

М.А. Бичков¹, Ю.А. Бичков¹, С.В. Бичкова²¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів²Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів

Цінність неінвазивних методів діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Мета дослідження — встановлення цінності рівня кальцію слини як діагностичного маркера гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). За даними аналізу рівнів кальцію слини хворих на ГЕРХ та здорових осіб встановлено, що у хворих на ГЕРХ рівень кальцію слини статистично достовірно нижчий за референтні показники. Специфічність зниження концентрації кальцію в слині як діагностичного маркера становить 72,7%, чутливість — 88,7%. Таким чином, визначення рівня кальцію слини можна застосовувати як простий і надійний неінвазивний діагностичний маркер ГЕРХ.

Ключові слова: кальцій, слина, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба.

Вступ

На сьогодні проблема гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) активно обговорюється у вітчизняних і зарубіжних медичних виданнях (Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г., 2011). За Монреальським консенсусом, ГЕРХ — це стан/хвороба, що асоціюється із симптомами та/або ускладненнями, пов'язаними з рефлюксом шлункового вмісту до стравоходу (Vakil N. et al., 2006; 2007).

Згідно з алгоритмом, який рекомендовано Американською гастроентерологічною асоціацією, виконання ендоскопії верхніх відділів травного каналу є першим обов'язковим кроком у діагностиці ГЕРХ (Kahrilas P.J. et al., 2008). Проте, наявність ерозивних дефектів слизової оболонки дистального відділу стравоходу відмічають лише у 40% хворих на ГЕРХ, у решти пацієнтів патологія ендоскопічно не підтверджується (Kahrilas P.J. et al., 2008). У разі відсутності уражень стравоходу за даними візуальної діагностики за допомогою ендоскопії або рентгеноскопії йдеться про ендоскопічно негативний варіант захворювання, що потребує верифікації діагнозу шляхом проведення функціональних тестів. Золотим стандартом діагностики довгий час вважався добовий внутрішньо-стравохідний рН-моніторинг (Шипулін В.П. і соавт., 2011). Однак висока вартість методу, інвазивність, незручності при проведенні дослідження, яких повністю не вдається позбутися навіть у разі застосування радіокапсули « Bravo », обґрунтовують доцільність проведення діагностичного тесту з інгібіторами протонної помпи (ІПП). Патогенетичний зв'язок ГЕРХ та ІПП є настільки вираженим, що консенсус Vevey-2009 (The Vevey NERD Consensus Group) містить положення про те, що за відсутності терапевтичної відповіді на ІПП діагноз неерозивної ГЕРХ є малоюмовірним (Modlin I.M. et al., 2009).

Разом з тим, не всі дослідники погоджуються з надійністю тесту із застосуван-

ням ІПП у діагностиці ГЕРХ, оскільки, за їх спостереженнями, чутливість тесту становить 78%, а специфічність — 54% (Nunans M.E. et al., 2004). Варіабельність показників інформативності зумовлена відсутністю уніфікації в проведенні ІПП-тесту (Шипулін В.П. і соавт., 2011). Однією з причин нечутливості до ІПП є некіслотні гастроєзофагеальні рефлюкси в осіб з гіперсенситивним стравоходом. Саме поняття про некіслотні рефлюкси сформоване завдяки впровадженню в практику техніки стравохідного мультиканального інтралумінального імпеданс-рН-моніторингу (Шипулін В.П. і соавт., 2011). Проте висока вартість дослідження, малодоступність для більшості медичних закладів, певна обтяжливість для пацієнтів не дають змоги широко застосовувати дану методику навіть в економічно розвинених країнах.

Тривають пошуки нових морфологічних ознак ушкодження слизової оболонки стравоходу шлунковим вмістом. По-перше, це дасть змогу відмежувати неерозивну ГЕРХ від функціональної печії, по-друге, — контролювати ефективність терапії, у тому числі із застосуванням ІПП (Шипулін В.П. та співавт., 2011). Стосовно цього перспективним є вивчення у біоптатах слизової оболонки розширених міжклітинних просторів за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії (Alvaro-Villegas J.C. et al., 2010). Метод має суттєву перевагу щодо контролю лікування із застосуванням ІПП порівняно з рН-метричною технікою завдяки можливості безпосередньої оцінки ураження. Перешкодою до широкого впровадження в клінічну практику є вартість обстеження та відсутність спеціального обладнання у медичних закладах.

Отже, жодна з окремо вказаних методик не є діагностичним стандартом, оскільки діагностична помилка може досягати достатньо великої частки обстежених хворих. До того ж, окремі методики є дороговартісними або технічно складними у проведенні, що обумовлює часті відмови

пацієнтів від їх проведення. Окрім того, застосування інвазивних методів діагностики пов'язане з ризиком травматизації слизової оболонки стравоходу та інфікування *Helicobacter pylori*. Таким чином, доцільними є розробка та впровадження в клінічну практику неінвазивної доступної методики діагностики ГЕРХ.

Останнім часом велику увагу приділяють вивченню передепітеліальних механізмів захисту слизової оболонки стравоходу від агресивного вмісту рефлюкату. Передепітеліальний захист включає слину та секрет підслизових залоз стравоходу, які першими контактують із агресивними факторами (Дорофеев А.Э. і соавт., 2011). Слина відіграє важливу роль у забезпеченні ефективного хімічного кліренсу стравоходу, підтриманні гомеостазу в'язкоеластичного гелевого шару слизової оболонки стравоходу. Також існують рефлекторні зв'язки між рецепторним апаратом слизової оболонки стравоходу й еферентними нервовими волокнами слинних залоз, які можуть порушуватися за наявності ГЕРХ (Дорофеев А.Э. і соавт., 2011). Отже, важливим є вивчення вмісту окремих компонентів слини у хворих на ГЕРХ.

У попередніх дослідженнях (Бичков М.А. та співавт., 2011) встановлено, що пацієнти з ГЕРХ мають статистично нижчий рівень кальцію в слині порівняно з практично здоровими добровольцями. Разом з тим, існує проблема визначення точки відліку «хворий/здоровий» через значне перекриття площин розподілу рівнів кальцію у слині контрольної та дослідної групи. Зручним методом оцінки ефективності діагностичного тесту є аналіз операційної характеристичної кривої (Receiver Operating Characteristic Curve — ROC), широко відомий у наукових колах, особливо за кордоном. ROC-аналіз передбачає порівняння операційних характеристик тесту — чутливості та специфічності, інтегральною характеристикою для оцінки ефективності тесту є площа під ROC-кривою — AUROC (area under ROC) (Zar J.H., 2007).

Мета дослідження — проведення ROC-аналізу доцільності застосування неінвазивної методики діагностики GERX за рівнем кальцію слини.

Об'єкт і методи дослідження

Проаналізовано зразки слини 11 хворих на GERX (середній вік — 29,7±3,5 року). Досліджували нестимульовану слину, зібрану через 30 хв після чищення зубів і ретельного ополіскування порожнини рота дистильованою водою. Вимірювали вміст кальцію в слині за допомогою кальційчутливого барвника арсеназо-III. Референтні значення рівня кальцію в слині людини встановлені на 9 практично здорових волонтерах (середній вік — 23,2±2,3 року).

Усім пацієнтам проводили анкетування за модифікованою анкету Лікерта, а також ендоскопічне обстеження верхніх відділів травного каналу та рН-моніторинг слизової оболонки дистального відділу стравоходу. Під час анкетування визначали типові для GERX (печія, відрижка кислим) скарги. Аналогічні критерії застосовували для заперечення діагнозу GERX у контрольній групі. Застосовували наступні ендоскопічні критерії гастроєзофагеального рефлюксу (неерозивної GERX): недостатність кардіального жому, почервоніння слизової оболонки, закидання шлункового та/або дуоденального вмісту в нижній відділ стравоходу; ерозивної GERX — ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки стравоходу.

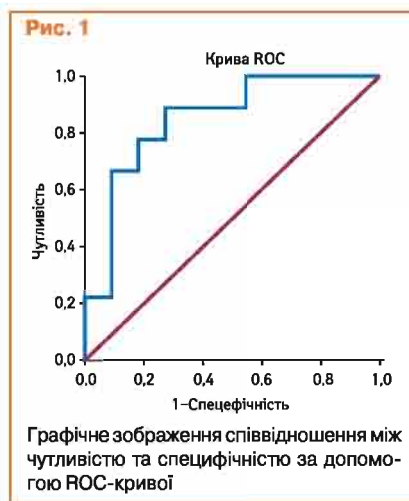
Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою методів варіативної статистики. Комп'ютерну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS Statistics 17.0. Статистично достовірними вважали дані при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

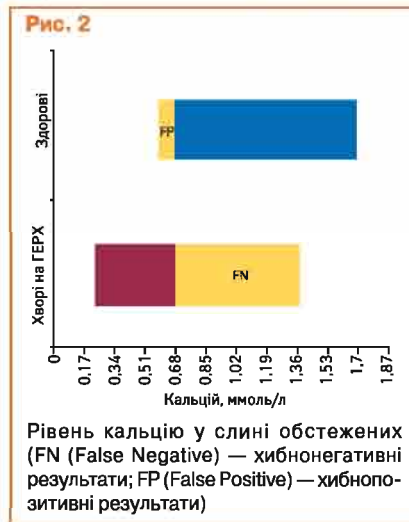
За даними анкетування 11 хворих на GERX, щоденна печія виявлена у 10 (90,9%), відрижка кислим — у 8 (72,7%), неприємний кислий присмак у роті — у 8 (72,7%) пацієнтів. Ендоскопічні ознаки ерозивної форми GERX зафіксовані у 2 (18,2%) хворих, гастроєзофагеальний рефлюкс ендоскопічно діагностований у 6 (54,6%) пацієнтів. За даними рН-моніторингу дистального відділу слизової оболонки стравоходу, патологічний «кислий» рефлюкс підтверджений у всіх хворих на GERX.

Середнє значення рівня кальцію в слині у хворих дослідної групи становило $0,63 \pm 0,09$ ммоль/л, контрольної — $1,02 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Побудована ROC-крива (рис. 1) зумовила визначення оптимальної «точки відсічення» та досягнення найкращих результатів щодо чутливості та специфічності даного діагностичного методу. У дослідженні «точка відсічення» відповідає значенню $0,68$ ммоль/л — тобто, у пацієнтів з рівнем кальцію у слині $< 0,68$ ммоль/л ймовірно виявлено GERX.



При вказаній «точці відсічення» (рис. 2) чутливість тесту становить 88,7%, специфічність — 72,7%. AUROC=0,848 (за загальноприйнятою методикою така модель відноситься до «дуже добрих»). Асимптотична значимість такої моделі, безперечно, є статистично достовірною ($p=0,009$).



За результатами дослідження, частка пацієнтів із захворюванням, яким правильно ідентифікований діагноз, становила 89%, у 73% обстежених осіб обґрунтовано заперечено наявність цієї патології. Прогностична цінність позитивного результату становить 72,7%, негативного — 88,9%. Загальна прогностична цінність тесту становить 90%. Частота виявлення хвороби згідно із нашими дослідженнями (окрема вибірка хворих — 20 осіб), становить 55%. Відношення правдоподібності позитивного результату для даного тесту становить 3,92. Тобто, у особи з наявністю GERX шанси на позитивний результат тесту у 4 рази вищі, ніж у здорової людини. Відношення правдоподібності негативного результату — 0,15. Тобто, у здорової особи шанси отримати негативний результат тесту у 6,6 рази вищі, ніж у хворої.

Із застосуванням Баєсовських методик та номограми Фагана (Т.В. Fagan) визначено, що при частоті захворювання 55% та відношенні правдоподібності ~4, у людини з позитивним результатом тесту ймовірність GERX становить ~80%, а у осо-

би з негативним результатом тесту — лише 15%.

Таким чином, визначення концентрації кальцію у слині потенційно може стати простим і надійним діагностичним маркером GERX. Дана методика є неінвазивною, не потребує високоякісної апаратури і придатна до широкого застосування в клінічній практиці.

Висновки

Визначення вмісту кальцію у слині можна застосовувати як простий неінвазивний діагностичний маркер GERX зі специфічністю 72,7% та чутливістю 88,7%.

Для встановлення прогностичної цінності зниження концентрації кальцію при GERX необхідно проведення подальших досліджень.

Перспективи подальших досліджень полягають у впровадженні даної діагностичної методики на первинному рівні надання медичної допомоги (окремо або в комплексі з іншими неінвазивними методиками). Методика дозволяє з високою вірогідністю спростувати діагноз GERX при негативному результаті та обґрунтовано застосовувати інвазивні методи обстеження для точної верифікації діагнозу при позитивному результаті.

Список використаної літератури

- Дорофеев А.Э., Афанасьев М.В., Рассохина О.А., Сибилев О.В. (2011) Некоторые механизмы эзофагопротекции у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их коррекция. Сучасна гастроентерологія, 1(57): 78–83.
- Бичков М.А., Бичкова С.В., Швидкий Я.Б. (2011) Зміни складу слини у пацієнтів ревматологічного профілю зі скаргами на печію. Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії, 4(36): 15–17.
- Чернобровий В.М., Мелашенко С.Г. (2011) Резистентність до інгібіторів протонної помпи при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі: шляхи розв'язання проблеми (огляд літератури). Сучасна гастроентерологія, 3(59): 78–86.
- Шипулин В.П., Чернявський В.В., Купчик Л.М. (2011) Рецидиви гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: возможные пути решения проблем. Сучасна гастроентерологія, 4(60): 107–111.
- Alvaro-Villegas J.C., Sobrino-Cossío S., Hernández-Guerrero A. et al. (2010) Dilated intracellular spaces in subtypes of gastroesophageal reflux disease. Rev. Esp. Enferm. Dig., 102(5): 302–307.
- Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F. et al. (2008) American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology, 135(4): 1383–1391, 1391.e1–5.
- Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P. et al. (2009) Diagnosis and management of non-erosive reflux disease — the Vevey NERD Consensus Group. Digestion, 80(2): 74–88.
- Numans M.E., Lau J., de Wit N.J., Bonis P.A. (2004) Short term treatment with proton pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease. A meta-analysis of diagnostic test characteristics. Ann. Intern. Med., 140(7): 518–527.
- Stanghellini V., Armstrong D., Mönnikes H., Bardhan K.D. (2004) Systematic review: do we need a new gastro-oesophageal reflux disease questionnaire? Aliment. Pharmacol. Ther., 19(5): 463–479.
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. (2006) The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence

based consensus. *Am. J. Gastroenterol.*, 101(8): 1900–1920; quiz 1943.

Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. (2007) The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Z. Gastroenterol.*, 45(11): 1125–1140.

Zar J.H. (2007) *Biostatistical analysis* (5th Edition). Prentice-Hall, Inc., New York, 960 p.

Ценность неинвазивных методов диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Н.А. Бычков, Ю.А. Бычков, С.В. Бычкова

Резюме. Цель данного исследования — определение ценности уровня кальция слюны как диагностического маркера гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). По данным анализа уровня кальция в слюне у больных ГЭРБ и практически здоровых людей установлено, что у боль-

ных ГЭРБ уровень кальция слюны статистически достоверно ниже референтных значений. Специфичность снижения кальция слюны составляет 72,7%, чувствительность — 88,7%. Таким образом, определение уровня кальция слюны может быть применимо в клинической практике в качестве простого и доступного неинвазивного маркера диагностики ГЭРБ.

Ключевые слова: кальций, слюна, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

The value of noninvasive methods for gastroesophageal reflux disease diagnosing

М.А. Bychkov, Y.A. Bychkov, S.V. Bychkova

Summary. The purpose of the study was to determine the value of the saliva calcium level as a diagnostic marker of gastroesophageal

reflux disease (GERD). According to the saliva calcium level data analysis in patients with GERD and healthy persons it has been estimated that the saliva calcium levels were statistically significantly lower in patients with GERD. The specificity of calcium saliva reduction is 72.7%, sensitivity — 88.7%. Thus, the calcium saliva level could be used in clinical practice as a simple non-invasive diagnostic marker for GERD.

Key words: calcium, saliva, gastroesophageal reflux disease.

Адреса для листування:

Бычков Микола Анатолійович
79010, Львів, вул. Пекарська, 69
Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького,
кафедра терапії № 1
факультету післядипломної освіти
E-mail: koloboc2000@gmail.com

Одержано 12.02.2013

Реферативна інформація

Пробиотики малоэффективны при младенческих коликах



Под младенческими коликами понимают плач младенца без видимой причины, который длится ≥ 3 ч/сут, ≥ 3 сут/нед на протяжении ≥ 1 нед. От младенческих колик страдают $\approx 20\%$ детей в возрасте ≤ 3 мес.

Вопрос о роли нарушений нормального видового состава кишечного микробиома в развитии младенческих колик обсуждается уже довольно длительное время. Ранее мы уже писали, что у детей с коликами в 80% случаев в кале определяется *Helicobacter pylori* (<http://www.umj.com.ua/article/36335>), в то время как у детей без колик — лишь в 7%. Именно потому в качестве одного из средств, призванных уменьшить тяжесть младенческих колик, рассматриваются пробиотики.

Предполагалось, что применение пробиотиков может путем влияния на состав кишечного микробиома снизить интенсивность воспалительного процесса в кишечной стенке, улучшить барьерную функцию слизистой оболочки, нормализовать перистальтику кишечника и таким образом облегчить состояние младенцев с коликами.

Еще в 2010 г. Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics) сообщила о необходимости провести более тщательное изучение этого вопроса, прежде чем рекомендовать применение пробиотиков как профилактического или лечебного средства при коликах. Проведенные на тот момент исследования демонстрировали противоречивые результаты: хотя пробиотики оказались эффективными для профилактики и лечения антибиотикоассоциированной диареи, убедительных доказательств их положительного действия при коликах не получено.

В октябре 2013 г. в онлайн-версии журнала «JAMA Pediatrics» опубликованы результаты метаанализа, посвященного этой проблеме. Авторы метаанализа, проведенного в соответствии с рекомендациями Кокрановского сотрудничества, оценивали продолжительность плача (или дискомфорта) у ребенка, число эпизодов плача.

В метаанализ вошли 12 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований с участием 1825 детей: 271 рожденный в срок ребенок с коликами, 1534 рожденных в срок без колик и 20 недоношенных новорожденных без колик. 5 исследований фокусировались на применении пробиотиков для уменьшения выраженности колик, 7 — для сокращения продолжительности и эпизодов детского плача.

В 2 исследованиях показано, что пробиотики способствовали сокращению среднего времени плача младенцев, в то время как в 5 разницы между эффективностью пробиотиков и плацебо не установлено. Из 5 исследований, в ходе которых изучена тяжесть колик, в 3 продемонстрирована эффективность пробиотиков (содержащих *Lactobacillus reuteri*) для рожденных в срок младенцев, находящихся на грудном вскармливании.

По сравнению с плацебо применение пробиотиков ассоциировали с уменьшением среднего времени плача на 62,10 мин/сут (95% доверительный интервал от –85,82 до –44,38 мин; $p < 0,001$), однако значительная гетерогенность исследований не дает возможности окончательно подтвердить эти заключения.

Таким образом, убедительных доказательств в пользу применения пробиотиков для профилактики или лечения младенческих колик на сегодня не получено. Остаются актуальны выводы, сделанные в 2010 г., о том что польза регулярного использования пробиотиков или пребиотиков, добавление их в детское питание и другие продукты, предназначенные для употребления детьми, не подтверждена, однако и вред этих продуктов не выявлен. В любом случае, пробиотики не следует назначать детям с хроническими или тяжелыми заболеваниями, в том числе ослабленным, со сниженным иммунитетом или с медицинскими устройствами постоянного ношения.

MacReady N. (2013) Probiotics likely do little to soothe colicky babies. *Medscape*, Oct. 09 (<http://www.medscape.com/viewarticle/812388>).

Sung V., Collett S., de Gooyer T. et al. (2013) Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.*, Oct. 7 [Epub ahead of print].

Thomas D.W., Greer F.R.; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2010) Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*, 126(6): 1217–1231.

Алина Жигонова