

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ ПРИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЕ ТЕЛА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ

Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Лаптева И. В.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN OVERWEIGHT VARIOUS DEGREES

Krolevets T.S., Livzan M.A., Lapteva I.V.

Russian Federation, Omsk, State Educational Institution of Higher Vocational Education "Omsk State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation

Кролевец Татьяна Сергеевна — аспирант кафедры факультетской терапии ОмГМУ.

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней ОмГМУ, проректор по НИР.

Лаптева Ирина Владимировна — аспирант кафедры факультетской терапии ОмГМУ.

Krolevets Tatyana — post-graduate of department of therapy with the course of occupational (professional) diseases.

Livzan Maria — PhD, department of therapy with the course of occupational (professional) diseases.

Lapteva Irina — post-graduate of department of therapy with the course of occupational (professional) diseases.

Кролевец

Татьяна Сергеевна

Krolevets Tatyana S.

mts-8-90@mail.ru

Резюме

Цель: изучить течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пациентов с избыточной массой тела и ожирением и индивидуализировать подходы к лечению у данной категории лиц. **Материалы и методы:** Была сформирована группа из 131 пациента, страдающие ГЭРБ. Пациенты заполняли опросники, подвергались осмотру, проведению лабораторных и инструментальных методов исследования, измерению уровня лептина и его рецепторов. По уровню индекса массы тела (ИМТ) когорта была разделена на две группы: основную ($n = 104$) — лица с ожирением и избытком массы, и группу сравнения ($n = 27$) — лица с нормальной массой тела. Всем пациентам был назначен препарат Пантопрозол. Дополнительно набрано 20 пациентов с последующей рандомизацией для монотерапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) или сочетания с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК). **Результаты:** Лица основной группы чаще предъявляли жалобы на регургитацию «горьким» ($2I = 8,03$; $p < 0,001$), боли билиарного характера ($2I = 17,17$; $p < 0,05$). В данной группе чаще и статистически значимо наблюдалась неэрозивная форма ГЭРБ, также как и стадия С рефлюкс-эзофагита ($\phi = 2,28$; $p < 0,05$). Установлено, что среди показателей лиц основной группы выявлялись более высокие значения pH кардиального отдела и тела желудка. В группе лиц с ожирением был выявлен более высокий уровень лептина ($U = 67,0$; $Z = 4,35$; $p = 0,000$), имеющий значимую отрицательную связь с уровнем его рецепторов ($rs = -0,452$; $p = 0,0004$). Лептин имел независимые от ИМТ связи с показателями pH-метрии. На фоне монотерапии ИПП в основной группе отмечалась персистенция клинических симптомов, выявленная к 28 дню терапии ($82 (62,6 \pm 4,2)$ пациента), также как и менее значимый прирост показателей качества жизни. На комбинированной терапии (ИПП + УДХК) удалось более полно купировать симптомы: изжогу ($\phi = 2,07$; $p < 0,05$); отрыжку горьким ($\phi = 3,51$; $p < 0,001$), при этом данные были статистически значимы. **Заключение:** Выявлены особенности клинического течения ГЭРБ у лиц с ожирением и избытком массы тела, включение препаратов УДХК в терапию ГЭРБ у данной категории лиц позволяет улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: ожирение, избыток массы тела, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, особенности, урсодезоксихолевая кислота.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 133 (9): 19–26

Summary

Objective: To study for gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with overweight and obesity, and to choose treatment approaches in this group of individuals. **Materials and Methods:** Group of 131 patients suffering from GERD was formed. Patients completed questionnaires. We had performed a physical examination, laboratory and instrumental examination, measuring the level of leptin and its receptor. Cohort was divided into two groups: primary ($n = 104$) — persons with obesity and excess weight, and the comparison group ($n = 27$) — people with normal body weight. All patients had been appointed drug Pantoprazole. Additionally we were recruited 20 patients followed by randomization to monotherapy with proton pump inhibitors (PPIs), or a combination with ursodeoxycholic acid (UDCA). **Results:** Individuals both group often complained of regurgitation «bitter» ($2I = 8,03$; $p < 0,001$), the nature of biliary pain ($2I = 17,17$; $p < 0,05$). In this group non-erosive form of GERD, as well as Step C of reflux esophagitis most significantly were observed ($\phi = 2,28$; $p < 0,05$). It was found that among the indicators of the main group of persons higher pH and cardia gastric body were identified. In the group of obese higher levels of leptin had identified ($U = 67,0$; $Z = 4,35$; $p = 0,000$), having a significant negative relationship with its receptor levels ($rs = -0,452$; $p = 0,0004$). Leptin was independent of BMI due to the pH-meter. In monotherapy PPIs in the study group the persistence of clinical symptoms was noted by the 28th day of therapy ($82 (62,6 \pm 4,2)$ of the patient),

as well as the less significant increase in quality of life. In combination therapy (PPI + UDCA) symptoms (heartburn, bitter regurgitation) could more fully to stop and this data were statistically significant: ($\varphi = 2,07$; $p < 0,05$) and ($\varphi = 3,51$; $p < 0,001$), respectively. **Conclusion:** The features of the clinical course of GERD in patients with obesity and overweight were found, UDCA in the treatment of GERD in this category of persons can improve treatment outcomes.

Keywords: obesity, overweight, gastroesophageal reflux disease, features, ursodeoxycholic acid.

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 133 (9): 19–26

Введение

В России и в мире последние годы отмечается рост заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [1, 2, 3], увеличивается частота тяжелых эрозивных рефлюкс-эзофагитов, пищевода Барретта и ассоциированной с ним аденокарциномы пищевода [4, 5].

Высокая распространенность ГЭРБ среди лиц с ожирением отчасти может быть объяснена механическими причинами [6]. Известно, что ожирение способствует повышению внутрижелудочного давления с более высоким риском формирования грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [7], а также увеличению частоты и продолжительности спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера как основного патогенетического фактора ГЭРБ, даже при отсутствии диафрагмальных грыж [8, 9].

В связи с этим представляется актуальным изучение других факторов, участвующих в формировании ГЭРБ и ее прогрессировании у лиц с ожирением и избыточной массой тела. Продуцируемые

висцеральной жировой тканью биологически активные вещества (адипокины) оказывают влияние на пищевое поведение [7]. Так, лептин действует на центры голода и насыщения в гипоталамусе, участвует в мозговой регуляции энергетического гомеостаза и контролирует массу тела путем снижения синтеза и высвобождения нейропептида Y [10], прямым образом воздействует на вкусовые рецепторы. Участие лептина в формировании эрозивных форм ГЭРБ, пищевода Барретта может быть связано с его провоспалительной активностью, повышением пролиферативного потенциала пищеводного эпителия за счет индукции эпидермального фактора роста, а также антиапоптотическим действием [11, 12].

Целью нашего исследования стало изучить течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с избыточной массой тела и ожирением для повышения эффективности их курации и индивидуализировать подходы к лечению заболевания у данной категории лиц.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью нами было проведено открытое когортное сравнительное проспективное исследование. Был обследован 131 пациент, страдающие ГЭРБ (мужчин — 31, женщин — 100), в возрасте от 18 до 70 лет. Средний возраст $52 \pm 1,19$ года.

Критериями включения были возраст от 18 до 70 лет, наличие ГЭРБ, диагноз которой ставился на основании пищеводных симптомов заболевания согласно Монреальскому соглашению 2006 г., наличие адекватной контрацепции для женщин детородного возраста, подписанное информированное согласие. Критериями исключения — наличие злокачественных новообразований пищевода или желудка; осложненное течение ГЭРБ; беременность и кормление грудью; почечная недостаточность; терминальная стадия любого заболевания; прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, цитостатиков; низкая комплаентность пациента (прием менее 80% рекомендованных лекарственных препаратов); прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) в течение 14 дней до включения в исследование.

Пациенты были обследованы на базе БУЗОО ГП № 11 г. Омска. Для оценки наличия и выраженности клинических симптомов заболевания все пациенты заполняли опросник для больных

кислотозависимыми заболеваниями [13]. Оценка выраженности симптомов производилась согласно балльной шкале: выраженный симптом — 3 балла, умеренно выраженный — 2 балла, слабо выраженный, проявляющийся время от времени — 1 балл, отсутствие симптома — 0 баллов. Все больные подвергались клиническому осмотру с последующим проведением лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) и суточной (24-часовой) pH-метрии. ЭФГДС проводилась с использованием гастродуоденофиброскопа. Регистрация 24-часового исследования внутриполостного pH пищевода, в свою очередь, проводилась с использованием носимого ацидогастромонитора на базе БУЗОО «КМСЧ № 9». Поскольку грыжа пищеводного отверстия диафрагмы является фактором риска по возникновению и поддержанию симптомов ГЭРБ, данным пациентам было проведено обследование, включающее рентгенологическое исследование пищевода и желудка с контрастированием барием и применением специальных нагрузочных проб. Также всем определялся уровень лептина и его растворимого рецептора в сыворотке крови на базе центральной научно-исследовательской лаборатории при ОмГМУ (заведующий ЦНИЛ, Новиков Д. Г.). Исследуемые показатели определялись методом иммуноферментного анализа

в модификации двухшагового сэндвич — анализа. Концентрацию лептина определяли с использованием тест-системы (производство Канада); концентрацию рецепторов лептина — Чешского производителя. Оценка результатов производилась с помощью планшетного фотометра.

По результатам подсчета индекса массы тела (ИМТ) группа пациентов с ГЭРБ была разделена на две группы: основную ($n = 104$) — лица с ожирением и избыточной массой тела, и группу сравнения ($n = 27$) — лица с нормальной массой тела. При включении в исследование всем пациентам был назначен ингибитор протонной помпы 40 мг 2 раза в сутки за 30 мин. до приема пищи. Для изучения эффективности и безопасности применения препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в комплексной терапии ГЭРБ у лиц с избыточной массой тела и ожирением была дополнительно набрана группа пациентов ($n = 20$), которые были рандомизированы (простая рандомизация методом «конвертов») на 2 группы:

1 — пациенты, которые, помимо ИПП 40 мг 2 раза в день за 30 минут до приема пищи, принимали препарат УДХК 13 мг/кг веса пациента;

2 — пациенты, которые принимали только ингибитор протонной помпы 40 мг 2 раза в день за 30 минут до приема пищи. Оценка эффективности лечения проводилась путем сравнения наличия и выраженности симптомов ГЭРБ по опроснику для больных кислотозависимыми заболеваниями и качества жизни по данным опросника SF-36 [14], заполняемых пациентами при первом и контрольном посещениях (28 день лечения).

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA-6, программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического

анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро-Уилки, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий — с помощью F -критерия Фишера [15]. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в виде $M \pm SE$, где M — среднее выборочное, SE — стандартная ошибка среднего [16, 17]. При распределении значений в ряду, отличном от нормального, указывалась также медиана ($P50$), 25-процентиль ($P25$) и 75-процентиль ($P75$) [18, 19]. В исследовании применялись методы анализа таблиц сопряженности, корреляционный анализ по Спирмену. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения информационной статистики Кульбака ($2I$ — статистика) (для оценки связи изучаемых факторов и результативных признаков), которая рассматривается как непараметрический дисперсионный анализ [20]. Полученное фактическое значение $2I$ сравнивали с табличным значением χ^2 — квадрат при соответствующем числе степеней свободы. Сила связи между признаками при значениях коэффициентов корреляции от 0,0 до -0,25 и до +0,25 оценивалась как отсутствие или слабая; от 0,26 до 0,5 (от -0,26 до -0,5) — как умеренная; от 0,51 до 0,75 (от -0,5 до -0,75) — как средняя; более 0,75 (-0,75) — как сильная. Для определения силы корреляционных связей между несколькими зависимыми переменными использовался метод парциальных корреляций. Для сравнения количественных данных двух независимых групп использован U -критерий Манна-Уитни. Для оценки различий в долях двух выборок использован метод вычисления значимости различий долей (метод углового преобразования Фишера).

Результаты и их обсуждение

При анализе частоты и выраженности симптомов в группах сравнения было выяснено, что лица основной группы чаще предъявляли жалобы на регургитацию «горьким» содержимым ($2I = 8,03$; $p < 0,001$). Среди других клинических симптомов, не относящихся к проявлениям ГЭРБ, но стандартно опрашиваемых у пациентов, страдающих заболеваниями органов пищеварения, было установлено, что пациенты основной группы чаще ($2I = 17,17$; $p < 0,05$) предъявляли жалобы на боль билиарного характера [21], что может быть ассоциировано с более высокой распространенностью патологии желчевыводящих путей у пациентов основной группы (желчно-каменная болезнь $17,3 \pm 3,7\%$, постхолецистэктомический синдром $14,4 \pm 3,4\%$, дисфункции сфинктера Одди билиарного типа $34,6 \pm 4,6\%$) в сравнении с лицами с нормальной массой тела ($11,1 \pm 6,0\%$; $11,1 \pm 6,0\%$; $25,9 \pm 8,4\%$) соответственно.

При объективном осмотре у пациентов основной группы с избытком массы тела и ожирением отмечалось статистически значимое изменение показателя индекс массы тела (ИМТ), медиана значения в основной группе составила 32,8 (29,0–35,4), в группе сравнения с нормальной массой тела медиана значения ИМТ — 23,2 (22,2–24,0) ($U = 0,0$;

$Z = -7,1$; $p = 0,000$). Также статистически значимые изменения были выявлены при измерении окружности талии у пациентов основной группы, медиана значения составила 105,0 (100,0–112,0), у пациентов группы сравнения 80,0 (75,0–82,0) ($U = 70,50$; $Z = -7,59$; $p = 0,000$).

При пальпации выявлено увеличение размеров печени у 54 ($51,4 \pm 4,9\%$) пациентов основной группы и у 2 ($10,0 \pm 6,7\%$) пациентов группы сравнения ($\phi = 6,438$; $p < 0,001$). Симптомы патологии желчного пузыря (Керра, Мерфи) на момент включения в исследование были положительными у 18 ($17,1 \pm 3,7\%$) пациентов основной группы и у 2 ($10,0 \pm 6,7\%$) пациентов группы сравнения, статистически значимых различий не обнаружено.

При анализе показателей эндоскопических проявлений ГЭРБ у пациентов групп сравнения установлено, что неэрозивная форма ГЭРБ чаще и статистически значимо наблюдалась у пациентов основной группы ($\phi = 2,28$; $p < 0,05$), в то же время при формировании эрозивного рефлюкс-эзофагита наиболее тяжелая стадия (С) по Лос-Анжелеской классификации была выявлена только у пациентов основной группы. Также было установлено, что у 14 пациентов имеются эндоскопические

признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Рентгенологическое исследование выявило у 1 пациента грыжу пищеводного отдела диафрагмы малых размеров, поэтому ни один из пациентов, включенных в исследование, не имел показаний к хирургическому лечению, и могли продолжить наблюдение.

У всех пациентов, включенных в исследование, был диагностирован патологический рефлюкс со средним значением pH в пищеводе в течение суток в основной группе 5,80 (4,50–6,60) и группе сравнения 5,60 (4,90–6,40). Было установлено, что среди показателей лиц, включенных в основную группу, выявлялись достоверно более высокие значения pH кардиального отдела и тела желудка, что может косвенно указывать на высокую частоту дуодено-гастральных рефлюксов и соответственно являться причиной рефрактерности к проводимой монотерапии ингибиторами протонной помпы у данной категории пациентов [22].

Процент времени, в течение которого pH < 4 — показатель, не зависящий от того, были ли эпизоды редкими, но продолжительными или, наоборот, короткими, но частыми. По времени рефлюкс с более низкими значениями pH (pH < 4,0) в указанных отделах был продолжительнее у пациентов, включенных в группу сравнения. Вместе с тем важно отметить, что процент времени в течение суток патологических рефлюксов (диапазон pH 3–6) был статистически достоверно выше среди пациентов основной группы, что свидетельствует о более тяжелом течении ГЭРБ у лиц с ожирением и избыточной массой тела (таблица 1).

Анализ результатов изучения уровня лептина и его растворимых рецепторов в исследуемой когорте продемонстрировал более высокий уровень лептина в сыворотке крови в группе пациентов с избыточной массой тела и ожирением ($U = 67,0$; $Z = 4,35$; $p = 0,000$), что согласуется с известными данными литературы об увеличении гормональной продукции адипоцитами при увеличении массы висцеральной жировой ткани. Были обнаружены достоверно значимые отрицательные связи умеренной силы в группе пациентов с ожирением и избыточной массой тела с уровнем рецепторов к лептину в сыворотке крови ($rs = -0,452$; $p = 0,0004$), тогда как в группе с нормальной массой тела подобных взаимосвязей не обнаружено (рисунок 1).

Известен феномен инсулинорезистентности, в основе которого снижение реакции инсулиночувствительных тканей на физиологические концентрации инсулина, нарушение как рецепторных, так и пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала. Данный феномен рассматривается как ключевой фактор патогенеза не только сахарного диабета, но и ряда других ассоциированных заболеваний, в том числе неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты собственного исследования позволяют сделать предположение, что у лиц с абдоминальным типом ожирения имеет место феномен лептинорезистентности, который обусловлен преобладанием недостатка растворимых рецепторов к лептину над его избыточной продукцией адипоцитами [23].

При проведении корреляционного анализа были выявлены положительные статистически

Таблица 1

Результаты и сравнение показателей pH-метрии в основной и группе сравнения. Сравнение методом Mann-Whitney

Примечание:

P50 — медиана,
P25 — верхний квартиль,
P75 — нижний квартиль,
н/д — различия статистически незначимы,
ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс.

Показатель	Основная группа (n = 104)			Группа сравнения (n = 27)			Стат. значимость различий
	P50	P25	P75	P50	P25	P75	p
Макс.значение pH в теле желудка	7,90	7,40	8,50	7,70	6,40	8,30	н/д
Индекс агрессивности pH в теле желудка	3,30	2,90	4,30	2,80	1,80	3,40	н/д
Сред.значение pH в теле желудка	2,80	2,60	3,80	2,45	1,60	2,90	н/д
Разброс pH в теле желудка	1,50	1,30	2,00	1,30	0,80	1,70	0,04
Время с pH < 4,0 в теле желудка	0,72	0,55	0,84	0,92	0,79	0,98	0,02
% времени с pH < 4,0 в теле желудка	73,00	55,00	84,00	85,50	79,00	97,00	0,05
% времени с pH в диапазоне 3,0–6,0 в теле желудка	24,00	20,00	37,00	16,50	8,00	23,00	0,03
Мин.значение pH кардия	0,80	0,40	1,20	0,85	0,70	1,00	н/д
Макс.значение pH кардия	8,10	7,50	8,80	7,50	6,80	8,20	0,05
Индекс агрессивности pH кардия	3,70	3,10	5,60	3,10	2,50	4,50	н/д
Сред.значение pH кардия	3,20	2,90	5,50	2,70	2,30	4,00	н/д
Разброс pH кардия	1,70	1,40	1,90	1,20	1,00	1,70	0,02
% времени с pH в диапазоне 2,0–4,0 кардия	28,00	14,00	40,00	31,00	21,00	39,00	н/д
Индекс соотношения кардия/тело желудка	1,05	0,94	1,40	1,30	0,75	2,20	н/д
Мин.значение pH пищевода	1,40	0,80	1,50	1,20	0,70	1,40	н/д
Макс.значение pH пищевода	8,50	8,30	8,70	8,30	8,00	8,50	н/д
Индекс агрессивности pH пищевода	5,90	4,80	6,60	5,75	4,90	6,50	н/д
Сред.значение pH пищевода	5,80	4,50	6,60	5,60	4,90	6,40	н/д
Разброс pH пищевода	1,20	0,90	1,90	1,15	0,60	1,80	н/д
% времени pH в диапазоне 4,0–7,0 пищевода	56,00	35,00	79,00	69,50	48,00	85,00	н/д

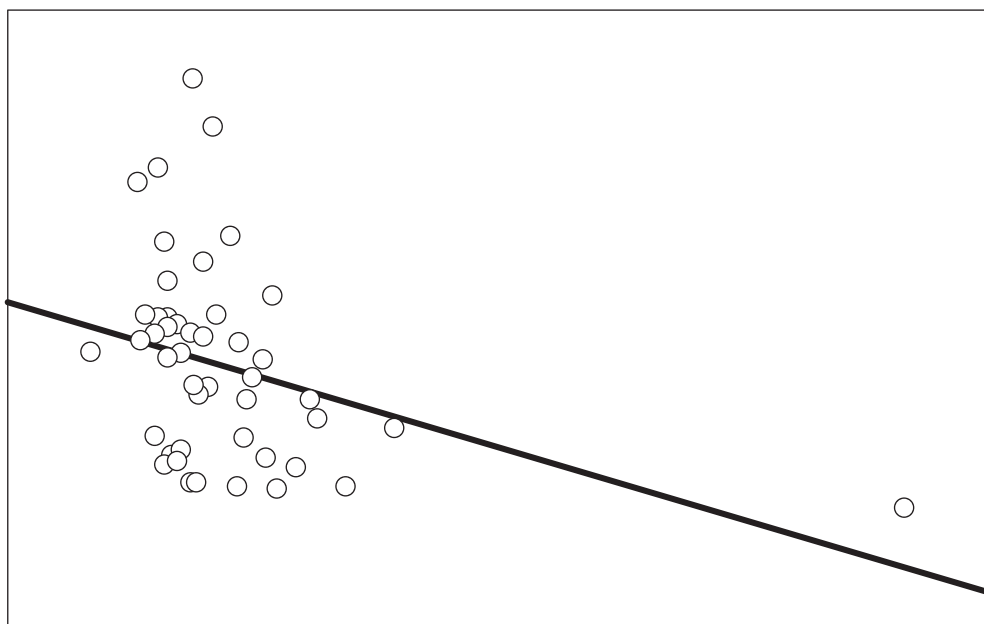


Рисунок 1
Взаимосвязь уровня лептина и его растворимых рецепторов у пациентов с ГЭРБ с избыточной массой тела и ожирением

значимые корреляционные связи уровня лептина с показателями кислотности в кардиальном отделе и теле желудка: разбросом, индексом агрессивности и максимальным значением рН ($rs = 0,543$; $p = 0,006$; $rs = 0,432$; $p = 0,035$ и $rs = 0,431$; $p = 0,035$ соответственно), а также отрицательная корреляционная связь со временем контакта рН менее 4,0 ($rs = -0,450$; $p = 0,027$). Уровень рецепторов к лептину имеет положительную корреляционную связь с индексом соотношения рН в кардиальном отделе и теле желудка ($rs = 0,471$; $p = 0,041$) и отрицательную — с числом гастроэзофагеальных рефлюксов, длительностью более 5 мин в пищеводе, и индексом DeMeester по данному показателю ($rs = -0,454$; $p = 0,044$; $rs = -0,454$; $p = 0,044$ соответственно). Помимо этого, уровень лептина демонстрировал положительную статистически значимую корреляционную связь с показателем времени с рН > 8 в пищеводе ($rs = 0,501$; $p = 0,012$), что позволяет косвенно судить о влиянии содержания уровня лептина на состояние гепатобилиарной системы, формирование дуодено-гастральных рефлюксов с присутствием в составе рефлюксата компонентов дуоденального содержимого и, прежде всего, желчи.

Для исключения влияния на силу и значимость корреляционных связей показателя ИМТ был проведен расчет коэффициентов парциальной корреляции между зависимыми переменными, по результатам которого сила корреляции ИМТ с вышеперечисленными показателями суточной (24-часовой) рН-метрии оценивалась как слабая или вовсе отсутствовала ($rs = 0,250$; $rs = 0,140$; $rs = -0,010$; $rs = -0,250$; $rs = -0,110$; $rs = -0,030$ и $rs = -0,030$ соответственно), тогда как сила корреляции лептина и его рецепторов оставалась на прежнем уровне. Данные подсчеты демонстрируют независимое от массы тела влияние лептина и его растворимых рецепторов на течение ГЭРБ у исследуемой когорты пациентов.

При оценке результатов опроса пациентов, выполненного в динамике, было установлено, что под

влиянием терапии ИПП у больных подвергается редукции не только частота, но и выраженность симптомов, характерных для ГЭРБ. Наиболее быстро и полно купировались «классические» симптомы заболевания: изжога и отрыжка кислым содержимым.

Персистенция клинических симптомов, выявленная к 28 дню терапии, отмечалась у 82 ($62,6 \pm 4,2$) пациентов, что согласуется с литературными данными об отсутствии полного ответа на стандартную терапию ИПП [24, 25]. Пациенты основной группы, получавшие сходную с группой сравнения терапию, продемонстрировали меньшую эффективность ИПП как в отношении «классических» симптомов заболевания (изжога), так и в отношении симптомов, связанных с патологией билиарного тракта (боль в правом подреберье, отрыжка горьким) (рисунок 2, рисунок 3). Таким образом, анализ динамики клинических симптомов ГЭРБ под влиянием ИПП свидетельствует, что неполный ответ на стандартную кислотосупрессивную терапию отмечается только среди больных ГЭРБ в сочетании с ожирением и избыточной массой тела.

Анализ показателей качества жизни больных ГЭРБ до лечения и на фоне проводимой терапии ИПП продемонстрировал не только уменьшение частоты и выраженности клинических симптомов основного заболевания, но и прирост качества жизни по всем шкалам как физического, так и ментального здоровья, при этом различия в значениях показателей носили статистически достоверный характер, за исключением параметра PF (таблица 2). При включении в исследование показатели качества жизни в группах сравнения статистически значимо отличались лишь по одному параметру — GH (общее состояние здоровья), который составил 35,00 (28,50–43,50) в основной группе и 43,50 (37,00–52,00) в группе сравнения ($U = 148,0$; $Z = -2,14$; $p = 0,032$). Безусловно, учитывая, что частота и выраженность собственно симптомов ГЭРБ статистически достоверно не отличалась в зависимости от наличия избытка массы тела и/или

ожирения, выявленное различие отражает лишь более частую встречаемость сопутствующей патологии.

У пациентов основной группы в динамике значимого прироста показателей качества жизни, характерного в целом для исследовательской когорты, не выявлено. Наиболее выраженный прирост был зафиксирован по шкалам BP, VT и GH (рисунок 4). Показатель GH (общее состояние здоровья),

отражающий самооценку пациентом состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения, был статистически достоверно меньшим среди лиц основной группы 37 (31–45) по отношению к пациентам группы сравнения 47 (42–52) ($U = 141,50$; $Z = -2,27$; $p = 0,023$).

Помимо этого, при анкетировании во второй контрольной точке также было выявлено статистически значимо меньшее значение показателей

Рисунок 2

Частота клинических симптомов ГЭРБ у пациентов групп сравнения до лечения

Примечание:

* — указаны статистически значимые различия, $p < 0,001$; метод углового преобразования Фишера



Рисунок 3

Частота клинических симптомов ГЭРБ у пациентов групп сравнения после лечения

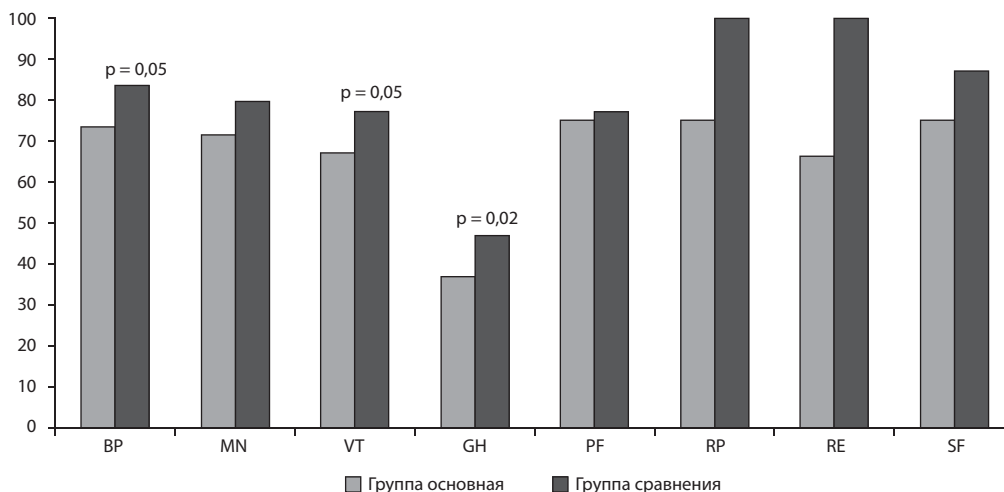
Примечание:

* — указаны статистически значимые различия, $p < 0,001$; метод углового преобразования Фишера



Рисунок 4

Динамика показателей по шкалам опросника качества жизни пациентов гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью основной группы и группы сравнения при повторном посещении



Шкалы	1 посещение, n = 62			2 посещение, n = 62			Стат. значимость различий		
	P 50	P 25	P 75	P 50	P 25	P 75	U	Z	p
BP	41,50	41,00	61,00	74,00	62,00	90,00	121,0	5,69	0,001
MH	66,00	56,00	80,00	74,00	64,00	84,00	562,0	2,27	0,023
VT	55,00	45,00	70,00	70,00	60,00	80,00	397,5	3,81	0,001
GH	35,00	30,00	45,00	40,00	35,00	47,00	590,5	2,05	0,040
PF	67,50	50,00	85,00	75,00	50,00	85,00	519,5	1,35	0,178
RP	50,00	0,00	100,00	75,00	25,00	100,00	312,0	2,14	0,032
RE	66,67	0,00	100,00	100,00	33,33	100,00	305,5	2,02	0,043
SF	62,50	50,00	87,50	75,00	62,50	100,00	355,5	2,88	0,003

Таблица 2

Показатели по шкалам опросника SF-36 пациентов гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Сравнение методом Mann-Whitney

Примечание:

BP — интенсивность боли, MH — психическое здоровье, VT — жизненная активность, GH — общее состояние здоровья, PF — физическое функционирование, RP — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, RE — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, SF — социальное функционирование.

BP (интенсивность боли) среди лиц основной группы 74 (62–84) по отношению к группе сравнения 84 (80–90) ($U = 171,0$; $Z = -1,70$; $p = 0,050$) и VT (жизненная активность) среди лиц основной группы 67,5 (60–80) по отношению к группе сравнения 77,5 (75–85) ($U = 159,0$; $Z = -1,94$; $p = 0,050$). Показатели этих шкал отражают степень, в которой боль, утомляемость пациента, снижение его жизненной активности ограничивают выполнение таких физических нагрузок, как ходьба, подъем тяжестей. Согласно проведенным исследованиям, сохранение симптомов ГЭРБ сопровождается уменьшением физических нагрузок со стороны пациента, поскольку определенный вид физической активности (работа в наклон, подъем тяжестей) ассоциирован с высокой вероятностью рецидива клинических симптомов и является триггерным фактором по обострению заболевания [26, 27].

С учетом низкой эффективности монотерапии ИПП в лечении ГЭРБ возможно применение антацидов и алгинатов, но данные препараты не подходят для длительного применения и рассматриваются в терапии ГЭРБ только в качестве препаратов скорой помощи. Патогенетически обосновано назначение прокинетики, но их применение также ограничивается курсовым приемом и высокой частотой побочных эффектов со стороны центральной нервной системы и сердечно-сосудистой. С учетом наличия у пациентов с избыточной массой тела и ожирением высокой частоты дуоденогастральных рефлюксов, применение препарата

урсодезоксихолевой кислоты позволило бы повысить эффективность терапии ГЭРБ у данной категории лиц.

Для изучения эффективности и безопасности применения препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в комплексной терапии ГЭРБ у лиц с избыточной массой тела и ожирением была дополнительно набрана группа пациентов. Критерии включения/исключения соответствовали критериям основного исследования, дополнительный критерий включения — избыточная масса тела и/или ожирение. Исследовательскую когорту составляли 20 пациентов, среди которых 7 ($35 \pm 10,6$) мужчин и 13 ($65 \pm 10,6$) женщин в возрасте от 19 до 69 лет (средний возраст 54,9 лет). Пациенты, страдающие ГЭРБ в сочетании с избыточной массой тела и ожирением, были рандомизированы (простая рандомизация методом «конвертов») на 2 группы:

1 — пациенты, которые, помимо ИПП 40 мг 2 раза в день за 30 минут до приема пищи, принимали препарат УДХК 13 мг/кг веса пациента;

2 — пациенты, которые принимали только ИПП 40 мг 2 раза в день за 30 минут до приема пищи. По нашим данным, на 28 день комбинированной терапии (ингибиторы протонной помпы + урсодезоксихолевая кислота) удалось более полно купировать симптомы: изжогу ($\phi = 2,07$; $p < 0,05$); отрыжку горьким ($\phi = 3,51$; $p < 0,001$), а также уменьшить частоту и выраженность дополнительно анализируемого симптома, боль в правом подреберье, при этом данные были статистически значимы.

Выводы

Выраженность и частота встречаемости классических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога, регургитация кислым) не зависят от ассоциации с ожирением и избыточной массой тела. У лиц с избыточной массой тела и ожирением отмечается наиболее тяжелое течение рефлюкс-эзофагита по данным эндоскопического исследования и показателям суточного мониторинга pH, которые свидетельствуют о более продолжительном рефлюксе в просвет пищевода в течение суток. У лиц с избыточной массой тела и ожирением уровень лептина выше, а содержание его растворимых рецепторов ниже, чем у лиц с нормальной массой

тела. Выявлено независимое от массы тела влияние лептина и его растворимых рецепторов на частоту и продолжительность гастроэзофагеальных рефлюксов, что позволяет рассматривать феномен лептинорезистентности как один из механизмов патогенеза ГЭРБ у лиц с ожирением. Среди данной категории лиц отмечается неполный ответ на стандартную кислотосупрессивную терапию ингибиторами протонной помпы. Персистенция симптомов на фоне лечения ингибиторами протонной помпы преодолевается индивидуализацией терапии с включением препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Литература

1. Vakil, N. The Monreal definition and classification of gastro-esophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (8): 1900–1920.
2. Boeckxstaens, G. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut.* 2014; 63 (7): 1185–1193.
3. Осипенко, М. Ф. Взаимосвязь ожирения с заболеваниями верхних отделов органов пищеварения. *Доказательная гастроэнтерология* 2014; 2: 36–38.
4. Drahos, J. Metabolic syndrome increases risk of Barrett esophagus in the absence of gastroesophageal reflux: an analysis of SEER-Medicare Data. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 49 (4): 285–288.
5. Осипенко, М. Ф. Пищевод Баррета — современное состояние проблемы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2007; 17 (4): 11–19.
6. Бордин, Д. С. Патогенетические основы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Диагностика и лечение. Вестник семейной медицины* 2013; 1: 36–40.
7. Звенигородская, Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. А. Звенигородская, Л. Б. Лазебник. — Москва: Изд-во Анахарсис, 2009. — 184 с.
8. Bray, G. Drug treatment of the overweight patient. *World Journal of Gastroenterology* 2007; 132 (6): 2239–2252.
9. Рощина, Т. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Русский медицинский журнал* 2000; 2: 5–7.
10. Ивашкин, В. Т. Клинические варианты метаболического синдрома / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева. — Москва: Мед. информ. агентство, 2011. — 220 с.
11. Finucane, M. M. Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with Barrett's esophagus: a case — control study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12 (2): 229–238.
12. Rubenstein, J. H. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 145 (6): 1237–1244.
13. Альгинаты — новые средства на основе природных соединений в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и других кислотозависимых заболеваний органов пищеварения. *Методические рекомендации.* СПб., 2008. 33 с.
14. Ware, J. E. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J. E. Ware [et al.] // The Health institute, New England medical center. Boston, Mass. — 1993.
15. Петри, А. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 166 с.
16. Голева, О. П. О применении некоторых современных методов статистического анализа результатов научных медицинских исследований / О. П. Голева. — Омск: Изд-во ОГМА, 2001. — 82 с.
17. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев: МОРИОН, 2000. — 319 с.
18. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. Ю. А. Данилова / С. Гланц. — Москва: Практика, 1998. — 459 с.
19. Закс, Л. Статистическое оценивание / Л. Закс. — Москва: Статистика, 1976. — 598 с.
20. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие для мед. вузов / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. — Санкт-Петербург: ООО ФОЛИАНТ, 2003. — 432 с.
21. Буйверов, А. О. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита. *Фарматека* 2006; 1: 1–5.
22. Звенигородская, Л. А. Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением. *Гастроэнтерология: Приложение к журналу Consilium Medicum* 2012; 1: 11–14.
23. Ana B. Crujeiras, Marcos C. Carreira, Begoña Cabia et al. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape, *Life Science* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>.
24. Fass, R. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease — where next? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2005; 22 (2): 79–94.
25. El-Serag, H. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010; 32 (6): 720–737.
26. Revicki, D. A. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am. J. Med.* 1998; 104 (3): 252–258.
27. Wiklund, I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Digestive Diseases* 2004; 22 (2): 108–114.