

**Д-р Ния Йолкова Рашева**

**Възможностите на мултиканалната  
интралуменна рН-метрия с импеданс при  
диагностика и лечение на гастроезофагеалната  
рефлуксна болест в кърмаческа възраст**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА  
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**

**Научен ръководител:**

**Доц. д-р Миглена Георгиева, д.м.**

Дисертационният труд е написан на 311 машинописни страници и е онагледен с 265 таблици, 31 фигури и 26 хистограми.

Библиографската справка съдържа 146 литературни източници, от които на 12 кирилица и 134 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет към Катедра „Педиатрия“, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Публичната защита ще се състои на 31 януари 2018 г. от 13 часа в зала „Проф. Владимир Иванов“ към МУ – Варна (МБАЛ „Св. Марина“) пред Научно жури в състав:

Проф. Ваня Недкова, д.м.

Проф. Мирослава Бошева, д.м.

Проф. Росица Митрова, д.м.

Доц. Антония Атанасова, д.м.

Доц. Миглена Георгиева, д.м.

Материалите по защитата са на разположение на отдел „Наука“ на Медицински факултет към Медицински университет – Варна, както и на интернет страницата на Университета.

## **Съдържание**

Списък използвани съкращения.....	2
Въведение.....	3
Цел и задачи.....	17
Материали и методи.....	17
Резултати.....	31
Обсъждане.....	130
Заклучение.....	147
Изводи.....	149
Приноси.....	151
Публикации.....	152

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АБКМ – алергия към белтъка на кравето мляко

ГЕР – гастроезофагеален рефлукс

ГЕРБ – гастроезофагеална рефлуксна болест

ГЕС – горен езофагеален сфинктер

ДД – диференциална диагноза

ДЕС – долен езофагеален сфинктер

ЕоЕ – еозинофилен езофагит

ИПП – инхибитор на протонната помпа

ХА – хранителна алергия

ХТ – храносмилателен тракт

МП рН-метрия – мултиканална интралуменна рН-метрия с импеданс

RI – рефлукс индекс

SAP – симптом асоцииран рефлукс

SI – симптомен индекс

SSI – индекс на симптомна чувствителност

SIDS – синдром на внезапна кърмаческа смърт

# ВЪВЕДЕНИЕ

ГЕР е ретроградно преминаване на стомашно съдържимо към хронопровода със или без регургитация и повръщане. Това е физиологичен феномен, който е най-често след хранене, няколко пъти на ден, за кратко време (не повече от 3 min) и обхваща 1 – 5% от денонощието при здрави кърмачета, деца и подрастващи. За кърмачетата това са регургитации, които могат да варират от изтичане на малко количество мляко от устния ъгъл, до ексклузивно повръщане (Желев, Хр., 2012). При малките кърмачета ГЕР е в резултат на физиологична незрялост на долния гастроезофагеален сфинктер (ДЕС) и се дефинира като неусложнен ГЕР. Пиковата честота на ГЕР е 67% на възраст 4 месеца. Установено е, че поне един епизод на рефлукс на ден се среща в 50% от кърмачетата на възраст между раждането и 3 месеца. Връщането на храна от стомаха към хронопровода в тази възраст може да бъде повече от 30 пъти дневно и при по-голяма част от тези епизоди храната не достига до устната кухина. Честотата на регургитации намалява с израстването на кърмачето и е нещо необичайно за деца над 18-месечна възраст. Неусложненият ГЕР не се съпровожда от други обезпокояващи симптоми и тези кърмачета се наричат „щастливи повръщачи“ (Янева, П., 2012).

ГЕРБ е патологично състояние, възникващо при продължително задържане на рефлуктирани материи и нарушаване на защитните механизми на хронопровода. Тогава се появяват клинични симптоми (Желев, Хр., 2012). В широк смисъл ГЕРБ е състояние, при което вследствие на рефлукс на стомашен сок в хронопровода се установяват болестни прояви при липса или наличие на увреждане на лигавицата на хронопровода ендоскопски и хистологично.

Традиционно се разграничат две форми на рефлукс.

1. Физиологични ГЕР (концепция, която има до голяма степен теоретична стойност): а) отговаря на абсолютно здрави хора от всяка възраст; б) наблюдава се по-често след хранене; в) характеризира се с ниска честота (по-малко от 20 – 30 епизода на ден) и малка продължителност (по-малко от 20 sec); г) няма клинични симптоми; д) не води до образуване на рефлукс-езофагит.

2. Патологичен ГЕР (основна форма на ГЕРБ): а) наблюдава се по всяко време; б) често не зависи от приема на храна; в) той е с висока честота (повече от 50 епизода на ден); г) води до нарушаване на лигавицата на хранопровода в различна степен на тежест с езофагеални и извън езофагеални симптоми (Георгиева, М. и съавт., 2009).

Освен това, отделно е налице:

- 1) Кисел рефлукс – намаляване на рН в хранопровода под 4.0 или по-малко, в резултат на предимно кисело стомашно съдържимо (рефлуксната експозиция е 5 min). Основните увреждащи субстанции са пепсин и солна киселина от стомаха.
- 2) Алкален рефлукс – повишаване на рН в хранопровода около или повече от 7.5, когато в него навлиза главно дуоденално съдържимо (и стомаха). Основни увреждащи агенти са жлъчни компоненти (жлъчна киселина лизолецитин) и панкреатичен сок (панкреасни ензими) (Andze G. O. et al., 1991).

ГЕРБ е най-честото езофагеално нарушение при кърмачета и деца, засягащо качеството на живот. Истинската честота на ГЕРБ е трудно определяема, поради разнообразния спектър на проявяване на заболяването. Честите епизоди на ГЕР при кърмачета се асоциират с 2,3 пъти по-голям риск от развитие на ГЕРБ при достигане на юношеската им възраст. Други съобщения потвърждават, че ГЕРБ в детска възраст е хронично заболяване. Изследвания на различни автори доказват, че кърмачета на възраст между 2- и 6-месечна възраст, с хистологично потвърден езофагит при ГЕРБ, които не са получили фармакологично лечение, продължават да имат абнормен хистологичен резултат след 12-месечно наблюдение и независимо от подобряване на клиничната картина. Клиничните изяви на ГЕРБ варират от незначителни клинични симптоми (невинни оригвания и регургитации) до животозастрашаващи състояния, като апнея, много тежки форми на езофагит с развитие на язви, кръвоизливи, стриктури на хранопровода, метаплазия на епитела (Barrett езофагит). В някои случаи не е лесно разграничаването на физиологичния рефлукс от патологичното състояние, тъй като няма златен стандарт за поставяне на диагноза ГЕРБ, особено при кърмачета (DeVault K. R. 2005). Най-вероятната причина за ГЕР при кърмачетата е незрялостта на нервните и мускулни структури, отговорни за координацията между перисталтиката на хранопровода, ДЕС и стомаха. Със съзряването на различни системи, включително и храносмилателната и нервната система, както и преодоляване на хранителния

интолеранс, намалява броят на децата с ГЕРБ от 1 до 1/100 000 при големи деца (Nelson S. P. et al., 2000).

Проучванията върху патогенезата на ГЕРБ продължават интензивно. Изучава се генетичната predisposition, каквато е налице при някои тежки форми на ГЕРБ при деца. Предполага се автозомно-доминантно унаследяване. Търсят се вродени морфологични дефекти на гастроезофагеалната рефлуксна бариера. Различни причини водят до нарушение на функцията на ДЕС, продължителна транзиторна релаксация на ДЕС и рефлуктиране на стомашно съдържимо към хранопровода. Функционално кардията играе роля на еднопосочен клапен механизъм, който пропуска към стомаха храна и течности, но не позволява връщането на стомашно съдържимо обратно в хранопровода. Функцията на кардията зависи от възрастта на детето. Зоната на ДЕС не е достатъчно развита при раждането и нейното съзряване е от съществено значение. Антирефлуксните механизми, в които основна роля играе ДЕС, се базират на различни функционални и анатомични фактори. Функционалните фактори се разделят на три основни групи: механизъм на затваряне, механизъм на отваряне и антирефлуксна защита на хранопровода. ГЕР възниква при нарушаване на баланса между отварящи и затварящи механизми. Съставът на рефлуксното съдържимо, т.е. киселинност, примеси на жлъчни киселини, пепсин допринасят за развитието на ГЕРБ. Рискът за развитие на тежка ГЕРБ се определя до голяма степен от времето, през което рефлуксното стомашно съдържимо с рН под 4 е престояло в хранопровода (Lopez-Alonso M. et al., 2006).

Диагнозата на ГЕРБ често е клинична, въз основа на симптомите и състоянието на детето, повлияването от приложеното лечение. Кърмачетата и малките деца имат само насочващи, но не и специфични за ГЕРБ прояви (Георгиева, М. и съавт., 2009). ГЕРБ при кърмачета и малки деца включва разнообразни симптоми както от страна на храносмилателната, така и от дихателната система или се изявяват с неврологични симптоми.

Симптоми и състояния от страна на хранопровода, насочващи към ГЕРБ при кърмачета и малки деца: 1) чести регургитации със или без повръщане; 2) раздразнителност, хълцане; 3) плач и отказ от храна след първите глътки кърма или мляко; 4) слабо наддаване на тегло, невиреене; 5) руминиране; 6) колики с

побледняване и повръщане; 6) хематемеза; 7) анемия; 8) единфагия, дисфагия, лош дъх (Hegar B. et al., 2004).

Особености при протичането на ГЕРБ при кърмачета и малките деца: най-често са налице симптоми на рецидивиращо повръщане и регургитация. Честотата на регургитация при кърмачета варира в доста широк диапазон от 50 – 66% през първата половина на годината, до 5 – 10% до края на първата година. При оценяване на степента на регургитация се използва точковата система на Speed Dial J. Vandenplas и др. (1997):

Симптоми и синдроми с езофагеално увреждане: 1) рефлукс-езофагит; 2) рефлукс-стриктура; 3) Sandifer синдром; 4) интестинална метаплазия Barrett езофаг с вероятно развитие на аденокарцином са редки в детска възраст.

Симптоми и синдроми с екстраезофагеално засягане – 1) апнея с цианоза и брадикардия; 2) хриптене, стридор; 3) рефлукс ларингит; 4) рефлукс-астма; 5) рецидивиращи пневмонии; 6) зъбни ерозии; 7) кашлични пристъпи по време на сън; 8) бронхиална обструкция с тахипнея; 9) заплашващи живота състояния (SIDS – синдром на внезапна кърмаческа смърт) (Sherman P.M. et al., 2009).

Симптоми и синдроми с предполагаема връзка ГЕРБ: 1) рефлукс-синусит; 2) рефлукс-фарингит; 3) дрезгав глас; 4) рецидивиращо възпаление на средното ухо; 5) централна апнея; 6) SIDS.

**Тревожни прояви при кърмачета с регургитации и/или повръщане** са: повръщане на жлъчно съдържимо, хематемеза, хематосхизия, начало на повръщането след 6-мес. възраст, спадане на тегло, диария или констипация, температура, летаргия, хепатоспленомегалия, бомбирана фонтанела, микро- или макроцефалия, гърчове, балониране на корема или напрежение.

Разнообразието от симптоми при ГЕРБ може да наложи обсъждането на твърде разширени диференциално-диагностични (ДД) възможности с включване на аномалии на ХТ, метаболитни, неврологични заболявания. Хроничната респираторна симптоматика често се свързва с ГЕР, но е вярно и че първичните белодробни заболявания могат да причинят ГЕР.



В повечето случаи диагнозата е клинична, въз основа на симптомите и status на детето, повлияване от приложеното лечение. Кърмачетата и малките деца имат само насочващи, но не и специфични за ГЕРБ прояви. При децата с ГЕРБ трябва да се изяснят два основни диагностични проблема: 1) в случаите с типична клинична изява като повръщане и регургитация да се изясни доколко ГЕР е първичен или се дължи на друго подлежащо заболяване и 2) при атипична симптоматика да се оцени връзката ѝ с ГЕР (Sherman P. M. et al., 2009).

#### **А) Анамнеза на дете със съмнение за ГЕРБ:**

1) хранене, количество и честота на хранения (прехранване); 2) вид мляко за кърмачета; 3) техники на хранене и последни промени в типа хранене; 4) позиция по време на хранене; 5) поведение по време на хранене; 6) оригване; 7) задушаване, даване, кашлица, извиване на тялото като дъга, дискомфорт, отказ от храна; 8) повръщане – честота и количество; 9) кръв и жлъчка в повърнатото; 10) асоциирани – температура, летаргия, диария; 11) анамнеза на развитие – бременност, раждане, недоносеност; 12) минали заболявания – оперативни интервенции, повтарящи се заболявания, особено круп, пневмония, астма, симптомите на пресипналост, нервност, хълцане, апнея; 13) фамилна анамнеза – атопия, заболявания на ХТ, особено ГЕРБ, рискови фактори – следродилна депресия, тютюнопушене, наркотици; 14) антропометрични измервания и оценка на физическото и невропсихическото развитие (Schwarz, S. et al., 2016).

Използват се различни въпросници за обобщаване на клиничните симптоми и за поставяне на вероятна диагноза ГЕРБ (Orenstein S. R. et al., 1996).

**Въпросник за рефлукса в кърмаческа възраст (Orenstein score)** е доказано надежден за документиране и мониторинг на отчетените симптоми. Въпреки това, при населението в Индия е отчетена чувствителност и специфичност само 43% и 79%, съответно, в сравнение с рН-метричното изследването на кърмачета (Orenstein SR et al., 1993). Резултатите от въпросника не успяват да идентифицират 26% от децата с ГЕРБ.

Други диагностични въпросници, сравнени със стандартните методи за диагностика на ГЕРБ като ендоскопия, мониторинг рН-метрия и мултиканален интралуминален импеданс мониторинг, не показват предимство.

#### **Г. ИНСТРУМЕНТАЛНА ДИАГНОСТИКА**

## **1. АБДОМИНАЛНА ЕХОГРАФИЯ**

Ехографският метод е най-използваният визуализиращ метод в педиатрията. Това се дължи на високата му информативност и на неговата неинвазивност. Възможността за повторяемост на изследването при липса на странични явления е много съществено качество, тъй като често пъти при прегледа няма съдействие от страна на пациента. Чрез ехография се диагностицират обаче високите степени на ГЕР. Поради анатомичното разположение на хранопровода ехографският му оглед е възможно да бъде осъществен в дисталния му сегмент и областта на гастроезофагеалното свързване (Westra SJ et al., 1990). Установяването на ГЕР чрез абдоминална ехография зависи от степента на напълненост на стомаха и броя на въздушните мехурчета в него. В сравнение с резултатите от 24-часовата рН-метрия мониторинг на хранопровода като диагностичен тест за ГЕРБ чувствителността на цветния доплер ултразвук, извършван в продължение на 15 min. при пълен стомах, е около 95%, със специфичност от само 11% и няма корелация между честотата рефлукс, открит чрез ултразвук, и рефлуксия индекс, открит чрез рН-метрията. Ултразвуковото изследване като рутинен метод за диагностика на ГЕРБ при деца има минимална роля. Ултразвуковата диагностика може да установи или изключи съпътстващи заболявания (Lightdale, J. 2013).

## **2. РЕНТГЕНОКОНТРАСТНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**

Диагностичният алгоритъм изисква използването на ефективни, безопасни, икономични и бързи методики при уточняване на диагнозата. Рентгеновото изследване се извършва с контрастна маса за получаване на позитивен или негативен контраст (Кръстев, З. 1997). За позитивен контраст се използва бариев сулфат с прибавяне на консервиращи средства. Рентгеновото изследване на хранопровода се извършва в право, лежащо, Тренделенбург положение на пациента в условията на позиционна ротационна техника, с пастообразна, течна и газообразна контрастна маса. Информация за тонуса и перисталтиката на органа се получава само в лежащо положение. Рентгеновото изследване е метод на избор за доказване на вродени болестни промени на хранопровода: атрезия, стеноза, фистула, дивертикули, диафрагмална херния, ахалазия (Кръстев, З. 1997). Рентгеноконтрастният метод за доказване на ГЕРБ при кърмачетата е с ограничени възможности. Изследването се основава главно на степента на обратно преминаване на бариевия сулфат в дисталния край на хранопровода и при

аспирацията му в трахеята или белите дробове. Диагнозата ГЕР и хиаталната херния при бебета и деца в продължение на много години са поставени чрез рентгеноконтрастното изследване. Рентгеновият метод, използван за доказване на рефлукса, не може да разграничи физиологичния такъв. При съвременните методи за диагностика на ГЕРБ рентгеноконтрастното изследване е полезно за изключване на анатомични аномалии като хиатална херния, чревна малротация, пилорна стеноза, наличие на езофагеални стриктури, трахео-езофагеални фистули. Горната гастроинтестинална серия не е чувствителна и специфична за диагностициране на ГЕРБ (DeVault K. R. 2005). Рентгеновият метод е чувствителен и специфичен за диагностика на езофагит като усложнение на ГЕРБ, еозинофилен езофагит (ЕоЕ), корозивен езофагит, инфекциозен езофагит, радиационен езофагит. Краткият срок на изследването води до фалшиво отрицателни резултати, докато честите прояви на непатологичен рефлукс (физиологичен) по време на изследването водят до фалшиво положителни резултати. Следователно рутинното използване на рентгеноконтрастно изследване на горен гастроинтестинален отдел за диагностициране на ГЕР или ГЕРБ не е оправдано (Dalby K. et al., 2010). Въпреки това рентгеноконтрастното изследване е полезно за откриване на анатомични аномалии като езофагеална стриктура, ахалазия, трахеоезофагеална фистула, чревна малротация или пилора стеноза, които могат да се разглеждат в ДД план за диагноза на кърмачета и деца със симптоми, предразполагащи към ГЕРБ (Rachel J van der P. et al., 2013).

### **3. СЦИНТИГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ**

При радиоизотопната сцинтиграфия се внася храна, боязана с <sup>99</sup> Technetium, в стомаха. Интерес представлява връщането на храната в хранопровода и наличието на белодробна аспирация в резултат на рефлукса. Оценява се само постпрандиалният рефлукс, който не зависи от стомашното рН. Сцинтиграфията може да предостави информация за изпразването на стомаха, което може да бъде забавено при деца с ГЕРБ. Липсата на стандартни техники и липса на специфични за възрастта норми ограничават стойността на този тест (Andze G. O. et al., 1991). Чувствителността и специфичността на едночасова сцинтиграфия за диагноза на ГЕРБ са 15% до 59% и 83% до 100%, съответно, в сравнение с 24-часова рН-метрия. Късната експозиция на хранопровода на киселина след нахранване може да се пропусне от сцинтиграфията. Гастроезофагеалното сканиране със сцинтиграфия може да открие рефлуксни епизоди

и аспирация, настъпили по време на или скоро след хранене, но се съобщава ниска чувствителност за микроаспирации (Human P.E. et al., 2006). Сцинтиграфията не се препоръчва за диагностика и проследяване на ГЕРБ при кърмачета и деца. Има стойност за оценка на ефективността на стомашно изпразване, като и за документиране на белодробни аспирации, дължащи се на ГЕР (Silny J., 1991).

#### **4. ГОРНА ЕНДОСКОПИЯ С ХИСТОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ**

Горната ендоскопия позволява директен визуален оглед на хранопроводната лигавица, вземане на биопсичен материал, позволяващ оценка на хистологичните промени в резултат на ГЕРБ. Макроскопските лезии, свързани с ГЕРБ, са: езофагит, ерозии, ексудат, язви, стриктури, възможна езофагеална метаплазия и полипи. Въпреки че ендоскопията може да открие стриктури, не големите стенози могат да бъдат открити и с рентгеноконтрастно изследване (Chadwick L. M. et al., 1997). Малротацията и ахалазията не могат да се диагностицират чрез ендоскопия. Тези и други анатомични нарушения в моталитета на хранопровода са по-добре оценени от рентгеноконтрастното изследване. Последните данни от консенсуса определят рефлукс-езофагит като ендоскопски видими промени в хранопроводната лигавица (Salvatore S. et al., 2005). Степента на тежестта на езофагит, посредством ендоскопската класификация, е полезна за оценка тежестта на езофагит и отговора на лечението. Присъствието на ендоскопски нормална езофагеална лигавица не изключва диагнозата ГЕРБ или езофагит от друга етиология. Хистологичното изследване може да е нормално или не при ГЕРБ (Steiner S. J. et al., 2004). Основната роля на хистологичното изследване е да се изключат други причини в диференциалната диагноза на ГЕРБ, като например ЕоЕ, болест на Crohn и инфекция. Ендоскопията е необходима за диагностицирането на подозирана езофагеална метаплазия. Това е от особено значение при деца с тежък езофагит. Горната ендоскопия с биопсия има значение при доказване на езофагит, наличие на ерозии или стриктури на хранопровода като резултат на продължителен ГЕРБ, както и на др. заболявания на горния ХТ (Lundell L. R. et al., 1999).

#### **5. МАНОМЕТРИЯ**

Езофагеалната манометрия измерва езофагеалната перисталтика, налягането на горния езофагеален сфинктер (ГЕС), ДЕС и координирането на функциите на тези структури по време на преглъщане. Хранопроводната манометрия, в близко минало,

е важен диагностичен метод за изучаване на механизмите на ГЕРБ, но промените при езофагит, като ерозии, стенози, метаплазия, не могат да бъдат диагностицирани с манометрия (Staiano A. et al., 1991). Манометричните проучвания установяват моталитетни нарушения като причини за рефлукса. Различни неспецифични аномалии на хранопровода, засягащи моталитетните функции, са установени при деца със забавено нервно-психическо развитие, които са групата с висок риск за тежка ГЕРБ (Strobel C.T. et al., 1979). Манометричните изследвания са важни при потвърждаване на диагнозата ахалазия или други моторни разстройства на хранопровода, които могат да наподобят ГЕРБ. Езофагеалната манометрия може да бъде необичайна при пациенти с ГЕРБ, но констатациите не са достатъчно чувствителни или специфични за потвърждаване на диагнозата на ГЕРБ, нито да се предскаже отговор на медикаментозна или хирургична терапия. Манометрични изследвания са полезни за потвърждаване на диагнозата ахалазия или други моталитетни нарушения на хранопровода, които могат да имитират ГЕРБ. В кърмаческата възраст манометрията има ограничено място за диагноза на ГЕР и/или ГЕРБ.

## **6. рН-МЕТРИЯ МОНИТОРИНГ**

Интралуменната рН-метрия за мониторинг на хранопровода дава информация за честотата и продължителността на киселите рефлукси. Езофагеалната рН-метрия за мониторинг е нечувствителна към слабокиселите и некисели рефлукси (Blondeau K. et al., 2011). Общи параметри, получени от мониторинг рН-метрията, включват общия брой на рефлуксни епизоди, броя на епизодите с рефлукс продължителност > 5 минути, на най-дългия епизод на рефлукс и RI (процентното съотношение на киселите епизоди –  $\text{pH} < 4.0$ , спрямо цялото време на изследване). Рефлуксните събития, които се случват в легнало положение, или изправено, или в будно състояние, или при сън, често са дискриминирани от автоматизирания софтуер, използван при възрастни и деца, и той не установява клиничната им стойност. RI е най-често използваната обобщена оценка (Hemmink G. J. et al., 2010).

При проучвания на рН-метрия с антимонови електроди  $\text{RI} > 7\%$  се счита за патологичен,  $\text{RI} < 3\%$  се счита за норма и RI между 3% и 7% – за неопределен. Патологичният мониторинг от рН-метрията не корелира с тежестта на симптомите при

кърмачета. В проучване на кърмачета със съмнение за ГЕРБ патологичното рН изследване (RI > 10%) се свързва само с пневмония, апнея (59 Loots C. M., Benninga M. A., Davidson G. P., et al., 2009). RI е често патологичен при деца с трудно контролирана астма, при иначе здрави кърмачета с персистиращи хрипове (Nowak J. et al., 2015). Езофагеалният рН мониторинг може да бъде патологичен при пациенти със симптоми, различни от ГЕРБ, като например пилорна стеноза, нарушения в моталитета и езофагит поради други заболявания, включително еозинофилен езофагит. Клиничната полза от рН-метричните изследвания и нейните възможности за определяне на причинно-следствена връзка между специфичната симптоми за ГЕРБ (например болка, кашлица) остават спорни при възрастни и не са потвърдени при педиатричните пациенти (Sherman P. M. et al., 2009). Езофагеалният мониторинг рН-метрия измерва количествено броя на кисели рефлукси, на които се излага хранопроводът, сравнен с установени нормалните граници. Тежестта обаче на патологичните кисели рефлукси не корелира с тежестта на симптомите или усложненията. Езофагеалната рН-метрия е полезна за оценка на ефикасността от антикиселинната терапия (Shin M. S. et al., 2004). Може да бъде полезна при съпоставка на симптомите (напр. кашлица, болки в гърдите) с епизоди на киселинен рефлукс, при деца с хрипове или респираторни симптоми, при които киселинният рефлукс може да бъде утежняващ фактор. Чувствителността и специфичността на рН-метрията не са добре установени. Мониторинг рН-метрията е надежден метод за определяне времето на киселинна експозиция на хранопровода, като е установена положителна корелация на киселинния рефлукс с тежестта на симптомите и наличието на усложнения (Stordal K. et al., 2005).

## **7. МНОГОКАНАЛНА ИНТРАЛУМЕННА РН-МЕТРИЯ С ИМПЕДАНС**

Многоканалната интралуменна рН-метрия с импеданс (МІ рН метрия) е съвременен метод за диагностика на газ съдържащ рефлукс в хранопровода при ГЕРБ, идентифицираща епизоди на рефлукс независимо от стойността на рН на рефлуксното съдържимо. В основата на метода лежи измерването на съпротивлението (импеданс), което оказва променливият електрически ток, създаден в лумена на хранопровода (Tobias G. et al., 2012). Импедансът позволява не само ефективно да се идентифицират всички епизоди на рефлукс, но също така и да се регистрират рефлукси с различна киселинност (кисели, леко кисели, леко алкални) и физичното състояние на хранопроводното съдържимо (газ, течност, смесено съдържание), изчислява времето на

химичен и обемен клирънс и е метод за поставяне на точна диагноза и проследяване състоянието на пациента след лечение (Voix-Ochoa J. et al., 1980). Методът на МШ рН-метрия е разработен от група автори начело с J. Silny в Института по биомедицински технологии Хелмхолц (Аахен, Германия) в началото на 1990 г. Този метод в комбинация с рН-метрията дава възможност да се диагностицира наличието на кисели и некисели рефлукси, височина на достигане на рефлукс при възрастни и деца и е признат за най-точен метод за диагностика на ГЕРБ. Импеданс-метрията може да открива изключително малък обем на рефлуксни болуси. Провеждането на МШ рН-метрия на хранопровода с педиатрични катетри при деца става възможно през 2002 г. (Dalby K. et al., 2010). Използването на МШ рН-метрията съществено увеличава възможностите за установяване на истинските причини за симптомите, както и за възможността за диагностициране на ГЕРБ при децата. Основните показания за МШ рН-метрия на хранопровода са: 1) изясняване на диагнозата на пациентите с ГЕРБ с атипични симптоми и екстраезофагеални синдроми (хронична кашлица, бронхиална астма, хроничен фарингит, чести оригвания); 2) изясняване на диагнозата ГЕРБ при пациенти с известен или подозиран хипо- или анацидитет (кърмачета, гастректомия, атрофичен гастрит); 3) диагностика на ГЕРБ при деца, включително бебета; 4) оценка на ефективността на антиацидната терапия при пациенти с постоянни симптоми на болестта; 5) оценка на ефективността на хирургично лечение на ГЕРБ (Loots, C. 2012). Диагностика на ГЕРБ при децата често е свързана с някои трудности. Това се дължи на голямото разнообразие от симптоми. През последните години широко се изучават възможностите на МШ рН-метрия (Lee S. H. et al., 2008). Очевидно е, че тя дава по-голяма информация от рН-метрията; най-ценното на този метод е при интерпретацията на екстраезофагеалните прояви на ГЕРБ. За голяма част от екстраезофагеалните симптоми връзката с рефлукса се счита за вероятна, но не доказана. В допълнение, описаните алармиращи симптоми при децата, техните клинични прояви са субективни и могат да бъдат оценени с определени резерви, особено при кърмачета и деца на възраст 8 – 12 години (Lopez-Alonso M. et al., 2006). В съответствие с препоръките на NASPGHAN и ESPGHAN (Rudolph C. D. et al., 2001), МШ рН-метрията винаги трябва да се използва при диагностиката на пациенти със симптоми като необясним плач и/или раздразнителност, сънна апнея, както и други животозастрашаващи състояния. МШ рН-метрията при деца позволява изясняването на причината за продължителен плач, отказ от храна, кашлица, задух, задушаване и повръщане. Тези прояви не винаги се дължат на

ГЕРБ. Методът има големи предимства при диагностиката на постпрандиални симптоми, както и в други ситуации, когато съдържанието на стомаха и хранопровода може да е алкално или слабо кисело.

Нормалните стойности на МП рН-метрията при новородени: до момента няма данни за диапазоните на нормалните стойности на МП рН-метрията при здрави деца. Това се обяснява с етичната невъзможност за провеждането на такива изследвания поради липса на симптоми. Най-голямото педиатрично проучване с помощта на МП рН-метрията в сравнение с рН-метрията е проведено от D. Pilic и сътр. (Pilic, D. et al., 2011). Новородените са по-склонни към екстраезофагеални симптоми като проява на ГЕРБ в сравнение с по-големи деца, регистрират се значително по-голям брой ретроградни болус движения. Установява се причината за по-голямата честота на ГЕР при кърмачета: множество хранения (5 – 10) на ден, епизоди на спонтанна релаксация на ДЕС (повечето от тях са регистрирани в продължение на 2 часа след хранене), малкият размер на стомаха, късият хранопровод, чести пристъпи на плач, кихане, дефекация (увеличено чревно налягане), хоризонтално положение. Изследователите стигат до извода, че МП рН-метрията с импеданс има по-висока диагностична стойност, отколкото рН-метрията мониторинг. Като диагностични критерии за ГЕРБ, МП рН-метрията определя следните показатели:  $SI > 50\%$  или високия брой рефлуксни епизоди (определени като болест над 70 епизода за 24 часа при пациенти на възраст от 1 година или по-големи и над 100 епизоди при деца, по-малки от 1 година). Некисели рефлукси при деца с ГЕРБ: диагностичната стойност на МП рН-метрията се илюстрира с проучването на S. H. Lee и сътр. (Lee S. H. et al., 2008). При 75 деца на възраст от 9 дни до 12 години с помощта на МП рН-метрията са регистрирани 2247 рефлуксни епизода, а с помощта на рН-метрията – само 967. Интересното е, че делът на некиселите рефлукси се отчита в 57%, а кисели рефлукси – в 43%. Броят на некиселите рефлукси се увеличава след прием на храна ( $P < 0,001$ ).  $SI$  е 31,1% при МП рН-метрията и 8,2% при рН-метрията мониторинг ( $p = 0,003$ ). Значително по-високият брой рефлуксни епизоди са предимно некиселите, т.е. те не могат да бъдат регистрирани чрез рН-метрията. При кърмачета и малки деца процентът некисели рефлуксни епизоди спрямо общия брой на рефлуксите варира от 45 до 90% (Lee S. H. et al., 2008).

Важен принос в методологията на изследването на базалния импеданс е направен от проучването на D. Ummarino и сътр. (Ummarino D. et al., 2012). Преди това



различните методи, определящи базисния импеданс на линията, са несравними. Авторите измерват базисния импеданс, налични и липсващи епизоди на импеданса в продължение на първата минута на всеки час, на всеки два или всеки 4 часа. По-правилно е да се изчислява базисният импеданс след отстраняването на всички епизоди на импеданса. Въпреки че това е много трудоемък метод и е неприложим в практическата медицина. Като цяло са отстранени импедансните епизоди от всяко изследване и са взети 4 от 24-часовото изследване (Wenzl, T. G. 2000). Установено е, че базисният импеданс, получен за 24 часа след отстраняването на всички епизоди на импеданса, не са статистически значими различия. В заключение автоматичното определяне на базисния импеданс за цялото време на изследването, без да се елиминират епизодите на импеданс, е информативен метод. Методът позволява да се определят както кисел, ниско- и некисел рефлукс, газ и постпрандиални рефлукси. Важно е също така, че МП-рН-метрията позволява регистрирането на връщане на стомашно съдържимо в средната и горната трета на хранопровода (6 нива) и постпрандиалния рефлукс. По този начин чрез използване на МП-рН-метрията при бебета могат да бъдат диагностицирани гастроезофагеални симптоми, които причиняват симптоми на раздразнителност и плач, отказ от храна, кашлица, задух, задавяне и повръщане. Тези симптоми не винаги са свързани с ГЕРБ. Прилагането на този метод е възможно във всички възрастови групи – от недоносени новородени до юноши. Техниката на изследване не се различава от тази при възрастните, но изисква сътрудничество от страна на родителите. Има амбулаторна и болнична система, която може да бъде използвана в педиатричната практика (Tobias G. Wenzl et al., 2012).

За подробен анализ се използват различни показатели:

SI – (измерен в %) представлява процентът симптоми, свързани с ГЕР, отнесени към общото количество симптоми. За възрастен горната граница на нормата на този показател е 50%. Въпреки това, в изследваните неголям брой симптоми и/или голям брой епизоди на ГЕР се регистрират фалшиво положителни SI. Този показател има висока чувствителност, но ниска специфичност (Wenzl, T. G., 2000).

SSI – (измерена в %) – този индекс е свързан с рефлуксните епизоди, отнесени към общото количество рефлукси. В изследванията с висок брой симптоми и/или неголям брой епизоди на рефлукс е отбелязана тенденция за високи SSI стойности. Стойности > 10% е общоприето като клинично значима стойност. За да се изчисли вероятността за връзка на симптомите с рефлукса, се използва SAP (измерван в %). И така

индивидуалната интерпретация на симптомите се основава на личния опит и реалните клинични възможности, симптомите могат да не съвпадат и по този начин променят стойностите на SI, SSI, SAP. Няма данни за най-добрия времеви интервал, който да се използва при регистриране на симптомите (Peter C. S. et al., 2003).

В доклад, публикуван през 2012 г. – ESPGHAN (Tobias G. Wenzl et al., 2012), за изследване на МП-рН стандартен протокол относно показания, методология и интерпретация на комбинирана интралуменна импеданс-рН-метрия при деца, се подчертава, че засега има редица нерешени проблеми:

- 1) Не са уточнени нормалните стойности за здрави деца на различна възраст (поради невъзможност за такова изследване). В това отношение не са разработени и препоръките при оптимални условия и интерпретация на диагностичните процедури;
- 2) Има малък брой двойно-слепи плацебо-контролирани проспективни проучвания за анализ на езофагеални и извънезофагеални прояви, няма препоръки за тяхната интерпретация и стандартни методи за описание на временната връзка между ГЕР и симптомите;
- 3) В областта на бъдещите интереси може да бъде сравнението между МП рН-метрия и сцинтиграфския рефлукс с измерения ГЕР по време и 1 час след нахранване. Изследванията показват много слаба корелация между измерените кисели рефлукси с рН-метрия и епизодите на рефлукс сцинтиграфски откритите;
- 4) Комбинацията от МП рН-метрия и видеофлуороскопската манометрия с висока резолюция. Това може да бъде полезно за оценка на фарингеалната функция, защото едновременно визуализира движенията на болуса и регистрира налягането и движенията на въздух и течности;
- 5) Подлежи на допълнително проучване едновременната регистрация на данните от МП рН-метрия и други записи, като например сърдечна честота, сатурация. Това ще позволи по-доброто оценяване на взаимовръзката между епизодите на ГЕР и апнея и сърдечната честота (Pilic, D. C. et al., 2011).

Използването на МП рН-метрия дава нови възможности за диагностика на езофагеалните прояви на рефлукса при деца. Предимствата на МП рН-метрията пред мониторинг рН-метрията са обусловени от основния принцип на метода – способността да се идентифицират всички ретроградни болуси в хранопровода, независимо от рН.

ГЕРБ е честа и трудно диагностицирана болест в педиатрията. В основата си ГЕР е физиологичен и се среща при повечето кърмачета, особено след нахранване. Много от епизодите на рефлукс са без симптоми, като и при други деца рефлуксът е свързан с различни сериозни симптоми и води до нарушаване на лигавицата на хранопровода, тъй като защитните механизми при децата не са достатъчно развити. Поради това са необходими допълнителни проучвания, за да се диференцират езофагеалните и извънезофагеалните прояви на ГЕРБ (Wenzl, T. G., 2000). Един от съвременните методи за диагностика и проследяване е МП-РН-метрията. Това е един чувствителен метод за откриване на некисели, слабо кисели рефлукси и разпространението на рефлукса по дължината на хранопровода (Hirano I., Richter J. E., 2007).

## **II. ЦЕЛ**

Целта на настоящия дисертационен труд е определяне възможностите на мултиканалната импеданс рН-метрия при диагностика и проследяване на кърмачета със симптоми на гастроэзофагеална рефлуксна болест след лечение с млека за кърмачета със сгъстител, алгинат и ИПП.

## **III. ЗАДАЧИ**

1. Възможностите на мултиканалната импеданс рН-метрия при диагнозата ГЕРБ.
2. Ролята на мултиканалната импеданс рН-метрия при проследяването на кърмачета с ГЕРБ след прием на млека със сгъстител.
3. Ролята на мултиканалната импеданс рН-метрия при проследяване на кърмачета с ГЕРБ след прием на алгинати-Рефлуксейд Нипио.
4. Ролята на мултиканалната импеданс рН-метрия при проследяването на кърмачета с ГЕРБ след прием на ИПП-езомепразол.

## **IV. МАТЕРИАЛ**

### **1.1. Дизайн на изследването**

Обследвани са кърмачета от 0- до 12-месечна възраст с клинични симптоми на ГЕРБ, покриващи данните за рефлукс според въпросника на Orenstein и допълнително разработен от нас въпросник, покриващ екстраэзофагеалните симптоми.

Пациентите бяха разделени в две групи: 1) група кърмачета от 0- до 6-мес. възраст, лекувани с млека за кърмачета с различно съдържание на сгъстител и различен начин на приготвянето му – със студена или гореща вода.

2) кърмачета от 0- до 12-мес. възраст, лекувани с алгинат или езомепразол (ИПП). И при двете групи лечението е определено на случаен принцип. Изследването е проспективно.

#### **А. Първа група**

В първата група са обследвани 56 кърмачета на възраст от 0 до 5 месеца. Проследени за период от 1 месец (20 – 30 дни) в рамките на четири визити. От тях на 49 са осъществени и двете рН-метрии, т.е. при тях е напълно завършено обследването. 7-те деца, при които не са направени контролните рН-метрии, са посетили и 4-те визити, извършени са антропометричните изследвания, както и попълнени въпросниците, но поради отказ от родителите на децата не е осъществена контролната рН-метрия. Като мотив за това най-често родителите не намират симптоми, които вече да ги тревожат, и намират децата излекувани.

#### **Б. Втора група**

Във втората група са обследвани 31 кърмачета на възраст от 0 до 12 месеца, проследени за период от 1 месец (20 – 30 дни) в рамките на две визити. От тях на 19 са осъществени и двете рН-метрии, т.е. при тях е напълно завършено обследването. 12-те деца, при които не са направени контролните рН-метрии, са посетили и 2-те визити, извършени са антропометричните изследвания, както и попълнени въпросниците, но поради отказ от родителите на децата не е осъществена контролната рН-метрия. Като мотив за това най-често родителите не намират симптоми, които вече да ги тревожат и намират децата излекувани.

##### **1.2. Параметри на наблюдението:**

- а) Епидемиологични – възраст и пол при визита 1 и визита 4 за първа група, визита 1 и 2 за втора група;
- б) антропометрични – ръст и тегло при визита 1 и 4 за първа група, визита 1 и 2 за втора група;
- в) симптоматични – езофагеални и екстраезофагеални симптоми при визита 1 и 4 за първа група, визита 1 и 2 за втора група; брой и вид дефекации само за група първа на визита 1 и визита 4;

г) оценка промяна в стойността на Orenstein score на визита 4 за първа група, на визита 2 за втора група;

д) показатели от МИИ рН-метрия – Voix Ochoa score, SI, SSI, SAP, брой кисели рефлукси, кисели рефлукси в изправено, легнало положение и постпрандиални, активни рефлуксни епизоди, разделени на кисели и некисели епизоди, симптоми, свързани с рефлукса, при визита 1 и 4 при първата група, на визита 1 и 2 при втората група.

## **V. МЕТОДИ**

### **A. Първа група**

#### **1.1. Включващи критерии**

- 0 – 5-месечна възраст с оценка на симптомите на ГЕРБ според въпросника на Orenstein повече от 7
- Хранени изцяло с млека за кърмачета или на смесено хранене, като кърменето е по-малко от 30% от общото количество хранения
- Доказан киселинен или некиселинен рефлукс с рН-импеданс – амбулаторно 24-часово записване
- Подписано информирано съгласие от един/дватама родители/законен настойник
- Наличност през целия период на проучването
- Родителите/настойникът, имащ умствената способност да разбере и имащ желание да изпълни всички условия на протокола

#### **1.2. Изключващи критерии**

- Кърмене по време на включването в проучването – повече от 30%,
- Алергия към белтъците на кравето мляко, диагностицирана като позитивни IgE и/или положителна при реакции към белтъка на кравето мляко и/или еозинофилия в ДКК
- Преждевременно раждане
- Анемия с хемоглобин по-малко от 90g/l
- Кървене
- Остри инфекции на дихателната система
- Инфекция на пикочните пътища

- Диария
- Наддаване на тегло през последния месец повече от 100 г на седмица
- Предполагаеми животозастрашаващи състояния
- Неврологичен дефицит
- Кърмачета с известна органична или метаболитна причина за рефлукс
- Кърмачета, които вече получават антирефлуксна формула или медикаменти, които могат да повлияят перисталтиката на ГИТ.

Пациентите, покриващи всички критерии за включване и никой от критериите за изключване, са разделени в три групи:

- 1) кърмачета, лекувани с млека за кърмачета със сгъстители А
- 2) кърмачета, лекувани с млека със сгъстител В
- 3) кърмачета, лекувани с млека със сгъстител С

## **Б. Втора група**

### 1.1. Включващи критерии

- 0- – 12-месечна възраст с оценка на симптомите за ГЕРБ според въпросника на Orenstein – повече от 7
- Кърмени или хранени с млека за кърмачета, без те да са антирефлуксни формули
- Доказан киселинен или некиселинен рефлукс с рН-импеданс амбулаторно – 24-часово записване
- Подписано информирано съгласие от един/двата родители/законен настойник
- Наличност през целия период на проучването
- Родителите/настойникът има умствената способност да разбере и желание да изпълни всички условия на протокола

### 1.2. Критерии за изключване

- Алергия към белтъците на кравето мляко, диагностицирана като позитивни IgE и/или положителни при реакции към белтъка на кравето мляко и/или еозинофилия в ДКК
- Преждевременно раждане
- Анемия с хемоглобин, по-малко от 90g/l
- Кървене
- Остра инфекция на дихателна система
- Инфекция на пикочните пътища
- Диария
- Наддаване на тегло през последния месец повече от 100 г на седмица
- Предполагаеми животозастрашаващи състояния
- Неврологичен дефицит
- Кърмачета с известна органична или метаболитна причина за рефлукс
- Кърмачета, които вече получават антирефлуксна формула или медикаменти, които могат да повлияят перисталтиката на ГИТ.

Пациентите, покриващи всички критерии за включване и никой от критериите за изключване, са разделени в две групи:

- 1) кърмачета, лекувани с алгинат-Рефлукс Ейт Нипио
- 2) кърмачета, лекувани с ИПП-езомепразол

1.3. Попълване на информирано съгласие от родител (при всички деца изследванията са, проведени след получено от Етична комисия на МУ-Варна одобрение и след получено от родителите писмено информирано съгласие)

1.4. Анамнестични данни:

а) определяне на включващи и изключващи критерии;

- б) определяне на симптоми, тревожещи родителите – езофагеални и екстраезофагеални симптоми, свързани с рефлукса, брой дефекации, консистенция;
- в) придружаващи заболявания;
- г) фамилна анамнеза.

1.5. Физикален преглед и антропометрия – ръст и тегло при първа, трета и четвърта визита

1.6. Клинични критерии за оценка на рефлукса:

- а) въпросник на ORENSTEIN->7 – възможен рефлукс; > 9 – вероятен рефлукс;
  - б) допълнителни собствени въпросници, включващи екстраезофагиални симптоми
- Екстраезофагеални симптоми: апнея с цианоза, хриптене, стридор, рефлукс-ларингит, рецидивиращи пневмонии, кашлични пристъпи по време на сън, бронхообструкции, рефлукс-синусит-етмоидит, рефлукс-фарингит, рецидивиращи отити.

1.7. Мултиканална импеданс рН-метрия при първа и последна визита

Апаратът, който е използван, е Digitrapper рН-Z. Той позволява надеждно да се разграничават киселинни от не-кисели епизоди и да се регистрират болусните движения на рефлукираната материя, като намалява грешките при интерпретиране на изследването за рефлукс. Вградените функции осигуряват количествени измервания на рН, импеданс, асоцииране на симптомите на рефлукс и рефлуксни периоди, тяхното рН и импеданс за по-лесно проучване и анализиране на резултатите. Digitrapper® рН-Z мониторинг е с катетър в комбинация от сензори за рН и импеданс за идентифициране на рефлукса на множество места, включително хранопровода и фаринкса. Събраните данни разграничават киселинния и не-киселинен рефлукс при пациенти с множество симптоми. С тези измервания могат да се оценят броят на рефлуксните събития, киселинното съдържание на всяко събитие и продължителността на всяко събитие. Тази полезна информация може да се използва при диагностициране на гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) и други заболявания. Този тест може също така да определи дали причината за симптомите може да бъде екстраезофагеална.

Показания – Записите на Digitrapper дават информация за измервания на рН и/или импеданс нива в рамките на фаринкса, горната част на хранопроводен сфинктер, хранопровода, долния езофагеален сфинктер (LES) и стомаха. Рекордерите се използват



за получаване на нива на рН и/или импеданс и за съхраняване на съответните данни. Данните могат да бъдат качени в софтуера за анализ на AccuView, където информацията може да се види и да се диагностицира причината за рефлуксните събития.

Противопоказания – Пациенти, които не могат да понесат носната интубация; пациенти със значими нарушения на кръвообращението, при които назалната интубация е противопоказана; пациенти с известна обструкция на хранопровода, пречеща на преминаването на катетъра.

Процедурни рискове – Рискът от вкарване на катетъра в носния ход включва дискомфорт, болка в носа, незначително кървене, хрема, дискомфорт в гърлото, неравномерен сърдечен ритъм със замаяност и перфорация. В редки случаи катетърът може да се премести нагоре или надолу, причинявайки неверни резултати, или катетърът може да бъде насочен неправилно към трахеята, причинявайки кашлица или задушаване. Системата не е съвместима за използване в магнитно поле за ЯМР.

Използваният катетър е с диаметър 2,13 мм с дължина 75 см. Комбинираният катетър с импеданс се калибрира с кисело, алкално и неутрално рН на разтвори. Поставя се трансназално на ниво на два прешлена над диафрагмата по формулата на Strobel. Катетърът измерва движението на газ и течност. Определят се кисели под 4, слабо кисели – 4 – 7, некисели движения, както и движения само на газ или смесени газ и течност. От родителя се отчитат периодите на хранене, постпрандиални периоди, положението на тялото – изправено или легнало, състояние на бодърстване и сън, симптомите, свързани с рефлуксите чрез натискане на бутони. рН-електродът е чувствителен на прекалено горещи или студени храни и напитки. Преди процедурата пациентът не трябва да приема храна и да пие най-малко 6 часа при деца над 1-годишна възраст, най-малко 3 часа за кърмачета. Детето се поставя в ляво странично положение (за кърмачета и малки деца), изследователят се намира от дясната страна на пациента и в седнало положение за деца на възраст между 5 и 6 години. Електродът се поставя през носа на разстояние, определено по формулата Strobel, след актуално измерване на ръста на детето. След това се активира записът. Всеки пациент или родителят, който се грижи за него, се обучава да записва в дневник симптомите, времето и мястото на

тялото (легнало, заставащо) и едновременно с това тези събития се отбелязват с помощта на бутони на устройството.

При анализа се използва софтуер AccuView. Той е удобен за администриране на проучвания, включващ всички инструменти, необходими за анализиране на информацията, получена от амбулаторно проучване за рефлукс. Софтуерът разполага с разширени опции за отчитане на пациентите, а дневникът на пациента позволява бързо и лесно въвеждане на данни за събития и симптомите. Обратната съвместимост подкрепя внасянето и прегледа на съществуващи проучвания, създадени в предишни версии на софтуера за рефлукс, включително Polygram Net, GastroTrac pH и RAPID pH.Report включва: общ брой рефлукси, брой кисели, брой слабо кисели, алкални рефлукси, рефлуксен индекс, общ брой симптоми, симптом свързан индекс, както и рефлукси според позицията на тялото – изправено, легнало и постпрандиално.

Недостатъци на метода: регистрирането на симптоми може да бъде пренебрегнато от родителя. Симптом свързаният индекс се основава на процента симптоми, времево свързани с рефлуксни епизоди, могат да бъдат пропуснати в 24-часовия запис.

## 1.8. Клинични групи

### 1.8.1. Първа група

#### А. Визита 1

При всички деца на визита 1 е снета анамнеза, изключени са други причини за симптомите, които тревожат родителите – инфекциозни, неврологични, дихателни аномалии, храносмилателни аномалии, метаболитни заболявания, както и наследствени заболявания. Оценени са симптомите по въпросници, обсъдени са включващи и изключващи критерии. Подписано е от родителя информирано съгласие. Направени са антропометрични измервания – ръст и тегло. На децата са проведени МИИ рН-метрия 1.

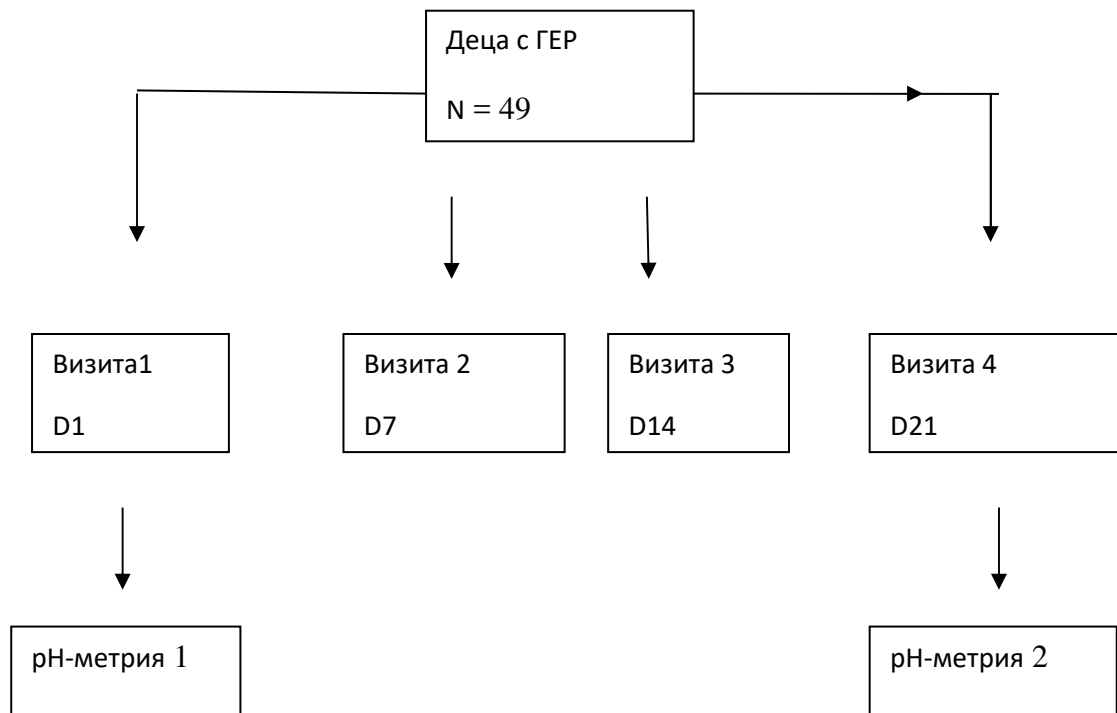
На случаен принцип е дадено съответно мляко за кърмачета А, В или С.

Б. Визита 2 и 3 са през 7 дни.

Пациентите са оценени по антропометрични показатели, родителите попълват дневници за количества приета храна на хранене и брой и вид дефекации.

В. Визита 4 – 21 дни след визита 1.

Пациентите се оценяват по въпросниците за симптоми, преглед, антропометрични измервания, преглед на 3-дневен дневник, попълнен от родителя, с количества на храна, брой хранения, брой и вид на дефекациите. Направена МИИ рН-метрия 2.



*Графика 1. Дизайн на изследването, Група 1*

### 1.8.2. Втора група

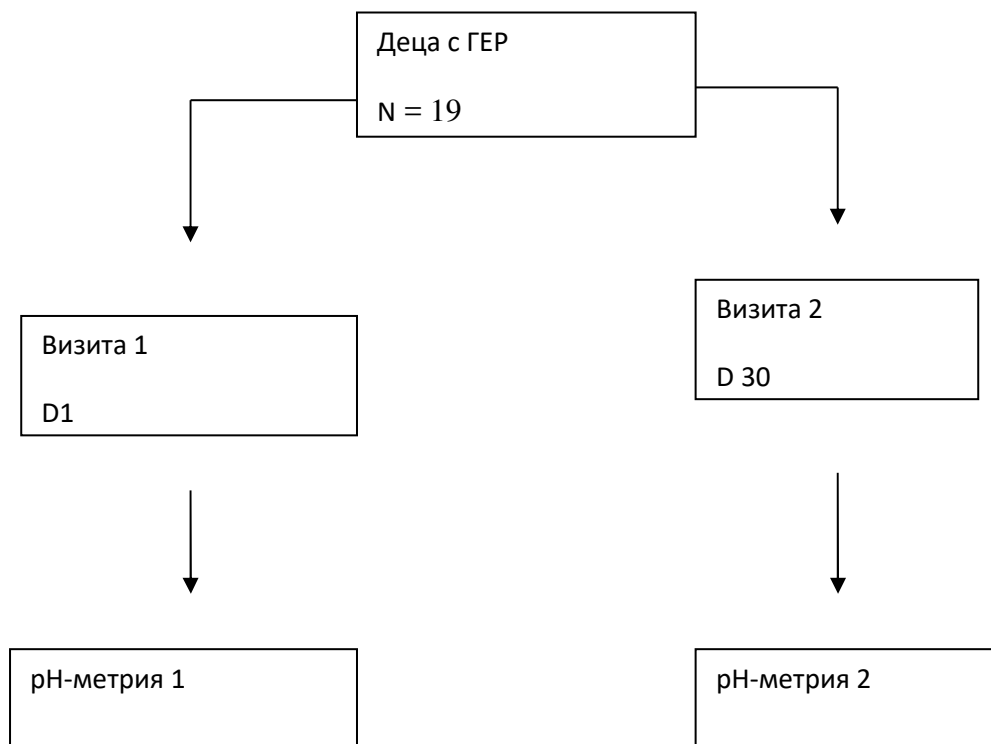
#### А. Визита 1

При всички деца на визита 1 е снета анамнеза, изключени са други причини за симптомите, които тревожат родителите – инфекциозни, неврологични, дихателни аномалии, храносмилателни аномалии, метаболитни заболявания, както и наследствени заболявания. Оценени са симптомите по въпросници, обсъдени са включващи и изключващи критерии. Подписано е от родителя информирано съгласие. Направени са антропометрични измервания – ръст и тегло. На децата са проведени МИИ рН-метрия 1.

На случаен принцип е изписано лечение с алгинат или ИПП.

#### Б. Визита 2 – 30 дни след визита 1.

Пациентите се оценяват по въпросниците за симптоми, преглед, антропометрични измервания, преглед на 3-дневен дневник, попълнен от родителя, с количества на храна, брой хранения, брой и вид на дефекациите. Направена МИИ рН-метрия 2.



**Графика 2.** Дизайн на изследването, Група 2

## 1.9. Статистически методи

### Приложени статистически методи

1. Статистическа групировка на данните
2. Описателни (дескриптивни) методи
3. Проверка на статистически хипотези
4. Корелационен анализ
5. Регресионен анализ
6. Планиране и организация на представително извадково изследване чрез метода на взаимопроникващите извадки.

#### 1.9.1. Статистическа групировка на данните

Идентифицирането на предмета на статистическото изучаване при всяко изследване служи за база, на основата на която се разработва теоретичен модел и проектира емпиричен модел. За да бъде изграден емпиричният модел, е необходимо на следващ

етап да се регистрират сведенията за отделните статистически единици, като се вземат под внимание факторите: време и място на наблюдение, период на регистрацията, органи на наблюдение.

Като трети основен етап от цялостното статистическо изучаване се разглежда статистическата групировка на данните. Бидейки част от процеса на статистическо изучаване, групировката на данните по съдържание представлява самостоятелен метод за анализ, който предоставя възможност да се проникне в структурата на изучаваното явление и да се разкрият връзки, зависимости и влияния. В резултат на коректно проведена групировка на данните се получават емпирични разпределения с едномерен, двумерен или многомерен характер.

### 1.9.2. Описателни (дескриптивни) методи

Описателните (дескриптивни) методи имат пряка връзка с разпределението на статистическите единици по значенията на техните признаци, като разкриват техния характер и вътрешна структура. За да се прилагат коректно описателни методи, е необходимо единиците на наблюдение да бъдат съпоставими и конкретни по време и място.

Чрез дескриптивните методи се установяват централни тенденции, степен на различие между отделните единици на наблюдение (пациенти) и степен на отклонение на емпиричните разпределения на наблюдаваните единици от еталонни разпределения. За всяка отделна група от характеристиките се прилагат различни методи, като за установяване на централни тенденции се използват средни величини (мода, медиана), за установяване на различия между единиците (дисперсия, средно квадратично отклонение), за установяване на отклонения от еталонни разпределения (коэффициент на асиметрия, коэффициент на эксцес).

Графичното представяне на емпиричното разпределение е съществена част от дескриптивната статистическа методология. В дисертационния труд са приложени следните графични изображения: хистограма, структурна диаграма.

### 1.9.3. Проверка на статистически хипотези

Статистическата хипотеза е предположение за вида на неизвестна функция на разпределение на наблюдавани случайни променливи величини или за параметрите

на функция на разпределение от известен вид.<sup>1</sup> Проверката на статистически хипотези включва процедури по дефиниране на конкретни предположения относно параметрите на изследвани съвкупности (пациенти), като се издига основна (нулева) хипотеза и алтернативна хипотеза. Нулевата хипотеза  $H_0$  изразява предположение за нулев ефект, тоест, че липсва различие между сравняваните величини. Алтернативната хипотеза  $H_1$  се приема, ако нулевата хипотеза се отхвърли.

В статистическата наука проверката на хипотези преминава през следния алгоритъм, който е спазен и в дисертационния труд:

- дефиниране на нулевата хипотеза  $H_0$  и на алтернативната хипотеза  $H_1$ ;
- избор на равнище на значимост  $\alpha$  (риск за грешка);
- избор на подходящ статистически критерий и теоретични разпределения, пряко свързано с формулираната нулева хипотеза;
- изчисляване на емпирична тестова величина по данни от извадката ( $n$ );
- определяне на теоретична величина спрямо параметрите на статистическия критерий;
- вземане на решение при избора на статистическа хипотеза, което се основава на сравняване на емпиричната и теоретичната величина.

В условията на използване на съвременни статистически и иконометрични софтуерни продукти науката позволява да се вземе решение по алтернативен начин (без изчисляване на емпирична величина). Изборът между нулевата и алтернативната хипотеза се свежда до сравнение на възприето еталонно равнище на значимост (риск за грешка  $\alpha$ ) и изчислено гранично равнище на значимост. Този способ е приложен в дисертационния труд при проверката на статистически хипотези.

Ако изчисленото въз основа на данни от извадката равнище на значимост е по-малко от възприетото като норма равнище на значимост, се отхвърля нулевата хипотеза

---

<sup>1</sup> Радилков, Д., Хаджиев, В., Жекова, С. Статистика. Издателство „Наука и икономика“, Варна, 2010. С. 168

по-голямо от възприетото като норма равнище на значимост, се възприема основната хипотеза.<sup>2</sup>

#### 1.9.4. Регресионен анализ

Регресионният анализ представлява метод за изследване на връзки и зависимости. В теорията на статистиката се приема, че регресионният анализ се изгражда на базата на предварително формулирани хипотези за наличието на причинна връзка от корелационен тип. Зависимостта при регресионния анализ се описва условно чрез следното уравнение:

$$Y_i = f(X_i) + \varepsilon_i$$

където:

$f$  – представлява функция на връзка между следствието и факторите;

$Y_i$  – зависима променлива;

$X_i$  – независими променливи (фактори);

$\varepsilon_i$  – случаен компонент.

Класическият регресионен анализ изследва връзки между променливи на интервални скали, като преминава през следните етапи:

- формулиране на цел и задачи в конкретното изследване;
- събиране и групиране на статистически данни;
- определяне формата на зависимостта с графични и аналитични методи;
- определяне функцията на регресията и оценяване на нейните параметри;
- проверка на статистически хипотези за надеждността на регресионния модел и неговите параметри;

---

<sup>2</sup> Хаджиев, В. и др. Статистически и иконометричен софтуер. Издателство „Наука и икономика“, Варна, 2009. С. 70

- построяване на интервални оценки на параметрите на регресионния модел;
- икономическо тълкуване на резултатите от регресионния анализ.

В дисертационния труд максимално са спазени етапите при изграждане на регресионни модели, предвид факта, че статистическият и иконометричен софтуер извършва оценка единствено на параметрите и съпътстващите ги характеристики. Предложеният регресионен модел в дисертацията е многофакторен от линеен вид.

#### 1.9.5. Планиране и организация на представително извадково изследване чрез метода на взаимопроникващите извадки

Извадковите изследвания представляват система от научни знания, силно приложими при ситуации, в които липсва достатъчно време за провеждане на наблюдение на изчерпателна основа, липсват финансови и кадрови ресурси, липсва възможност за провеждане на изчерпателно изследване.

Акцент в дисертационния труд се придава на метода на взаимопроникващите извадки. Този метод се прилага в случаи, когато дадено изследване трябва да се проведе в няколко етапа (пациенти преди и след проведено лечение). За целта е целесъобразно излъчената извадка с обем ( $n$ ) от обща статистическа съвкупност с обем ( $N$ ) да се раздели на две или повече независими извадки, както е приложено и в настоящия дисертационен труд. По правило всяка от извадките трябва да бъде формирана при един и същ подбор на единиците, поставени в еднакви условия с цел да бъде спазено правилото за съпоставимост на данните. Получените две независими подизвадки се наричат взаимопроникващи и дават възможност да се получат отделни, независими оценки за признаци на изследваната съвкупност. По този начин може да бъде измерена ефективността от различни методи на лечение при сходни групи пациенти.



## VI. РЕЗУЛТАТИ

### А. ПЪРВА ГРУПА

#### 1. При постъпване – Визита 1

##### 1.1. Клинико-епидемиологични данни

Анализирани са резултатите от проспективно наблюдение върху 49 деца. Те са разделени по пол и възраст.

**Таблица 1.** Разпределение на пациентите спрямо възрастта

Ph1 възраст на пациента в  
месеци

N	общо	49
	липсващи	0
	означени	2,96
	средно	3,00
	вид	3
	Средно	1,241
	отклонение	
	диапазон	4
	минимално	1
	максимално	5

От представената таблица е налице по-голяма честота на деца с GER на възраст от 3 мес., като минималната възраст е 1 месец, а максималната – 5 месеца.

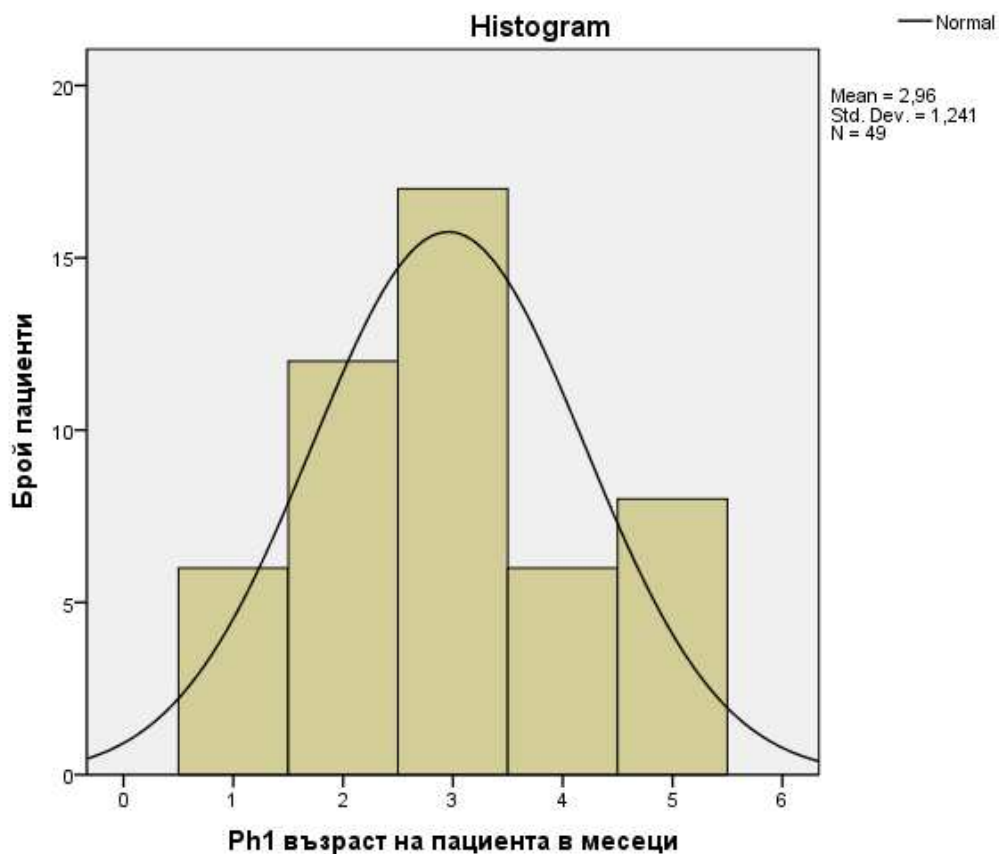
**Таблица 2.** Разпределение на пациентите по месеци

Ph1 възраст на пациента в месеци

	честота	процент	действител ни проценти	Кумулативе н процент

дейст	1	6	12,2	12,2	12,2
вигел	2	12	24,5	24,5	36,7
ни	3	17	34,7	34,7	71,4
	4	6	12,2	12,2	83,7
	5	8	16,3	16,3	100,0
Total		49	100,0	100,0	

На таблица 2 са илюстрирани броят пациенти по месеци при визита 1 – най-голям брой пациенти са в групата от 3 месеца.



**Хистограма 1.** Разпределение на пациентите по възраст според честотата

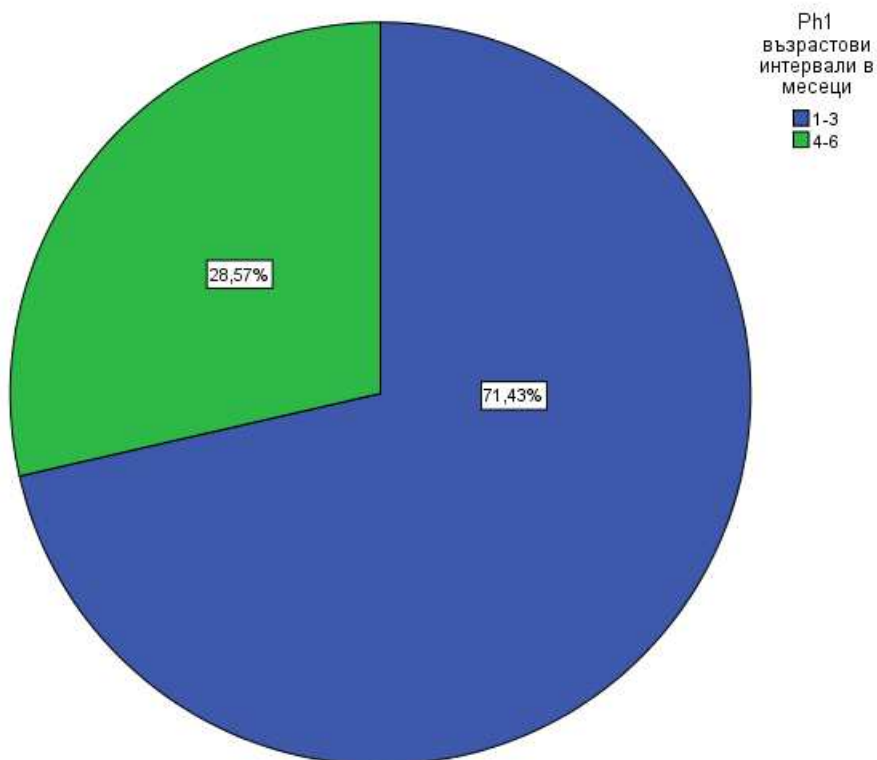
От хистограмата също се вижда, че най-голям брой пациенти са около 3 месеца, както и по-малките от 3 месеца. Това даде възможност за разделяне на пациентите по възрастови интервали 1 – 3 месеца и 4 – 6 месеца.

**Таблица 3.** Разпределението на пациентите по възрастови интервали

**Ph1 възрастови интервали в месеци**

	честота	процент	Действителни проценти	Кумулативн и проценти
действителни 1 – 3	35	71,4	71,4	71,4
4 – 6	14	28,6	28,6	100,0
Total	49	100,0	100,0	

Пациентите са разделени във възрастови интервали 1 – 3 месеца (71,43%) и 4 – 6 месеца (28,57%), илюстрирани на фигура 1 в процентно разпределение.



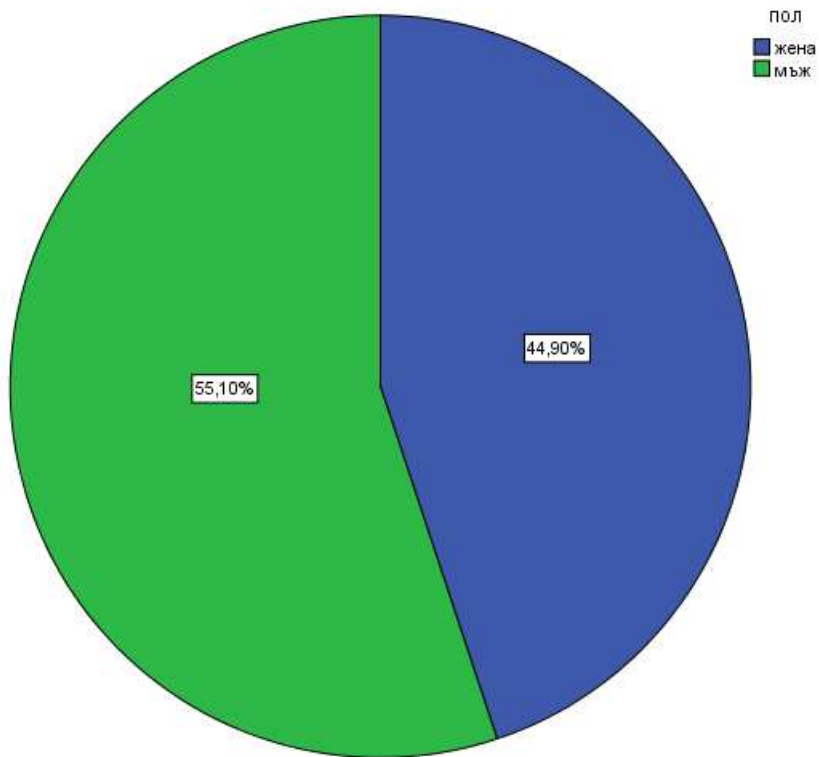
### Фигура 1. Честота на разпределение по възрастови интервали

По-високата честота на рефлукс в интервала 1 – 3 месеца се обяснява с физиологично появяващия се в тази възраст хиперацититет на стомашната лигавица, както и с по-голямата честота на хранения, патологичната релаксация на ДЕС, по-често повишеното интраабдоминално налягане. Наблюдаваната разлика между двата пола не достига достоверна статистическа зависимост.

Таблица 4. Разпределение на пациентите по пол

пол		честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
действителни	жена	22	44,9	44,9	44,9
	мъж	27	55,1	55,1	100,0
	всички	49	100,0	100,0	

По отношение разделението по пол с малко по-висока честота са момчетата –  $n = 49$ , (момчетата са 55,10%, момичетата – 44,90%), показани на фигура 2.



**Фигура 2.** Процентно разпределение на пациентите по пол

**Таблица 5.** Кростаблицы между пол и възрастови интервали

**пол \* Ph1 възрастови интервали в месеци**

Count

		Ph1 възрастови интервали в месеци		всички
		1 – 3	4 – 6	
ПОЛ	жена	14	8	22
	мъж	21	6	27
всички		35	14	49

От представената таблица се отчита почти еднакво разпределение по пол в двата възрастови интервала.

1.2. *Антропометрични показатели при постъпването – ръст и тегло*

**Таблица 6.** Разпределение на пациентите по ръст

Ph1 ръст в см

N	действителни	49
	липсващи	0
означени		60,20
средни		60,00
вид		57 <sup>a</sup>
Статистическо отклонение		4,765
минимален		51
максимален		70

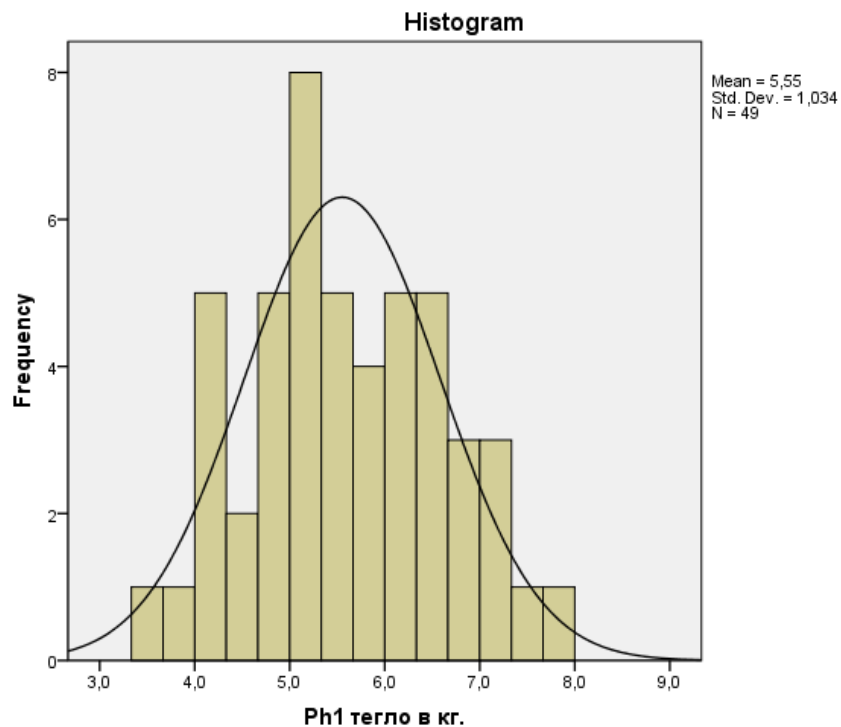
При анализа на резултатите от Таблица 6 ръстът, измерен на децата при постъпването на визита 1, е: средна стойност 60 см, като минималната стойност е 51 см, а максималната – 71 см, която съответства на резултатите за тегло за съответните наблюдавани възрасти.

**Таблица 7.** Разпределение на пациентите в зависимост от измереното тегло при постъпване

Ph1 тегло в кг

N	действителни	49
	липсващи	0
Mean		5,552
средни		5,400
вид		6,0
Статистическо		1,0338
отклонение		
минимално		3,5
максимално		7,7

При анализа на резултатите от таблица 7 измереното на пациентите тегло при постъпване – визита 1, е: средна стойност на теглото – 5,4 кг, като минималното тегло е 3,5 кг, а максималното – 7,7 кг. Тези стойности отговарят на измерванията за ръст във възрастовите интервали на наблюдаваните пациенти.



**Хистограма 2.** Хистограма, показваща разпределението на пациентите спрямо измереното тегло при постъпване

1.3. *Клинични симптоми*

**Таблица 8.** Езофагеални симптоми преди лечението с мляко

**Езофагеални симптоми**

				Процент от
		N	процент	случаи
0 <sup>a</sup>	Ph1 регургитации с повръщане	49	12,5%	100,0%
	Ph1 регургитации без повръщане	49	12,5%	100,0%
	Ph1 плач	47	12,0%	95,9%
	Ph1 хълцане	49	12,5%	100,0%
	Ph1 отказ от хранене	31	7,9%	63,3%
	Ph1 ненаддаване на тегло	25	6,4%	51,0%
	Ph1 руминация	47	12,0%	95,9%
	Ph1 повръщане	48	12,2%	98,0%
	Ph1 синдром на Sandifer	47	12,0%	95,9%
	<b>Total</b>	<b>392</b>	<b>100,0%</b>	<b>800,0%</b>

Във висок процент са хълцането, регургитациите, синдромът на Sandifer, руминация.



**Таблица 9.** Разпределение на екстраезофагеалните симптоми преди лечение

**Екстраезофагеални симптоми**

				Процент от случаи
		N	процент	
Екстраезофагеални симптоми <sup>a</sup>	Ph1 апнея с цианоза	25	13,4%	62,5%
	Ph1 хриптене	30	16,0%	75,0%
	Ph1 рефлукс-ларингит	22	11,8%	55,0%
	Ph1 рецидивиращи пневмонии	8	4,3%	20,0%
	Ph1 кашлични пристъпи	29	15,5%	72,5%
	Ph1 бронхообструкции	13	7,0%	32,5%
	Ph1 рефлукс-етмоидит	32	17,1%	80,0%
	Ph1 рефлукс-фарингит	23	12,3%	57,5%
	Ph1 рецидивиращи отити	5	2,7%	12,5%
	Total		187	100,0%

В най-висок процент от симптомите е етмоидитът, кашличните пристъпи, хриптене.

*1.4. Брой и вид дефекации*

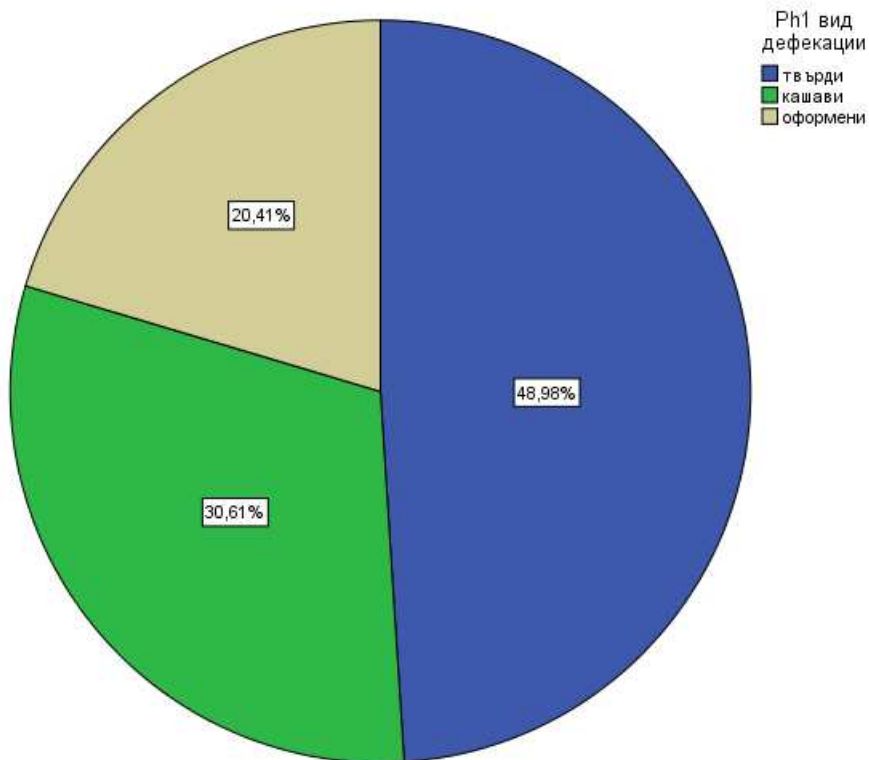
При наблюдаваните 49 пациенти с данни за рефлукс се наблюдават и други храносмилателни проблеми, а именно затруднена дефекация – под 3 пъти дневно твърди дефекации.

**Таблица 10.** Разпределение на пациентите според вида дефекации

**Ph1 вид дефекации**

	честота	процент	Действител ен процент	Кумулативе н процент
действителни твърди	24	49,0	49,0	49,0
кашави	15	30,6	30,6	79,6
оформени	10	20,4	20,4	100,0
Total	49	100,0	100,0	

От представената таблица са налице по-често патологични по вид дефекации – твърди, отколкото оформени.



**Фигура 3.** Разпределение на пациентите в проценти според вида дефекации

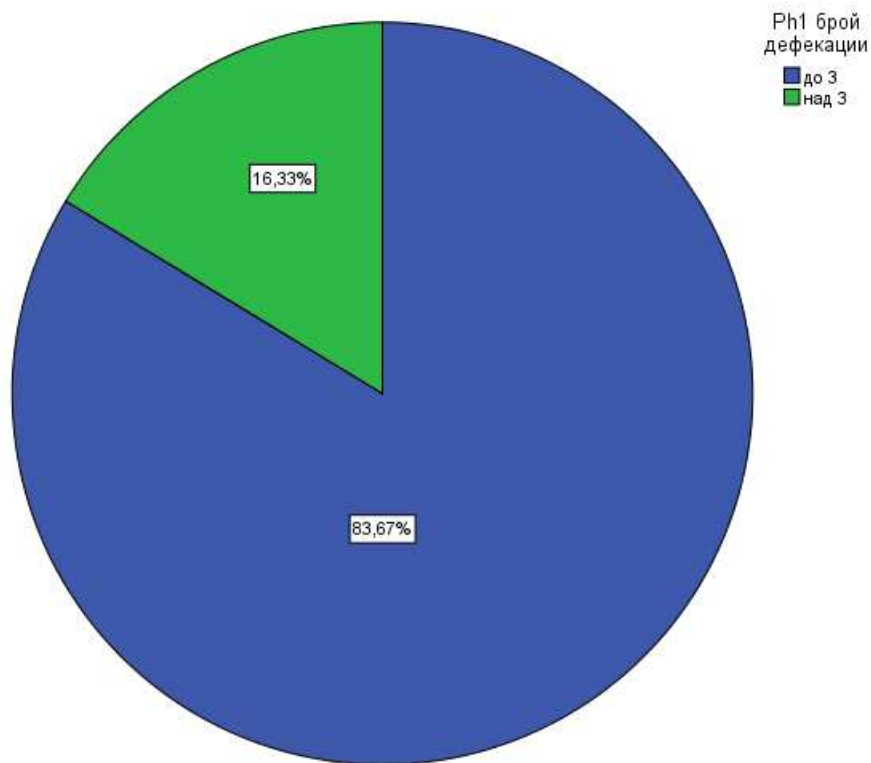
Твърди дефекации има при 48,98%, оформени – при 20,41%, кашави – при 30,61% .

**Таблица 11.** Разпределение на пациентите според брой дефекации

**Ph1 брой дефекации**

	честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
действителни до 3	41	83,7	83,7	83,7
над 3	8	16,3	16,3	100,0
ни Total	49	100,0	100,0	

От данните, представени в таблицата, по-често са налице до 3 дефекации при 41 пациенти спрямо 8 деца с дефекации над 3. Затруднената дефекация при кърмачетата води по-често до повишаване на интраабдоминалното налягане и увеличава възможността за поява на ГЕР.



**Фигура 4.** Процентно разпределение на пациентите според брой дефекации

Фигура 4 показва процентното разпределение на пациентите спрямо броя на дефекациите – до 3 такива са налице при 83,67% от наблюдаваните деца, а над 3 – само при 16,33%.

### *1.5. Резултати от проведената ММИ рН-метрия 1 при визита 1*

#### 1.5.1. Рефлукси спрямо позицията на тялото

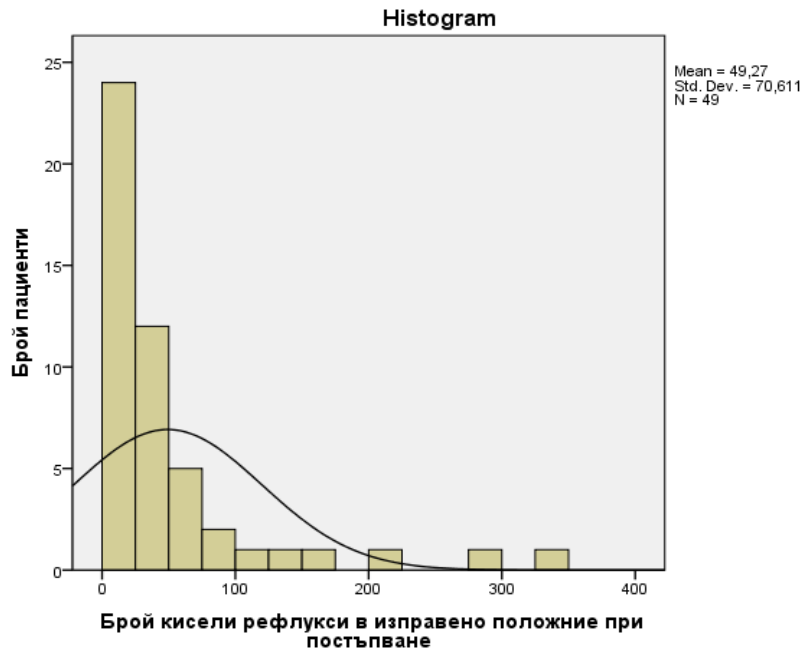
##### **А. Изправено положение**

а) брой кисели рефлукси

Таблица 12. Брой кисели рефлукси в изправено положение

Ph1 брой кисели рефлукси в  
изправено положение

N	действителни	49
	липсващи	0
Mean		49,27
средни		29,00
Mode		18
Статистическо		70,611
отклонение		
минимален		0
максимален		342



**Хистограма 3.** Брой кисели рефлукси в изправено положение

От данните в таблица 12 и хистограма 3 прави впечатление широкият диапазон на кисели рефлукси в тази позиция на тялото от 0 до 342, средно 29 рефлукса за 24 часа, като най-голям брой пациенти са около 30 – 40 рефлукса за 24 часа.

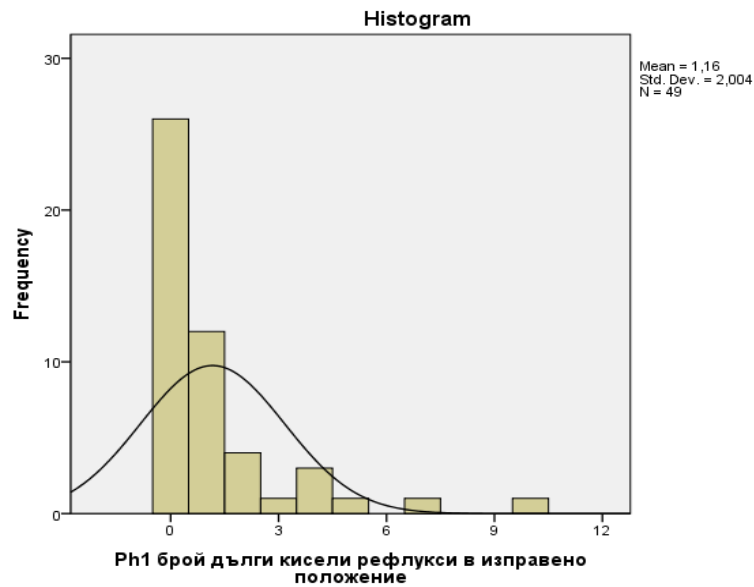
б) брой дълги кисели рефлукси в изправено положение

**Таблица 13.** Брой дълги кисели рефлукси в изправено положение

Ph1 брой дълги кисели рефлукси  
в изправено положение

N	действителни	49
	липсващи	0
Mean		1,16
средно		,00
Mode		0
Статистическо		2,004
отклонение		

минимален	0
максимален	10



**Хистограма 4.** Брой и честота на дълги кисели рефлукси в изправено положение

От анализа на данните, представени на таблица 13 и хистограма 4, ясно се вижда, че най-голяма честота на дълги кисели рефлукси при нашите пациенти е 0 до 1 – 2 рефлукса, като максималният брой дълги кисели рефлукси е 10.

### Б. Легнало положение

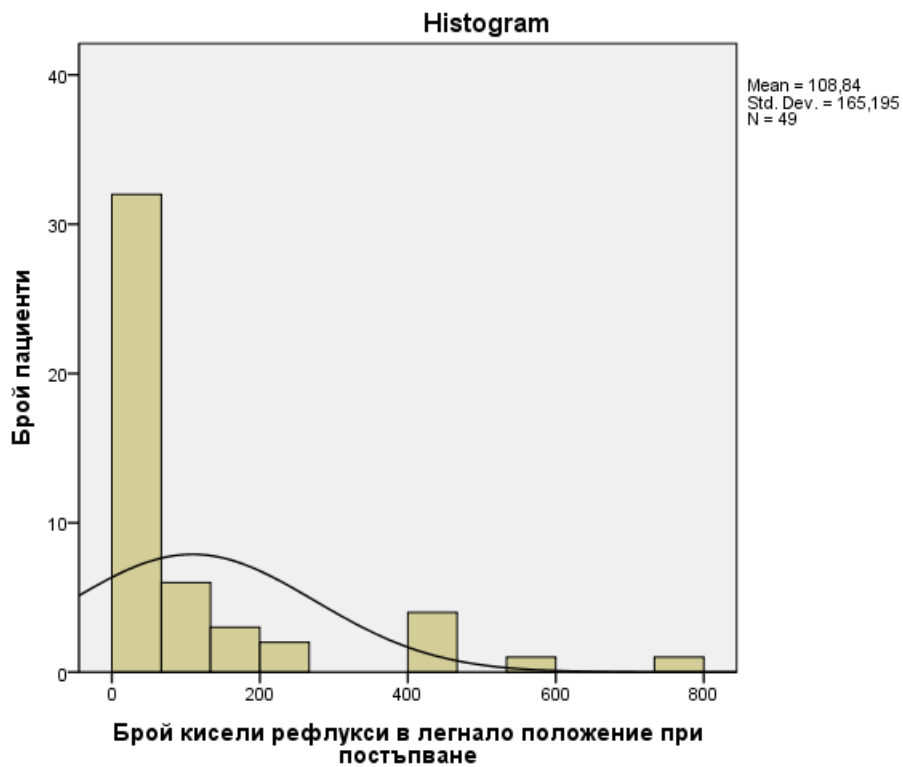
а) брой кисели рефлукси

**Таблица 14.** Брой кисели рефлукси в легнало положение

Ph1 брой кисели рефлукси в  
легнало положение

N	брой	49
	липсващи	0
Mean		108,84
средно		33,00
Mode		27

Статистическо отклонение	165,195
Минимален	0
максимален	761



**Хистограма 5.** Брой кисели рефлукси в легнало положение

От таблица 14 и хистограма 5 се вижда, че киселите рефлукси в легнало положение са средно 33, като максимално достигат до 761, като в най-голям процент от нашите пациенти са около 50 рефлукса за 24 часа. Това е значително по-голям брой рефлукси спрямо рефлукси в изправено положение. Причината за това е предимно легналото положение на тялото при кърмачета като продължително за 24 часа.

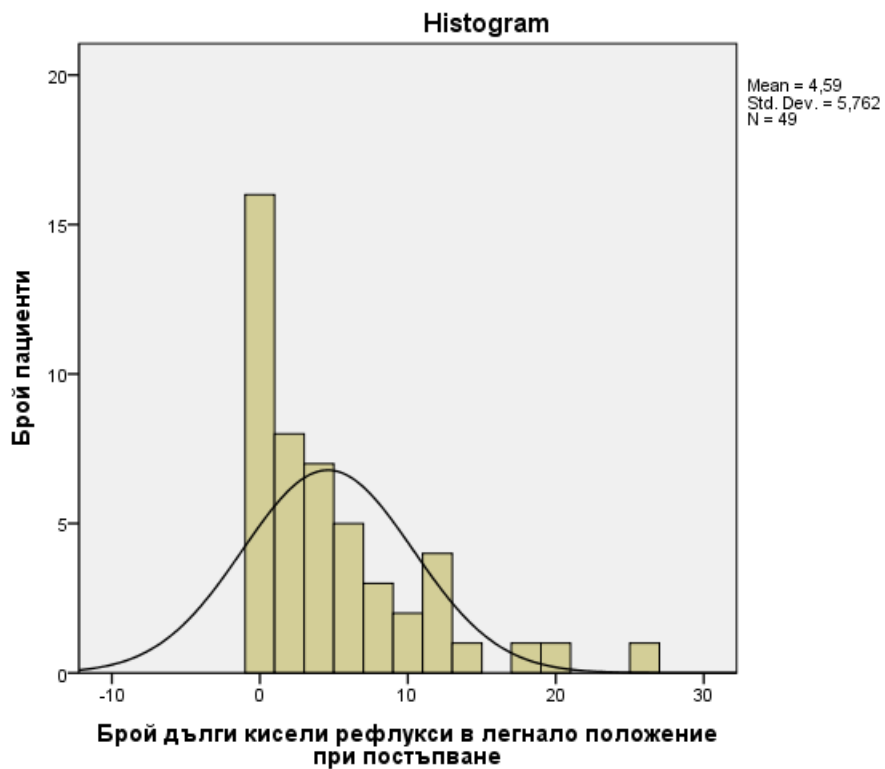
б) брой дълги кисели рефлукси в легнало положение

**Таблица 15.** Брой дълги кисели рефлукси в легнало положение



Ph1 брой дълги кисели  
рефлукси в легнало положение

N	брой	49
	липсващи	0
Mean		4,59
средно		3,00
Mode		0
Статистическо отклонение		5,762
Минимален		0
максимален		25



**Хистограма 6.** Брой и процентно разпределение на дългите кисели рефлукси в  
легнало положение

От данните, представени в таблица 15, както и на хистограмата са представени броят на дългите кисели рефлукси в легнало положение – средно те са около 3 за 24 часа, като максимално достигат до 25. В най-голям процент дългите кисели рефлукси в легнало положение са около 1 – 3 рефлукса.

## **В. Постпрандиални рефлукси**

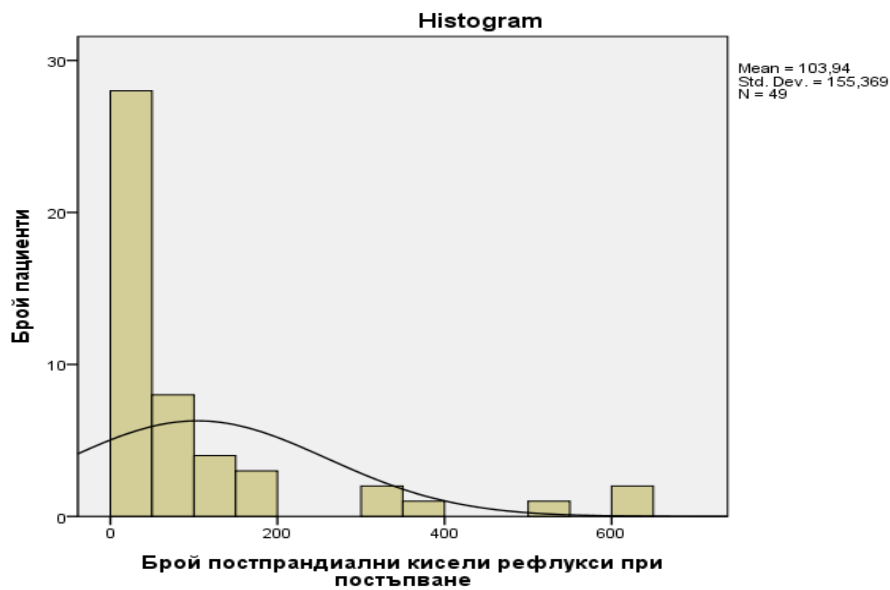
а) брой постпрандиални рефлукси

**Таблица 16.** Брой кисели постпрандиални рефлукси

Ph1 брой постпрандиални  
кисели рефлукси

N	брой	49
	липсващи	0
Mean		103,94
средно		42,00
Mode		25
Статистическо		155,369
отклонение		
минимален		0
максимален		648

**Хистограма 7.** Брой и честота на постпрандиални кисели рефлукси



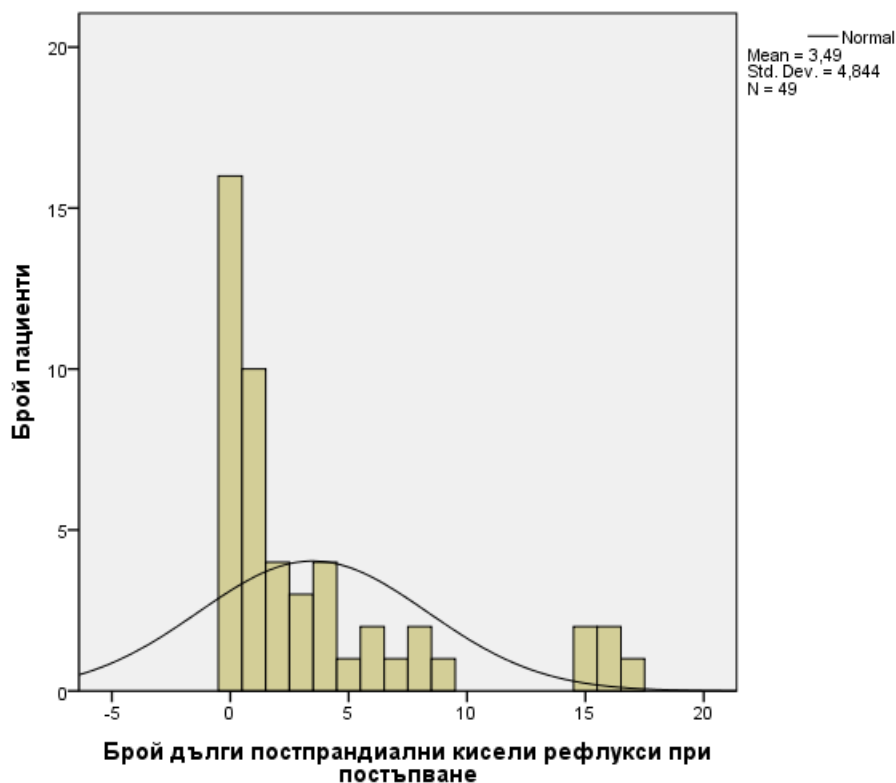
На таблица 16 и хистограма 7 са представени броят на постпрандиалните кисели рефлукси, които средно са 42, като максимално достигат до 648. Големият им брой се обяснява с по-големия брой хранения при кърмачетата. Най-големият процент от пациентите имат около 50 кисели проспрандиални рефлукса.

б) брой дълги кисели постпрандиални рефлукса

**Таблица 17.** Брой дълги кисели постпрандиални рефлукси

Ph1 брой дълги  
постпрандиални кисели  
рефлукси

N	брой	49
	липсващи	0
Mean		3,49
средно		1,00
Mode		0
Статистическо		4,844
отклонение		
минимален		0
максимален		17



**Хистограма 8.** Брой и честота на дълги кисели постпрандиални рефлукси

На таблица 17, както и на хистограмата са представени среден брой дълги кисели постпрандиални рефлукса – около 1, като максимално са 17, най-често при нашите пациенти са около 0 – 1 рефлукса за 24 часа. Като дълги рефлукси се определят повече от 5 мин. продължителност.

### 1.5.3. VOIX OSNOA SCORE

Редица проучвания сравняват различни резултати, получени от МИИ 24-часовото измерване на рН-метрията. Ретроспективно проучване в продължение на 5 години, включващо 234 деца (на възраст 1 месец и 18 години) в Североизточна Румъния на деца с подозрение за ГЕРБ. Те са претърпели 24-часов езофагеална рН-метрия и получените резултати са сравнени по различни скорове – Voix-Ochoa, DeMeester, Johnson-DeMeester. От общо 234 деца 172 (73,50%) са имали положителен резултат от Voix-Ochoa и 62 (26,50%) са имали нормален резултат от Voix-Ochoa (< 11,99). Въз основа на

оценката на DeMeester 149 деца (63,68%) са положителни и 85 (36,32%) са отрицателни. Корелацията на резултата на DeMeester с оценката на Voix-Ochoa е много висока ( $r = 0.978$ ,  $P < 0.01$ , 95% доверителен интервал). Отчитайки резултата Johnson-DeMeester, 120 случая (51,28%) са имали ГЕРБ и 114 (48,72%) не. Съотношението между резултата от Johnson-DeMeester и резултата от Voix-Ochoa все още е висок ( $r = 0,94$ ,  $P < 0,01$ , 95% доверителен интервал). Следователно резултатът от Voix-Ochoa е най-точният резултат, който трябва да се използва в педиатрията за диагностициране на ГЕРБ. Използването на различните резултати – Voix-Ochoa, DeMeester, Johnson-DeMeester – показва висока чувствителност и специфичност, но последните имат по-висок риск от фалшиво-отрицателни резултати.

Ето защо ние също използваме резултатите от Voix Ochoa score в нашето проучване.

**Таблица 18.** Сравнение на резултатите от Voix Ochoa score спрямо възрастовите интервали при постъпване

**Ph1 VOIX OCHOA SCORE \* Ph1 възрастови интервали в месеци**

**Кростаблица**

Count

		Ph1 възрастови интервали в месеци		Total
		1 – 3	4 – 6	
Ph1 VOIX OCHOA SCORE	над норма	27	13	40
	под норма	8	1	9
Total		35	14	49

От таблица 18 ясно личи, че патологичен скор е налице при 40 пациенти, а само при 9 е в границите на нормата, като във възрастта 1 – 3 месеца патологичен скор е налице у 2 пъти повече пациенти.

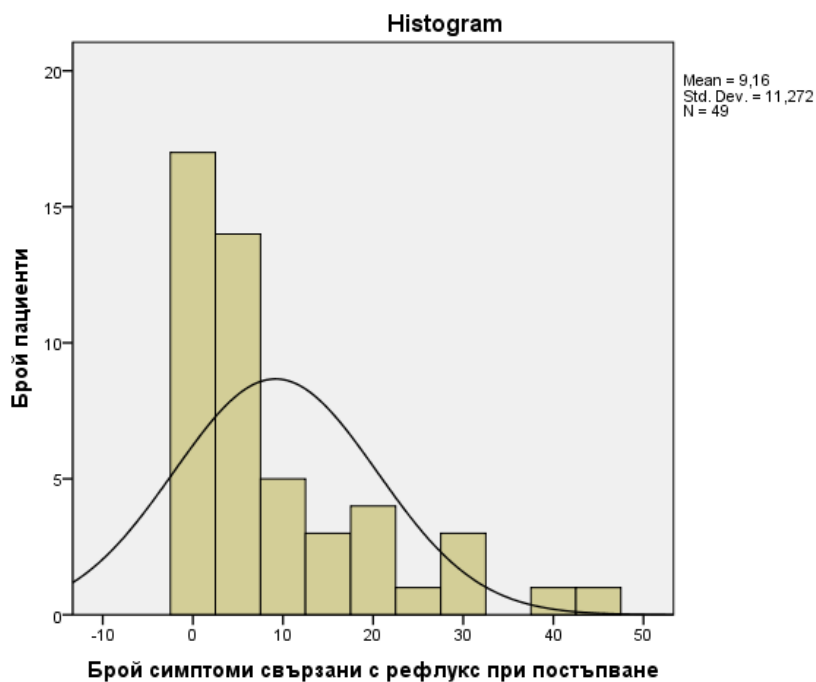
1.5.4. Симптоми, свързани с рефлукса

**Таблица 19.** Брой свързани симптоми с рефлукса при постъпване

Ph1 брой симптоми, свързани  
с рефлукс

N	брой	49
	липсващи	0
Mean		9,16
среден		4,00
Mode		0
Статистическо		11,272
отклонение		
минимален		0
максимален		46

От таблица 19 се вижда, че средният брой свързани с рефлукса симптоми е 4, като максимално той достига до 46. Родителят чрез натискане на бутон събития сам отчита симптомите, но софтуерът на апарата сортира тези симптоми на свързани и несвързани с рефлукса. Така отпада субективният фактор родител. Но пък голяма част от симптомите остават не регистрирани от майката и остават не класифицирани от системата като свързани или не.



**Хистограма 9.** Честота и брой на свързани с рефлукса симптоми

На хистограмата са представени броят на симптомите спрямо честотата им при пациентите. Най-голяма честота е при симптоми от 1 – 6 симптома.

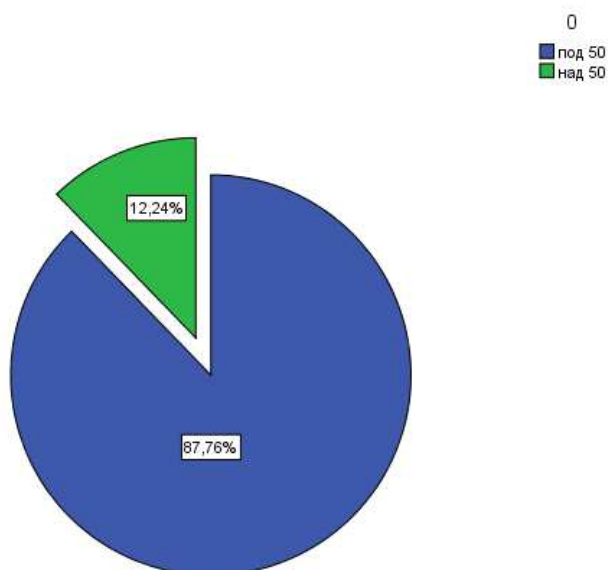
1.5.5. SI (измерен в %) представлява процентът симптоми свързани с ГЕР, отнесени към общото количество симптоми :  $SI > 50\%$  (по-голям брой епизоди на рефлукс), като определени  $> 70$  епизода за 24 часа при пациенти на възраст над една година и при по-големите деца и  $> 100$  епизода при деца, по-малки от една година.

**Таблица 20.** Разпределение на SI под 50 и над 50 спрямо изследваните от нас пациенти

### SI

	честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
видове под 50	43	87,8	87,8	87,8
над 50	6	12,2	12,2	100,0
Total	49	100,0	100,0	

От данните в таблицата е налице значително по-голям брой пациенти с нормален SI под 50%.



**Фигура 5.** Процентно разпределение на SI над и под 50% при пациентите

Значително по-висок процент (87,76%) при пациентите със SI под 50% спрямо пациентите с патологичен SI (12,24%).

**Таблица 21.** Разпределение на SI по възрастови интервали

**Ph1 възрастови интервали в месеци \* SI**

**Кростаблица**

			SI		Total
			под 50	над 50	
Ph1 възрастови интервали в месеци	1 – 3	Count	31	4	35
		% of Total	63,3%	8,2%	71,4%
	4 – 6	Count	12	2	14
		% of Total	24,5%	4,1%	28,6%
		Total			



Total	Count	43	6	49
	% of	87,8%	12,2%	100,0%
	Total			

Значително по-висок процент на патологичен SI при пациентите от 1 – 3 месеца спрямо тези на възраст 4 – 6 месеца.

**Таблица 22.** Разпределение по SI спрямо пола

**пол \* SI**  
**Кростаблица**

			SI		Total
			под 50	над 50	
пол	жена	Count	20	2	22
		% of	40,8%	4,1%	44,9%
		Total			
	мъж	Count	23	4	27
		% of	46,9%	8,2%	55,1%
		Total			
Total		Count	43	6	49
		% of	87,8%	12,2%	100,0%
		Total			

Патологичният SI над 50% е 2 пъти по-често при мъжкия пол.

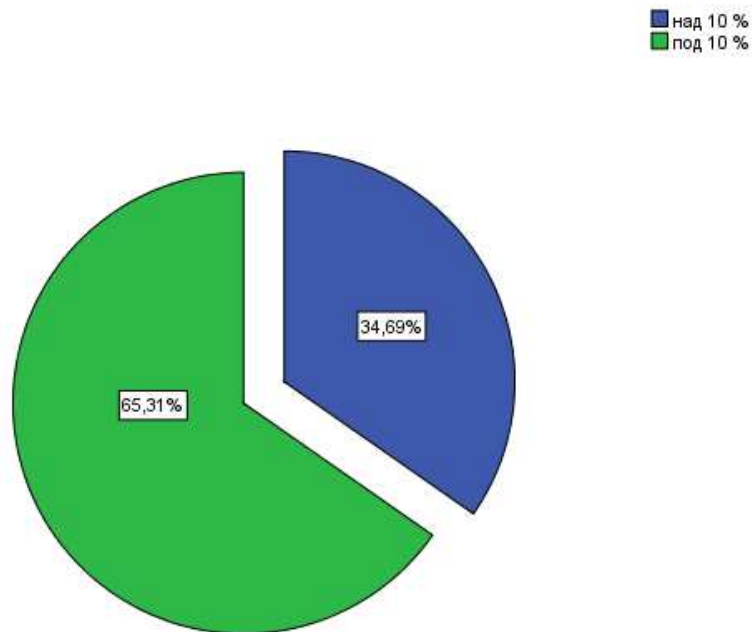
1.5.6. SSI (измерена в %) – този индекс е свързан с рефлуксните епизоди, отнесен към общото количество рефлукси. В изследванията с висок брой симптоми и/или неголям брой епизоди на рефлукс е отбелязана тенденция за високи SSI стойности. Стойности > 10% е общоприето като клинично значима стойност.

**Таблица 23.** Разпределение на SSI под и над 10% при изследваните пациенти

### SSI

		честота	процент	Действител ен процент	Кумулативе н процент
вид	над 10 %	17	34,7	34,7	34,7
	под 10 %	32	65,3	65,3	100,0
	Total	49	100,0	100,0	

Патологичен SSI над 10% е налице само при 17 пациенти при n = 49.



**Фигура 6.** Процентно разпределение на SSI над и под 10% при изследваните пациенти

От фигурата ясно личи, че по-висок процент са пациентите с нормален SSI, т.е. под 10% – в 65,31%, спрямо тези с патологичен – в 34,69%.

**Таблица 24.** Полово разпределение на SSI под и над 10%

пол \* SSI

Кростаблица

			SSI		Total
			над 10 %	под 10 %	
пол	жена	Count	8	14	22
		% of Total	16,3%	28,6%	44,9%
	мъж	Count	9	18	27
		% of Total	18,4%	36,7%	55,1%
Total		Count	17	32	49
		% of Total	34,7%	65,3%	100,0%

С превалиране на патологичния SSI над 10% по-често при момчета.

Таблица 25. Възрастово разпределение на SSI над и под 10%

Ph1 възрастови интервали в месеци \* SSI

Кростаблица

			SSI		Total
			над 10 %	под 10 %	
Ph1 възрастови интервали в месеци	1 – 3	Count	11	24	35
		% of Total	22,4%	49,0%	71,4%
	4 – 6	Count	6	8	14
		% of Total	12,2%	16,3%	28,6%
Total		Count	17	32	49
		% of Total	34,7%	65,3%	100,0%

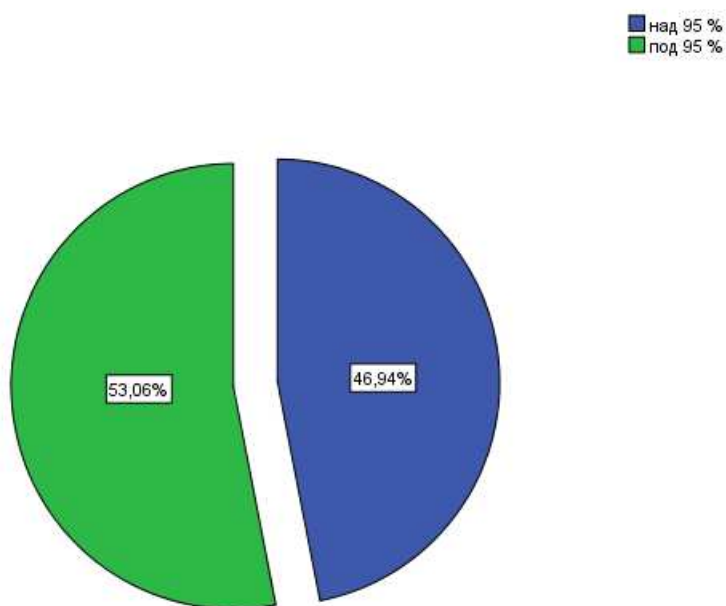
Прави впечатление по-високият процент на патологичен SSI над 10% във възрастта 1 – 3 месеца.

1.5.7. SAP За да се изчисли вероятността за връзка със симптомите, се използва SAP (измерван в %). Положителният индекс SAP (> 95%) се интерпретира като точна връзка между ГЕР регистрираните симптоми.

**Таблица 26.** Разпределение на SAP над и под 95%

		SAP			
		честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид	над 95 %	23	46,9	46,9	46,9
	под 95 %	26	53,1	53,1	100,0
	Total	49	100,0	100,0	

Данните в таблица сочат еднакво разделение на SAP по отношение на патологичен и в границите на нормата, което е представено и в проценти на следната фигура.



**Фигура 7.** Процентно разпределение на SAP над и под 95%

**Таблица 27.** Разпределение SAP според възрастовите интервали

**Ph1 възрастови интервали в месеци \* SAP Сравнителна таблица**

			SAP		Total
			над 95 %	под 95 %	
Ph1 възрастови интервали в месеци	1 – 3	Count	17	18	35
		% of Total	34,7%	36,7%	71,4%
	4 – 6	Count	6	8	14
		% of Total	12,2%	16,3%	28,6%
Total		Count	23	26	49

**Ph1 възрастни интервали в месеци \* SAP Сравнителна таблица**

			SAP		Total
			над 95 %	под 95 %	
Ph1 възрастни интервали в месеци	1 – 3	Count	17	18	35
		% of	34,7%	36,7%	71,4%
		Total			
	4 – 6	Count	6	8	14
		% of	12,2%	16,3%	28,6%
		Total			
Total		Count	23	26	49
		% of	46,9%	53,1%	100,0%
		Total			

Ясно се вижда три пъти по-високият процент на патологичен SAP при деца от 1 – 3 месеца. Освен това при пациентите от 4 – 6 месеца е налице еднакво процентно разпределение на патологичен и нормален SAP.

**Таблица 28.** Разпределение на SAP според пола

**пол \* SAP сравнителна таблица**

			SAP		Total
			над 95 %	под 95 %	
пол	жена	Count	9	13	22
		% of	18,4%	26,5%	44,9%
		Total			
	мъж	Count	14	13	27
		% of	28,6%	26,5%	55,1%
		Total			
Total		Count	23	26	49
		% of	46,9%	53,1%	100,0%
		Total			

От таблица се вижда, че нормален SAP е еднакво застъпен и при двата пола, но при патологичния превалира в мъжкия пол.

1.5.8. Рефлуксни епизоди – като патологични са определени над 70 епизода за 24 часа при пациенти на възраст над една година и при по-големите деца и над 100 епизода при деца, по-малки от една година.

**Таблица 29.** Разпределение на рефлуксните епизоди

**Statistics**

Ph1 всички рефлукси  
епизоди

N	брой	49
	липсващи	0
Mean		44,59
средна		43,00
Mode		0
Статистическо		33,980
отклонение		
минимални		0
максимални		148

От таблицата е налице средна стойност на рефлуксни епизоди 43, като максималните достигат до 148.

Рефлуксните епизоди са разгледани като кисели и некисели в следващите две таблици.

**Таблица 30.** Разпределение на кисели активни рефлуксни епизоди

Ph1 активни кисели  
рефлуксни епизоди

N	брой	49
	липсващи	0
Mean		15,22

средно	13,00
Mode	0
Статистическо отклонение	13,573
минимален	0
максимален	47

Средният им брой е 13, като максимално достигат до 47.

**Таблица 31.** Разпределение на некисели активни периоди

Ph1 активни некисели  
епизоди

N	брой	49
	липсващи	0
Mean		,04
средно		,00
Mode		0
Статистическо отклонение		,200
минимални		0
максимални		1

Значително по-малък брой некисели рефлуксни епизоди 0, максимално до 1.

**1.5.9 Корелационни модели при** постъпване (като 0 – липсва зависимост; 0 – 0,3 – слаба зависимост, 0,3 – 0,5 – умерена зависимост; 0,5 – 0,7 – значима зависимост; 0,7 – 0,8 – силна зависимост; 0,9 – 1 – много силна зависимост). Зависимата променлива Y – следствие, X – фактор. Прилага се при изследване на сила и посока на зависимостта, когато променливите са ординални. Неговото изчисляване се основава на т. нар. съгласувани и несъгласувани двойки. Съгласувани са честотите на клетките, при които се наблюдава еднаква степен на изразеност на признака (напр. слабо, слабо и силно).



Изчисленият Y коефициент показва права връзка и може да бъде приет за статистически надежен при Sig под 0,05.

**Таблица 32.** Корелационен анализ между брой дефекации и брой анализирани симптоми

		Ph1 брой дефекации	Ph1 брой анализирани симптоми
Ph1 брой дефекации	Pearson	1	,377**
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)		,008
	N	49	49
Ph1 брой анализирани симптоми	Pearson	,377**	1
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)	,008	
	N	49	49

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

От таблицата се вижда, че между броя дефекации и броя анализирани симптоми е налице умерена зависимост в права връзка, при малък риск от грешка Sig. под 0,01.

**Таблица 33.** Корелационен анализ между брой симптоми, свързани с рефлукса, и брой кисели рефлукси

#### Correlations

		Ph1 брой симптоми, свързани с рефлукс	Ph1 брой кисели рефлукси
Ph1 брой симптоми, свързани с рефлукс	Pearson	1	,340*
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)		,017

	N	49	49
Ph1 брой кисели рефлукси	Pearson Correlation	,340*	1
	Sig. (2-tailed)	,017	
	N	49	49

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

От данните в таблицата е налице умерена зависимост в права посока между броя свързани с рефлукса симптоми и броя на киселите рефлукси, при Sig. под 0,05.

**Таблица 34.** Корелационен анализ между активни кисели рефлуксни епизоди и брой симптоми, свързани с рефлукса

		Ph1 активни кисели рефлуксни епизоди	Ph1 брой симптоми, свързани с рефлукс
Ph1 активни кисели рефлуксни епизоди	Pearson Correlation	1	,349*
	Sig. (2-tailed)		,014
	N	49	49
Ph1 брой симптоми, свързани с рефлукс	Pearson Correlation	,349*	1
	Sig. (2-tailed)	,014	
	N	49	49

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

На таблицата са представени данните, от които се вижда умерена зависимост в права връзка между активните кисели рефлуксни епизоди и брой симптоми, свързани с рефлукса, при Sig. под 0,05.

**Таблица 35.** Корелационен анализ между брой симптоми, свързани с рефлукса, и брой дълги кисели рефлукси

		Ph1 брой симптоми, свързани с рефлукс	Ph1 брой дълги кисели рефлукси
Ph1 брой симптоми, свързани с рефлукс	Pearson Correlation	1	,462**
	Sig. (2-tailed)		,001
	N	49	49
Ph1 брой дълги кисели рефлукси	Pearson Correlation	,462**	1
	Sig. (2-tailed)	,001	
	N	49	49

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

От таблицата са налице данни, показващи значителна зависимост в права посока между броя симптоми, свързани с рефлукса, и броя дълги кисели рефлукси при Sig. под 0,01.

**Таблица 36.** Корелационен анализ между индекс на чувствителност на симптомите и броя свързани с рефлукса симптоми

		Ph1 индекс на чувствителност на симптомите	Ph1 брой симптоми, свързани с рефлукс
Ph1 индекс на чувствителност на симптомите	Pearson Correlation	1	,458**
	Sig. (2-tailed)		,001
	N	49	49

Ph1 брой симптоми, свързани с рефлукс	Pearson Correlation	,458**	1
	Sig. (2-tailed)	,001	
	N	49	49

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Налице е значителна зависимост в права посока между индекс на чувствителност на симптомите и броя симптоми, свързани с рефлукса, при Sig. под 0,01.

**Таблица 37.** Корелационен анализ между % време кисели рефлукси в право положение и дългите кисели рефлукси в право положение

		Ph1 процент време кисели рефлукси в изправено положение	Ph1 най – дълъг кисел рефлукс в право положение
Ph1 процент време кисели рефлукси в изправено положение	Pearson Correlation	1	,704**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	49	49
Ph1 най-дълъг кисел рефлукс в право положение	Pearson Correlation	,704**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	49	49

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

От данните в таблицата е налице права силна зависимост между % време на кисели рефлукси в право положение и дългите кисели рефлукси в право положение при Sig. под 0,01.

**Таблица 38.** Корелационен анализ между броя бързи кисели рефлукси и всички рефлуксни епизоди

		Ph1 брой бързи кисели рефлукси	Ph1 всички рефлуксни епизоди
Ph1 брой бързи кисели рефлукси	Pearson Correlation	1	,918**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	49	49
Ph1 всички рефлуксни епизоди	Pearson Correlation	,918**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	49	49

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

От данните, представени в таблицата, е налице много силна зависимост в права посока между броя бързи кисели рефлукси и всички рефлуксни епизоди при Sig. под 0,01.

**Таблица 39.** Корелационен анализ между брой рефлуксни периоди и брой свързани с рефлукса симптоми

	Ph1 брой рефлуксни периоди	Ph1 брой симптоми, свързани с рефлукс

Ph1 брой рефлуксни периоди	Pearson	1	,497**
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	49	49
Ph1 брой симптоми, свързани с рефлукс	Pearson	,497**	1
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	49	49

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Налице е умерена зависимост в права посока между брой рефлуксни периода и брой симптоми, свързани с рефлукса, при Sig. под 0,01.

**Таблица 40.** Корелационен анализ между брой симптоми, свързани с рефлукса, и брой дълги кисели рефлукси

		Ph1 брой симптоми, свързани с рефлукс	Ph1 брой дълги рефлукси за ден
Ph1 брой симптоми, свързани с рефлукс	Pearson	1	,415**
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)		,003
	N	49	49
Ph1 брой дълги рефлукси за ден	Pearson	,415**	1
	Correlation		
	Sig. (2-tailed)	,003	
	N	49	49

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

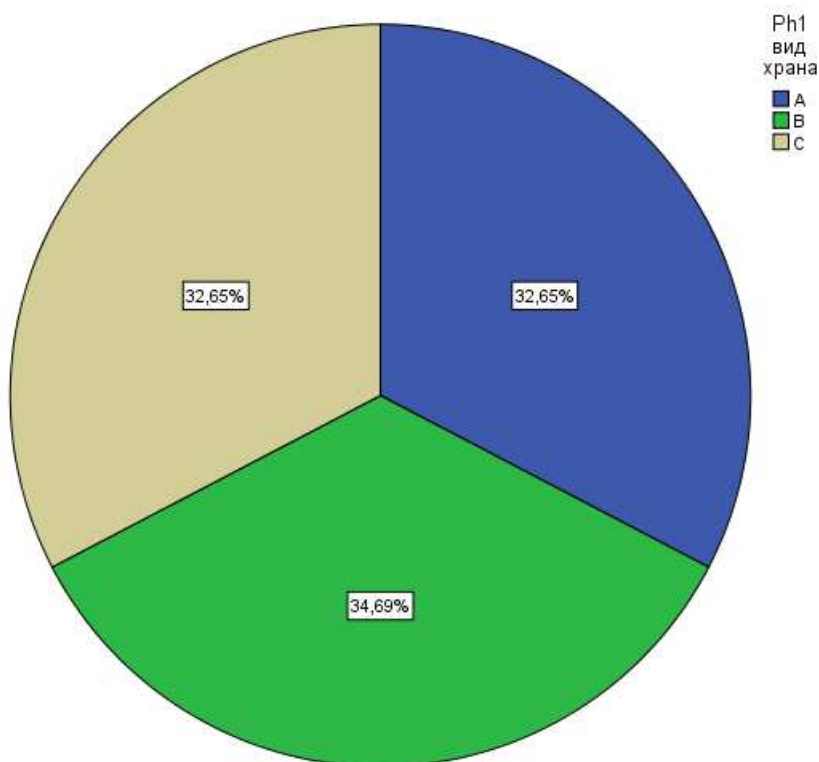
На таблицата са представени данни, от които е налице умерена зависимост в права посока между брой симптоми, свързани с рефлукса, и брой дълги рефлукси за 24 часа при Sig. под 0,01.

1.5.10. Проведено лечение с три групи млека-А,В и С. В трите групи млека е налице различно съдържание на сгъстител и различен начин на приготвяне на формулата със студена или гореща вода: формула А с 0,33 g/100 ml, Формула В с 0,45 g/100 mL) със студен разтворим СВГ галактоманан и формула С с 0.45 g/100 mLс горещ разтворим СВГ галактоманан.

**Таблица 41.** Разпределение на пациентите според вида храна А,В,С

**Ph1 вид храна**

	честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид А	16	32,7	32,7	32,7
В	17	34,7	34,7	67,3
С	16	32,7	32,7	100,0
Total	49	100,0	100,0	



**Фигура 8.** Процентно разпределение на пациентите според вида приемана храна

На таблицата и фигурата ясно са представени равномерното еднакво разпределение на пациентите в трите групи според вида храна.

**Таблица 42.** Разпределение на трите вида храна според възрастовите интервали

**Ph1 вид храна \* Ph1 възрастови интервали в месеци**

**Кростаблица**

Count

		Ph1 възрастови интервали в месеци		Total
		1 – 3	4 – 6	
Ph1 вид храна	A	12	4	16
	B	10	7	17
	C	13	3	16
Total		35	14	49



От таблицата ясно се вижда еднаквото разпределение и според възрастовите интервали на трите вида храна.

## 2. Визита 4 след 21 дни лечение с млека А, В, С

2.1. Епидемиологични данни след лечението – налице е промяна в броя на пациентите по възрастови интервали, т.к. те са пораснали с един месец.

**Таблица 43.** Разпределение по възраст

Ph2 възраст на пациента в  
месеци

N	брой	49
	липсващи	0
Mean		3,96
средна		4,00
Mode		4
Статистическо		1,241
отклонение		
минимална		2
максимална		6

Средната възраст е 4 месеца, минималната – 2 месеца, максималната – 6 месеца.

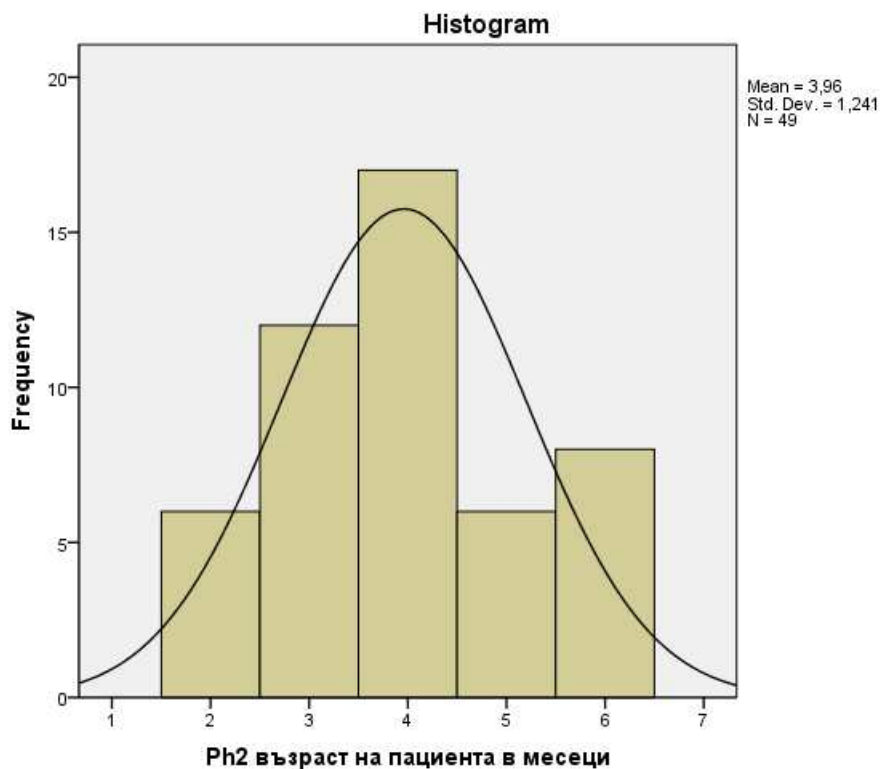
**Таблица 44.** Разпределение по месеци

Ph2 възраст на пациента в месеци

	честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид 2	6	12,2	12,2	12,2
3	12	24,5	24,5	36,7
4	17	34,7	34,7	71,4

5	6	12,2	12,2	83,7
6	8	16,3	16,3	100,0
Total	49	100,0	100,0	

Най-голям брой пациенти са на 3 – 4-месечна възраст.



**Хистограма 10.** Процентно разпределение на пациентите спрямо възрастта

Най-голям процент пациенти са във възрастта 4 месеца.

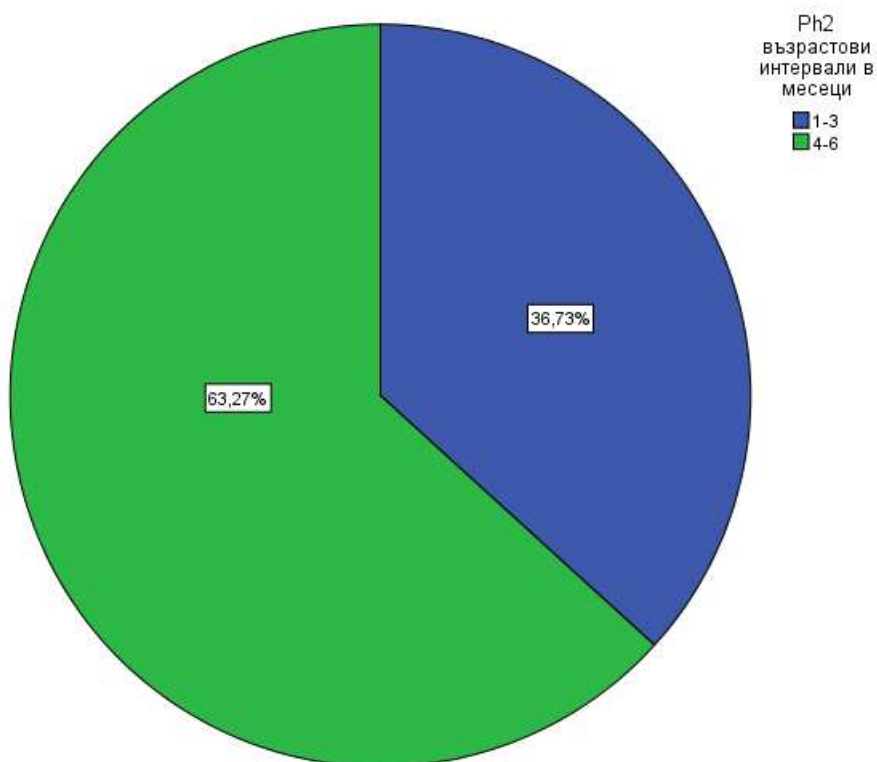
**Таблица 45.** Разпределение на пациентите спрямо възрастовите интервали

**Ph2 възрастови интервали в месеци**

	честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид 1 – 3	18	36,7	36,7	36,7

4 – 6	31	63,3	63,3	100,0
Total	49	100,0	100,0	

Т.к. пациентите, които сме наблюдавали, са пораснали с един месец, налице е по-голям брой във възраста 4 – 6 месеца.



**Фигура 9.** Процентно разпределение на пациентите във възрастови интервали

**Таблица 46.** Разпределение на пациентите по възрастови интервали спрямо пола

**пол \* Ph2 възрастови интервали в месеци**

**Кростаблица**

	Ph2 възрастови интервали в месеци		
	1 – 3	4 – 6	Total

пол	жена	9	13	22
	мъж	9	18	27
Total		18	31	49

Остават в еднакво разпределение почти поравно за мъжки и женски пол в двата възрастови интервала.

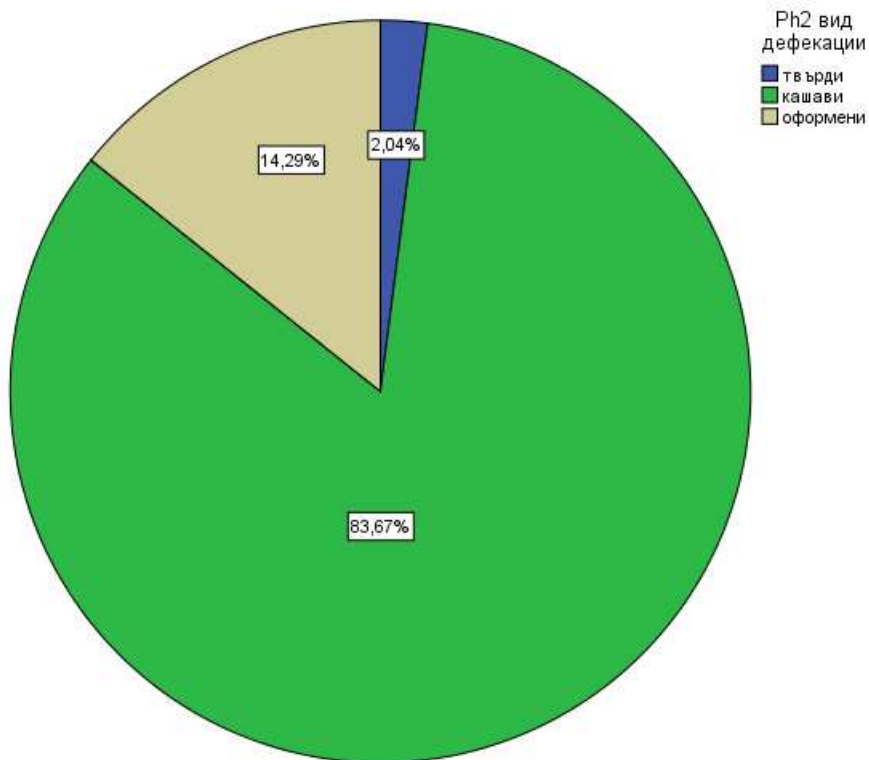
## 2.2. Според вид и брой дефекации след лечението

**Таблица 47.** Разпределението на пациентите според вида дефекации

### Ph2 вид дефекации

		честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид	твърди	1	2,0	2,0	2,0
	кашави	41	83,7	83,7	85,7
	оформени	7	14,3	14,3	100,0
Total		49	100,0	100,0	

Наблюдава се значителна промяна във вида на дефекациите след лечението с млека със сгъстители в посока нормализирането им, а именно кашава консистенция.



**Фигура 10.** Процентно разпределение на пациентите спрямо вида на дефекациите

**Таблица 48.** Разпределение на пациентите по възрастови интервали спрямо вида дефекации

**Ph2 вид дефекации \* Ph2 възрастови интервали в месеци**

**Кростаблица**

Count

		Ph2 възрастови интервали в месеци		Total
		1 – 3	4 – 6	
Ph2 вид дефекации	твърди	1	0	1
	кашави	16	25	41
	оформени	1	6	7
Total		18	31	49

Наблюдава се значително подобрение на вида на дефекациите и в двата възрастови интервала.

**Таблица 49.** Разпределение на пациентите спрямо броя на дефекациите след лечението

**Ph2 брой дефекации \* Ph2 възрастови интервали в месеци**  
**Кростаблица**

Count

		Ph2 възрастови интервали в месеци		Total
		1 – 3	4 – 6	
Ph2 брой	до 3	5	18	23
дефекации	над 3	13	13	26
Total		18	31	49

Значително подобрение и по показателя брой дефекации – увеличен над 3.

2.3. Антропометрични показатели – ръст и тегло. След проведено с млека със сгъстител е налице повишаване на теглото с около 1 кг и на ръста с 4 см.

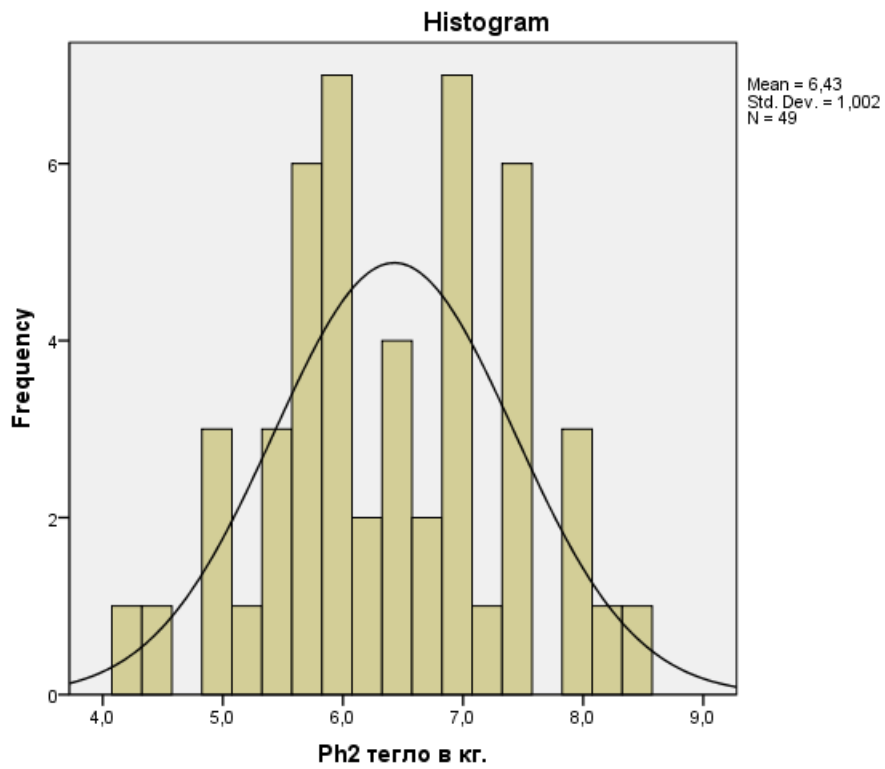
**Таблица 50.** Разпределение на пациентите спрямо теглото

Ph2 тегло в кг

N	брой	49
	липсващи	0
Mean		6,428
средно		6,400
Mode		6,0
Статистическо		1,0017
отклонение		
минимално		4,2

Ph2 тегло в кг

N	брой	49
	липсващи	0
Mean		6,428
средно		6,400
Mode		6,0
Статистическо отклонение		1,0017
минимално		4,2
максимално		8,5



**Хистограма 11.** Разпределение на пациентите в % спрямо теглото

От таблицата и хистограмата са налице данни, че пациентите не са стационарали тегло, нито са го загубили, а напротив, са качили тегло в рамките на нормата, не са го повишили повече от необходимото.

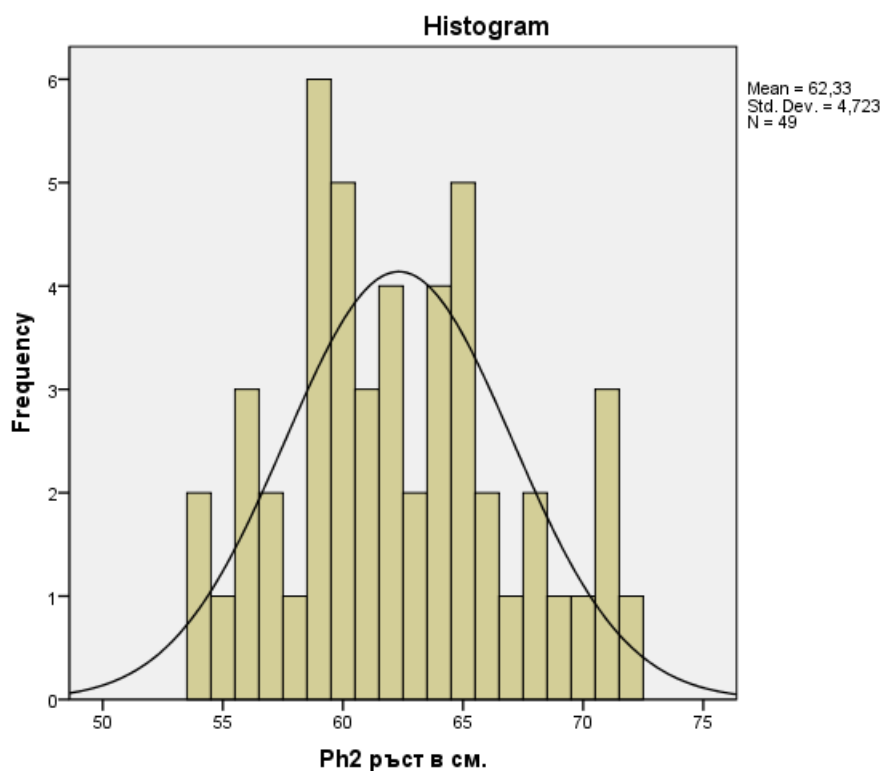
**Таблица 51.** Разпределение на пациентите спрямо ръста

**Statistics**

Ph2 ръст в см

N	брой	49
	липсващи	0
Mean		62,33
среден		62,00
Mode		59
Статистическо		4,723
отклонение		
минимален		54
максимален		72





**Хистограма 12.** Процентно разпределение на пациентите спрямо ръста

По отношение и на ръста пациентите са пораснали в рамките на нормата.

#### 2.4. Симптоми

**Таблица 52.** Разпределение на персистиращите езофагеални симптоми след лечението

#### Езофагеални симптоми след лечение

				Процент от случаи
		N	процент	
Езофагеални симптоми след лечение <sup>a</sup>	Rh2 регургитации с повръщане	31	23,1%	63,3%
	Rh2 регургитации без повръщане	49	36,6%	100,0%
	Rh2 плач	1	,7%	2,0%
	Rh2 хълцане	32	23,9%	65,3%
	Rh2 ненаддаване на телло	1	,7%	2,0%

	Ph2 руминация	14	10,4%	28,6%
	Ph2 повръщане	1	,7%	2,0%
	Ph2 синдром на Sandifer	5	3,7%	10,2%
Total		134	100,0%	273,5%

a. Dichotomy group tabulated at value 0.

В най-висок процент се задържат хълцането и регургитациите със и без повръщане. Значително е намалял процентът на синдрома на Sandifer след лечението.

**Таблица 53.** Разпределение на персистиращите екстраезофагеални симптоми след лечението

#### Екстраезофагеални симптоми след лечение

				Процент от
		N	процент	случаи
Екстраезофагеални симптоми след лечение <sup>a</sup>	Ph2 апнея с цианоза	3	6,8%	9,4%
	Ph2 хриптене	5	11,4%	15,6%
	Ph2 рефлукс-ларингит	4	9,1%	12,5%
	Ph2 кашлични пристъпи	3	6,8%	9,4%
	Ph2 рефлукс-етмоидит	20	45,5%	62,5%
	Ph2 рефлукс-фарингит	9	20,5%	28,1%
	Total	44	100,0%	137,5%

a. Dichotomy group tabulated at value 0.

В най-висок процент остава етмоидитът, значително са подобрени хриптенето и кашличните пристъпи.

**Таблица 54.** Задържащи се езофагеални симптоми след лечение с мляко А

**Езофагеални симптоми след лечение**

				Процент от случаи
		N	процент	
Езофагеални симптоми след лечение <sup>a</sup>	Ph2 регургитации с повръщане	9	22,0%	56,3%
	Ph2 регургитации без повръщане	16	39,0%	100,0%
	Ph2 плач	1	2,4%	6,3%
	Ph2 хълцане	10	24,4%	62,5%
	Ph2 руминация	5	12,2%	31,3%
Total		41	100,0%	256,3%

a. Dichotomy group tabulated at value 0.

Липсва синдром на Sandifer, в най-висок процент се задържа хълцането и регургитацията без повръщане

**Таблица 55.** Езофагеални симптоми след лечение с мляко В

**Езофагеални симптоми след лечение**

				Процент от случаи
		N	процент	
Езофагеални симптоми след лечение <sup>a</sup>	Ph2 регургитации с повръщане	10	20,8%	58,8%
	Ph2 регургитации без повръщане	17	35,4%	100,0%
	Ph2 хълцане	13	27,1%	76,5%
	Ph2 руминация	5	10,4%	29,4%
	Ph2 синдром на Сандифер	3	6,3%	17,6%
	Total		48	100,0%

a. Dichotomy group tabulated at value 0.

Налице е синдромът на Sandifer с висок процент регургитации без повръщане и хълцане.

**Таблица 56.** Езофагеални симптоми след лечение с мляко С

**Езофагеални симптоми след лечение**

				Процент от
		N	процент	случаи
Езофагеални симптоми след лечение <sup>a</sup>	Ph2 регургитации с повръщане	12	26,7%	75,0%
	Ph2 регургитации без повръщане	16	35,6%	100,0%
	Ph2 хълцане	9	20,0%	56,3%
	Ph2 ненаддаване на тегло	1	2,2%	6,3%
	Ph2 руминация	4	8,9%	25,0%
	Ph2 повръщане	1	2,2%	6,3%
	Ph2 синдром на Sandifer	2	4,4%	12,5%
	Total	45	100,0%	281,3%

a. Dichotomy group tabulated at value 0.

В най-висок процент са регургитациите без и със повръщане, както и хълцането, с наличен синдром на Sandifer.

**Таблица 57.** Екстраезофагеални симптоми след лечение с мляко А

**Екстраезофагеални симптоми след лечение**

		Responses		Процент от случаи
		N	процент	
Екстраезофагеални симптоми след лечение <sup>a</sup>	Ph2 апнея с цианоза	1	6,3%	9,1%
	Ph2 хриптене	3	18,8%	27,3%
	Ph2 рефлукс-ларингит	2	12,5%	18,2%
	Ph2 кашлични пристъпи	1	6,3%	9,1%
	Ph2 рефлукс-етмоидит	5	31,3%	45,5%
	Ph2 рефлукс-фарингит	4	25,0%	36,4%
Total		16	100,0%	145,5%

a. Dichotomy group tabulated at value 0.

Най-често се задържа симптомът синусит, като значително са намалели кашличните пристъпи и хриптенето.

**Таблица 58.** Екстраезофагеални симптоми след лечение с мляко В

**Екстраезофагеални симптоми след лечение**

		Responses		Процент от случаите
		N	процент	
Екстраезофагеални симптоми след лечение <sup>a</sup>	Ph2 апнея с цианоза	2	14,3%	20,0%
	Ph2 хриптене	1	7,1%	10,0%
	Ph2 кашлични пристъпи	1	7,1%	10,0%

	Ph2 рефлукс- етмоидит	7	50,0%	70,0%
	Ph2 рефлукс- фарингит	3	21,4%	30,0%
Total		14	100,0%	140,0%

a. Dichotomy group tabulated at value 0.

Значително повлияване на хриптенето и кашличните пристъпи, но незначително повлияване на етмоидита.

**Таблица 59.** Екстраезофагеални симптоми след лечение с мляко С

**Екстраезофагеални симптоми след лечение**

				Процент от случаи
		N	процент	
Екстраезофагеални симптоми след лечение <sup>a</sup>	Ph2 хриптене	1	7,1%	9,1%
	Ph2 рефлукс- ларингит	2	14,3%	18,2%
	Ph2 кашлични пристъпи	1	7,1%	9,1%
	Ph2 рефлукс- етмоидит	8	57,1%	72,7%
	Ph2 рефлукс- фарингит	2	14,3%	18,2%
Total		14	100,0%	127,3%

a. Dichotomy group tabulated at value 0.

Значително повлияване на хриптенето и кашличните пристъпи, но незначително повлияване на етмоидита.

В заключение мякко А значително по-добре повлиява езофагеалните симптоми в сравнение с мякко В и С. По отношение на екстраезофагеалните симптоми мякко В и С повлияват по-добре спрямо мякко А.

2.5. Orenstein score под 7 – възможен рефлукс; над 9 – вероятен рефлукс

**Таблица 60.** Разпределение на пациентите според скората след проведеното лечение

**Ph2 orenstein**

	честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид Под 7	35	71,4	71,4	71,4
Над 9	14	28,6	28,6	100,0
Total	49	100,0	100,0	

В проценти: 71,43% от пациентите имат скор под 7, а при 28,57% скорът се е задържал висок след лечението.

**Таблица 61.** Сравнение на пациенти по възрастови интервали и скор под 7 и над 9

**Ph2 orenstein \* Ph2 възрастови интервали в месеци**

**Кростаблица**

Count

	Ph2 възрастови интервали в месеци		Total
	1 – 3	4 – 6	
Ph2 orenstein Под 7	12	23	35
Над 9	6	8	14
Total	18	31	49

Значително повлияване на стойностите на скората след проведеното лечение, като във възрастовата група от 4 – 6 месеца подобрените пациенти са значително повече. Това се обяснява с вече започналото захранване и по-малкия брой млечни хранения.

## 2.6. Voix Ochoa score

**Таблица 62.** Разпределение на пациентите спрямо промяната на скората под и над нормата

### Ph2 VOIX OCHOA SCORE

		честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид	над норма	37	75,5	75,5	75,5
	под норма	12	24,5	24,5	100,0
	Total	49	100,0	100,0	

Незначителната промяна на скората в резултат на лечението се обяснява с това, че съгъстителите на мляко слабо повлияват киселите рефлукси, основно намаляват броя на постпрандиалните и дългите рефлукси.

**Таблица 63.** Сравнение на скората спрямо възрастовите интервали

### Ph2 VOIX OCHOA SCORE \* Ph2 възрастови интервали в месеци

#### Кростаблица

		Ph2 възрастови интервали в месеци		Total
		1 – 3	4 – 6	
Ph2 VOIX OCHOA SCORE	над норма	14	23	37
	под норма	4	8	12
Total		18	31	49



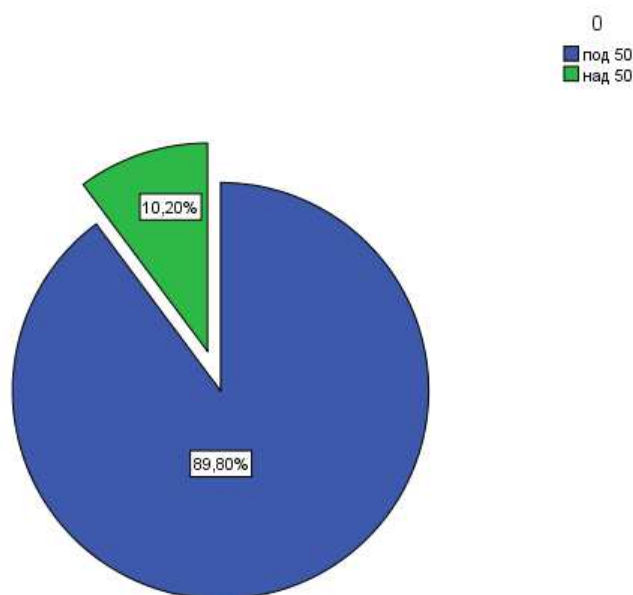
Спрямо възрастовите интервали малко по-голям брой са повлиялите се във възрастта 4 – 6 месеца, поради преминаване към хранене с по-консистентна храна.

## 2.7. SI

**Таблица 64.** Разпределение на SI над 50% и под 50%

		SI			
		честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид	под 50	44	89,8	89,8	89,8
	над 50	5	10,2	10,2	100,0
	Total	49	100,0	100,0	

От таблицата са налице данни за значително намаляване на SI след лечението със сгъстено мляко.



**Фигура 11.** Процентно разпределение на пациентите спрямо SI над и под 50%

**Таблица 65.** Разпределение на SI по възрастови интервали

**Ph2 възрастови интервали в месеци \* SI**

**Кростаблица**

			SI		Total
			под 50	над 50	
Ph2 възрастови интервали в месеци	1 – 3	Count	18	0	18
		% of Total	36,7%	,0%	36,7%
	4 – 6	Count	26	5	31
		% of Total	53,1%	10,2%	63,3%
Total	Count	44	5	49	
	% of Total	89,8%	10,2%	100,0%	

Спрямо възрастовите интервали се наблюдава значително повлияване на млеката със състител върху стойностите на SI.

**Таблица 66.** Разпределение на SI спрямо пола

**пол \* SI**

**Кростаблица**

			0		Total
			под 50	над 50	
пол	жена	Count	20	2	22
		% of	40,8%	4,1%	44,9%
		Total			
	мъж	Count	24	3	27
		% of	49,0%	6,1%	55,1%
		Total			
Total	Count	44	5	49	
	% of	89,8%	10,2%	100,0%	
	Total				

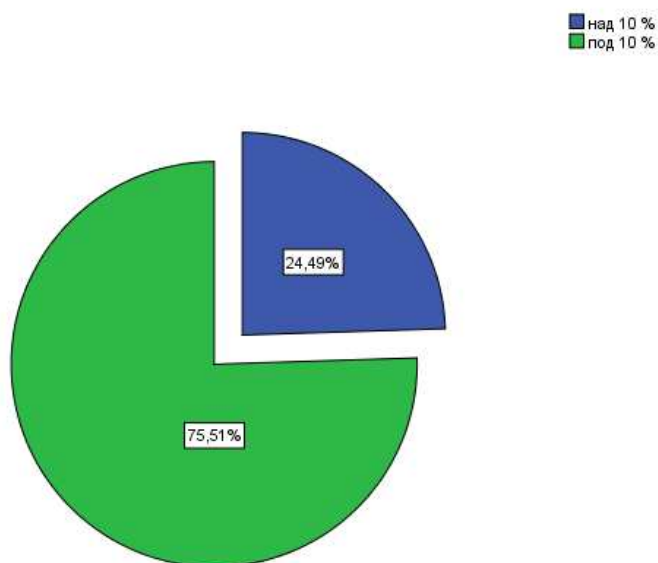
В еднакъв процент е повлиян SI и при двата пола.

## 2.8. SSI

**Таблица 67.** Разпределение на стойностите на SSI след лечението

		SSI			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	над 10 %	12	24,5	24,5	24,5
	под 10 %	37	75,5	75,5	100,0
	Total	49	100,0	100,0	

Наличие на значително повлияване на SSI след лечението със съгъстени млека.



**Фигура 12.** Процентно разпределение на SSI под 10% и над 10%

Подобрението е в 75,51% от пациентите – със SSI под 10%.

**Таблица 68.** Разпределение на стойностите на SSI според възрастовите интервали

**Ph2 възрастови интервали в месеци \* SSI**

**Кростаблица**

			SSI		Total
			над 10 %	под 10 %	
Ph2 възрастови интервали в месеци	1 – 3	Count	6	12	18
		% of Total	12,2%	24,5%	36,7%
	4 – 6	Count	6	25	31
		% of Total	12,2%	51,0%	63,3%
Total		Count	12	37	49
		% of Total	24,5%	75,5%	100,0%

Значително по-висок процент на SSI под 105 е във възрастовата група 4 – 6 мес.

**Таблица 69.** Разпределение на стойностите на SSI според пола

**пол \* SSI**

**Кростаблица**

			SSI		Total
			над 10 %	под 10 %	
ПОЛ	жена	Count	9	13	22
		% of Total	18,4%	26,5%	44,9%
	мъж	Count	3	24	27
		% of Total	6,1%	49,0%	55,1%
Total		Count	12	37	49
		% of Total	24,5%	75,5%	100,0%
		Total			

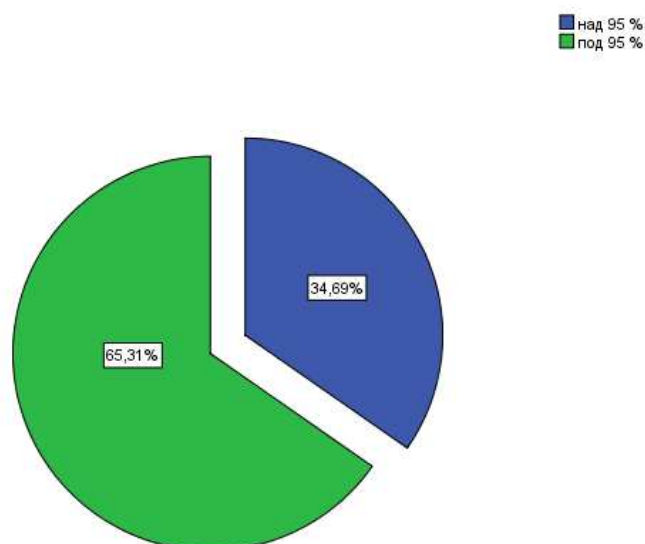
Два пъти по-добре са се повлияли от лечението пациентите от мъжки пол.

## 2.9. SAP

**Таблица 70.** Разпределение на стойности на SAP над и под 95%

		SAP		Действител	Кумулативе
		честота	процент	ен процент	н процент
вид	над 95 %	17	34,7	34,7	34,7
	под 95 %	32	65,3	65,3	100,0
	Total	49	100,0	100,0	

Значително подобрение и по този показател от рН-метрията.



**Фигура 13.** Процентно разпределение на SAP под и над 95%

**Таблица 71.** Разпределение на стойностите на SAP по пол

**пол \* SAP**  
**Кростаблица**

			SAP		Total
			над 95 %	под 95 %	
пол	жена	Count	10	12	22
		% of Total	20,4%	24,5%	44,9%
	мъж	Count	7	20	27
		% of Total	14,3%	40,8%	55,1%
Total		Count	17	32	49
		% of Total	34,7%	65,3%	100,0%

Значително по-висок процент повлияване на SAP при момчетата.

**Таблица 72.** Разпределение на пациенти според стойности на SAP спрямо възрастовите интервали

**Ph2 възрастови интервали в месеци \* SAP**  
**Кростаблица**

				SAP		Total
				над 95 %	под 95 %	
Ph2 възрастови интервали в месеци	1 – 3	Count	7	11	18	
		% of Total	14,3%	22,4%	36,7%	
	4 – 6	Count	10	21	31	
		% of Total	20,4%	42,9%	63,3%	
Total		Count	17	32	49	

**Ph2 възрастни интервали в месеци \* SAP**

**Кростаблица**

			SAP		Total
			над 95 %	под 95 %	
Ph2 възрастни интервали в месеци	1 – 3	Count	7	11	18
		% of	14,3%	22,4%	36,7%
		Total			
	4 – 6	Count	10	21	31
		% of	20,4%	42,9%	63,3%
		Total			
Total		Count	17	32	49
		% of	34,7%	65,3%	100,0%
		Total			

Два пъти по-висок процент повлияване е налице при пациентите във възрастта 4 – 6 месеца.

3. Взаимопроникващи извадки при сравняване на показателите от рН-метрия 1 и рН-метрия 2 са представени в Приложение 3 и не показват статистически значими отклонения поради факта, че наблюдаваната от нас група е с малък брой пациенти (49) и времето на наблюдение е 21 дни.

**Б. ВТОРА ГРУПА**

**1. При постъпване – Визита 1**

*1.1. Клинико-епидемиологични данни*

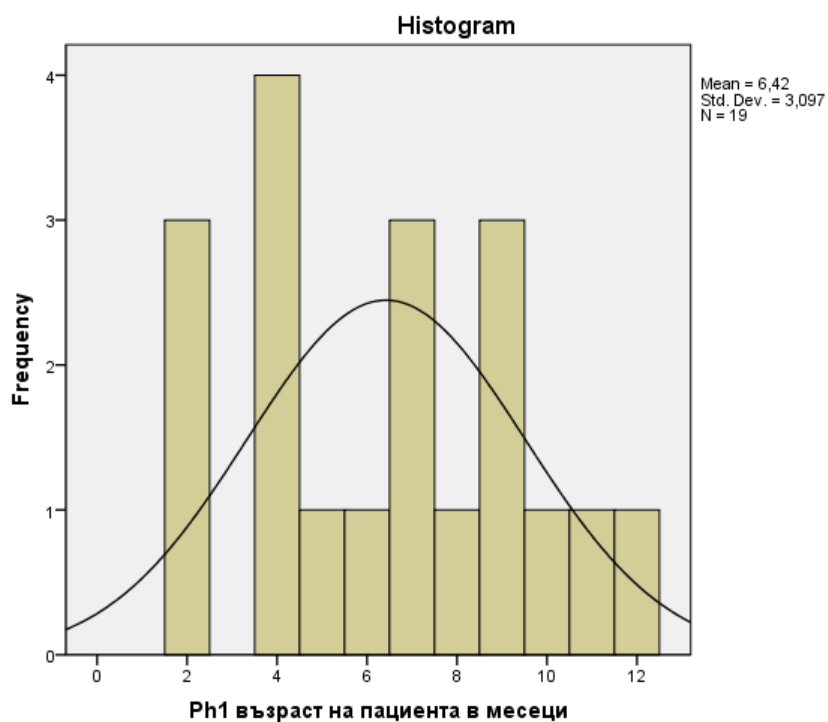
Анализирани са резултатите от проспективно наблюдение върху 19 деца. Те са разделени по пол и възраст.

**Таблица 73.** Разделение на пациентите по възраст

Ph1 възраст на пациента в  
месеци

N	брой	19
	липсващи	0
Mean		6,42
средна		7,00
Mode		4
Ст. отклонение		3,097
минимална		2
максимална		12

В тази група попадат пациенти в по-широки възрасти от минимално 2 месеца и максимално 12 месеца, като средната им възраст е 7 месеца.



**Хистограма 13.** Процентно разпределение на пациентите спрямо възрастта в месеци



Най-голям процент пациенти са около 4-месечна възраст.

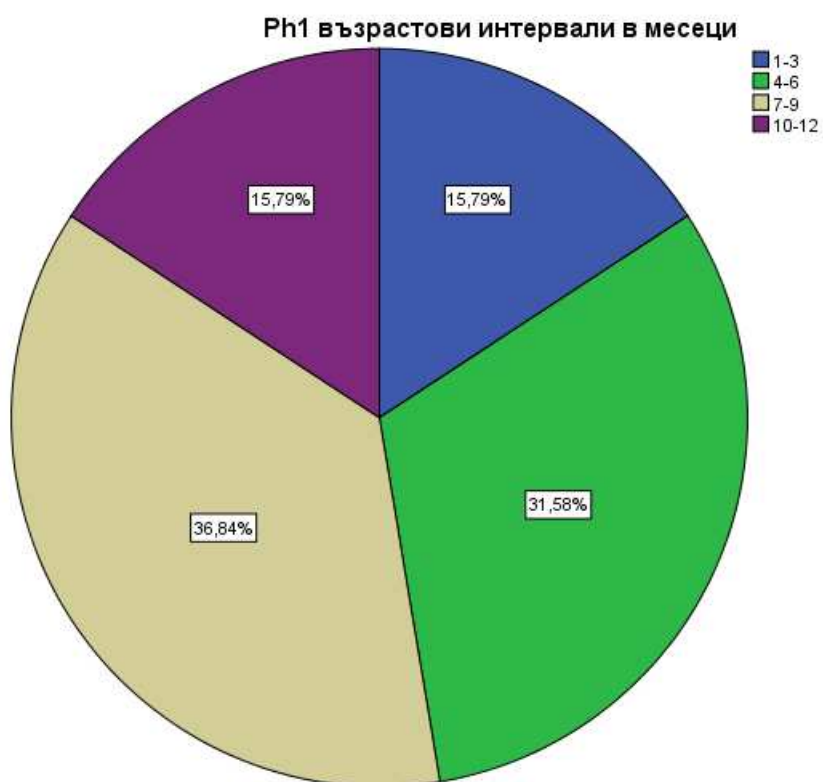
Пациентите са разделени в по-голям брой възрастови интервали

**Таблица 74.** Разделение на пациентите по възрастови интервали

**Rh1 възрастови интервали в месеци**

	честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид 1 – 3	3	15,8	15,8	15,8
4 – 6	6	31,6	31,6	47,4
7 – 9	7	36,8	36,8	84,2
10 –12	3	15,8	15,8	100,0
Total	19	100,0	100,0	

Най-голям брой пациенти са във възрастов интервал 7 – 9 месеца.



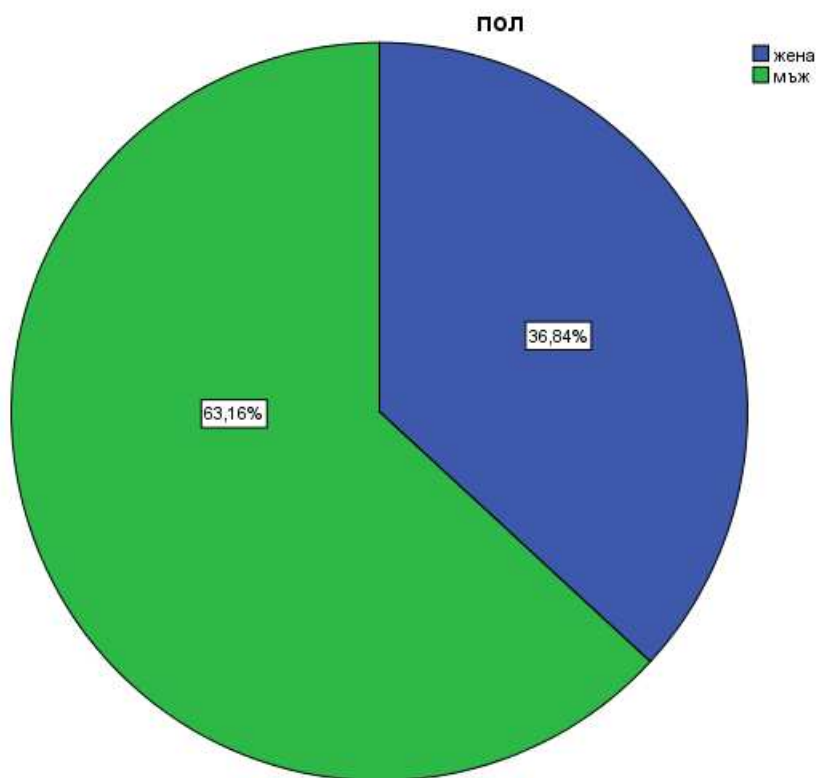
**Фигура 14.** Процентно разпределение на пациентите във възрастовите интервали

От фигурата става ясно, че интервалите от 4 – 6 месеца са почти колкото интервалите от 7 – 9 месеца и два пъти по-малко са малките пациенти на възраст 1 – 3 месеца и най-големите пациенти от 10 – 12 месеца.

**Таблица 75.** Разпределение на пациентите по пол

		пол		Действител	Кумулативе
		честота	процент	ен процент	н процент
вид	жена	7	36,8	36,8	36,8
	мъж	12	63,2	63,2	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

В тази група значително превалират пациентите от мъжки пол (63,16%) спрямо женския пол (36,84%).



**Фигура 15.** Процентно разпределение по пол

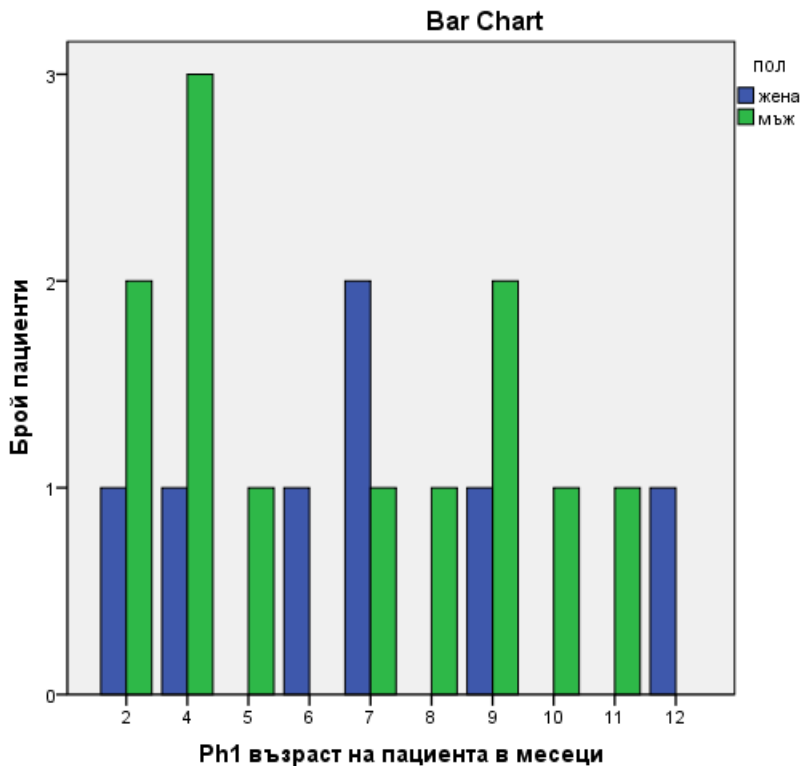
Таблица 76. Кростаблица между пол и възрастови интервали

**Ph1 възрастови интервали в месеци \* пол**

Count

		ПОЛ		Total
		жена	мъж	
Ph1 възрастови	1 – 3	1	2	3
интервали в месеци	4 – 6	2	4	6
	7 – 9	3	4	7
	10 – 12	1	2	3
Total		7	12	19

От данните в таблица са налице два пъти повече момчета във възрастта 4 – 6 месеца и 7 – 9 месеца.



Хистограма 14. Разпределение на пациентите по брой спрямо възрастта и пола

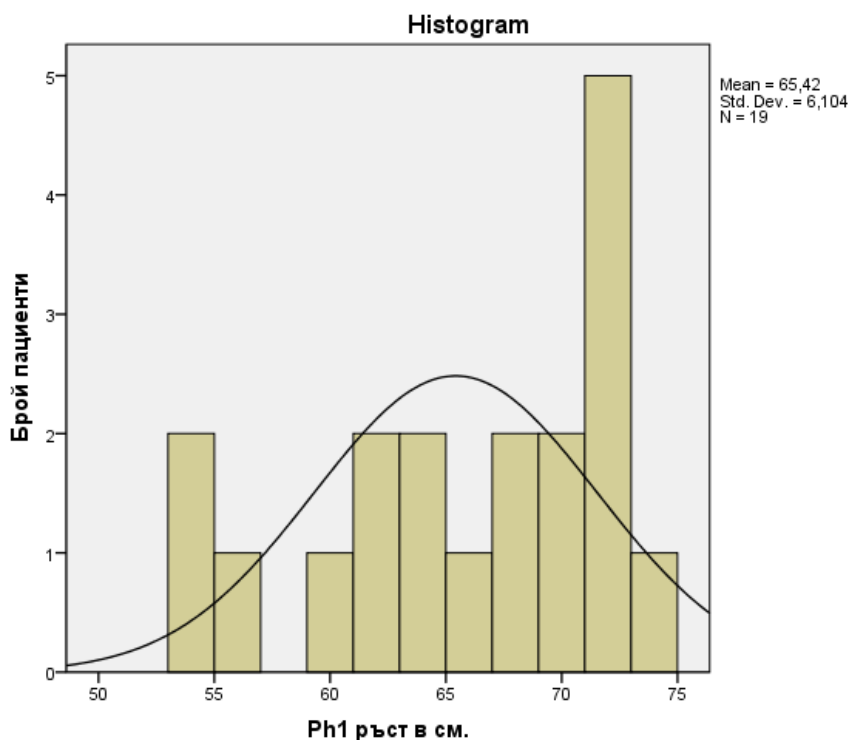
От хистограмата ясно личи по-големият брой момичета само във възрастта 7 месеца и превалирането на момчетата във възрастта 2, 4, 9 месеца. В останалите възрасти са по равен брой.

## 1.2. Антропометрични показатели-ръст и тегло

**Таблица 77.** Разпределение на пациентите спрямо ръста

Ph1 ръст в см

N	брой	19
	липсващи	0
Mean		65,42
среден		67,00
Mode		71
Ст. отклонение		6,104
минимален		54
максимален		73



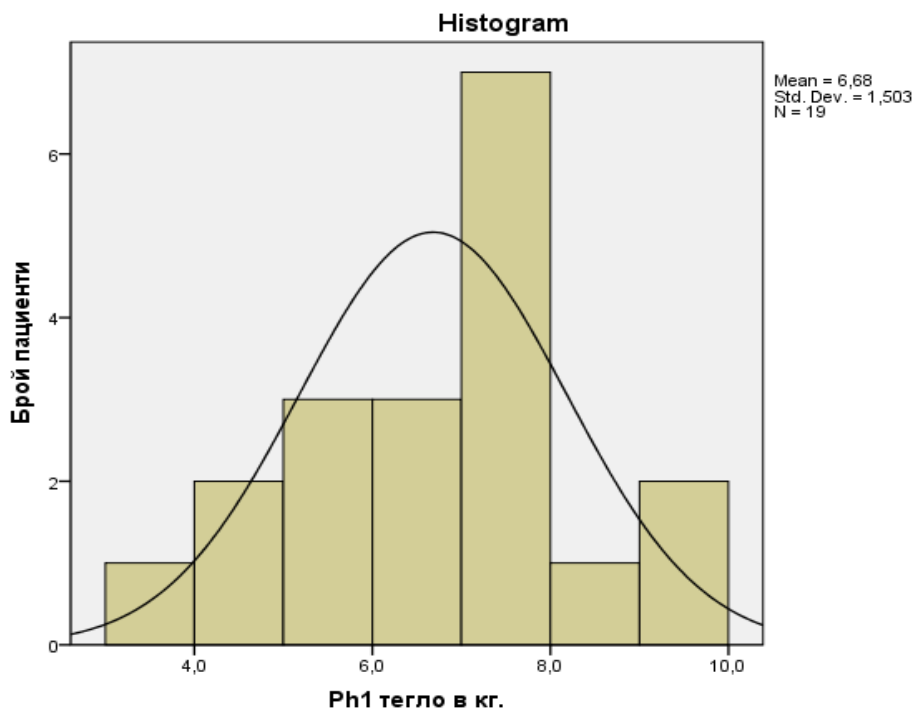
**Хистограма 15.** Разпределение на пациентите по брой спрямо ръста

Средната стойност на ръста е 67 см, отговаряща на възрастта.

**Таблица 78.** Разпределение на пациентите спрямо теглото

Ph1 тегло в кг

N	брой	19
	липсващи	0
Mean		6,681
средно		7,080
Mode		7,4
Ст. отклонение		1,5027
минимално		4,0
максимално		9,3



**Хистограма 16.** Разпределение на пациентите по брой спрямо теглото

Средната стойност на теглото е 7 кг, отговаряща на ръста и възрастта на пациентите.

### 1.3. Симптоми

Кростаблиците симптоми/пол не са със статистически различия по отношение на разпределението на симптомите спрямо пола. Кростаблици симптоми/възрастови интервали показват, че при всички симптоми най-честата възрастова група е 4 – 6 месеца и 7 – 9 месеца за езофагеалните симптоми. Това се обяснява и с по-големия брой наблюдавани пациенти в тези възрастови интервали, като за екстраезофагеалните симптоми те са по-чести във възрастовите интервали 7 – 9 месеца и 10 – 12 месеца. Това е така, т.к. рефлуксът при тези пациенти е останал нелекуван до тази възраст и са налице вече хронични прояви на рефлукса с екстраезофагеален характер.

**Таблица 79.** Разпределение на всички езофагеални симптоми преди лечението

**Езофагеални симптоми**

				Процент от случаи
		N	процент	
Езофагеални симптоми <sup>a</sup>	Ph1 регургитации с повръщане	17	13,9%	89,5%
	Ph1 регургитации без повръщане	16	13,1%	84,2%
	Ph1 плач	13	10,7%	68,4%
	Ph1 хълцане	19	15,6%	100,0%
	Ph1 отказ от хранене	8	6,6%	42,1%
	Ph1 ненаддаване на тегло	7	5,7%	36,8%
	Ph1 руминация	13	10,7%	68,4%
	Ph1 повръщане	13	10,7%	68,4%
	Ph1 синдром на Sandifer	16	13,1%	84,2%
	Total		122	100,0%

Най-честите езофагеални симптоми са хълцане, регургитации и синдром на Sandifer.

**Таблица 80.** Екстраезофагеални симптоми преди лечението

**Екстраезофагеални симптоми**

				Процент от случаи
		N	процент	
Екстраезофагеални симптоми <sup>a</sup>	Ph1 апнея с цианоза	3	5,5%	17,6%
	Ph1 хриптене	9	16,4%	52,9%
	Ph1 рефлукс-ларингит	7	12,7%	41,2%

Ph1 рецидивиращи пневмонии	3	5,5%	17,6%
Ph1 кашлични пристъпи	7	12,7%	41,2%
Ph1 bronхообструкции	3	5,5%	17,6%
Ph1 рефлукс- етмоидит	16	29,1%	94,1%
Ph1 рефлукс- фарингит	6	10,9%	35,3%
Ph1 рецидивиращи отити	1	1,8%	5,9%
Total	55	100,0%	323,5%

Най-чести симптоми са рефлукс-етмоидит, хриптене и рефлукс-ларингит.

#### 1.4. Стойности на рН1 при визита 1

##### 1.4.1. Брой кисели рефлукси

**Таблица 81.** Разпределение на киселите рефлукси

#### Ph1 брой кисели рефлукси

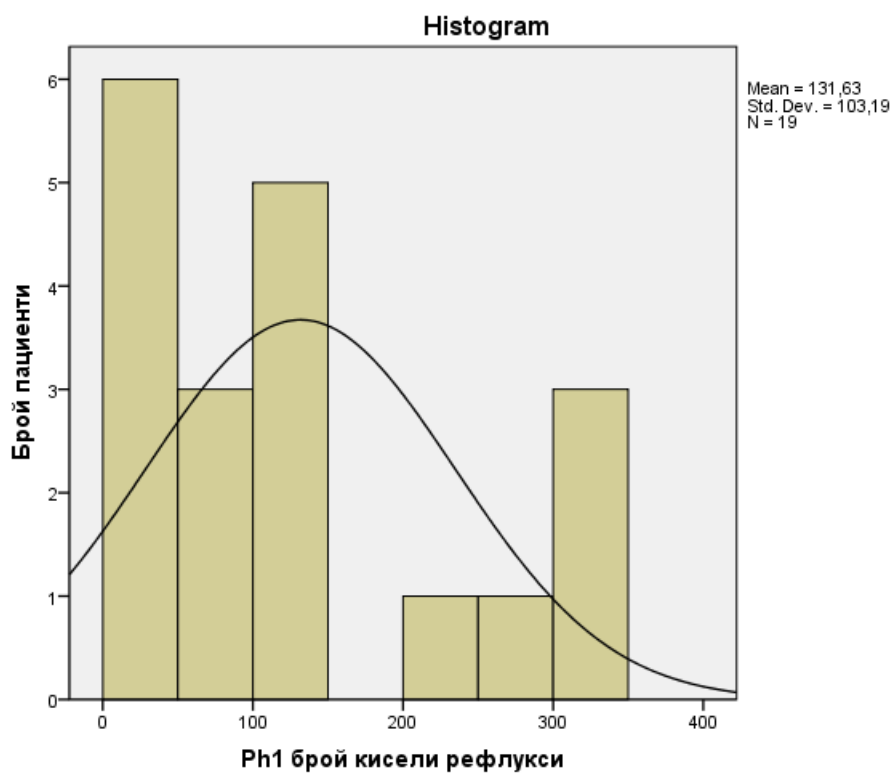
N	общо	19
	липсващи	0
Mean		131,63
средно		109,00



Mode	44 <sup>a</sup>
Ст. отклонение	103,190
минимален	16
максимален	310

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Средната стойност на броя кисели рефлукси е 109, като максимално достигат до 310.



**Хистограма 17.** Разпределение на броя кисели рефлукси спрямо броя пациенти

Най-голям брой пациенти са с 50 до 150 кисели рефлукса.

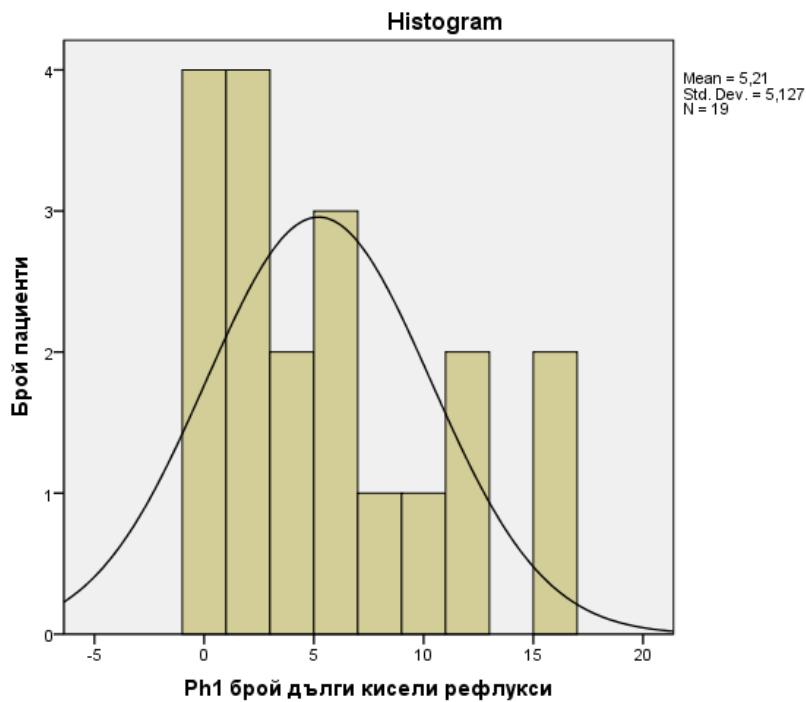
#### 1.4.2. Дълги кисели рефлукса

**Таблица 82.** Разпределение на дългите кисели рефлукси

Ph1 брой дълги кисели  
рефлукси

N	общо	19
	липсващи	0
Mean		5,21
среден		4,00
Mode		0
Ст. отклонение		5,127
минимален		0
максимален		15

Среден брой дълги кисели рефлукси 4. Представено и на хистограмата.



**Хистограма 18.** Разпределение на броя дълги кисели рефлукси спрямо броя пациенти

### 1.4.3. Рефлукси спрямо позицията на тялото

А. Изправено положение

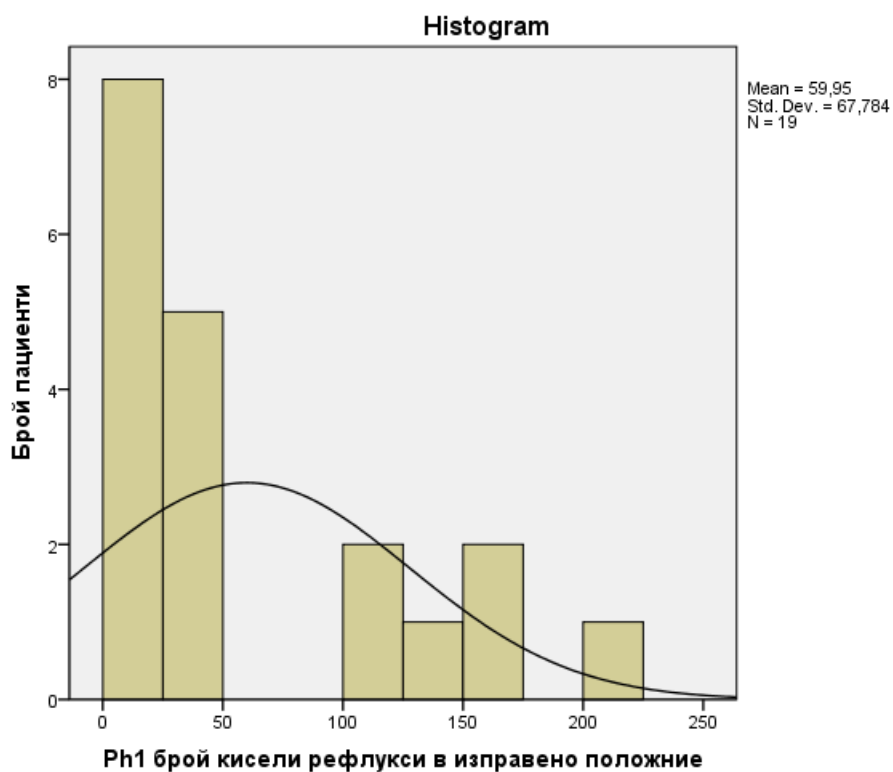
**Таблица 83.** Разпределение на пациентите спрямо рефлуксите в изправено положение

Ph1 брой кисели рефлукси в  
изправено положение

N	общо	19
	липсващи	0
Mean		59,95
среден		31,00
Mode		1 <sup>a</sup>
Ст. отклонение		67,784
минимален		1
максимален		213

a. Multiple modes exist. The  
smallest value is shown

Средно 31 рефлукса, като максимално достигат до 213. Представено и на хистограмата.



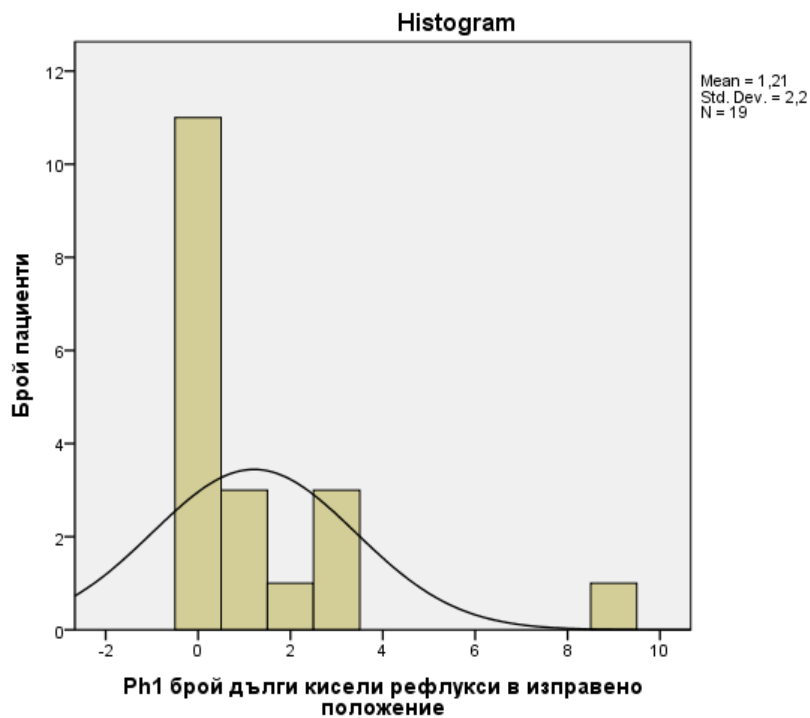
**Хистограма 19.** Разпределение на пациентите по брой спрямо брой кисели рефлукси в изправено положение.

**Таблица 84.** Разпределение на броя дълги кисели рефлукси

Ph1 брой дълги кисели рефлукси в изправено положение

N	общо	19
	липсващи	0
Mean	среден	1,21
Mode	максимален	0
Ст. отклонение	минимален	2,200
	максимален	9

Средно е 0, като максимално достигат до 9.



**Хистограма 2.** Разпределение на броя на дългите кисели рефлукси в изправено положение на тялото спрямо броя пациенти

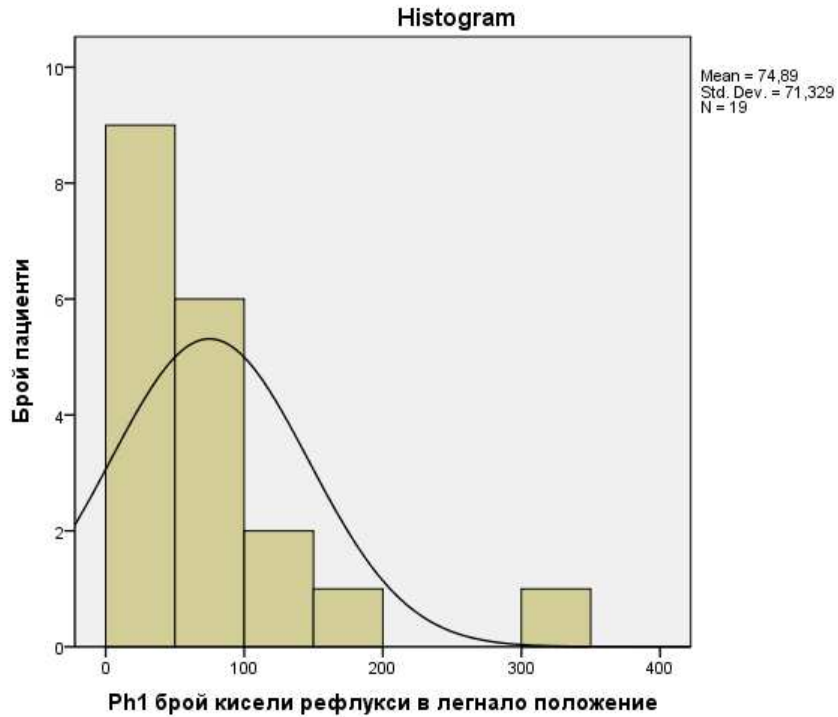
Б. В легнало положение

**Таблица 85.** Разпределение на броя кисели рефлукси в легнало положение

Ph1 брой кисели рефлукси в  
легнало положение

N	общо	19
	липсващи	0
Mean		74,89
среден		52,00
Mode		0 <sup>a</sup>
Ст. отклонение		71,329
минимален		0
максимален		300

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown



**Хистограма 21.** Разпределение на броя кисели рефлукси спрямо броя пациенти

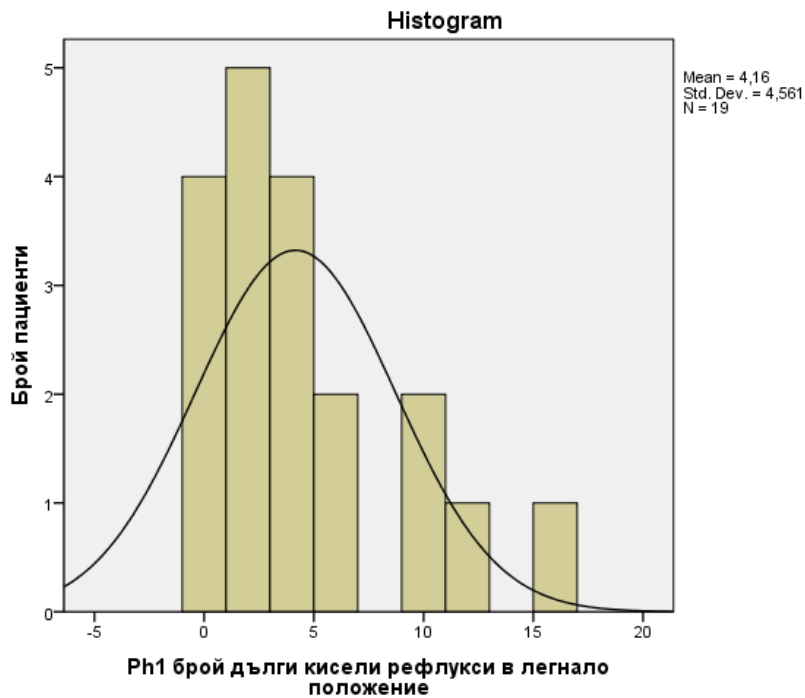
Средната стойност на броя кисели рефлукси в легнало положение е 50, а максималната – 300.

**Таблица 86.** Брой дълги кисели рефлукси в легнало положение

Ph1 брой дълги кисели рефлукси  
в легнало положение

N	общо	19
	липсващи	0
Mean		4,16
среден		3,00
Mode		0
Ст. отклонение		4,561
минимален		0
максимален		16

Средно 3 дълги кисели рефлукса в легнало положение, максимално 16.



**Хистограма 22.** Разпределение на броя дълги кисели рефлукси в легнало положение спрямо броя пациенти

### В. Постпрандиални рефлукси

**Таблица 87.** Разпределение на броя кисели постпрандиални рефлукси

Ph1 брой постпрандиални  
кисели рефлукси

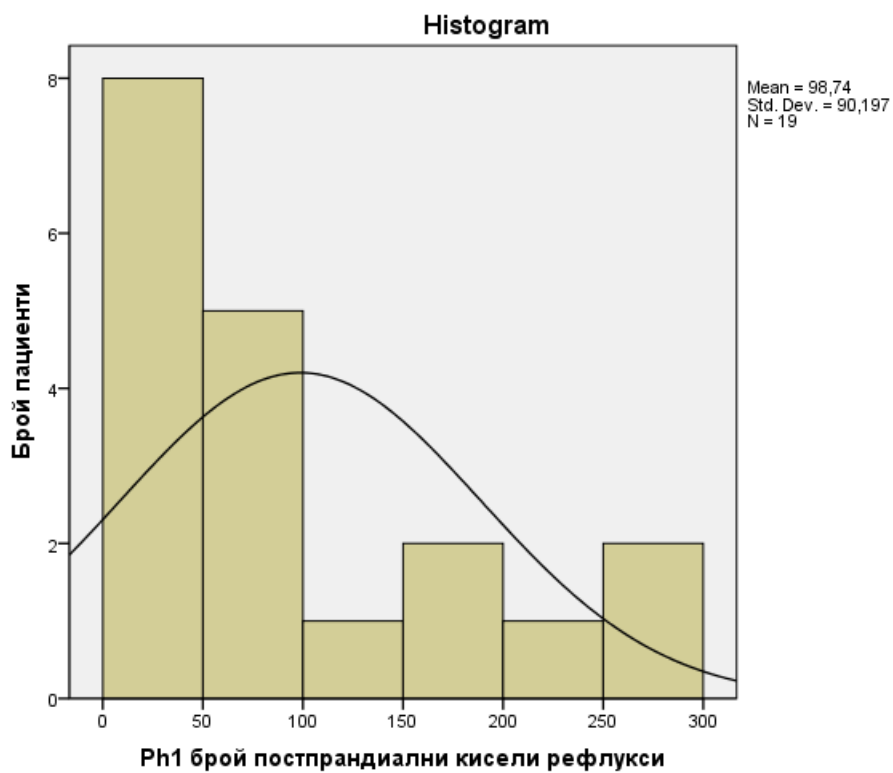
N	общо	19
	липсващи	0
Mean		98,74
среден		63,00
Mode		4 <sup>a</sup>
Ст.отклонение		90,197
Минимален		4
Максимален		298

Ph1 брой постпрандиални  
кисели рефлукси

N	общо	19
	липсващи	0
Mean		98,74
среден		63,00
Mode		4 <sup>a</sup>
Ст.отклонение		90,197
Минимален		4
Максимален		298

a. Multiple modes exist. The  
smallest value is shown

Средно около 63 кисели постпрандиални рефлукса, максимално 298.



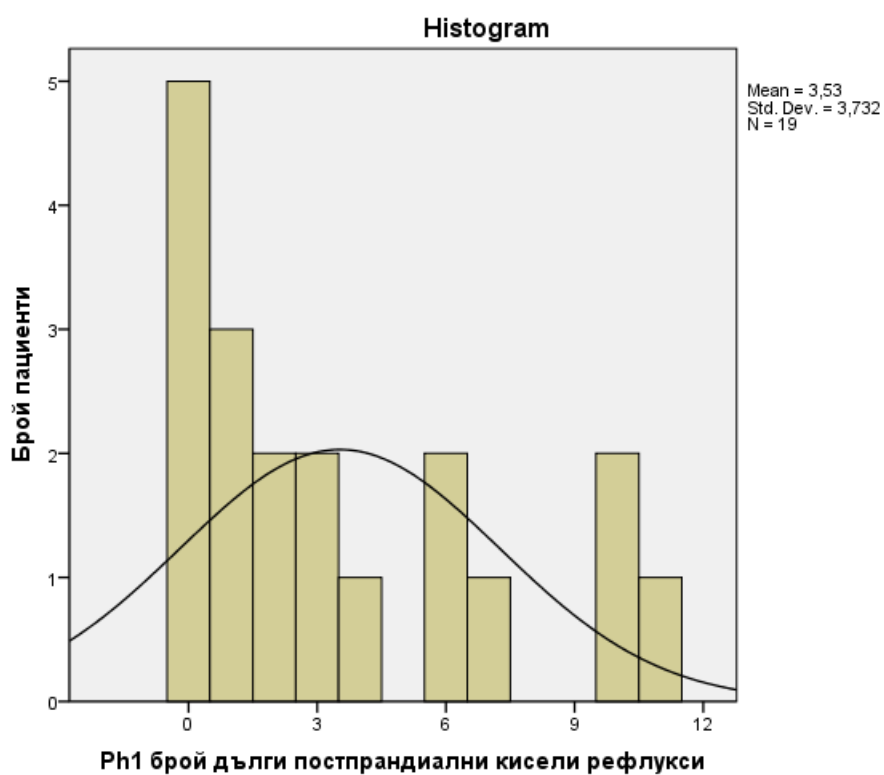


**Хистограма 23.** Разпределение на броя кисели постпрандиални рефлукси  
спрямо броя пациенти

**Таблица 88.** Разпределение на броя дълги кисели постпрандиални рефлукси

Ph1 брой дълги постпрандиални  
кисели рефлукси

N	общо	19
	липсващи	0
Mean		3,53
среден		2,00
Mode		0
Ст. отклонение		3,732
минимален		0
максимален		11



**Хистограма 24.** Разпределение на дългите кисели постпрандиални рефлукси спрямо броя пациенти

От таблицата и хистограмата са налице средно по 2 дълги кисели постпрандиални рефлукса.

Броят на киселите рефлукси, дългите кисели рефлукси в различните позиции на тялото, както и постпрандиалните са в най-голям процент във възрастта 7 – 9 месеца. Най-дълги са киселите рефлукси във възрастта 7 – 9 месеца.

1.5.5. Voix Ochoa score

**Таблица 89.** Разпределение на скората над и под нормата в различните възрастови интервали

**Ph1 възрастови интервали в месеци \* Ph1 BOIX OCHOA SCORE**

**Кростаблица**

			Ph1 BOIX OCHOA SCORE		Total
			над норма	под норма	
Ph1 възрастови интервали в месеци	1 – 3	брой	2	1	3
		% от общия	10,5%	5,3%	15,8%
	4 – 6	брой	6	0	6
		% от общия	31,6%	,0%	31,6%
	7 – 9	брой	7	0	7

	% от общия	36,8%	,0%	36,8%
10 – 12	брой	3	0	3
	% от общия	15,8%	,0%	15,8%
Total	брой	18	1	19
	% от общия	94,7%	5,3%	100,0%

От таблицата прави впечатление, че скорът е над нормата при 95% от пациентите, като патологичен е във възрастта 7 – 9 месеца в най-голям процент – 37%.

#### 1.5.6. Симптоми, свързани с рефлукса

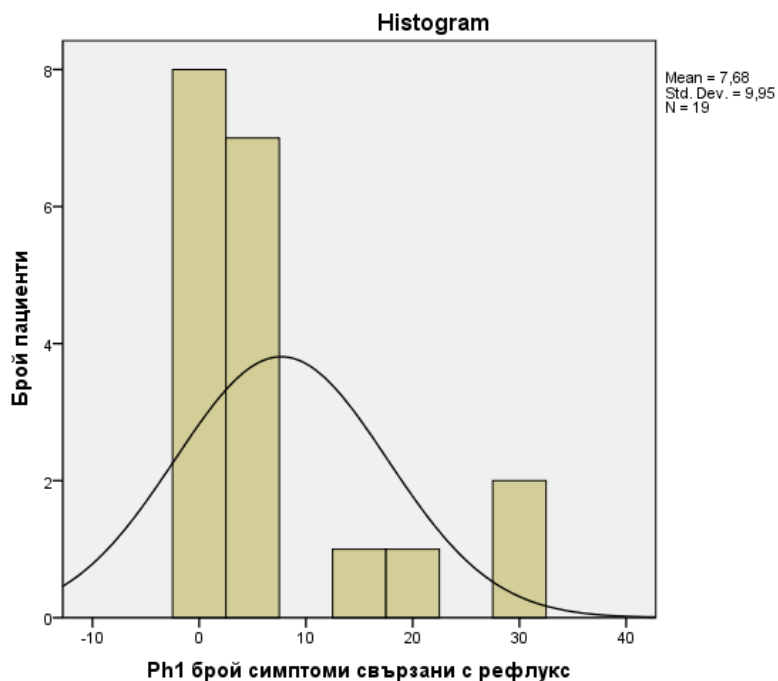
**Таблица 90.** Брой симптоми, свързани с рефлукса

Ph1 брой симптоми,  
свързани с рефлукс

N	общо	19
	липсващи	0
Mean		7,68
среден		4,00
Mode		0 <sup>a</sup>
Ст. отклонение		9,950
минимален		0
максимален		32

a. Multiple modes exist. The  
smallest value is shown

Средно са регистрирани 4 симптома, свързани с рефлукса, максимално 32.



**Хистограма 25.** Разпределение на броя на свързаните с рефлукса симптоми спрямо броя пациенти

### 1.5.7. SI

**Таблица 91.** Разпределение на SI под и над 50%

#### SI

		честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид	под 50	14	73,7	73,7	73,7
	над 50	5	26,3	26,3	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

В 73% SI е под 50%, т.е. норма. Разпределението по възраст и пол е в съответствие с повишият процент пациенти, както следва: повече момчета и възраст от 4 – 6 мес. и 7 – 9 мес. – при тях се наблюдава по-голям процент SI – над 50%.

### 1.5.8. SSI

**Таблица 92.** Разпределение на SSI под и над 10%

		<b>SSI</b>			
		честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид	над 10 %	16	84,2	42,1	42,1
	под 10 %	3	15,8	57,9	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

Над 10% SSI е при 42% от пациентите спрямо 58% с нормален SSI. Разпределението на показателя SSI по възраст и пол е както при показателя SI.

### 1.5.9. SAP

**Таблица 93.** Разпределение на SAP над и под 95%

		<b>SAP</b>			
		честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид	над 95 %	14	73,7	73,7	73,7
	под 95 %	5	26,3	26,3	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

При 74% от пациентите са налице патологични стойности на SAP спрямо 26% в норма. Разпределението на показателя SAP по възраст и пол е както при SI и SSI.

### 1.5.10. Рефлуксни епизоди

**Таблица 94.** Разпределение на рефлуксни епизоди според рН като кисели и некисели

	Ph1 всички рефлуксни епизоди	Ph1 активни кисели рефлуксни епизоди	Ph1 активни некисели епизоди
N общо	19	19	19
липсващи	0	0	0
Mean	24,47	11,53	,00
средно	13,00	8,00	,00
Mode	0	0	0
Ст. отклонение	29,768	16,372	,000
минимално	0	0	0
максимално	100	62	0

Средният брой на рефлуксните епизоди е 13, като основно те са кисели.

**Таблица 95.** Значимост на рефлуксните епизоди над и под 100

#### Значимост на рефлуксните епизоди при постъпване

	честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид над 100 – значими	1	5,3	5,3	5,3
под 100 – незначими	18	94,7	94,7	100,0
Total	19	100,0	100,0	

В 95% от случаите рефлуксните епизоди са под 100, т.е. незначими, само в 5 % техният брой е над 100.

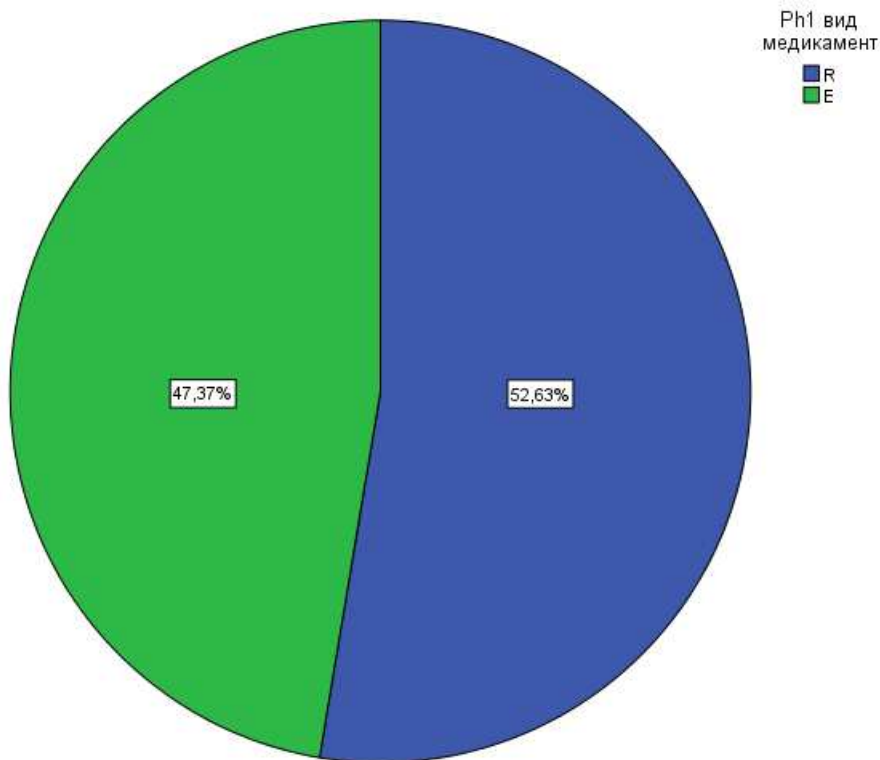
## 1.2. Лечение – с алгинат (R) и ИПП (E)

Пациентите са разпределени на случаен принцип. Като при сравняване на симптомите и вида лечение (кростаблици симптоми/вид лечение в приложение б) няма статистическа разлика в броя на пациентите с различни симптоми и попаднали в едната или другата група.

### 1.2.1. Разпределение на препаратите спрямо брой пациенти

**Таблица 96.** Според вида медикамент и броя пациенти в едната и другата подгрупа

		Ph1 вид медикамент			
		честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид	R	10	52,6	52,6	52,6
	E	9	47,4	47,4	100,0
	Total	19	100,0	100,0	



**Фигура 16.** Процентно разпределение на пациентите според полученото лечение

От таблицата и фигурата става ясно, че разпределението е почти еднакво в %.

### 1.2.2. Разпределение на препаратите по възрастови интервал

**Таблица 97.** Разпределение на лечението по възрасти

#### Ph1 възрастови интервали в месеци \* Ph1 вид медикамент

##### Кростаблица

			Ph1 вид медикамент		Total
			R	E	
Ph1 възрастови интервали в месеци	1 – 3	брой	3	0	3
		%	15,8%	,0%	15,8%
	4 – 6	брой	3	3	6
		%	15,8%	15,8%	31,6%
	7 – 9	брой	3	4	7
		%	15,8%	21,1%	36,8%
	10 – 12	брой	1	2	3
		%	5,3%	10,5%	15,8%
Total		брой	10	9	19
		%	52,6%	47,4%	100,0%

Лечението с алгинати е в по-голям процент във възрастта 1 – 3 мес. В тази възрастова група липсва лечение с езомепразол, т.к. препаратът е разрешен след 4-мес. възраст. В следващите възрастови интервали разпределението е приблизително еднакво, като във възрастта 10 – 12 мес. е налице по-голям процент на пациентите, лекувани с езомепразол, т.к. крайното разпределение да е в равни проценти и за двата препарата.

### 1.2.3. Разпределение на препаратите по пол

**Таблица 98.** Разпределение на препаратите по пол



пол \* Ph1 вид медикамент

Кростаблица

			Ph1 вид медикамент		Total
			R	E	
пол	жена	брой	5	2	7
		%	26,3%	10,5%	36,8%
	мъж	брой	5	7	12
		%	26,3%	36,8%	63,2%
Total		брой	10	9	19
		%	52,6%	47,4%	100,0%

По-висок е процентът и на двата препарата, давани на мъжкия пол, спрямо женския, т.к. общият брой момчета в наблюдаваната от нас група е по-голям.

1.2.4. Повлияване на симптомите след лечението

А. Общо и за двата препарата

Таблица 99. Разпределение на персистиращите езофагеални симптоми след лечението

Езофагеални симптоми след лечение

				Процент от случаи
		N	процент	
Езофагеални симптоми след лечение <sup>a</sup>	Ph2 регургитации с повръщане	6	19,4%	40,0%
	Ph2 регургитации без повръщане	2	6,5%	13,3%
	Ph2 плач	8	25,8%	53,3%
	Ph2 отказ от хранене	11	35,5%	73,3%
	Ph2 повръщане	4	12,9%	26,7%
Total		31	100,0%	206,7%

a. Dichotomy group tabulated at value 0.

Прави впечатление, че най-честият симптом преди лечението е хълцането, който липса след лечението. А отказът от хранене от 42% след лечението е в 73% от пациентите.

Б. След лечението с алгинат

**Таблица 100.** Разпределение на персистиращите езофагеални симптоми след лечението с алгинат

**Езофагеални симптоми след лечение**

				Процент от случаи
		N	процент	
Езофагеални симптоми след лечение <sup>a</sup>	Ph2 регургитации с повръщане	2	14,3%	28,6%
	Ph2 регургитации без повръщане	1	7,1%	14,3%
	Ph2 плач	4	28,6%	57,1%
	Ph2 отказ от хранене	5	35,7%	71,4%
	Ph2 повръщане	2	14,3%	28,6%
Total		14	100,0%	200,0%

a. Dichotomy group tabulated at value 0.

Липсва хълцането като симптом, но се повишава като процент симптомът отказ от храна (36%) и плач в 28,6%. Най-значимо са повлияни регургитациите със и без повръщане и само повръщането като симптом в значителен процент.

**Таблица 101.** Разпределение на персистиращите екстраезофагеални симптоми след лечение с алгинат

**Екстраезофагеални симптоми след лечение**

				Процент от случаи
		N	процент	
Екстраезофагеални симптоми след лечение <sup>a</sup>	Ph2 рефлукс-ларингит	1	33,3%	50,0%
	Ph2 рефлукс-фарингит	2	66,7%	100,0%
Total		3	100,0%	150,0%

a. Dichotomy group tabulated at value 0.

Липсва най-честият екстраезофагеален симптом – рефлукс-синуситът, значително са намалели като брой и наличните само два екстраезофагеални симптома. Следователно алгинатите повлияват в по-висок процент екстраезофагеалните симптоми, отколкото езофагеалните.

**В. Лечение с езомепразол**

**Таблица 102.** Разпределение на персистиращите езофагеални симптоми след лечение с езомепразол

**Езофагеални симптоми след лечение**

				Процент от случаи
		N	процент	
Езофагеални симптоми след лечение <sup>a</sup>	Ph2 регургитации с повръщане	4	23,5%	50,0%
	Ph2 регургитации без повръщане	1	5,9%	12,5%
	Ph2 плач	4	23,5%	50,0%
	Ph2 отказ от хранене	6	35,3%	75,0%
	Ph2 повръщане	2	11,8%	25,0%

Total	17	100,0%	212,5%
-------	----	--------	--------

a. Dichotomy group tabulated at value 0.

Тук отново липсва симптомът хълцене, но регургитациите с повръщане са 24%, отказът от храна – в 35%, плач – в 24%. Незначително са намалели при сравняване на пациентите, лекувани с алгинат и езомепразол, от което може да се заключи, че тези симптоми са най-вероятно в резултат на усложнен ГЕР.

**Таблица 103.** Разпределение на персистиращите екстраезофагеални симптоми след лечение с езомепразол

**Екстраезофагеални симптоми след лечение**

			Процент от случаи	
	N	процент		
Екстраезофагеални симптоми след лечение <sup>a</sup>	Ph2 рефлукс-ларингит	1	25,0%	50,0%
	Ph2 рецидивиращи пневмонии	1	25,0%	50,0%
	Ph2 бронхообструкции	1	25,0%	50,0%
	Ph2 рефлукс-фарингит	1	25,0%	50,0%
Total	4	100,0%	200,0%	

a. Dichotomy group tabulated at value 0.

Липсва симптомът рефлукс-синуит, в много малък процент са налице 4 екстраезофагеални симптома с еднакво процентно разпределение като честота. Следователно значимо повлияване върху езофагеалните симптоми е налице при пациентите, лекувани с езомепразол, а при пациентите с превалиране на екстраезофагеалните симптоми значим ефект оказва алгинатът.

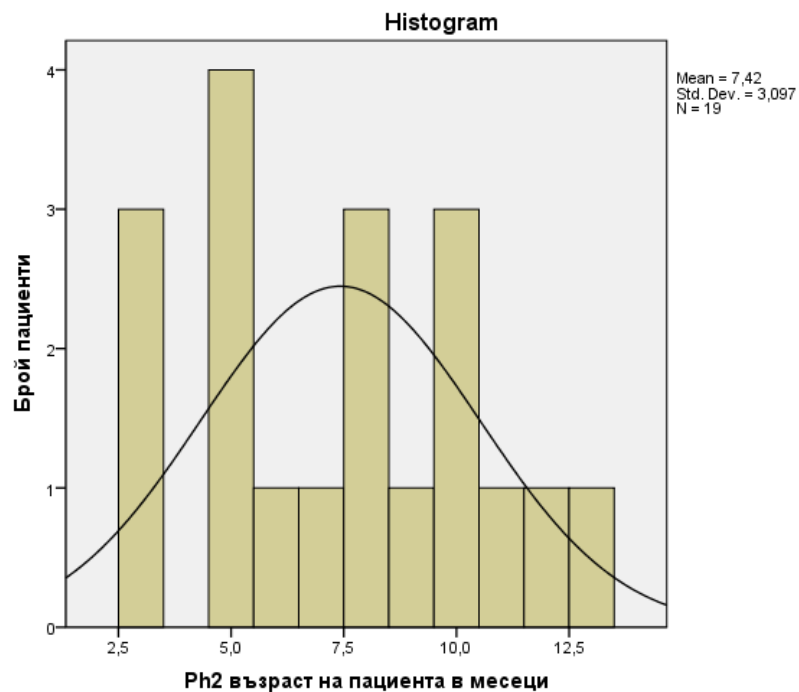
## 2. Визита 2

### 2.1. Епидемиологични данни – възраст и пол

**Таблица 104.** Разпределение на пациентите по възраст

Ph2 възраст на пациента в  
месеци

N	общо	19
	липсващи	0
Mean		7,42
средна		8,00
Mode		5
Ст. отклонение		3,097
минимална		3
максимална		13



**Хистограма 26.** Разпределение на пациентите по възраст спрямо броя

Средната възраст е променена с един месец. По-висок брой пациенти са на възраст 5 мес., като процентното съотношение във възрастови интервали се е запазило. По показателя пол съотношението е непроменено.

## 2.2. Антропометрични показатели – ръст и тегло

**Таблица 105.** Разпределение на пациентите според тегло

Ph2 тегло в кг

N	общо	19
	липсващи	0
Mean		7,59
средно		8,00
Mode		8
Ст. отклонение		1,550
минимално		5
максимално		11

Средната стойност на тегло е 8 кг, средно децата са качили с 1 кг от първата визита.

**Таблица 106.** Разпределение на пациентите спрямо ръста

Ph2 ръст в см

N	общо	19
	липсващи	0
Mean		67,868
среден		69,500
Mode		73,0
Ст. отклонение		6,0458
минимален		56,0

Ph2 ръст в см

N	общо	19
	липсващи	0
Mean		67,868
среден		69,500
Mode		73,0
Ст. отклонение		6,0458
минимален		56,0
максимален		75,0

Средната стойност на ръста е 70 см, като средно пациентите са пораснали на ръст с 2 см за 1 месец.

2.3. Orenstein score

**Таблица 107.** Разпределение на пациентите спрямо Orenstein score

**Ph2 orenstein**

	честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид под 7	16	84,2	84,2	84,2
Над 9	3	15,8	15,8	100,0
Total	19	100,0	100,0	

От таблицата са налице значително подобрение в скората в близо 84% от пациентите, само при 16% от тях все още скорът е във висока стойност.

**Таблица 108.** Разпределение на пациентите по възрастови периоди спрямо промяната в скората

**Ph2 възрастни интервали в месеци \* Ph2 orenstein**

**Кростаблица**

			Ph2 orenstein		Total
			Под 7	Над 9	
Ph2 възрастни интервали в месеци	1 – 3	брой	3	0	3
		%	15,8%	,0%	15,8%
	4 – 6	брой	5	0	5
		%	26,3%	,0%	26,3%
	2	брой	4	1	5
		%	21,1%	5,3%	26,3%
	3	брой	4	2	6
		%	21,1%	10,5%	31,6%
Total	брой	16	3	19	
	%	84,2%	15,8%	100,0%	

Задържащият се висок скор е налице във възрастта след 7-я месец.

2.4. Voix Ochoa score

**Таблица 109.** Разпределение на пациентите спрямо скората над и под нормата

**Ph2 VOIX OCHOA SCORE**

		честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид	под норма	14	73,7	73,7	73,7
	над норма	5	26,3	26,3	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

Налице е Voix Ochoa score под нормата след лечението при 77% от пациентите.

**Таблица 110.** Възрастово разпределение на скората



**Ph2 възрастови интервали в месеци \* Ph2 VOIX ОСНОА SCORE**

**Кростаблица**

		Ph2 VOIX ОСНОА SCORE		Total
		под норма	над норма	
Ph2 възрастови интервали в месеци	1 – 3 брой	1	2	3
	%	5,3%	10,5%	15,8%
	4 – 6 брой	5	0	5
	%	26,3%	,0%	26,3%
	2 брой	2	3	5
	%	10,5%	15,8%	26,3%
	3 брой	6	0	6
	%	31,6%	,0%	31,6%
Total	брой	14	5	19
	%	73,7%	26,3%	100,0%

Най-висок процент на скората над нормата е във възрастта от 1 – 3 месеца и 7 – 12 месеца.

2.5. SI

**Таблица 111.** Разпределение на SI над и под 50%

**SI**

		честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид	под 50	18	94,7	94,7	94,7
	над 50	1	5,3	5,3	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

Налице е висок процент (95%) на нормален SI под 50% спрямо 5% патологичен.

## 2.6. SSI

**Таблица 112.** Разпределение на SSI под и над 10%

		SSI			
		честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид	над 10 %	9	42,1	84,2	84,2
	под 10 %	11	57,9	15,8	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

Налице е SSI над 10% при 84% от пациентите спрямо 16% под.

## 2.7. SAP

**Таблица 113.** Разпределение на SAP над и под 95%

		SAP			
		честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид	над 95 %	9	47,4	47,4	47,4
	под 95 %	10	52,6	52,6	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

При SAP в еднакъв процент над и под 95%.

## 2.8. Рефлуксни епизоди

**Таблица 114.** Разпределение на рефлуксните епизоди спрямо рН като кисели и некисели епизоди

	Ph2 всички рефлуксни епизоди	Ph2 активни кисели рефлуксни епизоди	Ph2 активни некисели епизоди
N общо	19	19	19
липсващи	0	0	0
Mean	26,74	8,42	,00
средна	19,00	2,00	,00
Mode	0	0	0
Ст. отклонение	26,868	11,137	,000
минимален	0	0	0
максимален	99	30	0

Средно броят на рефлуксните епизоди е 19, като основно те са кисели. По фактора значимост на рефлуксните епизоди в 100% те са под 100 на брой.

**Таблица 115.** Значимост на рефлуксните епизоди след лечението

**Значимост на рефлуксните епизоди след лечение**

	честота	процент	Действителен процент	Кумулативен процент
вид под 100 – незначими	19	100,0	100,0	100,0

От таблицата е налице липса на рефлукси над 100, т.е. те са незначими.

## VIII. ОБСЪЖДАНЕ

ГЕР е физиологичен феномен, който е най-често след хранене, няколко пъти на ден, за кратко време (не повече от 3 min) и обхваща 1 – 5% от денонощието при здрави кърмачета. При кърмачета е в резултат на физиологична незрялост на долния гастроезофагеален сфинктер (ДЕС) и се дефинира като неусложнен ГЕР. Пиковата честота на ГЕР е 67% на възраст 4 месеца. Неусложненият ГЕР не се съпровожда от други обезпокояващи симптоми и тези кърмачета се наричат „щастливи повръщачи“. За разлика от ГЕР, който е физиологично състояние в кърмаческа възраст, ГЕРБ е патологично състояние, възникващо при продължително задържане на рефлуктирани материи и нарушаване на защитните механизми на хранопровода. Тогава се появяват клинични симптоми. В широк смисъл ГЕРБ е състояние, при което вследствие на рефлукс на стомашен сок в хранопровода се установяват болестни прояви при липса или наличие на увреждане на лигавицата на хранопровода ендоскопски и хистологично. ГЕРБ е най-честото езофагеално нарушение при кърмачета и деца, засягащо качеството на живот, и е приблизително 75% от патологията на хранопровода. Истинската честота на ГЕРБ е трудно определяема поради разнообразния спектър на проявяване на заболяването. Смята се, че 40% от новородените имат прояви на ГЕРБ и около 8% от кърмачетата са със симптоми на ГЕРБ. Изследвания на различни автори доказват, че кърмачета на възраст между 2- и 6-месечна възраст с хистологично потвърден езофагит при ГЕРБ, които не са получили фармакологично лечение, продължават да имат абнормен хистологичен резултат след 12-месечно наблюдение и независимо от подобряване на клиничната картина. Други съобщения потвърждават, че ГЕРБ в детска възраст е хронично заболяване.

Ето защо в настоящото изследване са подбрани кърмачета на възраст от 0 до 12 месеца, разделени в две основни групи: а) първа група кърмачета от 0 – 6 месеца, лекувани с млека за кърмачета с различна концентрация на сгъстител и различен начин на приготвяне със студена и гореща вода; б) кърмачета от 0 – 12 мес., лекувани с алгинат и ИПП. Показателите, които са избрани и включени в настоящото наблюдение, са на база множество публикации с цел оптимизиране възможностите за диагностика и мониториране на пациентите по време на лечението, както и определяне на най-подходящо за тяхната възраст лечение.

## А) Група 1

Наблюдаваните в тази група деца са 49 на възраст от 0 до 6 месеца за период от 21 дни. На родителите са предоставени три различни групи млека – А, В и С. Мляко А съдържа 0,33 g/100 ml студено разтворим галактоманан, мляко В съдържа 0,45 g/100 ml студено разтворим галактоманан и формула С съдържа 0.45 g/100 ml горещо разтворим галактоманан. Млечните формули са разпределени по пациентите на случаен принцип по равен брой – за формула А – 32,6%, формула В – 34,6%, формула С – 32,6%.

Пациентите са обследвани по следните показатели на първа и четвърта визита: 1) епидемиологични – възраст и пол; 2) антропометрични – ръст и тегло; 3) клиничко-симптоматични; 4) брой и вид дефекации; 5) Orenstein score след лечението; 6) показатели от МИИ рН-метрия преди и след лечението.

По отношение на епидемиологичния показател възраст с по-голяма честота са децата на 3-месечна възраст. По този показател съвпада с литературните данни за пик на ГЕРБ в кърмаческа възраст 3 – 4 месеца.

Обследваните пациенти са разделени във възрастови интервали: 1 – 3 месеца и 4 – 6 месеца, като най-голям процент (71,43%) са пациентите в интервала 1 – 3 месеца. Нашето обследване е с продължителност от 21 дни, т.е. на визита 4 възрастовото разпределение е с променени с един месец показатели. В края на проучването възрастовата честота се променя, т.к. пациентите са пораснали с един месец и съответно най-голям процент от пациентите са във възрастта 4 месеца, а това променя и възрастовите интервали като процентно разпределение от 1 – 3 мес. (36,7%), а от 4 – 6 месеца 63,2%.

Изследвания на различни автори доказват, че кърмачета на възраст между 2- и 6-месечна възраст с хистологично потвърден езофагит от ГЕРБ, които не са получили фармакологично лечение, продължават да имат абнормен хистологичен резултат след 12-месечно наблюдение и независимо от подобряване на клиничната картина (14). Ето защо тази възраст е най-уязвимата и при нелекувани пациенти ГЕРБ може да премине в хронично страдание. Честите епизоди на ГЕР при кърмачета се асоциират с 2,3 пъти по-голям риск от развитие на ГЕРБ при достигане на юношеската им възраст.

По показателя пол както в литературата, така и нашите данни сочат почти еднакво разпределение на пациентите по този показател с лек превес на мъжкия пол (33).

Разпределението на пациентите по показателя пол е извършено и по възрастовите интервали, като в интервала 1 – 3 месеца се наблюдава малко по-голям брой пациенти от мъжкия пол.

В първата група пациентите са антропометрирани на първа и четвърта визита, като по показателя ръст средната стойност е 60 см, а на теглото – 5,4 кг, което отговаря на възрастта на наблюдаваните от нас пациенти. Антропометричните показатели на визита 4 след проведеното лечение са съответстващи на променената възраст с нарастване на теглото около 1 кг, а на ръста средно с 2 см. Това показва, че пациентите, лекувани с млека за кърмачета със сгъстител, не страдат във физическото си развитие.

Диагностиката на рефлуксната болест при кърмачета е трудна поради разнообразната клинична картина. Клиничните изяви на ГЕРБ варират от незначителни клинични симптоми (невинни оригвания и регургитации) до животозастрашаващи състояния като апнея, много тежки форми на езофагит с развитие на язви, кръвоизливи, стриктури на хранопровода, метаплазия на епитела/Barrett езофагит (44). В някои случаи не е лесно разграничаването на физиологичния рефлукс от патологичното състояние, тъй като няма златен стандарт за поставяне на диагноза ГЕРБ, особено при кърмачета (29).

В наблюдаваните от нас пациенти като клиничен скриниращ показател се прие Въпросникът на Orenstein (80), като стойността на скората над 7 – включване на децата в наблюдението. Допълнителните симптоми, с които пациентите са приети на визита 1, са разделени на езофагеални и екстраезофагеални, проследена е връзката между отделните симптоми в групата, като и е търсена зависимост между симптомите в двете групи. След лечението е проследено повлияването на Orenstein score, отделните симптоми по групи, както и повлияването на отделните симптоми от различните млечни формули А, В и С.

По показателя симптоми, симптомите на регургитация и хълцане в нашето наблюдение са с най-голяма честота и са налице при всичките 49 пациенти, т.е. в 100% от случаите. С висок процент на честота и в нашите резултати е плачът и руминацията (95,8%), като прави впечатление, че при висок процент от децата е налице и

езофагеално усложнение на рефлукса, а именно Синдромът на Sandifer в 95,9%, като всички симптоми са най-често във възрастовия интервал от 1 – 3 месеца, по равно за двата пола. При особеностите при протичането на ГЕРБ при кърмачета и малки деца най-често са налице симптоми на рецидивиращо повръщане и регургитация, посочени в литературата. В литературата честотата на регургитация при кърмачета варира в доста широк диапазон: от 50 – 66% през първата половина на годината до 6-месечна възраст, до 5 – 10% до края на първата година (98). В едно проучване на Salvatore S. (*Acta Paediatr.* 2004; 93: 1063–1069) с най-голяма честота на симптомите са регургитациите, следвани от плач. По отношение на екстраезофагеалните симптоми по литературни данни апнея с цианоза и аспирационни пневмонии са по-чести в ранната кърмаческа възраст. А с най-голяма честота са описани рецидивиращите отити (Sherman P. M., Hassall E., Fagundes-Neto U., Gold B. D., Kato S., Koletzko S., et al., 2009).

При нашата група пациенти в най-голям процент (80%) е отчетен рефлукс-етмоидитът. Хриптенето при 75% от пациентите и кашличните пристъпи при 72,5% от пациентите, са другите два екстраезофагеални симптом а, които са с висока честота, като тези симптоми се установяват по-често във възрастта 1 – 3 месеца еднакво за двата пола. И в данните от нашето наблюдение апнеята с цианоза е във висок процент – 62,5%, и с по-висока честота във възрастовия интервал от 1 – 3 месеца, като всички симптоми са с най-голяма честота в интервала 1 – 3 месеца, с еднакво разпределение спрямо пола.

По отношение на сравнителния анализ на симптомите в най-голям процент се среща съчетанието на регургитация без повръщане с руминация при 47 пациенти, както и при съчетанието на руминация и синдром на Sandifer при 45 пациенти – в групата на езофагеалните симптоми. А в групата на екстраезофагеалните симптоми са хриптене и етмоидит при 24 пациенти, хриптене и кашлични пристъпи при 28 деца. След анализа на резултатите от двете групи симптоми – езофагеални и екстраезофагеални, се установява най-честото съчетание на симптома отказ от хранене със синдром на Sandifer и рефлукс-етмоидит.

Интерес представляват резултатите от симптомите, персистиращи след лечението. Установява се повлияване в най-голям процент на симптомите плач, повръщане, ненаддаване на тегло и синдрома на Sandifer. Като задържащи се и след лечението симптоми са регургитациите без повръщане, хълцането, като тези симптоми са

значително повлияни във възрастта 1 – 3 месеца, но се задържат като симптоми в интервала 4 – 6 месеца, еднакво за двата пола. Както и симптомът руминация е повлиян във висок процент във възрастта 1 – 3 месеца, но се задържа като симптом във възрастта 4 – 6 месеца. Най-вероятно това се дължи на кратките срокове от проведеното от нас лечение симптоми те – само 21 дни.

Повлияване се установява и при екстраезофагеалните симптомите: апнея с цианоза, хриптене и кашлични пристъпи след лечението. Като значителното им намаляване е във възрастта 1 – 3 месеца. Персистирането на рефлукс-етмоидит в значителен процент от пациентите би могло да се дължи на кратките срокове на проведеното лечение. Прави впечатление задържането на този симптом в по-голям процент във възрастта 4 – 6 месеца и значителното му намаляване във възрастта 1 – 3 месеца.

Задържането на най-честите езофагеални и екстраезофагеални симптоми, и то във възрастовия интервал 4 – 6 месеца, се обяснява с по-дългата давност на проблема и краткия срок на лечение с гъстата млечна формула.

Осъществен е и анализ на симптомите в различните групи деца, приемащи различни млека за кърмачета – А, В и С. След лечението с формула А липсва синдромът на Sandifer и повръщане, значително са намалени симптомите плач и руминация. Но водещите симптоми хълцане и регургитации се задържат във висок процент. След лечението с формула В и С персистира синдромът на Sandifer и незначително са повлияни хълцането и регургитациите. По отношение на екстраезофагеалните симптоми – формула А в най-висок процент намалява симптомите апнея с цианоза, кашличните пристъпи, а хриптенето и етмоидитът са значително намалели като процентно разпределение. При формула В симптомите апнея с цианоза, хриптене и кашлични пристъпи се задържат във висок процент, а етмоидитът остава непроменен. При формула С липсва симптомът апнея с цианоза, т.е. той е повлиян в 100%, със значително повлияване е хриптенето и кашличните пристъпи. Следователно формула А има най-добри резултати по отношение на езофагеалните и екстраезофагеални симптоми.

След щателното снемане на анамнестични данни направи впечатление, че голям процент от наблюдаваните от нас пациенти имат и допълнителен гастроинтестинален симптом, а именно нарушения в броя и вида дефекации – твърди при 49% и под 3 на



брой в 84% от пациентите. След проведеното лечение с млека за кърмачета със съгъстител е налице значително подобрение на този симптом – твърди дефекации са налице само в 2% от пациентите, а под 3 на брой дефекации – в 40% от децата. Тук този показател се обяснява с факта, че пациентите са преминали в по-голяма възрастова група и 3 дефекации стават норма. В потвърждение на това е значителното подобрение на броя дефекации във възрастта до 3 месеца и липсата на промяна в броя на дефекациите във възрастта 4 – 6 месеца.

При анализа на резултатите от Orenstein score при 35 пациенти той е под 7, а при 14 пациенти се задържа над 9, като и в двете възрастови групи подобрение е отчетено при половината във възрастта 1 – 3 месеца, а при 2/3 от пациентите – във възрастта от 4 – 6 месеца. Този резултат се обяснява с факта, че по-малките на възраст пациенти от 1 – 3 мес. са с по-висок скор при постъпването, отколкото тези на възраст 4 – 6 месеца и краткия срок на наблюдението, както и с факта, че не всички симптоми са повлияни в еднаква степен след лечението. Въпросникът е доказано надежден за документиране и мониторинг на отчетените симптоми. Въпреки това, когато се прилага при населението в Индия, е отчетена чувствителност 43% и специфичност 79%, в сравнение с рН-изследването на кърмачета (Orenstein S. R., Cohn J. F., Shalaby T. M., et al., 1993). В друго проучване на кърмачета със симптоми на ГЕРБ и контрол е отчетена чувствителност и специфичност на въпросника от 47% и 81% за рефлукс индекс (RI) > 10% и 65% и 63% за RI > 5%. Резултатите от въпросника не успяват да идентифицират 26% от децата с ГЕРБ. Най-често той е положителен в 17 от 22 деца с нормална биопсия и изследване на рН в 14 от 47 деца с нормални изследвания (Peter C. S., Wiechers C., Bohnhorst B., et al., 2002). Ето защо и в нашето наблюдение пациентите са проучени и по допълнителни симптоми, а не само по симптомите, включени във въпросника.

#### Показатели от МИИ рН-метрия

Voix Ochoa score: Редица проучвания сравняват различни резултати, получени от МИИ 24-часовото измерване на рН-метрията. Извършено е ретроспективно проучване в продължение на 5 години, включващо 234 деца (на възраст 1 месец и 18 години) в Североизточна Румъния – деца с подозрение за ГЕРБ. Те са претърпели 24-часова езофагеална рН-метрия и получените резултати са сравнени по различни скорове -Voix-

Ochoa, DeMeester, Johnson-DeMeester. От общо 234 деца 172 (73,50%) са имали положителен резултат от Voix-Ochoa и 62 (26,50%) са имали нормален резултат от Voix-Ochoa ( $< 11,99$ ). Въз основа на оценката на DeMeester 149 деца (63,68%) са положителни и 85 (36,32%) са отрицателни. Корелацията на резултата на DeMeester с оценката на Voix-Ochoa е много висока ( $r = 0.978$ ,  $P < 0.01$ , 95% доверителен интервал). Отчитайки резултата Johnson-DeMeester, 120 случая (51,28%) са имали ГЕРБ и 114 (48,72%) не. Съотношението между резултата от Johnson-DeMeester и резултата от Voix-Ochoa все още е висок ( $r = 0,94$ ,  $P < 0,01$ , 95% доверителен интервал). Следователно резултатът от Voix-Ochoa е най-точният резултат, който трябва да се използва в педиатрията за диагностициране на ГЕРБ. Използването на различните резултати – Voix-Ochoa, DeMeester, Johnson-DeMeester – показва висока чувствителност и специфичност, но последните имат по-висок риск от фалшиво-отрицателни резултати.

Ето защо ние също използваме резултатите от Voix Ochoa score в нашето проучване. След анализа на този показател при първата рН-метрия той е висок – над 11,99 скор при 40 деца спрямо 9, при които е в норма, като по отношение на възрастовите интервали високият скор е по-често при децата на възраст 1 – 3 месеца – 24 деца. Този факт се обяснява с по-високата честота на рефлуксна болест във възрастта около 3 месеца. След проведеното лечение е направена втора рН-метрия и стойностите на скората над нормата се регистрират при 37 пациенти, т.е. в 76%, а под нормата – при 12 пациенти, или в 24%, като по възрастови интервали в групата от 1 – 3 месеца над нормата скор имат само 14 пациенти. От така получените резултати може да се направи следният извод – гъстите млечни формули намаляват скората, но не в достатъчна степен, т.к. той е в права зависимост от ниското рН на рефлуксното съдържимо, а сгъстителят в млякото не оказва лечебен ефект в това отношение. Освен това продължителността на наблюдението е кратка и този факт най-вероятно има влияние върху резултатите.

От направения анализ на резултатите от всички рН-метрии прави впечатление значителният превес на киселите рефлукси средно 13/24 часа над некиселите – 1/24 часа. Ето защо техният брой бе разгледан спрямо позицията на тялото и спрямо продължителност. При сравняване на резултатите от броя на кисели рефлукси в изправено, легнало и постпрандиално положение прави впечатление най-голям среден брой кисели рефлукси постпрандиално – 42, сравнени с изправено – среден брой 29 и

легнало положение – 33. Това е така, т.к. наблюдаваните от нас деца са в кърмаческа възраст, имат по-чест прием на храна за 24 часа и прекарват по-голяма част от денонощието в легнала позиция. Такива резултати са получени и в най-голямото педиатрично проучване, проведено от D. Pilic и сътр. (Pilic, D., C. Hofs, S. Weitmann et al., 2011). Новородени, по-склонни към екстраезофагеални симптоми като проява на ГЕРБ, са сравнени с по-големи деца. Регистрират се значително по-голям брой ретроградни болус движения при новородените, отколкото при големите деца. Причината за това е по-голямата честота на ГЕР при кърмачета: множество хранения (5 – 10) на ден, епизоди на спонтанна релаксация на ДЕС (повечето от тях са регистрирани в продължение на 2 часа след хранене), малкият размер на стомаха, късият хранопровод, чести пристъпи на плач, кихане, дефекация (увеличено чревно налягане), хоризонтално положение.

От анализа на резултатите по отношение на дългите кисели рефлукси (над 5 мин) спрямо позицията на тялото е налице по-висок брой на дълги кисели рефлукси в легнало положение спрямо тези в право положение и постпрандиалните рефлукси. Ето защо промяната в позицията на тялото, т.е. издигането му поне на 45 градуса подобрява киселите и дългите кисели рефлукси в легнала позиция.

При анализ на резултатите от броя на рефлуксните периоди средният брой е 43 епизода, максималният – 148. Разделението им на кисели и некисели, съответно кисели рефлуксни епизоди са средно 13, а некиселите – 0, при максимален брой кисели 47 и некисели 1. Подобни резултати са получени и при друго проучване на M. López-Alonso и сътр. (Lopez-Alonso M., Moya M. J., Cabo J. A., Ribas J., del Carmen Macias M., Silny J., Sifrim D., 2006), в което са наблюдавани 21 здрави недоносени новородени бебета (средната гестационна възраст при раждане е 32 седмици). Направената рН-метрия е осъществена с отделни педиатрични сонди и записите от нея показват стомашното рН под 4 е регистрирано при  $69,3 \pm 20,4\%$  от времето на целия запис, средният брой на епизоди на рефлукс за един ден – 71 (кисели – 25,4% (0 – 53,1%), некисели – 0% (0 – 8,1%). Повечето епизоди на рефлукс са записани в легнало положение – 90%, както и в постпрандиалния период – 92,3%, като в 69% от пациентите намалява броят на постпрандиалните рефлукси след проведеното лечение с гъста млечна формула. Намалението на постпрандиалните рефлукси е средно от 103 на 64 преди и след

лечението с гъста формула. Тези резултати обаче са статистически незначими поради малкия брой пациенти.

При анализа на симптомите, свързани с рефлукса, регистрираните от апарата симптоми са със среден брой 4. Малкият брой свързани с рефлукса симптоми се обяснява с факта, че родителят чрез натискане на бутон събитие регистрира всички симптоми (по-голям или по-малък брой, т.к. зависи от субективен фактор), а програмата отбелязва само тези, които имат отношение към рефлукса. Нови данни показват, че ръчният запис в дневника или дори при използването на бутон „събитие“ имат ограничения в точността на регистрираните часове на налични симптоми, както и техния точен брой.

При корелационния анализ между броя симптоми, свързани с рефлукса, и броя кисели рефлукси е налице права умерена зависимост. Същата зависимост е налице и при анализа между киселите рефлуксни епизоди и броя симптоми, свързани с рефлукса. А при сравнителния анализ на броя симптоми, свързани с рефлукса, и броя дълги кисели рефлукси е налице значителна зависимост, а в най-голяма зависимост са броят на бързите кисели рефлукси и броят на рефлуксните епизоди.

Засега няма данни за нормални стойности при здрави деца на показателите от рН-метрията, поради етичната невъзможност да се проведе такова проучване при здрави деца с липсващи симптоми. Като патологично определените резултати от МП рН-метрия отговарят на измерването на следните критерии:  $SI > 50\%$  (по-голям брой епизоди на рефлукс), като определени  $> 70$  епизода за 24 часа при пациенти на възраст над една година и при по-големите деца и  $> 100$  епизоди при деца по-малки от една година. За подробен анализ в литературата се използват различни показатели: 1) **SI** – (измерен в %) представлява процентът симптоми, свързани с ГЕР, отнесени към общото количество симптоми. За възрастен горната граница на нормата на този **показател е 50%**. Въпреки това, в изследваните неголям брой симптоми и/или голям брой епизоди на ГЕР се регистрират фалшиво положителни SI. Този показател има висока чувствителност, но ниска специфичност (132). 2) **SSI** – (измерена в %) – този индекс е свързан с епизодите на рефлукс, отнесен към общото количество рефлукси. В изследванията с висок брой симптоми и/или неголям брой епизоди на рефлукс е отбелязана тенденция за високи SSI стойности. **Стойности  $> 10\%$**  са общоприети като клинично значима стойност. 3) За да се изчисли вероятността за връзка със симптомите,

се използва **SAP** (измерван в %). Времето за измерване е разделено на 2-минутни интервали. Резултатите се записват в таблица с четири колони: брой на интервали с ГЕР и симптоми, брой на интервали с ГЕР и без симптоми, брой на интервали без ГЕР и симптоми, и брой на интервали без ГЕР и без симптоми. За статистическия анализ се използва методът на Fisher (84). Положителният индекс SAP (> 95%) се интерпретира като точна връзка между ГЕР регистрираните симптоми.

В нашите резултати по показателя SI над 50% е налице само при 12% от пациентите преди лечението и се задържа в тази стойност при 10% от пациентите след лечението. Това е така, т.к. при нашите пациенти са наблюдавани процентно по-малък брой симптоми, свързани с рефлукса. Спрямо възрастовите интервали преди лечението високият SI е налице в 8,2% при пациенти на възраст 1 – 3 месеца. Спрямо пола преди лечението при момчетата е над 50% – в два пъти повече пациенти. След лечението SI над 50% е налице само във възрастта 4 – 6 месеца, в половите различия намалява значително разликата. От което следва, че патологичния SI се повлиява по-добре в по-малката възраст поради по-кратката давност на проблема, а се задържа във възрастта 4 – 6 месеца поради продължителната давност на рефлукса и възникналите вече усложнени симптоми от рефлукса.

По показателя SSI (брой свързани с рефлукса симптоми към броя рефлуксни епизоди) над 10% е установен само при 35% от пациентите, спрямо 65%, при които този показател е под 10% преди лечението. След лечението SSI остава над 10% при 25% от пациентите. Това е така, защото са налице по-малък брой свързани с рефлукса симптоми и по-малък брой рефлуксни епизоди – средно 43 епизода. По отношение на възрастовите интервали този показател е над 10% по-често във възрастта 1 – 3 месеца, спрямо пола незначителен привес имат момчетата (преди лечението). След лечението SSI е над 10% еднакво и за двете възрастови групи – женският пол е с два пъти по-голям брой.

По показателя SAP (вероятността за свързване на симптомите с рефлукса) над 95% е при 47% от пациентите преди лечението и в 35% от пациентите след лечението. Спрямо възрастта и пола преди лечението SAP е над 95% при възраст 1 – 3 мес. и мъжкия пол преди лечението. След лечението SAP е над 95% във възрастта 4 – 6 мес. и по-голям брой в женския пол. Възрастовата промяна се обяснява с факта, че най-голям брой

кърмачета са на възраст 3 мес. преди лечението, а след лечението те са във възраст 4 мес. В литературата се обсъждат трудностите, свързани с провеждането на МП рН-метрия при деца от различни възрасти. При регистрацията на симптомите има субективни моменти. Както се вижда от проучванията, натискането на бутона „събитие“ или записването в дневника не винаги фиксира броя на реалните симптоми (Pilic, D., C. Hofs, S. Weitmann et al., 2011). По време на 24-часовия запис пациентите като правило пропускат два рефлуксни епизода, които са свързани със случаи, застрашаващи живота. И така индивидуалната интерпретация на симптомите се основава на личния опит и реалните клинични възможности, симптомите могат да не съвпадат и по този начин променят стойностите на SI, SSI, SAP.

Лечението със сгъстени млечни формули показва подобрене върху повечето симптоми, подобряване в качеството на живот на семейството, както и нормализира броя и вида на дефекациите, но с незначително понижаване е по отношение на показателя Voix Ochoa score, както и в останалите показатели от МП рН-метрия. В подкрепа на получените от нас резултати е едно проучване на T.G. Wenzl и съавт. (Wenzl, T. G., H. Skorņik, 2000). Те изучават ефекта от прием на сгъстени храни върху рефлукса у 14 бебета със симптоми на рефлукс на възраст от 32 дни до 42 дни, 9 момичета 5 момчета. Децата са последователно хранени с гъсти и негъсти млека за кърмачета. Времето на проучване средно възлиза на 342 часа. В общия запис са регистрирани 1183 епизода на рефлукс и 83 епизода на повръщане. Честотата и количеството на регургитация са значително по-ниски след прием на гъсто мляко за кърмачета, като приемът на сгъстени млека за кърмачета не влияе на честотата на киселите рефлукси. Следователно сгъстителите са ефективна терапия при пациенти с неусложнен рефлукс (Wenzl, T. G., H. Skorņik, 2000). Използването на антирефлуксни млека за кърмачета и млека с добавка на сгъстителите води до намаляване на наблюдаваните регургитации. Въпреки че действителният брой на епизодите на рефлукс не се понижава, намаляването на регургитацията е желано подобрене в качеството на живот на детето (Wenzl T. G., 2003). Въздействието на сгъстителите в млеката относно естествената еволюция на физиологичния ГЕР или ГЕРБ не разполага с проучени данни.

## ВТОРА ГРУПА

Наблюдаваните в тази група пациенти са 19 на възраст от 0 до 12 месеца за период от 30 дни. На родителите е даден препарат E (езомепразол) или R (Refluxaid nipro), на случаен принцип, като е съобразена възрастта по отношение на езомепразола, т.к. е разрешен за употреба при кърмачета на възраст над 4 мес., а алгинатът е разрешен от 0 възраст.

Пациентите са обследвани в две визити по следните показатели: 1) епидемиологични – възраст и пол; 2) антропометрични – ръст и тегло; 3) клиничко-симптоматични; 4) Orenstein score след лечението; 5) показатели от МИИ рН-метрия преди и след лечението.

По отношение на епидемиологичния показател възраст най-висока честота се наблюдава във възрастта 4 месеца. Тук пациентите са разделени в 4 възрастови интервала: 1 – 3 мес. – 16% от пациентите, от 4 – 6 мес. – 31% от пациентите, от 7 – 9 мес. – 37% и 10 – 12 мес. – 16%. Проучването е с продължителност 30 дни, т.е. кърмачетата са пораснали с един месец, което не променя възрастовите интервали и разпределението на пациентите в тях, както следва: от 1 – 3 мес. – 16%, 4 – 6 мес. – 31%, 7 – 9 мес. – 37%, 10 – 13 мес. – 16%. По показателя пол превалира мъжкият в 63%, спрямо момичетата в 37%. Спрямо разпределението на пациентите в четирите възрастови интервала мъжкият пол превалира над женския в групите от 4 – 6 мес. и 7 – 9 мес., което е логично, т.к. това са и възрастите, в които пациентите са в най-голям брой.

Пациентите са антропометрирани по ръст и тегло при първа и втора визита, т.е. след 1 мес. Показателя за ръст средните стойности преди лечението са 67 см, а след лечението – 69 см, т.е. пациентите са повишили ръста си с 2 см. По показателя тегло средните стойности преди лечението са 7 кг, след лечението – 8 кг, т.е. децата са качили за един месец с килограм средно. Следователно в резултат на лечението пациентите нямат страдание по отношение на физическото си развитие.

При оценка на клиничните симптоми отново се ползва въпросникът на Orenstein, като допълнително родителите са разпитани както и в първата група по същите симптоми, разделени на езофагеални и екстраезофагеални.

В тази група най-честите симптоми са отново хълцане, регургитации, плач и синдром на Sandifer. Тези симптоми съвпадат с посочените в литературата данни. Спрямо възрастовите интервали са най-често във възрастта 4 – 6 и 7 – 9 мес. с лек превес при момчетата, което се обяснява с по-големия брой пациенти именно в тези възрастови групи и по-голямата честота на мъжкия пол.

След лечението с Е липсва симптомът хълцане, значително са намалели регургитациите и плачът, липсва синдром на Sandifer. Двойно-сляпо рандомизирано, плацебо-контролирано проучване за ефикасност на ИПП при бебета с рефлукс-подобни симптоми показва, че ИПП и плацебо имат подобен ефект върху плача, въпреки че констатацията за намаляване на киселинността е налице само в групата на ИПП (Orenstein S. R., Hassall E., 2007). В най-голямото двойно-сляпо рандомизирано, плацебо-контролирано проучване на ИПП при кърмачета със симптоми, дължащи се на ГЕРБ, отговорът при тези, лекувани в продължение на 4 седмици с lansoprazole или плацебо, са идентични (54%). Неплацебо-контролирано проучване на лечение с ИПП на ГЕРБ показва подобрене на симптомите при кърмачета (Orenstein S. R., Hassall E., 2007). Този резултат може да се дължи на липса на специфичност на симптомите за диагноза ГЕРБ, особено на тези с езофагит, в тази възрастова група.

Резултатите след лечението с алгинат показват същите резултати – липсват симптоми на хълцане и синдром на Sandifer и значително са намалели регургитациите, като и в тази група се задържа висок процентът на симптома плач. Резултатите от редица проучвания варират в широки граници. В едно клинично наблюдение върху препарат, съдържащ само натриево-магнезиев алгинат, се наблюдава значително намаляване на средната честота и тежест на повръщането при бебета в сравнение с плацебо (Orenstein S. R., Shalaby T. M., Kelsey S. F., et al., 2006). Единственото рандомизирано сравнително проучване при деца показва, че sucralfat е толкова ефективен, като cimetidine за лечение на езофагит. Никой от повърхностните агенти не се препоръчва като единствено лечение за тежки симптоми или ерозивен езофагит (Wilk van M. P., M. A. Benninga, T. L. Omari, 2009).

По отношение на екстраезофагеалните симптоми преди проведеното лечение са разпределени както следва: най-висок процент етмоидит, хриптенето, ларингит, фарингит и кашличните пристъпи. По отношение на възрастовото разпределение най-



висока честота е налице във възрастта 4 – 6 и 7 – 9 мес. с лек превес на мъжкия пол. Обяснението на този факт е както и при езофагеалните симптоми – по-голям брой наблюдавани пациенти са във тези възрасти и пол.

След едномесечно лечение с алгинат липсват симптомите етмоидит, кашличните пристъпи и хриптене и в малък процент се задържат симптомите ларингит и фарингит. При лечението с езомепразол резултатите са подобни. В литературата в малки проучвания се наблюдават подобни резултати.

По отношение на въпросника на Orenstein след лечението са налице значителни разлики – скор под 7 при 84%, а при 16% от пациентите се задържа над 9, като спрямо възрастовите интервали липсата на скор над 9 е във възрастта 1 – 3 мес. и 4 – 6 мес., което говори за значително повлияване на симптомите след проведеното лечение. Патологичен скор се задържа във възрастта 10 – 13 мес., най-вероятно поради дългата давност на рефлукса и краткия срок на наблюдението не са достатъчни за тяхното повлияване. Този въпросник е с ниска чувствителност и висока специфичност и не е достатъчен при проследяване на пациентите с рефлуксна болест. Но скорът може да се използва като скриниращ показател при пациенти с малък брой симптоми и от получените резултати да се прецени необходимостта от провеждането на МИИ рН-метрия.

#### Показатели на МИИ рН-метрия

Воах Очоа score преди лечението е налице при 94,7% от пациентите, само 5,3% са с нормален скор. Съответно след лечението скорът в нормални граници е при 73,7% спрямо патологичен скор при 26,3%. Значителният брой повлияни пациенти се обяснява с приема на медикаменти, които променят стомашно рН над 4 и засилват изпразването на стомаха по време, като спрямо възрастовите интервали повлияването е в най-голям процент във възрастовите интервали 4 – 6 и 7 – 9 мес., както и над 10 мес. По-малките – на възраст 1 – 3 мес., са приемали алгинат и там повлияването на този показател е в най-малка степен. По-добрата ефикасност на ИПП е до голяма степен поради способността им да поддържат стомашното рН около или над 4 за по-дълги периоди от време и да инхибират секрецията на киселина, предизвикана от храната. Мощният потискащ ефект на киселинната секреция от ИПП също води до намаление на

стомашния обем, с което се улеснява бързото изпразване на стомаха и намаляване на честотата на рефлукси.

От направения анализ на резултатите налице са основно кисели рефлукси и липсващи не кисели рефлукси в наблюдаваната от нас група. Ето защо са разгледани резултатите на техния брой спрямо позицията на тялото. Средният брой кисели рефлукси е 109, като техният брой е най-голям във възрастта 4 – 6 и 7 – 9 мес. Спрямо позицията на тялото киселите рефлукси средно в изправено положение са 31, в легнало 52, постпрандиално – 63. Това е така, т.к. кърмачетата прекарват все още по-голяма част от времето в легнала позиция и имат по-голям брой хранения физиологично. Броят на дългите кисели рефлукси средно е между 2 – 3 само в легнало и постпрандиално, а липсва в изправено положение. Симптомите, свързани с рефлукса, и в тази група са средно 4, а рефлуксните епизоди средно са 13, като са основно кисели, липсват не кисели рефлуксни епизоди. Тези резултати корелират с резултатите в първата група.

При анализа на резултатите в промяната на постпрандиалните рефлукси след лечението подобрене в този показател е налице в 79% от пациентите, като при корелационен анализ на този показател обаче е статистически незначим поради малкия брой пациенти. Като при децата, лекувани с R, има намаляване на броя на постпрандиалните рефлукси при 9 от 10 деца, т.е. в 90 % от случаите те не са достигнали 0 поради краткия лечебен период, незначим статистически поради малък брой пациенти. При децата, лекувани с E, намаляването на броя на постпрандиалните рефлукси е при 7 от 9 деца, т.е. в 78%, като не са достигнали стойност 0 поради краткия период, незначим обаче статистически поради малък брой пациенти. Броят на постпрандиалните рефлукси след лечение с E е намалял от 113 среден брой на 48 (незначим статистически), след лечението с R броят е намалял от 86 на 20 (статистически незначим). При анализа общият брой кисели рефлукси след лечение е намалял от средно от 148 на 109 (което е статистически незначимо поради малкия брой пациенти). Липсата на промяна или увеличение на техния брой е налице при 8 от 19 пациенти, което се обяснява или с факта, че родителите не са давали предписаното лечение, или поради краткия срок на проследяване. От 8-те неповлияни по показателя брой кисели рефлукси 5 са лекувани с R, а 3 с E. Следователно E повлиява по-добре броя на киселите рефлукси, но тези резултати са статистически незначими поради малкия брой пациенти.

По показателя SI над 50% е налице при 26% от пациентите преди лечението, а след лечението остава висок при 5% от тях, като след лечението с E SI над 50% е само при 1 пациент, или в 11% от пациентите. Значително е повлияването на този показател след лечението с E. По показателя SI при пациентите, лекувани с алгинат, няма пациенти с този показател над 50%, в 100% показателя е под 50%.

Има проучване на R. Del Buono, T. G. Wenzl, G. Ball, S. Keady, M. Thomson (Del Buono R., T. G. Wenzl, G. Ball et al., 2005) за ефекта от лечение с gaviscon при деца с рефлукс, изследвани с МП рН-метрия. Проучени са 20 кърмачета (средна възраст 163.5 дни, 34 – 319 дни) със симптоми на ГЕР, претърпявали 24-часова МП 6 канална рН-метрия, по време на която се дават шест случайни приема (3+ 3) на Gaviscon Infant (алгинат) или плацебо. Резултатите посочват, че средният брой рефлуксни епизоди/час (1,58 V 1.68), киселите рефлуксни епизоди /час (0.26 v 0.43), минималната дистална или проксимална рН-метрия, общото време на наличие на киселина на час (време с рН под рН 4) и общата продължителност на рефлуксите на час значително се различават след прием на gaviscon или плацебо, всички са малко по-ниски след прием на gaviscon Infant, отколкото след плацебо, но не са статистически значимо различни (Del Buono R., T. G. Wenzl, G. Ball et al., 2005). В литературата са налице не голям брой малки проучвания за ефекта на ИПП спрямо показателите на МП рН-метрия и симптомите на рефлукса, но само за възрастта над 1 год., липсват проучвания в кърмаческа възраст.

По отношение на показателя SSI преди лечението над 10% е при 84% от пациентите, след лечението – при 42% от пациентите. Като SSI под 10% след лечението с E е при 7, т.е. при 78 %, а след лечението с R – при 9 пациенти, или в 90% от пациентите.

По показателя SAP над 95% преди лечението е налице при 74% от пациентите, а след лечението – при 42%. И по трите показателя се наблюдава значително намаляване на процента засегнати пациенти, те не са напълно нормализирани поради краткия срок на наблюдението. След лечението с E над 95% е при 3-ма пациенти, или в 33%, а след лечението с R над 95% е при 6 пациенти, или в 60%.

По показателя рефлуксни епизоди средния брой рефлуксни епизоди преди лечението е 13, като след лечението броят им не е намалял. Но по показателя значими рефлуксни епизоди под 100 за тази възраст преди лечението са налице само в 5%, след лечението липсват, т.е. всички рефлуксни епизоди са под 100 на брой при всички пациенти.

По показателят ПЕР (проксимални езофагеални рефлукси) не се доказват значими промени.

Като заключение лечението с алгинати или ИППЗ значително намалява симптомите – както езофагеалните, така и екстраезофагеалните. Налице е значителна промяна в показателите на МИИ рН-метрия по отношение на Voix Ochoa score, значимите рефлуксни епизоди, SI, SSI и SAP, като тези показатели са повлияни в най-висок процент след лечението с ИППЗ. Значително намалели са постпрандиалните рефлукси при лечението и с алгинати, и с ИППЗ. По отношение на проксималния езофагеален рефлукс са незначими промените преди и след лечението.

## IX. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рефлуксната болест при кърмачета не е чест, но е значим проблем. С най-голяма честота е във възрастта 3 – 4 месеца. Диагностиката на рефлуксната болест при кърмачета е трудна поради разнообразната клинична картина. Клиничните изяви на ГЕРБ варират от незначителни клинични симптоми (невинни оригвания и регургитации) до животозастрашаващи състояния. В някои случаи не е лесно разграничаването на физиологичния рефлукс от патологичното състояние, тъй като няма златен стандарт за поставяне на диагноза ГЕРБ, особено при кърмачета, само по анамнестични данни (29). Целта на настоящия труд е да определи кога да се насочим към диагнозата ГЕРБ и да я докажем с ММИ рН-метрия като златен стандарт. Настоящото проучване изяснява, че при наличие на симптоми, покриващи Orenstein score над 7, е удачно да се проведе рН-метрия. Колкото по-рано се постави диагнозата ГЕРБ и се започне адекватно лечение, толкова по-бързо отзвучават тревожешите родителите симптоми родители, както и подобряване в показателите на рН-метрията. Ето защо препоръчваме при скринирането на пациентите със симптомите да се използва Orenstein score. В настоящия труд ясно е подчертана ролята и на останалите езофагеални симптоми, както и екстраезофагеалните симптоми. В литературата обаче не са уточнени нормалните стойности на показателите от ММИ рН-метрия за здрави деца в различните възрасти (поради невъзможност за такова изследване). В това отношение не са разработени и препоръките за интерпретация на показателите. По отношение на анализа на езофагеални и извънезофагеални симптоми няма препоръки за тяхната интерпретация и връзка между ГЕР и симптомите. Въпреки това обаче при всички наблюдавани от нас пациенти са налице голям брой симптоми, като и е определена връзката между някои от тях, които корелират с промените в направените рН-метрии.

След диагностицирането на ГЕРБ стои въпросът как да се лекува кърмачето. При използването на гъсти млечни формули е налице подобряване на симптомите особено животозастрашаващите като апнея с цианоза, както и част от езофагеалните. Не се наблюдава прекалено повишаване на теглото, а едновременно с това се подобряват значително броят и видът на дефекациите. Млечните формули обаче не повлияват броя на киселите рефлукси, рефлуксните епизоди, както и тяхната продължителност значимо. Voix Ochoa score също е неповлиян значимо след лечението с гъсти млечни

формули. Но значително подобрение е налице в броя на постпрандиалните рефлукси – в 69% от пациентите.

При лечението с алгинат и ИПП са наблюдавани значителни подобрения по отношение на симптомите, като значимо са елиминирани симптомите на апнея с цианоза, хълцане, синдром на Сандифер, значително намалели симптоми като регургитация и повръщане. При лечението с алгинат в сравнение с ИПП значително по-добро повлияване е налице при екстраезофагеалните симптоми. При анализа на показателите от ММИ рН-метрия след лечението с двата препарата е налице значимо повлияване на Voix Ochoa score, SI, SSI, SAP като и броя на значимите рефлукси. Налице е значимо подобрение на постпрандиалните рефлукси при лечението и с двата препарата, като за R – подобрение е налице при 90% от пациентите, а при E в 78%. При използване на взаимопроникващ анализ между отделните показатели от рН-метрията с цел търсене на връзка между тях се оказаха статистически незначими поради малкия брой пациенти в двете наблюдавани от нас групи. Изборът на лечение е строго индивидуален, понякога се налага и комбинирано лечение.

## **Х. ИЗВОДИ**

### **По задача 1.**

1. Поставянето на диагноза ГЕРБ въз основа на анамнестични данни – езофагеални и екстраезофагеални симптоми, разработените въпросниците, не винаги е надежден метод, поради наличието на субективен фактор родител. Те обаче са в помощ за скриниране на пациентите и определяне на кои от тях да бъде направена рН-метрия.
2. МИИ рН-метрия дава възможност за определяне вида на рефлуксите, както и най-честите и продължителни рефлукси в зависимост от позицията на тялото, рН на рефлукирано съдържимо, както и нивото на болусни рефлукирани материи, което би определило терапевтичното поведение при тези пациенти.
3. МИИ рН-метрията е скъп и трудоемък процес, но изключително необходим при поставяне на диагноза ГЕРБ при пациенти с минимални симптоми.
4. МИИ рН-метрията е единственият диагностичен метод при поставяне на диагноза ГЕРБ в кърмаческата възраст при пациенти с екстраезофагеални симптоми.
5. Честотата на проследяване на пациентите с рефлукс, поставени на лечение чрез ММИ рН-метрия, най-вероятно трябва да е в срокове, по-големи от тези в нашето наблюдение.

### **По задача 2.**

1. Децата, лекувани с гъста млечна формула, подобряват някои от езофагеалните и екстраезофагеалните симптоми, като това основно води до подобряване качеството на живот на семейството.
2. Значително се подобряват броят и видът на дефекациите.
4. Незначително се променят показателите от рН-метрията – Voix Ochoa score, SI,SSI, SAP. Без проследяването им с контролна рН-метрия не е възможно да сме сигурни, че ГЕРБ е излекуван.
5. Лечението с гъсти млечни формули намалява постпрандиалните рефлукси в 69% от пациентите.

### **По задача 3.**

1. Лекуваните с алгинат пациенти значително подобряват екстраезофагеалните симптоми и част от езофагеалните.
2. Значително се променят и показателите от ММИ рН-метрия – Voix Ochoa score, SI, SSI, но това не би могло да се регистрира без контролната рН-метрия.
3. След лечението с алгинат намаляват постпрандиалните рефлукси.

### **По задача 4.**

1. Лечението с езомепразол в най-голяма степен подобрява езофагеалните симптоми и в значителна степен екстраезофагеалните симптоми.
2. По показателите SI, SSI, SAP, Voix Ochoa score е налице значително подобрение след лечението, но не са достатъчни поради краткия срок на проследяването и малкия брой регистрирани симптоми, свързани с рефлукса.
3. Значително намаляване на общия брой кисели рефлукси и постпрандиални рефлукси при лечение с езомепразол.
4. Само при един пациент е наблюдавана алергична реакция към езомепразола с появата на обрив. Други странични ефекти не са наблюдавани.



## **XI. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

С научен и оригинален характер

1. За първи път в България е направен научен труд в областта на кърмаческия рефлукс с използване на метода МИИ рН-метрия.
2. Направен е широк анализ на симптомите – езофагеални и екстраезофагеални, при ГЕРБ, както тяхната честота по пол и възрастови интервали
3. Обобщен е анализ за взаимовръзката между симптомите по групи – езофагеални и екстраезофагеални, както и между тях, като е определена и честотата им
4. Направен е подробен анализ на показателите от рН-метриите преди и след проведеното лечение.
5. Подробно е доказано влиянието на млеката за кърмачета със сгъстител върху симптомите – както езофагеални, така и екстраезофагеални.
6. Подробно е сравнено влиянието на алгинат и езомепразол върху симптомите – както езофагеални, така и екстраезофагеални.

Приноси с приложен характер

1. За първи път в България при деца, и то кърмачета, е въведен методът МИИ рН-метрия.
2. Извършен е анализ на резултатите от лечение с алгинати на ГЕРБ в кърмаческа възраст
3. Извършен е анализ на резултатите от лечение с езомепразол на ГЕРБ в кърмаческа възраст.
4. Апробирани са медикаменти за лечение на ГЕРБ при кърмачета – алгинати и езомепразол
5. Апробирани са млека за кърмачета със сгъстител за лечение на ГЕРБ при кърмачета

### **ХІІІ. ПУБЛИКАЦИИ**

#### **СТАТИИ В БЪЛГАРСКИ И ЧУЖДЕСТРАННИ**

#### **НАУЧНИ СПИСАНИЯ**

1. Георгиева, М., Р. Панчева-Димитрова, Кр. Колева, Н. Рашева, П. Костадинов, Е. Димитрова, А. Атанасова. Пропусклив храносмилателен тракт. MEDINFO, 8, 2105, 52–57.
2. Georgieva, M., Y. Manios, N. Rasheva, R. Pancheva, E. Dimitrova, A. Schaafsma. Effects of carob-bean gum thickened formulas on infants' reflux and tolerance indices. World J Clin Pediatr 2016 February 8; 5(1): 118–127.
3. Рашева, Н., М. Гълъбова, Кр. Колева, П. Недев, М. Георгиева. Гастроезофагеална рефлуксна болест и отоларингологични заболявания у деца и юноши, 2016, 4, стр. 19–26, сп. Международен бюлетин по оториноларингология.
4. Рашева, Н. Гадене и повръщане в детска възраст. MEDINFO, 2017, февруари 1, стр. 56–63.
5. Панчева-Димитрова, Р., Н. Рашева. Млека за кърмачета със сгъстителители – първа стъпка за лечение на ГЕР в кърмаческа възраст, Наука диететика, 2017.

#### **УЧАСТИЯ В КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМИ, КОНГРЕСИ У НАС И В ЧУЖБИНА**

1. Рашева, Н., Кр. Колева, П. Костадинов, М. Гълъбова-Николова, Е. Димитрова, М. Георгиева. рН-метрия с импеданс при кърмачета с първичен и вторичен. ХІІІ Национален конгрес по педиатрия с международно участие, г. Несебър, 2015, 28–31.05.2015.
2. Рашева Н., Кр. Колева, М. Георгиева. „Мултиканална интралуменна рН-метрия с импеданс и нейните възможности при диагностика на гастроезофагеалната рефлуксна болест в кърмаческа възраст“. Горещи точки в педиатрията, гр. Русе, 2017 г., 06–08.10.2017 г.