

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

FEATURES OF THE COURSE AND THERAPY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN WOMEN WITH OVERWEIGHT

**O. Khlynova
K. Liu**

Gastroesophageal reflux disease (GERD) and obesity are taking the leading positions among a number of other acid-dependent diseases. While the problem of GERD and the problem of overweight are sufficiently represented in the current scientific literature, the associated course of these conditions, with the identification of gender characteristics of diseases, with a characteristic of their combined course and the choice of antisecretory therapy, in particular using proton pump inhibitors, are still subject for study. The article presents the features of the GERD course in women with overweight and the results confirming the effectiveness of the drug pantoprazole as a drug monotherapy in this category of persons.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, gender characteristics, overweight, therapy.

Хлынова Ольга Витальевна

*Д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера»
olgakhlynova@mail.ru*

Лю Кристина Мишевна

*Аспирант, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера»
Минздрава России
Kristina.Kirakosyan@gmail.com*

Аннотация. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и ожирение по своей распространенности выходят на лидирующие позиции в ряду других кислотозависимых заболеваний. И если проблема ГЭРБ и проблема избыточной массы тела достаточно представлены в современной научной литературе, то ассоциированное течение данных состояний, с выделением гендерных особенностей болезней, с характеристикой их сочетанного течения и выбором антисекреторной терапии, в частности при использовании ингибиторов протонной помпы, до сих пор являются предметом для изучения. В статье представлены особенности течения ГЭРБ у женщин с избыточной массой тела и результаты, подтверждающие эффективность применения пантопразола в качестве лекарственной монотерапии у данной категории лиц.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гендерные особенности, избыточная масса тела, терапия.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) долгое время оставалась на заднем плане клинической гастроэнтерологии и не воспринималась гастроэнтерологической общественностью как заболевание целостного организма [8]. А между тем, история формирования представлений о данной патологии начиналась с античных времен. Ещё Авиценна упоминал о подобном симптомокомплексе в своих трудах. На секционном материале язвенный эзофагит впервые был выявлен в 1879 году Н. Quinke, который описал несколько случаев эрозивно-язвенных поражений в нижних отделах пищевода, как «язвы пищевода, вызванные перевариванием», и указал на их связь с агрессивным действием желудочного сока. W. Tileston в 1906 году подтвердил наблюдения Н. Quinke, определив «пептическую язву пищевода» как самостоятельное заболевание [6].

Ещё в 1997 году на VI объединенной европейской гастронеделе в Бирмингеме был провозглашен лозунг о том, что XXI век является веком ГЭРБ [8], а в 1998 году ГЭРБ была отнесена к 5 состояниям, которые относятся

к болезням цивилизации и в наибольшей мере ухудшают качество жизни пациентов [8].

В настоящее время интерес к данной патологии определяется в первую очередь её высокой распространенностью и продолжающимся ростом заболеваемости [6], её клинической значимостью и разнообразием клинических форм [6], частотой и тяжестью её осложнений [6]. Среди факторов, способствующих развитию ГЭРБ, чаще всего упоминают грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), избыточную массу тела и ожирение, курение, прием некоторых лекарственных препаратов [7], причем следует обратить внимание на то, что в настоящее время большая часть вышеописанных факторов самостоятельно имеет тенденцию к прогрессивному росту среди населения [2]. Кроме того роль некоторых факторов риска ГЭРБ, в частности избыточной массы тела и ожирения, оценивается неоднозначно. Так по данным одних авторов, симптомы ГЭРБ отмечаются независимо от значения индекса массы тела (ИМТ) больных, а по другим данным симптомы ГЭРБ более выражены у больных с повышенным ИМТ и абдоминальное ожирение является фактором риска развития эрозивного эзофагита

[3]. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день исследования, посвященные изучению ГЭРБ, еще не позволяют ответить на все возникающие вопросы, связанные с данным заболеванием. В связи с чем, ГЭРБ можно назвать болезнью со скрытым потенциалом, значимость которого ещё предстоит определить.

В последние 100 лет наиболее часто встречающимися видами патологии стали гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа и ожирение [10]. По имеющимся данным ВОЗ примерно одна треть населения имеет избыточную массу тела, а у 250 млн. подтверждено ожирение. Причем в экономически развитых странах распространенность его достигает 20%. Все это позволяет определить ожирение как неинфекционную эпидемию XX и XXI веков [9].

Проблема ожирения сегодня приобретает и медико-социальную значимость в связи с наличием у него болезней — спутников таких как: атеросклероз, подагра, дорсопатии, сахарный диабет 2 типа, гипеоандрогенемия и пр. [10]. Эти заболевания, как в изолированном варианте течения, так и в виде ассоциаций постоянно находятся в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения всех стран мира, поскольку помимо роста заболеваемости, приводят к значимому снижению качества жизни пациентов и повышению уровня смертности среди трудоспособного населения [5]. Важно отметить и то, что средняя продолжительность жизни больных ожирением на 8–10 лет короче, чем у людей с нормальной массой тела. От заболеваний, ассоциированных с ним, в мире ежегодно умирают 2,5 млн. человек, в том числе в Европе — 320 тыс., в США — 280 тыс. человек [4]. Ожирение приводит не только к сокращению продолжительности жизни, но и требует значительных экономических затрат. Так около 8–10% от всех затрат на здравоохранение в развитых странах мира составляют расходы на лечение больных с ожирением и сопутствующих ему нозологий [10].

Длительное время ожирение рассматривалось и изучалось лишь как синдромальное состояние с чрезмерным накоплением триглицеридов в жировых депо. Однако в XX веке восприятие данной патологии изменилось [9]. Сегодня ожирение имеет все характеристики самостоятельного хронического заболевания. Еще в 1948 году ожирение было внесено в международную классификацию болезней как существующая нозологическая единица и в МКБ-10 оно имеет шифр E66 [9].

Итак, ожирение — это болезнь, которая в современном мире имеет темпы эпидемии. Оно поражает все возрастные группы [2], распространяясь даже в тех странах, где ранее не имело такой тенденции. И не зависимо

от того, как медицинское общество характеризует ожирение, как самостоятельную нозологию или болезнь — спутник, это заболевание является серьезной проблемой во многих государствах и должно восприниматься как причина серьезных, нередко угрожающих жизни состояний.

К сожалению, роль органов желудочно-кишечного тракта в развитии ожирения не всегда учитывается клиницистами в практической медицине. В то время как система пищеварения не только играет не последнюю роль в формировании метаболических процессов организма человека, но и может выступать и как система — «жертва, мишень» при различных обменных нарушениях, включая ожирение и сахарный диабет [4]. Только при метаболическом синдроме патология пищевода встречается в 72% случаев, представляя при этом различные варианты ГЭРБ и ГПОД [5]. Более того, согласно последним исследованиям при ожирении наблюдается повышение частоты спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера, представляющего один из ведущих механизмов формирования ГЭРБ [5]. Таким образом, существует патогенетическая связь между ожирением и становлением или прогрессированием ГЭРБ, особенности, которой еще требуют изучения.

А между тем, в результате современных крупномасштабных эпидемиологических исследований установлено, что до трети всех регистрирующихся заболеваний населения (как острых, так и хронических) протекают как сочетанная (коморбидная) патология [1]. При этом известно, что коморбидность вносит свои особенности в течение сочетающихся нозологий, в особенности выбора терапии, а также прогноз заболеваний [5].

И если проблемы ГЭРБ и избыточной массы тела достаточно представлены в современной научной литературе [11], то ассоциированное течение данных состояний, с выделением гендерных особенностей болезней, с характеристикой их сочетанного течения и выбором антисекреторной терапии, в частности при использовании ингибиторов протонной помпы, до сих пор являются предметом для изучения, имеющим свою значимость как для науки, так и для практического здравоохранения.

Целью настоящего исследования было изучение особенностей течения ГЭРБ у женщин с избыточной массой тела и оценка у них клинико-эндоскопической эффективности препарата пантопразола.

Материалы и методы

Это было простое открытое наблюдательное исследование, в котором участвовали 22 пациентки с ГЭРБ 24–40 лет, средний возраст составил $32,6 \pm 8,71$ лет.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ГЭРБ

Показатели	Женщины с нормальным ИМТ (n=10)	Женщины с избыточной массой тела (n=12)	Мужчины с нормальным ИМТ (n=5)	Мужчины с избыточной массой тела (n=5)
Возраст, годы	28,4±7,3	31,51±6,81	27,3±4,34	32,41±5,01
Курящие пациенты	2 (20%) *	8 (67%) **	4 (80%)	4 (80%)
Наличие ГПОД / чел.	1 (10%)*	4 (33%) **	0	3 (60%)
Наследственность по ГЭРБ	1 (10%)	2 (17%)	0	1 (20%)
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний /чел.	2 (20%)	8 (67%) **	1 (20%)	1 (20%)
Стаж ГЭРБ, годы	2,5±1,1	2,8±1,04	2,6±1,2	3,1±1,14
Метаболический синдром/ чел.	1 (10%)	7 (58%) **	0	1 (20%)

Примечание: различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении групп наблюдения (женщины и мужчины с нормальным ИМТ — *, женщины и мужчины с избыточной массой тела — **).

Для начала все больные были разделены на 2 группы: в первую вошли лица с нормальным значением ИМТ ($19-24,9 \text{ кг/м}^2$), во вторую — со значением ИМТ от $24,9$ до $29,9 \text{ кг/м}^2$. Для того чтобы выделить именно гендерные особенности заболевания были обследованы мужчины (10 человек), сопоставимые по возрасту и значениям ИМТ (5 — с нормой и 5 — с избыточной массой тела), с верифицированным диагнозом ГЭРБ. Обязательным условием для включения в группы наблюдения была оценка ИМТ и рецидив или впервые выявленная ГЭРБ. Для постановки или подтверждения основного заболевания и выделения её клинко-эндоскопического варианта всем пациентам проводили анкетирование (заполнение опросника GERD — Q + оценивался факт наличия и частота ночной изжоги), ЭФГДС и рентгеноскопию/графию эзофагогастродуоденальной зоны. Дополнительно изучали наличие у пациентов критериев метаболического синдрома: значение окружности талии, величина артериального давления, уровень триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и глюкозы натощак. На проведение данного исследования получено разрешение локального Этического комитета (при ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России) и у всех пациентов, включенных в исследование, было получено добровольное информированное согласие. Критерии не включения в исследование были следующими: декомпенсация хронических заболеваний внутренних

органов; прием каких-либо лекарственных препаратов, воздействующих на интрагастральную кислотность или состояние нижнего пищеводного сфинктера; беременность и лактация; онкологические заболевания как сопутствующая патология; наличие хеликобактерной инфекции, определенной по титру антител в сыворотке крови и наличия антигена *Hp* в кале; отказ от подписания добровольного информированного согласия. После обследования всем пациенткам была назначена комплексная терапия, включающая рекомендации по питанию, образу жизни и обязательное назначение антисекреторного препарата пантопразола в дозировке 20 мг/сут при неэрозивной ГЭРБ и легкой степени эрозивного рефлюкс-эзофагита (РЭ), 40 мг/сут — при средней степени эрозивного РЭ и 80 мг/сут — при тяжелой степени РЭ и внепищеводных проявлениях ГЭРБ [12]. Все пациенты получали терапию 4 недели (как оценочный этап, выбранный в данном исследовании с последующим проведением анкетирования, клинического осмотра и ЭФГДС). Данный препарат был выбран в качестве основной терапии с учетом известных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики пантопразола (безопасность, минимум лекарственных взаимодействий), а также энзиматических путей его метаболизма. После назначения терапии лечащим врачом еженедельно осуществлялся «телефонный контроль» пациентов, которые вели дневник, где фиксировалось самочувствие, выполнение рекомендуемого образа жизни и питания, количество принятых таблеток.

Таблица 2. Характеристика ГЭРБ у пациентов

Показатели	Женщины с нормальным ИМТ (n=10)	Женщины с избыточной массой тела (n=12)	Мужчины с нормальным ИМТ (n=5)	Мужчины с избыточной массой тела (n=5)
Средний итоговый балл по опроснику	11±1,3	14±1,2	9,3±1,1	10,1±1,2
Наличие ночной изжоги	2 (20%)	6 (50%) *	1 (20%)	1 (20%)
Неэрозивная форма ГЭРБ/ чел.	8 (80%)	6 (50%)	4 (80%)	2 (40%)
Эрозивная форма ГЭРБ / чел.	2 (20%)	6 (50%)	1 (20%)	3 (60%)
Внепищеводные проявления ГЭРБ	0	4 (33%)	0	1 (20%)
Метаболический синдром/ чел.	1 (10%)	7 (58%) *	0	1 (20%)

Примечание: различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении женщин с нормальным ИМТ и с избыточной массой тела — *.

Таблица 3. Динамика основных показателей в процессе комплексного лечения ГЭРБ

Показатели	Женщины с нормальным ИМТ (1 группа) (n=10)	Женщины с нормальным ИМТ (1 группа) (n=10) после 4 нед. терапии	Женщины с избыточной массой тела (2 группа) (n=12)	Женщины с избыточной массой тела (2 группа) (n=12) после 4 нед. терапии
Изжога, диспепсия	10 (100%)	0	12 (100%)	3 (25%)
Наличие ночной изжоги	2 (20%)	0 *	6 (50%)	2 (17%) *
Неэрозивная форма ГЭРБ/ чел.	8 (80%)	1 (10%) *	6 (50%)	1 (8%) *
Эрозивная форма ГЭРБ / чел.	2 (20%)	0 *	6 (50%)	2 (17%) *
Внепищеводные проявления ГЭРБ	0	0	4 (33%)	2 (17%) *

Примечание: * — различия статистически значимы до и после терапии ($p < 0,05$).

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием стандартного пакета прикладных программ STATISTICA V.6.0 (StatSoft, 1999). Величина мощности исследования была адекватной для использования результатов в качестве статистически значимых. Изучали показатели вариационной статистики с представлением средних величин и квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$) и % — как долю частоты встречаемости. Для оценки достоверности применяли непараметрический критерий Вилкоксона, так как основные показатели не имели нормального распределения. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции r_s Спирмена (Spearman). Нулевая гипотеза отвергалась при значении уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Характеристика групп представлена в таблице 1. Так сравнительный анализ показал, что группы (женщины и мужчины) были сопоставимы по возрасту, стажу и факту наследственности по ГЭРБ. Однако, из факторов риска развития основного заболевания у лиц женского пола преобладали: курение и наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) (особенно в группе с избыточной массой тела). При этом статистически значимой оказалась частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии и верифицированного по клинико-лабораторным данным метаболического синдрома у женщин с избыточной массой тела. Кардиальная патология была представлена в основном гипертонической болезнью I, II стадии с уровнем повышения АД до 2 степени (в 60% случаев). Регулярно гипотензивную терапию пациентки

не получали. Из препаратов для коррекции АД были эпизоды использования ИАПФ и селективных В-блокаторов.

При выделении особенностей течения ГЭРБ в группах (таблица 2), следует отметить, что в случае наличия у женщин избыточной массы тела, значимо возрастает балл по оценке ГЭРБ, увеличивается частота ночной изжоги и эрозивных форм заболевания, а также частота выявления внепищеводных симптомов болезни, среди которых доминировал бронхо-обструктивный синдром (84% случаев).

Для мужчин также по мере увеличения ИМТ наблюдалась тенденция в усугублении характера течения ГЭРБ.

Корреляционный анализ между показателями факторов риска ГЭРБ, клиническими особенностями больных и клиничко-эндоскопическими вариантами ГЭРБ, показал, что такие критерии как ИМТ ($r=0,02$, $p=0,005$), наличие курения ($r=0,03$, $p=0,04$) и ГПОД ($r=0,04$, $p=0,04$) имеют наибольшее значение в развитии эрозивных форм заболевания, а также развития его внепищеводных проявлений.

Второй этап исследования включал оценку эффективности комплексного лечения, включая прием пантопразола только у женщин с различными вариантами ГЭРБ после 4 недель терапии.

При анализе дневниковых записей пациенток рекомендации по питанию и изменению образа жизни в среднем выполнялись в 70% случаев в группе с нормальным ИМТ и в 80% случаев у лиц с избыточной массой тела. Таким образом, по факту немедикаментозного воздействия на течение ГЭРБ группы оказались сопоставимы. Однако позитивным моментом оказалось достоверное снижение массы тела на 1,5–2 кг за 4 недели у 3 больных в группе с избыточным ИМТ. При этом у них же уменьшилась величина объема талии в среднем на 18% от исходного и появилась тенденция в стабилизации уровня АД в нормотензивной зоне без приема гипотензивных препаратов. Таким образом, хотелось бы еще раз подчеркнуть важную составляющую лечения ГЭРБ как правильное питание, здоровый образ жизни и снижение массы тела.

Для оценки переносимости проведенной терапии также анализировались записи в дневниках пациенток. Общая оценка терапии в группах наблюдения была хорошей. Из относительно дискомфортных ситуаций описывалась склонность к формированию твердых каловых масс (у 3 больных), что корригировалось по мере увеличения объема суточного потребления жидкости.

В среднем на 3–4 день наблюдалось исчезновение симптомов заболевания у 74% пациенток, более того

через 7 дней регрессировали симптомы ночной изжоги в 80% и наметилась тенденция в уменьшении симптомов бронхо-обструктивного синдрома у лиц, имеющих данные проявления.

Основные критерии оценки динамики в течении ГЭРБ у женщин в группах наблюдения после 4 недель терапии представлены в таблице 3.

После 4 недель терапии было отмечено полное исчезновение симптомов болезни в группе с нормальным значением ИМТ (10 человек — 100% случаев), уменьшение числа больных с ночной изжогой в 3 раза и числа больных с внепищеводными проявлениями в 2 раза в группе с избыточной массой тела. При этом эпизоды дневной изжоги и диспепсии сохранялись лишь у 25% пациенток 2 группы, но с меньшей частотой и интенсивностью, что было обусловлено наличием у них эрозивной формы болезни и/или сочетания с внепищеводным бронхо-обструктивным синдромом. А согласно рекомендациям данные варианты ГЭРБ требуют более продолжительного периода терапии, поэтому лечение у них было продолжено до 8 недель, согласно инструкции к препарату [6, 12].

Также через 4 недели после проведения ЭФГДС была верифицирована эндоскопическая ремиссия у 7 женщин с нормальным значением ИМТ и неэрозивной формой ГЭРБ (90%), у 2 из 2 — с нормальным ИМТ и эрозивной формой ГЭРБ (100%). В случае неэрозивной ГЭРБ у лиц с избыточной массой тела — эндоскопическая эффективность составила 83,3% (5 человек), а у лиц данной группы с эрозивной ГЭРБ — 66,7% (4 человека).

В заключении был также проведен корреляционный анализ, позволивший выявить факторы, влияющие на становление клиничко-эндоскопической ремиссии заболевания, среди которых оказались: ИМТ ($r=0,03$, $p=0,02$), курение ($r=0,03$, $p=0,04$) и прием ИПП ($r=0,02$, $p=0,03$) (в данном случае ® пантопразол). Факторами «недостижения» ремиссии оказались: эрозивная форма ГЭРБ ($r=0,04$, $p=0,01$), наличие внепищеводных симптомов ($r=0,02$, $p=0,04$) и отсутствие приверженности к терапии ($r=0,04$, $p=0,038$), что определялось по тесту Мориски-Грина (в исследовании таких пациенток оказалось 5 человек: 3 — из 1 группы (лица с нормальной массой тела и 2 — из второй (группа с избыточной массой тела)).

Выводы

1. Получены данные, свидетельствующие об особенностях течения ГЭРБ у женщин, имеющих избыточную массу тела, включая частоту факторов риска развития и прогрессирования заболевания;

2. Показано, что сочетание таких факторов как курение, избыточная масса тела и наличие ГПОД способствуют более тяжелому течению ГЭРБ, а также могут приобретать коморбидность с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и внепищеводных проявлений ГЭРБ;

3. Комплексное лечение ГЭРБ у женщин с избыточной массой тела с использованием пантопразола демонстри-

рует достижение клинико-эндоскопической ремиссии в срок 4 недели при хорошей переносимости препарата, отсутствии побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белялов Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Иркутск. 2012. 292 с.
2. Берштейн Л. М. Ожирение и онкологические заболевания: старая проблема в новом свете. Ожирение и метаболизм. 2006. № 1 (6). С. 42–47.
3. Бондаренко Е. Ю. Клинико-эндоскопические и морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением: дис. канд. мед. наук. М., 2010. С. 100.
4. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Рус. мед. журн. 2001. Т. 9, № 2. С. 56–60.
5. Вёрткина А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность в клинической практике. Часть 1. Архив внутренней медицины. 2011. № 1. С. 13–17.
6. Ивашкина В. Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание. М: ГОЭ ТАР-Медиа. 2011. С. 86–99.
7. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М: МИА. 2011. С. 220.
8. Качина А. А., Хлынова О. В., Туев А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: особенности качества жизни. Пермский медицинский журнал. 2013. Т. 30. № 2. С. 27–33.
9. Козилова Н. А., Конради А. О. Оптимизация критериев метаболического синдрома. Российский институт метаболического синдрома. Артериальная гипертензия. 2007. Т. 13, № 3. С. 197–198.
10. Круглова Е. Л. Эффективность длительного комбинированного лечения пациентов с ожирением и эндокринными нарушениями: дис. ... канд. мед. наук. М. 2010. С. 91.
11. Радченко В. Г. Клиника, диагностика, лечение и профилактика заболеваний внутренних органов в амбулаторной практике. СПб. 2009. С. 304.

© Хлынова Ольга Витальевна (olgakhlynova@mail.ru), Лю Кристина Мишевна (Kristina.Kirakosyan@gmail.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера