

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПИТАНИЯ, БИОТЕХНОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ**

УТВЕРЖДАЮ

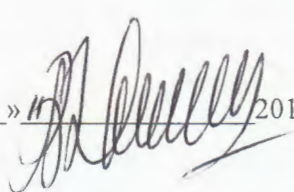
УТВЕРЖДАЮ

Председатель профильной комиссии по
гастроэнтерологии Экспертного совета в сфере
здравоохранения Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Главный внештатный специалист
гастроэнтерологии Минздрава РФ, акад. РАН

В. Т. Ивашкин

« 01 » 11 2016 г.

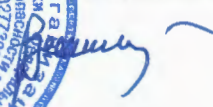


Председатель профильной комиссии по
диетологии Экспертного совета в сфере
здравоохранения Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Главный внештатный специалист диетолог
Минздрава РФ, академик РАН

В. А. Тутельян

« 01 » 11 2016 г.



**СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ
ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С
ПОМОЩЬЮ 24-ЧАСОВОЙ PH-ИМПЕДАНСОМЕТРИИ**

Методические рекомендации

Москва 2016

Разработчик: ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (директор – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Никитюк Д.Б.)

Исполнители: д.м.н., проф. В.А. Исаков, к.м.н. С.В. Морозов, к.м.н. В.И. Пилипенко, М.Д. Коновалова

Одобрено на заседании профильной комиссии по диетологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации 27 октября 2016 года

Аннотация.

Способ оценки эффективности комбинированной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с помощью 24-часовой рН-импедансометрии.

В.А. Исаков, С.В. Морозов, В.И. Пилипенко, М.Д. Коновалова. / ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии".

Антисекреторная терапия является основным методом лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В то же время, добиться полного купирования симптомов удается не всегда. Настоящие методические рекомендации представляют способ оценки эффективности антисекреторной терапии у больных ГЭРБ, основанный на исследовании пороговых значений суточной пищеводной рН-импедансометрии. Методические рекомендации могут использоваться в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений, в терапевтических, гастроэнтерологических стационарах. Использование методических рекомендаций может способствовать более быстрому достижению эффекта от лечения у больных ГЭРБ, сократить время госпитализации, сократить количество попыток подбора терапии, улучшить качество жизни пациентов. Указанные эффекты могут способствовать уменьшению затрат на лечение одного больного.

1. ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является наиболее распространенной среди болезней органов пищеварения. Симптомы ГЭРБ с частотой не менее 1 раза в неделю испытывает более 50% населения развитых стран мира [1]. Эпидемиологические исследования, проведенные в России свидетельствуют об аналогичной распространенности симптомов в нашей стране [2]. Заболеваемость ГЭРБ неуклонно растет как в развитых, так и в развивающихся странах, что позволяет многим гастроэнтерологам относить ГЭРБ к болезням XXI века [3]. При этом заболевание имеет важное социально-экономическое значение ввиду возможности развития серьезных осложнений, длительной утраты нетрудоспособности и значительных прямых и косвенных затрат здравоохранения, связанных с его лечением. Так, развитие стриктур пищевода отмечено в 7-23%, кровотечения – в 2% случаев эрозивно-язвенного эзофагита. Язвы и эрозии пищевода были причиной кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта среди лиц старше 80 лет в 21% случаев, а среди пациентов перенесших операции и находившихся в отделениях интенсивной терапии в 25% случаев. У 15-20% больных с эзофагитом развивается пищевод Барретта. Наличие пищевода Барретта, в свою очередь, осложняется развитием аденокарцином в 0,5% случаев в год при низкой степени дисплазии эпителия и в 6% – при дисплазии высокой степени. Необходимость постоянного приема медикаментов в связи с наличием симптомов ГЭРБ существует у более чем 15% трудоспособного населения, как минимум 33% населения используют средства для купирования симптомов с частотой один раз в неделю. Затраты только на антисекреторную терапию ГЭРБ оцениваются в 5 млрд долларов США в год. В структуру заболевания в соответствии с современной классификацией проявлений ГЭРБ входят как "типичные" - "пищеводные" проявления (наличие характерных симптомов - изжога, отрыжка кислым, признаки эзофагита, выявляемые при проведении ЭГДС), так и атипичные - "внепищеводные" проявления. К последним относят повреждения других органов и систем, помимо пищевода, обусловленные гастроэзофагеальным рефлюксом (например, рефлюкс-ассоциированные поражения глотки, гортани, органов ротовой полости, дыхательного тракта). Развитие этих проявлений может быть обусловлено как непосредственным воздействием рефлюксата на слизистую оболочку соответствующих органов (рефлюкс-ассоциированный ларингит, рефлюкс-ассоциированный фарингит, эрозии эмали зубов и т.д.), так и за счет рефлекторных механизмов, реализуемых при раздражении рецепторного аппарата нижней трети пищевода (рефлюкс-ассоциированная бронхиальная астма, хронический кашель и пр.). В последние несколько лет отмечается увеличение доли "атипичных" проявлений ГЭРБ в структуре проявлений заболевания, встречающихся у населения.

В то же время, эффективность антисекреторной терапии у больных различными формами ГЭРБ не всегда достаточна и может существенным образом варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей кислотопродукции в желудке, скорости метаболизма лекарственных препаратов, а также имеющихся у пациента моторных нарушений пищевода. Недостаточная эффективность антисекреторной терапии может существенно снижать качество жизни пациентов, увеличивать затраты на лечение, увеличивать как длительность стационарного лечения, так и период нетрудоспособности [9].

Описанный в настоящих методических рекомендациях способ прогноза антисекреторной терапии у больных ГЭРБ на основании результатов суточной пищеводной рН-импедансометрии позволяет добиться уменьшения попыток подбора лечения, уменьшить стоимость лечения. Методические рекомендации основаны на результатах, полученных в ходе обследования и лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии".

2 Показания к использованию методических рекомендаций:

1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
2. Недостаточный эффект от стандартной терапии, в том числе - диета, препараты группы ингибиторов протонного насоса.

3 Противопоказания к использованию методических рекомендаций:

Абсолютные противопоказания:

Аллергия на компоненты лекарственного средства ингибитора протонного насоса.

Искривление перегородки носа, представляющее препятствие для проведения зонда для выполнения суточной пищеводной рН-импедансометрии.

Детский возраст (до 12 лет)

Относительные противопоказания:

Наличие инфекции *H.pylori*.

Аллергия на анестетик (аэрозоль лидокаина)

4 Материально-техническое обеспечение методических рекомендаций

Эндоскоп для проведения обследования пищевода: эзофагогастроуденоскоп - панэндоскоп.

Симптомный вопросник

Симптомный вопросник (рисунок 1) состоит из 3 групп вопросов по 2 вопроса каждый. Вопросник самостоятельно заполняется пациентом и передается врачу для оценки результата. В случае если итоговый балл составляет 8 и выше, у пациента велика вероятность ГЭРБ. Наблюдательное неинтервенционное исследование по применению данного вопросника в российской практике продемонстрировало чувствительность вопросника - 65,4%, специфичность — 91,7% [4].

Опросник для пациентов с симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта

Опросник GerdQ ПОДУМАЙТЕ О ВАШЕМ САМОЧУВСТВИИ ЗА ПРОШЕДШУЮ НЕДЕЛЮ...

При ответе на каждый вопрос выбирайте только один, наиболее подходящий вариант ответа

Пожалуйста, ответьте на нижеперечисленные вопросы. Эти ответы помогут Вашему врачу выбрать оптимальный вариант лечения, который быстро и эффективно вернет Вас к здоровой жизни.



A

1. Как часто Вы ощущали изжогу (жжение за грудиной)?

0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней
-----------	-----------	------------	-------------

2. Как часто Вы отмечали, что содержимое желудка (жидкость либо пища) снова попадает в глотку или полость рта (отрыжка)?

0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней
-----------	-----------	------------	-------------

B

3. Как часто Вы ощущали боль в центре верхней части живота?

0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней
-----------	-----------	------------	-------------

4. Как часто Вы ощущали тошноту?

0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней
-----------	-----------	------------	-------------

C

5. Как часто изжога и/или отрыжка мешали Вам хорошо выспаться ночью?

0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней
-----------	-----------	------------	-------------

6. Как часто по поводу изжоги и/или отрыжки Вы дополнительно принимали другие средства (раствор пищевой соды, Маалокс, Ренни, Альмагель, Фосфалюгель, Гастал, Ортанол, Гевискон), кроме рекомендованных лечащим врачом?

0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней
-----------	-----------	------------	-------------

Рисунок 1 Структура симптомного вопросника

Суточная пищеводная рН-импедансометрия: аппарат для проведения суточной пищеводной рН-импедансометрии. Требуется использование расходных материалов - многократных комбинированных зондов, 2 канала рН, 6 каналов импеданс.

Ингибитор протонного насоса (например, эзомепразол) 20 мг 2 раза в сутки, за 30 минут до еды.

Местный анестетик (например, лидокаин) - используется для анестезии слизистой оболочки носа и глотки перед проведением эндоскопического исследования, суточной пищеводной рН-импедансометрии.

Требования к медицинской организации, в которой будет внедряться медицинская технология: амбулаторно-поликлинические учреждения, терапевтические отделения стационаров, гастроэнтерологические отделения стационаров.

Требования к кадровому составу: врачи-терапевты, врачи-гастроэнтерологи.

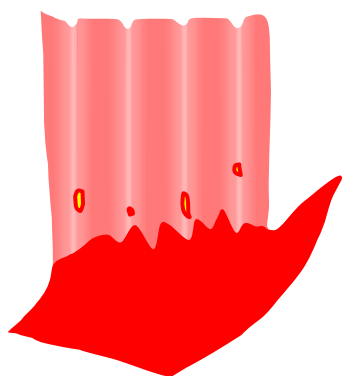
5 Описание методических рекомендаций.

Методика предназначена для больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

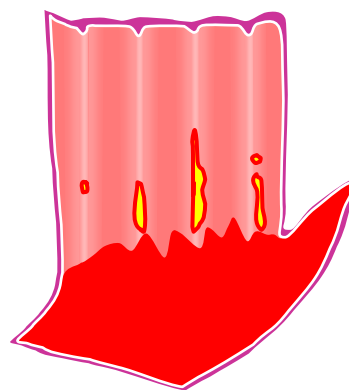
5.1 Подтверждение диагноза. Диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни устанавливается на основании жалоб (наличие изжоги как минимум 2 раза в неделю, отрыжки кислым), данных анамнеза (длительность заболевания более полугода, клинические симптомы не связаны с употреблением лекарственных препаратов и оперативными вмешательствами на органах желудочно-кишечного тракта) и данных инструментального исследования (наличие изменений слизистой оболочки пищевода по данным эзофагогастродуоденоскопии), количество баллов более 8 по данным самостоятельного заполнения пациентом симптомного вопросника, диагностические критерии патологического гастроэзофагеального рефлюкса по данным суточной пищеводной рН-импедансометрии (количество гастроэзофагеальных рефлюксов более 50 за сутки, количество рефлюксов более 5 минут 2 и более, доля времени с рН менее 4 за сутки более 5%).

Эзофагогастродуоденоскопия. Исследование проводится утром натощак, с премедикацией аэрозолем лидокаина. В случае указаний в анамнезе на непереносимость местных анестетиков, премедикация не проводится.

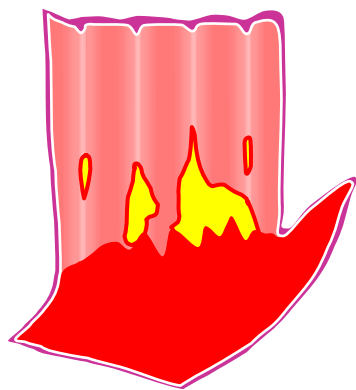
Диагностика эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с помощью эндоскопии проводилась в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией 1999г. (рисунок 2).



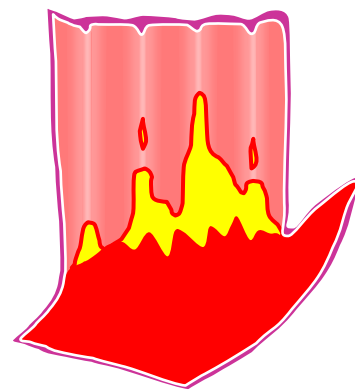
Стадия А



Стадия В



Стадия С



Стадия D

Рисунок 2. Схема определения стадии ГЭРБ по Лос-Анджелесской классификации 1999 г. [5].

В соответствии с Лос-Анджелесской классификацией, рефлюкс-эзофагит стадии А диагностируется в случае наличия 1 или более эрозий в пищеводе, которые располагаются в пределах 2 соседних складок слизистой и не превышают в длину 5 мм. Стадия В рефлюкс-эзофагита характеризуется наличием единичных эрозий более 5 мм в длину, но поражение также локализуется в пределах 2 соседних складок слизистой пищевода. При стадии С 1 или более эрозий, выходят за пределы 2х складок слизистой, при этом поражение слизистой пищевода охватывает менее 75% его окружности. Стадия D устанавливается в том случае, если повреждение слизистой охватывает более 75% окружности пищевода (рисунок 2). Диагноз неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни считается правомочным при отсутствии изменений и наличии характерной симптоматики ГЭРБ.

Симптомный вопросник. Для верификации наличия заболевания и оценки динамики симптомов, имеющих у пациентов, используется симптомный вопросник. Вопросник самостоятельно заполняется пациентом и передается врачу для оценки результата. В случае, если итоговый балл согласно вопроснику составляет 8 и выше, у пациента велика вероятность ГЭРБ.

Суточная пищеводная рН-импедансометрия. Исследование проводится утром натощак. Обязательным требованием является отсутствие приема пациентом антисекреторных препаратов в течение 14 дней. Проводится премедикация путем орошения слизистой оболочки носа и глотки аэрозолем лидокаина. В случае наличия указаний в анамнезе на наличие непереносимости премедикация не проводится. Зонды устанавливаются через нос по стандартной методике, положение пищеводного датчика рН должно соответствовать 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера, локализацию которого предварительно определяют при помощи пищеводной манометрии. В ходе оценки

результатов определяются: количество рефлюксов, высота их распространения, состав и уровень ацидификации.

Расшифровка результатов проводится в соответствии со стандартной методикой [6-7] и компьютерной прикладной программой производителя.

5.2 Оценка прогноза эффективности антисекреторной терапии ингибиторами протонного насоса у больных ГЭРБ.

Для оценки прогноза эффективности антисекреторной терапии ингибиторами протонного насоса у больных ГЭРБ используют следующие пороговые критерии, полученные в ходе разработки настоящих рекомендаций (таблица 1).

Таблица 1. Пороговые критерии, использующиеся для прогноза эффективности антисекреторной терапии ингибиторами протонного насоса у больных ГЭРБ.

Оцениваемый параметр суточной пищеводной рН-импедансометрии	Пороговое значение	Диагностическая чувствительность	Диагностическая специфичность
Количество зарегистрированных рефлюксов, n	52	65%	41,18%
Количество кислых рефлюксов, n	30	64,7%	60,32%
Количество слабокислых рефлюксов, n	20	60,32%	52,04%
Количество некихлых рефлюксов, n	Менее 1	55,55%	64,71%
Доля времени исследования с рН 4 и менее в нижней трети пищевода	7,1%	64,71%	93,7%
Индекс DeMeester	22,92	70,59%	92,07%

5.3 Интерпретация результатов. Данные стандартной 24-часовой пищеводной рН-метрии в настоящее время не удовлетворяют стандартам диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Действительно, комбинированный метод оценки, такой как рН-импедансометрия позволяет получить более точную информацию и с гораздо большего числа позиций охарактеризовать получаемые данные. Однако большее количество информации, которое получает врач, сложнее интерпретировать, учитывая во-первых возрастающую потребность к пересмотру пороговых значений стандартной рН-метрии, а во-вторых - ввиду отсутствия до настоящего времени надежных инструментов, позволяющих с высокой точностью оценить влияние получаемых значений на те или иные клинические исходы. Настоящие методические рекомендации как раз являются попыткой создать простой инструмент, позволяющий оценить прогноз эффективности терапии ингибиторами протонного насоса у больных ГЭРБ на основании пороговых критериев суточной пищеводной рН-импедансометрии.

Наличие гастроэзофагеального рефлюкса устанавливается тогда, когда имеет место уменьшение электрического сопротивления между двумя последовательными электродами по направлению снизу вверх (рисунок 3). В том случае, если это сопровождается уменьшением кислотности по данным пищеводного рН-датчика, может констатироваться наличие кислого (рН менее 4,0) или слабокислого (рН в диапазоне от 4 до 6) рефлюкса. Если рН в нижней трети пищевода не изменяется и соответствует нейтральным значениям, то устанавливается наличие некихлого гастроэзофагеального рефлюкса. Как видно из представленных данных, чем более кислые значения в нижней трети пищевода мы получаем, тем большая вероятность достижения эффекта от лечения ингибиторами протонного насоса. Аналогичная, но менее четкая тенденция зарегистрирована с общим количеством рефлюксов, количеством кислых и слабокислых рефлюксов. Напротив, в отношении количества некихлых рефлюксов выявлена обратная зависимость - чем их

меньше, тем менее вероятен эффект от терапии ингибиторами протонного насоса у больных ГЭРБ.

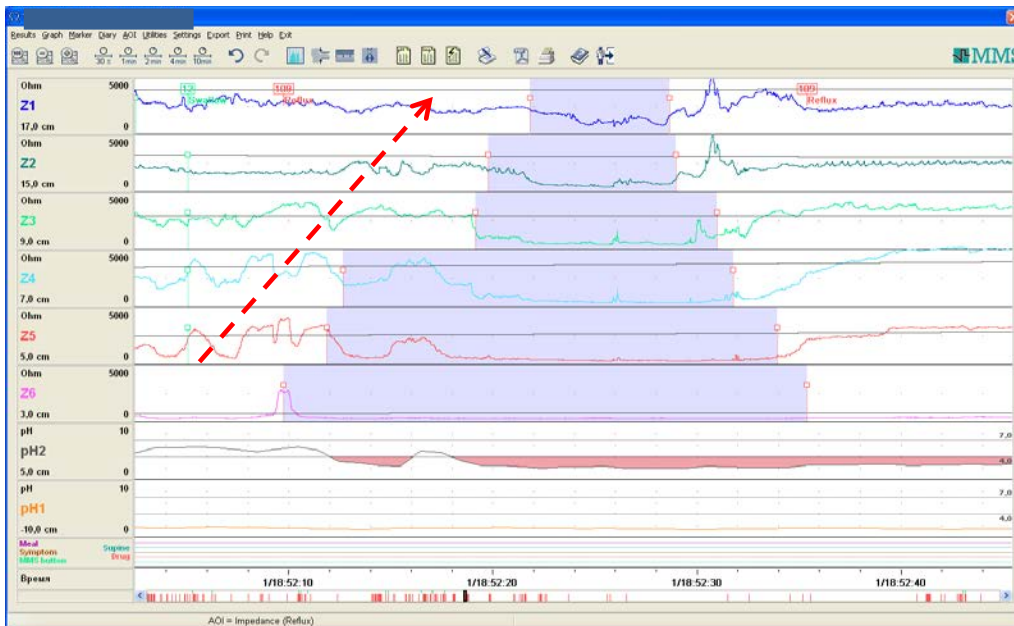


Рисунок 3. Пример кислого высокого гастроэзофагеального рефлюкса, зарегистрированного по данным рН-импедансометрии.

Нами впервые представлена технология оценки прогноза эффективности антисекреторной терапии ингибиторами протонного насоса у больных ГЭРБ с использованием количественных пороговых критериев, основанных на достаточно высоких показателях чувствительности и специфичности полученных значений.

6 Возможные осложнения при использовании данной медицинской технологии.

В случаях развития аллергических реакций на премедикацию (аэрозоль лидокаина) необходимо прежде всего немедленно прекратить использование анестетика. Дальнейшее устранение осложнений зависит от выраженности реакции: в случае умеренно выраженной реакции следует использовать антигистаминные препараты в соответствии с инструкцией по применению в рекомендованных дозах. Алгоритм действий в случае развития анафилактической реакции: 1) вызвать скорую помощь; 2) пациента положить на ровный горизонтальный участок. Нижние конечности должны быть немного приподняты, а верхняя часть тела слегка опущенной. 3) исключить дальнейший контакт с препаратом пищевых волокон, 4) обеспечить свободу дыхания. При оказании помощи в медицинском учреждении - ввести 1 мл 0,1% раствора адреналина внутривенно или внутримышечно; ввести глюкокортикоидные гормоны – преднизолон 60-100 мг или гидрокортизон 125 мг, или дексаметазон 8-16 мг, лучше внутривенно, можно струйно, либо капельно, разведя в 100-200 мл 0,9% раствора хлорида натрия (NaCl). Обеспечить внутривенное вливание

большого объема жидкости: быстро, со скоростью 100-120 капель в минуту, ввести до 1000 мл 0,9% раствора NaCl.

При беспокойном поведении больного, наличии искривления перегородки носа возможна травма слизистой оболочки носа и развитие носового кровотечения. Для уменьшения вероятности возникновения данного побочного действия следует проводить разъяснительную работу с пациентом о порядке предстоящих манипуляций, их необходимости и важности для диагностики. Кроме того, следует провести осмотр носовых ходов до начала введения зонда, оценить возможность проведения зонда через нос путем последовательного перекрытия одного из носовых ходов и совершения нескольких форсированных дыхательных движений. Предпочтение в выборе носового хода следует отдать тому из них, через который дыхание проводится свободнее.

В случае, если носовое кровотечение все же развилось, следует удобно усадить больного, чтобы голова была выше туловища. Голову больного слегка наклонить вперед, чтобы кровь не попадала в носоглотку и рот. При носовом кровотечении нельзя сморкаться, это может усилить кровотечение! Прижать крыло носа к перегородке. Перед этим можно ввести в носовые ходы ватные тампоны, смоченные 3%-ным раствором перекиси водорода, нафтизином 0,1% (тампоны готовятся из ваты в виде кокона длиной 2,5-3 см и толщиной 1-1,5 см, детям тампоны следует вводить толщиной не более 0,5 см). В случае продолжающегося кровотечения следует вызвать ЛОР врача и произвести переднюю тампонаду носа.

Повысить точность диагностики и уменьшить вероятность ложноположительных и ложноотрицательных значений может помочь правильная установка зонда под контролем манометрии пищевода, так, чтобы пищеводный рН-датчик располагался на 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера. Использование других методов определения глубины установки зонда (на основании изменения уровня рН при попадании зонда в желудок, на основании измерения расстояний от крыла носа до пупка, рентгенологический метод) - не является достаточно надежным.

7 Эффективность использования медицинской технологии.

Медицинская технология основана на результатах клинических наблюдений 80 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, в том числе 48 женщины и 32 мужчин, в возрасте от 18 до 72 лет, средний возраст участников составил ($M \pm m$) $48 \pm 15,15$ лет, давших информированное согласие на участие в исследовании проводившегося в рамках планов научно-исследовательской работы в ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии. Исследование было предварительно одобрено Этическим комитетом ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии".

Всем пациентам проводился сбор жалоб, анамнеза, эндоскопическое исследование пищевода, суточная пищеводная рН-импедансометрия, высокоразрешающая пищеводная манометрия. После оценки исходных параметров назначалась антисекреторная терапия. и оценивался её эффект.

Антисекреторная терапия проводилась с использованием эзомепразола 20 мг 2 раза в сутки за 30 минут до еды в течение 7 дней. Наличие эффекта констатировалось тогда, когда у пациента полностью отсутствовали типичные симптомы заболевания (изжога, отрыжка кислым) в течение 5 последовательных дней, предшествующих окончанию лечения (7 день лечения).

Оценивалась приверженность терапии, которая составила 100%. Ни один из пациентов не прервал лечения, контрольные данные всех пациентов были доступны последующему анализу.

Оказалось, что терапия оказалась эффективна у 63 из 80 больных (78,75%), включенных в исследование. Оставшиеся 17 пациентов испытывали по крайней мере один эпизод из типичных симптомов ГЭРБ в течение 5 дней до окончания лечения. При этом 15 из 17 человек с сохраняющимися симптомами отметили уменьшение интенсивности и частоты возникновения имевшихся жалоб.

Для выявления прогностических значений суточной пищеводной рН-импедансометрии, которые могли бы играть роль в отношении вероятности достижения эффекта от антисекреторной терапии использовался метод построения характеристических кривых с последующим выявлением значений соответствующего параметра метода с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности (максимальным значениям чувствительности соответствуют минимальные значения параметра "1-специфичность").

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи стандартных прикладных программ "STATISTICA for Windows 6.0", SPSS 11, MS Excel 2007. С их помощью проводили мультивариантный анализ показателей. Анализ связи (ассоциации, корреляции) признаков в зависимости от типа данных и вида их распределений осуществлялся с помощью метода Спирмена. Для сравнения групп по

количественным признакам применялся U-критерий Манна-Уитни и критерий Вальда-Вольфовица (для независимых групп, с разной дисперсией); по качественным признакам – χ^2 и точный критерий Фишера. Различия между несколькими группами показателей изучались с помощью метода ANOVA Краскела Уоллиса. Сравнение относительных частот групп производилось при помощи расчета двустороннего критерия статистической значимости. При множественных парных сравнениях использовалась поправка Бонферони. Полученные различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$, а при использовании методов непараметрической статистики, в ряде случаев – при $p < 0,01$ [8].

Количество рефлюксов

Среднее количество зарегистрированных рефлюксов у тех пациентов, у которых эффект от терапии достигнут - $60,89 \pm 30,5$, у которых не достигнут - $64,59 \pm 32,32$. При проведении анализа выявлено, что площадь под кривой чувствительность - 1-специфичность составила 0,540 (рисунок 10, таблица 15), стандартная ошибка 0,082, 95% ДИ [0,299-0,621]. Оптимальным по количеству по данным анализа импеданса количеством рефлюкса может являться 51-52 - при таких значениях достигаются наиболее высокие значения чувствительности (65,1%) при приемлемых значениях специфичности 41,2% (таблица 2, рисунок 4).

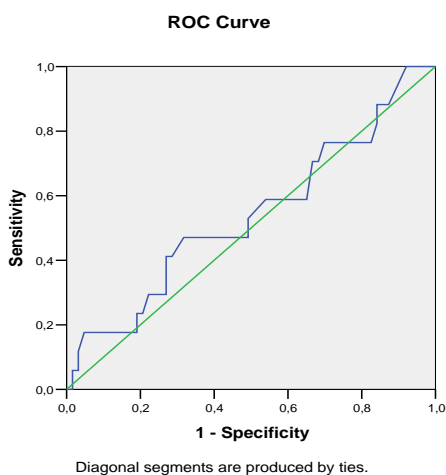


Рисунок 4. Характеристическая кривая, отражающая зависимость результатов количества зарегистрированных по данным импедансометрии рефлюксов и вероятностью достижения ответа на комбинированную терапию

N рефл	ДЧ	1-ДС	Ч/С
13	1	1	1
...
40,5	0,746032	0,764706	0,97558
44,5	0,714286	0,764706	0,934066
47,5	0,698413	0,764706	0,913309
49	0,68254	0,705882	0,966931
50,5	0,666667	0,705882	0,944444
51,5	0,650794	0,588235	1,106349
52,5	0,619048	0,588235	1,052381
53,5	0,603175	0,588235	1,025397
54,5	0,539683	0,588235	0,91746
...
170	0	0	

Таблица 2. Данные анализа взаимосвязи количества рефлюксов, диагностической чувствительности и специфичности в отношении вероятности достижения эффекта от антисекреторной терапии. ДЧ - диагностическая чувствительность, ДС - диагностическая специфичность. Ч/С - соотношение ДЧ и ДС. N рефл - количество зарегистрированных рефлюксов.

Количество кислых рефлюксов

Среднее количество зарегистрированных кислых рефлюксов у тех пациентов, у которых эффект от терапии достигнут составило $25,75 \pm 19,49$, а среди тех, у кого не достигнут - $43,94 \pm 25,2$. При проведении анализа выявлено, что площадь под кривой чувствительность - 1-специфичность составила 0,719 (рисунок 5, таблица 3), стандартная ошибка 0,069, 95% ДИ [0,583-0,855].

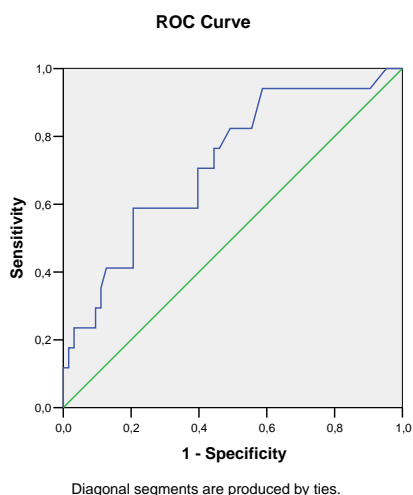


Рисунок 5. Характеристическая кривая, отражающая зависимость результатов количества зарегистрированных по данным суточной пищеводной рН-импедансометрии кислых рефлюксов и вероятностью достижения ответа на комбинированную терапию

N КР	ДЧ	1-ДС	Ч/С
0,5	1	0,984127	
...
26,5	0,705882	0,412698	1,201908
28	0,705882	0,396825	1,170279
29,5	0,647059	0,396825	1,072755
30,5	0,588235	0,396825	0,975232
31,5	0,588235	0,380952	0,950226
32,5	0,588235	0,349206	0,903874
...
88	0	0	

Таблица 3. Данные анализа взаимосвязи количества кислых рефлюксов, диагностической чувствительности и специфичности в отношении вероятности достижения эффекта от антисекреторной терапии. ДЧ - диагностическая чувствительность, ДС - диагностическая специфичность. Ч/С - соотношение ДЧ и ДС. N КР - количество кислых рефлюксов.

Количество слабокислых рефлюксов

Среднее количество зарегистрированных слабокислых рефлюксов у тех пациентов, у которых эффект от терапии достигнут составило $30,55 \pm 22,32$, а среди тех, у кого не достигнут - $19,94 \pm 13,03$. При проведении анализа выявлено, что площадь под кривой чувствительность - 1-специфичность составила 0,359 (нулевая гипотеза о наличии взаимосвязи подтверждается при значениях более 0,5) (рисунок 6, таблица 4), стандартная ошибка 0,071, 95% ДИ [0,220-0,498].

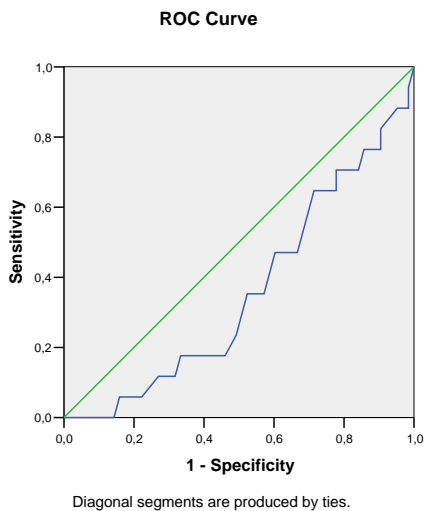


Рисунок 6. Характеристическая кривая, отражающая зависимость результатов количества зарегистрированных по данным суточной пищеводной рН-импедансометрии слабокислых рефлюксов и вероятностью достижения ответа на комбинированную терапию

N СКР	ДЧ	1-ДС	Ч/С
0,5	0,984127	1	1
...
17,5	0,68254	0,529412	1,289242
18,5	0,666667	0,470588	1,416667
19,5	0,603175	0,470588	1,281746
21	0,571429	0,352941	1,619048
23	0,52381	0,352941	1,484127
...
105	0	0	

Таблица 4. Данные анализа взаимосвязи количества слабокислых рефлюксов, диагностической чувствительности и специфичности в отношении вероятности достижения эффекта от антисекреторной терапии. ДЧ - диагностическая чувствительность, ДС - диагностическая специфичность. Ч/С - соотношение ДЧ и ДС. N СКР - количество слабокислых рефлюксов.

Количество некихлых рефлюксов.

Среднее количество зарегистрированных некихлых рефлюксов у тех пациентов, у которых эффект от терапии достигнут составило $2,81 \pm 4,72$, а среди тех, у кого не достигнут - $0,706 \pm 1,105$. При проведении анализа выявлено, что площадь под кривой чувствительность - 1-специфичность составила 0,644 (рисунок 7, таблица 5), стандартная ошибка 0,066, 95% ДИ [0,514-0,775].

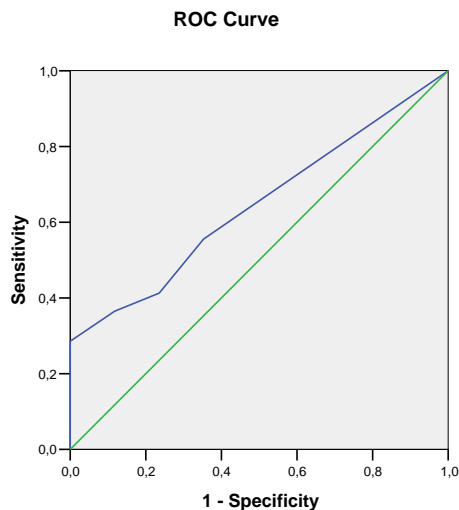


Рисунок 7. Характеристическая кривая, отражающая зависимость результатов количества зарегистрированных по данным суточной пищеводной рН-импедансометрии неких рефлюксов и вероятностью достижения ответа на комбинированную терапию

N НКР	ДЧ	1-ДС	Ч/С
0,5	0,555556	0,352941	1,574074
1,5	0,412698	0,235294	1,753968
2,5	0,365079	0,117647	3,103175
3,5	0,285714	0	#ДЕЛ/0!
4,5	0,238095	0	#ДЕЛ/0!
5,5	0,15873	0	#ДЕЛ/0!
...
26	0	0	

Таблица 5. Данные анализа взаимосвязи количества неких рефлюксов, диагностической чувствительности и специфичности в отношении вероятности достижения эффекта от антисекреторной терапии. ДЧ - диагностическая чувствительность, ДС - диагностическая специфичность. Ч/С - соотношение ДЧ и ДС. N НКР - количество неких рефлюксов.

Доля времени исследования с рН в нижней трети менее 4 в нижней трети пищевода.

У тех пациентов, у которых эффект от терапии достигнут доля времени исследования с рН менее 4 в нижней трети пищевода составила $3,15 \pm 3,07\%$, а среди тех, у кого не достигнут - $10,79 \pm 7,4$. При проведении анализа выявлено, что площадь под кривой чувствительность - 1-специфичность составила 0,907 (рисунок 8, таблица 6), стандартная ошибка 0,043, 95% ДИ [0,822-0,922].

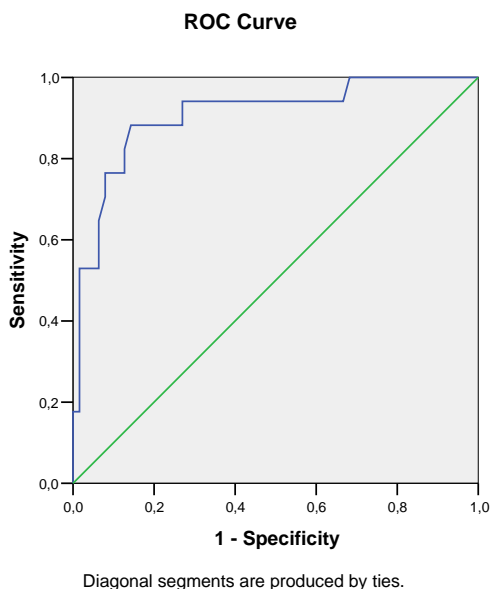


Рисунок 8. Характеристическая кривая, отражающая зависимость результатов доли времени с рН менее 4 в нижней трети пищевода по данным суточной пищеводной рН-импедансометрии и вероятностью достижения ответа на комбинированную терапию

% t' рН<4	ДЧ	1-ДС	Ч/С
0,05	1	0,968254	1,0
...
6,45	0,764706	0,111111	6,9
6,6	0,764706	0,079365	9,6
6,85	0,705882	0,079365	8,9
7,05	0,647059	0,063492	10,2
7,15	0,588235	0,063492	9,3
7,3	0,529412	0,063492	8,3
...
30	0	0	

Таблица 6. Данные анализа взаимосвязи доли времени с рН менее 4 в нижней трети пищевода, диагностической чувствительности и специфичности в отношении вероятности достижения эффекта от антисекреторной терапии. ДЧ - диагностическая чувствительность, ДС - диагностическая специфичность. Ч/С - соотношение ДЧ и ДС. % t' рН<4 - доля времени с рН менее 4 в нижней трети пищевода

Индекс DeMeester.

У тех пациентов, у которых эффект от терапии достигнут индекс DeMeester составил $11,14 \pm 10,24$, а среди тех, у кого не достигнут - $38,14 \pm 26,73$. При проведении анализа выявлено, что площадь под кривой чувствительность - 1-специфичность составила 0,890 (рисунок 9, таблица 7), стандартная ошибка 0,045, 95% ДИ [0,803-0,977].

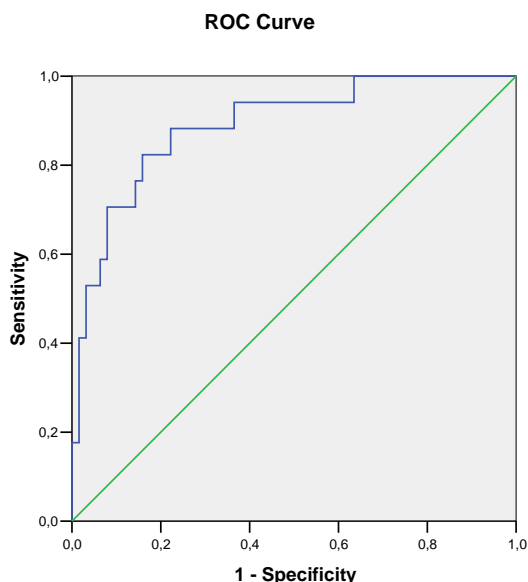


Рисунок 9. Характеристическая кривая, отражающая зависимость результатов расчета индекса DeMeester по данным суточной пищеводной рН-импедансометрии и вероятностью достижения ответа на комбинированную терапию

ИДМ	ДЧ	1-ДС	Ч/С
0,33	1	0,984127	1,016129
...
20,93	0,764706	0,142857	5,4
21,41	0,705882	0,142857	4,9
21,65	0,705882	0,126984	5,6
22,1	0,705882	0,111111	6,4
22,64	0,705882	0,095238	7,4
22,92	0,705882	0,079365	8,9
23,24	0,647059	0,079365	8,2
...
106,4	0	0	

Таблица 7. Данные анализа взаимосвязи значений индекса DeMeester, диагностической чувствительности и специфичности в отношении вероятности достижения эффекта от антисекреторной терапии. ДЧ - диагностическая чувствительность, ДС - диагностическая специфичность. Ч/С - соотношение ДЧ и ДС. ИДМ - индекс DeMeester

Как видно из представленных данных, большим значением в определении прогноза эффективности комбинированной терапии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью играют не столько количество и состав рефлюксов, сколько уровень закисления пищевода, что подтверждается более высокими значениями площади под кривой чувствительность - 1-специфичность у таких параметров как доля времени с рН менее 4 и индекс DeMeester. В отношении последнего следует отметить, что его расчет остается актуальным и на сегодняшний день, однако не столько с позиции диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в особенности неэрозивной её формы, сколько с точки зрения определения прогноза эффективности комбинированной терапии.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что такой недавно вошедший в клиническую практику метод как суточная пищеводная рН-импедансометрия может не только способствовать более точной диагностике ГЭРБ, но и служить надежным методом прогноза эффективности комбинированной терапии больных этим заболеванием.

Полученные в ходе исследований данные легли в основу создания новой медицинской технологии, которая внедрена в работу ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Использование разработанной технологии возможно в условиях отделений гастроэнтерологического профиля, общетерапевтического профиля многопрофильных стационаров.

8 Литература.

1. El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. // *Gastroenterology* 2004; 126: 1692–9.
2. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.С. Анализ Распространённости Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, №1, 2008, стр. 20-30.
3. Dent J, El-Serag H B, Wallander M-A et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. // *Gut* 2005;54;710-717.
4. Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника Gerd Q для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *РЖГТК*. – 2013. – № 5. – С. 15-24
5. Lundell L.R., Dent J., Blum A.L. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. // *Gut* 1999; 45, p. 172–180.
6. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, Giannini E, Savarino V. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux. Literature review // *Digestive and liver disease*, vol. 36, no 9, pp. 565-569, 2004.
7. Zerbib F. et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in Belgian-French cohort of healthy subjects. // *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22,101-1021.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., МедиаСфера, 2003. – 312 с
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации // *Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация*. 2014. Москва. 23 с.