

*На правах рукописи*

БОРДИН ДМИТРИЙ СТАНИСЛАВОВИЧ

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ**  
**ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И ИХ**  
**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ**

**14.01.28 – гастроэнтерология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**доктора медицинских наук**

**Москва – 2010**

Работа выполнена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента Здравоохранения г. Москвы (директор – доктор медицинских наук, профессор Л. Б. Лазебник)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор	Лазебник Леонид Борисович
доктор медицинских наук	Фирсова Людмила Дмитриевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор	Бурков Сергей Геннадьевич
доктор медицинских наук	Касьяненко Валентина Ивановна
доктор медицинских наук, профессор	Успенский Юрий Павлович

Ведущее учреждение:

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится 15 октября 2010 года, в 13.00 часов на заседании Диссертационного Совета Д 850.002.01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента Здравоохранения г. Москвы. *Адрес:* 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, дом 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии Департамента Здравоохранения г. Москвы. *Адрес:* 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, дом 86.

Автореферат разослан «\_\_\_» сентября 2010 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета  
д.м.н., профессор

И.А. Комиссаренко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Высокая распространенность и продолжающийся рост заболеваемости привлекают к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) пристальное внимание исследователей (Лазебник Л.Б., 2003; Исаков В.А., 2004; Dent J., 2005; Bartholomeeusen S., 2007; Ткаченко Е.И., 2009).

Наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация, а наиболее распространенным осложнением – рефлюкс-эзофагит (Vakil N., 2006). В основе патогенеза ГЭРБ лежат моторные нарушения, способствующие возникновению гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). К ним прежде всего относят дисфункцию нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и неадекватность перистальтики пищевода, обеспечивающей его клиренс. Оценить давление НПС и моторику тела пищевода позволяет манометрия пищевода (Spechler S.J., Castell D.O., 2001). Для выявления и оценки выраженности кислотного ГЭР используют суточный рН-мониторинг (Яковенко А.В., 2001; Бурков С.Г., 2005), однако этот метод не лишен недостатков (Васильев Ю.В., 2006). Частота выявления патологии при манометрии и рН-мониторинге пищевода, а так же ее связь с клинико-эндоскопической картиной заболевания нуждаются в уточнении.

Выделяют две основные формы ГЭРБ: с рефлюкс-эзофагитом и без эзофагита (эндоскопически негативная) (Dent J., 1999). Диагноз эндоскопически негативной ГЭРБ базируется на выявлении симптомов, беспокоящих больного, то есть на субъективных данных. При этом ведущим, а нередко и единственным, клиническим проявлением ГЭРБ является изжога, которая отрицательно влияет на самочувствие и качество жизни (Маев И.В., 2009). Наиболее часто она возникает вследствие патологического ГЭР. Однако наряду с последним, формирование ощущения изжоги может быть связано с гиперчувствительностью пищевода на фоне изменений психического статуса (Bradley L.A., 1993; Dickman R., Fass R., 2006; Rubenstein J.H.,

2007). Психическая дезадаптация принимает участие в патогенезе многих соматических расстройств (Jansson С., 2007; Фирсова Л.Д., 2008; Успенский Ю.П., 2009). Вопрос о частоте нарушений психического статуса у больных ГЭРБ, а также их влияние на клиническое течение и эффективность лечения заболевания изучен не достаточно.

Оксид азота (NO) оказывает многофакторное влияние при ГЭРБ, участвуя как в регуляции моторики пищевода, так и в защите его слизистой оболочки (Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., 2000; Саблин О.А., 2004; Konturek S.J., 2007). Описана протективная роль NO, которую связывают с повышением микроциркуляции, стабилизацией функции тучных клеток и эпителия (Kanwar S., 1994; Alican I., Kubes P., 1996; Forstermann U., 2010). Напротив, как дефицит, так и избыток NO угнетают барьерную функцию слизистых, повышают их проницаемость (Modlin I.M., Sachs G., 2005). NO относится в нейромедиаторам, расслабляющим НПС, и таким образом способствующим ГЭР (Sidhu A.S., 2008). Приведенные данные указывают на актуальность исследования патогенетической роли NO при ГЭРБ.

Наиболее эффективными и безопасными препаратами для лечения ГЭРБ признаны ингибиторы протонной помпы (ИПП) (Van Pinxteren В., 2004; Donnellan С., 2009). Тем не менее, у 10-30% больных они не обеспечивают полный контроль симптомов (Пасечников В.Д., 2008). Среди причин неэффективности ИПП рассматривают низкую приверженность больных к лечению, недостаточные дозы и кратность приема препаратов, индивидуальные особенности фармакокинетики ИПП (Fass R., 2008). Частота и причины неэффективности ИПП требуют дальнейшего изучения.

### **Цель исследования**

Совершенствование диагностики и лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с учетом клинко-патогенетических вариантов заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Определить ведущие патогенетические механизмы формирования клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
2. Определить частоту моторных аномалий (низкое давление нижнего пищеводного сфинктера, неэффективная моторика пищевода) у больных ГЭРБ по данным манометрии пищевода, оценить их клиническое значение.
3. Оценить особенности психического статуса больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и его влияние на клиническую картину заболевания.
4. Определить концентрацию синтаз оксида азота и продуктов обмена оксида азота в слизистой оболочке дистального отдела пищевода у больных ГЭРБ, и оценить их клиническое значение.
5. Определить клиническую эффективность различных вариантов лечения ГЭРБ в зависимости от формы заболевания и особенностей психического статуса больных.
6. Выявить частоту и установить причины клинической неэффективности ингибиторов протонной помпы на основании особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики.
7. Сформировать клинико-патогенетические группы больных и разработать дифференцированные подходы к терапии ГЭРБ

### **Научная новизна**

Впервые показано, что тяжесть клинических проявлений ГЭРБ определяется не только выраженностью ГЭР, но и психической дезадаптацией больного. По данным суточного рН-мониторинга патологический кислотный ГЭР выявляется у 61,6% больных ГЭРБ, при этом у них выше выраженность изжоги по шкале Likert ( $3,4 \pm 1,0$  балла против  $3,0 \pm 0,9$ ,  $p < 0,05$ ). Изжога оказывает существенное негативное влияние на самочувствие и качество жизни: выявлена отрицательная корреляционная связь между выраженностью изжоги и показателем самочувствия по ВАШ ( $r = -0,20$ ,  $p = 0,002$ ), шкалами самочувствия ( $r = -0,18$ ,  $p = 0,012$ ) и настроения ( $r = -0,18$ ,  $p = 0,013$ )

опросника САН и с большинством шкал качества жизни опросника SF-36. Для больных со значительной интенсивностью изжоги характерно наличие признаков нарушенной психической адаптации: гипернозогнозические реакции на болезнь (52,6%), ипохондрия (17,9%), тревога (6,3%), демонстративность (8,4%) и депрессивные тенденции (47,4%). Доказано, что психическая дезадаптация является самостоятельным фактором формирования клинической картины ГЭРБ у 9,1% больных и одной из причин неэффективности лечения заболевания.

Установлены частота выявления и клиническое значение моторных аномалий пищевода у больных ГЭРБ: при манометрии пищевода низкое давление НПС было выявлено у 26,8%, неэффективная моторика пищевода – у 9,2% обследованных. Последняя связана с выраженностью ГЭР ( $r=0,20$ ,  $p=0,003$ ). Впервые показано, что у больных с моторными аномалиями больше выраженность симптомов, но не частота рефлюкс-эзофагита.

Впервые показано патогенетическое значение высокого содержания конститутивной синтазы оксида азота (eNOS) в слизистой оболочке дистального отдела пищевода как фактора риска развития рефлюкс-эзофагита. Последний повышен при концентрации eNOS выше 20 pg/g ткани (ОР 2,15, 95% ДИ 1,28-3,61) и при соотношении аргинин/цитруллин меньше 5 (ОР 2,25, 95% ДИ 1,22-4,13). Повышенный при этом синтез оксида азота снижает моторную активность пищевода и способствует возникновению патологического ГЭР. Вторично, вследствие воспаления, увеличивается концентрация индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), результатом чего является формирование порочного круга патогенеза рефлюкс-эзофагита (повышенный синтез NO – патологический ГЭР – рефлюкс-эзофагит – повышение синтеза NO).

Лечение ИПП не обеспечило контроль симптомов ГЭРБ у 13,6% больных. Доказано, что причинами неэффективности ИПП являются: психическая дезадаптация и связанные с ней нерефлюксные механизмы формирования ощущения изжоги (в 9,1% случаев), низкая

концентрация и повышенный клиренс ИПП, верифицированные при фармакокинетическом исследовании (в 4,5%).

Впервые наряду с ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом и эндоскопически негативной формой ГЭРБ, в основе патогенеза которых лежит патологический ГЭР, выделен вариант заболевания, ведущим патогенетическим механизмом которого является психическая дезадаптация. Для скрининга этого варианта впервые предложен альгинатный тест (чувствительность 96%, специфичность 87%).

### **Практическая значимость работы**

Доказано, что формирование клинической картины ГЭРБ может быть связано с нарушениями психической адаптации, что в свою очередь, является ведущей причиной неэффективности лечения ИПП и альгинатами.

Для выявления этого варианта заболевания предложен неинвазивный, высокочувствительный и специфичный в отношении ГЭРБ альгинатный тест, который позволяет разделить больных на две группы: с быстро купированной и сохраняющейся изжогой. У первых заболевание обусловлено преимущественно ГЭР, после оценки состояния слизистой оболочки пищевода им показана традиционная терапия. У больных с отрицательным альгинатным тестом важную роль в формировании клинической картины ГЭРБ играют нерефлюксные механизмы. Они нуждаются в детальном инструментальном обследовании (манометрия пищевода, рН-мониторинг) с целью выявления и оценки ГЭР и моторных нарушений пищевода, а так же в углубленном психодиагностическом тестировании для верификации признаков нарушения психической адаптации и целенаправленного отбора нуждающихся в рациональной психофармакотерапии.

Выявлена ассоциация рефлюкс-эзофагита с высокой концентрацией конститутивной синтазы оксида азота (eNOS) в слизистой оболочке дистального отдела пищевода, что нацеливает на разработку методов медикаментозной коррекции обмена NO. Для оценки особенностей обмена NO было предложено два индекса:

отношение eNOS/iNOS и отношение аргинин/цитруллин (показатель активности синтеза оксида азота).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Наиболее значимые результаты исследования внедрены в научно-практическую работу ЦНИИ гастроэнтерологии. Основные положения диссертации используются при чтении лекций для врачей первичного звена и гастроэнтерологов, на семинарах и научно-практических конференциях. Ряд положений диссертации включен в программу лекций для терапевтов и гастроэнтерологов г. Москвы, школ НОГР для врачей.

Совместно с ГНПП «Исток-Система» (Фрязино, Московская область) создано программное обеспечение прибора «Гастроскан-Д», проведены его медицинские испытания. Подготовлены и изданы методические рекомендации Департамента Здравоохранения г. Москвы «Методика проведения и клиническое значение манометрии пищевода» (Методические рекомендации № 50, 2008).

### **Апробация работы**

Материалы диссертации были представлены в форме докладов на VII, VIII, IX и X съездах Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2007-2010), Выездных Пленумах НОГР (Саранск, 2007; Казань, 2007; Уфа, 2008; Сочи, 2008; Екатеринбург, 2009), VI Конференции гастроэнтерологов ЮФО (Ессентуки, 2007), VI и VIII Московской ассамблее «Здоровье столицы» (Москва, 2007 и 2009), Втором Конгрессе врачей ЮФО (Ростов-на-Дону, 2009), 9 Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции (Иркутск, 2009), 11 Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2009», XVI и XVII Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2009 и 2010), Конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения кислотозависимых заболеваний» (Минск, 2009), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии» (Бухара – Афшана, Узбекистан, 2009), IV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2009), Сибирском научном форуме «Новые рубежи

гастроэнтерологии» (Новосибирск, 2009), на конференции «European Bridging Meeting 2007» (Магдебург, Германия, 2007), в форме стендовых докладов на UEGW 2008 (Вена, Австрия), UEGW 2009 (Лондон, Великобритания), DDW 2010 (Нью Орлеан, США), Международной конференции «Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe» (Санкт-Петербург, 2009).

Диссертация апробирована на заседании Ученого Совета Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии 14 мая 2010 года.

### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 207 страницах компьютерного текста (программа – Microsoft Word 2007, шрифт Times New Roman, размер шрифта – 14, интервал – полуторный) включает введение, обзор литературы, материалы и методы, собственные результаты с их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, указатель литературы, представленный 239 источниками, из них 72 отечественных и 167 зарубежных. Текст диссертации иллюстрирован 67 таблицами, 26 рисунками.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 49 печатных работ (из них 19 в журналах, рекомендованных ВАК, 1 глава в монографии, 8 – в зарубежных изданиях, 1 методические рекомендации ДЗ г. Москвы). Получен патент на изобретение №2346652 приоритет от 23.11.2007 года «Способ прогнозирования течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни».

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Формирование симптомов ГЭРБ определяется двумя факторами: выраженностью кислотного рефлюкса и особенностями психического статуса больного. Большей выраженности патологического ГЭР, выявляемого при суточном рН-мониторинге, соответствует большая интенсивность симптомов по шкале Likert. Изжога оказывает существенное негативное влияние

на самочувствие и качество жизни, результатом чего является психическая дезадаптация больного. Выраженность симптомов может определяться личностными особенностями больного, в частности, гипернозогнозическими реакциями на болезнь.

2. Риск развития рефлюкс-эзофагита связан с особенностями обмена оксида азота, с повышением синтеза которого ассоциировано снижение давления НПС и усиление ГЭР. Фактором риска развития рефлюкс-эзофагита является повышенная концентрация конститутивной синтазы оксида азота (eNOS) в слизистой оболочке дистального отдела пищевода.
3. Симптомы сохраняются у 13,6% больных, получающих лечение ИПП. Ведущими причинами неэффективности ИПП являются индивидуальные особенности их фармакокинетики (в 4,5%) и нерефлюксные механизмы формирования изжоги, связанные с нарушениями психического статуса больного (в 9,1%).
4. Помимо ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом и эндоскопически негативной формы ГЭРБ, в основе патогенеза которых лежит патологический ГЭР, выделен клинико-патогенетический вариант заболевания, ведущим механизмом патогенеза которого является психическая дезадаптация.
5. В качестве дифференциально-диагностического теста, позволяющего выявить вариант ГЭРБ с ведущим нерефлюксным механизмом изжоги, предложен тест с однократным приемом альгината. Купирование изжоги при этом свидетельствует о ведущей роли ГЭР, сохранение – о преобладании нерефлюксных механизмов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Проведено обследование 536 больных (316 мужчин и 220 женщин) гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст  $41,0 \pm 14,3$ ). Работа выполнена на базе Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (директор института профессор Л.Б. Лазебник) в период с 2005 по 2010 год (рис. 1).



Рисунок 1. Дизайн исследования.

*Критерии включения* в исследование:

1. Больные ГЭРБ с жалобами на изжогу и/или регургитацию старше 18 лет.
2. Информированное согласие больного на проведение клинико-инструментальных исследований.

*Критерии исключения:*

1. Прием  $H_2$ -блокаторов, ингибиторов протонной помпы, прокинетиков в течение 10 дней до 1-го визита.
2. Сопутствующая патология пищеварительного тракта: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, ахалазия кардии, цирроз печени любой этиологии, хронический панкреатит в стадии обострения, холецистит, ЖКБ.
3. Наличие инфекции *Helicobacter pylori*.
4. Операции на пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе, желчевыводящих путях в анамнезе.
5. Хроническая почечная недостаточность.

6. Беременность и лактация.
7. Больные, отмечавшие нежелательные явления или неэффективность при терапии исследуемым препаратом в анамнезе.

### **Методы обследования**

*Клиническое обследование.* Оценка симптомов ГЭРБ проводилась с помощью количественной шкалы, которая учитывала частоту их возникновения, интенсивность и длительность анамнеза – максимум 15 баллов. Динамику симптомов оценивали по 5-балльной шкале Likert: 1 – симптом отсутствует; 2 – слабая выраженность симптома (можно не замечать, если не думать об этом); 3 - умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон); 4 - сильная (нарушает дневную активность или сон); 5 - очень сильная (значительно нарушает дневную активность или сон).

*Эндоскопическое исследование* проводилось по стандартной методике с использованием эндоскопов фирмы Fujinon. Выделяли эндоскопически негативную форму ГЭРБ и рефлюкс-эзофагит, оценку степени выраженности которого проводили в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией. При ЭГДС осуществляли биопсию слизистой оболочки: для морфологического исследования и исследования метаболизма оксида азота – из дистального отдела пищевода; для диагностики *H. pylori* (морфологическое исследование, уреазный тест) - из антрального отдела желудка. *Морфологическое исследование* биоптатов проводилось при окраске гематоксилином и эозином (зав. отделением патоморфологии Б.З. Чикуновой и д.м.н С.Г. Хомерики).

В биоптате слизистой дистального отдела пищевода определяли *концентрацию продуктов обмена оксида азота*: эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) синтаз оксида азота (NOS), аргинина и цитруллина. Определение концентрации eNOS и iNOS проводилось в гомогенезате биоптата иммуноферментным методом (реактивы R&D Systems). Концентрацию цитруллина и аргинина определяли в тех же гомогенезатах методом высокоэффективной жидкостной

хроматографии с флуориметрическим детектированием в изократическом режиме. Концентрация NOS, аргинина и цитруллина рассчитывалась на 1 г ткани.

Суточный рН-мониторинг проводили с помощью прибора «Гастроскан-24» (ГНПП «Исток-система», Россия). Манометрию пищевода (прибор «Гастроскан-Д», ГНПП «Исток-Система») проводили с использованием 8-просветного водно-перфузионного катетера по традиционной методике (Бордин Д.С., Валитова Э.Р., 2009).

*Исследование фармакокинетики ингибиторов протонной помпы.* Определение концентрации ИПП в плазме крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Пробы венозной крови брали до приема препарата, затем каждые 30 минут в течение первых 4 часов после приема ИПП, через 5, 6 и 12 часов. Рассчитывались параметры фармакокинетики: AUC, MRT,  $k_{el}$ ,  $T_{1/2}$ , Cl,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ .

Самочувствие больных оценивали по *визуально-аналоговой шкале* (ВАШ), где 0 мм – плохое самочувствие, 100 мм – отличное самочувствие. Для оценки самочувствия, активности и настроения использовали *опросник САН* (Доскин В.А., 1973). Качество жизни больных определяли при помощи *опросника MOS-SF 36*, его результаты обрабатывали программой PsyLab.

Для оценки психического статуса использовали *сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ)* (Зайцев В.П., 1981). Обработку результатов тестирования проводили при помощи программы СМОЛ-Скрининг 6.7. Психологические реакции на болезнь исследовали с помощью *личностного опросника Ленинградского психоневрологического НИИ им. В. М. Бехтерева - ЛОБИ* (Личко А.Е., 1983; Вассерман Л. И., 1987).

### *Методы статистической обработки*

Описательная статистика для качественных показателей вычислялась как количество и процент больных для каждого значения показателя. Описательная статистика для количественных

показателей вычислена как число наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение (SD), медиана, межквартильный размах (МКР). Все статистические гипотезы, если не указано особо, рассматривались как двусторонние с уровнем значимости 0,05.

Корреляция между двумя показателями вычислена как коэффициент корреляции Пирсона по изучаемой выборке. Уровень значимости корреляции оценен с помощью t-распределения с (n-2) степенями свободы, где n – количество наблюдений в выборке.

Для определения диагностической ценности альгинатного теста рассчитывали показатели чувствительности и специфичности.

Сравнение средних для количественных показателей проведено с помощью t-критерия Стьюдента. Проверка нормальности распределения количественных показателей проведена путем вычисления статистики Шапиро-Вилка и статистики Колмогорова-Смирнова, а также путем графического анализа выборочного распределения. Проверка равенства дисперсий проведена с помощью F критерия. Если гипотеза о нормальности распределения не выполнялась, проводилось сравнение с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для двух выборок.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

**Для оценки клинического значения суточного рН-мониторинга и манометрии пищевода** обследовано 250 больных ГЭРБ.

В качестве критериев кислотного ГЭР использовали индекс DeMeester (в норме меньше 14,72) и процент времени с рН в пищеводе ниже 4 (в норме не превышает 4,2%). Значение хотя бы одного из них, превышающее нормальный уровень, рассматривали как подтверждение наличия патологического кислотного ГЭР. Он был выявлен у 154 (61,6%) больных. У 96 (38,4%) больных ГЭРБ, установленной на основании клинико-эндоскопических критериев заболевания, по данным суточного рН-мониторинга патологический кислотный ГЭР выявлен не был.

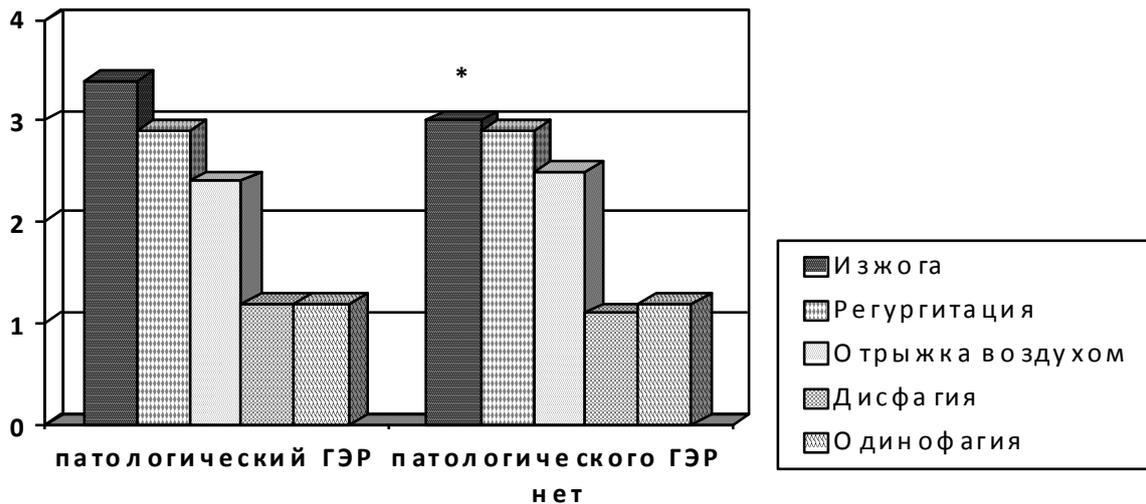


Рисунок 2. Выраженность симптомов по шкале Likert у больных с выявленным и не выявленным патологическим ГЭР. \*  $p < 0,05$ .

Оценка интенсивности изжоги по шкале Likert была выше у больных с выявленным патологическим ГЭР (рис.2). При этом частота выявления рефлюкс-эзофагита (51,2% против 60,0%,  $p = 0,23$ ), в том числе и эрозивного (18,7% против 17,1%,  $p = 0,88$ ) у больных с выявленным и не выявленным по данным суточного рН-мониторинга патологическим ГЭР не отличалась.

Таким образом, при суточном рН-мониторинге патологический ГЭР выявляется лишь у 61,6% больных ГЭРБ. Следовательно, его наличие является диагностическим критерием заболевания, а отсутствие – не исключает диагноз. У больных с патологическим кислотным ГЭР более выражена изжога, однако частота рефлюкс-эзофагита не была выше.

Основными моторными аномалиями пищевода, которые позволяет выявить водно-перфузионная манометрия, являются низкое давление покоя нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и неэффективная моторика пищевода (НМП). Низким давлением НПС считается 10 мм рт. ст. и ниже. Критерием НМП является возникновение низко амплитудных (<30 мм рт. ст.) или не проведенных в дистальный пищевод сокращений в результате 30% и более глотков болюса воды.

При манометрии пищевода у 250 больных ГЭРБ низкое давление

НПС было выявлено у 67 (26,8%), НМП – у 23 (9,2%) обследованных.

У больных с низким давлением НПС была более выражена регургитация ( $3,3 \pm 1,1$  балла против  $2,8 \pm 1,2$ ,  $p < 0,05$ ), но частота РЭ (56,4% против 53,6%,  $p = 0,79$ ), в том числе и эрозивного (20,0% против 17,4%,  $p = 0,76$ ), не отличалась.

НМП наблюдалась у 23 (9,2%) обследованных, при этом у них чаще выявлялся патологический ГЭР (87,0% против 59%,  $p = 0,016$ ). Установлена корреляционная связь выраженности ГЭР (индекса DeMeester) и НМП ( $r = 0,20$ ,  $p = 0,003$ ). Следовательно, НМП, удлиняя пищеводный клиренс, способствует формированию патологического ГЭР.

У больных с НМП отмечалась большая выраженность изжоги ( $3,6 \pm 0,9$  балла против  $3,0 \pm 1,0$  с нормальной перистальтикой пищевода,  $p < 0,05$ ) и регургитации ( $3,4 \pm 1,1$  балла против  $2,8 \pm 1,2$ ,  $p < 0,05$ ), однако доля больных с РЭ не нарастала (57,1% против 54,1%,  $p = 0,93$ ). Таким образом, выраженность симптомов ГЭРБ связана с интенсивностью кислотного ГЭР и наличием предрасполагающих к нему моторных нарушений пищевода (низкого давления НПС и НМП).

**Психодиагностическое тестирование** было проведено у 284 больных ГЭРБ (138 мужчин и 146 женщин). Тест СМОЛ 29 больных был недостоверным, поскольку превышал уровень 70 Т-баллов по оценочным шкалам (L,F,K). Данные теста СМОЛ, а так же опросников ЛОБИ, SF-36, САН и ВАШ этих больных были исключены из дальнейшей оценки. В итоге были проанализированы данные 255 больных (132 мужчин, 123 женщины, средний возраст  $42,0 \pm 16,3$  года). Проводилось сопоставление показателей самочувствия, качества жизни, состояния психической адаптации больных, разделенных в зависимости от интенсивности изжоги и данных эндоскопии пищевода.

Изжога беспокоила 246 из 255 больных. В зависимости от выраженности изжоги по шкале Likert они были разделены на две группы. В первую группу вошел 151 (61,4%) больной, оценивший

выраженность изжоги как слабую или умеренную (2 – 3 балла по шкале Likert). Вторую группу составили 95 (38,6%) больных, которых беспокоила сильная или очень сильная изжога (4 – 5 баллов по шкале Likert). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, длительности анамнеза ГЭРБ.

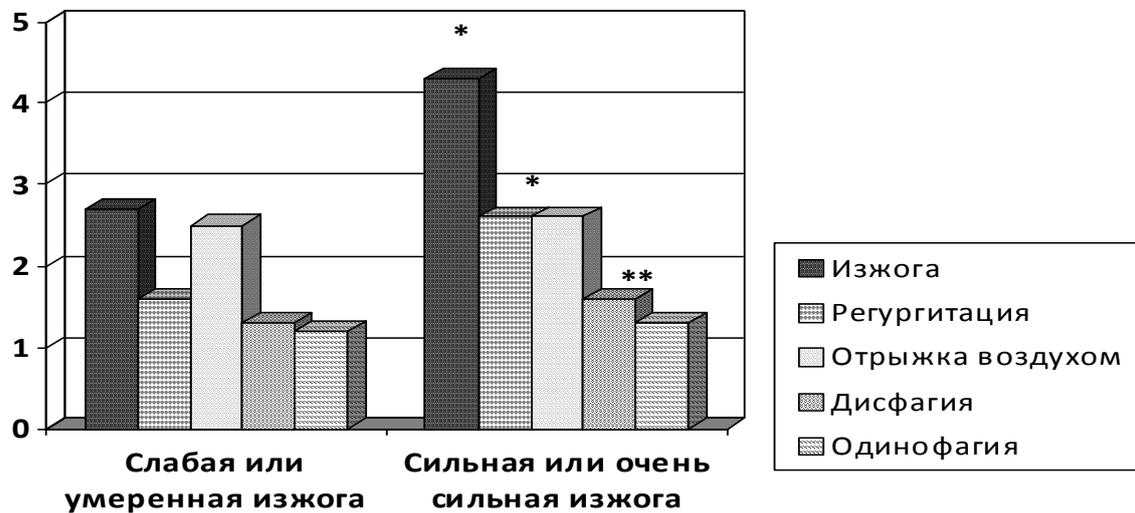


Рисунок 3. Выраженность симптомов ГЭРБ по шкале Likert в группах больных, отличавшихся по выраженности изжоги. \*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,05$ .

Анализ выраженности клинических проявлений заболевания по шкале Likert (рис. 3) показал, что во второй группе помимо изжоги, были значимо более выражены регургитация и дисфагия. Таким образом, большая выраженность изжоги сочеталась с большей выраженностью других симптомов заболевания.

Изжога оказывает существенное негативное влияние на самочувствие и качество жизни. Во второй группе отмечались низкие показатели самочувствия по ВАШ ( $47,1 \pm 19,9$  мм против  $56,9 \pm 21,2$  мм в первой группе,  $p < 0,0001$ ), по шкалам самочувствия ( $4,1 \pm 1,3$  балла против  $4,7 \pm 1,1$ ,  $p = 0,001$ ) и настроения опросника САН ( $4,6 \pm 1,2$  балла против  $5,1 \pm 1,1$ ,  $p = 0,002$ ), а так же по большинству шкал SF-36 (рис. 4). Выявлена отрицательная корреляционная связь между выраженностью изжоги и показателем самочувствия по ВАШ ( $r = -0,20$ ,  $p = 0,0017$ ), шкалами самочувствия ( $r = -0,18$ ,  $p = 0,012$ ) и настроения ( $r = -0,18$ ,  $p = 0,013$ ) опросника САН, а так же с большинством шкал качества жизни.

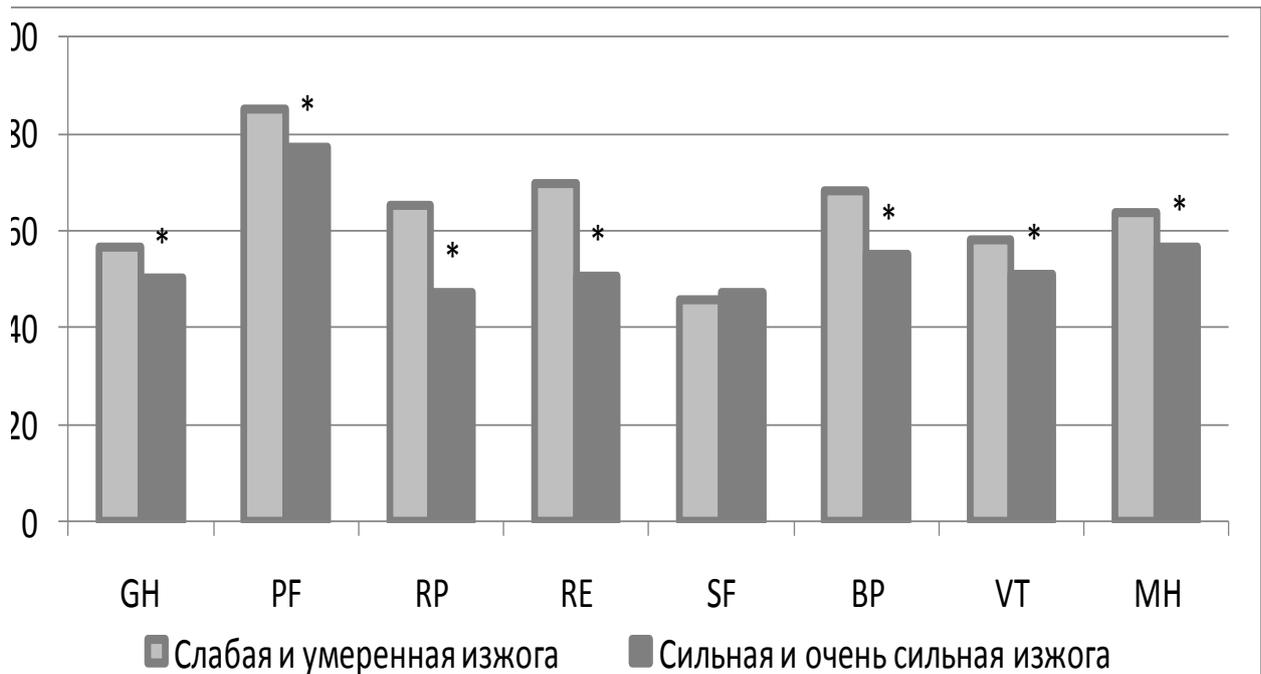


Рисунок 4. Показатели качества жизни (SF-36) в группах больных, отличавшихся по выраженности изжоги. \* -  $p < 0,05$ .

Примечание (здесь и на рис. 9): GH – общее состояние здоровья. PF – физическое функционирование. RP – влияние физического состояния на ролевое функционирование. RE – влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование. SF – социальное функционирование. BP – интенсивность боли. VT – жизнеспособность. MN – самооценка психического здоровья (настроения).

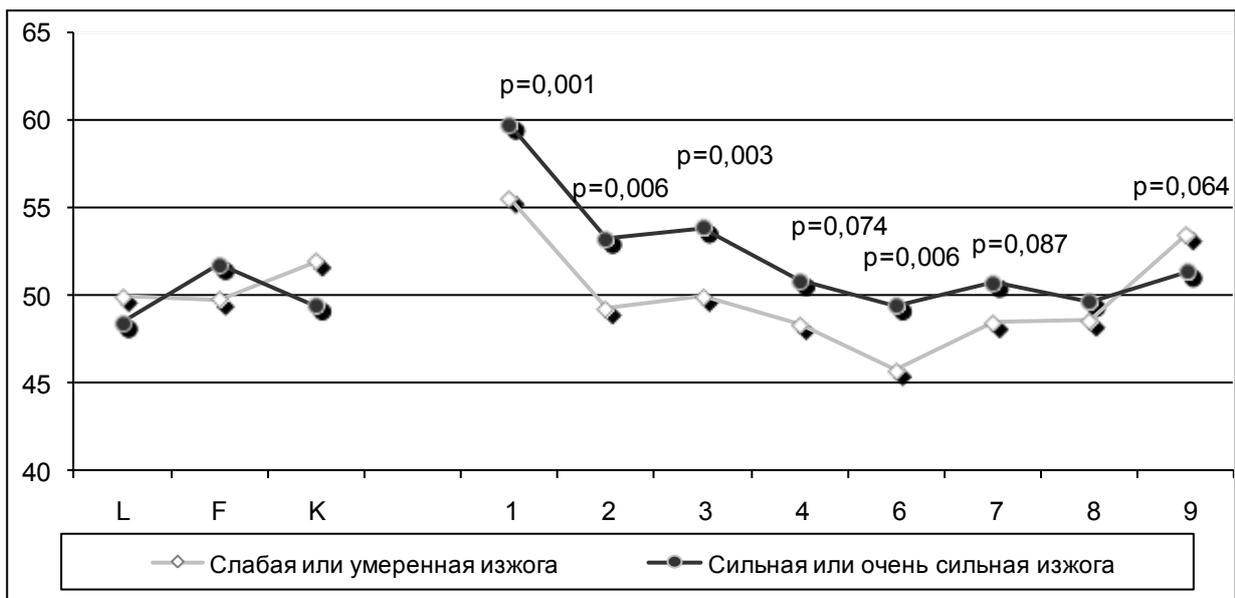


Рисунок 5. Усредненные профили СМОЛ групп больных, отличавшихся по выраженности изжоги.

При оценке усредненных профилей СМОЛ было отмечено, что профиль больных с сильной или очень сильной изжогой располагался выше (за исключением 9-й шкалы), чем у больных со слабой или умеренной выраженностью этого симптома. По ряду шкал (1, 2, 3, 6) отличия достигали достоверного уровня (рис. 5). Такая картина свидетельствует о большей частоте невротических реакций в данной группе больных. При детальной оценке было показано, что у больных с сильной или очень сильной изжогой чаще наблюдаются ипохондрический синдром (17,9% больных против 6,0%,  $p=0,006$ ), тревога (6,3% против 1,3,  $p=0,07$ ), демонстративность поведения (8,4% против 2,0%,  $p=0,04$ ) и депрессивные тенденции (47,4% против 31,8%,  $p=0,02$ ). Следовательно, выраженность изжоги связана с нарушениями психической адаптации.

По данным опросника ЛОБИ, исследуемые группы больных не отличались по частоте патологического реагирования на болезнь (80% и 79,5%,  $p>0,05$ ), при этом в его структуре имелись качественные отличия. Для больных с сильной или очень сильной изжогой были более характерны гипернозогностические реакции (52,6% против 25,8%,  $p<0,001$ ), главным образом, смешанного и диффузного типов (26,3% против 14,6%,  $p=0,035$ ), свидетельствующие о выраженном нарушении психической адаптации в отношении своего заболевания. В их спектре превалировали ипохондрия, сенситивность, тревога, эгоцентричность и раздражительная слабость. Напротив, у больных со слабой и умеренно выраженной изжогой доминировали гипонозогностические реакции (53,6% против 27,4%,  $p<0,0001$ ), свидетельствующие о стремлении не фиксироваться на проявлениях болезни. Более того, у них преобладал анозогностический тип отношения к болезни, проявляющийся стремлением отрицать сам факт заболевания (30,5% против 12,6%,  $p=0,002$ ). Поэтому в этой группе больных возможна низкая приверженность к лечению.

Таким образом, выраженность изжоги имеет прямое отражение в психическом статусе больного: с ее интенсивностью связано ухудшение самочувствия, снижение качества жизни и нарастание

психической дезадаптации.

На основании эндоскопических данных больные были разделены на три группы: без каких-либо признаков повреждения слизистой оболочки (СО) пищевода (45; 17,6% больных, группа 1), с катаральным РЭ (167; 65,5% больных, группа 2) и эрозивным РЭ (43; 16,9% больных, группа 3). В группах 1 и 2 значительно преобладали женщины (60,9% и 54,2%, соответственно), а в группе 3 – мужчины (65,2%). Группы не отличались по возрасту и индексу массы тела. Однако длительность заболевания была выше в группе 3 ( $108,4 \pm 82,9$  мес. против  $65,8 \pm 36,3$  в группе 1 ( $p < 0,05$ ) и  $64,8 \pm 26,4$  в группе 2 ( $p < 0,05$ )).

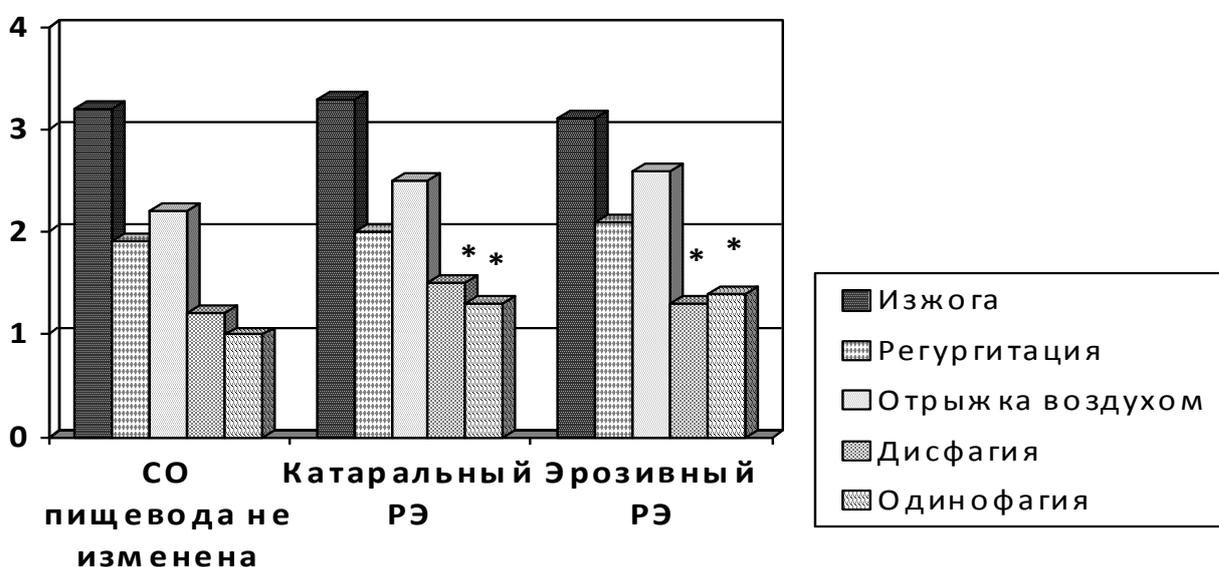


Рисунок 6. Выраженность симптомов ГЭРБ по шкале Likert в группах больных с разными эндоскопическими вариантами до лечения.

\* отличие достоверно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой 1.

При оценке симптомов заболевания по шкале Likert не было выявлено межгрупповых отличий по выраженности изжоги, регургитации и отрыжки воздухом, в то время как дисфагия и одиофагия были более характерны для больных, как с катаральным, так и с эрозивным РЭ (рис. 6).

Несмотря на сходство клинической симптоматики, больные первой и второй групп значительно ниже оценивали самочувствие ( $49,8 \pm 17,5$  мм и  $52,4 \pm 22,5$  мм), чем больные с эрозивным РЭ

( $59,6 \pm 18,8$  мм,  $p_{1-3}=0,01$ ,  $p_{2-3}=0,03$ ) по ВАШ, а так же по данным опросника САН ( $4,0 \pm 1,2$  балла,  $4,5 \pm 1,2$  и  $5,1 \pm 1,1$ , межгрупповые отличия достоверны,  $p < 0,05$ ). Опросник САН выявил низкий показатель настроения у больных первой группы ( $4,4 \pm 1,2$  балла против  $4,9 \pm 1,1$  в группе 2 и  $5,3 \pm 0,9$  в группе 3,  $p_{1-2}=0,02$ ,  $p_{1-3}=0,01$ ). Однако усредненные профили СМОЛ не выявили значимых межгрупповых отличий.

Данные опросника ЛОБИ свидетельствуют о том, что исследуемые группы больных не отличались по частоте патологических реакций на болезнь, но имелись отличия в их структуре. Для больных ГЭРБ, СО которых не была изменена, были более характерны гипернозогностические реакции (55,6%), чем в группах с РЭ (в группе 2 – 34,7%, в группе 3 – 27,9%, отличие с группой 1  $p < 0,05$ ), свидетельствующие о выраженной психической дезадаптации в ситуации болезни. Напротив, для больных с эрозивным РЭ были наиболее характерны гипонозогностические реакции (53,5%, в группе 1 – 26,7%, в группе 2 – 43,7%,  $p_{1-3}=0,02$ ,  $p_{2-3}=0,33$ ), что можно объяснить чрезмерным действием психологической защиты.

Представленные данные подтверждают роль психической дезадаптации и психологических реакций на болезнь, как факторов формирования клинической картины заболевания.

Для оценки роли метаболизма оксида азота (NO) было обследовано 48 больных ГЭРБ (35 мужчин, 13 женщин, возраст  $39,4 \pm 14,8$  лет). У 29 из них при ЭГДС был выявлен РЭ, у 19 СО пищевода не была изменена. Больные были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела. У больных с РЭ был выше индекс DeMeester ( $55,1 \pm 41,3$  против  $19,5 \pm 11,5$ ,  $p=0,02$ ) и ниже давление покоя НПС ( $12,2 \pm 6,5$  мм рт. ст. против  $17,0 \pm 5,7$ ,  $p=0,02$ ).

У больных с РЭ концентрация обеих фракций NOS и цитруллина была выше, а концентрация аргинина и соотношение аргинин/цитруллин ниже, что отражает большую активность синтеза NO (табл. 1). Таким образом, рефлюкс-эзофагит ассоциирован с

повышенным синтезом NO, низким давлением НПС и большей выраженностью патологического ГЭР.

Таблица 1

Показатели метаболизма оксида азота у больных с разными эндоскопическими вариантами ГЭРБ до лечения

	Рефлюкс-эзофагит	СО пищевода не изменена	p
eNOS, pg/g ткани	54,8±83,6	12,5±6,4	<b>0,05</b>
iNOS, U/g ткани	27,6±42,1	6,8±4,4	0,06
eNOS/ iNOS	2,9±1,8	2,5±1,3	0,26
Аргинин, mkg/g ткани	108,1±86,4	182,8±182,7	0,07
Цитруллин, mkg/g ткани	16,8±14,6	9,3±7,5	0,06
Аргинин/ цитруллин	9,2±10,1	30,2±39,2	<b>0,01</b>

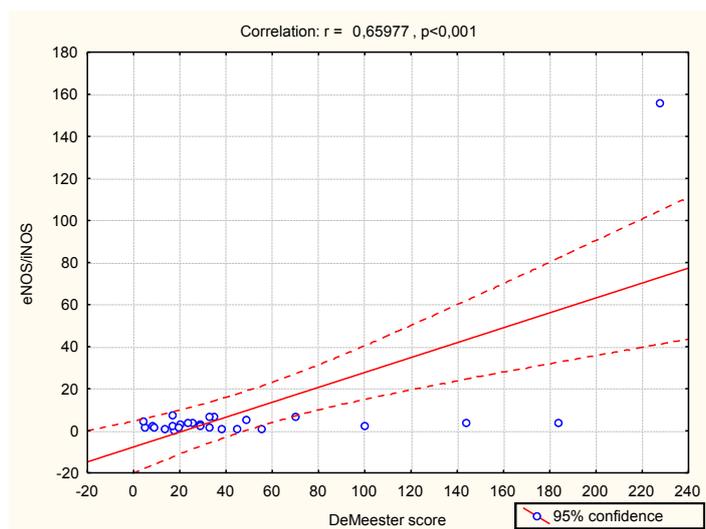


Рисунок 7. Корреляция индекса DeMeester и соотношения eNOS/iNOS.

Корреляционный анализ продемонстрировал выраженную связь индекса DeMeester и соотношения eNOS/iNOS:  $r=0,66$ ,  $p<0,001$  (рис. 7). Риск развития рефлюкс-эзофагита значительно повышен при концентрации eNOS в СО дистального отдела пищевода выше 20 pg/g ткани (ОР 2,15, 95% ДИ 1,28-3,61) и при соотношении аргинин/цитруллин  $<5$  (ОР 2,25, 95% ДИ 1,22-4,13). Результаты исследования позволяют предположить ведущую роль eNOS как фактора риска развития рефлюкс-эзофагита.

**Исследование эффективности лечения альгинатами** было проведено у 148 больных ГЭРБ (53 мужчины, 95 женщин, возраст  $42,9 \pm 15,6$  лет). До лечения изжога беспокоила 146 (98,6%) больных, регургитация – 96 (64,9%). К 7 дню лечения гевисконом форте изжога была купирована у 48,6%, к 14 дню - у 84,2%, регургитация, соответственно, у 64,6% и 88,5% больных, исходно испытывавших эти симптомы, что сопровождалось улучшением самочувствия и качества жизни. К 14 дню лечения оценка самочувствия по ВАШ увеличилась с  $55,8 \pm 20,7$  мм до  $74,3 \pm 18,3$  мм ( $p < 0,001$ ). По данным опросника САН, показатель самочувствия вырос с  $4,5 \pm 1,2$  баллов до  $5,1 \pm 0,9$  ( $p < 0,001$ ), активности – с  $4,4 \pm 0,9$  до  $4,9 \pm 0,7$  ( $p < 0,001$ ), настроения – с  $4,8 \pm 1,1$  до  $5,3 \pm 0,8$  ( $p < 0,001$ ). Усредненный профиль шкал качества жизни (SF-36) к 14 дню стал достоверно выше по всем шкалам. У 23 (15,5%) больных изжога уменьшилась, но не была купирована (оценка по шкале Likert на 14-й день  $2,17 \pm 0,39$  против  $4,1 \pm 0,7$  исходно,  $p < 0,001$ ). По данным психодиагностического тестирования, причиной неполной клинической эффективности альгинатов являются нерефлюксные механизмы формирования изжоги, ассоциированные с психической дезадаптацией больных.

**Исследование эффективности и причин неэффективности ИПП** было проведено у 154 больных ГЭРБ (114 мужчин и 40 женщин, возраст  $39,3 \pm 16,1$  года). 50 больных получали омепразол по 20 мг 2 раза в день, 51 – лансопразол по 30 мг утром, 53 – пантопразол по 40 мг утром. Больные были сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела. До лечения изжога беспокоила 141 (91,6%) больного, регургитация 57 (37,0%).

К 14 дню лечения изжога и/или регургитация были стойко купированы у 133 больных (86,4%). Средний срок купирования изжоги у больных, получавших омепразол, был  $5,6 \pm 2,1$  дня, лансопразол -  $5,0 \pm 2,0$ , пантопразол -  $5,7 \pm 3,1$ . Средний срок купирования регургитации, соответственно,  $7,1 \pm 3,0$ ,  $6,1 \pm 2,4$  и  $6,7 \pm 2,4$  дня. Следовательно, лечение ИПП было эффективным у большинства больных.

У 21 (13,6%) больного изжога или изжога и регургитация сохранялись. С целью выявления возможных причин неэффективности был проведен анализ групп больных с купированными и сохраняющимися симптомами ГЭРБ. Больные, составившие эти группы, были сопоставимы по возрасту, однако группа, лечение ИПП в которой было неэффективно, была представлена преимущественно женщинами (57,1% против 21,8%,  $p=0,002$ ), средний индекс массы тела у них был выше ( $26,0\pm 2,8$  кг/м<sup>2</sup> против  $24,1\pm 4,8$ ,  $p=0,01$ ).

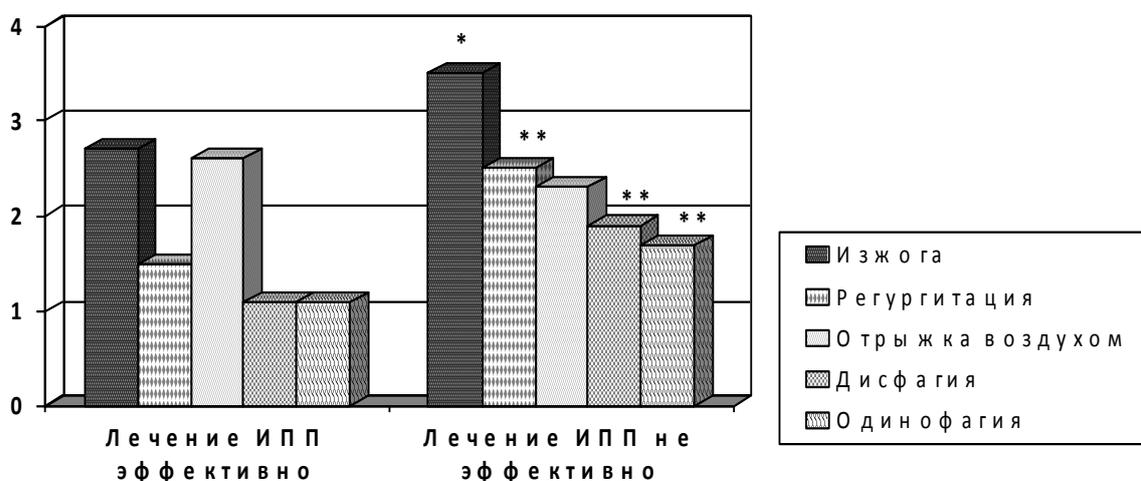


Рисунок 8. Выраженность симптомов ГЭРБ по шкале Likert у больных с эффективным и неэффективным лечением ИПП до его назначения. \*  $p=0,001$ , \*\*  $p<0,001$

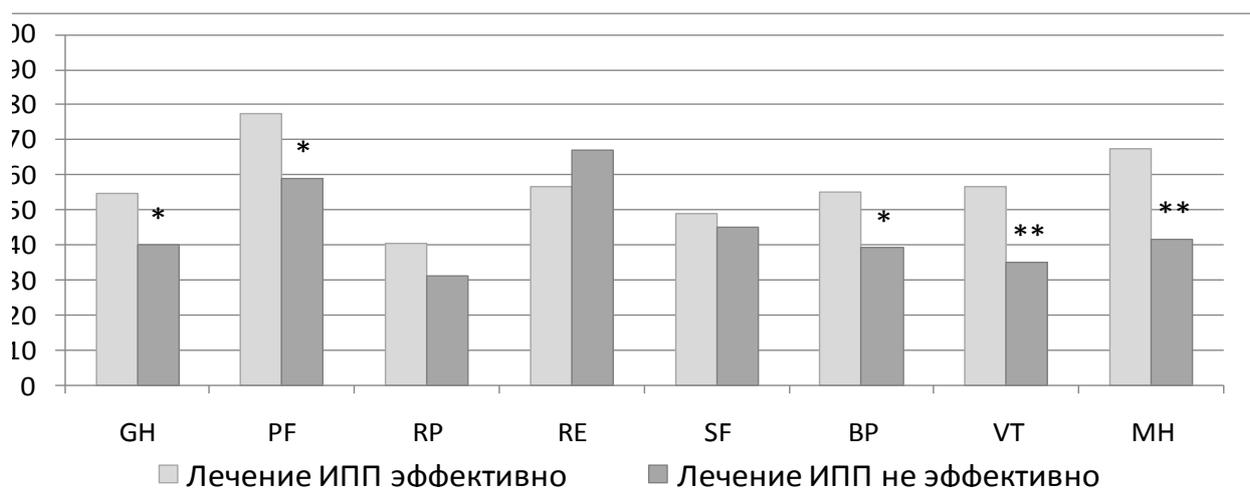


Рисунок 9. Показатели качества жизни (SF-36) у больных с эффективным и неэффективным лечением ИПП до его назначения. \*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,01$

До лечения выраженность всех симптомов, за исключением отрыжки воздухом, была выше у больных, лечение ИПП у которых оказалось неэффективным (рис. 8). При этом у них были ниже показатели самочувствия по ВАШ ( $40,0 \pm 23,8$  мм против  $54,6 \pm 21,5$ ,  $p=0,001$ ) и большинства шкал качества жизни. Наиболее выраженное отличие отмечалось по шкале МН, характеризующей самооценку психического здоровья, настроение, и отражающей наличие депрессии, тревоги (рис. 9). Следовательно, психический статус больных отличался исходно.

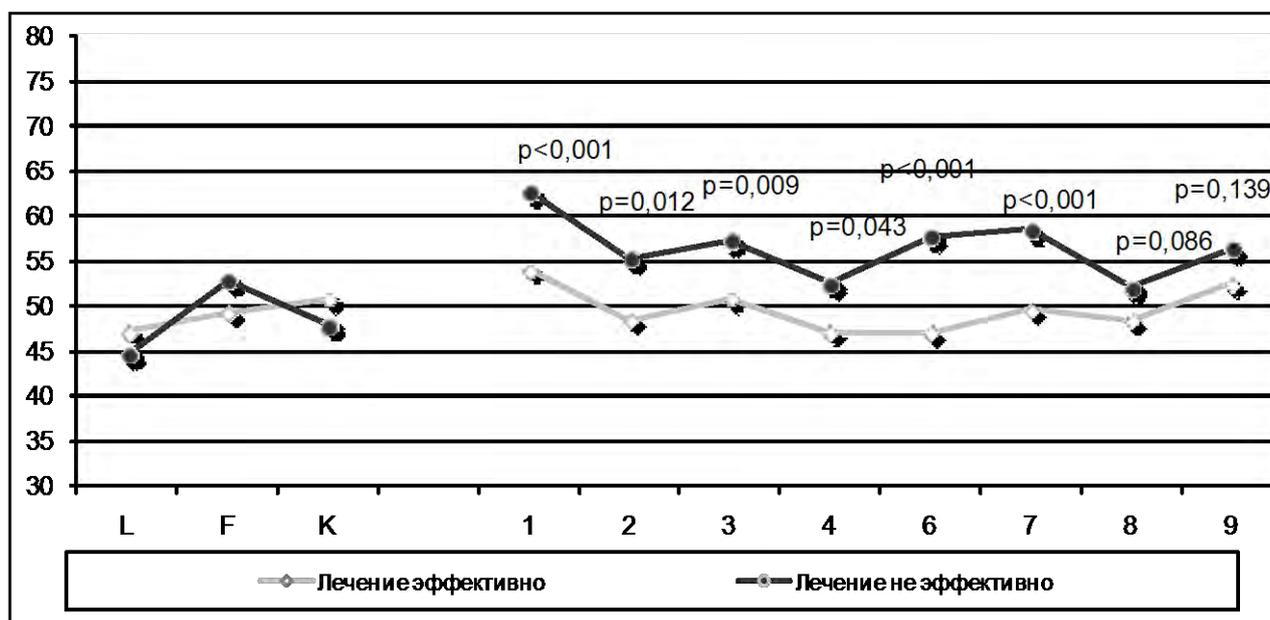


Рисунок 10. Усредненные профили СМОЛ больных с эффективным и неэффективным лечением ИПП до его назначения.

Это подтверждает усредненный профиль СМОЛ (до назначения ИПП) больных с неэффективным лечением, который располагался выше по большинству шкал (рис. 10). Такая картина свидетельствует о большей частоте невротических реакций в данной группе больных, что может быть одной из причин неэффективности лечения.

Ретроспективный анализ результатов рН-мониторинга, проведенного в группе с неэффективным лечением до его назначения, показал, что у 10 (47,6%) больных индекс DeMeester не превышал норму, у 11 (52,4%) был патологическим. К 7 дню лечения у 14 больных было отмечено увеличение времени с  $pH > 4$  в теле

желудка до 40% и более ( $68 \pm 27,2\%$ ). У 7 больных (в том числе у 2, получавших омепразол, 1 – лансопразол и 2 – пантопразол) этот показатель, характеризующий антисекреторный эффект ИПП, не увеличился и в среднем составил  $17,0 \pm 6,4\%$ , что свидетельствует о неэффективности контроля кислотопродукции ингибитором протонной помпы.

При сопоставлении данных фармакокинетики ИПП у больных с эффективным и неэффективным лечением также была отмечена неоднородность группы больных, у которых сохранялась изжога. У 7 больных, у которых рН-мониторинг не выявил антисекреторного эффекта к 7 дню лечения, наблюдались низкая максимальная концентрация препарата в крови ( $C_{max}$ ) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC). Кроме того, у этих больных отмечалась тенденция к укорочению времени полувыведения ( $T_{1/2}$ ) и увеличение клиренса (Cl), что свидетельствует об ускоренном метаболизме ИПП. Следовательно, у этих больных причиной неэффективности ИПП являются индивидуальные особенности их фармакокинетики.

У 14 больных, у которых изжога сохранялась, но по данным рН-мониторинга антисекреторный эффект наблюдался, показатели фармакокинетики ИПП не отличались от таковых в группе больных с купированными симптомами. При психодиагностическом тестировании у всех этих больных были выявлены признаки нарушения психической адаптации. При детальной оценке профилей СМОЛ были отмечены следующие особенности: повышение по 1-й шкале, отражающее ипохондрическое развитие личности с трансформацией тревоги в многочисленные соматические жалобы; изолированный подъем по 7-й шкале, выявляющий фиксацию тревоги как ведущую психологическую защиту; снижение уровня графика по 9-й шкале по сравнению со значением 2-й шкалы, свидетельствующее о депрессивных тенденциях. Данные опросника ЛОБИ показали, что в этой группе больных доминируют гипернозогнозические реакции на болезнь, главным образом диффузного и смешанного типа. Поэтому можно предположить, что

механизмом формирования ощущения изжоги у этих больных был не столько ГЭР, сколько гиперсенситивность пищевода на фоне выраженной психической дезадаптации. Это объясняет неэффективность ИПП, которые не оказывают влияния на нерефлюксные механизмы изжоги.

Больным с клинически выраженной психической дезадаптацией наряду с ИПП был назначен селективный анксиолитик афобазол. Через месяц лечения наблюдалась положительная динамика как относительно клинических проявлений ГЭРБ (изжога не беспокоила 8 из 14 больных), так и в психоэмоциональной сфере больных. Последнее было подтверждено данными повторного психодиагностического тестирования, которое выявило снижение профилей СМОЛ, увеличение показателей самочувствия и качества жизни.

Таким образом, неэффективность лечения ИПП наблюдалась у 13,6% больных, у которых к 14 дню приема препарата сохранялся как минимум один из симптомов – изжога и/или регургитация. Наиболее вероятными причинами этого являются индивидуальные особенности метаболизма ИПП и нерефлюксные механизмы формирования ощущения изжоги на фоне психической дезадаптации больных. Для верификации первой причины может быть использовано фармакокинетическое исследование, которое демонстрирует низкий фармакокинетический профиль. Подобные данные позволяют получить суточный рН-мониторинг, при этом основным критерием этого варианта неэффективности ИПП является % времени с  $\text{pH} > 4$  в теле желудка.

Наличие психической дезадаптации можно предположить у больных со значительной выраженностью изжоги и многочисленными соматическими жалобами. Психодиагностическое тестирование позволяет уточнить ее характер и определить показания к рациональной психотерапии и психофармакотерапии.

На основании полученных данных можно выделить следующие клиничко-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, тактика диагностики и лечения которых

отличается (*рис. 11*):

1. ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом;
2. Эндоскопически негативная форма ГЭРБ, ведущим механизмом патогенеза которой является патологический ГЭР;
3. Эндоскопически негативная форма ГЭРБ с психической дезадаптацией в качестве ведущего звена патогенеза заболевания.

Поскольку выраженность симптомов ГЭРБ не отличается у больных с РЭ и эндоскопически негативной формой заболевания, каждому впервые обратившемуся больному необходимо провести ЭГДС. По ее данным верифицируется первый вариант – ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом. Больным показано длительное лечение ИПП. Выявленная ассоциация этого варианта ГЭРБ с высокой концентрацией конститутивной синтазы оксида азота (eNOS) в слизистой оболочке дистального отдела пищевода, с одной стороны, позволяет говорить о наследственной предрасположенности к развитию рефлюкс-эзофагита, с другой, нацеливает на разработку методов медикаментозной коррекции обмена оксида азота.

Разделение эндоскопически негативной формы заболевания на два варианта в зависимости от ведущего патогенетического механизма позволяет определить оптимальную тактику диагностики и лечения у больных, обратившихся к врачу с жалобами на изжогу. Для их первичной дифференциальной диагностики разработан и предложен тест с однократным приемом альгината (чувствительность 96%, специфичность 87%). Быстрое купирование изжоги характерно для больных с ведущим рефлюксным механизмом формирования клинической картины. У таких больных традиционное лечение, включающее ИПП или альгинаты, как правило, эффективно. При отрицательном тесте с альгинатом следует предположить ведущий нерефлюксный механизм формирования симптомов. Больной нуждается в обследовании, включающем, помимо ЭГДС, манометрию, рефлюкс-мониторинг и психодиагностическое тестирование. В лечении наряду с ИПП и альгинатами показана психофармакотерапия.

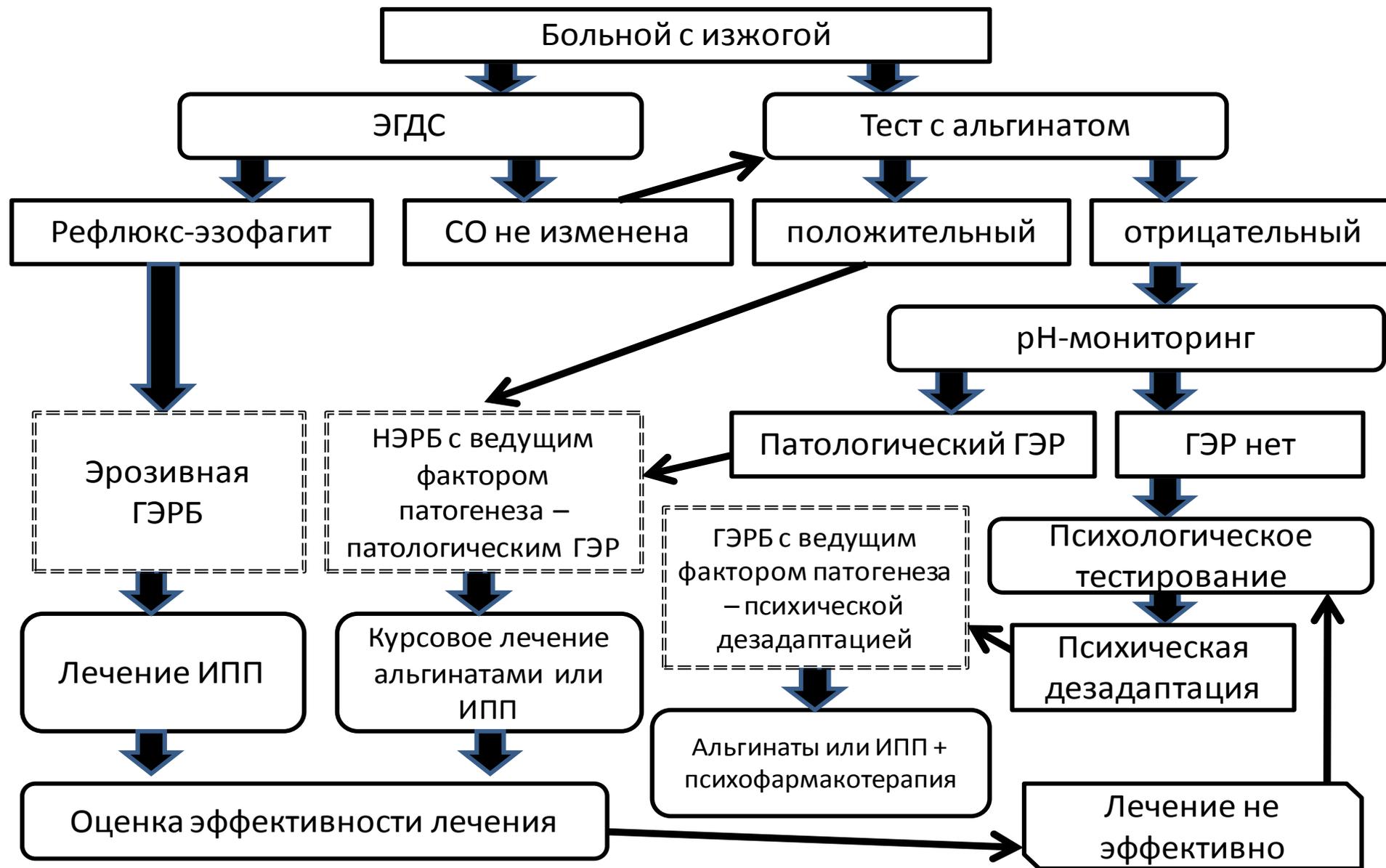


Рисунок 11. Клинико-патогенетические варианты ГЭРБ

## ВЫВОДЫ

1. Ведущими патогенетическими факторами, принимающими участие в формировании клинической картины ГЭРБ являются выраженность гастроэзофагеального рефлюкса и личностные особенности больного. Психическая дезадаптация является самостоятельным фактором формирования клинической картины заболевания у 9,1 % больных.
2. При манометрии пищевода низкое давление нижнего пищеводного сфинктера ( $\leq 10$  мм рт. ст.) выявлено у 26,8% больных ГЭРБ, что сопровождается большей интенсивностью регургитации ( $3,3 \pm 1,1$  балла против  $2,8 \pm 1,2$ ,  $p < 0,05$ ). Неэффективная моторика пищевода наблюдается у 9,2% больных и проявляется большей интенсивностью изжоги ( $3,6 \pm 0,9$  балла против  $3,0 \pm 1,0$  с нормальной перистальтикой пищевода,  $p < 0,05$ ) и регургитации ( $3,4 \pm 1,1$  балла против  $2,8 \pm 1,2$ ,  $p < 0,05$ ).
3. Изжога оказывает существенное негативное влияние на самочувствие и качество жизни больных, сопровождается нарушениями психической адаптации. У больных с интенсивной изжогой (4-5 баллов по шкале Likert) по сравнению с больными с умеренной изжогой (2-3 балла), по данным опросника СМОЛ чаще наблюдаются признаки психической дезадаптации (80% больных против 41,1%,  $p < 0,001$ ): ипохондрические (17,9% больных против 6,0%,  $p = 0,006$ ), тревожные (6,3% против 1,3%,  $p = 0,07$ ), демонстративные (8,4% против 2,0%,  $p = 0,04$ ) и депрессивные реакции (47,4% против 31,8%,  $p = 0,02$ ).
4. Фактором риска развития рефлюкс-эзофагита является повышение концентрации и активности конститутивной синтазы оксида азота (eNOS). Риск развития рефлюкс-эзофагита повышается при концентрации eNOS в слизистой оболочке дистального отдела пищевода выше 20 pg/g ткани (ОР 2,15, 95% ДИ 1,28-3,61) и при соотношении аргинин/цитруллин  $< 5$  (ОР 2,25, 95% ДИ 1,22-4,13).

5. Повышение концентрации и активности синтазы оксида азота в слизистой оболочке дистального отдела пищевода у больных с рефлюкс-эзофагитом сочетается со снижением давления нижнего пищеводного сфинктера ( $12,2 \pm 6,5$  мм рт. ст. против  $17,0 \pm 5,7$  мм рт. ст.,  $p=0,02$ ) и усилением патологического гастроэзофагеального рефлюкса (индекс DeMeester  $55,1 \pm 41,3$  против  $19,5 \pm 11,5$ ,  $p=0,02$ ). Индекс DeMeester прямо коррелирует с соотношением eNOS/iNOS ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ), что является основой формирования порочного круга патогенеза ГЭРБ (повышение синтеза NO – снижение давления НПС – усиление ГЭР – усиление воспаления – повышение синтеза NO).
6. Курсовое лечение альгинатами обеспечивает стойкое купирование изжоги к 7 дню у 48,6% больных, к 14 дню - у 84,2%, регургитации – у 64,6% и 88,5% больных, соответственно. Неполная клиническая эффективность альгинатов наблюдается у 15,5% больных. Ее причиной являются нерефлюксные механизмы формирования изжоги, ассоциированные с психической дезадаптацией больных.
7. Выраженность изжоги и регургитации до лечения, а так же сроки уменьшения их выраженности и купирования при лечении, как ингибиторами протонной помпы, так и альгинатами у больных с эндоскопически негативной ГЭРБ и ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом не отличаются.
8. Отсутствие клинического эффекта ингибиторов протонной помпы отмечено у 13,6% больных. Причиной неэффективности в 9,1% случаев является психическая дезадаптация и нерефлюксные механизмы формирования ощущения изжоги, в 4,5% - низкая концентрация и повышенный клиренс ингибиторов протонной помпы, верифицированные данными фармакокинетического исследования.
9. Выделено три клинико-патогенетических варианта ГЭРБ: первый – ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом, в основе патогенеза которого патологический ГЭР, ассоциированный с высокой концентрацией конститутивной синтазы оксида азота (eNOS) в

слизистой оболочке дистального отдела пищевода; второй – эндоскопически негативная форма ГЭРБ, ведущим патогенетическим механизмом которой является патологический гастроэзофагеальный рефлюкс; третий – эндоскопически негативная форма с психической дезадаптацией в качестве ведущего звена патогенеза заболевания.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Выделение трех клинко-патогенетических вариантов ГЭРБ позволяет назначить дифференцированное лечение: больным ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом показана длительная терапия ИПП, при втором варианте заболевания возможно курсовое лечение альгинатами или ИПП, больные третьим вариантом наряду с антирефлюксной нуждаются в психотерапии.
2. Диагноз ГЭРБ основывается на оценке клинической картины заболевания и учете данных инструментального обследования. При этом важно знать, что каждый из методов исследования имеет свои ограничения, «золотого стандарта» диагностики ГЭРБ не существует. При рН-мониторинге патологический ГЭР выявляется у 61,6% больных ГЭРБ, при манометрии пищевода низкое давление НПС – в 26,8%, неэффективная моторика пищевода – в 9,2%. Эти данные подтверждают диагноз, их отсутствие не опровергает его.
3. У больных с положительным альгинатный тестом дополнительное обследование, за исключением ЭГДС (для оценки состояния слизистой оболочки пищевода), не требуется. Больные с отрицательным альгинатным тестом нуждаются в детальном инструментальном обследовании, а так же в углубленном психодиагностическом тестировании для выявления признаков психической дезадаптации и целенаправленного отбора нуждающихся в рациональной психотерапии.
4. Ведущими причинами неэффективности ИПП для лечения ГЭРБ являются нерефлюксные механизмы формирования симптомов

и индивидуальные особенности фармакокинетики препарата. Для верификации первой причины показано психодиагностическое тестирование, второй – фармакокинетическое исследование и суточный рН-мониторинг, выявляющий низкий процент времени с рН<4 в теле желудка.

5. Риск развития рефлюкс-эзофагита связан с особенностями метаболизма оксида азота. Для его оценки показано определение концентрации eNOS и соотношения аргинин/цитруллин в СО дистального отдела пищевода. Риск развития рефлюкс-эзофагита повышен при концентрации eNOS выше 20 pg/g ткани (ОР 2,15, 95% ДИ 1,28-3,61) и при соотношении аргинин/цитруллин <5 (ОР 2,25, 95% ДИ 1,22-4,13).

#### **Список печатных работ по теме диссертации**

1. Bordin D.S. The relationship between symptom scores and esophageal motility, 24-h intraesophageal pH monitoring, upper gastrointestinal endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease /Bordin D.S., Bor S.// Journal of Clinical Gastroenterology. – 2006.- Vol.40.- P. S197-198.
2. Бордин Д.С. Манометрия как метод оценки моторной функции пищевода /Бордин Д.С., Бор С.// **Эксперим. и клин. гастроэнтерол.** - 2006. - №3. - С. 13-20.
3. Бордин Д.С. Клиническое значение манометрии пищевода /Бордин Д.С., Бор С.//**Эксперим. и клин. гастроэнтерол.**-2006.-№6.-С.25-34.
4. Бордин Д.С. Неэффективная моторика пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Бор С.// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2006.- № 5, Прил. № 28 – С. 5.
5. Бордин Д.С. Взаимосвязь жалоб с данными суточной рН-метрии, манометрии пищевода и эзофагогастродуоденоскопии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью /Бордин Д.С., Бор С.// Тезисы докладов 7 съезда НОГР, М.: Анахарсис, 2007. – С. 32-33.
6. Бордин Д.С. Методология и возможности манометрии в диагностике заболеваний пищевода /Бордин Д.С., Бор С., Васильев Ю.В.// **Терапевтический архив.**- 2007.-№ 4. - С.63-71.

7. Бордин Д.С. Роль манометрии пищевода в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Бор С.// Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2007.- №1-2.- С. М16.
8. Машарова А.А. Два типа гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых /Машарова А.А., Бордин Д.С.// **Клиническая геронтология.**- 2007.-№ 9.- С. 24-25.
9. Лазебник Л.Б. «Общество против изжоги» /Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А.// **Эксперим. и клин. гастроэнтерол.**-2007.- №4.- С. 5-10.
10. Машарова А.А. Особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых /Машарова А.А., Бордин Д.С.// **Эксперим. и клин. гастроэнтерол.** - 2007. - №4.- С. 37-40.
11. Лазебник Л.Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю /Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А.// **Эксперим. и клин. гастроэнтерол.** - 2007. - №5. - С. 4-10.
12. Васильев Ю.В. Опыт применения Гевискона в устранении желудочно-пищеводного рефлюкса у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью /Васильев Ю.В., Машарова А.А., Янова О.Б., Кожурина Т.С., Бордин Д.С.// *Consilium medicum/гастроэнтерология.* – 2007.-№2.- С. 3-5.
13. Бордин Д.С. Особенности диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. II Национальный конгресс терапевтов. Сборник материалов, М., 2007.- С. 29.
14. Bordin D. S. The frequency of motility abnormalities in patients with gastroesophageal reflux disease /Bordin D. S., Bor S. // European Bridging Meeting 2007 and EAGE Postgraduate Course. Magdeburg, Germany. Abstract Book. - 2007. - P. 1.
15. Лазебник Л.Б. Эпидемиология боли в грудной клетке в России /Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. // «Вопросы неотложной кардиологии 2008», тезисы докладов. Издательский дом «Медфорум».- 2008.- С. 42-43.
16. Бордин Д.С. Эффективность маалокса при длительной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Машарова А.А.// **Русский медицинский журнал.** - 2008. - №5.- С. 349-353.

17. Машарова А.А. Эффективность и безопасность маалокса при длительном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. /Машарова А.А., Бордин Д.С.// XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», сборник материалов, Москва.- 2008.- С. 224.
18. Лазебник Л.Б. Влияние инфекции НР и ее эрадикации на течение ГЭРБ /Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Янова О.Б., Зеленикин С.А.// Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.- 2008.- №2 - 3.- С. М62.
19. Бордин Д.С. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы и риск колоректального рака (обзор литературы) /Бордин Д.С., Машарова А.А., Лазебник Л.Б.// **Эксперим. и клин. гастроэнтерол.** – 2008.-№4.- С. 36-38.
20. Бордин Д.С. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и лечение лансопразолом /Бордин Д.С., Машарова А.А.// **Эксперим. и клин. гастроэнтерол.** - 2008. - №5. - С. 85-90.
21. Бордин Д.С. Возможности альгинатов в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Машарова А.А.// *Consilium medicum.*-2008.-№8.- С. 5-9.
22. Бордин Д.С. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни альгинатами /Бордин Д.С., Машарова А.А., Кожурина Т.С.// **Лечащий врач.**- 2008.- №6.- С. 93-94.
23. Lazebnik L.B. Prevalence and significance of *H. pylori* in patients with gastroesophageal reflux disease /Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Firsova L.D., Zelenikin S.A.//*Helicobacter.*- 2008.- Vol.13.-P.442-443.
24. Бордин Д.С. Оценка эффективности альгинат-рафтового барьера в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С., Сафонова О.В.// **Эксперим. и клин. гастроэнтерол.** - 2008. - №6. - С. 77-81.
25. Минушкин О.Н. Оценка эффективности маалокса в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Лоцинина Ю.Н., Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., Маев И.В., Самсонов А.А., Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Мотузова Е.В.//**Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.** - 2008. - №4. - С. 23-32.

26. Lazebnik L.B. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in Russia /Lazebnik L.B., Vasilyev Yu.V., Masharova A.A., Bordin D.S.// Gut.-2008.-Vol.57,Suppl II.- P. A312.
27. Бордин Д.С. Методология и возможности манометрии в диагностике заболеваний пищевода /Бордин Д.С., Бор С., Васильев Ю.В.// Москва- Измир.- 2008. – 20 с.
28. Бордин Д.С., Валитова Э.Р. Методика проведения и клиническое значение манометрии пищевода. **Методические рекомендации ДЗ г. Москвы № 50/** под. ред. д.м.н., проф. Л.Б. Лазебника – М.: ИД «Медпрактика-М».- 2009. – 24 с.
29. Бордин Д.С. Альгинаты в лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Кожурина Т.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Зеленикин С.А., Сафонова О.В.// Материалы IX съезда НОГР. М.: Анахарсис.- 2009. - С. 38-39.
30. Бордин Д.С. Оценка эффективности альгинат-рафтового барьера при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С., Сафонова О.В.// Consilium medicum/гастроэнтерология.-2009.- №1.- С. 4-7.
31. Бордин Д.С. Гевискон в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Машарова А.А., Кожурина Т.С.// **Медицинский альманах**.-2009.- №1.- С. 62-64.
32. Валитова Э.Р. Частота выявления аномалий при манометрии пищевода и рН-мониторинге у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью /Валитова Э.Р., Бордин Д.С., Кожурина Т.С.// II Научно-практическая конференция: Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ. М.: ГЕОС.- 2009.- С. 9.
33. Бордин Д.С. Значение манометрии пищевода и рН-мониторинга в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Кожурина Т.С., Янова О.Б.// Материалы республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии», Бухара.-2009.- С. 23-24.
34. Лазебник Л.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в России: результаты первого популяционного исследования МЭГРЕ /Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Машарова А.А., Бордин Д.С.//

- Материалы республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии», Бухара.-2009.- С. 53-54.
35. Bordin D.S. Relating Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Proton Pump Inhibitors (PPIs) to Clinical Performance in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) /Bordin D.S., Kozhurina T.S., Silvestrova S.Yu., Drozdov V.N., Valitova E.R., Masharova A.A., Petrakov A.V.// PAGE. Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe. - 2009.- Abstr. 1556.
36. Бордин Д.С. Психическая дезадаптация как причина неэффективности альгинатов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Кожурина Т.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Сафонова О.В.// Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.-2009.- № 2-3.- С. М11.
37. Lazebnik L.B. Gastroesophageal Reflux Disease In Russia: National Survey Of 7812 Adults /Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasilyev Yu.V.// Gut.-2009.-Vol.58,Suppl II.- P. A426.
38. Бордин Д.С. Оценка скорости начала действия и купирования изжоги при однократном приеме альгинатов у больных ГЭРБ /Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С., Сафонова О.В.// **Эксперим. и клин. гастроэнтерол.** - 2009. - №4.- С. 83-91.
39. Лазебник Л.Б. Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги /Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А., Бутов М.А., Еремина Е.Ю., Зинчук Л.И., Цуканов В.В.// **Эксперим. и клин. гастроэнтерол.**- 2009.-№6. - С. 4-12.
40. Лазебник Л.Б. Больной с изжогой: тактика врача общей практики /Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Кожурина Т.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д., Сафонова О.В.// **Лечащий врач.**- 2009.-№7.- С. 5-8.
41. Бордин Д.С. Значение инструментальных методов в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Рустамов М.Н., Кожурина Т.С., Машарова А.А./ **Современные диагностические технологии на службе здравоохранения. Сборник статей.** Минск.-2009.-С. 209-211. ISBN 985-6709-26-1

42. Бордин Д.С. Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? **Эксперим. и клин. гастроэнтерол.** - 2010.- №2.- С. 53-58.
43. Бордин Д.С. Значение NO слизистой пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /Бордин Д.С., Дроздов В.Н., Варванина Г.Г., Кожурина Т.С., Ткаченко Е.В., Петраков А.В., Машарова А.А., Валитова Э.Р., Ким В.А., Зеленикин С.А.// Материалы 10-го юбилейного съезда НОГР. – М. «Анахарсис», 2010.- С. 34.
44. Атлас морфологической и инструментальной диагностики заболеваний пищевода /Лазебник Л.Б., Хомерики С.Г., Щербаков П.Л., Аруин Л.И., Бордин Д.С., Быстровская Е.В., Валитова Э.Р., Воробьева Н.Н., Морозов И.А., Сиваш Э.С., Чикунова Б.З., под общей редакцией Л.Б. Лазебника. – М.:ПиАр-Медиа Групп, 2010. – 120 с.
45. Бордин Д.С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? **Медицинский альманах.**- 2010.-№1.- С. 127-130.
46. Lazebnik L.B. Heterogeneity Of Nitric Oxide Synthase In Distal Esophagus Of Patients With Gastroesophageal Reflux Disease /Lazebnik L.B., Bordin D.S., Drozdov V.N., Varvanina G.G., Kozhurina T.S., Tkachenko E.V., Petrakov A.V., Masharova A.A., Valitova E.R., Kim V.A.// *Gastroenterology.*- 2010.- Vol.5,Suppl.1.- P. S-558.
47. Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A. The Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia: National Survey of 7812 Adults /Lazebnik L.B., Bordin D.S., Masharova A.A.// *Gastroenterology.*- 2010.- Vol.5,Suppl.1.- P. S-493.
48. Лазебник Л.Б. «Восстановление качества жизни устранением и предотвращением изжоги альгинатом»: результаты многоцентрового исследования «ВИА АПИА» /Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., Джулай Г.С., Бутов М.А., Абдулхаков Р.А., Еремина Е.Ю., Тарасова Л.В., Сафонова О.В., Фирсова Л.Д., Кожурина Т.С.// **Эксперим. и клин. гастроэнтерол.** - 2010. - №6. - С. 70-76.
49. Лазебник Л.Б. Эффективность лансоптола при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: результаты многоцентрового исследования «ЛИДЕР» /Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А., Вьючнова

Е.С., Захарова Н.В., Абдулхаков Р.А., Прохорова Л.В., Николаева Н.Н./ **Эксперим. и клин. гастроэнтерол.** - 2010. - №7. - С. 112-120.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ - визуально-аналоговая шкала  
 ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
 ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИПП – ингибитор протонной помпы  
 НПС – нижний пищеводный сфинктер  
 НМП – неэффективная моторика пищевода  
 ОР – относительный риск  
 РЭ – рефлюкс-эзофагит  
 СО – слизистая оболочка  
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия  
 НР – *Helicobacter pylori*  
 eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота  
 iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота  
 NO – оксид азота  
 NOS – синтаза оксида азота

Автор выражает глубокую благодарность всем коллегам, принимавшим участие в создании этой работы и особенно:

научному консультанту д.м.н., профессору, директору ЦНИИГ **Л.Б. Лазебнику**, научному консультанту заведующей лабораторией клинической психологии ЦНИИГ д.м.н. **Л.Д. Фирсовой**, старшему научному сотруднику отделения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта ЦНИИГ д.м.н. **А.А. Машаровой** и сотрудникам отделения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта во главе с д.м.н., профессором Ю.В. Васильевым, руководителю отдела научных, лабораторных и клинико-диагностических исследований ЦНИИГ д.м.н., профессору **В.Н. Дроздову**, заведующей лабораторией гормонов пищеварительного тракта ЦНИИГ д.м.н. **Е.В. Ткаченко** и с.н.с. к.м.н. **Г.Г. Варваниной**, заведующему лабораторией лекарственного мониторинга и метаболизма ЦНИИГ к.х.н. **А.В. Петракову**, с.н.с. к.б.н. **С.Ю. Сильвестровой**, н.с. лаборатории клинической психологии ЦНИИГ **О.В. Сафоновой**.



Бордин Д.С.

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии**

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)