

На правах рукописи

Баланова Оксана Петровна

**КЛИНИЧЕСКАЯ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В УСЛОВИЯХ ЯКУТИИ**

14.00.05 – внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Якутск – 2009

Работа выполнена в Медицинском институте ГОУ ВПО «Якутский государственный университет им. М.К. Аммосова»

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Чибыева Людмила Григорьевна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Яковенко Эмилия Прохоровна,
ГОУ ВПО «Российский государственный
медицинский университет Росздрава»
(Москва)

доктор медицинских наук, профессор
Курилович Светлана Арсентьевна,
ГОУ ВПО «Новосибирский государственный
медицинский университет» (Новосибирск)

Ведущая организация: ГУ Научно-исследовательский институт по
медицинским проблемам Севера СО РАМН
(Красноярск)

Защита диссертации состоится «26» декабря 2009г в 14 час на заседании диссертационного совета Д 212.306.05 при ГОУ ВПО «Якутский государственный университет им. М.К. Аммосова» по адресу: 677000, г.Якутск, ул. Белинского, 58

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Якутского государственного университета.

Электронная версия автореферата размещена на сайте www.ysu.ru

Автореферат разослан «__» ноября 2009г

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ф.А.Захарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Изучение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) является одним из приоритетных направлений современной гастроэнтерологии. ГЭРБ является широко распространенным заболеванием (20-40%) среди взрослого населения развитых стран. Актуальность ее исследования связана с частотой временной нетрудоспособности и наличием серьезных осложнений – эрозий, пептических язв, кровотечений, стриктур, развития пищевода Барретта, являющегося предраковым состоянием, и аденокарциномы пищевода (Рысс Е.С., 1998; Калинин А.В., 1999; Шептулин А.А., 2008; Циммерман Я.С., 2009; Fisher R.S. et al., 1994; DeMeester T.R. et al., 1995; Blaser M.J., 1999). За последние 15 лет относительная частота выявления эрозивной формы ГЭРБ возросла с 3,1 до 16% (Assimakopoulos S.F. et al., 2007).

В Якутии ГЭРБ изучали многие исследователи-хирурги (Иванов А.И., 1996; Тобохов А.В., 2003; Павлова З.В., 2006 и др.). Между тем проявления ГЭРБ в различных этнических группах населения Якутии изучены недостаточно.

Вызывает определенный интерес сочетание ГЭРБ с заболеваниями щитовидной железы, учитывая, что Якутия входит в число территорий с высоким уровнем йоддефицитных заболеваний. Частота нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта при заболеваниях щитовидной железы настолько высока, что позволяет предположить некую взаимосвязь патологии щитовидной железы с пищеварительным трактом (Шерешевский Н.А., 1957; Сахарчук И.И., 1969; Котова С.М., 1974; Зефирова Г.С., 1999; Miesowicz E., 1904; Derblom H., 1963; Miller L.I. et al., 1978). Однако, абдоминальные симптомы заболеваний щитовидной железы признаются наименее изученными.

Развитие мегапроектов в Якутии предполагает рост количества приезжего населения, что может быть связано с вопросами своевременной профилактики, диагностики и лечения многих заболеваний, в том числе

ГЭРБ.

В связи с вышеизложенным представляется, что изучение клинико-эндоскопических, функциональных и морфологических проявлений ГЭРБ позволит определить особенности течения данного заболевания у разных этнических групп населения Якутии, в том числе и в сочетании с функциональными нарушениями щитовидной железы.

Цель исследования

Изучение клинико-эндоскопических и морфофункциональных особенностей ГЭРБ в различных этнических группах, проживающих в условиях Якутии.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинических проявлений ГЭРБ в различных этнических группах, проживающих в условиях Якутии.
2. Изучить характер эндоскопических и морфологических проявлений ГЭРБ в различных этнических группах, проживающих в условиях Якутии.
3. Выявить особенности течения ГЭРБ в сочетании с заболеваниями щитовидной железы в условиях Якутии.
4. Установить частоту и степень обсемененности *Helicobacter pylori* больных ГЭРБ в условиях Якутии.
5. Оценить возможности суточного мониторинга внутрипищеводного рН в диагностике и оптимизации лечения ГЭРБ.

Научная новизна

Изучены и выявлены особенности клинических, эндоскопических и морфологических проявлений ГЭРБ в различных этнических группах в условиях Якутии, в том числе в сочетании с гипер- и гиподисфункцией щитовидной железы. Показано, что инфицированность *Helicobacter pylori* у больных ГЭРБ из числа коренного населения ниже чем у приезжего, а также сопоставлены показатели контаминации *Helicobacter pylori* и выраженности изменений слизистой оболочки пищевода.

Практическая значимость

Проведенные исследования особенностей клинических, эндоскопических и морфофункциональных проявлений ГЭРБ в условиях Якутии с учетом степеней тяжести заболевания и характера сопутствующей патологии позволили оптимизировать диагностику и лечение больных.

Выявленные особенности течения ГЭРБ у больных с патологией щитовидной железы могут повысить качество лечения данной категории пациентов.

Предложено широкое использование суточного мониторирования рН пищевода в условиях Якутии для индивидуальной оценки эффективности фармакологического препарата, учитывая высокую стоимость современных кислотодепрессивных средств, а также для диагностики эндоскопически негативных и атипичных проявлений данного заболевания.

Внедрение результатов исследования

Основные положения работы, принципы обследования больных с ГЭРБ нашли применение в гастроэнтерологическом отделении МУ «Якутская городская клиническая больница». Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах терапевтического профиля Медицинского института Якутского государственного университета.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клиническая картина ГЭРБ в различных этнических группах, проживающих в условиях Якутии, отличается полиморфностью симптоматики, зависит от тяжести течения и сопутствующей патологии.

2. Гистоморфологическими критериями ГЭРБ в условиях Якутии являются признаки гипертрофического эзофагита с гипер-, паракератозом и акантозом у большинства пациентов.

3. ГЭРБ в сочетании с гипо- и гиперфункцией щитовидной железы имеет особенности течения.

4. Инфицированность *Helicobacter pylori* у больных ГЭРБ в исследовании выше у приезжих больных.

5. Применение 24-часового рН-мониторинга позволяет оценить особенности течения эндоскопически негативных форм и атипичных клинических проявлений ГЭРБ в условиях Якутии, а также оптимизировать расходы на лечение.

Апробация работы состоялась на совместной научно-практической конференции кафедр пропедевтики внутренних болезней и факультетской терапии Медицинского института Якутского государственного университета, Якутского научного центра комплексных медицинских проблем СО РАМН и отделений МУ «Якутская городская клиническая больница» 26 мая 2009 года. Основные положения диссертации были доложены на XI Российско-Японском международном медицинском симпозиуме (Ниигата, 2004), на II межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию высшего медицинского образования РС(Я) «Экология и здоровье человека на Севере» (Якутск, 2007), на конференции, посвященной 165-летию образования МУ «Якутская городская больница» (Якутск, 2008), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной III Международному Полярному году «Международный Полярный год: достижения и перспективы развития циркумполярной медицины» (Архангельск, 2009), на межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы преканцерогенеза и злокачественных опухолей в различных климато-географических зонах» (Якутск, 2009).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных наблюдений, заключения, выводов,

практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 39 таблицами, 6 рисунками. Библиографический указатель включает 237 источников, из них 92 отечественных и 145 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на материалах гастроэнтерологического отделения Якутской городской клинической больницы за период с 2003 по 2008 г.

Диагноз ГЭРБ ставился на основании характерных жалоб пациента – изжога не реже 2-3 раз в неделю, отрыжка, тошнота и другие пищеводные симптомы, влияющие на качество жизни больного, повреждение дистальных отделов пищевода рефлюксной природы даже без клинических проявлений (Циммерман Я.С., 2009; Hunt R.H. et al., 2007; Modlin I.M et al., 2007; Mönnikes H., 2007).

В исследование вошли 168 больных ГЭРБ различной этнической принадлежности. Коренными жителями считали якутов, эвенков и эвенков (в исследовании количество якутов составило 97,5%), приезжими – всех лиц другой национальности, в разное время прибывших из других регионов России (в исследовании количество русских составило 92,9%). Больные ГЭРБ были в возрасте от 17 до 67 лет, средний возраст составил $41,75 \pm 24,73$ года.

Все больные в исследовании были разделены на пять групп (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по группам (n=183)

Группа	n	%
ГЭРБ без патологии щитовидной железы (коренные)	80	43,7
ГЭРБ без патологии щитовидной железы (приезжие)	57	31,1
ГЭРБ с патологией щитовидной железы	17	9,3

(коренные)		
ГЭРБ с патологией щитовидной железы (приезжие)	14	7,7
Контрольная группа	15	8,2

Из 31 больного с сопутствующей патологией щитовидной железы 18 чел. были с гипотензией и 13 – с гипертензией.

Контрольную группу составили 15 чел., не имевших в анамнезе жалоб и серьезных гастроэнтерологических заболеваний, а также хирургических вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта, в возрасте от 17 до 64 лет, средний возраст – $40,91 \pm 23,45$ года.

Наиболее часто ГЭРБ встречалась среди лиц трудоспособного возраста от 21 до 50 лет – 89 чел. (53%) (рис. 1).

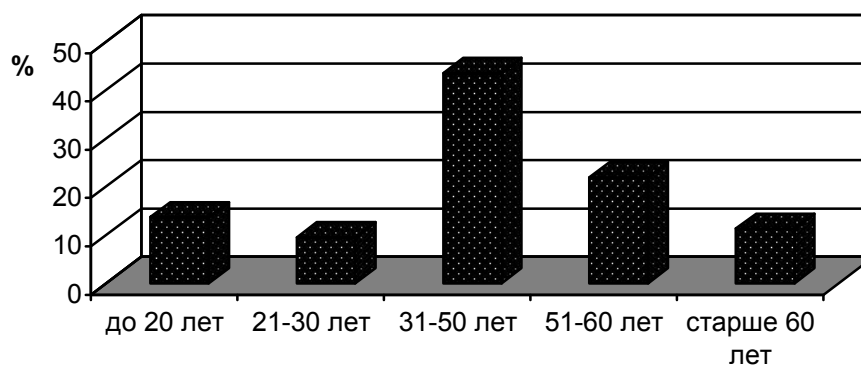


Рис. 1. Распределение больных ГЭРБ по возрасту.

Для решения поставленных в настоящей работе задач больным проводились медикаментозное лечение и следующие исследования, одобренные на заседании локального комитета по биомедицинской этике при Якутском научном центре комплексных медицинских наук СО РАМН: фиброгастродуоденоскопия, рентгенологическое исследование пищевода и желудка (по показаниям), суточная рН-метрия пищевода, гистоморфологическое исследование слизистой оболочки пищевода и определение *Helicobacter pylori* в биоптате гистоморфологическим методом (51 больному), определение *Helicobacter pylori* методом быстрого уреазного

теста (38 больным) и методом иммуноферментного анализа (всем).

Классификация степени выраженности эндоскопических признаков ГЭРБ проводилась по Savary-Miller (Savary M., Miller J., 1977). Исследование сочеталось с прицельной биопсией слизистой оболочки из следующих отделов: для гистологического исследования – из 2-4 противоположных точек нижней трети пищевода, расположенных на 1-1,5 см выше зубчатой линии; для диагностики *Helicobacter pylori* – из антрального отдела желудка. При этом выделялись три степени обсемененности *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка: слабая (+) – до 20 микробных тел в поле зрения, средняя (++) – до 50 и высокая степень (+++) – более 50 (Л.И.Аруин, В.А.Исаков, 1995).

Антитела к антигенам *Helicobacter pylori* определялись с использованием диагностической иммуноферментной тест-системы «ХеликоБест-антитела» (ЗАО «Вектор-Бест», г.Новосибирск). Результаты ИФА интерпретируются согласно титру антител:

Титр антител	менее 1:5	1:5	1:10	1:20	1:40 и более
Результат	отрицательный	сомнительный	слабо(+)	(+)	сильно(+)

Для подтверждения эрадикации *Helicobacter pylori* использовался быстрый уреазный тест с наборами URE-Нр-тест Pliva-Lachema (Брно, Чехия). Положительным результат считался при появлении красного или розового окрашивания тест-среды вокруг биоптата слизистой оболочки через 20 мин.

Суточное мониторирование рН пищевода проводилось с помощью автономного ацидогастрометра «Гастроскан-24» («Исток-Система», г.Фрязино, Россия). Патологическими рефлюксами считали: 1) закисление пищевода, продолжающееся дольше 5 мин; 2) снижение рН менее 4 ед в течение времени, превышающем 4,2% всего времени записи; 3) изменение составного показателя DeMeester; 4) общее число эпизодов рефлюкса более 50 или регистрируемая при этом общая продолжительность снижения

внутрипищеводного рН<4, за сутки превышающая 1 ч. По окончании исследования данные автоматически обрабатывались ПК с использованием установленного программного обеспечения («Исток-Система», Россия).

Из ингибиторов протонной помпы применялись омепразол (производство Акрихин, Россия) и рабепразол (париет, производство Eisai Co for Janssen Pharmaceutica N.V., Бельгия). Омепразол получали 148 больных (87 из коренной группы и 61 – из приезжей) по 20 мг 2 раза в день за час до еды (07.30 и 17.00), рабепразол – 20 пациентов (по 10 чел. из каждой группы) по 10 мг 2 раза в день за час до еды (07.30. и 17.00).

Эффективность омепразола и рабепразола оценивалась путем сопоставления в процентном соотношении числа эпизодов рН пищевода менее 4 и длительности самого продолжительного гастроэзофагеального рефлюкса до и после приема лекарственного препарата.

Для оценки количественных показателей при статистической обработке полученных данных использовались методы Стьюдента, Манна-Уитни. Различия между изучаемыми результатами считались достоверными при $p < 0,05$. Для статистической обработки использовалась программа IBM PC «Primer of Biostatistics» version 3.03 by Stanton A. Glantz.

Результаты исследования

В исследовании наиболее характерными жалобами у больных ГЭРБ без сопутствующей патологии щитовидной железы были изжога (81,3±4,4% коренных и 92,9±3,4% приезжих), боли в эпигастральной области (77,5±4,7 и 84,2±10,6%) и отрыжка (50±5,6 и 71,9±5,9% соответственно), при этом у приезжих такие рефлюксные симптомы, как изжога и отрыжка, встречались достоверно чаще, чем у коренных ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Клинические проявления ГЭРБ у больных без патологии щитовидной железы

Симптом	Коренные, n=80	Приезжие, n=57	P
	n (M±m %)	n (M±m %)	
Изжога	65 (81,3±4,4)	53 (92,9±3,4)	<0,05
Ощущение горечи	5 (6,3±2,7)	9 (15,8±4,8)	<0,05

в полости рта			
Отрыжка	40 (50,0±5,6)	41 (71,9±5,9)	<0,05
Дисфагия	2 (2,5±1,7)	-	-
Одинофагия	7 (8,8±3,2)	-	-
Боли в эпигастрии	62 (77,5±4,7)	48 (84,2±10,6)	>0,05
Боли в пищеводе (за грудиной)	11 (13,8±3,9)	4 (7,1±3,4)	>0,05
Тошнота	23 (28,8±5,1)	15 (26,3±5,8)	>0,05
Рвота	8 (10,0±3,4)	5 (8,8±3,8)	>0,05
Ощущение кома за грудиной	4 (5,0±2,4)	1	-

Болевой синдром среди предъявляемых жалоб занимал второе место, что можно объяснить тем, что ГЭРБ в исследовании часто сочеталась с гастритом и язвенной болезнью. Полученные результаты согласуются с литературными данными – по мнению других авторов ГЭРБ на фоне хронического гастрита и язвенной болезни характеризуется большей частотой выявления болевого синдрома (до 59,6%, Саблин О.А., 2004). Тошнота встречалась у четверти больных (28,8±5,1% коренных и 26,3±5,8% приезжих больных). Дисфагия и одинофагия были только у коренных больных, а боли в пищеводе и ощущение кома за грудиной регистрировались не часто, что подтверждается другими исследователями (Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., 2001; Циммерман Я.С., 2009).

Подобная клиническая картина ГЭРБ у европеоидов не противоречит работам других авторов (Маев И.В., 2000; Циммерман Я.С., 2009; Dent J. et al., 1999; Vakil N. et al., 2006).

У коренных ГЭРБ сочеталась с хроническим гастритом чаще (77±4,3%), чем у приезжих (43,7±5,9%), $p < 0,05$ (рис. 2).

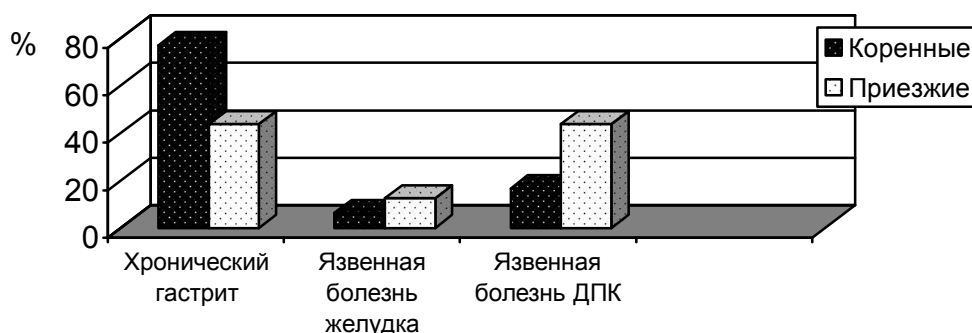


Рис. 2. Частота выявления сопутствующих хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК)

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки выявлялась у приезжих в 2,8 раза чаще ($43,7 \pm 5,9\%$), чем у коренных ($16,7 \pm 3,8\%$), $p < 0,05$. Язва желудка сопутствовала ГЭРБ у коренных жителей в два раза реже ($6,3 \pm 2,5\%$), чем у приезжих ($12,6 \pm 3,9\%$), $p > 0,05$.

Практически у половины коренных больных ($47,1 \pm 5,1\%$) длительность сочетания хронического гастрита с ГЭРБ составляла от 1 до 3 лет, а после 3 лет количество больных уменьшалась ($15,5 \pm 3,7\%$). Доля приезжих больных со «стажем» ГЭРБ от 1 до 3 лет в сочетании с хроническим гастритом составляла $21,1 \pm 4,8\%$, и, также, уменьшалась после 3 лет до $11,3 \pm 3,8\%$ – были выявлены достоверные различия между группами по длительности сочетания ГЭРБ с хроническим гастритом от 1 до 3 лет ($p < 0,05$). ГЭРБ до 1 года в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки был зарегистрирован у $5,2 \pm 2,3\%$ коренных и четверти приезжих больных ($26,8 \pm 5,3\%$) ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Длительность сочетания ГЭРБ с хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК)

Длительность забол-ия ГЭРБ	Коренные, n=97			Приезжие, n=71		
	Хронический гастрит	Язвенная болезнь ДПК	Язвенная болезнь желудка	Хронический гастрит	Язвенная болезнь ДПК	Язвенная болезнь желудка
	n (M±m %)	n (M±m %)	N (M±m%)	n (M±m %)	n (M±m %)	n (M±m%)
До 1 года	14(14,4±3,6)	5(5,2±2,3)	2(2,1±1,5)	8(11,3±3,8)	19*(26,8±5,3)	3(4,2±2,4)
1 – 3 года	46(47,1±5,1)	6(6,3±2,5)	2(2,1±1,5)	15*(21,1±4,8)	9(12,7±3,9)	3(4,2±2,4)
Более 3 лет	15(15,5±3,7)	5(5,2±2,3)	2(2,1±1,5)	8(11,3±3,8)	3(4,2±2,4)	3(4,2±2,4)

* разница статистически значима по сравнению с коренными ($p < 0,05$)

Уменьшение времени сочетания ГЭРБ с хроническим гастритом связано, возможно, с тем, что длительная контаминация слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* приводит к развитию атрофического процесса и

снижению кислотообразования в желудке (Васильев Ю.В., 2005; O'Morain C, 2005).

При исследовании сопутствующей патологии со стороны желудочно-кишечного тракта и других органов выявлено, что недостаточность нижнего пищеводного сфинктера у приезжих встречается в 1,6 раза чаще ($39,4 \pm 5,8\%$), чем у коренных ($25,8 \pm 4,4\%$) ($p < 0,05$), а грыжа пищеводного отверстия диафрагмы – в пять раз чаще ($15,5 \pm 4,3\%$), чем у коренных ($3,1 \pm 1,8\%$) ($p < 0,05$). По литературным источникам, у 20-33% больных с диафрагмальными грыжами имеется ГЭРБ, а 25-50% пациентов с ГЭРБ имеют сопутствующую грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (Шептулин А.А., 2003; Awad R.A., Camacho S., 2000).

Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца встречались у четверти больных обеих групп (у $25,8 \pm 4,4\%$ коренных и $28,2 \pm 5,3\%$ приезжих). Ожирение сопровождало приезжих в 1,4 раза реже ($18,3 \pm 4,6\%$), чем коренных ($25,8 \pm 4,4\%$), а дефицит веса, наоборот, – в 1,4 раза чаще ($11,3 \pm 3,8\%$), чем коренных ($8,2 \pm 2,8\%$) ($p > 0,05$).

Атипичные (экстраэзофагеальные) симптомы у больных ГЭРБ в обеих группах выявлены в $14,2 \pm 2,7\%$ случаев.

Суточное мониторирование рН пищевода выявило патологический гастроэзофагеальный рефлюкс у трети обследованных больных коренного населения – такие основные показатели патологического рефлюкса, как общее время с $pH < 4,0$, выявлены у $38,1 \pm 4,9\%$, число рефлюксов более 5 мин – у $38,1 \pm 4,9\%$, индекс симптома был повышен у $26,8 \pm 4,5\%$ пациентов (табл.4).

Таблица 4

Выявление патологических гастроэзофагеальных рефлюксов при проведении суточного мониторирования рН пищевода у больных ГЭРБ

Показатель патологического гастроэзофагеального рефлюкса	Проведено рН-метрий			P
	Всего, n=168	Коренные, n=97	Приезжие, n=71	
	n (M±m %)	n (M±m %)	n (M±m %)	

Общее время рН<4,0, %	75 (44,6±3,8)	37 (38,1±4,9)	38 (53,5±5,9)	<0,05
То же, вертикально, %	59 (35,1±3,7)	23 (23,7±4,3)	36 (50,7±5,9)	<0,05
То же, горизонтально, %	60 (35,7±3,7)	28 (28,9±4,6)	32 (45,1±5,9)	<0,05
Общее число рефлюксов	64 (38,1±3,8)	28 (28,9±4,6)	36 (50,7±5,9)	<0,05
Число рефлюксов >5'	69 (41,1±3,8)	37 (38,1±4,9)	32 (45,1±5,9)	>0,05
Наиболее продолжительный рефлюкс, мин	61 (36,3±3,7)	31 (31,9±4,7)	30 (42,3±5,8)	>0,05
Индекс симптома DeMeester	59 (35,1±3,7)	26 (26,8±4,5)	33 (46,5±5,9)	<0,05

В группе приезжего населения патологический гастроэзофагеальный рефлюкс наблюдался у половины больных – общее время с рН<4,0 выявлено у 53,5±5,9%, число рефлюксов более 5 мин – у 45,1±5,9%, повышенный индекс симптома DeMeester – у 46,5±5,9%, то есть количество и продолжительность патологических гастроэзофагеальных рефлюксов у больных ГЭРБ в различных этнических группах имеют значительное и достоверное различие – патологический рефлюкс выявлен у приезжих в 1,5 раза чаще и достоверно более выражен, чем у коренных жителей (p<0,05).

По данным зарубежных авторов, лишь у 50% больных ГЭРБ выявляются измененные показатели суточного мониторинга внутрипищеводного рН и у многих пациентов отсутствует связь между эпизодами рефлюкса и клиническими симптомами (Modlin I.M et al., 2007; Mönnikes H., 2007).

В нашем исследовании значительная часть всех пациентов с ГЭРБ (без патологии щитовидной железы) страдали рефлюкс-эзофагитом I степени (58,7±5,5% коренных и 52,6±6,6% приезжих, p>0,05). Эндоскопически негативная (0-я) степень была у трети больных (30±5,1% коренных и 29,8±6,1% приезжих, p>0,05). Более тяжелые повреждения нижней трети пищевода (II и III степени) встречались чаще у приезжих – 8,8±3,8 и 7±3,4% соответственно (у коренных по 5,0±2,4%). Пищевод Барретта (IV степень) был выявлен у одного больного в каждой группе (табл. 5).

Таблица 5

Частота выявления рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ

(по M. Savary – J. Miller)

Степень рефлюкс-эзофагита	Коренные, n=80	Приезжие, n=57	P
	n (M±m %)	n (M±m %)	
Эндоскопически негативная, 0	24 (30,0±5,1)	17 (29,8±6,1)	>0,05
I	47 (58,7±5,5)	30 (52,6±6,6)	>0,05
II	4 (5,0±2,4)	5 (8,8±3,8)	-
III	4 (5,0±2,4)	4 (7,0±3,4)	-
IV (пищевод Барретта)	1	1	-

По данным разных авторов, при эндоскопическом и гистологическом исследовании пищевода более чем в 50% случаев у больных с симптомами ГЭРБ выявляется нормальная слизистая пищевода (Л.И. Билхарц, 1998; Циммерман Я.С., 2009; Dent J. et al., 1999; Sontag S.J., 2004).

При оценке морфологических изменений слизистой оболочки нижней трети пищевода у больных ГЭРБ в исследовании выявлено значительное преобладание гипертрофического эзофагита с различными проявлениями дискератоза (у коренных 52,6±11,5% и у приезжих 53,3±12,9%), что соответствует основным гистологическим признакам патологического гастроэзофагеального рефлюкса (Sarbia M. et al., 2002; Bowrey D.J., 2003). Лейкоплакия пищевода обнаружена у коренного населения в четыре раза чаще (52,6±11,5%), чем у приезжих (13,3±8,8%), $p < 0,05$. Тонкокишечная метаплазия многослойного плоского эпителия была обнаружена у одного больного из каждой группы.

Частота обнаружения *Helicobacter pylori* в антральном отделе желудка морфологическим методом у больных ГЭРБ из группы коренного населения была меньше (73,7±10,1%), чем у приезжих (86,7±8,8%), что соответствует результатам исследований других авторов, проведенных в Якутии (Васильев Н.Н., 2004). При этом степень обсеменения *Helicobacter pylori* антрального отдела желудка высокой степени (+++) у приезжего населения (40±12,6%) превышала таковую у коренного (10,6±7,1%) в четыре раза ($p < 0,05$), что сопоставимо с данными других авторов (Лоскутова К.С., 2007). В контрольной группе *Helicobacter pylori* обнаружен гистоморфологическим методом у 36,4±14,5%.

Методом быстрого уреазного теста *Helicobacter pylori* выявлен у больных ГЭРБ у $71,4 \pm 9,9\%$ коренной и у $88,2 \pm 7,8\%$ приезжей групп.

Выявление *Helicobacter pylori* методом иммуноферментного анализа у больных ГЭРБ показало положительный результат в $91,1 \pm 2,2\%$ в обеих этнических группах. В контрольной группе выявление *Helicobacter pylori* данным методом показало положительный результат различной степени выраженности у половины больных ($53,3\%$).

При 0-й и I степенях ГЭРБ *Helicobacter pylori* выявляется гистоморфологическим и уреазным методами в более половины случаев (55 и 60% соответственно), при II степени рефлюкс-эзофагита – в 80% , при III и IV степенях – у половины пациентов (50%).

Исследования некоторых авторов свидетельствуют, что у $52-60\%$ больных ГЭРБ выявлен *Helicobacter pylori*, тогда как в группах здоровых лиц эти цифры составляли от $5-10$ до $73-91\%$ (Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г., 2007; Weinberg D.S., Kadish S.L., 1996; Sontag S.J., 2004; Wolfe M.M., Love R.S., 2007.).

В нашем исследовании была изучена возможная связь проявлений ГЭРБ и заболеваний щитовидной железы. В клинической картине у больных с гиперфункцией щитовидной железы в обеих этнических группах изжога (100%) и боли в эпигастрии ($76,9 \pm 11,7\%$) были выявлены чаще, чем при гипофункции ($38,9 \pm 11,4$ и $50 \pm 11,8\%$ соответственно) ($p < 0,05$). Тошнота ($22,2 \pm 9,8\%$) и ощущение кома за грудиной ($27,8 \pm 10,6\%$) встречались только при гипофункции щитовидной железы. Эндоскопическое исследование выявило у большинства больных в обеих этнических группах 0-ю степень – от $71,4$ до 100% .

При оценке морфологических изменений слизистой оболочки нижней трети пищевода у больных ГЭРБ с заболеваниями щитовидной железы чаще выявлялась пролиферация покровного эпителия (у 50% коренных и 100% приезжих при гипофункции, и у 100 и 50% соответственно при гиперфункции). Гипертрофический эзофагит встречался лишь при

гипофункции щитовидной железы (у 33,3% коренных).

Частота обнаружения *Helicobacter pylori* гистоморфологическим методом при ГЭРБ в сочетании с гиперфункцией щитовидной железы была чаще (71,4%), чем при гипофункции (50%), при этом высокая степень контаминации *Helicobacter pylori* не выявлялась. Инфицированность *Helicobacter pylori* больных коренной группы была меньше в обоих случаях.

Проведенные многими авторами в течение последних лет исследования свидетельствуют, что пищеварительные расстройства при гипофункции щитовидной железы могут доминировать или предшествовать явной манифестации гипотиреоза (Ильченко А.А., Селезнева Э.Я., 2001; Савина Л.В., Семенихина Т.М. и др., 2006).

Для лечения ГЭРБ в нашем исследовании применялись антисекреторные препараты – первую неделю все больные из обеих групп получали в качестве монотерапии только ингибиторы протонной помпы (Holtmann G., 2007; Moayyedi P., 2007; Sontag S.J., 2007).

На фоне лечения омепразолом и рабепразолом в обеих группах было достоверное уменьшение выраженности и исчезновения изжоги, болей в эпигастрии ($p < 0,05$) (табл. 6 и 7).

Таблица 6

Средние сроки уменьшения клинических симптомов у больных ГЭРБ после начала лечения омепразолом (дни)

Симптомы	Коренные, n=87		P ₁	Приезжие, n=61		P ₂
	Уменьшение	Исчезновение		Уменьшение	Исчезновение	
Изжога	2,6±0,8	4,8±1,3	<0,05	2,0±0,8	4,7±1,4	<0,05
Отрыжка	2,6±1,5	4,5±1,4	>0,05	2,8±1,5	4,9±1,5	>0,05
Боли в эпигастрии	2,9±0,9	6,7±2,1	<0,05	2,9±1,0	6,9±1,9	<0,05
Боли за грудиной	2,5±1,1	3,2±1,6	>0,05	2,3±0,9	3,5±1,6	>0,05
Тошнота	1,9±1,4	2,4±1,4	>0,05	1,7±1,2	2,8±1,6	>0,05
	P ₃ >0,05	P ₄ >0,05		P ₃ >0,05	P ₄ >0,05	

Таблица 7

Средние сроки уменьшения клинических симптомов у больных ГЭРБ после начала лечения рабепразолом (дни) (n=20)

Симптомы	Коренные, n=10		P ₁	Приезжие, n=10		P ₂
	Уменьшение	Исчезновение		Уменьшение	Исчезновение	
Изжога	1,0±0,5	3,7±1,2	<0,05	1,1±0,8	3,6±1,4	<0,05
Отрыжка	2,3±0,9	4,1±1,9	>0,05	2,2±0,9	4,0±1,8	>0,05
Боли в эпигастрии	1,1±0,3	4,5±2,0	<0,05	1,1±0,5	4,9±1,9	<0,05
Боли за грудиной	1,9±1,0	2,6±1,4	>0,05	1,7±0,9	2,5±1,3	>0,05
Тошнота	1,0±0,9	1,5±1,4	>0,05	1,1±1,0	1,6±1,5	>0,05
	P ₃ >0,05	P ₄ >0,05		P ₃ >0,05	P ₄ >0,05	

Больным из обеих групп, у которых на фоне приема ингибиторов протонной помпы появлялось облегчение пищеводных симптомов, но сохранялись некоторые диспептические симптомы (отрыжка, тошнота), дополнительно был назначен прокинетики мотилиум в дозе 10 мг 4 раза в день. При комплексном лечении ингибитором протонной помпы+прокинетиком достоверных различий ($p>0,05$) в сроках исчезновения симптомов между группами не выявлено. Комбинация ингибитора протонной помпы и прокинетики мотилиума ускорила купирование таких диспептических симптомов, как отрыжка, тошнота, тем самым улучшая качество жизни больных ГЭРБ (Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., 2001).

Эндоскопический контроль эффективности лечения омепразолом и рабепразолом выявил, что рубцевание эрозивно-язвенных поражений пищевода происходило в сроки от 1 до 4 недель. Эти данные соответствуют литературным источникам (Hendel J. et al., 1996; Куо В., Castell D.O., 1996; Fennerty M. et al., 2005).

Суточная внутрипищеводная рН-метрия до начала лечения ингибиторами протонной помпы и на 7-е - 10-е сутки на фоне лечения выявила снижение всех показателей рН-метрии. Из-за уменьшения времени контакта кислоты со слизистой оболочкой пищевода симптомы заболевания быстро уменьшаются в интенсивности и исчезают в большинстве случаев в

течение первой недели (Минушкин О.Н., Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. и др., 2000; Шептулин А.А., 2003; Hendel J., Hendel L., Hagee E. et al., 1996; Kuo B., Castell D.O., 1996; Wang W., Huang J., Zheng G. et al., 2005; Tytgat G.N.J., 2007).

Выводы

1. Клинические проявления ГЭРБ в различных этнических группах, проживающих в условиях Якутии, имели следующие особенности: у приезжего населения такие рефлюксные симптомы как изжога (92,9%) и отрыжка (71,9%) встречались чаще, чем у коренного (81,3 и 50,0% соответственно), $p < 0,05$.
2. У больных ГЭРБ независимо от этнической принадлежности при морфологическом исследовании нижней трети пищевода наблюдалось преобладание гипертрофического эзофагита (53%). У 60% больных коренного и 54,4% приезжего населения выявлялась I степень рефлюкс-эзофагита.
3. При ГЭРБ с сопутствующей патологией щитовидной железы превалировала низкая степень обсемененности *Helicobacter pylori*.
4. Инфицированность *Helicobacter pylori* у больных ГЭРБ в условиях Якутии была выше у приезжих (86,7%), чем у коренных (73,7%), при этом высокая степень контаминации *Helicobacter pylori* выявлена у приезжих (40%), чем у коренных (10,6%), $p < 0,05$.
5. Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс при проведении суточной рН-метрии пищевода выявлялся чаще у приезжих больных (от 42,3 до 53,5%), чем у коренных (от 23,7 до 38,1%), $p < 0,05$.
6. Сочетанное применение ингибиторов протонной помпы с прокинетиками дает более выраженный положительный эффект в отношении рефлюксных симптомов ГЭРБ.

Практические рекомендации

1. Для лечения ГЭРБ у приезжего населения рекомендуется использовать схему «ингибитор протонной помпы+прокинетик», учитывая более частое, чем у коренного населения, выявление грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.
2. Для выявления *Helicobacter pylori* у больных гипотиреозом необходимо использовать несколько методов диагностики инфекции, учитывая низкую степень бактериальной контаминации.
3. Суточное мониторирование рН пищевода рекомендуется применять для диагностики эндоскопически негативных форм и атипичных проявлений ГЭРБ и для индивидуальной оценки эффективности выбранного фармакологического препарата при лечении ГЭРБ, учитывая высокую стоимость современных кислотодепрессивных средств в условиях Якутии.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чибыева Л.Г., Баланова О.П. и др. Эффективность современных схем эрадикационной терапии в этнических группах больных язвенной болезнью, проживающих в условиях Севера // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – №2. – С. 95-97.
2. Постникова А.М., Баланова О.П. и др. Уровень интрагастральной кислотности у больных с заболеванием пищевода и желудка в различных этнических группах, проживающих в условиях Севера // Якутский медицинский журнал. – Якутск, 2009. - №2 (26). – С. 166-168.
3. Аввакумова Н.В., Баланова О.П. и др. Клинико-эндоскопическая характеристика заболеваний пищевода и желудка, ассоциированных с геликобактером, в различных этнических группах больных, постоянно проживающих в условиях Севера // Якутский медицинский журнал. – Якутск, 2009. - № 3 (27). – С. 19-22.

4. Чибыева Л.Г., Баланова О.П. и др. Характеристика процесса излечения при дифференцированном подходе тактики лечения язвенной болезни // Избранные вопросы теоретической и практической медицины в условиях Якутии. – Якутск, 2003. – С. 141-143.
5. Чибыева Л.Г., Баланова О.П. и др. Сравнительная эффективность омепразола и H₂-блокаторов в лечении язвенной болезни и эрадикации *Helicobacter pylori* // Актуальные вопросы охраны здоровья населения г.Якутска. – Якутск, 2003. – С. 73-74.
6. Чибыева Л.Г., Баланова О.П. и др. Характеристика процесса излечения при дифференцированном подходе тактики лечения язвенной болезни // Тезисы докладов X Российско-Японского международного симпозиума. Якутск, 22-25 августа 2003г. – Якутск, 2003. – С. 651.
7. Баланова О.П., Чибыева Л.Г. и др. Результаты интрапищеводного и интрагастрального 24-часового рН-мониторинга пациентов с комбинированной язвой и гастроэзофагеальным рефлюксом с *Helicobacter pylori*-инфекцией // Тезисы докладов XI Российско-Японского международного медицинского симпозиума. – Ниигата, 2004. – С. 569.
8. Аввакумова Н.В., Баланова О.П. и др. Хронический гастрит с функциональной диспепсией // Экология и здоровье человека на Севере: тезисы II межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию высшего медицинского образования РС (Я). – Якутск, 2007. – С. 61-62.
9. Баланова О.П., Постникова А.М. и др. Соотношение клинко-эндоскопических данных и результатов суточного мониторирования рН пищевода при выборе терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экология и здоровье человека на Севере: тезисы II межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию высшего медицинского образования РС (Я). – Якутск, 2007. – С. 69-70.
10. Постникова А.М., Баланова О.П. и др. Суточное мониторирование

внутрижелудочной кислотности в оценке эффективности антисекреторной терапии язвенной болезни желудка // Экология и здоровье человека на Севере: тезисы II межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию высшего медицинского образования РС (Я). – Якутск, 2007. – С. 103-106.

11. Баланова О.П., Чибыева Л.Г. и др. Клинико-патогенетическая характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в условиях Крайнего Севера // Избранные вопросы оказания медицинской помощи населению: конференция, посвященная 165-летию образования МУ «Якутская городская больница». – Якутск, 2008. – С. 13-14.

12. Баланова О.П., Чибыева Л.Г. и др. Характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в различных этнических группах, проживающих в условиях Севера // Международный Полярный год: достижения и перспективы развития циркумполярной медицины: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной III Международному Полярному году. – Архангельск, 2009. – С. 407-412.

13. Баланова О.П., Чибыева Л.Г. и др. Клинико-морфологическая характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в различных этнических группах, проживающих в условиях Севера // Актуальные вопросы преканцерогенеза и злокачественных опухолей в различных климато-географических зонах: материалы XVI межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Якутск, 2009. – С. 79-83.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature/