93 (1): 51–56.
32. Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, Dulbecco P, Pohl D, Marabotto E, Parodi A, Sammito G, Gemignani L, Bodini G, Savarino V. Characteristics of Reflux Episodes and Symptom Association in Patients With Erosive Esophagitis and Nonerosive Reflux Disease: Study Using Combined Impedance – pH Off Therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 105 (5): 1053–1061.
33. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Curvers WL, Timmer R, Smout AJPM. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut.* 2006; 313–318.
34. Magista AM, Indrio F, Baldassarre M, Bucci N, Menolascina A, Mautone A, Francavilla R. Multichannel intraluminal impedance to detect relationship between gastroesophageal reflux and apnoea of prematurity. *Dig. Liver Dis.* 2007; 39: 216–221.
35. Blasco-Alonso J, Yun-Castilla C, Girón-Fernández-Crehuet F, Peláez-Cantero MJ, Serrano-Nieto J, Navas-López VM, Sierra-Salinas C. Esophageal multichannel intraluminal impedance and pH-testing in the study of apparent life threatening episode incidents in infants. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2014; 106: 159–164.
36. Tack J, Blondeau K. Weakly Acidic Reflux. *Dig. Dis.* 2009; 27: 58–61.
37. Xu X, Chen Q, Liang S, Lv H, Qiu Z. Comparison of Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire and Multichannel Intraluminal Impedance pH Monitoring in Responsive to Antireflux Therapy. *Chest.* 2014; 145 (6): 1264–1270.
38. Hila A, Agrawal A, Castell DO. Combined Multichannel Intraluminal Impedance and pH Esophageal Testing Compared to pH Alone for Diagnosing Both Acid and Weakly. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 172–177.
39. Циммерман Я.С., Телянер И.И. Синдром хронической дуоденальной непроходимости. *Клиническая медицина.* 2000; 6: 4–10.
40. Vandenplas Y, Salvatore S, Devreker T, Hauser B. Gastro-oesophageal reflux disease: Oesophageal impedance versus pH monitoring. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 2007; 96 (7): 956–962.
41. Hirota W, Loughney T, Lazas D, Maydonovitch C, Rholl V, Wong R. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology.* 1999; 116 (2): 277–285.
42. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 10–39.