ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

На правах рукописи

НГУЕН БИК ВАН

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук
Овсянников Дмитрий Юрьевич

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……...6
ГЛАВА 1. РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ: СЛОЖНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)……..17
1.1. История изучения взаимосвязи между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями …….....17
1.2. Определение, эпидемиология и прогноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ……..…..…….....18
1.3. Патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни …….……..20
1.3.1. Патофизиология патологического гастроэзофагеального рефлюкса……..20
1.3.2. Патогенез клинической манифестации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ……22
1.3.3. Механизм повреждения слизистой оболочки различными компонентами рефлюктата …….24
1.4. Клиническая картина гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей……28
1.5. Коморбидность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с респираторными и некоторыми другими заболеваниями…….…….....32
1.6. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ……...37
1.6.1. Клиническая диагностика…….....37
1.6.2. Эзофагогастродуоденоскопия…….38
1.6.3. Рентгеноскопия пищевода с контрастированием……..39
1.6.4. Пробное лечение ингибитором протонной помпы…….....40
1.6.5. Суточная pH-метрия……40
1.6.6. Комбинированный импеданс-pH-мониторинг……..41

1.7. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни …..….....44
1.7.1. Общие принципы антирефлюксного лечения…….....44
1.7.2. Эффективность антирефлюксного лечения у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями……46
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…...……..50
2.1. Пациенты, дизайн исследования, верификация диагнозов…….. ……...50
2.1.1. Пациенты ……..……..……...……...50
2.1.2. Дизайн исследования ……..…...……...……..53
2.1.3. Критерии диагнозов, распределение пациентов.……..…….59
2.2. Методы исследования……..……..……63
2.2.1. Клинико-анамнестический метод и шкала GERD-Q……..….....63
2.2.2. Внутрипищеводная комбинированная импедансо-pH-метрия……64
2.2.3. Суточное pH-мониторирование пищевода ……..……..……...67
2.2.4. Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием и водно-сифонной пробой……..……..…….....67
2.2.5. Эзофагогастродуоденоскопия……....……..……..68
2.2.6. Фиброларингоскопия……...68
2.2.7. Компьютерная томография легких……68
2.2.8. Бронхоскопия……69
2.2.9. Другие методы исследования……..69
2.3. Статистическая обработка данных……72
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……...……...……..74
3.1. Частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии, на основании клинико-анамнестических и инструментальных методов диагностики и в зависимости от наличия /отсутствия пищеводных проявлений данного заболевания…..……74

3.2. Взаимосвязь между пищеводными проявлениями ГЭРБ и показателями рефлюкса по результатам рентгеноскопии пищевода, эзофагогастродуоденоскопии, суточной pH-метрии, комбинированной импедансо-pH-метрии……....76
3.3. Структура и семиотика рецидивирующих и хронических респираторных заболеваний, рефрактерных к стандартной терапии, у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью……...80
3.4. Характеристика гастроэзофагеального рефлюкса у больных с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии, на основании внутрипищеводной комбинированной импедансо-pH-метрии…….…...88
3.5. Сравнительная характеристика и диагностическая информативность инструментальных методов в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни …….……...97
3.5.1. Внутрипищеводная комбинированная импедансо-pH-метрия и изолированная pH-метрия……..97
3.5.2. Внутрипищеводная комбинированная импедансо-pH-метрия и рентгеноскопия пищевода с контрастированием….……100
3.5.3. Внутрипищеводная комбинированная импедансо-pH-метрия и Эзофагогастродуоденоскопия ……101
3.5.4. Диагностическая информативность инструментальных методов в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ……..…….....103
3.6. Алгоритм ведения пациентов с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии ……105
3.7. Клинические наблюдения…….108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ…….....116
ВЫВОДЫ…..…….136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..…….....139

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ…….……140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..…….....141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..……..144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Респираторные заболевания занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности у детей во всем мире, особенно в развивающихся странах [32, 134]. Немалую роль в этом играют хронические респираторные заболевания с отдаленными осложнениями и/или неблагоприятным прогнозом, включающие облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (ОБОП), бронхоэктазы, бронхиальную астму (БА), бронхолегочную дисплазию (БЛД) [9, 134]. 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 [111, 143, 189]. В течение последнего времени, отмечается отчетливая тенденция к нарастанию частоты ГЭРБ в популяции. Бремя гастроэзофагеальной рефлюксной болезни увеличивается в результате старения и роста населения [72].

Интересными аспектами ГЭРБ являются не только проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 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 [9, 175]. Так, по данным Е.Ю. Брыксиной (2014) при исследовании влияния микроаспирации желудочного содержимого на течение БЛД, к 3-летнему возрасту у 55,2 % детей

с БЛД без микроаспирации, имело место клиническое выздоровление, тогда как у пациентов с микроаспирацией такой исход определялся лишь у 0,9% пациентов [9]. 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 фундопликации) у 70-100% пациентов респираторные симптомы исчезли [199].

Степень разработанности темы

Число опубликованных наблюдений о взаимосвязи между ГЭРБ и РиХРЗ увеличивается, и к настоящему времени накоплено достаточно материала. По данным исследования B. Ahn с соавт. (2016), включавшего 257 взрослых пациентов с бронхоэктазами, дистальный рефлюкс зарегистрирован у 75%, проксимальный – у 50% [44]. По данным систематического обзора K. Thakkar (2010), включающего 19 исследований у детей, частота ГЭРБ при бронхиальной астме колеблется в диапазоне от 19 до 80% [210]. Согласно исследованиям B. Salvioli с соавт. (2006), M.K. Han (2006) 67 - 68,6% пациентов с идиопатическим легочным фиброзом имели аномальный дистальный рефлюкс [180]. По данным K.F. 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 [220]. Вместе с тем, в отношении 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) [218]. По данным C. Esposito (2018) среди пациентов с РиХРЗ, ассоциированными с ГЭРБ, у 87,5% больных не было никаких желудочно-кишечных симптомов ГЭРБ [77]. 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 [174]. 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 [50, 216]. По данным P.O. Katz с соавт. (2013), R. Yadlapati с соавт. (2018), ИПП повышают риск дефицита витамина B_{12}, могут приводить к гипомагниемии, переломам костей и повышению кислотности желудочного сока после отмены, инфекции дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [50, 216, 232]. Проведение суточной pH-метрии раньше считалась «золотым» стандартом для 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 [29]. Вместе с тем, по рекомендациям NASPGHAN и ESPGHAN (2018), только в условиях невозможности проведения комбинированной импеданс-pH-метрии (КИМ), pH-метрия рекомендуется для определения взаимосвязи между внепищеводными проявлениями и рефлюксом, что, однако, может быть затруднено из-за неспособности родителей пациента регистрировать симптомы [174].

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% [174].

Для преодоления этого недостатка был разработан новый метод диагностики – КИМ, который может измерять все варианты рефлюкса независимо от кислотности рефлюктата (кислый, слабокислый, щелочной). Рефлюктатом (рефлюксатом) называется субстанция, движущаяся в обратном естественному направлении в результате рефлюкса [25]. В связи с этим открывается серия новых возможностей в диагностике ГЭРБ [4, 95, 171, 213].

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 (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) [200]. 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 [81]. Хирургическое вмешательство предотвращает кислый и некислый рефлюкс и способствует лучшему опорожнению желудка, обеспечивает непрерывный контроль рефлюкса, тогда как медикаментозная терапия только уменьшает кислотность рефлюкса [58, 63, 175, 214]. Вместе с тем, в глобальной инициативе по БА GINA (2019) указано, что лечение ГЭРБ практически не оказывает влияние на течение БА [94].

Было показано, что кислотность рефлюктата не является единственной причиной клинической картины ГЭРБ. «По мере снижения pH 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 [40]. У детей ГЭР нередко сочетается с дуоденогастральным рефлюксом, особенно у пациентов до 2-х лет, что сопровождается высоким pH 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 [194, 219].

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-анамнестических 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 pH-метрии, комбинированной импедансо-pH-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-pH-метрии.

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

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

Научная новизна

Впервые в России проведена КИМ в группе детей с РиХРЗ, рефрактерными к стандартной терапии, доказана высокая информативность данного метода в диагностике ГЭРБ, определении связи между кашлем и рефлюксом. Определена частота и особенности ГЭРБ у детей с разными РиХРЗ, в частности выявлено, что у 44,2% больных нет пищеводных проявлений (скрытая ГЭРБ), у данных пациентов респираторные проявления являются единственными симптомами рефлюкса.

Впервые изучена структура и семиотика РиХРЗ, коморбидных с ГЭРБ у детей. Показана возможность не только сухого хронического кашля, но и влажного хронического кашля, связанного с гастроэзофагеальным рефлюксом.

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

Впервые использован комплексный подход к диагностике ГЭРБ у пациентов с РиХРЗ, проведена оценка диагностического значения и прогностической значимости разных методов, включающие изолированную pH-метрию, рентгеноскопию пищевода с контрастированием и ЭГДС в диагностике ГЭРБ.

Создан алгоритм ведения пациентов с РиХРЗ, рефрактерными к стандартной терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Необходимо проведение скрининга ГЭРБ у детей с РиХРЗ, которые необъяснимо плохо отвечают на стандартную респираторную терапию, в независимости от наличия/отсутствия пищеводных проявлений ГЭРБ.

Результаты исследования обосновывают необходимость внедрения КИМ для диагностики ГЭРБ, определения связи между клиническими симптомами и рефлюксом у детей с РиХРЗ вместо pH-метрии.

Доказано, что патологическое действие оказывают не только кислый, но и слабокислый, а также щелочной рефлюкс. Показано, что у детей с РиХРЗ, внепищеводные (респираторные) проявления ГЭРБ 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 клинико-инструментальная диагностика ГЭРБ, включавшая опросник GERD-Q, рентгеноскопию пищевода с контрастированием, ЭГДС, pH-метрию, и современный метод диагностики КИМ, у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной респираторной терапии, для определения взаимосвязи между клиническими проявлениями ГЭРБ и характеристиками рефлюкса. 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 диссертации, 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 некислый (слабокислый и щелочной) рефлюкс.

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

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделения торакальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения 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 Российского университета 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 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-pH-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 3 глав, введения, основной части, 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

ГЛАВА 1. РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ: СЛОЖНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. История изучения взаимосвязи между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями

В XII веке M. Maimonides впервые в своем трактате указал, что горизонтальная позиция опасна во время одышки. В XVIII веке N.R. von Rosenstein первым применил термин «желудочный кашель». В 1802 г. W. Heberden писал, что «у многих людей дыхание становится более быстрым и форсированным после еды». В 1892 г. W. Osler подчеркнул необходимость избегать чрезмерной еды. G. Bray (1934) обнаружил склонность развитию бронхиальной обструкции у людей, которые принимали пищу непосредственно перед сном. В свою очередь J.H. Kennedy (1962) предположил возможность влияния бессимптомного рефлюкса на респираторные расстройства [199].

В 1980-х и 1990-х гг. взаимосвязь между респираторными проявлениями и ГЭРБ постепенно стала более ясной. ГЭРБ четко определяется как причина немалого числа острых и хронических респираторных заболеваний. В последние два десятилетия все больше исследований было сосредоточено на выяснении патофизиологических механизмов влияния ГЭР на возникновение респираторных проявлений. Пробная терапия респираторного заболевания, связанного с ГЭРБ, антирефлюксными препаратами принесла положительные результаты, но во многих исследованиях были получены противоречивые результаты консервативной терапии [84, 175], в то время как хирургическое лечение приводило к очевидным благоприятным результатам [200, 234]. Наряду

с кислотой, другие компоненты рефлюктата (желчь, пепсин и др.), идентифицировались как играющие немалую роль в развитии типичных и атипичных клинических проявлений ГЭРБ [71, 181, 206]. Данные исследования постепенно проливают свет на то, почему результаты антирефлюксной медикаментозной терапии (ИПП, антагонист Н2-рецепторов, антациды, прокинетики) были неожиданны по сравнению с гастрофундопликацией.

На современном этапе число опубликованных наблюдений о взаимосвязи между ГЭР и ХРЗ увеличивается, и к настоящему времени имеется достаточный фактический материал. Однако в мировой литературе малоизучены респираторные проявления ГЭРБ у детей. Указывается, что критерии включения пациентов в исследование и шкала оценки результатов лечения должны быть лучше стандартизированы [66].

1.2. Определение, эпидемиология и прогноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

По определению В.Ф. Приворотского (2018), «ГЭРБ это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями и разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода вследствие ретроградного заброса желудочного или желудочно-кишечного содержимого» [23].

Согласно современной классификации [40] ГЭРБ выделяют *эрозивную рефлюксную болезнь* (эрозивный эзофагит), при которой по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен рефлюксный эзофагит, и *неэрозивную рефлюксную болезнь* (НЭРБ) у больных с пищеводными проявлениями. При НЭРБ определяются характерные пищеводные симптомы при отсутствии эзофагита по данным ЭГДС и патологический рефлюкс верифицирован по данным КИМ и/или суточной pH-метрии [174]. Однако

неясным в соответствии с данной классификацией представляется положение пациентов с внепищеводными проявлениями ГЭРБ.

ГЭРБ необходимо отличать от физиологического ГЭР. У 60-85% детей первых 2-4 месяцев жизни с той или иной степенью интенсивности отмечаются такие симптомы физиологического ГЭР как повторные срыгивания, самопроизвольное подтекание пищи изо рта сразу или через некоторое время после кормления, икота. При этом без коррекции в 95-99% случаев симптомы рефлюкса исчезают на первом году жизни [33, 100]. Согласно статистическим данным, 50% детей в возрасте младше 3 месяцев срыгивают от 1 до 4 раз в сутки. Максимальная частота срыгиваний приходится на 4-й месяц жизни. По достижении возраста 6 месяцев частота подобных проявлений становится все меньше и меньше, они спонтанно исчезают к 1─1,5 годам [148, 155, 218].

ГЭРБ отмечается как у детей, так и у взрослых со средней частотой 8% [228]. «Частота выявления рефлюкс-эзофагита у детей с заболеваниями пищеварительной системы составляет от 8,7% до 17%» [2]. Неясен ответ на вопрос, почему только у 18–20% детей с патологическим ГЭР развиваются в той или иной мере респираторные проявления, в то время как при РиХРЗ частота ГЭРБ относительно велика [24].

По данным российской литературы, «щелочной ГЭР, выявляемый с помощью ЭГДС, встречается очень редко, не превышая по частоте 5% в популяции детей с моторными нарушениями верхних отделов ЖКТ» [24]. Однако по данным зарубежных исследований на основании КИМ в детском возрасте некислый рефлюкс, особенно у младенцев и детей раннего возраста, является обычным явлением, составляя 45-89% педиатрических рефлюксных эпизодов [222].

У большинства детей прогноз ГЭРБ благоприятный. ГЭРБ почти не влияет на продолжительность жизни, но значительно ухудшает ее качество в период обострений. При осложненном течении ГЭРБ имеется риск развития стриктур,

кровотечений, эрозий, пищевода Барретта. При пищеводе Барретта возможно «развитие аденокарциномы или плоскоклеточного рака, даже несмотря на проводимое лечение. Прогностическим неблагоприятным признаком считаются площадь метаплазии эпителия пищевода (диаметром 8 см и более), а также наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД)». Высказывается предположение, что у некоторых детей с данной патологией может появиться злокачественное новообразование в пищеводе в последующие 50 лет жизни [3].

Факторами риска неблагоприятного прогноза ГЭРБ является дебют ГЭРБ в возрасте младше 5 лет и применение антацидов на момент установления первоначального диагноза. Нет доказательств, свидетельствующих об ассоциации повышенного риска с полом, этнической принадлежностью и/или отягощенным семейным анамнезом по ГЭРБ или количеством посещений врача первичной медико-санитарной помощи [174].

По данным ряда исследований РиХРЗ, связанные с ГЭРБ, клинически протекают более тяжело и имеют худший прогноз [9, 18].

1.3. Патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

1.3.1. Патофизиология патологического гастроэзофагеального рефлюкса

«Главными причинами развития ГЭРБ являются двигательные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта. Именно с этим связаны патологический заброс в пищевод и длительное пребывание в нем желудочного содержимого. Основными механизмами, лежащими в основе развития ГЭРБ, являются снижение функции антирефлюксного барьера, уменьшение клиренса пищевода, как химического, так и объемного, снижение тканевой резистентности пищевода, агрессивные свойства рефлюктата» [4]. Нарушение клиренса пищевода и гастродуоденальной моторики часто связаны с нарушением функции вегетативной нервной системы различного происхождения. В табл.1.1 представлены предрасполагающие и провоцирующие факторы развития ГЭРБ.

Таблица 1.1

Предрасполагающие и провоцирующие факторы развития ГЭРБ

(по В.Ф. Приворотскому, 2018 [23])

Предрасполагающие факторы	Провоцирующие факторы
• мужской пол; • отягощенный семейный анамнез по гастроэнтерологическим заболеваниям; • органическая патология гастродуоденальной зоны; • вегетативная дисфункция; • инвазия паразитами; • очаги хронической инфекции; • ожирение; • дисплазия соединительной ткани; • скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	• нарушение режима и качества питания; • состояния, сопровождающиеся повышением внутрибрюшного давления (кишечные колики, запоры, неадекватная физическая нагрузка, длительное наклонное положение туловища и т. д.); • респираторные заболевания (бронхиальная астма, муковисцидоз, рецидивирующий бронхит и другие); • некоторые лекарственные препараты (холинолитики, седативные и снотворные средства, β-адреноблокаторы, нитраты); • курение, алкоголь; • скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; • герпетическая инфекция, грибковые поражения пищевода.

ГЭРБ был отмечен у 60% больных с атрезией пищевода [91], 85% случаев были связаны с преходящим расслаблением нижнего пищеводного сфинктера (НПС). У недоношенных новорожденных с БЛД преходящая релаксации НПС являются преобладающим механизмом, лежащим в основе ГЭР, а механизмы

клиренса пищевода полностью функциональны, что аналогично со здоровыми недоношенными новорожденными [9, 158].

1.3.2. Патогенез клинической манифестации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Механизм пищеводных проявлений ГЭРБ

Причиной изжоги является патологический заброс как кислого желудочного содержимого, так и дуоденального содержимого. «Вместе с тем, формирование ощущения изжоги может быть связано с нарушениями моторики пищевода и с повышенной чувствительностью его слизистой оболочки на фоне расстройств центральной и периферической иннервации» [212]. Гиперчувствительность пищевода может быть следствием изменений психического статуса (беспокойство, напряжение, депрессия и т.д.), на фоне которых больной болезненно переносит даже небольшой дискомфорт [4].

Механизм внепищеводных (респираторных) проявлений ГЭРБ

В настоящее время существуют три основных механизма внепищеводных (респираторных) проявлений ГЭРБ: (1) непрямой (теория рефлекса) - рефлекторный механизм, вызванный воздействием кислотного желудочного содержимого на окончании блуждающего нерва в слизистой оболочке пищевода (ваго-вагусный рефлекс); (2) прямой (теория рефлюкса) – поражение эпителий дыхательной системы из-за аспирации содержимого желудка; (3) изменения бронхиальной реактивности вследствие действия нейропептидов [65, 138, 185,197, 199].

Теория рефлекса. Известно, что пищевод и бронхиальное дерево имеют общее происхождение из первичной пищеварительной трубки и единую иннервацию веточками n. vagus. Считается, что бронхоспазм происходит в ответ на раздражение рецепторов, расположенных в пищеводе вследствие снижения pH и расширения его просвета. U. Lodi (1997) продемонстрировал некоторую гиперреактивность блуждающего нерва у пациентов с астмой и ГЭР [133]. При

экспериментальном исследовании введение кислоты в пищевод у собак оказалось причиной увеличения реактивности бронхов, которое можно было купировать ваготомией [138, 228].

*Теория рефлюкса***.** В экспериментах было показано, что человеческий желудочный сок при разведении от 1/100 до 1/1000 (с pH 7,4) может вызвать гибель почти 100% эпителиальных клеток человеческих легких, а диализ и фильтрация желудочного сока снижают уровень гибели клеток [163]. Последствия аспирации определяются природой и объемом аспирационного материала, длительностью и ответами организма. Макроаспирация вызывает химическое повреждение дыхательных путей и паренхимы легких гастродуоденальным содержимым, которое включает кислоту, пепсин и желчные кислоты. После этого первоначального повреждения вовлекается воспалительный процесс, в ходе чего высвобождаются различные медиаторы [139]. При массивной желудочной аспирации возникает острое легочное (диффузное альвеолярное) повреждение с прогрессирующей гипоксемией (острый респираторный дистресс-синдром, синдром Мендельсона). Напротив, рецидивирующая микроаспирация желудочного содержимого во время сна приводят к хроническим и менее тяжелым формам повреждения легких, таким как диффузный аспирационный бронхиолит или хроническая экзогенная липоидная пневмония [109].

Нейропептиды. Повреждение слизистой оболочки пищевода активирует сенсорные волокна, ведущие к центральной нервной системе, но также может активировать обратный эфферентный путь проводимости. Такой импульс может вызывать высвобождение нейропептидов из периферических сенсорных нервных окончаний. Многочисленные нейропептиды распределены внутри вегетативной нервной системы на тех же участках, что и классические нейротрансмиттеры [133]. Нейропептиды производятся также вне нервной системы. Они играют разные и противоположные роли в дыхательных путях - некоторые из них

вызывают сокращение, а другие - расслабление мускулатуры бронхов. Они также регулируют сосудистый тонус и проницаемость, а также активность клеток иммунной системы. Самым известным нейропептидом, участвующим в этом процессе, является вещество Р, которое уменьшает тонус и повышает проницаемость кровеносных сосудов, модулирует активность иммунокомпетентных клеток, увеличивает тонус гладкой мускулатуры бронхов, стимулирует высвобождение медиаторов тучных клеток, гистамина, лейкотриенов и хемотаксических факторов, усиливает экспрессию пролиферации Т-лимфоцитов и рецепторов цитокинов – интерлейкинов (IL) 1, IL 2, IL 6, а также воспалительных медиаторов. В результате реактивность гладких мышц бронхов повышается [133, 228].

1.3.3. Механизм повреждения слизистой оболочки различными компонентами рефлюктата

Во многих исследованиях основное внимание уделялось кислому рефлюксу; однако кислота является лишь одним из многих факторов, которые могут вызвать повреждение дыхательной системы. Расхождение между высокой частотой ГЭРБ у пациентов с астмой и результатами неэффективной антирефлюксной терапии у этих пациентов свидетельствует о том, что ГЭРБ может вызвать повреждение другими нежели кислота компонентами, такими как пепсиноген, пепсин, соли желчных кислот [175].

«ГЭРБ связана с забросом желудочного содержимого в пищевод, однако желудочно-пищеводному рефлюксу может предшествовать дуоденогастральный рефлюкс (ДГР). В этом случае патогенетическое значение имеет повреждающее действие панкреатических ферментов (трипсин) и желчных кислот на слизистую оболочку пищевода, которое приводит к разрушению муцинового барьера. Кроме того, желчные кислоты повреждают мембраны клеток эпителия, вследствие чего клетки становятся более чувствительными к воздействию соляной кислоты и пепсина» [69]. Считается, что присутствие содержимого 12-

перстной кишки в рефлюктате может усугубить течение ГЭРБ, в конечном итоге приводя к развитию пищевода Барретта [106]. Теоретически, ГЭР может быть усилен двумя способами при наличии ДГР: увеличение объема желудочного сока и добавление новых компонентов, включающих ферменты поджелудочной железы и желчь [37, 106, 144]. Экспериментальные исследования на животных показали, что повреждение ткани гортани может быть инициировано содержимым желудка или двенадцатиперстной кишки (пепсиноген, трипсин, ферменты поджелудочной железы и желчные кислоты/соли) даже, если pH не является кислым [42]. Таким образом, некислый рефлюкс может вызывать изменения тканей и симптомы, которые нельзя скорректировать ингибиторами протонной помпы (ИПП). Это положение подтверждается заметным улучшением легочных симптомов, связанных с ГЭРБ, после оперативного лечения [108, 200].

Компоненты рефлюктата имеют различное повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода.

Кислота (pH<4,0) в большинстве случаев рефлюкса вызывает повреждения при достаточной длительности пребывания в пищеводе [163].

Было доказано, что *желчные кислоты* вызывают повреждение слизистой оболочки во многих экспериментальных моделях ГЭРБ, однако при интерпретации этих результатов необходимо проявлять большую осторожность, поскольку концентрации и форма используемых желчных кислот не всегда отражают ситуацию in vivo. По данным J.P. Pearson и S. Parikh (2011), концентрация свободной желчной кислоты - литохолата выше 10 ммоль/л вызывают значительную гибель клеток первичных бронхиальных эпителиальных клеток в экспериментальной модели ГЭРБ кролика [163].

Пепсин является кислой протеазой, он может повредить внежелудочные ткани при pH <6,0 и не будет необратимо ингибироваться при pH 7,5 или выше. Таким образом, пепсин, присутствующий в рефлюктате, может связываться со слизистой оболочкой, оставаясь нативным, но неактивный пепсин после

нейтрализации рефлюктата может быть реактивирован последующим событием рефлюкса с pH<6,0 или прохождением через слизистую оболочку кислотного напитка с pH 2,5-2,8. Данные исследований свидетельствуют о том, что пепсин может отвечать за ларингеальные симптомы и поражения, связанные с некислым рефлюксом, и объяснить, почему многие пациенты имеют рефрактерные симптомы к максимальной антацидной терапии [71]. Пепсин может индуцировать продукцию и высвобождение медиаторов воспаления, активацию рецепторов в подфарингеальных тканях в некислых условиях. Показано, что пепсин может быть связан с воспалением эпителия гортани в течение некислого ГЭР у пациентов, получавших высокодозную терапию ИПП [181]. Пепсин может проникать в эпителиальные клетки путем эндоцитоза и вызывать повреждение комплексов Гольджи и митохондрий, а также нарушать экспрессию генов, которые участвуют в клеточной токсичности. Необратимое торможение пептической активности, по-видимому, предотвращает по крайней мере некоторые из этих изменений. Пепсин может даже привести к повреждению ткани при pH 7 после реактивации в эпителиальной клетке [114, 175].

Панкреатические протеолитические ферменты. Трипсин может функционировать в диапазоне pH от 6 до 10 с оптимальной величиной pH около 8. Если трипсин проходит через желудок при pH≥4,0 или быстро, при низких значениях pH≤2, то сохраняет активность и может повреждать слизистую оболочку пищевода и дыхательных путей [163].

Бактерии/бактериальные продукты. Увеличение использования ИПП для лечения ГЭРБ, а также повышение pH желудка при некислом рефлюксе может привести к увеличению частоты избыточного бактериального роста в желудке [34]. Кроме того, событие ГЭР может привести к созданию бактериальных колоний за пределами желудка, особенно в дыхательных путях, включая легкие. Как и в случае терапии ИПП, pH желудка будет достаточно высоким, чтобы вызвать некоторый бактериальный рост в желудке. Кроме бактерий в желудке и

вне его определяются бактериальные продукты, такие как эндотоксины в результате разрушений бактерии [71].

Характер микробиома легкого. Хотя ранее легкие считались стерильными, исследования с использованием независящих от культуры методов продемонстрировали разнообразную популяцию бактерий в легких у здоровых людей [110, 152]. Попадание оральных микробов в легкие, вероятно, нарушает существующие микробиомы легких, которые могут быть модифицированы респираторными заболеваниями и иммунным ответом организма. По данным исследований P. Marik (2011), колонизация ротоглотки патологическими микробами встречается у пожилых людей, особенно с сопутствующими заболеваниями [139] вследствие понижения саливации и низкой гигиены полости рта [193]. Ослабленные кашлевой рефлекс и иммунная защита являются дополнительными факторами, способствующими развитию пневмонии и аспирации патологических микробов [109]. Очевидно, такие условия могут быть характерны не только пожилым, но и детям, особенно маленьким [19].

В слизистой оболочке пищевода имеются рецепторы, чувствительные к кислоте, температуре и объему [219]. Важно отметить, что, хотя терапия ИПП повышает pH и уменьшает объем желудочного сока, pH рефлюктата на фоне данной терапии будет в основном между 5 и 7, являясь слабокислым [147]. ИПП не оказывает прямого влияния на секрецию пепсина, и это не может предотвратить рефлюкс [206]. Поэтому на фоне лечения ИПП желудочный сок все еще будет содержать другие повреждающие компоненты [71]. По данным недавних исследований, наличие большого объема и длительность воздействия рефлюктата, по-видимому, играет важную роль в индуцировании кашля, тогда как кислотность рефлюкса представляется менее значимой. Это помогает объяснить наблюдения, согласно которым у большинства пациентов с хроническим кашлем антисекреторное лечение, как правило, было неэффективно [104]. M.S. Shin (2015) подчеркивает роль некислого рефлюкса и его

проксимального распространения в патогенезе связанных с ГЭРБ хрипов у младенцев. В целом 45-90% эпизодов рефлюкса у младенцев являются некислыми из-за буферного эффекта частых кормлений грудным молоком [194, 219]. Поскольку новорожденные и грудные младенцы питаются часто, почти каждые 2-3 часа, рефлюктат у них содержит пищу, молоко или смесь, а не желудочную кислоту [173]. Механизмом, посредством которого некислый рефлюкс способен индуцировать повреждение легких, может быть наличие в рефлюктате содержимого, отличного от кислотоподобного пепсина [41, 201]. Как кислый, так и некислый ГЭР, могут предшествовать кашлю у детей с необъяснимым кашлем [56, 219]. Дискуссионным представляется вопрос о том, вызывает рефлюкс кашель или кашель рефлюкс [15, 39].

По данным мировой и российской литературы, нарушение целостности цитоскелета является основным механизмом повреждающего действия кислого рефлюкса, в то время как воздействие щелочного рефлюкса характеризуется повышением проницаемости клеточной мембраны, влиянием на процессы клеточной пролиферации и дифференцировки, апоптоза [30, 79, 145].

1.4. Клиническая картина гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

В 2006 г. в Монреале 40 экспертов из 18 стран определили, что существует типичный рефлюксный синдром, включающий изжогу, отрыжку, боль в эпигастрии, и экстраэзофагеальные (бронхолегочные, орофарингеальные, отоларингеальные, кардиальные) синдромы [217].

Известно, что симптомы ГЭРБ широко варьируют в зависимости от возраста детей и неспецифичны. Как следствие, доказать, что рефлюкс вызывает один или несколько симптомов, часто затруднительно [140, 221]. У взрослых и детей старшего возраста ГЭР становится ГЭРБ, когда пациент сам оценивает симптомы как причиняющие беспокойство. У детей младшего возраста и

младенцев в большинстве случаев симптомы как причиняющие беспокойство или нет интерпретируют родители. С целью уменьшения риска неправильного толкования было предложено, что медицинский работник должен подтвердить, что симптомы рефлюкса являются причиной дискомфорта и стресса для младенца или маленького ребенка [219]. Симптомы младенческого ГЭРБ варьируют в широких пределах и могут включать чрезмерный плач, повторное выгибание (синдром Сандифера), регургитацию и раздражительность. Однако многие из этих симптомов встречаются у всех детей с ГЭРБ или без них, что делает окончательный диагноз сложным вследствие их неспецифичности [26, 96, 217, 226].

Плохая прибавка веса является важным симптомом, который требует клинической настороженности.

У детей грудного возраста плач, раздражительность, нарушение сна, кишечные колики, а также синдром Сандифера считаются эквивалентами изжоги [23, 26, 150]. Раздражительность может сопровождать срыгивание и рвоту; однако при отсутствии срыгиваний раздражительность или беспокойство не являются показанием для обследования или лечения ГЭРБ [221]. Продолжительность плача не связана с тяжестью кислого рефлюкса [101]. По данным мета-анализа D. Gieruszczak-Bialek (2015) пришел к выводу, что ИПП не уменьшают плач и поведенческие расстройства у младенцев [93]. Многие факторы, такие как кишечные колики, запоры, аллергия на белок коровьего молока и неврологические расстройства, могут вызвать раздражительность у детей, в том числе ГЭР. Существует умеренная индивидуальная изменчивость данных симптомов, и некоторые здоровые младенцы могут плакать до 6 часов в день [165].

У взрослых *изжога* является основным клиническим признаком ГЭРБ. Однако у детей этот симптом не только не является ведущей жалобой ГЭР, но и часто вообще отсутствует. Кроме того, многие дети, особенно младшего и

дошкольного возраста, не всегда могут точно охарактеризовать ее. Существует явная нехватка корреляции между серьезностью симптомов и гистологической картиной пищевода у маленьких детей и подростков [165]. Это может быть связано с тем, что чем более тяжелым является эзофагит, тем больше нервных окончаний повреждаются, маскируя истинную картину заболевания [219]. Хорошо известно, что пациенты с пищеводом Барретта не страдают серьезными симптомами, у одной трети таких больных нет клинических проявлений [86, 219]. Соответственно, у детей этот симптом не является базовым клиническим критерием ГЭР.

Регургитацией называется непроизвольный сброс желудочного содержимого через пищевод, а затем и в полость рта. Симптом «*мокрого пятна*» проявляются появлением белосоватого пятна на подушке после сна, вследствие эзофагослюнного рефлекса. Физиологическая гиперсаливация может вызвать кашель у детей в возрасте от 3 до 5 месяцев [19]. В отличие от этого, у детей школьного возраста этот симптом почти ясно показывает серьезные моторные расстройства области эзофагогастрального перехода.

Отрыжка воздухом, кислым, горьким. Отрыжка воздухом после еды или питья газированных напитков считается физиологическим явлением. Отрыжка кислым часто идентифицируется пациентами как изжога. Отрыжка горьким чаще является проявлением ДГР, чем ГЭР [2].

Периодическая *боль за грудиной* и *одинофагия*, вызванные раздражением болевых рецепторов пищевода рефлюктатом, редко встречаются у детей [2].

Нарушение моторной функции пищевода вызывает *дисфагию*, являясь типичным симптомом эозинофильного эзофагита [17]. Возникновение дисфагии после употребления любой пищи более характерно для эзофагита, после употребления жидкой пищи - для функциональных расстройств, а после приема твердой пищи – для тяжелой органической патологии (стеноз, опухоль). Даже у

здоровых людей кратковременная дисфагия может возникнуть при торопливой еде, еде всухомятку, эмоциях и др.

У некоторых пациентов могут отсутствовать какие-либо клинические проявления ГЭРБ, которая диагностированы с помощью инструментальных методов. Напротив, многие пациенты с выраженными клиническими симптомами ГЭРБ могут иметь эндоскопически негативный вариант [2].

Кислый рефлюкс часто сопровождается изжогой, регургитацией кислым, а некислый рефлюкс – нетипичными проявлениями ГЭРБ (кашель, бронхоспазм, ухудшающийся после еды) [37, 188]. Неэрозивная форма ГЭРБ, вероятно, является наиболее частой [219].

Кашель является распространенным симптомом у детей; здоровый ребенок кашляет до 11 раз в сутки [154]. Патологический кашель может быть обусловлен рядом различных состояний. Хронический кашель определяется как кашель, продолжающийся больше, чем 8 недель для сухого кашля, или больше, чем 4 недель для влажного кашля [192]. ГЭРБ занимает второе место в структуре причины хронического кашля у взрослых. Респираторные проявления ГЭРБ, в частности хронический кашель, также встречаются с повышенной частотой у детей [77]. Когда уже исключены легочные и оториноларингологические (ЛОР) причины, ГЭР следует рассматривать как этиологический фактор [104]. Изменения градиента давления между брюшной и грудной полостями во время кашля могут также привести к порочному кругу кашля и рефлюкса. Согласно результатам проведенных исследований, общая частота кислых рефлюксов, связанных с кашлем, колеблется от 15% до 66%, тогда как некислые рефлюксы определяются с частотой с 34% до 84% [56, 179, 234]. Почти 90% эпизодов кашля у детей не соответствовали событию рефлюкса, зарегистрированному с помощью pH-метрии [60]. Слабокислый и щелочной рефлюксы были предложены как возможные причины кашля [66]. Как и в случае других экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ, от 40% до 75% пациентов с хроническим кашлем, связанным

с рефлюксом, не имеют признаков или симптомов изжоги, или регургитации, но могут иметь симптомы поражения гортани [107, 157].

1.5. Коморбидность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с респираторными и некоторыми другими заболеваниями

По данным исследований 1980-х гг., кратковременная pH-метрия (в течении 2-3 часов) позволила выявить ГЭР у 47-100% (в среднем у 76%) детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями [61, 78, 187], в то время длительная pH-метрия выявила рефлюкс у 92-94% обследованных детей с данными заболеваниями [115]. По данным M. Copova с соавт. (1991), ГЭР был обнаружен у 53 из 106 обследованных детей с РиХРЗ (рецидивирующий ларингит, рецидивирующий бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит, рецидивирующая пневмония, бронхоэктазия, деформирующий бронхит, бронхиальная астма), то есть в 50% случаев [64]. Согласно данным В.Ф. Приворотского с соавт. (2004) «у 65% детей с БА, у 88% детей с муковисцидозом (МВ) и 50% детей с рецидивирующим бронхитом был выявлен ГЭР различной степени выраженности» [24].

У детей в возрасте старше 1 года с респираторными симптомами, связанными с ГЭРБ, было выявлено значительно большее количество щелочных рефлюксов, чем у детей ГЭРБ с симптомами со стороны пищеварительного тракта. Это подтверждает гипотезу о том, что респираторные симптомы менее связаны с кислотностью, чем пищеводные симптомы [234]. По данным P.H. Benhamou с соавт. (1995), у детей с РиХРЗ, бессимптомная ГЭРБ составляет от 46 до 63% [53].

Бронхиальная астма. Клинические признаки подозрения на астму, связанную с ГЭР включают в себя следующие: поздний дебют астмы (в период полового созревания); отсутствие семейной истории астмы; диагностика ГЭРБ предшествует наступлению или постановке диагноза астмы; астма ухудшается

при еде, физических упражнениях или в положении лежа на спине; ночные респираторные симптомы; теофиллин или β2-агонисты не влияют или ухудшают течение астмы; трудно контролируемая астма, требующая системных кортикостероидов; отсутствие аллергического компонента (неаллергическая БА) [157].

Астма может приводить к рефлюксу, а рефлюкс может обострять астму или вызывать астматические симптомы. Эти два состояния могут сосуществовать, при этом рефлюкс часто недооценивается [12, 70]. Сообщается о варьирующей в широких пределах распространенности ГЭРБ у детей с астмой (от 19,6% до 80,0%) [98, 119, 122, 225]. На различия в значительной степени влияют диагностические критерии ГЭРБ, тяжесть астмы и дизайн исследования (проспективные или ретроспективные) [66]. По данным систематического обзора H.Saber с соавт. (2002), включавшего 28 исследований, средняя распространенность симптомов ГЭРБ, наблюдаемых у пациентов с астмой, составила 59,2%, и только 38,1% больных контрольной группы имели эти симптомы [175, 215]. От 1/3 до 1/2 пациентов с БА с ГЭРБ не имеют пищеводных симптомов [118]. В другом исследовании типичные симптомы ГЭРБ, такие как изжога, присутствовали только у 16% пациентов с внепищеводными осложнениями [122].

Аспирационный бронхит. Аспирационный бронхит входит в группу рецидивирующих бронхитов [31]. Диагностика астмоподобных болезней была основана на изучении рецидивирующих кашля и свистящих хрипов, дыхания с удлиненным выдохом. Данные симптомы продемонстрировали клиническую обратимость на фоне терапии коротко действующим β2-агонистом (КДБА). Отсутствие атопии было подтверждено нормальными значениями общего и специфического IgE у детей в возрасте до 5 лет и отрицательными кожными тестами в возрасте старше 5 лет. Согласно данным исследования H. Yuksel с соавт. (2006), симптомы, включавшие рвоту, свистящее дыхание,

рецидивирующую инфекцию нижних дыхательных путей, хронический кашель встречались у 4%, 88%, 16% и 32% из 25 пациентов соответственно. Автор заключил, что ГЭРБ значительно чаще встречается у детей без атопии с астмоподобной болезнью дыхательных путей, по сравнению с контролем, и клиническое улучшение было значимо после антисекреторной терапии [233]. В российской литературе это соответствует рецидивирующему обструктивному бронхиту [32, 38]. Бессимптомный ГЭР распространен у младенцев с персистирующими свистящими хрипами. Кроме того, дети с ГЭР менее склонны реагировать на бронходилатационную терапию [191]. Бронхолегочной патологией, сочетающейся с микроаспирацией в неонатальном периоде, являются аспирационные пневмонии, бронхиальная обструкция, возможно нарушение ритма дыхания и развитие апноэ [9, 45, 155]. У младенцев со свистящими хрипами ГЭРБ был в 60,5% случаев; 60,9% из них не имели типичных симптомов [41].

Облитерирующий бронхиолит (ОблБ**).** По данным B.J. King с соавт. (2009), относительный риск патологического некислого рефлюкса в развитии посттрансплантационного ОблБ у взрослых составляет 2,8 (p=0,043) [120]. По данным обзора A.G.N. Robertson с соавт. (2010), ОблБ является основной причиной заболеваемости и смертности после трансплантации легких. Антирефлюксная операция улучшила функцию легких и выживание у взрослых пациентов. В обзор было включено только одно исследование C. Benden (2005) детей о ОблБ. После пересадки легких у 5 пациентов, фундопликация была проведена на 104-202 день посттрансплантационного периода, однако функция внешнего дыхания (ФВД) не улучшилось [168].

Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией. Спорадические случаи ОБОП были отмечены как вторичные по отношению к латентной аспирации, связанной с ГЭР [82], но редко упоминаются как заболевание, связанное с ГЭРБ [73, 128]. По данным D. Sadoun с соавт. (1988)

[176] в серии из пяти пациентов с доказанным биопсией рефрактерным ОБОП, легочное заболевание разрешилось именно после антирефлюксной терапии [151]. Однако все эти наблюдения проводились у взрослых пациентов.

J.R. Liu с соавт. (2015) впервые сообщили об исследовании у детей, которое описывает 2 больных с ОБОП и ГЭРБ. У одного пациента был синдром верхней брыжеечной артерии и инфицированность Helicobacter pylori, а у другого – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки с рефлюкс-эзофагитом. ОБОП была диагностирована с помощью биопсии легкого. Респираторные симптомы возникали одновременно или после желудочно-кишечных симптомов. Суточная pH-метрия подтвердила ГЭРБ у этих пациентов. Никаких других причин ОБОП не наблюдалось. Оба пациента были вылечены антирефлюксной терапией и ГКС [132].

Бронхоэктазы. Аспирация была идентифицирована как причина у 4-18% пациентов, чаще детей, с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом [130, 146, 161, 219]. Согласно данным A.L. Lee с соавт. (2014), ГЭРБ диагностировались у 42% пациентов с бронхоэктазами на основе двухканального 24-часового pH-мониторинга [129]. Распространенность проксимального кислотного рефлюкса у больных ГЭРБ составляла 18% [123].

Хронический фарингит, хронический ларингит. До 60% пациентов с хроническим ларингитом имеют аномальное проксимальное и/или дистальное воздействие кислоты на пищевод [89]. По данным J.E. Richter (1997), ГЭРБ вызывает до 80% случаев хронической охриплости и 50% случаев ощущения «кома в горле» [166]. 10% пациентов, обращающихся в ЛОР - клинику с хриплым голосом и ларингитом, имеют симптомы, связанные с ГЭРБ, а по результатам 24-часовой pH-метрии у 55% таких пациентов проявляется рефлюкс [121, 122].

Бронхолегочная дисплазия. «Как показало катамнестическое наблюдение на протяжении 3 лет, у детей с микроаспирацией желудочного содержимого такие исходы БЛД как бронхиальная астма, рецидивирующий

бронхит, хронический бронхит, локальный пневмофиброз имели место в 27,8%, 31,3%, 13,9%, 48,7% случаев соответственно, клиническое выздоровление отмечено у 0,9% пациентов. В группе сравнения распределение исходов БЛД было обратным и у основного количества пациентов (55,2 %) к концу 3 года жизни было отмечено клиническое выздоровление; бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, локальный пневмофиброз встречались в достоверно ($p<0,005$) меньшем проценте случаев - 17,2%, 24,1%, 10,3% соответственно, ни один из пациентов не имел хронического бронхита» [9].

Муковисцидоз. Распространенность кислого рефлюкса больных с МВ варьирует в пределах 58-86% [57, 136]. У молодых взрослых с МВ наблюдается высокая распространенность кислого рефлюкса, вплоть до развития респираторных симптомов, которые трудно дифференцировать от симптомов МВ [57]. По данным N.B. Robinson с соавт. (2014) ГЭРБ чаще встречается у пациентов с МВ (90%), чем у населения в целом, а также чаще, чем у пациентов с другими хроническими заболеваниями легких (54%) [169]. По данным регистра фонда кистозного фиброза США (2012), 30,5% пациентов с МВ сообщили о рефлюксах, а 71,4% детей и 62,8% взрослых принимали препараты, подавляющие кислотообразование в желудке, причем 58,6% и 54,7% данных детей и взрослых получали ИПП соответственно. Сообщалось, что частота ГЭРБ, диагностированной с помощью pH-метрии или КИМ, составила 19-100% у младенцев и детей, и 42-91% у взрослых с МВ [169]. Кислый рефлюкс был более распространен, чем некислый рефлюкс, у пациентов с МВ [229]. У детей с МВ и ГЭРБ раньше развивалась и была более высокой заболеваемость инфекцией, вызванной Pseudomonas aeruginosa [160, 219].

Дети с неврологическими нарушениями. У детей с неврологическими нарушениями существует множество факторов риска тяжелого ГЭРБ: спастичность или гипотония, положение на спине, запор и др. Диагностика ГЭРБ у этих детей часто затруднена из-за их основного заболевания. Вопрос о том,

имеет ли эта группа пациентов более тяжелую ГЭРБ или имеет менее эффективные защитные механизмы, более серьезные симптомы из-за неспособности выражать и/или распознавать симптомы при более раннем курсе терапии, остается открытым для обсуждения. Ответ на лечение, как медикаментозное, так и хирургическое у данных пациентов хуже, чем у ребенка без неврологических расстройств [219].

Дети с атрезией пищевода. По данным F. Gauthier с соавт. (1980), ГЭР распространен у 60% детей, родившихся с атрезией пищевода [91]. Предлагается регулярное наблюдение с эндоскопией и pH-метрией у пациентов с атрезией пищевода [164]. ГЭРБ у этих детей часто не поддается консервативному лечению, требует хирургического лечения. Однако высокая частота рецидива ГЭРБ требуют тщательного контроля во всех случаях и повторной операции или других мер, когда это необходимо [211, 219].

1.6. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

1.6.1. Клиническая диагностика

В отличие от взрослых, клиническая диагностика ГЭРБ обычно затруднена у детей. Во-первых, типичные пищеводные проявления ГЭРБ (изжога) в детском возрасте, особенно у маленьких детей, почти невозможно идентифицировать. Во-вторых, во многих исследованиях была обнаружена немалая часть детей с бессимптомной ГЭРБ, затрудняющий диагностический подход. В-третьих, на самом деле типичные проявления ГЭРБ не являются патогномоничными, и могут быть обнаружены при многих других заболеваниях. Для дифференциальной диагностики, помимо изучения анамнеза, клинического обследования необходимо провести некоторые инструментальные исследования, включая УЗИ, рентгеноскопию брюшной полости с контрастом, ЭГДС, компьютерную томографию (КТ) грудной клетки. Спектр заболеваний, сопровождающихся рвотой, с которыми необходимо дифференцировать ГЭРБ, очень широк (табл.1.2)

Таблица 1.2.

Дифференциальная диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (по R. Rosen с соавт., 2018, [174])

Группа заболеваний	Заболевания
Желудочно-кишечная непроходимость	Пилоростеноз, мальротация с заворотом кишки, кишечная инвагинация, болезнь Гиршпрунга, мембрана антрального отдела или 12-перстной кишки, инородное тело, ущемленная грыжа, синдром верхней брыжеечной артерии
Другие желудочно-кишечные расстройства	Ахалазия, гастропарез, гастроэнтерит, язвенная болезнь, эозинофильный эзофагит, пищевая аллергия, воспалительное заболевание кишечника, панкреатит, аппендицит
Неврологические заболевания	Гидроцефалия, субдуральная гематома, внутричерепное кровоизлияние, внутричерепное образование
Инфекционные заболевания	Сепсис, менингит, инфекция мочевых путей, инфекция верхних и нижних дыхательных путей, отит, гепатит
Метаболические /эндокринные заболевания	Галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, дефекты цикла мочевины, нарушения окисления жирных кислот, метаболический ацидоз, врожденная гиперплазия коры надпочечников, острая надпочечниковая недостаточность
Отравления	Отравление свинцом, другие токсины
Заболевания сердца	Сердечная недостаточность, сосудистое кольцо, вегетативная дисфункция
Заболевания почек	Обструктивная уропатия, почечная недостаточность
Другие заболевания	Фальсифицирование болезни у детей, безнадзорность детей, насилие над ребенком, самоиндуцированная рвота, синдром циклической рвоты, синдром срыгивания

1.6.2. Эзофагогастродуоденоскопия

Раньше ЭГДС была основным методом, используемый в диагностике ГЭРБ, при этом, если результат положительный, делался вывод о наличии заболевания ГЭРБ, однако отрицательный результат не исключал ГЭРБ. По рекомендации Союза педиатров России (2015) ЭГДС используется для оценки состояния слизистой оболочки пищевода, степени моторных расстройств в

области эзофагогастрального перехода [2], диагностики инородных тел, некоторых врожденных аномалий развития и опухолевых заболеваний пищевода. Биопсия пищевода рекомендуется для диагностики пищевода Барретта, эозинофильного эзофагита, что повышает диагностическую ценность эндоскопии [17]. Эрозивный эзофагит был диагностирован у 15-71% пациентов среди обследованных в разных исследованиях [174]. В соответствии с международными согласительными документами по ГЭРБ в настоящее время у пациентов с пищеводными проявлениями ГЭРБ, по данным ЭГДС, КИМ/ pH-метрия предлагается разделять эрозивную рефлюксную болезнь, НЭРБ, гиперчувствительность пищевода и функциональную изжогу (табл.1.3).

Таблица 1.3.

Разные понятия гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с пищеводными проявлениями (изжога) (по Е.В. Ших, 2019, [40])

Понятие	Эзофагит по данным ЭГДС	КИМ/ pH-метрия	
		Патологический ГЭР	SI/SAP
Эрозивная рефлюксная болезнь	+	+/-	+/-
Неэрозивная рефлюксная болезнь	-	+	+/-
Гиперчувствительность пищевода	-	-	+
Функциональная изжога	-	-	-

Примечания: ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс КИМ - внутрипищеводная комбинированная импедансо-pH-метрия, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия, SAP - индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюкса, SI – симптом-индекс.

1.6.3. Рентгеноскопия пищевода с контрастированием

Рентгеноскопия пищевода с контрастированием (РПК) используется для исключения анатомических аномалий; оценки состояний, которые могут имитировать или предрасполагать к ГЭРБ, таких как ГПОД, мальротация, пилоростеноз, сужение пищевода, ахалазия, стриктура пищевода, внешнее сдавление пищевода и др.; оценки состояния ЖКТ у детей после фундопликации с персистирующей типичной или атипичной рефлюксной симптоматикой,

дисфагией или болью [186, 224]. Для пациентов с экстраэзофагеальными симптомами РПК проводится с целью исключения трахеопищеводного свища или застоя в пищеводе, угрожающих аспирацией. С помощью РПК возможно диагностировать разные степени недостаточности кардии и диафрагмальную грыжу [4].

1.6.4. Пробное лечение ингибитором протонной помпы

Диагноз ГЭРБ подтверждается, если пробное лечение ИПП в течение 4-8 недель у детей старше 1 года с типичной клиникой ГЭРБ дает хорошие результаты [51]. Оценка эффективности ИПП в отношении улучшения симптомов ГЭРБ у детей с эзофагитом и без него показала, что наибольшее симптоматическое улучшение происходит в первые 2-4 недели приема ИПП. Это указывает на то, что данная продолжительность может быть достаточной в качестве диагностического теста для ГЭРБ у таких пациентов [49, 80, 97]. Однако нет данных, подтверждающих эффективность использования ИПП в диагностике экстраэзофагеальных симптомов [127]. Кроме того, у долгосрочного применения ИПП в детском возрасте существуют риски, включая желудочно-кишечные и респираторные инфекции и другие осложнения [50, 67]. Таким образом, пробное лечение ИПП может использоваться у детей в возрасте старше 1 года с типичной клиникой ГЭРБ, но не рекомендовано до 1 года и/или с экстраэзофагеальными проявлениями.

1.6.5. Суточная pH-метрия

В течение многих лет, по мнению ряда исследователей, «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ считалась 24-часовая pH-метрия, используя критерий ДиМейстера [4]. У детей с помощью суточного pH-мониторинга щелочной рефлюкс определяется относительно редко, нет нормативных стандартов, но сам факт присутствия содержимого двенадцатиперстной кишки в пищеводе является патологическим проявлением [2].

Однако нередко встречаются больные с изжогой и даже рефлюкс-эзофагитом, у которых показатели pH-мониторинга находятся в пределах нормальных значений. Так, при обследовании 250 больных ГЭРБ, патологический ГЭР был выявлен лишь у 60,3% пациентов с рефлюкс-эзофагитом, диагностированным на основании ЭГДС. Это можно связать с патогенетической ролью ГЭР с pH>4, не выявляемого при pH-мониторинге. В данном исследовании с помощью pH-метрии патологический ГЭР был определен у 63% больных с эндоскопически негативной ГЭРБ. В данном случае речь может идти о начальном этапе ГЭРБ, когда еще не сформировался эзофагит или НЭРБ [213]. Следовательно, верификация патологического ГЭР или связи ГЭР и симптомов по данным pH-мониторинга является диагностическим критерием ГЭРБ, но отсутствие этих данных не позволяет исключить данное заболевание.

1.6.6. Комбинированный импеданс-pH-мониторинг

КИМ, в отличие от pH-метрии, позволяет регистрировать рефлюксы на основании изменений электрического сопротивления в просвете пищевода независимо от кислотности рефлюктата. В настоящее время КИМ считается наиболее точным методом в диагностике ГЭРБ, в частности у маленьких детей, даже у недоношенных [75]. КИМ идентифицирует физическую характеристику рефлюкса (газ, жидкость), различает рефлюкс и глоток, определяет клиренс попавшего в пищевод рефлюктата. По данным R. Tutuian с соавт. (2005), С.В. Бельмер с соавт. (2013), КИМ позволяет выявить 96% всех рефлюксов, определенных с помощью остальных методов, а pH-мониторинг только 76% [4, 213].

Вместе с тем, у пациентов с нарушениями моторики пищевода или выраженным эзофагитом КИМ, включая как компьютерный, так и ручной анализ,

может недооценивать количество эпизодов рефлюкса в результате низких значений базового сопротивления. В то время как низкий базовый уровень импеданса может предупредить врача о наличии эзофагита, он не предотвращает необходимость проведения эндоскопии [99, 198]. По данным A. Abdallah с соавт. (2017), у новорожденных в 60,5% случаев имели место аномальные значения КИМ, но только 7,9% пациентов данного возраста имели аномальные показатели pH-мониторинга [41]. По данным Г.В. Бородиной с соавт. (2015), у детей с ожирением выявлено увеличение общего эпизода рефлюкса, кислого рефлюкса, индекса рефлюкса, количества длительных рефлюксов, оценки по ДиМейстеру, которые достигают максимума у группы детей с эрозивной формой ГЭРБ [7].

Для диагностики симптомов, ассоциированных с ГЭР, существуют параметры: симптом-индекс (SI), индекс чувствительности к симптому (SSI), индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюкса (SAP). SI описывает долю симптомов, связанных с эпизодами рефлюкса, и считается положительным, если он составляет >50%. SSI описывает долю эпизодов рефлюкса, связанных с симптомами, и считается положительным, если он составляет >10%. SAP описывает вероятность того, что наблюдаемая связь между симптомами и рефлюксом не является случайной, считается положительным, если она >95%.

$$\text{SI} = \frac{\text{число симптомов, связанных с рефлюксом}}{\text{общее количество симптомов}}$$

$$\text{SSI} = \frac{\text{общее количество эпизодов рефлюкса, связанных с симптомами}}{\text{общее количество эпизодов рефлюкса}}$$

По данным исследования R.Rosen с соавт. (2014), проведенного у 20 детей, 94% всех эпизодов кашля были обнаружены при регистрации показателей внутрипищеводного давления, в то время как только 48% эпизодов кашля были зарегистрированы пациентами/родителями [170]. Хотя определение корреляции

симптомов с рефлюксными событиями является одним из основных показаний к проведению КИМ, пациенты/родители не сообщают о более чем 50% симптомов, что снижает информативность данного исследования. Кроме того, обсуждается соответствующий временной интервал, посредством которого можно установить, что симптом коррелирует с рефлюксом [159, 179].

Мы изучили 17 международных исследований ГЭРБ с использованием КИМ с целью определения связи между клиническими проявлениями рефлюкса и кислотностью рефлюктата (табл.1.4.). Исследования были проведены в период с 2006 по 2012 г. В 15 исследованиях пациентами являлись взрослые, в 3 исследованиях – дети. В 2 исследованиях участвовали только грудные и/или новорожденные дети. Наиболее информативным оказалось единственное исследование M.T. Hernani с соавт. (2012), в котором пациентами были дети от 3 до 16 лет.

Таблица 1.4

Исследования о связи между клиническими проявлениями ГЭРБ и кислотностью рефлюктата

№	Год	Автор, страна	Возраст пациента, медиана (max, min)	Число больных
1.	2005	D. Sifrim, Бельгия [195]	55 (43-81) лет	22
2.	2005	H. Mousa, США [153]	1 - 19 месяцев	25
3.	2006	A.J. Bredenoord, Нидерланды [59]	53 (27-65) лет	32
4.	2006	F. Zerbib, Франция [236]	52 ± 13 лет	150
5.	2007	A.M. Magista, Италия [135];	17 дней жизни (7-28)	6
6.	2007	K. Blondeau, Бельгия [55].	54 (22-81) лет	100
7.	2008	Gerrit J.M. Hemmink, Нидерланды [102]	46,5 (19,1-71,8) лет	30
8.	2008	A.Malhotra, США [137]	Нет данных	50
9.	2009	M. Frazzoni, Италия, [87]	18-70 лет	50
10.	2009	R. Salvador, США [178]	48 (18-73) лет	10
11.	2009	E. Savarino, Италия [183]	48 (18-77) лет	200

Окончание таблицы 1.4

№	Год	Автор, страна	Возраст пациента, медиана (max, min)	Число больных
12.	2009	E. Savarino, Италия [184] Подгруппа с эрозивным эзофагитом	48 (22-80) лет	58
		Подгруппа пациентов с НЭРБ	49 (20-78) лет	168
13.	2009	A.Agrawal, США [43]	40 (18–85) лет	70
14.	2011	E. Savarino, Италия [182]	48 (18-77) лет	219
15.	2012	M.T. Hernani, испанский [103]	7,5 (3-16) лет	49
16.	2012	J.R.Roberts, США [167]	нет данных	40
17.	2014	Xianghuai Xu, Китай [231]	45,9 ± 13,3 лет	87

Опыт использования КИМ у детей единичный, в частности у пациентов с респираторными заболеваниями. Необходим подробный анализ возможности и информативности данного метода у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями и ГЭРБ.

1.7. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

1.7.1. Общие принципы антирефлюксного лечения

Существуют три направления лечения ГЭРБ: 1) немедикаментозная терапия, 2) фармакотерапия (табл.1.5), 3) хирургическая коррекция кардиального сфинктера.

Единственным показанием для назначения ИПП детям в возрасте младше 1 года является эрозивный эзофагит [62, 174]. Консервативное антирефлюксное лечение эффективно в 90-95% случаев, однако в течение 6 месяцев после его отмены симптомы рецидивируют у 50% пациентов, через год - у 80-100% [5, 13].

Таблица 1.5

Рекомендации NASPGHAN и ESPGHAN (2018) по антирефлюксной терапии у детей [174]

Рекомендовано использование	Не рекомендовано
Немедикаментозная терапия	
• загуститель для лечения видимой регургитации / рвоты у младенцев с ГЭРБ; • изменение объема и частоты кормления в зависимости от возраста и массы тела - избегать перекармливания; • 2-4-недельное пробное использование глубоко-гидролизованной смеси на основе белков (или аминокислот) для младенцев, у которых подозревалась ГЭРБ при неэффективности немедикаментозного лечения; • подъем головы или позиция на левом боку	• позиционная терапия (подъем головы, латеральная возвышенная позиция) у младенцев во время сна; • массаж; • пребиотики, пробиотики или травы
Медикаментозная терапия	
• ИПП первая линия для лечения эрозивного эзофагита; • использование антагонисты Н2 рецепторов (H2RA) для лечения эрозивного эзофагита, связанного с рефлюксом, у детей грудного и раннего возраста, если ИПП не доступны или не показаны; • 4-8-недельный курс H2RA или ИПП для лечения типичных симптомов (изжога, загрудинная или эпигастральная боль) у детей с ГЭРБ; • H2RA или ИПП для лечения экстраэзофагеальных симптомов (например, кашель, хрипы, астма) у пациентов с типичными симптомами ГЭРБ и/или с ГЭРБ, подтвержденной инструментальными методами	• антациды/альгинаты для хронического лечения; • H2RA или ИПП для лечения плача, беспокойства, видимой регургитации у здоровых детей; • H2RA или ИПП пациентам с экстраэзофагеальными симптомами; • домперидон, метоклопрамид, прокинетики

Хирургическое вмешательство. Гастрофундопликация - единственный метод, который позволяет восстановить функцию нижнего пищеводного сфинктера, устраняя ГЭР и его последствия. Основным аргументом в пользу

антирефлюксной операции является ее влияние на причину ГЭР, в то время как консервативное лечение больше всего направлено на симптоматическое улучшение. После гастрофундопликации только 14% больных продолжали принимать препараты, снизилась постоянная необходимость в медицинском наблюдении, более 90% пациентов были удовлетворены полученными результатами [14].

Согласно рекомендациям NASPGHAN и ESPGHAN (2018) фундопликация может быть рассмотрена у младенцев и детей с ГЭРБ при следующих ситуациях: 1) угрожающие жизни осложнения ГЭРБ, например, кардиореспираторная недостаточность, при неэффективности оптимального медикаментозного лечения; 2) симптомы, рефрактерные к оптимальной терапии, после соответствующей оценки, проведенной для исключения других заболеваний; 3) сопутствующие хронические заболевания, например, неврологические нарушения или муковисцидоз со значительным риском осложнений, связанных с ГЭРБ; 4) необходимость хронической фармакотерапии для контроля симптомов ГЭРБ [174].

По данным систематического обзора, антирефлюксная хирургия у детей облегчает типичные симптомы ГЭРБ полностью в среднем в 86% случаев [142].

1.7.2. Эффективность антирефлюксного лечения у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями:

Данные об эффективности антирефлюксного лечения у детей с РиХРЗ противоречивы.

Cl. Hoyoux с соавт. наблюдали 54 детей с хроническими респираторными заболеваниями (ХРЗ) с проявлениями ночного кашля и рецидивирующей бронхиальной обструкцией. Для оценки эффективности антирефлюксной терапии на течение респираторной патологии использовали шкалу частоты симптомов. Частота ночного кашля и свистящих хрипов была оценена от 0 (нет) до 3 (часто) с максимумом 6 баллов для каждого пациента до и после

антирефлюксного лечения длительностью 6 месяцев. Средняя шкала активности ХРЗ составляла 4,4 и 1,3 баллов до и после антирефлюксной терапии соответственно (p <0,01). Большинство пациентов, у которых ГЭР отсутствовал, не улучшались на фоне антирефлюксной терапии [108]. По данным различных исследований фундопликация уменьшала выраженность пищеводных симптомов у более 85% пациентов, а внепищеводные (респираторные) симптомы редуцировались у 78-100 % пациентов [76, 77, 88, 121, 131, 141]. Исключение составили пациенты с БА, из которых лишь 60% терапия ГЭРБ помогла.

Большинство исследований не показали значительного улучшения хронического кашля после антисекреторной терапии [84, 175]. По данным мета-анализа A.B. Chang с соавт. (2011), включавшего 19 исследований, в том числе 13 у взрослых и 6 у детей, ИПП оказались неэффективны при кашле, связанном с ГЭРБ у маленьких детей, поэтому их не рекомендуется использовать, а у детей старшего возраста недостаточно данных, чтобы сделать какой-либо достоверный вывод [60, 66]. У пациентов с рефрактерным хроническим кашлем такие результаты КИМ как время проксимального рефлюкса больше 1% [121], SI 100%, позитивный SI для некислого рефлюкса, могут быть полезны при выборе пациентов для фундопликации [214].

По данным систематического обзора P.G. Gibson с соавт. (2003) [92], 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и методологии Cochrane, достоверное улучшение *астматических симптомов* не было обнаружено после антисекреторной терапии у пациентов с ГЭРБ и БА. У детей с неконтролируемой астмой и симптоматическим ГЭР омепразол не улучшал результаты лечения астмы [204]. У детей школьного возраста с плохо контролируемой астмой и бессимптомным ГЭР добавление лансопразола к антиастматической терапии в течение 24 недель не улучшало результаты, но было связано с увеличением нежелательных эффектов, независимо от положительной pH-метрии [66]. Согласно данным S.J. Sontag с соавт. (2003),

сравнивших эффекты фундопликации, ранитидина и плацебо на астматические проявления у пациентов с астмой с ГЭРБ, 74,9% пациентов показали улучшение астматических симптомов после операции, 9,1% - на фоне ранитидина, 4,2% - в контрольной группе [200].

По данным A.C.A. Tannuri с соавт. (2008) фундопликация оказалась эффективна у 62,2% детей с рецидивирующими легочными инфекциями и ГЭРБ [209]. 5 из 15 пациентов с рецидивирующими респираторными симптомами и ГЭРБ потребовали хирургического вмешательства, после которого респираторные проявления исчезли [61]. У детей с рецидивирующей аспирационной пневмонией эффективность фундопликации в отношении респираторных симптомов составила 91-96%, с апноэ - 88-92% [112, 203], с БЛД - 83% [203], со стридором и кашлем – 99 %, с кашлем или охриплостью голоса - 80-92,6% [74, 227], с бронхиальной астмой – 70% [112].

В исследовании M. Krishnamoorthy с соавт. (1994) 39 новорожденных и младенцев подверглись фундопликации по Ниссену для лечения респираторных симптомов и заболеваний, таких как апноэ и брадикардия у 25 (64%) пациентов, пневмония – у 12 (31%), цианоз – у 11 (28%), кашель – у 7 (18%) и стридор – у 6 из 39 (15%), связанных с ГЭРБ. Все пациенты подверглись множеству исследований и лечению без заметного клинического улучшения. После неудачных попыток медикаментозной терапии была проведена фундопликация по Ниссену. У 95% пациентов после операции было достигнуто разрешение или значительное улучшение респираторных симптомов [124]. Полагают, что фундопликация по Ниссену может быть безопасной и эффективной у младенцев в возрасте 6 месяцев или младше, не отвечающих на консервативную медицинскую терапию [68, 202].

Чаще всего неэффективное хирургическое лечение было у пациентов с неврологическими отклонениями, лечение помогло 97% и 59% пациентов с нормальным неврологическим статусом и с заболеваниями нервной системы

соответственно [116]. По данным I. Eizaguirre с соавт. (1987), заболевания дыхательных путей, включая рецидивирующий бронхит и пневмонию у 24 детей, бронхит с обструкцией у 18 (истинная астма у 10), невыносимый кашель у 2 и апноэ – у 1, было основным показанием к операции у 45 из 102 детей, оперированных по поводу ГЭРБ. Фундопликация по Ниссену привела к излчению ГЭР во всех случаях, и ее влияние на течение респираторных заболеваний при среднем периоде наблюдения 17 месяцев (в диапазоне от 6 до 48) было довольно благоприятно: 26 детей излечились (57%), состояние 9 улучшилось (21%) и 10 осталось без изменений (22%), при этом неудачной операция была у детей с бронхоспазмом (45%) и без предшествующих симптомов пищеварения (36%) [76]. У пациентов с неэффективным хирургическим вмешательством подвижность пищевода была чаще всего плохая [113, 122].

Таким образом, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в понимании клинической манифестации, механизмов повреждения разными компонентами рефлюктата, диагностике и лечении ГЭРБ, в частности у детей с РиХРЗ, некоторые вопросы пока изучены недостаточно:

- не установлена частота ГЭРБ у больных с РиХРЗ на основании клинико-анамнестических и инструментальных методов диагностики и в зависимости от наличия/отсутствия пищеводных проявлений ГЭРБ;

- не ясна взаимосвязь между пищеводными проявлениями ГЭРБ и вариантом рефлюкса по результатам КИМ;

- не определена диагностическая информативность разных инструментальных методов в диагностике ГЭРБ у детей.

Все это определило актуальность данного собственного исследования.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Пациенты, дизайн исследования, верификация диагнозов

Материалы диссертационного исследования получены в ходе клинических наблюдений за пациентами в период с ноября 2017 г. по сентябрь 2019 г. на кафедре педиатрии РУДН (зав. кафедрой – д.м.н. Д.Ю. Овсянников) Медицинского института (директор – д.м.н., профессор А.Ю. Абрамов) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ (ректор – д.ф.-м.н., профессор, академик РАО В.М. Филиппов) на базе отделения торакальной хирургии (зав. отделением – О.Г. Топилин) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач – д.м.н. Е.Е. Петряйкина).

2.1.1. Пациенты

В исследовании были включены 125 детей (70 мальчиков, 55 девочек), в возрасте от 3 месяца 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 РПК с водно-сифонной пробой, ЭГДС, суточную pH-метрию, КИМ.

Критерии включения: наличие РиХРЗ, рефрактерных к стандартной терапии, включая хронический фарингит, хронический ларингит, рецидивирующий отит, рецидивирующий круп, бронхолегочную дисплазию, рецидивирующую пневмонию, рецидивирующий бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит, бронхиальную астму, 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 pH-метрии и КИМ.

Демографическая характеристика. На рис. 2.1, 2.2 представлено распределение пациентов по возрасту и полу.

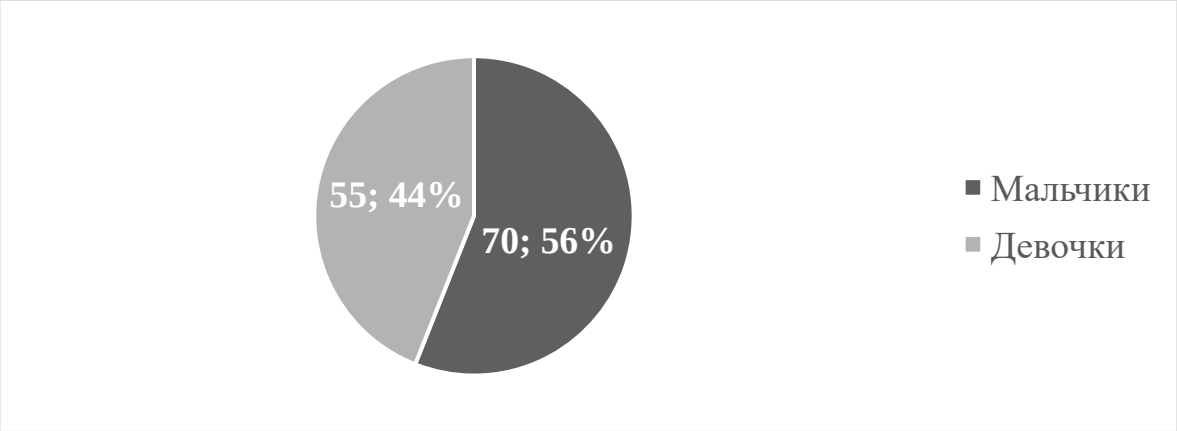


Рисунок 2.1. Распределение пациентов по полу, n =125, абс.;%

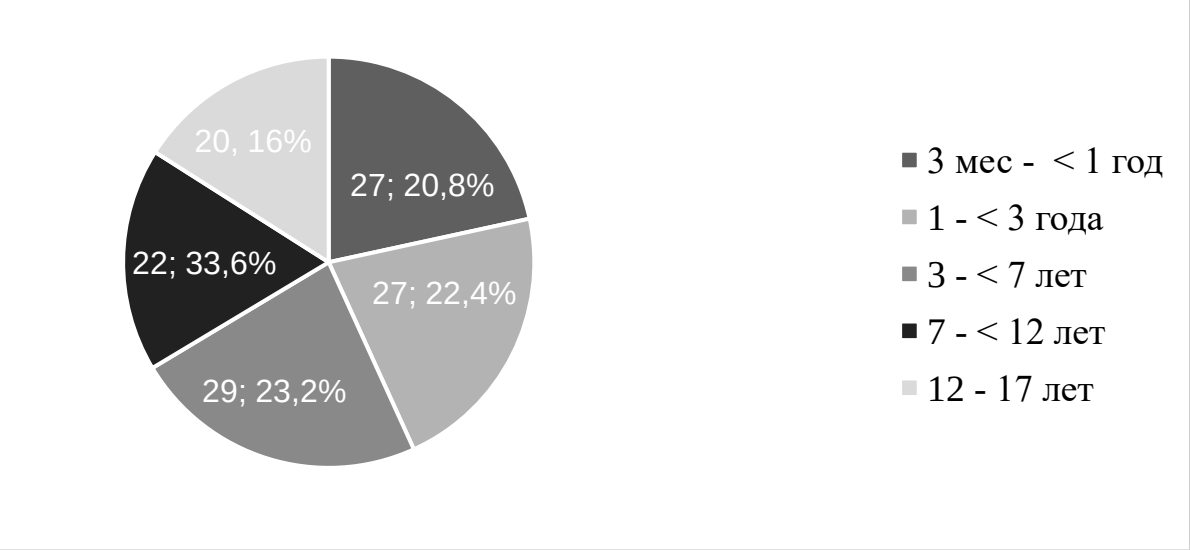


Рисунок 2.2. Распределение пациентов по возрасту, n=125, абс.; %

Возрастная манифестация РиХРЗ у пациентов при поступлении представлена на рис. 2.3.

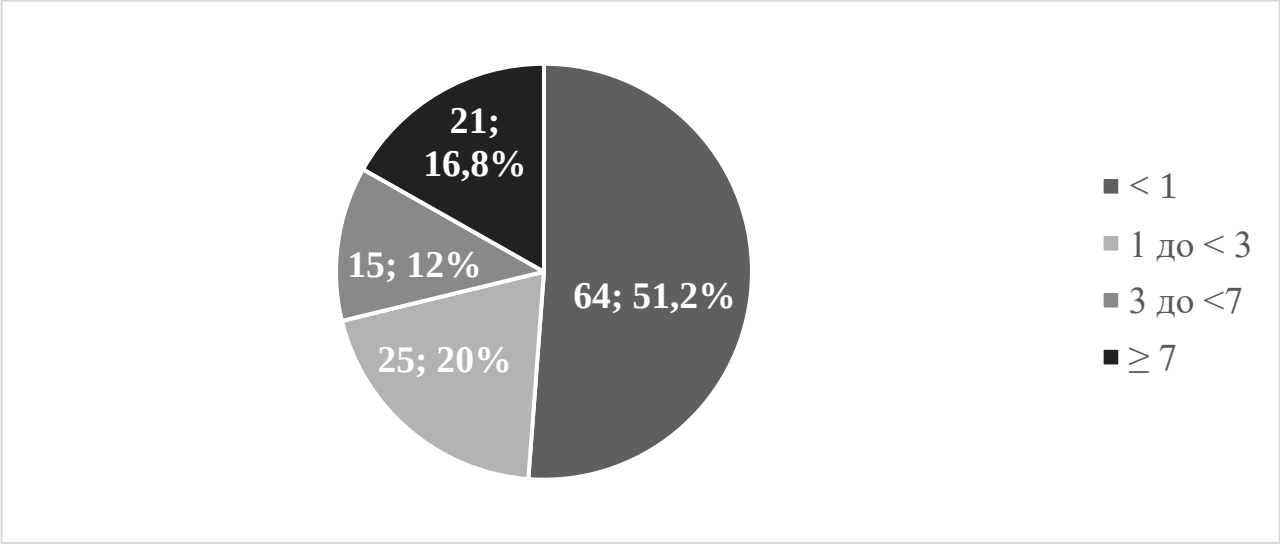


Рисунок 2.3. Дебют респираторных заболеваний у обследованных детей

Дебют РиХРЗ у большинства (51,2%) обследованных детей приходился на грудной возраст.

Сопутствующие заболевания, состояния со стороны ЖКТ. Из 125 пациентов с РиХРЗ в 45 (36%) случаев не было других, кроме ГЭРБ, поражений ЖКТ. У остальных 80 (64%) пациентов имело место минимум одно ассоциированное заболевание пищеварительной системы, чаще всего гастрит (у 42 пациентов) и дуоденит (у 31 пациентов) , у 12 (9,6%) пациентов была операция на верхних отделах ЖКТ (табл. 2.1). У одного пациента было более 1 вида оперативных вмешательств.

Таблица 2.1

Перенесенные оперативные вмешательства на верхних отделах ЖКТ у обследованных детей до включения в исследование

Оперативные вмешательства	n=125, абс. (%)
По поводу атрезии пищевода	7 (5,6)
Фундопликация	5 (4)
По поводу пилоростеноза	1 (0,8)
По поводу пареза купола диафрагмы	1 (0,8)
По поводу ГПОД	1 (0,8)

2.1.2. Дизайн исследования

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

Работа проводилась в 6 этапов (рис. 2.4, табл. 2.2).

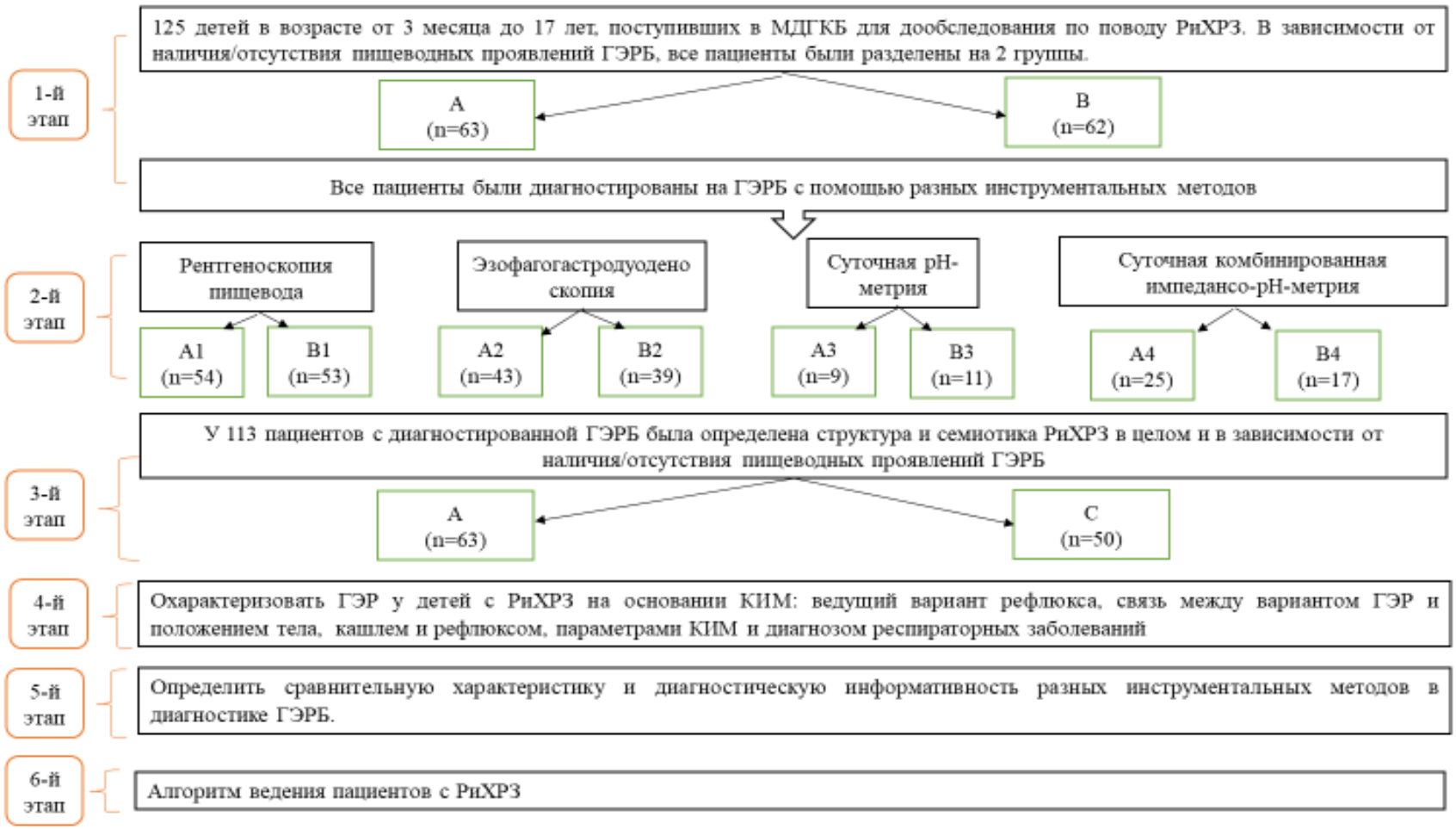


Рисунок 2.4 Дизайн исследования

Примечания: МДГКБ – Морозовская детская городская клиническая больница; РиХРЗ - рецидивирующие и хронические респираторные заболевания; ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс; КИМ – комбинированная импедансо-pH-метрия. A, A1, A2, A3, A4: группа пациентов с пищеводными проявлениями ГЭРБ. B, B1, B2, B3, B4, C: группа пациентов без пищеводных проявлений ГЭРБ

Таблица 2.2

Дизайн исследования

Этап исследования	Характеристика	Группы (число больных)
1	Определение частоты ГЭРБ у больных с РиХРЗ, рефрактерными к стандартной терапии, на основании клинико-анамнестических и инструментальных методов диагностики (РПК с водно-сифонной пробой, ЭГДС, суточная pH-метрия, КИМ) и в зависимости от наличия /отсутствия пищеводных проявлений ГЭРБ	А(63), В(62)
2	Определение взаимосвязи между пищеводными проявлениями ГЭРБ и вариантом ГЭР по результату рентгеноскопии пищевода, ЭГДС, суточной pH-метрии, КИМ	А1(54), В1(53) А2(43), В2(39) А3(9), В3(11) А4(25), В4(17)
3	Определение структуры и семиотики РиХРЗ у детей с ГЭРБ в целом и в зависимости от наличия /отсутствия пищеводных проявлений ГЭРБ	А(63), С(50)
4	Изучение характеристики ГЭР (ведущий варианта рефлюкса, взаимосвязь между положением тела и рефлюксом, между кашлем и рефлюксом, между разными группами респираторных заболеваний и параметрами ГЭР) у больных с РиХРЗ, рефрактерными к стандартной терапии, на основании КИМ	42

Окончание таблицы 2.2

5	Изучение сравнительной характеристики и диагностической информативности (специфичность, чувствительность, прогностическая ценность отрицательного и положительного результатов) инструментальных методов в диагностике ГЭРБ	42 (pH, КИМ) 37 (РПК, КИМ) 31 (ЭГДС, КИМ)
6	Создание алгоритма ведения больных с РиХРЗ, рефрактерными к стандартной терапии	

На первом этапе исследования все 125 пациентов были разделены на 2 группы на основании клинической диагностики - выявления пищеводных проявлений ГЭРБ по результатам анкетирования или выявления эквивалентов заболевания (в зависимости от возраста). Группу А составили 63 ребенка с пищеводными симптомами ГЭРБ или их эквивалентами, группу В – 62 ребенка без таковых.

Пациенты группы А и В сравнивались по основным характеристикам. Распределение пациентов по возрасту, полу, структуре и длительности РиХРЗ представлено в табл. 2.3

Таблица 2.3

Распределение пациентов по полу, возрасту, структуре и длительности РиХРЗ в зависимости от наличия/отсутствия пищеводных проявлений ГЭРБ

Критерии		Группа А, пациенты с пищеводными симптомами ГЭРБ, n = 63, абс. (%)	Группа В, пациентов без пищеводных симптомов ГЭРБ, n = 62, абс. (%)	p
Возраст	3 мес. - <1 год	21 (33)	6 (10)	0,0019*
	1 – <3 года	16 (25)	11 (18)	0,3430
	3 - <7 лет	15 (24)	14 (22)	0,7913
	7 - <12 лет	5 (8)	17 (27)	0,0053*
	12 – 17 лет	6 (10)	14 (23)	0,0509
Пол	мальчики	40 (63)	30 (48)	0,0928
	девочки	23 (37)	32 (52)	0,0928
Структура РиХРЗ				
Заболевания верхних дыхательных путей (n=18)		9 (14)	9 (15)	0,9747
	Хронический фарингит	3 (5)	4 (7)	0,6389
	Хронический ларингит	5 (7)	3 (5)	0,6394
	Рецидивирующий средний отит	0 (0)	2 (3)	0,1677
	Рецидивирующий круп	1 (2)	0 (0)	0,2650
Заболевания нижних дыхательных путей (n=107)		54 (86)	53 (85)	0,9747
	Бронхолегочная дисплазия	1 (2)	1 (2)	1
	Рецидивирующая пневмония	17 (27)	9 (15)	0,1012
	Рецидивирующий бронхит	7 (11)	6 (10)	0,8559
	Рецидивирующий обструктивный бронхит	13 (20)	4 (7)	0,0345*
	Бронхиальная астма	6 (10)	25 (39)	0,0002*
	Облитерирующий бронхиолит	8 (12)	6 (10)	0,7220
	ОБОП	1 (2)	0 (0)	0,2650
	Бронхоэктазы	1 (2)	2 (3)	0,7212
Длительность РиХРЗ				
< 1 год		29 (46)	23 (37)	0,3092
1-4 лет		24 (38)	21 (34)	0,6427
>4 лет		11 (18)	17 (27)	0,2299

Большинство характеристик, включающих пол, возраст (с 1 года до 7 лет и с 12 лет по 17 лет), структуру и длительность РиХРЗ, было сопоставимо между двумя группами. Кроме этого, в группе пациентов с пищеводными проявлениями было больше количество детей в возрасте младше 1 года, у которых пищеводные проявления ГЭРБ не специфичны и существуют много их эквивалентов, например, раздражительность, задержка прибавки массы тела, синдром Сандифера и др. И наоборот в группе детей без пищеводных проявлений ГЭРБ было больше пациентов в возрасте 7-12 лет. Хотя у данных пациентов есть разные пищеводные проявления, но сумма баллов по опросника GERD-Q < 8, их пищеводные проявления не были характерны для ГЭРБ, поэтому по клинической диагностике эти пациенты были включены в группу В.

В целом 2 группы были сопоставимы по структуре респираторных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. В группе детей с пищеводными проявлениями ГЭРБ статистически значимо было больше пациентов с рецидивирующим обструктивным бронхитом, меньше с бронхиальной астмой.

На следующих этапах исследования в группах А и В сравнивали частоту ГЭРБ, диагностированной по результатам инструментальных исследований.

На втором этапе задачей было выявить взаимосвязь между пищеводными проявлениями ГЭРБ и вариантом ГЭР по результату рентгеноскопии пищевода (подгруппы 1), ЭГДС (подгруппы 2), суточной pH-метрии (подгруппы 3), КИМ (подгруппы 4). Все пациенты, которым была проведена рентгеноскопия пищевода, ЭГДС, суточная pH-метрия, КИМ, были подразделены на 2 группы – А1 (54 пациентов) и В1 (53 пациентов), А2 (43) и В2 (39), А3 (9) и В3 (11), А4 (25) и В4 (17) соответственно. Пациенты с пищеводными проявлениями ГЭРБ составили группу А1, А2, А3, А4. Пациентов без пищеводных симптомов ГЭРБ были отнесены к группе В1, В2, В3, В4 (см. рис. 2.4, табл. 2.2). У пациентов в каждых парах групп сравнивали

параметры гастроэзофагеального рефлюкса по данным различных инструментальных методов.

На третьем этапе определяли структуру и семиотику РиХРЗ у детей с ГЭРБ, диагностированной на основании клинико-анамнестических данных и/или инструментальных методов.

На четвертом этап исследования задачей явилось изучение характеристики ГЭР у 42 больных с РиХРЗ на основании КИМ. Проводилось определение ведущего варианта рефлюкса у детей с РиХРЗ, взаимосвязи между положением тела, возрастом пациентов и длительностью РиХРЗ, разных групп респираторных заболевний с параметрами ГЭР, определение взаимосвязи между внепищеводными симптомами (кашель) и рефлюксом на основе параметров SAP и SI.

Пятый этап. На данном этапе проводилось изучение сравнительной характеристики и диагностической информативности разных инструментальных методов в диагностике ГЭРБ у 42, 37 и 31 пациентов, которым одновременно были выполнены КИМ, рентгеноскопия и КИМ, ЭГДС и КИМ соответственно.

Шестой этап. На основании проведенного исследования был разработан алгоритм ведения пациентов с РиХРЗ.

2.1.3. Критерии диагнозов, распределение пациентов

Критерии диагнозов рецидивирующих и хронических респираторных заболеваний: Диагнозы РиХРЗ устанавливались на основании нижеперечисленных соответствующих диагностических критериев, международных и отечественных согласительных документов.

Хронический фарингит: боли, першение, дискомфорт в горле, нарушения сна, жалобы на постоянное стекание слизи по задней стенке глотки («комок слизи», покашливание) [6].

Хронический ларингит: симптомы ларингита длительностью более 3 недель [6].

Рецидивирующий средний отит: наличие трех или более отдельных эпизодов острого среднего отита в течение 6 месяцев или 4 и более эпизодов за период 12 месяцев [6].

Рецидивирующий круп (синоним: спастический ларингит): повторные эпизоды крупа сопровождаются грубым «лающим» кашлем, осиплостью голоса и инспираторной одышкой [1, 22].

Бронхолегочная дисплазия: искусственная вентиляция легких (ИВЛ) на первой неделе жизни и/или респираторная терапия с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (NCPAP); терапия кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше; дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром (БОС) в возрасте 28 дней и старше; интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения при рентгенографии органов грудной клетки [27].

Рецидивирующая пневмония: определяется как два или (обычно) несколько отдельных эпизодов инфекции нижних дыхательных путей, которые обычно сопровождаются повышением температуры тела, лейкоцитозом, продукцией гнойной мокроты, эти эпизоды разделяются бессимптомным интервалом не менее 1 месяца или отсутствием изменений на рентгенограмме грудной клетки [223].

Рецидивирующий бронхит: бронхит без явлений бронхиальной обструкции, эпизоды которого повторяются 2–3 раза в год в течение 1-2 лет [38].

Рецидивирующий обструктивный бронхит **(**РОБ): обструктивный бронхит, эпизоды которого повторяются и, в отличие от БА, не имеют характера приступа, не развиваются в ответ на воздействие неинфекционных аллергенов [32, 38].

Аспирационный бронхит: эпизоды бронхита при доказанной ГЭРБ [31].

Бронхиальная астма: у детей до 6 лет, в соответствии с международными рекомендациями по БА у детей PRACTALL (Practical

Allergology Pediatric Asthma Group) включают следующие критерии: 1) бронхиальная обструкция; 2) клинические проявления атопии (атопический дерматит, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая аллергия); 3) эозинофилия и/или повышенный уровень общего IgE в крови; 4) специфическая IgE-опосредованная сенсибилизация к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным аллергенам в последующем; 5) сенсибилизация к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет, прежде всего к бытовым аллергенам в домашних условиях; 6) наличие БА у родителей [48].

У детей старше 6 лет, наряду с данными анамнеза и характерной симптоматикой в виде свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности, стеснения в груди, кашля, затрудненного дыхания, для постановки диагноза БА необходимо наличие дополнительно доказанной обратимой обструкции дыхательных путей [8, 10].

Облитерирующий бронхиолит: острый бронхиолит в анамнезе, одышка, малопродуктивный кашель, физикальные изменения в легких в виде крепитации и мелкопузырчатых хрипов, стойкая необратимая обструкция дыхательных путей; мозаичность легочного рисунка за счет множественных областей повышенной прозрачности и сниженной васкуляризации, признаки «воздушной ловушки» [27].

Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (синоним: криптогенная организующаяся пневмония): затяжное течение пневмонии, субплевральные трапециевидные затемнения по данным КТ легких, разрешающиеся на фоне терапии системными глюкокортикостероидами [21].

Бронхоэктазы: продуктивный кашель, гнойная мокрота, локальные влажные хрипы, рецидивы воспалительного процесса в патологически измененных участках легких; необратимые расширения бронхов с выраженными структурными изменениями их стенок и функциональной неполноценностью по данным КТ легких/ бронхоскопии [27].

Распределение пациентов с направительными диагнозами РиХРЗ. Структура РиХРЗ, включавших заболевания верхних и нижних дыхательных путей, у обследованных детей представлена в табл. 2.4. Можно видеть, что из 125 детей с РиХРЗ, у 18 пациентов были заболевания верхних дыхательных путей, у 107 - заболевания нижних дыхательных путей, у 21 ребенка имело место сочетание заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

Таблица 2.4.

Структура рецидивирующих и хронических респираторных заболеваний при включении в исследовании, число больных

РиХРЗ		Абс. число больных (%), n=125	Абс. число больных, у которых проведена КИМ
Заболевания верхних дыхательных путей (n=18)	Хронический фарингит	7 (5,6)	2
	Хронический ларингит	8 (6,4)	1
	Рецидивирующий средний отит	2 (1,6)	1
	Рецидивирующий круп	1 (0,8)	0
Заболевания нижних дыхательных путей (n=107)	Бронхолегочная дисплазия	2 (1,6)	0
	Рецидивирующая пневмония	26 (20,8)	11
	Рецидивирующий бронхит	13 (10,4)	5
	Рецидивирующий обструктивный бронхит	17 (13,6)	9
	Бронхиальная астма	31 (24,8)	5
	Облитерирующий бронхиолит	14 (11,2)	6
	Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией	1 (0,8)	0
	Бронхоэктазы	3 (2,4)	2

Диагностические критерии ГЭРБ. Согласно рекомендациям NASPGHAN и ESPGHAN (2018), диагноз ГЭРБ может быть поставлен на основании характерных клинических симптомов, вызывающих беспокойство больного (при условии правильного и одинакового понимания этих симптомов врачом и больным или родителями/опекунами); при выявлении изменения со стороны слизистой оболочки пищевода по данным ЭГДС; по результатам пробного лечения детей в возрасте старше 1 года с типичными пищеводными проявлениями ГЭРБ ингибиторами протонной помпы в течение 4-8 недель; на основании инструментальных методов исследования, подтверждающих рефлюкс (например, мониторирование pH пищевода) при наличии типичных/атипичных симптомов или осложнений ГЭРБ [174].

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-анамнестический метод и шкала GERD-Q

Для выполнения задач исследования был проведен опрос родителей, ближайших родственников пациента, законных представителей с целью установления данных личного и семейного анамнеза, а также анамнеза заболеваний. Проанализированы данные из медицинских карт пациентов, представленные выписки из стационаров, а также данные проведенных на базе других медицинских учреждений обследований.

Проводился физикальный осмотр детей, который включал пальпацию, перкуссию и аускультацию.

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 (табл. 2.5), согласно которой о ГЭРБ свидетельствовало количество баллов ≥8.

Таблица 2.5

Опросник GERD-Q [16, 117]

Вопросы: в течение недели	0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней
	Количество баллов			
1. Как часто у Вас возникает изжога?	0	1	2	3
2. Как часто Вы ощущаете заброс пищи (жидкости или еды) из желудка в глотку или полость рта (регургитация)?	0	1	2	3
3. Как часто у Вас возникает боль в верхней части живота?	3	2	1	0
4. Как часто у Вас возникает тошнота?	3	2	1	0
5. Как часто у Вас возникают нарушения сна в связи с изжогой или регургитацией?	0	1	2	3
6. Как часто Вы принимаете лекарства для лечения изжоги или регургитации (антациды или препараты, которые вам порекомендовал врач)	0	1	2	3

2.2.2. Внутрипищеводная комбинированная импедансо-pH-метрия

С целью оценки эффективности антисекреторной терапии (АСТ), диагностики НЭРБ у пациентов с нормальными данными ЭГДС, оценки взаимосвязи стойких причиняющих беспокойство симптомов с кислым и некислым ГЭР, определения роли кислого и некислого рефлюкса в развитии эзофагита и возникновения других симптомов, характерных для ГЭРБ, пациентам проводилось данное исследование [220].

КИМ проводилась по стандартной методике с помощью прибора Ohmega^{TM,} компании MMS (Нидерланды), использовались 4 типа одноразовых зондов для детей различных возрастов: < 1 года - MMS-6Z1P-I01 (6 импеданс-электродов, 1 pH-электрод), 1-3 года - MMS-6Z1P-P01 (6 импеданс-электродов, 1 pH-электрод), 3-7 лет - MMS-6Z2P-P02 (6 импеданс-электродов, 2 pH-электрода), >7 лет – MMS-6Z2P-A02 (6 импеданс-электродов, 2 pH-электрода), прикладная программа производителя.

Прием антацидных препаратов и холинолитиков, H2RA отменялся за 24 часа, ИПП - за 3 суток до начала исследования.

Исследование проводилось утром, натощак. Катетер выбирался по возрасту пациента. Перед установкой катетера проводилась калибровка прибора с помощью стандартных буферных растворов. Катетер устанавливался интраназально в положении лежа под контролем рентгеноскопии органов грудной клетки и брюшной полости [47]. У детей меньше 1 года pH-электрод устанавливали на 3-4 см выше НПС; у детей 1-3 лет – на 5 см; у детей старше 3 лет, первый pH-электрод (pH1) устанавливали на 5 см выше НПС. В импеданс-зонде имеется 6 импеданс-электродов: Z1, Z2, Z3, Z4, Z5, Z6, которые располагали выше кардии в соответствии с возрастом (табл.2.6).

Таблица 2.6

Расположение импеданс-электродов в пищеводе по возрастам, см выше нижнего пищеводного сфинктера

Возраст	Z1	Z2	Z3	Z4	Z5	Z6
< 1 года	9	8	6	5	3	2
1-3 года	13	11	9	7	5	3
3-7 лет	13	11	9	7	5	3
>7 лет	17	15	9	7	5	3

Таким образом, Z1- Z2 соответствует уровням верхней трети, Z3-Z4 – средней трети, Z5-Z6 - нижней трети пищевода. Заброс считается одним эпизодом рефлюкса если он достигает уровня Z5 и выше.

После правильной установки зонда производилось его подключение к регистрирующему блоку. Пациентам/родителям объяснились инструкция по использованию, необходимость зарегистрировать положение тела, время приема пищи, лекарств, симптомы (кашель). Спустя 24 часа производилось удаление зонда, перенос информации с регистрирующего блока в базу данных персонального компьютера и анализ результатов.

Расшифровывались следующие показатели:

По pH-каналу: оценка по ДиМейстеру; оценка по Бойх-Охоа; общее время исследования; время в вертикальном и горизонтальном положении; индекс рефлюкса.

По импедансу: общее число рефлюксов, число кислых, слабокислых, щелочных рефлюксов за 24 часа в каждом положении и в целом; количество жидких, газовых, жидкогазовых рефлюксов; клиренс пищевода; уровень распространения рефлюкса, SI, SAP.

Рефлюкс считали кислым при pH <4, слабокислым при 4≤ pH <7, щелочным если pH≥7. Кислый, слабокислый, щелочной рефлюкс считали патологическим, если количество эпизодов рефлюкса за 24 часа было больше 40, 21, 0 соответственно [235]. Слабокислый и щелочной рефлюкс составляют некислый рефлюкс [196, 205].

Индекс рефлюкса определялся как процент времени, при котором pH <4. ГЭР считались патологическим у младенцев при индексе рефлюкса >10%, у детей в возрасте старше 1 года - >5% [162].

Критерии для диагностики ГЭРБ:

По pH-каналу использовалась оценка ДиМейстеру для детей, которая считается положительной при показателе выше 14,72 [4, 174], у детей младше 10 лет дополнительно использовалась оценка по Бойх-Охоя (верхняя граница 11,99) [235].

По импедансу ГЭРБ подтверждали если суточные эпизоды рефлюкса больше 53 [235].

В данном исследовании целью являлось определить связь между кашлем и рефлюксом. В соответствии с методикой исследования используется стандартное 2-минутное «окно» до и после возникновения кашля при рассмотрении вопроса о том, был ли рефлюкс связан с кашлем. Если рефлюкс предшествует кашлю, это значит кашель является следствием рефлюкса, и наоборот если кашель предшествует рефлюксу, значит кашель вызывает рефлюкс [126, 153, 172]. В нашем исследовании целью было узнать причины

респираторных заболеваний и симптомов, в том числе кашля, поэтому мы использовали стандартное 2-минутное окно до возникновения кашля. SI и SAP использовались для оценки этой причинно-следственной связи.

Данное исследование было проведено у 42 больных в возрасте от 4 мес. по 17 лет (Me – 2,75; ИКР 1,08- 9,42).

2.2.3. Суточная pH-метрия

В условиях невозможности проведения КИМ, у детей старше 1 года проводилась суточная pH-метрия при следующих ситуациях: наличие проявления ГЭРБ в отсутствии эндоскопических изменений в пищеводе, внепищеводные проявления ГЭРБ, подбор лекарственных препаратов и контроль эффективности проводимого консервативного лечения, определение показаний к хирургическому лечению ГЭРБ [40]. Использовалась суточная pH-метрия пищевода с помощью pH-зондов на приборе ГастроСкан-ГЭМ (Россия). Подготовка пациентов для исследования проводилась таким же образом, как и при проведении КИМ. Оценка по ДиМейстреру больше 14,72 использовалась для диагностики ГЭРБ [4, 174].

Данное исследование было проведено у 20 больных в возрасте от 1 года 9 мес. до 17 лет (Me – 9,5; ИКР 5,2325- 12,4375).

2.2.4. Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием и водно-сифонной пробой

Исследование проводилось с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниям ЖКТ (стеноз пищевода, ахалазия, диафрагмальная грыжа, сдавление пищевода извне и др.) и верификации степени недостаточности кардии; исследование проводилось утром, натощак. При подозрении на трахеопищеводный свищ, высокий риск аспирации контраста в легкие и у маленьких детей использовались водорастворимое контрастирование, для остальных случаев – барий.

Использовались следующие критерии диагностики ГЭРБ: *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 ротоглотки [4].

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).

2.2.5. Эзофагогастродуоденоскопия

Данное исследование проводилось с целью выявления изменений на слизистой оболочке пищевода, наличия осложнений ГЭРБ и дифференциальной диагностики ГЭРБ с другими заболеваниями, с помощью гастроскопов Fujinon EG-530NW, Fujinon FG-1ZP (Япония), утром, натощак, под наркозом или без него в зависимости от возраста и индивидуальных особенностей детей. Для оценки степени повреждения слизистой оболочки пищевода использовалась классификация рефлюкс-эзофагита у детей по G. Tytgat в модификации В.Ф. Приворотского с соавторами 2005 г. [29]. 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).

2.2.6. Фиброларингоскопия

С целью дифференциальной диагностики хронического ларингита с другими заболеваниями гортани и дополнительно подтверждения рефлюкса-ларингита, у 13 пациентов с подозрением на данный диагноз была проведена фиброларингоскопия. Эндоскопические признаки рефлюкс-ларингита представлены проявлениями ларингита и ларингофарингеального рефлюкса, включая такие поражения гортани, как отек и гиперемия задней стенки глотки, отек черпаловидных хрящей, межчерпаловидного пространства и у входа в пищевод [85].

2.2.7. Компьютерная томография легких

С диагностической целью (диагностика бронхоэктазов, облитерирующего бронхиолита, ОБОП и др. заболеваний), для определения структурных изменений со стороны легких и органов грудной клетки, дифференциальной диагностики (опухоль органов грудной клетки, аномалия или врожденные пороки развития дыхательных путей) у 70 пациентов

проводилась компьютерная томография (КТ) легких. У некоторых больных проводилась повторная КТ. КТ легких проводилась в фазе физиологического или медикаментозного сна в зависимости от возраста пациентов на мультиспиральных томографах «Discovery™ CT750 HD» (Великобритания), «Aquilion Prime» (Япония). При проведении КТ соблюдались следующие физико-технические условия: напряжение100 кВт, экспозиция (один срез) 120 мАс, скорость сканирования 10 мм/сек.

2.2.8. Бронхоскопия

Бронхоскопия проводилась торакальными хирургами МДГКБ у 38 больных с целью исключения длительно стоящих инородных тел дыхательных путей как причины рецидивирующей пневмонии и других РиХРЗ, диагностики рядов респираторных заболеваний (бронхоэктазы, пороки развития дыхательных путей, трахеопищеводный свищ), взятия биопсия стенки бронхов (для диагностики первичной цилиарной дискинезии), получения бронхоальвеолярного лаважа для микробиологического и цитологического исследования.

2.2.9. Другие методы исследования

Неонатальный скрининг. С 2006 г. Минздравом РФ муковисцидоз включен в список заболеваний неонатального скрининга. У 105 пациентов, вошедших в исследование, было проведено данное обследование.

Потовая проба проводилась у 31 пациентов, повторно у рядов пациентов с отрицательным или сомнительным результатами.

Туберкулез. Все пациенты предоставили карты вакцинации и пробы Манту, Диаскинтеста при поступлении в больницу.

Исследование иммунного статуса. Гуморальный иммунитет был обследован у 67 пациентов, клеточный иммунитет – 7 пациентов, у которых были показания. Для диагностики первичных иммунодефицитов предложены настораживающие признаки (табл. 2.7.), подозрение на первичный иммунодефицит и показания для дальнейшего иммунологического обследования возникают при наличии 2 признаков.

Таблица 2.7

Настораживающие признаки первичного иммунодефицита по версии ВОЗ и фонда Джеффри Моделла [149]

1. Четыре гнойных отита и более в течение года 2. Два тяжелых синусита и более в течение года 3. Антибактериальное лечение, не дающее эффекта в течение 2 месяцев и более 4. Две пневмонии и более в течение года 5. Отставание ребенка в росте и физическом развитии 6. Рецидивирующие глубокие абсцессы мягких тканей 7. Персистирующее грибковое поражение кожи и слизистых оболочек у детей старше 1 года 8. Две генерализованные инфекции и более в анамнезе (остеомиелит, септический артрит, эмпиема плевры и др.) 9. Потребность во внутривенном введении антибиотика 10. Отягощенный семейный анамнез по первичным иммунодефицитам
Дополнительные признаки у детей раннего возраста
1. Нарушения пищеварения, мальабсорбция 2. Развитие инфекционных осложнений после введения живых ослабленных вакцин (БЦЖ, против полиомиелита и др.) 3. Эритемы, папулезная сыпь либо гиперпигментация неясной этиологии

Аллергостатус. Исследование аллергостатуса проводилось у пациентов с повторной бронхиальной обструкцией, с подозрением на БА. Специфические IgE-антитела определялись у 41 пациентов, общий IgE – у 73, кожные пробы проводились – у 22.

Патологоанатомический метод. Патологоанатомическое исследование было проведено у 17 пациентов: биопсия пищевода – у 14 детей, биопсия слизистой оболочки бронхов и легких – у 2, аутопсия – у 1. Аутопсийное исследование включало в себя общее макроскопическое описание. Для гистологического исследования, при проведении аутопсии, ткань органов бралась в соответствии с «Инструкцией по унификации микроскопических методов исследования секционного и биопсийного материала для патологоанатомов педиатрического профиля» Минздрава СССР от 1980 г. Для рутинной световой микроскопии использовалось окрашивание парафиновых срезов гематоксилином и эозином по стандартной

методике. Биопсия слизистой оболочки пищевода проводилась при наличии расхождения между результатами рентгеноскопии пищевода и ЭГДС, атипичного течения эрозивного эзофагита, подозрении на барреттовскую трансформацию, папилломатоз пищевода. Биоптаты брали из не менее двух мест на расстоянии ≥2см выше Z-линии [2]. Исследования были выполнены в патологоанатомических отделениях Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения Москвы.

В табл.2.8 представлен общий объем обследования у 125 пациентов с РиХРЗ с целью диагностики ГЭРБ и дифференцировки с другими заболеваниями.

Таблица 2.8.

Объем исследования

Исследования	Количество
Сбор анамнеза	125
Клинический осмотр	125
Проведение опроса с использованием GERD-Q	42
Неонатальный скрининг на муковисцидоз	105
Потовая проба	31
КТ органов грудной клетки	70
Рентгеноскопия пищевода с контрастированием	107
Эзофагогастродуоденоскопия	82
Суточная pH-метрия	20
Комбинированная импедансо-pH-метрия	42
Фиброларингоскопия	13
Бронхоскопия	38
Патологоанатомический метод	17
Общий IgE	73
Специфические IgE	41
Кожные аллергические пробы	22
Гуморальный иммунитет	67
Клеточный иммунитет	7

2.3. Статистическая обработка данных

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

Проверка на нормальность проводилась с использованием теста Колмогорова-Смирнова ($n > 50$) или теста Шапиро-Уилка ($n < 50$). 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) [83]. В качестве «золотого стандарта» использован метод КИМ (табл. 2.9).

Таблица 2.9

Определение диагностической информативности проведенных тестов

		Болезнь (ГЭРБ диагностирована по КИМ)	
		Присутствует	Отсутствует
Тест (ГЭРБ диагностирована изолированной pH-метрией, ЭГДС или рентгеноскопией пищевода)	Положительный	(a) Истинно-положительный	(b) Ложно-положительный
	Отрицательный	(c) Ложно-отрицательный	(d)Истинно отрицательный

Чувствительность (Sensitivity): Se = $\frac{a}{a+c}$

Специфичность (Specificity): Sp= $\frac{d}{b+d}$

Прогностическая ценность положительного результата теста (positive predictive value): +PV = $\frac{a}{a+b}$

Прогностическая ценность отрицательного результата теста (negative predictive value): -PV = $\frac{d}{c+d}$

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

В табл. 3.1 и на рис.3.1 представлена частота выявления ГЭРБ на основании клинико-анамнестических данных и результатов инструментальных методов обследования у детей с РиХРЗ, рефрактерными к стандартной терапии, в целом и в зависимости от наличия пищеводных проявлений ГЭРБ

Таблица 3.1.

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*
	pH-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)	113/125 (90,4)	0,0003*

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

Общая частота ГЭРБ на основании клинических и инструментальных методов у обследованных детей, как можно видеть из табл. 3.1, 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; рис. 3.1). С максимальной частотой ГЭР были выявлены с помощью КИМ (93%), что было в 3,7 раза чаще, по сравнению с изолированной pH-метрией. Из 108 пациентов с диагностированной ГЭРБ инструментальными методами 63 (58,3%) пациентов были обследованы ≥2 методами.

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 pH-метрии или КИМ и определена как неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ).

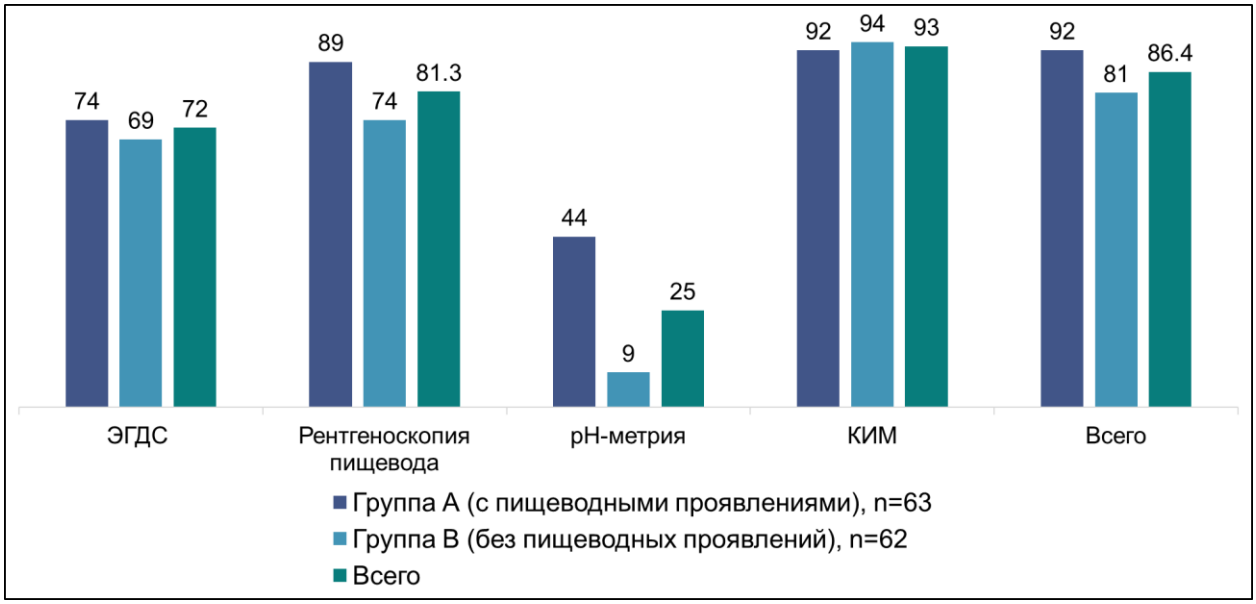


Рисунок 3.1. Частота ГЭРБ, диагностированной разными инструментальными методами (%)

3.2. Взаимосвязь между пищеводными проявлениями ГЭРБ и показателями рефлюкса по результатам рентгеноскопии пищевода, эзофагогастродуоденоскопии, суточной pH-метрии, комбинированной импедансо-pH-метрии

Более детальная характеристика результатов инструментальных обследований пациентов группы А и В представлена в табл. 3.2-3.5.

В табл. 3.2. представлен результат рентгеноскопии пищевода с контрастированием и водно-сифонной пробой у детей с РиХРЗ.

Таблица 3.2

Частота отсутствия гастроэзофагеального рефлюкса и степень недостаточности кардии по данным рентгеноскопии у детей с/без пищеводных проявлений ГЭРБ

Рентгеноскопия пищевода с контрастированием	Группа А1 (с пищеводными симптомами) n = 54, абс. (%)	Группа В1 (без пищеводных симптомов) n = 53, абс. (%)	p
Нет гастроэзофагеального рефлюкса	6 (11)	14 (26)	0,0464*
Недостаточность кардии 1 степени	15 (28)	16 (30)	0,8205
Недостаточность кардии 2 степени	9 (17)	13 (25)	0,3117
Недостаточность кардии 3 степени	23 (42)	10 (19)	0,0102*
Недостаточность кардии 4 степени	1 (2)	0 (0)	0,3030

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

У детей с пищеводными проявлениями ГЭРБ чаще регистрировалась недостаточность кардии 3 степени (42%, 19%, p=0,0102) и реже отстутствие ГЭР по сравнению с группой детей без пищеводных проявлений ГЭРБ (11%, 26%, p=0,0464, табл.3.2.)

Визуальные изменения слизистой оболочки пищевода, желудка и 12-перстной кишки и результаты биопсии пищевода представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3

Визуальные изменения по данным эзофагогастродуоденоскопии у детей с/без пищеводных проявлений ГЭРБ

Патология	Группа А2 (с пищеводными симптомами) n = 43, абс. (%)	Группа В2 (без пищеводных симптомов) n = 39, абс. (%)	p
Катаральный эзофагит	23 (53)	23 (59)	0,587
Эрозивный эзофагит	6 (14)	2 (5)	0,172
Стриктура пищевода	2 (5)	0 (0)	0,159
Недостаточность кардии	11 (26)	8 (21)	0,597
Гастроэзофагеальный пролапс	3 (7)	4 (10)	0,627
Гастрит	18 (42)	21 (54)	0,280
Дуоденит	11 (26)	17 (44)	0,089
Без патологии	4 (9)	2 (5)	0,484
Биопсия слизистой оболочки пищевода, n=14, абс.			
Пищевода Барретта	1	0	0,323
Реактивные изменения	0	3	0,059
Без патологии	6	4	0,247

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

Из табл. 3.3 можно видеть, что при ЭГДС наиболее часто выявлялся катаральный эзофагит (у 46 из 82 пациентов). Среди сопутствующих заболеваний с наиболее 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 ($p>0,05$).

В табл. 3.4 представлена характеристика гастроэзофагеального рефлюкса по данным суточной pH-метрии.

Таблица 3.4

Параметры pH-метрии у детей с/без пищеводных проявлений ГЭРБ

Параметры суточной pH-метрии	Группа А3 (с пищеводными симптомами) n = 9, медиана (ИКР)	Группа В3 (без пищеводных симптомов) n = 11, медиана (ИКР)	p
Оценка по ДиМейстеру	13,18 (5,655-30,17)	3,5 (2,38-6,62)	0,046*
Индекс рефлюкса (RI)	4,31 (2,085-11,67)	1,04 (0,57-1,95)	0,025*
Количество кислых рефлюксов	48 (20-63,5)	18 (12-29)	0,095
Количество кислых рефлюксов длительностью более 5 мин	1 (0,5-6)	0 (0-1)	0,131
Максимальная длительность кислых рефлюксов, минут	13,52 (6,295-23,615)	3,55 (1,67-11,19)	0,031*

Примечания: p*<0,05 рассчитывался с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни

По данным суточной pH-метрии у пациентов с пищеводными проявлениями ГЭРБ, по сравнению с группой без таких 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 максимальная длительность кислых рефлюксов (13,52 [6,295-23,615]; 3,55 [1,67-11,19]; p=0,031).

Взаимосвязь между пищеводными проявлениями ГЭРБ и параметрами ГЭР по данным КИМ представлена в табл.3.5.

Таблица 3.5

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
Параметры КИМ по рН-каналу, медиана (ИКР)			
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*
Параметры КИМ по импедансу, медиана (ИКР)			
Общий рефлюкс[1]	115,2 (40,7-170,9)	188,8 (122,4-375,9)	0,003*
Кислый рефлюкс[1]	40,5 (11,15-90,05)	26,3 (13,35-56,4)	0,311
Слабокислый рефлюкс[1]	51,7 (12,35-88,1)	127,6 (53,3-312)	0,001*
Щелочной рефлюкс[1]	0 (0-4,25)	10,6 (1,75-47,3)	0,001*
Жидкие рефлюкс[1]	52 (19,8-74,6)	135,7 (50,3-242,65)	0,002*
Газовый рефлюкс[1]	8,4 (3,4-18,75)	18,8 (4,3-37,4)	0,162
Жидко-газовый[1]	41,2 (12,7-95,55)	58,3 (32,3-124,9)	0,205
Клиренс пищевода[2]	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*
Z4, %	69 (63-93,5)	69 (52,5-74)	0,115
Варианты рефлюкса по данным КИМ, частота, абс. (%)			
Патологический кислый рефлюкс[1]	13 (52)	7 (42)	0,491
Патологический слабокислый рефлюкс[1]	16 (64)	17 (100)	0,006*
Патологический щелочной рефлюкс[1]	8 (32)	15 (88)	<0,0001*

Примечания: [1] количество эпизодов за 24 часа, [2] 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, Z4 (%) - частота эпизодов рефлюксов, достигнувших уровня импедансо-электродов Z1, Z2, Z3, Z4 соответственно по данным импедансо-рН-метрии.

Можно видеть в табл. 3.5, у пациентов без пищеводных проявлений ГЭРБ 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); 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]; p=0,001) по сравнению с пациентами с пищеводными проявлениями.

Аналогично результатам суточной pH-метрии, по данным pH-канала комбинированной импедансо-pH-метрии 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), 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.

3.3. 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. На рис. 3.2 представлена частота наличия диагностических критерий БА по PRACTALL (2008) [48] и Национальной программе по БА (2017) [8] у 31 пациентов с направительным диагнозом «БА», соответствующих группе больных с трудной для контроля астмой.



Рисунок 3.2. Частота диагностических критериев БА по PRACTALL (2008) и Национальной программе по БА (2017) у пациентов с направительным диагнозом БА (n=31), число больных.

Примечания: АД – атопический дерматит, АР – аллергический ринит, ОАК – общий анализ крови, ФВД – функция внешнего дыхания, IgE – иммуноглобулин класса Е. *уровень общего IgE в сыворотке крови был определен у 28 из 31 пациентов, ** уровень специфических IgE в сыворотке крови - у 22 больных, ***исследование ФВД и тест с бронхолитиками проводились у 18 больных в возрасте старше 6 лет.

Только у одного пациента критерии для диагностики БА полностью соответствовали проанализированным диагностическим критериям. У остальных пациентов критериев для диагностики БА было недостаточно (рис. 3.2). 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 [157] (рис. 3.3).

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 бетаагонистов [157]. Рис. 3.3 демонстрирует частоту признаков, позволяющих заподозрить БА, связанную с ГЭРБ, у 19 пациентов с диагностированной ГЭРБ из 24 больных с заключительным диагнозом БА.



Рисунок 3.3. Признаки подозрения на БА, связанную с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [157] (n=19), число больных

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, ларингомаляция, парез левой голосовой складки вследствие ИВЛ, 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 направительными 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. 3.6. 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.

Таблица 3.6

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

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: бронхолегочная дисплазия, бронхиальная астма, облитерирующий бронхиолит, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией, бронхоэктазы). Частота ГЭРБ у больных с респираторными заболеваниями каждой группы представлена в табл.3.7, 3.8.

Таблица 3.7

Частота ГЭРБ у детей с разными группами респираторных заболеваний

Респираторные заболевания после пересмотра диагноза	Частота ГЭРБ, абс. (%)
Рецидивирующие и хронические заболевания верхних дыхательных путей (РиХЗ-ВДП), n=18	17 (94)
Рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей (РЗ-НДП), n=68	64 (94)
Хронические заболевания нижних дыхательных путей (ХЗ-НДП), n=39	32 (82)

Таблица 3.8

Взаимосвязь симптомов ГЭРБ и диагноза рецидивирующих и хронических респираторных заболеваний

Респираторные заболевания	Группа А (с пищеводными симптомами) n = 63, абс. (%)	Группа С (без пищеводных симптомов) n = 50, абс. (%)	p
Рецидивирующие и хронические заболевания верхних дыхательных путей	9 (14)	8 (16)	0,7677
Рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей	37 (59)	27 (54)	0,5957
Хронические заболевания нижних дыхательных путей	17 (27)	15 (30)	0,7264

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

Частота ГЭРБ достаточно высока в группе детей с торпидными для стандартного лечения заболеваниями как верхних (94%), так и нижних дыхательных путей (82-94%, табл.3.7). Частота заболеваний верхних и нижних дыхательных путей не зависит от пищеводных проявлений ГЭРБ (табл. 3.8).

Таким образом, в структуре РиХРЗ, коморбидных с ГЭРБ, у обследованных детей чаще всего отмечали рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей.

В табл.3.9 представлено распределение пациентов с РиХРЗ и доказанной ГЭРБ по возрасту и полу в зависимости от наличия или отсутствия пищеводных проявлений ГЭРБ.

Таблица 3.9

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

Критерия		Группа А пациентов 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

У детей с РиХРЗ 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).

Основные жалобы, симптомы и возрастная манифестация РиХРЗ у пациентов с ГЭРБ представлены в табл.3.10, 3.11. Дебют РиХРЗ у 58 (51,3%) обследованных детей приходился на грудной возраст.

Таблица 3.10

Возраст дебюта респираторных заболеваний у детей с ГЭРБ

Дебют РиХРЗ (n=113), лет	Число больных, абс. (%)
< 1	58 (51,3)
1 до <3	22 (19,5)
3 до <7	14 (12,4)
≥ 7	19 (16,8)

С целью определения частоты симптомов и возрастной манифестации респираторных заболеваний, родителям пациентов, пациентам или опекунам был задан вопрос «какие симптомы беспокоили вас на момент обращения к врачу» (табл.3.11). Самыми частыми симптомами у детей с РиХРЗ 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.

Таблица 3.11

Основные симптомы/жалобы пациентов с РиХРЗ и ГЭРБ

Симптомы/жалобы	Общая частота, n=113, абс. (%)	Группа А пациентов с пищеводными симптомами n = 63, абс. (%)	Группа С пациентов без пищеводных симптомов n = 50, абс. (%)	p
Респираторные симптомы				
Кашель	76 (67,3)	39 (62)	37 (74)	0,1787
Хронический сухой кашель	39 (34,5)	17 (27)	22 (44)	0,0602
Хронический влажный кашель	16 (14,2)	10 (16)	6 (12)	0,5473
Одышка	39 (34,5)	23 (37)	16 (32)	0,58111
Дистанционные хрипы	14 (12,4)	8 (13)	6 (12)	0,8740
Потребность в длительной домашней кислородотерапии	3 (2,7)	1 (2)	2 (4)	0,5300
Осиплость голоса	4 (3,5)	2 (3)	2 (4)	0,7731
Боль в горле	1 (0,9)	1 (2)	0 (0)	0,3167
Симптомы со стороны ЖКТ				
Срыгивание	29 (25,7)	26 (41)	3 (6)	<0,0001*
Боль в животе	18 (15,9)	7 (11)	11 (22)	0,1135
Рвота	7 (6,2)	7 (11)	0 (0)	0,0160*
Отрыжка	8 (7,1)	7 (11)	1 (2)	0,0640
Тошнота	4 (3,5)	0 (0)	4 (8)	0,0229*
Дисфагия	2 (1,8)	2 (3)	0 (0)	0,2188
Снижение аппетита	2 (1,8)	1 (2)	1 (2)	1
Изжога	6 (5,3)	5 (8)	1 (2)	0,1609
Другие				
Плохая прибавка массы тела	8 (7,1)	8 (13)	0 (0)	0,0084*
Длительный субфебрилитет	2 (1,8)	2 (3)	0 (0)	0,2188
Синдром Сандифера	1 (0,9)	1 (2)	0 (0)	0,3167

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

3.4. Характеристика гастроэзофагеального рефлюкса у больных с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии, на основании внутрипищеводной комбинированной импеданс-pH-метрии

Данные КИМ были проанализированы у 42 пациентов с различными РиХРЗ (табл. 2.3, табл. 3.12).

Таблица 3.12

Основные параметры комбинированной импедансо-pH-метрии у детей с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями (n=42)

Параметры		Медиана (ИКР)	Норма [Zerbib и др., 2013]
Время исследования, час	Всего	24,04 (24-24,1)	
	Стоя	11,41 (9,0525-13,5825)	
	Лежа	11,985 (9,1325-14,2325)	
По pH-каналу, количество	КР	48,55 (19,625-102,25)	
	ЩР	192,5 (130,625-409,825)	
По импедансу			
Общие рефлюксы, количество	Всего	153,85 (64,525-212,475)	53
	Стоя	95,75 (32,375-155,375)	51
	Лежа	30,5 (10-64,65)	7
Кислый рефлюкс, количество	Всего	34,05 (12,875-71,65)	40
	Стоя	20,7 (6,425-37,1)	39
	Лежа	8,35 (2,45-18,875)	6
Слабокислый рефлюкс, количество	Всего	62,25 (36,425-121,225)	21
	Стоя	34,5 (14,025-94,05)	21
	Лежа	13,8 (4,675-37,275)	4
Щелочной рефлюкс, количество	Всего	1,75 (0 – 12,375)	0
	Стоя	1,05 (0-9,95)	0
	Лежа	0 (0-1,1)	0
Клиренс пищевода, секунда		4,95 (3,925-6,75)	46
Жидкий рефлюкс, количество		62,95 (33,175-132,575)	
Жидкогазовый рефлюкс, количество		46,45 (22,925-100)	
Газовый рефлюкс, количество		10,55 (4,075-20,575)	
Z1, %		11 (2,25-17)	
Z2, %		22 (11,25-32)	
Z3, %		46 (35-61,5)	
Z4, %		69 (62,25-78,5)	

Примечания к табл. 3.12.: ИКР – интерквартильный размах. Z1, Z2, Z3, Z4 (%) - частота эпизодов рефлюксов, достигнувших уровня импедансо-электродов Z1, Z2, Z3, Z4 соответственно по данным импедансо-pH-метрии.

На основании проведенной КИМ было определено, какой вариант рефлюкса является основным у детей с РиХРЗ. Варианты ГЭР по кислотности рефлюктата представлены в табл.3.13 и на рис. 3.4.

Таблица 3.13

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	62,25 (36,425-121,225)	Слабокислый-щелочной <0,001*
Щелочной	1,75 (0 – 12,375)	Щелочной-кислый <0,001*

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

Таким образом, в популяции обследованных пациентов с РиХРЗ 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.

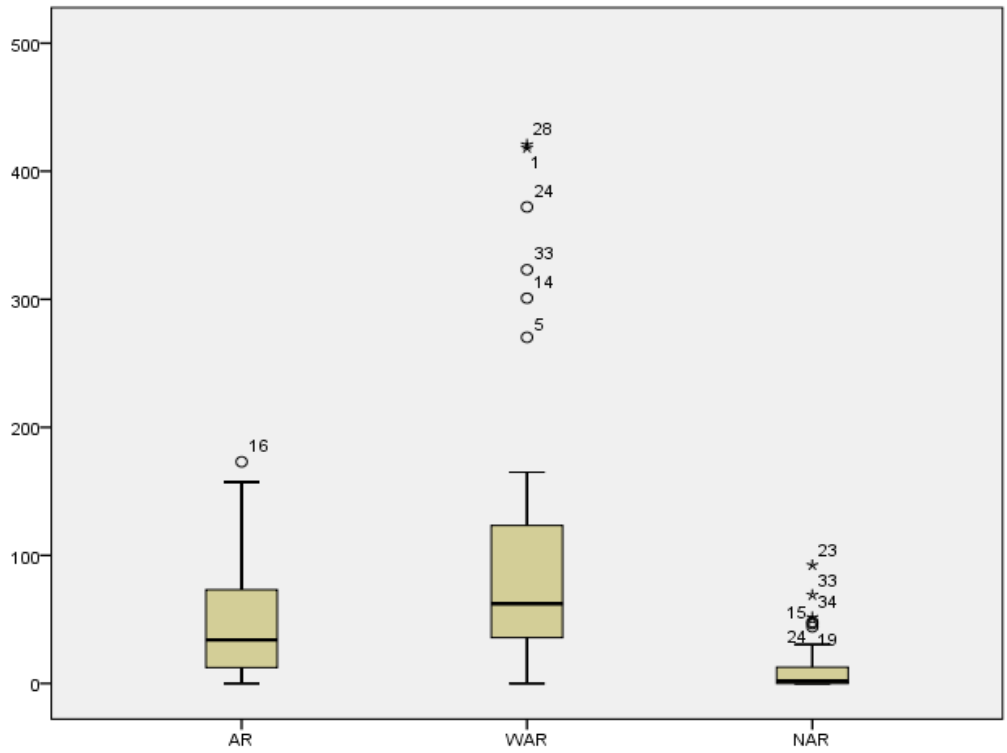


Рисунок 3.4. Варианты рефлюкса у детей с РиХРЗ

Примечания: AR – кислый рефлюкс; WAR – слабокислый рефлюкс; NAR – щелочной рефлюкс; число (1…33) - нумерация пациентов

Также определяли взаимосвязь между положением тела и количеством рефлюксов по КИМ. Сравнение количества всех эпизодов рефлюкса - кислого, слабокислого, щелочного рефлюкса в вертикальном и горизонтальном положениях тела представлено в табл.3.14 и на рис. 3.5.

Таблица 3.14

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 ($p<0,05$).

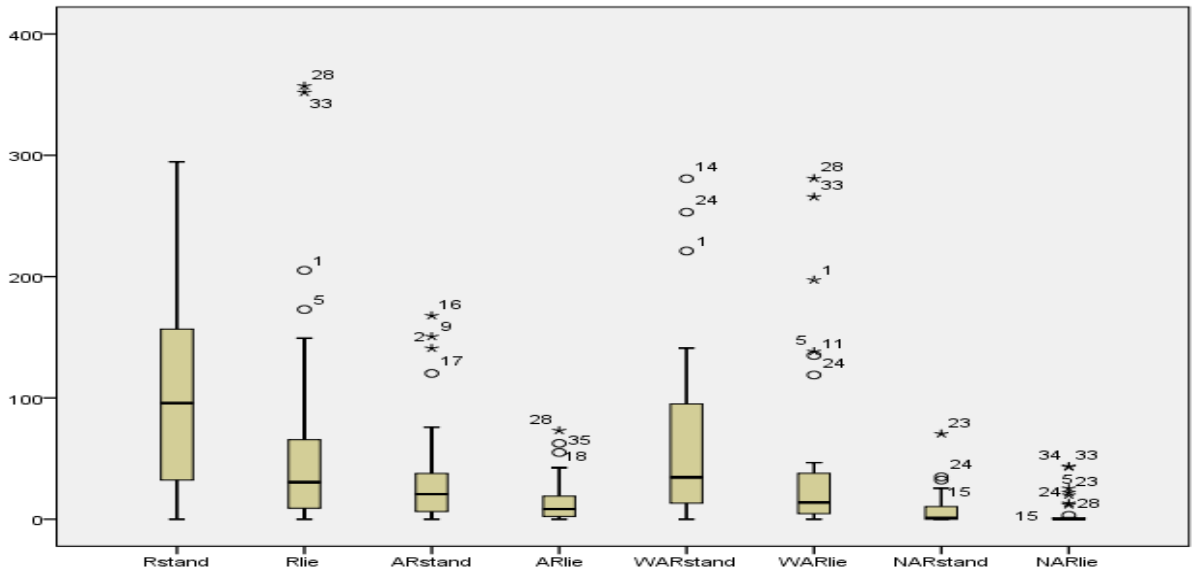


Рисунок 3.5. Положение тела и варианты рефлюксов по импедансу.

Примечания: Rstand – все эпизоды рефлюкса в положение стоя, Rlie - все эпизоды рефлюкса в положение лежа, ARstand – кислый рефлюкс/стоя, ARlie - кислый рефлюкс/лежа, WARstand - слабокислый рефлюкс/стоя, WARlie - слабокислый рефлюкс/лежа, NARstand - щелочной рефлюкс/стоя, NARlie - щелочной рефлюкс/лежа. число (1….33) - нумерация пациентов.

Также в ходе проведенного исследования определилась взаимосвязь между возрастом пациентов и ГЭР (табл. 3.15).

Таблица 3.15

Взаимосвязь возраста и ГЭР по данным КИМ

Показатели	Возраст <3 лет, n=20	Возраст >3 лет, n=22	p
Параметры по pH-каналу, медиана (ИКР)			
Оценка по ДиМейстеру	23,54 (6,2875 - 46,0975)	8,995 (3,255 – 31,3525)	0,217
Индекс рефлюкса	6,15 (1,55 -14,175)	2 (0,7 -8,5)	0,137
Кислый рефлюкс[1]	75,9 (29,9 – 126,7)	44,9 (13,55 -87,775)	0,124
Параметры по импедансу, медиана (ИКР)			
Общий рефлюкс[1]	136,35 (29,8 – 187,4)	172,85 (70,55 – 310,775)	0,059
Кислый рефлюкс[1]	36,65 (9,6 – 90,425)	33,75 (15,05 – 69,075)	0,880
Слабокислый рефлюкс[1]	59 (12,7 – 104,025)	86,7 (48,75 – 277,95)	0,092
Щелочной рефлюкс[1]	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[1]	59,55 (18,6 – 92,325)	78,75 (47,075 – 190,05)	0,041*
Газовый рефлюкс[1]	5,65 (2,175 – 12,95)	18,05 (8,8 – 29,225)	0,013*
Жидкогазовый[1]	50,6 (9 – 98,325)	43,25 (32,675 - 108,55)	0,279
Z1, %	13 (6,25 – 33,5)	7 (1 – 14)	0,057
Z2, %	28,5 (19 – 45,25)	15 (5,75 -26)	0,006*
Z3, %	50 (42,75 – 76,5)	43 (31,75 – 52)	0,070
Z4, %	68 (63 – 93,75)	70 (57,5 – 76,25)	0,427

Примечания: [1] количество эпизодов за 24 часа, p*<0,05 рассчитывался с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни (параметры КИМ). ИКР – интерквартильный размах. Z1, Z2, Z3, Z4 (%) - частота эпизодов рефлюксов, достигнувших уровня импедансо-электродов Z1, Z2, Z3, Z4 соответственно по данным импедансо-pH-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. 3.16.

Таблица 3.16

Взаимосвязь длительности РиХРЗ и ГЭР по данным КИМ

Показатели	Длительность РиХРЗ < 1,5 лет, n=21	Длительность РиХРЗ >1,5 лет, n=21	p
Параметры по pH-каналу, медиана (ИКР)			
Оценка по ДиМейстеру	21,16 (6,615 - 42,95)	8,77 (3,08 – 37,99)	0,285
Индекс рефлюкса	5,8 (1,7 – 12,9)	1,9 (0,475 – 10,55)	0,247
Кислый рефлюкс[1]	67,8 (34 – 175)	44,9 (12,7 – 87,7)	0,056
Параметры по импедансу, медиана (ИКР)			
Общий рефлюкс[1]	161,5 (41,3 – 233,45)	136,3 (67,65 – 211,6)	0,950
Кислый рефлюкс[1]	54,5 (14,25 – 93,1)	17,3 (11,3 – 55,05)	0,064
Слабокислый рефлюкс[1]	61,3 (16,6 – 115,6)	63,2 (38,6 – 146,3)	0,489
Щелочной рефлюкс[1]	1,4 (0 – 11,65)	2,1 (0 – 16,7)	0,712
Клиренс пищевода, секунда	5,2 (4 – 6,8)	4,4 (3,5 -6,5)	0,279
Жидкий рефлюкс[1]	60,1 (26,9 – 110,6)	73 (33,85 – 165,8)	0,274
Газовый рефлюкс[1]	6,1 (2,4 - 19,55)	12,2 (6,7 -23,95)	0,191
Жидкогазовый[1]	57,3 (12,15 - 129,35)	41,2 (25,85 – 73,85)	0,428
Z1, %	12 (6 – 33)	6 (1 - 14,5)	0,064
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: [1] количество эпизодов за 24 часа, p*<0,05 рассчитывался с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни (параметры КИМ). ИКР – интерквартильный размах. Z1, Z2, Z3, Z4 (%) - частота эпизодов рефлюксов, достигнувших уровня импедансо-электродов Z1, Z2, Z3, Z4 соответственно по данным импедансо-pH-метрии.

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

В табл.3.17 представлены параметры КИМ у пациентов разных групп респираторных заболеваний.

Таблица 3.17

Взаимосвязь между группой респираторных заболеваний и вариантом гастроэзофагеального рефлюкса по импедансо-pH-метрии

Показатели	(1) РиХЗ-ВДП, n = 4	(2) РЗ-НДП, n=25	(3) ХЗ-НДП, n=13	p			
				(1)-(2)	(1)-(3)	(2)-(3)	всего
Параметры КИМ по pH-каналу, медиана (ИКР)							
Оценка по ДиМейстеру	31,515 (9,1175-76,75)	21,46 (6,09-44,56)	8,77 (3-34,48)	0,604	0,412	0,314	0,468
Рефлюкс-индекс (RI)	8,1 (2,225-18,175)	5,8 (1,25-13,05)	1,9 (0,3 - 10,55)	0,784	0,477	0,300	0,526
Количество кислых рефлюксов	28,9 (15,45-79,3)	67,8 (29,8-149,5)	115,1 (15,725-224)	0,831	0,477	0,150	0,330
Параметры КИМ по импедансу, медиана (ИКР)							
Общий рефлюкс[1]	173,05 (161,5-276,85)	126,9 (41,3-233,45)	161,5 (87,3-212)	0,203	0,624	0,259	0,276
Кислый рефлюкс[1]	61,4 (20,65-79,275)	32,8 (9,8-79)	17,3 (13,35-71,85)	0,692	0,412	0,716	0,742
Слабокислый рефлюкс[1]	91,7 (57,05-251,9)	56,7 (12,35-111,25)	92,7 (45,9-155,1)	0,281	0,871	0,125	0,211
Щелочной рефлюкс[1]	9,65 (0,525-39,25)	1,4 (0-8,72)	1,2 (0-29)	0,408	0,624	0,716	0,656
Жидкие рефлюкс[1]	105,55 (50,275-208,075)	51,7 (22,55-103,35)	76,2 (50,8-165,8)	0,203	0,871	0,159	0,212
Газовый рефлюкс[1]	28,25 (18,875-51,275)	5,2 (2,85-20,85)	10,4 (7,25-19)	0,043 *	0,032 *	0,484	0,079

Окончание таблицы 3.17

Жидко-газовый[1]	91 (41,45-115,05)	41,8 (11,15-83,85)	57,3 (29,4-115,85)	0,281	0,624	0,361	0,399
Клиренс пищевода, секунд	4,7 (4,65-5,1)	5,2 (3,9-7,05)	4,4 (3,45-6,4)	0,521	0,956	0,465	0,659
Z1, %	10,5 (3,75-13,5)	12 (1,5-19,5)	11 (2-24,5)	0,784	0,956	0,832	0,951
Z2, %	22 (11,5-30,25)	25 (10 - 32)	16 (8,5-37,5)	1	1	0,879	0,989
Z3, %	62 (43,75 - 67,5)	45 (28-65,5)	47 (38-55,5)	0,374	0,350	0,543	0,506
Z4, %	74 (60,75-79,75)	69 (59-81,5)	67 (62-84)	0,692	0,785	0,832	0,904
Варианты рефлюкса по данным КИМ, частота, абс. (%)							
Патологический кислый рефлюкс[1]	3 (75%)	11 (44)	6 (46)	0,258	0,324	0,908	0,510
Патологический слабокислый рефлюкс[1]	4 (100%)	17 (68)	12 (92)	0,191	0,571	0,104	0,122
Патологический щелочной рефлюкс[1]	3 (75%)	13 (52)	7 (54)	0,399	0,469	0,908	0,690

Примечания: РиХЗ-ВДП - рецидивирующие и хронические заболевания верхних дыхательных путей; РЗ-НДП - рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей; ХЗ-НДП - хронические заболевания нижних дыхательных путей; p – непараметрический критерий Крускала-Уоллиса (параметры КИМ, медиана), хи-квадрат, точный критерия Фишера (частота). [1]количество эпизодов рефлюкса. Z1, Z2, Z3, Z4 (%) - частота эпизодов рефлюксов, достигнувших уровня импедансо-электродов Z1, Z2, Z3, Z4 соответственно по данным импедансо-pH-метрии.

У детей с РиХЗ верхних дыхательных путей по сравнению с болезнями нижних дыхательных путей чаще регистрировались газовые рефлюксы: РиХЗ-ВДП - 28,25 (18,875-51,275); РЗ-НДП - 5,2 (2,85-20,85); 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, обследованых с помощью КИМ, регистрировались симптомы кашля во время проведения исследования (табл.3.18, рис. 3.6).

Таблица 3.18

Связь между кашлем и вариантами рефлюкса, число больных

Параметры	По pH	По импедансу				Всего по pH и/или импедансу N=37, абс (%)
		Кислый рефлюкс	Слабокислый рефлюкс	Щелочной рефлюкс	Всего по импедансу	
SI (+), абс.	1	0	7	0	11	12
SAP (+), абс.	7	10	14	5	21	23
SI и/или SAP (+), абс. (%)	8 (22)	10 (38)	18 (69)	5 (19)	23 (62)	26 (70)

Примечания: SI – симптом-индекс, SAP - индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюкса.

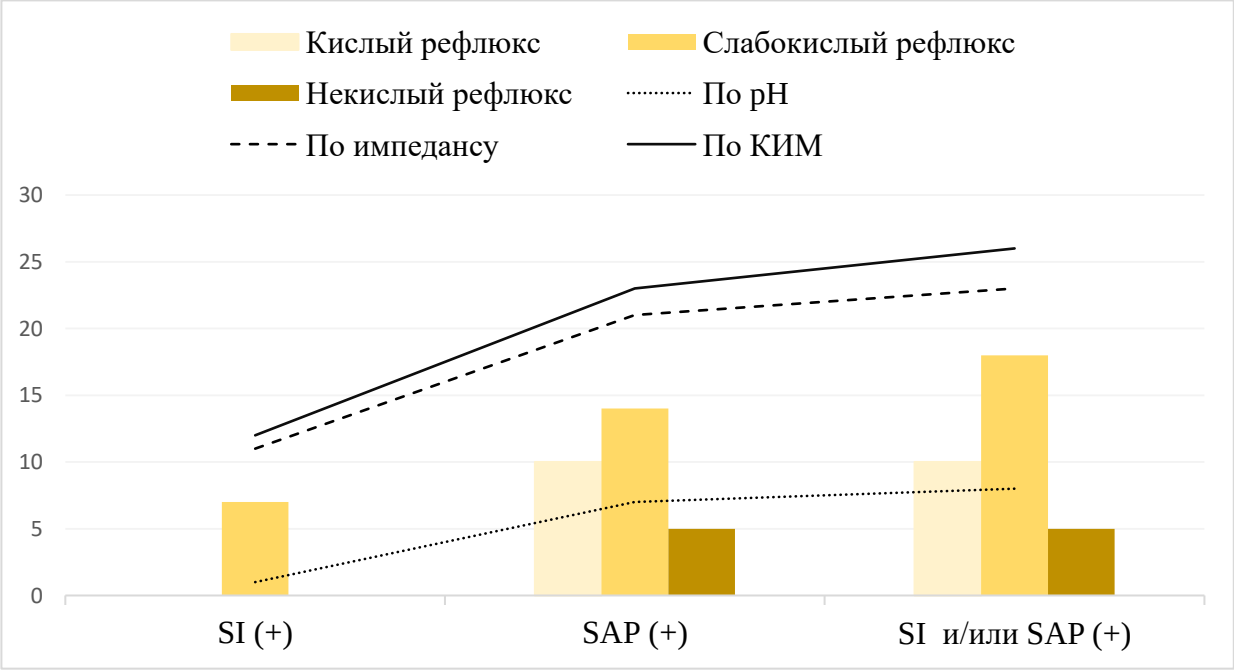


Рисунок 3.6. Взаимосвязь между кашлем и рефлюксом

Примечания: SI – симптом-индекс, SAP - индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюкса, pH – изолированная pH-метрия, КИМ – внутрипищеводная комбинированная импедансо-pH-метрия.

Как можно видеть из табл. 3.18 и рис. 3.6 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 pH-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), бронхиальная астма (2), облитерирующий бронхиолит (1), бронхоэктатическая болезнь (1), хронический фарингит (1), хронический ларингит (1), рецидивирующий средний отит (1).

3.5. Сравнительная характеристика и диагностическая информативность инструментальных методов в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

3.5.1. Внутрипищеводная комбинированная импедансо-pH-метрия и изолированная pH-метрия в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

У 42 пациентов была проведена КИМ, результаты оценивали отдельно по 2 методам: по pH-каналу и по импедансу. Расхождение результатов диагностики ГЭРБ по pH-каналу и по импедансу представлено на рис. 3.7.

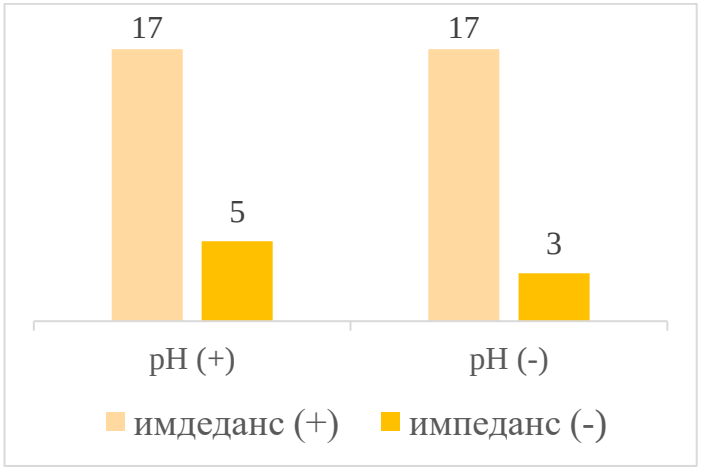


Рисунок 3.7. Импеданс и pH-метрия в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, число больных

В 17 (85%) из 20 случаев pH-негативных исследований ГЭРБ была диагностирована с помощью импеданса, у 5 (63%) из 8 случаев импеданс-негативных исследований ГЭРБ была зарегистрирована по данным pH-канала. В целом частота ГЭРБ, диагностированной по pH-каналу, составила 22 (52%) из 42 пациентов, по импедансу – 34 (81%) из 42, по КИМ – 39 (93%) из 42 пациентов с РиХРЗ. При анализе результатов по pH-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. Количество кислых и щелочных рефлюксов, диагностированных двумя методам КИМ, представлено в табл. 3.19 и на рис. 3.8.

Таблица 3.19

Сравнение количества разных вариантов рефлюкса по pH-каналу и импедансу, количество эпизодов рефлюкса

	Кислый рефлюкс, медиана (ИКР)	Щелочной рефлюкс, медиана (ИКР)
pH-метрия	48,55 (19,625-102,25)	192,5 (130,625-409,825)
Импеданс	34,05 (12,875-71,65)	1,75 (0 – 12,375)
p	0,001*	< 0,0001*

Примечания: p*<0,05 (непараметрический U-критерий Манна — Уитни), ИКР -интерквартильный размах.

При анализе количества каждых вариантов рефлюксов по pH-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, pH-метрия не обладает способностью записи слабокислых рефлюксов, являющихся основным вариантом рефлюкса по данным КИМ у детей с РиХРЗ.

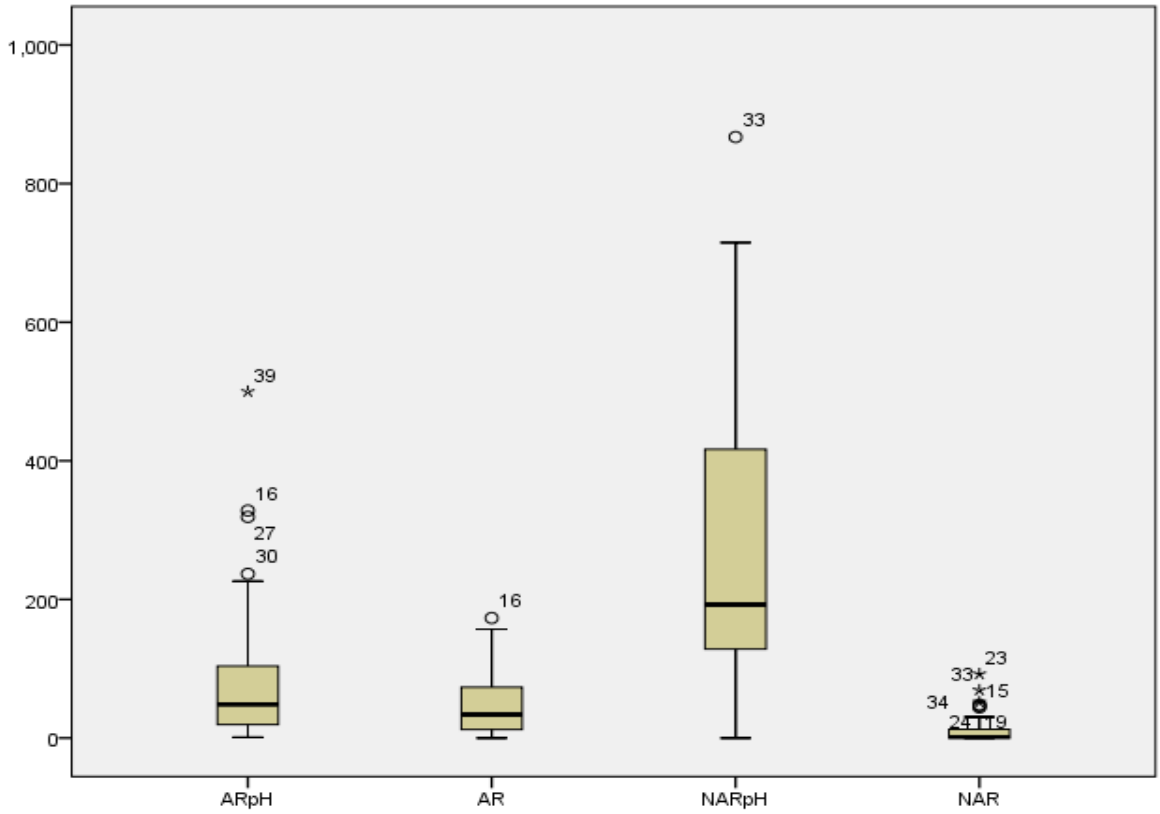


Рисунок 3.8. Сравнение количество разных вариантов рефлюкса по pH-каналу и импедансу

Примечания: ArpH – количество кислых рефлюксов по pH-метрии, AR – количество кислых рефлюксов по импедансу, NARpH – количество щелочных рефлюксов по pH-метрии, NAR – количество щелочных рефлюксов по импедансу, число (15 … 39) - нумерация пациентов.

3.5.2. Внутрипищеводная комбинированная импедансо-pH-метрия и рентгеноскопия пищевода с контрастированием

Соответствие между степенью недостаточности кардии по рентгеноскопии и распространением рефлюксов по КИМ представлено в табл. 3.20 и на рис. 3.9.

Таблица 3.20

Соответствие между степенью недостаточности кардии по рентгеноскопии и распространением рефлюксов по внутрипищеводной комбинированной импедансо-pH-метрии

	Z1	Z2	Z3	Z4
p	0,028	0,018	0,052	0,102
Группы с различием	отсутствие ГЭР – недостаточность кардии 3 степени (p=0,030*)	отсутствие ГЭР – недостаточность кардии 3 степени (p=0,029*)	-	-

Примечания: p*<0,05 (непараметрический критерий Крускала-Уоллиса), Z1, Z2, Z3, Z4 (%) - частота эпизодов рефлюксов, достигнувших уровня импедансо-электродов Z1, Z2, Z3, Z4 соответственно по данным импедансо-pH-метрии.

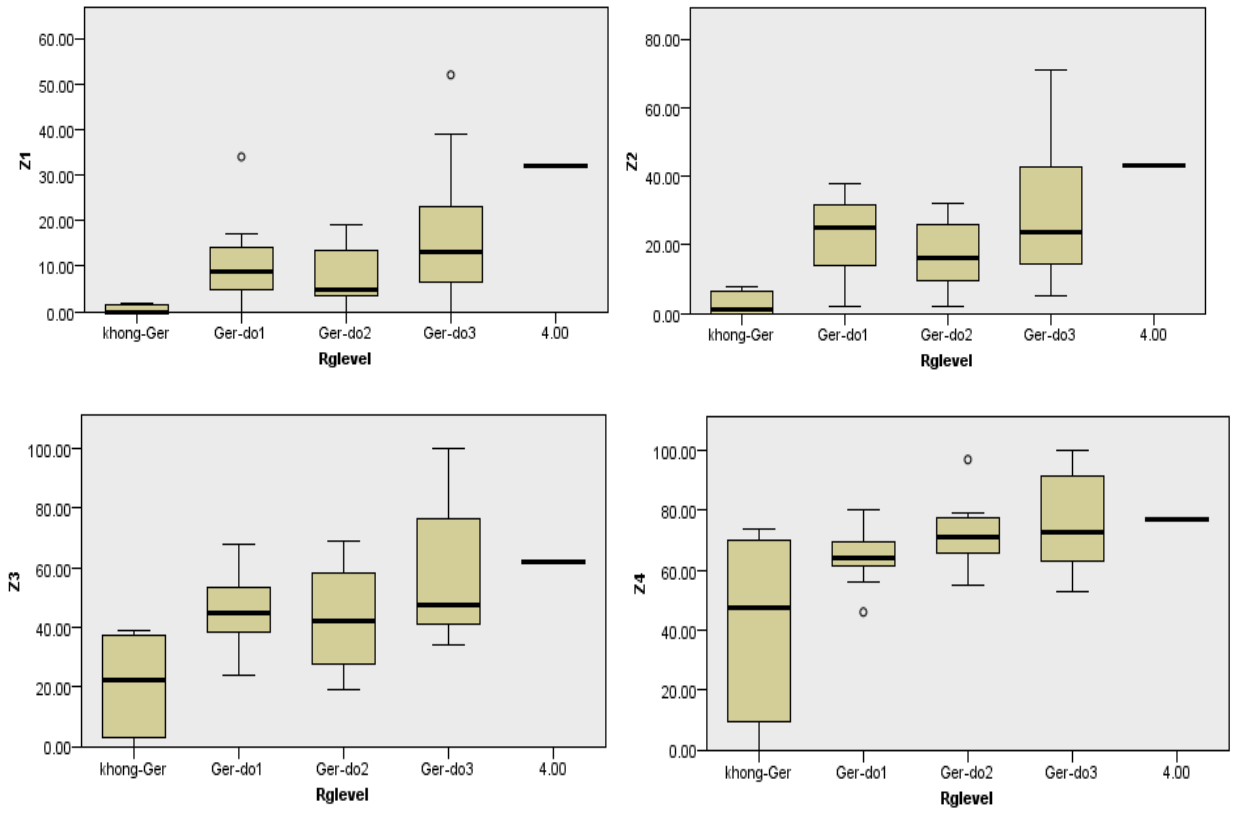


Рисунок 3.9. Частота рефлюксов, достигнувших уровня Z1-4 при разных степенях недостаточности кардии

Примечания к рис. 3.9.: Z1,2,3,4 (%) – частота эпизодов рефлюкса, достигнувших уровня электрода Z1,2,3,4 на основании комбинированной импедансо-pH-метрии соответственно, отражает уровень распространения рефлюксов по высоте пищевода. Rglevel – степени недостаточности кардии (НК) по рентгеноскопии пищевода с контрастированием: khong-Ger – отсутствие гастроэзофагеального рефлюкса, Ger-do1 – недостаточность кардии 1 степени, Ger-do2 – недостаточность кардии 2 степени, Ger-do3 – недостаточность кардии 3 степени, 4.00 – недостаточность кардии 4 степени.

Очевидно, что 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 ($p>0,05$).

3.5.3. Внутрипищеводная комбинированная импедансо-pH-метрия и эзофагогастродуоденоскопия

Взаимосвязь между степенью повреждения слизистой оболочки пищевода по данным ЭГДС и параметрами рефлюкса по КИМ у 31 пациентов, обследованных одновременно с помощью ЭГДС и КИМ, представлена в табл. 3.21. Критерием патологических рефлюксов было количество эпизодов кислых, слабокислых, щелочных рефлюксов за 24 часа (больше 40, 21, 0 соответственно).

Таблица 3.21

Взаимосвязь между степенью повреждения слизистой оболочки пищевода по данным эзофагогастродуоденоскопии и вариантом рефлюкса по комбинированная импедансо-pH-метрии, медиана (ИКР)

Показатели	С эзофагитом, n = 17	Без эзофагита, n = 14	p
Параметры по pH-каналу			
Оценка по ДиМейстеру	25,92 (7,17-48,67)	16,79 (2,8275-44,4375)	0,356
Индекс рефлюкса	6,5 (1,65-11,5)	4,55 (0,7-12,9)	0,468
Кислый рефлюкс	48,9 (32-175)	61,2 (10 – 107,275)	0,509
Параметры по импедансу			
Общий рефлюкс*	160,2 (51,1-286,25)	125,8 (44,95-203,3)	0,570
Кислый рефлюкс*	51,8 (15,75-79)	23,95 (6,1-77,225)	0,356
Слабокислый рефлюкс*	54,2 (24,45-204,35)	62,25 (26,075-106,6)	1
Некислый рефлюкс*	0 (0-13,9)	0,6 (0-13)	0,984
Клиренс пищевода, секунда	5,1 (4,2-6,7)	4,7 (3,5-6,2)	0,681
Жидкий рефлюкс*	59 (29,45-135,65)	60,3 (27-90,5)	0,799
Газовый рефлюкс*	11,2 (3,9-23,55)	10,55 (2,325-22,75)	0,739
Жидкогазовый*	53,9 (15,1-129,35)	34,25 (22,675-77,425)	0,739
Z1, %	12 (5-22,75)	5 (0-17)	0,113
Z2, %	23,5 (12,5 -36,75)	13 (2-29)	0,031*
Z3, %	52,5 (40,5 -73,25)	34 (19-50)	0,008*
Z4, %	74 (64-89,75)	69 (62-74)	0,095
Варианты рефлюкса по данным КИМ, частота, абс. (%)			
Патологический кислый рефлюкс	10	5	0,2
Патологический слабокислый рефлюкс	13	11	1
Патологический щелочной рефлюкс	8	7	0,87

Примечания: p – непараметрический U-критерий Манна — Уитни (медиана), точный критерий Фишера (частота); *количество на сутки, ИКР - интерквартильный размах. Z1, Z2, Z3, Z4 (%) - частота эпизодов рефлюксов, достигнувших уровня импедансо-электродов Z1, Z2, Z3, Z4 соответственно по данным импедансо-pH-метрии.

У пациентов с эзофагитом больше регистрировались, по сравнению с группой пациентов без эзофагита, следующие параметры: оценка по ДиМейстеру, индекс рефлюкса, общие эпизоды рефлюкса, кислый, газовый, жидкогазовый рефлюкс и клиренс пищевода. Однако это различие не имело статистической значимости (p>0,05).

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.

Частота патологического кислого рефлюкса была больше в группе с эзофагитом, тогда как патологические слабокислый и щелочной рефлюксы чаще отмечались в группе без эзофагита. Однако эти различия также не имели статистической значимости (p>0,05). Другими словами, степень поражений слизистой оболочки пищевода по данным ЭГДС не зависит от кислотности рефлюктата, а может быть зависеть от уровня распространения рефлюкса по протяженности пищевода.

3.5.4. Диагностическая информативность инструментальных методов в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Диагностическая информативность разных инструментальных методов в диагностике ГЭРБ на основе КИМ представлена табл. 3.22, 3.23.

Таблица 3.22

Частота диагностированной ГЭРБ по данным разных методов, количество пациентов

Методы	Изолированная pH-метрия, абс.		Рентгеноскопия пищевода, абс.		ЭГДС, абс.	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
КИМ (+)	22	17	30	4	16	12
КИМ (-)	0	3	2	1	1	2

Примечания: (+) – ГЭРБ подтверждена, (-) – отсутствие ГЭРБ. Частота диагностики ГЭРБ у 42, 37 и 31 пациентов, которым одновременно были выполнены КИМ, рентгеноскопия и КИМ, ЭГДС и КИМ соответственно.

Таблица 3.23

Диагностическая информативность разных инструментальных методов выявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

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

Диагностическая информативность рентгеноскопии пищевода, ЭГДС, pH-метрии по сравнению с КИМ в диагностике ГЭРБ представлены в табл.3.23. Проводился анализ данных тестов на чувствительность (процент обнаружения ГЭРБ у больных), специфичность (процент больных, у которых ГЭРБ отсутствовала), прогностическую ценность отрицательного результата (вероятность отсутствия заболевания при отрицательном, нормальном результате теста) и положительного результата (вероятность заболевания при положительном, патологическом результате теста) [83]. При сопоставимой прогностической значимости положительного и отрицательного результата чувствительность и специфичность разных методов исследования различалась. Чувствительность была максимальной у рентгеноскопии (88,2%), специфичность – у pH-метрии (100%).

3.6. Алгоритм ведения пациентов с рецидивирующими и хроническими респираторными заболеваниями, рефрактерными к стандартной терапии

По результатам собственного исследования разработал алгоритм ведения больных с РиХРЗ (рис. 3.10.)

Пациентам с РиХРЗ, необъяснимо плохим ответом на стандартную респираторную терапию, необходимо провести диагностику ГЭРБ после исключения других причин, таких как инородное тело бронхов, аномалия/ врожденные пороки развития дыхательных путей, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия и др. Эта тактика не зависит от пищеводных клинических проявлений ГЭРБ из-за высокой частоты скрытой формы данного заболевания у детей с РиХРЗ. Среди инструментальных методов диагностики ГЭРБ КИМ является наиболее информативным, но этот инвазивный дорогостоящий метод недоступен в большинстве больниц, длится 24 часа, поэтому он рекомендуется использоваться, когда другие методы отрицательны.

Для диагностики ГЭРБ у детей с РиХРЗ вначале проводится ЭГДС, рентгеноскопия пищевода с контрастированием и водносифонной пробой или суточная pH-метрия по показаниям (табл. 3.24.). Если у пациента по результатам ЭГДС или 24-часовой pH-метрии диагностирована ГЭРБ, назначается антирефлюкное 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 антирефлюсной операции (гасрофундопликация).

Ребенок с РиХРЗ:

хронический фарингит, хронический ларингит, рецидивирующий средний отит, рецидивирующий круп, бронхолегочная дисплазия, рецидивирующая пневмония, рецидивирующий бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит, бронхиальная астма, облитерирующий бронхиолит, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией,

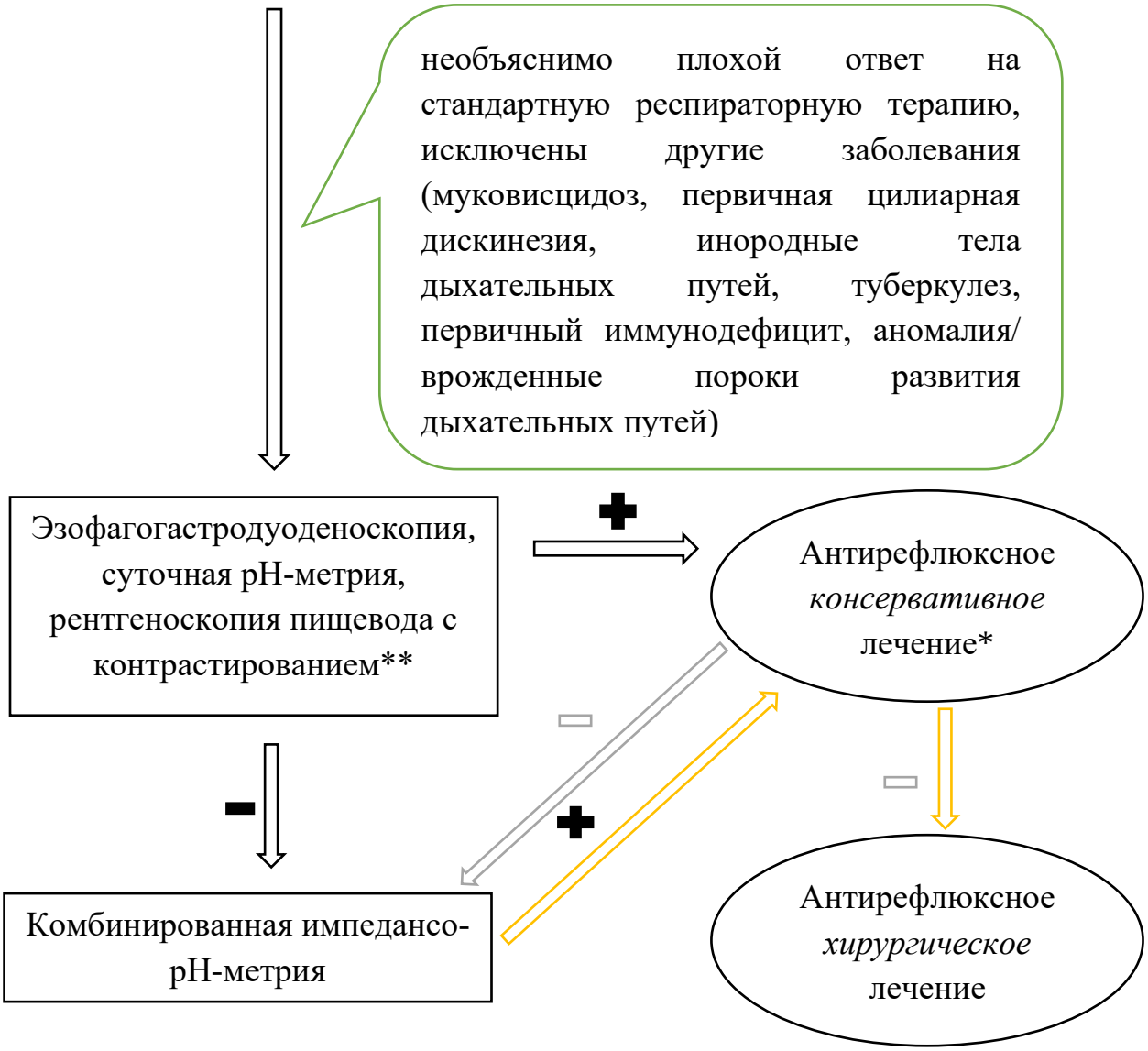


Рисунок 3.10. Алгоритм ведения детей, страдающих РиХРЗ, рефрактерными к стандартной терапии

Примечания: ✚ ГЭРБ диагностирована, ▬ ГЭРБ не диагностирована, ▭ антирефлюксное лечение неэффективно. * По данным КИМ, в зависимости от варианта рефлюкса антирефлюксное лечение корректируется. ** Показания для отдельных методов обследования см. табл. 3.24.

Таблица 3.24

Показания к проведению разных инструментальных методов диагностики ГЭРБ

Метод диагностики	Показания
Рентгеноскопия пищевода с контрастированием и водносифонной пробой	• дифференциальная диагностика с другими заболеваниям ЖКТ (стеноз пищевода, ахалазия, диафрагмальная грыжа, сдавление пищевода извне и др.) • верификация степени недостаточности кардии
Эзофагогастродуоденоскопия	• выявление изменений на слизистой оболочке пищевода • выявление осложнений ГЭРБ • дифференциальная диагностика ГЭРБ с другими заболеваниями
Суточная pH-метрия	При условии невозможности проведения КИМ, у детей старше 1 года при следующих ситуациях: • наличие проявления ГЭРБ в отсутствии эндоскопических изменений в пищеводе, • внепищеводные проявления ГЭРБ, • подбор лекарственных препаратов и контроль эффективности проводимого консервативного лечения, • определение показаний к хирургическому лечению ГЭРБ

Таким образом, КИМ может быть резервным исследованием при непонятных респираторных заболеваниях и отрицательных результатах других методов обследования для диагностики ГЭРБ.

3.7. Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение 1.

Девочка К. (02.06.2004 г.р.), 13 лет, поступила в МДГКБ 15.05.2018 с жалобами на хронический сухой кашель с февраля 2018 г.

Перинатальный анамнез без особенностей. Аллергоанамнез: атопический дерматит, аллергопробы отрицательные. Семейный анамнез по БА не отягощен.

С 3 лет наблюдалась аллергологом с диагнозом: «респираторный аллергоз». В 7 лет перенесла коклюш, после которого сохраняется кашель, чаще ночью, приступообразный, усиливающийся на фоне ингаляции будесонидом и формотеролом + ипратропия бромидом. Также с 7 лет выявлен ГЭР с клиническими проявлениями в виде изжоги, болей в эпигастрии. Ежегодно получала стационарное лечение по поводу этих заболеваний. 02.04.2015 г. из-за рецидивирующего обструктивного бронхита на фоне ГЭРБ, не улучшившегося под медикаментозной терапией, угрожаемого по развитию БА было проведено оперативное лечение ГЭР (фундопликация). В течение 1,5 лет после операции без рецидива респираторных проявлений. В возрасте 9 лет была диагностирована БА, назначена базисная терапия, однако функция внешнего дыхания в пределах нормы, тест с бронхолитиком отрицательный, Общий IgE в норме, в анализе крови эозинофилы <5%.

15.05.2018 г. при поступлении кашель чаще в ранние утренние часы, без пищеводных проявлений, хрипы не выслушиваются. По данным инструментальных исследований (ЭГДС, КИМ) у ребенка выявлен эзофагит, щелочной рефлюкс, явившееся причинами респираторных симптомов. Диагноз «БА» был снят. Была назначена антирефлюксная терапия (омепразол, гевискон, урсофальк, мотилиум) на 2 месяца и проведение пикфлоуметрии.

20.08.2018 г. ребенок поступил для контрольного обследования, без жалоб. По данным обследований рефлюкса нет. Пикфлоуметрия в норме.

Клиническое наблюдение 2.

Мальчик М. (25.08.2009 г.р.), 9 лет, поступил в отделение пульмонологии МДГКБ 18.01.19 с жалобами на хронический сухой кашель с мая 2018 г.

Перинатальный анамнез – без особенностей. Аллергический анамнез отягощен: аллергия на растительные препараты, пищевые, домашнюю пыль; эозинофилия периферической крови, IgE повышен; у мамы БА, аллергический ринит, поллиноз, пищевая аллергия.

До 8 лет ребенок болел редко. С 8 лет сухой кашель, чаще ночью, после еды усиливался, купировался приемом дексаметазона в течение часа (с постепенным увеличением интервала времени до наступления эффекта в динамике), в легких хрипов нет. Исследование ФВД в норме. Была диагностирована БА, с мая 2018 г. ребенок получал постоянную антиастматическую терапию без эффекта. Со слов мамы на фоне лечения кашель постепенноусиливался. При обследовании был исключен иммунодефицит.

В январе 2019 г. комплексно обследовался по поводу ГЭРБ, хотя в клинической картине не было типичных пищеводных проявлений (изжога, регургитация), у ребенка был выявлен ГЭРБ с катаральным эзофагитом в нижней трети пищевода, слабокисло-кисло-слабощелочной рефлюкс, недостаточность кардии 2-3 степени, хронический гастродуоденит в стадии неполной ремиссии. По данным суточной импедансометрии (30-31.01.19 г.) оценка по Димейстеру 10,75; по Бойх-Охоя 10,18; по импедансу все события ГЭР/24 часа – 514,1; кислые рефлюксы – 82,7; слабокислые рефлюксы – 420,8; щелочные рефлюксы - 10,6; взаимосвязь между кашлем и рефлюксом: SI 55,3%, SAP– 100%. Бронхоскопия (22.01.19 г.) – катаральный эндобронхит, посевы роста не дали. ЛОР (24.01.19 г.) – острый ринит. Невролог (28.01.19 г.) – астеноневротический синдром. Общий анализ крови, коагулограмма (13.02.18 г.) – все показатели в пределах референсных значений.

Электрокардиограмма (ЭКГ) – синусовый ритм, регулярный, вертикальное положение электрической оси сердца.

После выписки принимал одновременно антирефлюксную терапию и антиастматическую терапию в течение 2 недель, на фоне этого у ребенка отмечалась отрицательная динамика (кашель не уменьшился, появились тошнота, кислый вкус, неприятный запах из-за рта, головокружение). В связи с ухудшением состояние ребенок был госпитализировал в МДГКБ, находился в отделении гастроэнтерологии на консервативной терапии по поводу ГЭРБ с эзофагитом, на фоне которой положительная динамика не отмечалась. С учетом данных комплексного обследования решением консилиума ребенку с респираторным проявлениям ГЭРБ (кашель) было проведено оперативное лечения – лапароскопическая гастрофундопликация по Ниссену 21.02.2019 г.

После операции ингаляционная терапия не проводилась, получал инфузионную терапию (раствор Рингер, глюкоза), омепрозол 20 мг х 1 р/д, амписид. Послеоперационный период протекал гладко, кашель купирован, жалоб нет. 28.08.2019 г. ребенок с тошнотой был у консультации гастроэнтеролога, жалоб со стороны дыхательных систем нет.

Таким образом, в двух представленных клинических наблюдениях хронический сухой кашель являлся основным симптомом, эти пациенты поступили с диагнозом БА и применяли курсы антиастматической терапии (ААТ). Первый пациент принимал ААТ в течение 4 лет, другой пациент в течение 8-9 месяцев без эффекта, на фоне ингаляций кашель даже усиливался. У этих детей была диагностирована в возрасте 7-8 лет, а также была диагностирована ГЭРБ. Основным типом рефлюкса являлся некислый, кашель по результатам КИМ был связан с рефлюксом. Однако, оба не ответили на антирефлюксное консервативное лечение, вероятно из-за щелочного варианта ГЭР. После операции гастрофундопликации дыхательные нарушения значительно уменьшились у первого пациента, полностью исчезли у второго пациента.

Клиническое наблюдение 3.

Мальчик П. (18.02.2016 г.р.), 2 лет 9 месяцев, поступил в отделение торакальной хирургии МДГКБ для дообследования и решение вопроса о необходимости проведения антирефлюксной операции.

Ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей, роды оперативные (тазовое предлежание), масса тела при рождении 3720 грамм, длина 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Из роддома выписан в срок. Ранее развитие по возрасту. Непереносимость будесонида и формотерола + ипратропия бромида в виде парадоксального бронхоспазма, брадикардии. Семейный анамнез не отягощен.

С 12.05.2016 г. лихорадка до 38^0С, в течение трех дней. Далее в 4 месяца отмечен регресс психомоторного развития: перестал держать голову, переворачиваться, малоэмоционален. Судорог не было. Прошел курсы восстановительного лечения нейротрофическими препаратами, курсы массажа, иглорефлекотерапии. В октябре 2016 г. у ребенка впервые отмечены судороги, начата противосудорожная терапия конвулексом. Наблюдался у невролога, постоянно принимал конвулекс 40мгз х 3 раза в день, сабрил 250 мг и 500мг; суксемид 50мг х 2раза. Был диагностирован синдром Веста.

С 1 года ребенок часто срыгивал, беспокоен. Ребенку поставлен диагноз ГЭРБ, антирефлюксную терапию получал. С 1 года ребенок часто переносил эпизоды рецидивирующего крупа. Несколько раз госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с клиническим диагнозом: «стенозирующий ларингит, аномалия развития гортани?, ларингомаляция?, обструктивный бронхит (хламидиозной микоплазменной этиологии), в стадии разрешения; дыхательная недостаточность (ДН) 2 степени, стеноз гортани 2-3 степени; синдром Веста, псевдобульбарный синдром». Постепенно состояние ухудшалось. Ребенку поставлен диагноз «облитерирующий бронхиолит» на основании клинико-анамнестических данных и результатов проведенной компьютерной томографии легких.

В течение 3 месяцев (с августа 2018 г.) ребенок зависит от кислорода. 26.11.2018 г., ребенок поступил в МДГКБ в тяжелом состоянии с дотацией кислорода (с кислородом – сатурация крови кислородом SpO_2 91-92%, без – 50%) с диагнозом: «облитерирующий бронхиолит, атаксический церебральный паралич, диффузная атрофия головного мозга, ГЭРБ, хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) 2-3 ст». Мама заметила через минут 10 после каждого приема пищи снижение SpO_2 до 55-60%. По данным бронхоскопии (28.11.18 г.) у ребенка был выявлен выраженный гнойный эндобронхит (состояние после частых аспирации, хронический бронхит). По данным КИМ оценка по ДиМейстеру 78,23, оценка по Бойх-Охоа 56,71, по импедансу: суточное количество рефлюксов 136,3; кислые рефлюксы – 90,8; слабокислые рефлюксы – 45,4; щелочные рефлюксы – 0; SI = 50%, SAP – 97,3% - симптомы связаны со слабокислыми рефлюксами. В течение последнего года ребенок постоянно принимал Нексиум (по 10-20 мг/сутки), мотилиум. На фоне этого сохранялся ГЭРБ, по данным повторного обследования кисло-слабокислый рефлюкс. В связи с выраженным рефлюксом, рефрактерным к консервативной терапии длительное время, коморбидным с респираторной недостаточностью, ребенку была проведена фундопликация одновременно с постановкой гастростомы для обеспечения адекватного кормления. После операции 17.12.2018 г. мальчик находился в ОРИТ 9 дней на ИВЛ. 25.12.2018 г. перевод в отделение без дотации кислорода, SpO_2 держится на уровне 93-94%, ребенок улыбается (со слов мамы в течение последних 2 лет так не реагировал).

Ребенок поступил в плановом порядке 09.01.2019 г. для замены гастростомы, без жалоб. По данным ЭГДС у ребенка патологии на выявлено. Дыхание жесткое, хрипов нет, SpO_2 без дотации кислородом - 97%.

После операции 17.12.2018 г. отмечался эпилептический статус. С 27.12.2018-09.01.2019 г. без припадков. 10.01.2019 г. первые послеоперационные сутки после замены гастростомы 09.01.2019 г. снова

возникли приступы. В последующем время дыхательная функция улучшилась, нет необходимости в кислороде, SpO_2 держится на уровне 97%.

Тяжесть состояния данного пациента была обусловлена детским церебральным параличом, эпилепсией, ХДН. Респираторные проявления были связаны с рефлюксом, эта связь подтверждена клинически (примерно через 10 минут после приема пищи уровень SpO_2 в крови резко снижался) и согласно SI/SAP по результатам КИМ - кашель связан с рефлюксом. В течение 1 года ребенок принимал ИПП в высокой дозировке без эффекта, а после операции респираторная функция сразу улучшилась, ребенок стал независимым от кислорода.

Клиническое наблюдение 4.

Мальчик Д. (11.03.2014 г.р.), родившийся от 1-й беременности, 1-х родов путем кесарева сечения, доношенный, здоровый. До 2-х лет совершенно здоров, иногда была отрыжка. С марта 2016 г. ребенок начал посещать детский сад, с этого момента у него возникли частые ОРВИ, рецидивирующий гнойный средний отит. Появилось шумное и периодически затрудненное дыхание, отмечались образования на слизистой оболочке полости рта. Ребенок неоднократно осмотрен ЛОР-врачом и стоматологом, но назначаемое лечение без эффекта. С марта 2017 г. отмечаются лихорадка, мальчик начал отказываться от еды, поперхиваться, снизилась масса тела. В апреле-мае 2017 г. находился на стационарном лечении городской больнице г. Ишим с диагнозом. 05.06.2017 г. направлен на экстренно на стационарное лечение в детское отделении ГБУЗ ТО ОКБ №1 с диагнозом: «анемия (Hb–56г/л), белково-энергетическая недостаточность (БЭН), сепсис?». При поступлении состояние тяжелое за счет симптомов интоксикации, нутритивной недостаточности, масса 10 кг, ребенок находился в вынужденном положении, на языке обильный белый творожистый налет, афты в области корня языка, диаметром до 0,7 см, неприятный гнилостный запах изо рта. За время нахождения в отделении проведена ларингоскопия – образование грушевидного синуса справа, ЭГДС – полиповидное образование нижней

трети пищевода, фибринозный эзофагит, поверхностный гастрит; КТ гортани – признаков паратонзиллярного абсцесса нет. Состояние после наложения трахеостомы. 04.09.2017 г. Ребенок авиатранспортом из ОКБ №1 г. Тюмень поступил в отделении гастроэнтерологии МДГКБ с диагнозом: «эрозивно-язвенный эзофагит, образование нижней трети пищевода; болезнь Крона?, генерализованная грибковая инфекция смешанной этиологии; БЭН 3 степени, дисфагия, хронический канюленоситель». Ребенок был обследован в отделении гастроэнтерологии, диагностирована ГЭРБ с респираторными проявлениями, тяжелый эрозивно-язвенный эзофагит, пептическая стриктура пищевода; левосторонний хронический средний гнойный отит. Была проведена лапароскопическая гастрофундопликация по Ниссену, пункционная гастростомия. Результат биопсии - пищевод Барретта. 30.09.2017 г. у ребенка произошла перфорация пищевода, проведена экстирпация пищевода, наложение шейной эзофагостомы, носитель трахеостомы, гастростомы.

После операции состояние ребенка улучшилось, в течение 9 месяцев после операции не болел респираторными заболеваниями, прибавка массы тела 4,3 кг.

Затем 11.05.2018 г. ребенок планово поступил для проведения лапаротомической колоэзофагопластики. С 25.06.2018 г. отмечалось ежедневно повышение температуры тела до фебрильных цифр, зуд, дискомфорт, покраснение, гнойное отделяемое в области гастростомы, потеря массы тела. 02.07.2018 г. поступил в отделении торакальной хирургии МДГКБ. С временем состояние ухудшилось, 16.12.2018 г. ребенок умер, был установлен окончательный клинический диагноз: «основной – пищевод Барретта, состояние после колоэзофагопластики, свищ желудка; сопутствующий – носитель трахеостомы, ДН 1-2 степени, БЭН 3 степени, носитель лапаростомы; осложнения: сепсис, септический шок, синдром полиорганной недостаточности, множественные перфорации желудка,

тонкого кишечника, вялотекущий перитонит, вызванный Kl. pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa)».

Пациент из последнего клинического наблюдения неоднократно лечился у ЛОР-врача и стоматолога, но без эффекта. После операции, разрешившей рефлюкс, пациент больше не болел респираторными заболеваниями. Вероятно, у ребенка рецидивирующие гнойный средний отит и другие респираторные проявления были связаны с ГЭРБ. Но ГЭРБ была диагностирована слишком поздно, осложнения привели к летальному исходу. Особенность данного случая состоит в чрезвычайно редком в детском возрасте осложнении ГЭРБ – развитии пищевода Барретта.

Таким образом, приведенные клинические наблюдения наглядно свидетельствуют о том, что, если лечение респираторного заболевания неэффективно, рекомендовано искать ГЭРБ у этих пациентов. Несвоевременная диагностика и лечение может приводить к тяжелым осложнениям со стороны органов дыхания и ЖКТ. Как видно, клинические проявления не всегда коррелируют с результатами ЭГДС. Как и в случае с другими неопластическими процессами, пациенты с уже явным симптомами могут быть госпитализированы на последних этапах заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первый этап. 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 часов) pH-метрия позволяла выявить ГЭР у 47-100% (в среднем у 76%) детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями [61, 78, 187], а длительная pH-метрия выявила рефлюкс у 92-94% обследованных детей с данными заболеваниями [115]. Согласно данным В.Ф. Приворотского с соавт. (2004) у 65% детей с БА, у 88% детей с муковисцидозом и 50% детей с рецидивирующим бронхитом был выявлен ГЭР различной степени выраженности на основании клинических и эндоскопических методов обследования [24]. Высокая частота выявления ГЭРБ 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 [18]. ГЭРБ и РиХРЗ взаимодействуют по типу замкнутого патофизиологического круга: раздражение слизистой оболочки пищевода желудочным содержимым может вызывать бронхоспазм, опосредованный через блуждающий нерв, а также за счет непосредственного воздействия на рецепторы гортани, трахеи и бронхов при микро- или макроаспирации желудочного содержимого, что приводит к неспецифической гиперреактивности бронхов и развитию воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве [9]. Кроме того, причиной высокой частоты ГЭРБ и последующих полученных результатов может быть критерий включения в исследование (РиХРЗ, рефрактерные к стандартной респираторной терапии).

Среди обследованных нами пациентов у 50 (81%) из 62 детей без пищеводных проявлений ГЭРБ, который называется скрытой ГЭРБ (silent

GERD), патологический ГЭР был подтвержден инструментальными методами. Общая частота скрытой ГЭРБ составила 44,2% (50 из 113) пациентов с РиХРЗ и ГЭРБ. По данным исследований у грудных детей с хроническими респираторными симптомами и бронхообструктивным синдромом скрытая ГЭРБ регистрировалась с частотой 42-50% случаев [41]. Согласно наблюдениям P.J. Kahrilas (1996) у пациентов с респираторными проявлениями часто имеет место бессимптомная ГЭРБ, от трети до половины пациентов с БА, коморбидной с ГЭРБ, не отмечали клинические симптомы рефлюкса [118]. По данным Y. Vandenplas с соавт. (2019) скрытая ГЭРБ у младенцев в отсутствии явных срыгиваний или рвот возникает довольно редко, однако значение скрытой ГЭРБ в возникновении стойких респираторных проявлений у детей требует дальнейшего изучения [220]. Таким образом, отсутствие типичных пищеводных симптомов ГЭРБ не исключает данное заболевание как причину респираторных нарушений у детей [20].

В нашем исследовании с целью выявления клинических критериев диагностики ГЭРБ у детей старше 7 лет использовался опросник GERD-Q. У взрослых пациентов GERD-Q является весьма ценным опросником в диагностике ГЭРБ. По данным В.О. Кайбышевой с соавт. (2013), чувствительность опросника у взрослых, проверенных методом суточной pH-метрии, составила 65,4%, специфичность — 91,7% [16]. Однако, GERD-Q - оценивает только пищеводные симптомы ГЭРБ (изжога, регургитация), которые обычно вызываются кислыми рефлюксами [59, 184], в то время как слабокислые и щелочные рефлюксы, чаще ассоциированные с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, как показало наше исследование (табл. 3.5), выявляются только с помощью КИМ [54, 135, 207]. У обследованных нами детей с РиХРЗ без пищеводных проявлений ГЭРБ, по результатам КИМ, ведущий вариант рефлюкса был слабокислый. Полученный результат совпадает с результатами исследования X. Xu с соавт. (2014), в котором для диагностики ГЭРБ у взрослых с хроническим кашлем использовались

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, что составило 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, что составило 85,3%), в то время как кислый рефлюкс был определен лишь у 5 (14,7%) больных [230].

Среди всех диагностических методов результаты рентгеноскопии пищевода имели статистически значимое различие между двумя группами пациентов с и без пищеводных проявлений ГЭРБ (p=0,042). Однако по рекомендации NASPGHAN и ESPGHAN (2018) рентгеноскопия не рекомендуется в настоящее время для диагностики рефлюкса, а используется только для выявления анатомической аномалии развития ЖКТ с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, имевшими ГЭРБ-подобную клинику, такими как диафрагмальная грыжа, мальротация, пилоростеноз, ахалазия и др. [174], а для пациентов с внепищеводными симптомами – с целью выявить трахеопищеводные свищи или пищеводный стаз, подвергающие пациентов риску аспирации [186, 224].

Мета-анализ. Для анализа полученных нами результатов проведен поиск исследований, посвященных изучению взаимосвязи клинических проявлений ГЭРБ и вариантов рефлюкса по результатам КИМ. Не ясны ответы на ряд вопросов. Почему у пациентов с ГЭРБ имеются разные клинические проявления, такие как изжога, отрыжка, кашель, боль в горле и т. д.? Какие компоненты рефлюктата вызывают это разнообразие? Почему ИПП не всегда эффективны в лечении ГЭРБ? Некоторые исследования показывают, что pH рефлюктата влияет на клинические проявления ГЭРБ.

Поиск осуществлялся в следующих базах данных: PubMed (критерии поиска: Clinical study, clinical trial, comparative study, controlled clinical trial, observational study, RCT), а также в крупнейшей в России электронной

библиотеке научных публикаций eLibrary.ru, в соответствии с руководством по написанию обзорных статьей и мета-анализов данных PRISMA. Мета-анализ проводился с помощью модели случайных эффектов и критерия Мантеля-Хензеля. Полученные результаты мета-анализа представляли в виде ОШ и 95% ДИ.

С целью проведения мета-анализа в данном исследовании был выполнен поиск по ключевым словам «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и внутрипищеводная импедансометрия» // «Gastroesophageal reflux» [MeSH] AND «esophageal pH monitoring» [MeSH].

В результате было найдено 1485 публикаций, из которых 1063 работа была удалена после прочтения названия и резюме в связи с несоответствием критериям включения. Дополнительному скринингу было подвергнуто 422 статей, из которых только 97 работы были посвящены клиническим проявлениям ГЭРБ. После исключения 80 публикаций, в которых не учитывался параметр SAP/SI по данным КИМ, и 13 работ без групп сравнения в мета-анализ было включено 4 работы (рис. 4.1).



Рисунок 4.1. Мета-анализ взаимосвязи между клиническими проявлениями и вариантом рефлюкса по КИМ

С внедрением КИМ на практике с помощью параметра SAP или SI стало

возможным определить, какие клинические симптомы связаны с определенным видом рефлюкса. Мы изучили исследования, касающиеся взаимосвязи клинических проявлений ГЭРБ и кислотности рефлюкса.

В табл. 4.1 представлены 4 исследования, посвященные изучению клинических проявлений ГЭРБ и кислого рефлюкса.

Таблица 4.1

Клинические проявления ГЭРБ и кислый рефлюкс

№	Год	Автор, страна	Возраст пациентов основной группы на момент включения, лет	Основная группа		Группа контроля	
				Количество пациентов с типичными пищеводными и проявлениями и/или типичными симптомами, связанными с рефлюксом	Количество пациентов или симптомов с SAP/SI (+) с кислым рефлюксом	Количество пациентов с атипичными внепищеводными проявлениями и/или атипичными симптомами, связанными с рефлюксом	Количество пациентов или симптомов с SAP/SI (+) с кислым рефлюксом
1	2009	A.Agrawal, США [43]	40 (18–85)	203 изжога и регургитация	80	79 кашель	16
2	2012	J.R.Roberts, США [167]	нет данных	100 изжога и регургитация	59	100 кашель и боль в горле	18
3	2014	Xianghuai Xu, Китай [231]	45,9 ± 13,3	54 изжога и регургитация	44	87 кашель	49
4	2006	F. Zerbib, Франция [236]	52 ± 13	62 изжога и регургитация	20	38 кашель	12

На рис. 4.2 показан форест-график проведенного мета-анализа по данной взаимосвязи. Исследования представлены по порядку повышения отношения шансов (ОШ).

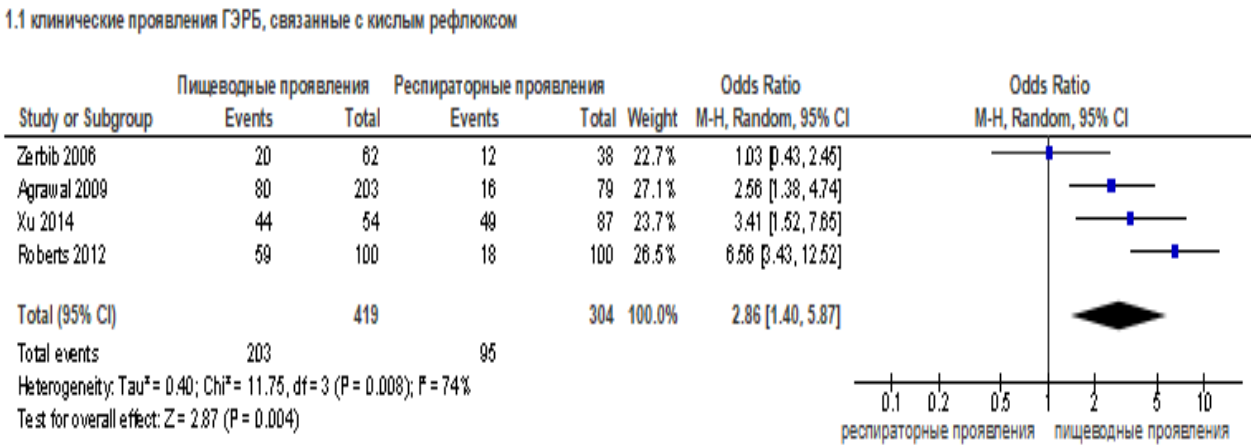


Рисунок 4.2. Мета-анализ клинических проявлений ГЭРБ и кислого рефлюкса с применением модели случайных эффектов

Примечание: Study of Subgroup – исследование; Event – События; Total – всего; Weight – вес (процентное соотношение); Odds Ratio – отношение шансов; M-H, Random, 95% CI – метод Мантеля-Хэнзеля, случайное распределение, 95% доверительный интервал; Total (95%CI) – всего (95% ДИ); Total events – всего события; Heterogeneity - гетерогенность; Tau^2 – коэффициент корреляции Кендалла = 0,40; Chi^2 (статическая гетерогенность) – Q-тест на основе хи-квадрат = 11,75 (p = 0,008); df (Degrees of freedom) – степень свободы = 3; I^2 (степень гетерогенности) = 74%; Test for overall effect – тест на суммарный эффект; Z = 2,87 (достоверность обобщенных ОШ) (p=0,004).

Во всех проанализированных работах, вошедших в мета-анализ, получены данные о более высокой частоте кислого рефлюкса среди пациентов с типичными пищеводными проявлениями ГЭРБ по сравнению с атипичными внепищеводными (респираторными) проявлениями ГЭРБ. В целом результаты проведенного мета-анализа (ОШ = 2,86; 95%ДИ 1,40-5,87) позволяют говорить о статистически значимом (p=0,004) повышении частоты кислого рефлюкса среди пациентов с пищеводными проявлениями по сравнению с пациентами с респираторными проявлениями ГЭРБ. Это согласуется с полученными нами данными.

В табл. 4.2 представлены данные сравнительных исследований частоты некислого рефлюкса у пациентов ГЭРБ с разной клинической манифестацией.

Таблица 4.2

Клинические проявления ГЭРБ и некислый рефлюкс*

№	Год	Автор, страна	Возраст пациентов основной группы на момент включения, лет	Основная группа		Группа контроля	
				Количество пациентов с типичными пищеводными и проявлениями и/или типичными симптомами, связанными с рефлюксом	Количество пациентов или симптомов с SAP/SI (+) с некислым рефлюксом	Количество пациентов с атипичными внепищеводными проявлениями и/или атипичными симптомами, связанными с рефлюксом	Количество пациентов или симптомов с SAP/SI (+) с некислым рефлюксом
1	2009	A.Agrawal, США [43]	40 (18–85)	203 изжога, регургитация	123	кашель	63
2	2012	J.R.Roberts США [167]	нет данных	100 изжога и регургитация	41	100 кашель и боль в горле	82
3	2014	Xianghuai Xu, Китай [231]	44,1 ± 12,4	54 изжога и регургитация	10	87 кашель	38
4	2006	F. Zerbib, Франция [236]	52 ± 14	62 изжога и регургитация	6	38 кашель	6

Примечание: * некислый рефлюкс включал слабокислый и щелочной.

Таким образом, в табл. 4.2 представлены 4 исследования, посвященные изучению клинических проявлений ГЭРБ и некислого рефлюкса. На рис. 4.3 показан форест-график проведенного мета-анализа по данной взаимосвязи. Исследования представлены по порядку повышения отношения шансов (ОШ).

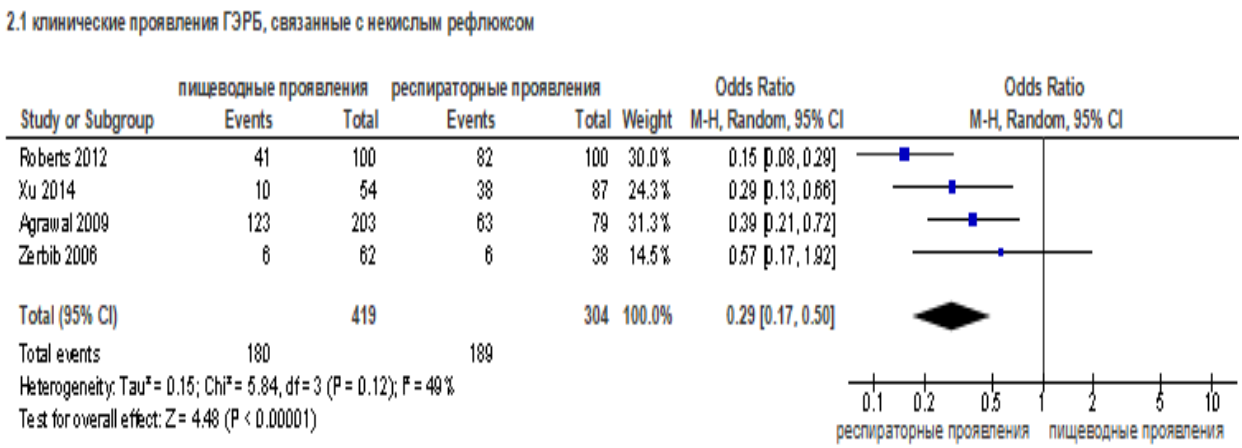


Рисунок 4.3. Мета-анализ клинических проявлений ГЭРБ и некислого рефлюкса с применением модели случайных эффектов

Примечание: Study of Subgroup – исследование; Event – События; Total – всего; Weight – вес (процентное соотношение); Odds Ratio – отношение шансов; M-H, Random, 95% CI – метод Мантеля-Хэнзеля, случайное распределение, 95% доверительный интервал; Total (95%CI) – всего (95% ДИ); Total events – всего события; Heterogeneity - гетерогенность; Tau^2 – коэффициент корреляции Кендалла = 0,15; Chi^2 (статическая гетерогенность) – Q-тест на основе хи-квадрат = 5,84 (p = 0,12); df (Degrees of freedom) – степень свободы = 3; I^2 (степень гетерогенности) = 49%; Test for overall effect – тест на суммарный эффект; Z = 4,48 (достоверность обобщенных ОШ) (p<0,00001).

Во всех проанализированных работах, вошедших в мета-анализ, получены данные о более низкой частоте некислого рефлюкса среди взрослых пациентов с типичными пищеводными проявлениями ГЭРБ по сравнению с атипичными внепищеводными (респираторными) проявлениями ГЭРБ. В целом результаты проведенного мета-анализа (ОШ = 0,29; 95%ДИ 0,17-0,50) позволяют говорить о статистически значимом (p<0,00001) снижении частоты некислого рефлюкса среди пациентов с пищеводными проявлениями по сравнению с пациентами с респираторными проявлениями ГЭРБ.

Кроме анализа сравнительных исследований, было проанализировано 13 исследований, *включающих 3 работы* с пациентами детского возраста. Данные исследования тоже показали, что ведущим вариантом рефлюкса у пациентов с типичной клиникой ГЭРБ являлся кислый (61,9-85,2%), у больных с атипичными (респираторными) симптомами – некислый (41,7-70,8%). В

табл. 4.3 показана частота кислых и некислых рефлюксов и клинические проявления ГЭРБ в разных исследованиях.

Таблица 4.3

Частота разных клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, связанных с кислым рефлюксом

№	Год	Автор, страна	Возраст пациентов, лет, медиана (мах, мин)	Число больных	Частота симптомов, связанных с кислым рефлюксом (%)
Пищеводные проявления ГЭРБ					
1	2006	A.J. Bredenoord, Нидерланды [59]	53 (27-65)	32	85,22
2	2008	Gerrit J.M. Hemmink, Нидерланды [102]	46,5 (19,1-71,8)	30	82,65
3	2009	M. Frazzoni, Италия, [87]	18-70	50	80,00
4	2009	R. Salvador, США [178]	48 (18-73)	10	80,25
5	2009	E. Savarino, Италия [184], подгруппа с эрозивным эзофагитом	48 (22-80)	58	74,19
6	2009	E. Savarino, Италия [183]	48 (18-77)	200	69,14
7	2009	E. Savarino, Италия [184], подгруппа пациентов с НЭРБ	49 (20-78)	168	62,63
8	2011	E. Savarino, Италия [182], пациенты с НЭРБ	48 (18-77)	219	61,93
Внепищеводные (респираторные) проявления ГЭРБ					
9	2005	D. Sifrim, Бельгия [195]	55 (43-81)	22	58,33
10	*2005*	*H. Mousa, США [153]*	*1 - 19 месяцев*	*25*	*46,25*
11	2008	A.Malhotra, США [137]	Нет данных	50	42,86
12	*2012*	*M.T. Hernani, испанский [103]*	*7,5 (3-16)*	*49*	*32,00*
13	*2007*	*A.M. Magista, Италия [135];*	*17 дней жизни (7-28)*	*6*	*30,51*
14	2007	K. Blondeau, Бельгия [55].	54 (22-81)	100	29,17

Таким образом, по данным мета-анализа сравнительных и несравнительных исследований типичные пищеводные проявления ГЭРБ обычно вызваны кислым рефлюксом, а атипичные внепищеводные респираторные, такие как хронический кашель, боль в горле, вызываются чаще всего некислым рефлюксом. Это согласуется с полученными нами данными.

Количество исследований ГЭРБ у детей с использованием КИМ весьма ограничено, в частности связь между клиническими проявлениями и вариантом рефлюкса мало изучена. Все исследования о типичных симптомах ГЭРБ проведены у взрослых. Только 3 исследования о нетипичной манифестации (респираторные проявления) ГЭРБ были проведены у детей. Мета-анализ позволяет заключить, что кислые рефлюксы характерны для типичных пищеводных проявлений, а некислые (слабокислые и щелочные) являются основным вариантом, связанный с нетипичными внепищеводными респираторными проявлениями ГЭРБ (кашель, боль в горле). Это свойственно и детям с РиХРЗ.

Этот результат согласуется и может объяснять данные исследований об эффективности антирефлюксной терапии, согласно которым ИПП эффективны при лечении типичных симптомов ГЭРБ, при ГЭРБ с нетипичной клиникой данные об их эффективности противоречивы [60, 66, 76]. По контрасту с этими данными хирургические вмешательства (фундопликация) дали хороший результат у больных, как с типичными, так и с нетипичными проявлениями ГЭРБ [175]. Действительно, если типичные симптомы ГЭРБ вызваны кислым рефлюксом, то под воздействием препаратов, снижающих кислотность желудочного содержимого (ИПП), клиническая картина улучшается. Атипичные симптомы в значительной степени обусловлены некислыми рефлюксами (pH>4), либо высокая кислотность рефлюктата не играет важной роли в возникновении клинических проявлений. Вместе с тем, ИПП в основном снижают кислотность рефлюктата, а не разрывают патогенетическую цепь. На фоне лечения ИПП общее количество рефлюксов

не уменьшилось, а кислые рефлюксы перешли в некислые [58, 63]. С другой стороны, хирургическое вмешательство восстанавливает функцию НПС, что предотвращает поток заброса. Таким образом, решается проблема и кислого и некислого рефлюкса.

Взрослым пациентам с типичной манифестацией ГЭРБ рекомендуется назначить пробную антирефлюксную терапию с помощью ИПП на 1-2 недели [52, 208]. Положительный ее эффект может подтвердить ГЭРБ и нет необходимости проведения КИМ, которая, несмотря на чрезвычайную ценность полученных данных для диагностики ГЭРБ, является инвазивной, очень дорогой, не доступной в большинстве больниц, а ее результат трудно расшифровать. Вместе с тем, пациентам с атипичными проявлениями ГЭРБ, включая пациентов с хроническими и рецидивирующими респираторными заболеваниями, с подозрением на ГЭРБ, а также маленьким детям с высоким уровнем некислого рефлюкса, может быть показана КИМ [172, 190]. Если ГЭРБ подтверждена, имеются симптомы, преимущественно связанные с кислым рефлюксом (пищеводные), следует проводить стандартную антирефлюксную терапию. Если ГЭРБ вызвана в основном некислыми рефлюксами, надо обсудить с пациентами низкую эффективность консервативной терапии, и вопрос о необходимости хирургического вмешательства [175, 214].

Второй этап. При сравнении вариантов рефлюкса между 2 группами (с и без типичных пищеводных проявлений ГЭРБ) по данным разных инструментальных методов оказалось, что слабокислый и щелочной рефлюкс являются основными вариантами рефлюкса у детей с респираторными проявлениями ($p = 0,002; 0,017$), а кислый рефлюкс чаще регистрировался в группе больных с типичной пищеводной ГЭРБ. Этот результат соответствует данным литературы и результатом вышеприведенного мета-анализа [103,135,153]. По данным pH-метрии, в группе пациентов с пищеводными проявлениями оценка по ДиМейстеру, индекс рефлюкса были выше. Другими словами, кислый рефлюкс более характерен для пищеводных проявлений

ГЭРБ. Более того, по данным S. Kunsch, T. Linhart с соавт. (2008), A. Gasiorowska, T. Navarro-Rodriguez (2009), D.M. Nguyen с соавт. (2009) роль щелочных рефлюксов в формировании резистентной ГЭРБ, развитии пищевода Барретта с последующей трансформацией в аденокарциному пищевода была подтверждена [90, 125, 156]. По данным Г.Н. Тарасова, Е.А. Смирнова (2017), в группе взрослых больных с кислым и слабокислым рефлюксом преобладали эрозивный эзофагит градации А и В, в группе с щелочным и слабощелочным рефлюксом - эрозивный эзофагит С, D и пищевода Барретта [30]. Таким образом, некислый рефлюкс может быть ассоциирован с ухудшением течения и прогноза ГЭРБ и со стороны пищевода и с со стороны дыхательных путей [9, 90, 125, 156].

По данным нашего исследования изменения слизистой оболочки пищевода и клинические пищеводные проявления ГЭРБ не связаны друг с другом. По данным Y. Vandenplas с соавт. (2019) не существует специфичных симптомов эзофагита [220]. Даже у пациентов с пищеводом Барретта не регистрировались серьезные клинические симптомы [219].

Третий этап. В структуре РиХРЗ, коморбидных с доказанной ГЭРБ, 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% (19/113) случаев сочетаясь с заболеваниями верхних дыхательных путей.

У 10 из 13 пациентов рефлюкс-ларингит был диагностирован по данным фиброларингоскопии. Этот результат соответствует данным Т.Г. Завикторина (2008), выявившего фаринголарингеальный рефлюкс выявлен у 87% (41/47) детей с хроническими заболеваниями гортани [11]. ГЭРБ, следовательно, может играть немаловажную роль в развитие различных хронических заболеваний гортани.

Дискуссионным является вопрос о связи ГЭРБ и кашля [15]. Обычно с ГЭРБ связывают сухой кашель, однако наше исследование показало, что у

больных с РиХРЗ и ГЭРБ часто отмечается как хронический сухой, так и хронический влажный кашель [39].

Была выявлена гипердиагностика БА у 7 (23% [95%ДИ:10-47]) из 31 пациентов. Согласно данным Л.В. Соколовой (2002) ошибка в диагностика БА отмечается у 62 % детей. При анализе историй болезней у 35 (16,8%) из 208 больных консультативного отделения была гипердиагностика БА [28]. БА присутствует у небольшого количества детей с изолированным хроническим сухим кашлем, поэтому важно избегать гипердиагностики данного заболевания [39].

Среди пациентов с РиХРЗ после проведенного комплексного исследования у большой части был установлен диагноз «аспирационный бронхит», который может протекать с бронхообструктивным синдромом. До комплексного обследования у этих больных диагностировали бронхиальную астму, рецидивирующий обструктивный бронхит или рецидивирующий бронхит. Таким образом, в исследовании доказана возможность аспирационного бронхита под «маской» рецидивирующего бронхита или РОБ, данные формы бронхитов не всегда связаны с острыми респираторными инфекциями, что необходимо учесть в дефиниции и диагностических критериях данных заболеваний.

Четвертый этап. Ведущим вариантом рефлюкса у детей с РиХРЗ, коморбидными с ГЭРБ, явился слабокислый. В подгруппе пациентов без пищеводных симптомов ГЭРБ, у которых респираторные проявления являлись единственной манифестацией рефлюкса, слабокислый и щелочной рефлюкс были основными вариантами. По данным российской литературы щелочной рефлюкс встречается очень редко, не превышая 5% в популяции детей с моторными нарушениями верхних отделов ЖКТ [24, 29] и 5-20% у взрослых пациентов, являясь следствием сопутствующего дуоденогастрального рефлюкса [36]. Однако, у данных пациентов дуоденогастральный рефлюкс определялся с помощью эзофагогастродуоденоскопии, в то время как по данным мировых

исследований некислый рефлюкс в педиатрической практике, особенно у детей первых месяцев жизни, является обычным явлением, составляя 45-89% всех эпизодов рефлюкса [222], выявленных с помощью КИМ, что согласуется с полученными нами данными. Очевидно, что расхождение частоты щелочного рефлюкса по данным российской и мировой литературы происходит из-за разных использованных методов обследования. 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 [35, 106].

В нашем исследовании общие эпизоды рефлюкса, кислый, слабокислый, щелочной рефлюксы регистрировались больше в вертикальном положении ($p<0,05$). Полученный результат соответствует результату у здоровых детей [235]. Это объясняется тем, что дети более активны в положении стоя, в данном положении у них может повышаться внутрибрюшное давление. В ночное время давление в нижнем пищеводном сфинктере повышено, сфинктер находится в сомкнутом состоянии [40]. Только у 0,3% здоровых людей ГЭР может присутствовать в ночное время [40]. Известно, что в определении тяжести ГЭРБ играет важную роль не только количество эпизодов рефлюкса, но и состав, объем рефлюктата; время контакта желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода, которое проявляется клиренсом пищевода (время очищения пищевода от рефлюктата); количество длительных эпизодов рефлюкса [175, 219]. Вертикальное положение улучшает процесс опорожнения желудка, очищения пищевода от желудочного содержимого, способствует уменьшению риска аспирации желудочного содежимого в дыхательные пути. Другими словами, это положение уменьшит время контакта пищевода с рефлюктатом, а на самом деле количество рефлюксов не снизится.

Как отмечено выше, слабокислый рефлюкс является ведущим вариантом рефлюкса у детей с РиХРЗ. При более подробном анализе было установлено, что количество слабокислых рефлюксов не различается между пациентами разного возраста, хотя у детей в возрасте старше 3 лет чаще регистрировался щелочной рефлюкс. Таким образом, некислый рефлюкс характерен для детей с РиХРЗ независимо от возраста. У пациентов младшего возраста клиренс пищевода был хуже. Это может быть связано с преобладанием положения лежа и несовершенством моторики ЖКТ у детей в возрасте младше 3 лет.

Связь между длительностью респираторных заболеваний и ГЭР мало изучена. По нашим данным у детей с их длительностью меньше 1,5 лет выявлена более высокая частота эпизодов рефлюкса, достигавших уровня верхней и средней трети пищевода.

По данным нашего исследования у детей с РиХЗ верхних дыхательных путей, по сравнению с болезнями нижних дыхательных путей, чаще регистрировались газовые рефлюксы. Газовый рефлюкс мало изучен. По данным S. Emerenziani et al. (2008) у пациентов с неэрозивной ГЭРБ присутствие газа в рефлюктате значительно увеличивает вероятность восприятия рефлюкса. Нет данных о газовом рефлюксе у пациентов с респираторными заболеваниями.

По нашим данным у 26 (70%) из 37 пациентов кашель вызывался рефлюксом, который наиболее часто (88%) был связан с некислым рефлюксом, в 38% случаев - с кислым. Этот результат соответствует данным обзора L. Zenzeri с колл. (2017), в котором частота кислых рефлюксов у детей, связанных с кашлем, составила 15-66%, а некислых – 34-84% [234]. Более того, по результатам проведенного мета-анализа, респираторные проявления в основном связаны с некислым рефлюксом (слабокислый + щелочной).

Однако остается проблема регистрации симптомов у детей. Несмотря на то, что регистрация симптомов кажется простым процессом, существует множество шагов, которые создают погрешность (родители или дети могут

забыть записать симптомы, может возникнуть задержка между появлением симптомов и записью симптомов в аппарате, или симптомы могут возникать во время сна, когда пациент/родители спят и, следовательно, не могут записать). Регистратор внутриэзофагеального давления (IEPR) выявил 94% всех эпизодов кашля, но только 48% которых были зарегистрированы пациентами/родителями. При использовании IEPR в качестве критерия стандарта для выявления кашля достоверность отчета пациента об обнаружении кашля составляет 46% [170].

Пятый этап. При диагностике ГЭРБ на первом этапе общая частота ее выявления с помощью суточной pH-метрии у детей с РиХРЗ в нашем исследовании была низкая (25%), при этом у пациентов с клиническими пищеводными проявлениями ГЭРБ она составила 44%, в группе детей без таковых - 9%. 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%). Аналогично, при анализе pH-канала у 42 пациентов, которым была проведена КИМ, ГЭРБ-позитивными были 52% детей, а по данным КИМ - 93%. Этот результат объясним. Во-первых, суточная pH-метрия оценивает кислый рефлюкс, в то время как КИМ регистрирует все варианты рефлюкса (кислый, слабокислый, щелочной). Чувствительность pH-метрии при определении щелочных рефлюксов очень низкая и составляет 28% по сравнению с КИМ [105]. Во-вторых, у всех детей с РиХРЗ основным типом рефлюксов был слабокислый – 62,25 (0-420,8) (в норме до 21), реже отмечался кислый – 34,05 (0-173,1) (в норме до 40), некислый – 1,75 (0-92,4) (в норме = 0 эпизодов рефлюкса/сутки). Согласно результатам КИМ, у наблюдавшихся нами пациентов преобладали слабокислые рефлюксы, которые не сопровождаются характерными пищеводными симптомами ($p<0,05$) [20]. Этот результат объясняет, почему по pH-метрии ГЭРБ диагностируется с очень низкой частотой и в целом, и в группе без пищеводных проявлений ГЭРБ, в то время как КИМ позволила выявить большую частоту ГЭРБ во всех группах. Этим можно объяснить

высокую частоту бессимптомных пациентов (44,2%) среди больных с РиХРЗ на фоне ГЭРБ.

Этот результат соответствует исследованию у новорожденных, в котором в 60,5% случаев имела место аномальная КИМ и только 7,9% аномальный pH-мониторинг [41]. Отклонения между pH-метрией и КИМ у детей огромны, так как большая часть рефлюкса - это слабокислый.

Определение связи между клиническими симптомами и рефлюксом с помощью SI/SAP по данным комбинированной импедансо-pH-метрии показало, что при оценке только по pH-каналу рефлюкс-связанный кашель регистрировался только у 22% пациентов, а по данным КИМ - у 70%. Таким образом, диагностическая информативность КИМ существенно превышает информативность изолированной pH-метрии в определении взаимосвязи между клиническими симптомами и рефлюксом.

Была получена значительная разница в количестве эпизодов рефлюкса, измеренного двумя методами. Импеданс не регистрировал 29,9% кислых и 99,1% щелочных рефлюксов, которые были выявлены pH-каналом. Этот результат соответствует предыдущим исследованиям*:* 83% слабокислых и щелочных рефлюксов, выявленные суточной pH-метрией, не подтверждаются данным КИМ [105]. Это связано с разными механизмами определения рефлюкса при использовании данных методов. pH-метрия определяет эпизод рефлюкса на основании изменения pH пищевода, а импеданс - на изменениях электрического сопротивления пищевода, независимо от кислотности рефлюктата. У детей показатель pH желудка относительно высокий по сравнению со взрослыми. Частые кормления также влияют на изменение pH пищевода. pH-метрия не может определить, вызвано ли изменение pH пищевода глотанием слюны или рефлюксом [43]. С помощью импедансометрии эта проблема полностью решена, можно дифференцировать глоток и заброс, аэрофагию и отрыжку воздухом.

По данным рентгеноскопии пищевода с контрастированием, у пациентов с недостаточностью кардии третьей степени количество эпизодов

рефлюкса, достигнувшего уровня верхней трети пищевода, выше, чем при отсутствии ГЭР ($p<0,05$). Разные степени рефлюкса по рентгеноскопии (недостаточность кардии 1, 2, 3 степени) не имеют статистически значимой разницы в высоте столба рефлюкса по данным КИМ в течение 24-х часов. Рентгеноскопия пищевода с контрастированием и водно-сифонной пробой может зафиксировать рефлюкс в течение непродолжительного времени, преимущественно в постпрандиальный период (после еды). Один или более эпизодов рефлюкса могут быть зарегистрированы при проведении рентгеноскопии почти у 50% детей независимо от наличия симптомов [220]. В настоящее время по рекомендации NASPGHAN и ESPGHAN (2018) рентгеноскопия верхних отделов ЖКТ с контрастированием может оказаться информативной в диагностике хирургических заболеваний ЖКТ - мальформации ЖКТ, ГПОД, незавершенного поворота кишечника, стеноза привратника и двенацатиперстной кишки, сужений со стриктурой пищевода, кольца Шацкого, ахалазии, внешней пищеводной компрессии и при сохранении симптомов после антирефлюксной операции [186, 224].

В нашем исследовании патологический кислый рефлюкс чаще обнаруживался в группе с эзофагитом, и наоборот некислый - в группе без эзофагита, но это различие не имело статистического значения. Полученный результат соответствует работе T. Saito с колл. (2019), в которой было показано, что степень повреждения слизистой оболочки пищевода не связана с параметрами ГЭР по данным КИМ [177]. Проблема состоит в том, что у детей с выраженным эзофагитом из-за снижения базовых значений импеданса КИМ может занижать количество рефлюксов. Хотя низкий базовый уровень импеданса может предупредить врача о наличии эзофагита, он не предотвращает необходимость эндоскопии [99, 198]. По данным Y. Vandenplas с колл. (2019) не существует специфичных симптомов эзофагита [220]. Чувствительность выявляемого эрозивного эзофагита по данным ЭГДС в диагностике ГЭРБ составляет 15-71%, отрицательная прогностическая ценность – 33% [46]. Неэрозивная рефлюксная болезнь была выявлена у 7 из

11 (64%) пациентов с пищеводными проявлениями ГЭРБ и явилась, что коррелирует с данными литературы, наиболее частым проявлением данного заболевания [220]. Таким образом, отсутствие патологических изменений со стороны слизистой оболочки пищевода по данным ЭГДС не исключает наличие ГЭРБ.

При сравнении степени распространения рефлюктата по протяженности пищевода и степени повреждения слизистой оболочки пищевода было выявлено, что у пациентов с эзофагитом чаще регистрировалась частота эпизодов рефлюксов, достигнувших уровня Z2, Z3 по данным КИМ. Таким образом, высокий заброс желудочного содержимого в пищевод повышает риск повреждения слизистой оболочки пищевода.

При оценке диагностической информативности разных методов обследования по сравнению с КИМ прогностическая значимость положительного результата рентгеноскопии пищевода, ЭГДС и pH-метрии оказалась достаточно высока (93,8-100%), но прогностическая значимость отрицательного результата была очень низка (14,3-20%). Этот результат соответствует данным обзора R.S. Morehead (2009), показавшего, что чувствительность ЭГДС составляет 50%, для суточной pH-метрии чувствительность – 77-100%, специфичность 85-100%, прогностическая значимость отрицательного результата – 33% [151]. Таким образом, указанные альтернативные КИМ методы обследования могут использоваться для скрининга ГЭРБ у детей с РиХРЗ. Если их результат положительный, то ГЭРБ с большой вероятностью имеет место, однако если результат обследования с помощью данных методов отрицательный, то может быть необходимо проведение КИМ для диагностики ГЭРБ [20].

Несмотря на то, что КИМ в настоящее время расценивают как максимально информативный метод диагностики ГЭРБ, данный метод недоступен в большинстве больниц, его стоимость высока, исследование длится 24 часа, вызывая у пациента дискомфорт, и если у пациентов есть нарушение моторики и выраженный эзофагит, то из-за снижения базовых

значений импеданса КИМ может занижать количество рефлюксов [174]. По этим причинам количество пациентов, одновременно обследованных КИМ и другими методами, было ограничено.

Результат нашего исследования подтверждает, что не существует лучшего метода исследования для диагностики ГЭРБ, чем КИМ. ЭГДС - единственный диагностический инструмент для идентификации эзофагита, pH-метрия - измеряет кислые рефлюксы, а КИМ обнаруживает все варианты рефлюкса. Следовательно, КИМ является незаменимым методом диагностики ГЭРБ у детей с РиХРЗ.

Таким образом, ГЭРБ может быть причиной РиХРЗ, утяжеляет и ухудшает их течение и прогноз. Важной задачей в оказании медицинской помощи детям с РиХРЗ является своевременная диагностика ГЭРБ и назначение адекватной антирефлюксной терапии в зависимости от вариантов ГЭР. Оптимизации медицинской помощи детям с РиХРЗ может способствовать предлагаемый алгоритм ведения данных пациентов (рис.3.10). Вместе с тем, определнным ограничением нашего исследования может являться особая популяции наиболее тяжелых в диагностическом и терапевтическом плане пульмонологических пациентов с рефрактерными к стандартной терапии РиХРЗ.

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 pH-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-pH-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-pH-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 некислым 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) эпизодов) по сравнению с рецидивирующими (5,2 (2,85-20,85) эпизодов, p = 0,043) и хроническими болезнями нижних дыхательных путей (10,4 (7,25-19) эпизодов, 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-pH-метрии.

7. В ходе исследования установлено, что чувствительность рентгеноскопии пищевода, эзофагогастродуоденоскопии и pH-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. 3.10).

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 β2-агонистов.

2. Рекомендовано использовать комбинированную импедансо-pH-метрию для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, определения взаимосвязи между клиническими проявлениями и рефлюксом вместо изолированной pH-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 pH-метрии, эзофагогастродуоденоскопии, однако при отрицательном результате данных обследований, для повышения достоверности диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни рекомендуется применение комбинированной импедансо-pH-метрии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты исследований являются основой для проведения скрининга ГЭРБ у детей с РиХРЗ в случаях, если адекватное респираторное лечение неэффективно. Актуальной проблемой остается необходимость изучения новых лекарственных препаратов для лечения слабокислого и щелочного рефлюкса, помимо хирургических методов.

Для определения причинно-следственной связи между кашлем и рефлюксом, в настоящее время за рубежом рекомендуется использовать одновременно КИМ и регистратор внутриэзофагеального давления (Intraesophageal Pressure Recording) для самостоятельной регистрации эпизодов кашля, чтобы повысить точность исследования [174]. Данная методика нуждается в апробации.

Необходимо продолжить катамнестическое наблюдение детей с РиХРЗ для оценки долгосрочной антирефлюксной терапии и ее эффективности по отношению к респираторным проявлениям.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААТ: антиастматическая терапия

БА: бронхиальная астма

БЛД: бронхолегочная дисплазия

БОС: бронхообструктивный синдром

БЭН: белково-энергетическая недостаточность

ВОЗ: Всемирной организаций здравоохранения

ГКС: глюкокортикоид

ГЭР: гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДГР: дуоденогастральный рефлюкс

ДИ: доверительный интервал

ЖКТ: желудочно-кишечный тракт

ИВЛ: искусственная вентиляция лёгких

ИПП: ингибитор протонной помпы

КИМ: Комбинированный импеданс-pH-мониторинг

КТ: компьютерная томография

ЛОР: оториноларингология

МВ: муковисцидоз

МДГКБ: Морозовская детская городская клиническая больница

НПС: нижний пищеводный сфинктер

ОблБ: облитерирующий бронхиолит

ОБОП: облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией

ОГК: органы грудной клетки

ООО: открытое овальное окно

ОР: относительный риск

ОРВИ: острая респираторная вирусная инфекция

ОРИТ: отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФВ1: объем форсированного выдоха за 1 ю секунду

РиХРЗ: рецидивирующие и хронические респираторные заболевания

РЗ: респираторные заболевания

РОБ: Рецидивирующий обструктивный бронхит

РПК: Рентгеноскопия пищевода с контрастированием

РФ: Российской Федерации

СГПОД: Скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ФВД: Функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ: Форсированная жизненная ёмкость легких

ХДН: хроническая дыхательная недостаточность

ХРЗ: хронические респираторные заболевания

ЭГДС: эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ: Электрокардиограмма

AET: дистальная пищеводная кислота

ESPGHAN: Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии

GERC: хронический кашель, вызванный гастроэзофагеальным рефлюксом

GINA: Global Initiative for Asthma

H2RA: антогонисты Н2-рецепторов

IEPR: Регистратор внутриэзофагеального давления

NCPAP: постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры

NASPGHAN: Североамериканское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии

PRACTALL: Practical Allergology Pediatric Asthma Group

RR: relative risk

SAP: индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюкса

SI: симптом-индекс

SSI: индекс чувствительности к симптому

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Бакрадзе 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. – С. 11.
2. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / А.А. Баранов, 2015. – 27 с.
3. Батаев С.Х.М., Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Куликова Н.В. Пищевод Барретта у детей // Детская хирургия. – 2000. – № 2. – С.46-51.
4. Бельмер С.В., Приворотский В.Ф. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: Отечественный рабочий протокол 2013 года / С.В. Бельмер, В.Ф. Приворотский, XX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, 2013.
5. Бисенков Л.Н. Торакальная хирургия. – СПб.: СпецЛит, 2004.
6. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте. Национальное руководство. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 736 с.
7. Бородина Г.В., Строкова Т.В., Павловская Е.В., Багаева М.Э., Зейгарник М.В., Сурков А.Г. с соавт. Результат суточного pH-мониторинга при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением // Вопросы детской диетологии. – 2015. – № 13 (3). – С. 22-26.
8. Бронхиальная астма у детей: Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва: Оригинал-макет, 2017. – 160 с.
9. Брыксина Е.Ю. Почивалов АВ, Брыксин ВС, Жидков МЛ, Крюков ЮВ, Савченко АП. Клинико-патогенетическое значение микроаспирации

желудочного содержимого в развитии и течении бронхолегочной дисплазии // Педиатрия. – 2014. – Т.93. № 1. – С. 51–56.

10. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / МОО Российское респираторное общество, 2014. – 150 с.
11. Завикторина Т.Г., Онуфриева Е.К., Погосова И.Е., Кириллов В.И., Шумейко Н.К., Солдатский Ю.Л., Стрыгина Ю.В. Фаринголарингеальный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с хроническими заболеваниями гортани // РЖГГК. – №3. – 2008.
12. Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Тяжелая бронхиальная астма у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – № 3 (58). – С. 4-14.
13. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Клинические рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 180 с.
14. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Трухманов А.С. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2003. – 640 с.
15. Казачков М. Причины хронического кашля у детей. В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. выпуск 12. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2012. – С. 39-50.
16. Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Маев И.В. с соавт. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 5. – С.15-24.
17. Кайбышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М., Видяева Н.С. Эозинофильный эзофагит : современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – № 8 (1). – С. 58-83.

18. Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. – М.: Литтерра, 2014. – 352 с.
19. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. – СПб: ИКФ «Фолиант», 1999. – 928 с.
20. 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., Петряйкина 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. – Т.98, №6. – С.15–22.
21. Овсянников Д., Гитинов Ш., Беляшова М., Самсонович И., Константинова А., Жакота Д., Горбунов А., Марченков Я., Турина И., Кустова О., Рогаткин П., Корсунский А. Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией у детей // Врач. – 2015. – № 9. – С. 2-6.
22. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Алексеева О.В., Нгуен В., Топилин О.Г., Коваленко И.В. Вирусный и рецидивирующий круп у детей // Медицинский совет. – 2019. – № 2. – С. 100-105.
23. Приворотский В.Ф, Луппова Н.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей. В кн.: Детская гастроэнтерология, практическое руководство. Под ред. И.Ю Мельниковой. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 184-203.
24. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Герасимова Т.А., Орлов А.В., Романюк Ф.П., Антонова Е.А. Заболевания респираторного тракта у детей, ассоциированные с гастроэзофагеальным рефлюксом // РМЖ. – 2004. – № 3. – С. 129.
25. Рефлюктат [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://ru.wikipedia.org/wiki/Рефлюкс.html (дата обращения: 06.12.2019).
26. Рогова О.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Синдром Сандифера // Доктор.Ру. – 2017. – № 15 (144). – С. 30–34

27. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. МОО Российское респираторное общество // Педиатрия. – 2010. – № 4 (89).
28. Соколова Л.В. Диагностические ощибки при бронхиальной астме у детей // Пульмонология. – 2002. – №1. – С.72-77.
29. Союз педиатров России Клинические рекомендации: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / Союз педиатров России, министерст-е изд., 2016.
30. Тарасова Г.Н., Смирнова Е.А. Патогенетические особенности повреждения слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Consilium Medicum. – 2017. – № 8. Гастроэнтерология (19). – С. 7–12.
31. Таточенко В.К, Волков И.К., Рачинский С.В. с соавт. Бронхиты у детей. - 2004. – 96 с.
32. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей / В.К. Таточенко, под ред. издательство «ПедиатрЪ» Москва, 2012. – 198 с.
33. Урсова Н.И. Нарушения функции желудочнокишечного тракта у детей раннеготвозраста: проблема, анализ обобщенных данных // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т8, № 6. – С. 48-54.
34. Урсова Н.И. Синдром избыточного бактериального роста: от понимания проблемы к лечению // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 198-203.
35. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 10-39.
36. Циммерман Я.С., Телянер И.И. Синдром хронической дуоденальной непроходимости // Клин. мед. – 2000. – № 6. – С. 4-10.
37. Чернявский В.В. Кислотный и щелочной желудочно-пищеводный рефлюксы : клиническое значение и подходы к коррекции // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. – 2008. – С. 239.

38. Шабалов Н.Д. Детские болезни. 6-е изд. В двух томах. Том 1. – СПб: Питер., 2008. – 928 с.
39. Шилдс М.Д., Доэрти Г.М. Хронический кашель у детей // Клиническая и неотложная педиатрия. – 2015. – № 1. – С.11-21.
40. Ших Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические проявления, медикаментозная терапия. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 160 с.
41. 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. Pan-Arab Association of Gastroenterology. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 68–73.
42. Adhami T., Goldblum J.R., Richter J.E., Vaezi M.F. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: An experimental canine model // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99, № 11. – P. 2098–2106.
43. Agrawal A., Hila A., Freeman J., et al. Symptoms with acid and nonacid reflux may be produced by different mechanisms // Dis. Esophagus. – 2009. – Vol. 22. – P. 467–470.
44. Ahn B., Lee D.H., Lee C.M., Hwang J.J., Yoon H., Shin C.M., et al. Effect of Proton Pump Inhibitors in Bronchiectatic Patients with Gastroesophageal Reflux Disease // Korean J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 68, № 1. – P. 10–15.
45. Akinola E., Rosenkrantz T.S., Pappagallo M., et al. Gastroesophageal reflux in infants < 32 weeks gesta- tional age at birth: lack of relationship to chronic lung disease // Am J. Perinatol. – 2004. – Vol.21, № 2. – P. 57-62.
46. Arasu TS, Wyllie R, Fitzgerald JF et al. Gastroesophageal reflux in infants and children comparative accuracy of diagnostic methods // J Pediatr. – 1980. – Vol. 96. – P. 798-803.
47. Arcos-Machancoses J. V. et al. What is the best method for calculating the optimal position of an esophageal pH probe in children? // Dis. esophagus Off. J. Int. Soc. Dis. Esophagus. – 2019. – Vol. 32, № 5. – P. 1–7.

48. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.C.L., Eigenmann P.A., Frischer T., Götz M., et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: A PRACTALL consensus report // Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 5–34.
49. Baker R., Tsou V.M., Tung J., Baker S.S., Li H., Wang W., et al. Clinical results from a randomized, double-blind, dose-ranging study of pantoprazole in children aged 1 through 5 years with symptomatic histologic or erosive esophagitis // Clin. Pediatr. (Phila). – 2010. – Vol. 49, № 9. – P. 852–865.
50. Bardou M. et al. An update on the latest chemical therapies for reflux esophagitis in children // Expert Opin. Pharmacother. Taylor & Francis. – 2019. – Vol. 20, № 2. – P. 231–239.
51. Barfield E, Parker M.W. Management of Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease // JAMA Pediatrics. – 2019. – Vol. 173, № 5 – P. 485-486.
52. Bautista J., Fullerton H., Briseno M., et al. The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain--a randomized, double-blind, placebo- controlled, crossover trial // Aliment Pharmacol Ther. – 2004. – Vol. 19. №10. – P.1123-30.
53. Benhamou P.H., Vannerom P.Y., Kalach N., Dupont C. Diagnostic procedures of GER in childhood lung disease // Pediatr. Pulmonol. – 1995. – Vol. 19, № 11. – P. 116–117.
54. Blasco-alonso J., Yun-castilla C., Girón-fernández-crehuet F., Peláez-cantero M.J., Serrano-nieto J., Navas-lópez V.M., et al. Esophageal multichannel intraluminal impedance and pH-testing in the study of apparent life threatening episode incidents in infants. – 2014. – Vol. 106. – P. 159–164.
55. Blondeau K., Dupont L.J., Mertens V., Tack J., Sifrim D. Improved diagnosis of gastro-oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough // Aliment Pharmacol Ther. – 2007. – Vol. 25. – P. 723–32.
56. Blondeau K., Mertens V., Dupont L., Pauwels A., Farré R., Malfroot A., et al. The relationship between gastroesophageal reflux and cough in children with chronic

unexplained cough using combined impedance-pH-manometry recordings // Pediatr. Pulmonol. – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 286–294.

57. Blondeau K., Pauwels A., Dupont L., Mertens V., Proesmans M., Orel R., et al. Characteristics of gastroesophageal reflux and potential risk of gastric content aspiration in children with cystic fibrosis // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 161–166.
58. Blonski W., Vela M.F., Castell D.O. Comparison of Reflux Frequency During Prolonged Multichannel Intraluminal Impedance and pH Monitoring On and Off Acid Suppression Therapy // J Clin Gastroenterol. – 2009. – Vol. 43, № 9. – P. 816–820.
59. Bredenoord A.J., Weusten B.L.A.M., Curvers W.L., Timmer R., Smout A.J.P.M. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. – 2006. – P. 313–318.
60. Chang A.B., Lasserson T.J., Gaffney J., Connor F.L., Garske L.A. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non- specific cough in children and adults // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – № 1. – P. 1–66.
61. Christie D.L., O'Grady L.R., Mack D.V. Incompetent Lower Esophageal Sphincter and Gastroesophageal Reflux in Recurrent Acute Pulmonary-Disease of Infancy and Childhood // J. Pediatr. – 1978. – Vol. 93, № 1. – P. 23–27.
62. Ciciora S.L., Woodley F.W. Optimizing the Use of Medications and Other Therapies in Infant Gastroesophageal Reflux // Pediatr. Drugs. Springer International Publishing. – 2018. – Vol. 20, № 6 – P. 523-537.
63. Clayton S.B. et al. Twice-daily proton pump inhibitor therapy does not decrease the frequency of reflux episodes during nocturnal recumbency in patients with refractory GERD : analysis of 200 patients using multichannel intraluminal impedance – pH testing // Dis. Esophagus. – 2012.
64. Copova' M. et al. Gastroesophageal reflux as the basis of recurrent and chronic respiratory diseases // Ces. Pediatr. – 1991. – Vol. 46, № 3. – P. 142–145.

65. Davis R.S., Larsen G.L., Grunstein M.M. Respiratory response to intraesophageal acid infusion in asthmatic children during sleep // J Allergy Clin Immunol. – 1983. – Vol. 72. – P. 393-398.
66. De Benedictis F.M., Bush A. Respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux in children // Arch. Dis. Child. – 2018. – Vol. 103, № 3. – P. 292–296.
67. De Bruyne P., Ito S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children // Arch. Dis. Child. – 2018. – Vol. 103, № 1. – P. 78–82.
68. Demirel G., Yilmaz Y., Uras N., Erdeve O., Ulu H.O., Oguz S.S., et al. Dramatical recovery of a mechanical ventilatory dependent extremely low birth weight premature infant after nissen fundoplication // J. Trop. Pediatr. – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 484–486.
69. Dent J., Brun J., Fendrick A., Fennerty M., Janssens J., Kahrilas P., et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report // Gut. – 1999. – Vol. 44, № Suppl 2. – P. 1–16.
70. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 5. – P. 710–717.
71. Dettmar P.W., Castell D.O., Heading R.C. Review article: reflux and its consequences – the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 33, № SUPPL. 1. – P. 1–71.
72. Dirac M.A. Articles The global , regional , and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195 countries and territories , 1990 – 2017 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 17-30.
73. Drakopanagiotakis F., Polychronopoulos V., Judson M.A. Organizing Pneumonia // Am. J. Med. Sci. Elsevier Masson SAS. – 2008. – Vol. 335, № 1. – P. 34–39.

74. Drews G., Rudolph F., Martinenko O., Kühne P., Schreiber J. The Influence of Laparoscopic Fundoplication on Reflux-Associated Cough // Zentralblatt fur Chir. - Zeitschrift fur Allg. Visz. und Gefasschirurgie. – 2014. – Vol. 111, № 1.
75. Eichenwald E.C. et al. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux in preterm infants // Pediatrics. – 2018. – Vol. 142, № 1. e20181061.
76. Eizaguirre I., Tovar J., Arana J., Garay J. Results of surgical treatment of gastroesophageal reflux with respiratory manifestations // Chir Pediatr. – 1987. – Vol. 28, № 1. – P. 20–23.
77. Esposito C., Saxena A., Irtan S., Till H., Escolino M. Laparoscopic Nissen Fundoplication: An Excellent Treatment of Gerd-Related Respiratory Symptoms in Children—Results of a Multicentric Study // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. – 2018. – Vol. 00, № 00. – P. 1–6.
78. Euler A., Byrne W., Ament M., Fonkalsrud E.W., Strobel C.T., Siegel S.C., et al. Recurrent pulmonary disease in children: a complication of gastroesophageal reflux // Pediatrics. – 1979. – Vol. 63, № 1. – P. 47–51.
79. Fein M., Fuchs K.H., Freys S.M. et al. Is duodeno-gastro-esophageal reflux just a bystander of acid reflux? // Zentralbl Chir. – 2002. – Vol. 127, №12. – P. 1068–1072.
80. Fiedorek S., Tolia V., Gold B.D., Huang B., Stolle J., Lee C., et al. Efficacy and safety of lansoprazole in adolescents with symptomatic erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2005. – Vol. 40, № 3. – P. 319–327.
81. Field S.K. A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults // Chest. The American College of Chest Physicians, 1999. – Vol. 115, № 3. – P. 848–856.
82. Fleming C.M., Shepard J.A., Mark E.J. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 15-2003. A 47-year-old man

with waxing and waning pulmonary nodules five years after treatment for testicular seminoma // new Engl. J. Med. case. – 2003. – Vol. 348, № 20. – P. 2019–2027.

83. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Flencher G.S. Clinical Epidemiology - The essentials. Fifth. Wolters Kluwer Health, 2014. – 274 p.

84. Fogleman C.D. GERD treatment for chronic nonspecific cough in children and adults // Am Fam Physician. – 2011. – Vol. 84, № 5. – P. 502–504.

85. Ford C.N. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux // JAMA. – 2005. – Vol. 294. P.1534–1540.

86. Fox M, Forgacs I. Gastro-oesophageal reflux disease. BMJ. – 2006. – Vol. 332. – P. 88–93.

87. Frazzoni M., Savarino E., Manno M., Lotti G.M.E., Mirante V.G., Mussetto A., et al. Reflux patterns in patients with short-segment Barrett's oesophagus: a study using impedance-pH monitoring off and on proton pump inhibitor therapy // Aliment Pharmacol Ther. – 2009. – Vol. 30(June). – P. 508–515.

88. Frongia G., Ahrens P., Capobianco I., Kössler-Ebs J., Stroh T., Fritsche R., et al. Long-term effects of fundoplication in children with chronic airway diseases // J. Pediatr. Surg. Elsevier Inc., 2015. – Vol. 50, № 1. – P. 206–210.

89. García-Compeán D., González M., Galindo G., Mar D., Treviño J., Martínez R., et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with extraesophageal symptoms referred from otolaryngology, allergy, and cardiology practices: A prospective study // Dig. Dis. – 2000. – Vol. 18, № 3. – P. 178–182.

90. Gasiorowska A., Navarro-Rodriguez T.. Comparison of the degree of duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily // Am J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 8. – P.13.

91. Gauthier F., Gaudiche O., Baux D., Valayer J.. Esophageal atresia and gastro-esophageal reflux // Chir Pediatr. – 1980. – Vol. 21, № 4. – P. 253–256.

92. Gibson P., Henry R., Coughlan J. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children (Review) // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003. – № 1.
93. Gieruszczak-Białek D., Konarska Z., Skórka A., Vandenplas Y., Szajewska H. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: Systematic review of randomized controlled trials // J. Pediatr. – 2015. – Vol. 166, № 3. – P. 767–770.
94. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2018. Available from: www.ginasthma.com Accessed 2019 April 20.
95. Gorenstein A., Levine A., Boaz M., Mandelberg A., Serour F. Severity of acid gastroesophageal reflux assessed by pH metry: Is it associated with respiratory disease? // Pediatr. Pulmonol. – 2003. – Vol. 36, № 4. – P. 330–334.
96. Gupta S.K., Hassall E., Chiu Y.L., Amer F., Heyman M.B. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients // Dig. Dis. Sci. – 2006. – Vol. 51, № 5. – P. 858–863.
97. Haddad I., Kierkus J., Tron E., Ulmer A., Hu P., Sloan S., et al. Efficacy and safety of rabeprazole in children (1-11 years) with gastroesophageal reflux disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2013. – Vol. 57, № 6. – P. 798–807.
98. Harding S.M., Guzzo M.R., Richter J.E. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events // Chest. – 1999. – Vol. 115. – P. 654-659.
99. Heard R., Castell J., Castell D.O., Pohl D. Characterization of patients with low baseline impedance on multichannel intraluminal impedance-ph reflux testing // J. Clin. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 46, № 7. – P. e55–e57.
100. Hegar, B.; Dewanti, N.R.; Kadim, M.; Alatas, S.; Firmansyah, A.; Vandenplas, Y. Natural Evolution of Regurgitation in Healthy Infants // Acta Pædiatrica. – 2009. – Vol. 98. – P. 1189–1193.

101. Heine R.G., Jordan B., Lubitz L., Meehan M., Catto-Smith A.G. Clinical predictors of pathological gastro-oesophageal reflux in infants with persistent distress // J. Paediatr. Child Health. – 2006. – Vol. 42, № 3. – P. 134–139.

102. Hemmink G.J.M., Bredenoord A.J., Weusten B.L.A.M., et al. Esophageal pH-Impedance Monitoring in Patients With Therapy-Resistant Reflux Symptoms: 'On' or 'Off' Proton Pump Inhibitor? // Am J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103. № 9. – P. 2446–2453.

103. Hernani M.T., Medina M.C., Herrero V.L., López C.M., Posadas A.S., Calatayud G.Á., et al. Comparison between conventional ph measurement and multichannel intraluminal esophageal impedance in children with respiratory disorders //An Pediatr (Barc). – 2012. – Vol. 77, № 2. – P. 3–10.

104. Herregods T.V.K., Pauwels A., Jafari J., Sifrim D., Bredenoord A.J., Tack J., et al. Determinants of reflux-induced chronic cough // Gut. – 2017. – Vol. 66, № 12. – P. 2057–2062.

105. Hila A., Agrawal A., Castell D.O. Combined Multichannel Intraluminal Impedance and pH Esophageal Testing Compared to pH Alone for Diagnosing Both Acid and Weakly // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 5. – P. 172–177.

106. 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. – Vol. 116, № 2. – P. 277–285.

107. Hom Ch., Vaezi M.F. Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease // Gastroenterology Clinics of North America. –2013. –Vol 42, № 1. – P. 71-91.

108. Hoyoux C., Forget P., Lambrechts L., Geubelle F. Chronic Bronchopulmonary Disease and Gastroesophageal Reflux in Children // Pediatr. Pulmonol. – 1985. – Vol. 1, № 3. – P. 149–153.

109. Hu X., Lee J.S., Pianosi P.T., Ryu J.H. Aspiration-related pulmonary syndromes // Chest. – 2015. – Vol. 147, № 3. – P. 815–823.

110. Huang Y.J, Charlson E.S., Collman R.G., Colombini-Hatch S., Martinez F.D., Senior R.M. The role of the lung microbiome in health and disease: A national heart, lung, and blood institute workshop report // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 187, № 12. – P. 1382–1387.

111. Huerta-Franco M.R., Vargas-luna M., Tienda P., Delgadillo-holtfort I., Balleza-ordaz M., Flores-hernandez C.. Effects of occupational stress on the gastrointestinal tract // World J Gastrointest Pathophysiol. – 2013. – Vol. 4, № 4. – P. 108–118.

112. Johnson D.G., Syme W.C., Matlak M.E., Black R.E., Herbst J.J. Gastro-oesophageal reflux and respiratory disease: the place of the surgeon // Aust. N.Z. J. Surg. – 1984. – Vol. 54. – P. 405–415.

113. Johnson W.E., Hagen J.A., DeMeester T.R., Kauer W.K.H., Ritter M.P., Peters J.H. et al. Outcome of Respiratory Symptoms After Antireflux Surgery on Patients With Gastroesophageal Reflux Disease // Arch Surg. – 1996. – Vol. 131, № 5. – P. 489–492.

114. Johnston N., Wells C.W., Samuels T.L., Blumin J.H. Rationale for targeting pepsin in the treatment of reflux disease // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2010. – Vol. 119, № 8. – P. 547–558.

115. 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. – Vol. 80, № 6. – P. 1501–1506.

116. Jolley S.G., Herbst J.J., Johnson D.G., Matlak M.E., Book L.S. Surgery in Children With Gastroesophageal Reflux and Respiratory Symptoms // J. Pediatr. – 1980. – Vol. 96, № 2. – P. 194–198.

117. Jones R. et al. Development of the GERD-Q, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care // Aliment Pharmacol Ther. – 2009. – Vol. 30, № 10. – P. 1030-1038.

118. Kahrilas P.J. Gastroesophageal Reflux Disease // JAMA. – 1996. – Vol. 276, № 12. – P. 983–988.

119. Khoshoo V., Le Th., Haydel R.M., Landry L., Nelson C. Role of Gastroesophageal Reflux in Older Children With Persistent Asthma // CHEST. – 2003. – Vol. 123, № 4. – P. 1008-1013.

120. King B.J., Iyer H., Leidi A.A., Carby M.R. Gastroesophageal Reflux in Bronchiolitis Obliterans Syndrome : A New Perspective Methods : Results : // HEALUN. Elsevier Inc., 2009. – Vol. 28, № 9. – P. 870–875.

121. Kirkby-Bott J., Jones E., Perring S., Hosking S.W. Proximal acid reflux treated by fundoplication predicts a good outcome for chronic cough attributable to gastro-oesophageal reflux disease // Langenbeck's Arch. Surg. – 2011. – Vol. 396, № 2. – P. 167–171.

122. Klaus A., Swain J.M., Hinder R. a. Laparoscopic antireflux surgery for supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. // Am. J. Med. – 2001. – Vol. 111, № 8A. – P. 202S-206S.

123. Kolbe J. Bronchiectasis and gastro-oesophageal reflux; Some progress but still a long way to go // Respirology. – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 691–692.

124. Krishnamoorthy M., Mintz A., Liem T., Applebaum H. Diagnosis and treatment of respiratory symptoms of initially unsuspected gastroesophageal reflux in infants // Am Surg. – 1994. – Vol. 60, № 10. – P. 783–785.

125. Kunsch S., Linhart T., Fensterer H. et al. Prevalence of a pathological DGER (duodeno-gastric-oesophageal reflux) in patients with c linical symptoms of reflux disease // Z Gastroenterol. – 2008. – Vol. 46, № 5. – P. 409–414.

126. Lam H.G., Breumelhof R., Roelofs J.M., Van Berge Henegouwen G.P., Smout A.J. What is the optimal time window in symptom analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data? // Dig Dis Sci. – 1994. – Vol. 39. – P. 402-409.

127. Lang J.E., Holbrook J.T., Mougey E.B., Wei C.Y., Wise R.A., Teague W.G, et al. Lansoprazole is associated with worsening asthma control in children with the

CYP2C19 poor metabolizer phenotype // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2015. – Vol. 12, № 6. – P. 878–885.

128. Lazor R., Vandevenne A., Pelletier A., Leclerc P., Court-fortune I., Coedier J. Cryptogenic Organizing Pneumonia Characteristics of Relapses in a Series of 48 Patients // Am J Respir Crit Care Med Vol. – 2000. – Vol. 162. – P. 571–577.

129. Lee A.L., Button B.M., Denehy L., Roberts S.J., Bamford T.L., Ellis S.J., et al. Proximal and distal gastro-oesophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis // Respirology. – 2014. – Vol. 19, № 2. – P. 211–217.

130. Li A.M., Sonnappa S., Lex C., Wong E., Zacharasiewicz A., Bush A., et al. Non-CF bronchiectasis: Does knowing the aetiology lead to changes in management? // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 8–14.

131. Lindstrom D.R., Wallace J., Loehrl T.A., Merati A.L., Toohill R.J. Nissen fundoplication surgery for extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux (EER) // Laryngoscope. – 2002. – Vol. 112, № 10. – P. 1762–1765.

132. Liu J., Xu X., Zhou C., Yang H., Zhao S. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia Due to Gastroesophageal Reflux // Pediatrics. – 2015. – Vol. 135, № 6.

133. Lodi U., Harding S.M., Coghlan H.C., Guzzo M.R., Walker L.H. Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux // Chest. The American College of Chest Physicians, 1997. – Vol. 111, № 1. – P. 65–70.

134. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. – 2012. – № 380. – P. 2095–2128.

135. Magista A.M., Indrio F., Baldassarre M., et al. Multichannel intraluminal impedance to detect relationship between gastroesophageal reflux and apnoea of prematurity // Dig. Liver Dis. – 2007. – Vol. 39. – P. 216–221.

136. Malfroot A., Dab I. New insights on gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow up // Arch. Dis. Child. – 1991. – Vol. 66, № 11. – P. 1339–1345.

137. Malhotra A, Freston J, Aziz K. Use of pH-impedance testing to evaluate patients with suspected extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease // J Clin Gastroenterol. – 2008. – Vol. 42, №3. – P. 271–278.

138. Mansfield L., Hameister H., Spaulding H., Smith N., Glab N. The role of the vague nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention // Ann Allergy. – 1981. – Vol. 47, № 6. – P. 431–434.

139. Marik P.E. Pulmonary aspiration syndromes // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 148–154.

140. Martigne L., Delaage P.H., Thomas-Delecourt F., Bonnelye G., Barthélémy P., Gottrand F. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: A nationwide cross-sectional observational study // Eur. J. Pediatr. – 2012. – Vol. 171, № 12. – P. 1767–1773.

141. Mattioli G., Sacco O., Gentilino V., Martino F., Prato A.P., Castagnetti M., et al. Outcome of laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication in children with gastroesophageal reflux disease and supraesophageal symptoms // Surg. Endosc. Other Interv. Tech. – 2004. – Vol. 18, № 3. – P. 463–465.

142. Mauritz F.A., van Herwaarden-Lindeboom M.Y.A., Stomp W., Zwaveling S., Fischer K., Houwen R.H.J., et al. The Effects and Efficacy of Antireflux Surgery in Children with Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review // J. Gastrointest. Surg. – 2011. – Vol. 15, № 10. – P. 1872–1878.

143. Mayer E.A. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 861–869.

144. McClave S.A., Worth Boyce H., Gottfried M.R. Early diagnosis of columnar-lined esophagus: a new endoscopic diagnostic criterion // Gastrointest. Endosc. Elsevier, 1987. – Vol. 33, № 6. – P. 413–416.

145. McQuaid K.R., Laine L., Fennerty M.B. et al. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia // Aliment Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 34, № 2. – P. 146–165.

146. McShane P.J., Naureckas E.T., Strek M.E. Bronchiectasis in a diverse US population: Effects of ethnicity on etiology and sputum culture // Chest. The American College of Chest Physicians, 2012. – Vol. 142, № 1. – P. 159–167.

147. Mertens V., Blondeau K., Vanaudenaerde B., Vos R., Farre R., Pauwels A., et al. Gastric Juice From Patients «On» Acid Suppressive Therapy Can Still Provoke a Significant Inflammatory Reaction by Human Bronchial Epithelial Cells // J Clin Gastroenterol. – 2010. – Vol. 44, № 10. – P. e230–235.

148. Miyazawa, R.; Tomomasa, T.; Kaneko, H.; Tachibana, A.; Ogawa, T.; Morikawa, A. Prevalence of gastro-esophageal reflux-related symptoms in Japanese infants // Pediatr. Int. Off. J. Jpn. Pediatr. Soc. – 2002. – Vol. 44. – P. 513–516.

149. Modell V., Quinn J., Ginsberg G. et al. Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement // Immunol. Res. – 2017. – Vol. 65, № 3. – P. 713–720.

150. Moore D.M., Rizzolo D. Sandifer syndrome // J. Am. Acad. Physician Assist. – 2018. – Vol. 31, № 4. – P. 18–22.

151. Morehead R.S. Gastro-oesophageal reflux disease and non-asthma lung disease // Eur. Respir. Rev. – 2009. – Vol. 18, № 114. – P. 233–243.

152. Morris A., Beck J.M., Schloss P.D., Campbell T.B., Crothers K., Curtis J.L., et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 187, № 10. – P. 1067–1075.

153. Mousa H., Woodley F.W., Metheney M., Hayes J. Testing the Association Between Gastroesophageal Reflux and Apnea in Infants // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2005. – Vol. 41. – P. 169–177.

154. Munyard P., Bush A. how much coughing is normal? // Arch Dis. Child. – 1996. – Vol. 74. – P. 531-534.

155. Nelson S.P., Chen E.H., Syniar G.M., et al. Prevalence of Symptoms of Gastroesophageal Reflux During Infancy A Pediatric Practice-Based Survey // Arch Pediatr Adolesc Med. – 1997. – Vol.151, № 6. – P. 569-572

156. Nguyen D.M. et al. Medication usage and the risk of neoplasia in patients with Barrett's esophagus // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2009. – Vol. 7. – P. 1266–1268.

157. Nord H. Extraesophageal symptoms: what role for the proton pump inhibitors? // Am J Med. – 2004. – Vol. 117, № 5A. – P. 56S-62S.

158. Omari T., Bernett C., Snel A., Davidson G., Haslam R., Bakewell M., et al. Mechanism of Gastroesophageal Reflux in Premature Chronic Lung Disease // J. Pediatr. Surg. – 1999. – Vol. 34, № 12. – P. 1795–1798.

159. Omari T.I., Schwarzer A., VanWijk M.P., Benninga M.A., McCall L., Kritas S. et al. Optimisation of the reflux-symptom association statistics for use in infants being investigated by 24-hour pH impedance // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2011. – Vol. 52, № 4. – P. 408–413.

160. Palm K., Sawicki G., Rosen R. The impact of reflux burden on Pseudomonas positivity in children with Cystic Fibrosis // Pediatr. Pulmonol. – 2012. – Vol. 47, № 6. – P. 582–587.

161. Pasteur M.C., Helliwell S.M., Houghton S.J., Webb S.C., Foweraker J.E., Coulden R.A., et al. An Investigation Into Causative Factors In Patients With Bronchiectasis // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 1277–1284.

162. Patra S., Singh V., Chandra J., Kumar P., Tripathi M. Diagnostic modalities for Gastro-esophageal reflux in infantile wheezers // J. Trop. Pediatr. – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 99–103.

163. Pearson J. P. & Parikh S. Review article: nature and properties of gastro-oesophageal and extra-oesophageal refluxate. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21–23 April 2010 // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – Vol. 33, Suppl. 1 – P. 2–7.

164. Pedersen R.N., Markøw S., Kruse-Andersen S., Qvist N., Hansen T.P., Gerke O., et al. Esophageal Atresia: Gastroesophageal functional follow-up in 5-15 year old children // J. Pediatr. Surg. Elsevier Inc., 2013. – Vol. 48, № 12. – P. 2487–2495.

165. Quitadamo P., Di Nardo G., Miele E., Campione S., Mancusi V., Oliva S., et al. Gastroesophageal reflux in young children and adolescents: Is there a relation between symptom severity and esophageal histological grade? // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2015. – Vol. 60, № 3. – P. 318–321.

166. Richter J. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease // Semin Gastrointest Dis. – 1997. – Vol. 8, № 2. – P. 75–89.

167. Roberts J.R., Aravapalli A., Pohl D., Freeman J., Castell D.O. Extraesophageal gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms are not more frequently associated with proximal esophageal reflux than typical GERD symptoms // Dis. Esophagus. – 2012. – P. 10–13.

168. Robertson A.G.N., Ward C., Pearson J.P., Corris P.A., Dark J.H., Griffin S.M. Lung Transplantation, Gastroesophageal Reflux, and Fundoplication // ATS. Elsevier Inc., 2010. – Vol. 89, № 2. – P. 653–660.

169. Robinson N.B., DiMango E. Prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and implications for lung disease // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2014. – Vol. 11, № 6. – P. 964–968.

170. Rosen R., Amirault J., Giligan E., Khatwa U., Nurko S. Intraesophageal pressure recording improves the detection of cough during multichannel intraluminal impedance testing (pH- MII) in children // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2014. – Vol. 58, № 1. – P. 22–26.

171. Rosen R., Levine P., Lewis J., Mitchell P., Nurko S. Reflux events detected by pH-MII do not determine fundoplication outcome // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – Vol. 50, № 3. – P. 251–255.

172. Rosen R., Nurko S. The Importance of Multichannel Intraluminal Impedance in the Evaluation of Children with Persistent Respiratory Symptoms // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99, № 17. – P. 2452–2458.

173. Rosen R., Rahbar R. Proton pump inhibitor use and outcomes in children with respiratory symptoms // JAMA Otolaryngol. - Head Neck Surg. – 2018. – Vol. 144, № 7. – P. 555–556.

174. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M., Cabana M., Di Lorenzo C., Staiano A., et al. 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. – Vol. 66, № 3. – P. 516–554.

175. Saber H., Ghanei M. Extra-Esophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: Controversies Between Epidemiology and Clicnic // Open Respir. Med. J. – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 121–126.

176. Sadoun D., Valeyre D., Cargill J., Volter F., Amouroux J., Battesti J. Bronchiolitis obliterans with cryptogenetic-like organizing pneumonia. Demonstration of gastro-esophageal reflux in 5 cases // Press. Med. – 1988. – Vol. 17, № 45. – P. 2383–2385.

177. Saito T. et al. Acid and bolus exposure in pediatric reflux disease according to the presence and severity of esophageal mucosal lesions // Pediatr. Surg. Int. Springer Berlin Heidelberg. – 2019. – Vol. 35, № 8. – P. 887–893.

178. Salvador R., Watson T.J., Herbella F., Dubecz A. Association of Gastroesophageal Reflux and O2 Desaturation: A Novel Study of Simultaneous 24-h MII – pH and Continuous Pulse Oximetry // J Gastrointest Surg. – 2009. – Vol. 13. – P. 854–61.

179. Salvatore S., Arrigo S., Luini C., Vandenplas Y. Esophageal impedance in children: Symptom-Based results // J. Pediatr. Mosby, Inc., 2010. – Vol. 157, № 6. – P. 949-954.e2.

180. Salvioli B., Belmonte G., Strangellini V., et al. Gastroesophageal reflux and interstitial lung disease // Dig Liver Dis. – 2006. – Vol. 38. – P. 879–884.

181. Samuels T.L., Johnston N. Pepsin as a causal agent of inflammation during nonacidic reflux // Otolaryngol. - Head Neck Surg. Elsevier Inc., 2009. – Vol. 141, № 5. – P. 559–563.

182. Savarino E., Marabotto E., Zentilin P., Frazzoni M., Sammito G., Bonfanti D., et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease // Dig Liver Dis. – 2011. – Vol. 43, № 7. – P. 542–547.

183. Savarino E., Pohl D., Zentilin P., Dulbecco P., Sammito G., Sconfienza L., et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease // Gut. – 2009. – Vol. 58. – P.1185–1191.

184. Savarino E., Tutuian R., Zentilin P., Dulbecco P., Pohl D., Marabotto E., et al. 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. Nature Publishing Group, 2009. – Vol. 105, № 5. – P. 1053–1061.

185. Schan C.A., Harding S.M., Haile J.M. et al: Gastroesophageal refluxinduced bronchoconstriction // Chest. – 1994. – Vol. 106. – P. 731-737.

186. Schneider A., Gottrand F., Sfeir R., Duhamel A., Bonnevalle M., Guimber D., et al. Postoperative lower esophageal dilation in children following the performance of Nissen fundoplication // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2012. – Vol. 22, № 5. – P. 399–403.

187. Shapiro G., Christie D. Gastroesophageal reflux in steroid-dependent asthmatic youths // Pediatrics. – 1979. – Vol. 63, № 2. – P. 207–212.

188. Sharma P., Morales T.G., Sampliner R.E. Short segment Barrett's esophagus - The need for standardization of the definition and of endoscopic criteria // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93, № 7. – P. 1033–1036.

189. Shau J., Chen P., Chan C., Hsu Y., Wu T., James F.E., et al. Fast foods - are they a risk factor for functional gastrointestinal disorders ? // Asia Pac J Clin Nutr. – 2016. – Vol. 25, № 2. – P. 393–401.

190. Shay S. A Balancing View : Impedance – pH Testing in GERD — Limited Role for Now , Perhaps More Helpful in the Future // Am. J. Gastroenterol. Nature Publishing Group, 2009. – Vol. 104, № 11. – P. 2669–2670.

191. Sheikh S., Goldsmith L.J., Howell L., Hamlyn J., Eid N. Lung function in infants with wheezing and gastroesophageal reflux // Pediatr. Pulmonol. – 1999. – Vol. 27, № 4. – P. 236–241.

192. Shields M.D., Bush A., Everard M.L. et al. Recommendations for the assessment and management of cough in children. British Thoracic Society Cough Guideline Group // Thorax. – 2008. – Vol. 63. – P.1-15.

193. Shigemitsu H., Afshar K. Aspiration pneumonias: Under-diagnosed and under-treated // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 192–198.

194. Shin M.S., Shim J.O., Moon J.S., Kim H.S., Ko J.S., Choi J.H., et al. Impedance-pH monitoring and conventional pH monitoring are complementary methods to detect association between gastroesophageal reflux and apnea-related symptoms in

preterm infants and neonates // J. Matern. Neonatal Med. – 2012. – Vol. 25, № 11. – P. 2406–2410.

195. Sifrim D., Dupont L., Blondeau K., Zhang X., et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24-hour pressure, pH, and impedance monitoring // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 4. – P. 449–454.

196. Sifrim D., Holloway R., et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings // Gastroenterology. American Gastroenterological Association, 2001. – Vol. 120, № 7. – P. 1588–1598.

197. Simpson W.G.: Gastroesophageal reflux disease and asthma // Arch Intern Med. – 1995. – Vol. 155. – P. 798-803.

198. Smits M.J., Loots C.M., van Wijk M.P., Bredenoord A.J., Benninga M.A., Smout A.J.P.M. An expert panel-based study on recognition of gastro-esophageal reflux in difficult esophageal pH-impedance tracings // Neurogastroenterol. Motil. – 2015. – Vol. 27, № 5. – P. 637–645.

199. Sontag S. Gastroesophageal reflux disease and asthma // J Clin Gastroenterol. – 2000. – Vol. 30, № 3. – P. S9-30.

200. Sontag S.J., O'Connell S., Khandelwal S., Greenlee H., Schnell T., Nemchausky B., et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: Long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, № 5. – P. 987–999.

201. Soyer T., Soyer Ö.U., Birben E., Kisa Ü., Kalayci Ö., Çakmak M. Pepsin levels and oxidative stress markers in exhaled breath condensate of patients with gastroesophageal reflux disease // J. Pediatr. Surg. – 2013. – Vol. 48, № 11. – P. 2247–2250.

202. St Cyr J., Ferrara T., Thompson T., Johnson D., Foker J. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux in infants // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1986. – Vol. 92, № 4. – P. 661–666.

203. St. Cyr J.A., Ferrara T.B., Thompson T., Johnson D., Foker J.E. Treatment of pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux in children two years of age or less // Am. J. Surg. – 1989. – Vol. 157, № 4. – P. 400–403.

204. Størdal K., Johannesdottir G.B., Bentsen B.S., Knudsen P.K., Carlsen K.C.L., Closs O., et al. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease // Arch. Dis. Child. – 2005. – Vol. 90, № 9. – P. 956–960.

205. Storr M.A. What is nonacid reflux disease? // Can. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 35–38.

206. Stovold R., Forrest I.A., Corris P.A., Murphy D.M., Smith J.A., Decalmer S., et al. Pepsin, a biomarker of gastric aspiration in lung allografts: A putative association with rejection // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175, № 12. – P. 1298–1303.

207. Tack J., Blondeau K. Weakly Acidic Reflux // Dig. Dis. – 2009. – Vol. 27. – P. 58–61.

208. Talley N.J., Armstrong D., Junghard O., et al. Predictors of treatment response in patients with non- erosive reflux disease // Aliment Pharmacol Ther – 2006. – Vol. 24, № 2. – P. 371-376.

209. Tannuri A.C.A., Tannuri U., Mathias A.L., Velhote M.C.P., Romão R.L.P., Gonçalves M.E.P., et al. Gastroesophageal reflux disease in children: Efficacy of Nissen fundoplication in treating digestive and respiratory symptoms. Experience of a single center // Dis. Esophagus. – 2008. – Vol. 21, № 8. – P. 746–750.

210. Thakkar K., Boatright R.O., Gilger M.A., El-Serag H.B. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125, № 4. – P. e925-30.

211. Tovar J.A., Fragoso A.C. Gastroesophageal reflux after repair of esophageal atresia // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2013. – Vol. 23, № 3. – P. 175–181.

212. Trimble K.C., Pryde A., Heading R.C. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. // Gut. – 1995. – Vol. 37, № 1. – P. 7–12.

213. Tutuian R., Castell D.O. Multichannel intraluminal impedance: General principles and technical issues // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. – 2005. – Vol. 15, № 2. – P. 257–264.

214. Tutuian R., Mainie I., Agrawal A., Adams D., Castell D.O. Nonacid Reflux in Patients With Chronic Cough on Acid-Suppressive Therapy // Chest. – 2006. – Vol. 130, № 2. – P. 386–391.

215. Vaezi M.F. Atypical Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease // MedGenMed. – 2005. – Vol. 7, № 4. – P. 25.

216. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. Gastroenterology. – 2017. – Vol. 153, №1. – P. 35–48

217. Vakil N., Van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R., Bianchi L.K., et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, № 8. – P. 1900–1920.

218. Vandenplas Y., Benhamou P., et al. A critical appraisal of current management practices for infant regurgitation – recommendations of a working party // Eur J Pediatr. – 1997. – Vol.156. – P. 343-357.

219. Vandenplas Y., Hauser B. An updated review on gastro-esophageal reflux in pediatrics // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 9, № 12. – P. 1511–1521.

220. Vandenplas Y., Hauser B., Salvatore S. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease in infants and children: from guidelines to clinical practice // Pediatrics. Concilium Medicum. – 2019. – Vol. 3. – P.14-23.

221. Vandenplas Y., Rudolph C.D. 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. – 2009. – Vol. 49. – P. 498–547.

222. Vandenplas Y., Salvatore S., Devreker T., Hauser B. Gastro-oesophageal reflux disease: Oesophageal impedance versus pH monitoring // Acta Paediatr. Int. J. Paediatr. – 2007. – Vol. 96, № 7. – P. 956–962.

223. Vaughan D., Katkin J.P. Chronic and recurrent pneumonias in children // Semin. Respir. Infect. – 2002. – Vol.17, № 1. – P. 72–84.

224. Vecchia L.K.D., Grosfeld J.L., West K.W., Rescorla F.J., Scherer L.R., Engum S.A. Reoperation after nissen fundoplication in children with gastroesophageal reflux: Experience with 130 patients // Ann. Surg. – 1997. – Vol. 226, № 3. – P. 315–323.

225. Vincent D., Cohen-Jonathan A.M., Leport J., et al. Gastrooesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma // Eur Respir J. – 1997. – Vol. 10. – P. 2255-2259

226. Von Baeyer C.L., Spagrud L.J. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years // Pain. – 2007. – Vol. 127, № 1–2. – P. 140–150.

227. Waring J., Lacayo L., Hunter J., Katz E., Suwak B. Chronic cough and hoarseness in patients with severe gastroesophageal reflux disease. Diagnosis and response to therapy // Dig Dis Sci. – 1995. – Vol. 40, № 5. – P. 1093–1097.

228. Wasowska-Królikowska K., Toporowska-Kowalska E., Krogulska A. Asthma and gastroesophageal reflux in children. // Med. Sci. Monit. – 2002. – Vol. 8, № 3. – P. RA64-A71.

229. Woodley F.W., Machado R.S., Hayes D., Di Lorenzo C., Kaul A., Skaggs B., et al. Children with cystic fibrosis have prolonged chemical clearance of acid reflux

compared to symptomatic children without cystic fibrosis // Dig. Dis. Sci. – 2014. – Vol. 59, № 3. – P. 623–630.

230. Xu X., Chen Q., Liang S., Lü H., Qiu Z. Comparison of Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire and Multichannel Intraluminal Impedance pH Monitoring in Responsive to Antireflux Therapy // Chest. The American College of Chest Physicians, 2014. – Vol. 145, № 6. – P. 1264–1270.

231. Xu X., Yang Z., Chen Q., Yu L., Liang S., Lü H., et al. Comparison of clinical characteristics of chronic cough due to non-acid and acid gastroesophageal reflux // Clin. Respir. J. – 2014. – № 2. – P. 1–7.

232. Yadlapati R., Kahrilas P.J. The «dangers» of chronic proton pump inhibitors use // J Allergy Clin Immunol. – 2018. – Vol. 141. – P. 79-81.

233. Yüksel H., Yilmaz O., Kirmaz C., Aydogdu S., Kasirga E. Frequency of gastroesophageal reflux disease in nonatopic children with asthma-like airway disease // Respir. Med. – 2006. – Vol. 100, № 3. – P. 393–398.

234. Zenzeri L., Quitadamo P., Tambucci R., Ummarino D., Poziello A., Miele E., et al. Role of non-acid gastro-esophageal reflux in children with respiratory symptoms // Pediatr. Pulmonol. – 2017. – Vol. 52, № 5. – P. 669–674.

235. Zerbib F., Roman S., Bruley S., Varannes D.E.S., Gourcerol G., Coffin B., et al. Normal Values of Pharyngeal and Esophageal 24-Hour pH Impedance in Individuals on and off Therapy and Interobserver Reproducibility Conclusions // YJCGH. Elsevier Inc. – 2013. – Vol. 11, № 4. – P. 366–372.

236. Zerbib F., Roman S., Ropert A., Bruley S., et al. Esophageal pH-Impedance Monitoring and Symptom Analysis in GERD : A Study in Patients off and on Therapy // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, № 4. – P. 1956–1963.