

На правах рукописи

ЯНОВА ОКСАНА БОРИСОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ**  
**ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ,**  
**СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ЗАПОРОМ**

14.00.47 – ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

14.00.16 – ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2009**

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

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук Машарова Антонина Александровна

доктор медицинских наук Лычкова Алла Эдуардовна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный врач РФ Чернышев Анатолий Леонидович

доктор медицинских наук Трубицына Ирина Евгеньевна

**Ведущее учреждение:**

ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита состоится «    » \_\_\_\_\_ 2009 года, в 10.00 часов на заседании Диссертационного Совета Д 850.002.01 при Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента Здравоохранения г. Москвы (111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86)

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2009 г.

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

И. А. Комиссаренко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), как самостоятельная нозологическая единица, получила официальное признание в материалах по ее диагностике и лечению, принятых в октябре 1997 года на междисциплинарном конгрессе гастроэнтерологов и эндоскопистов в Генвале (Бельгия). В 1999 году ГЭРБ официально вошла в Международную классификацию болезней X пересмотра.

В настоящее время ГЭРБ является одним из наиболее распространенных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, имеющее определенную тенденцию к увеличению распространенности. Согласно исследованию, проведенному ЦНИИ гастроэнтерологии в 2003 г. в Москве, распространенность ГЭРБ составляет 23,6% (Лазебник Л.Б. с соавт. 2004, Bor S., Lazebnik L.V. 2006).

Известно, что ГЭРБ – многофакторное заболевание. К факторам, провоцирующим желудочно-пищеводные рефлюксы, относятся любые состояния, сопровождающиеся повышением интраабдоминального давления и/или снижающие давление в нижнем пищеводном сфинктере, включая хронические запоры (Васильев Ю.В., 1995; Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., 1996; Drossman DA., 2000).

Широко известны основные звенья патогенеза ГЭРБ – нарушение моторной функции пищевода, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, замедление опорожнения желудка, снижение резистентности слизистой оболочки пищевода, формирование грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, побочное действие ряда лекарственных препаратов. Многочисленными экспериментами доказано, что секреторная и двигательная функции желудка, двигательная функция тонкого и толстого кишечника, желчевыводящей системы печени тесно взаимно связаны и в физиологических условиях строго координированы (Маянская К.А. 1970). Некоторые авторы отмечают, что зачастую клинически проявления ГЭР ассоциированы с наличием синдрома раздраженного кишечника или ФЗ (Анищенко В.В. 2000г; Stanghellini V. 1999г.; Talley N.J. 2005; Lembo A. 2000г).

Определенная взаимосвязь ГЭРБ и хронического запора выявлена результатами многоцентрового эпидемиологического исследования распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России «МЭГРЕ». Установлено, что распространенность хронического запора достоверно выше у респондентов с симптомами ГЭРБ, чем у лиц не имеющих таковых (21,7% и 16,3% соответственно,  $p < 0,001$ ) (L.V. Lazebnik et al 2008).

Несмотря на утверждение ряда исследователей (Борзяк Э.И. с соавт., 1993; Буторова Л.И., Максимова И.Д., 2004) о существовании некоторых взаимосвязей между клинической картиной ГЭРБ и наличием хронического запора, в литературе не найдено работ раскрывающих характер этих взаимосвязей и дающих ответы на вопрос о том, насколько существенно

влияние хронического запора на течение ГЭРБ и приводит ли к повышению эффективности терапии ГЭРБ устранение запора.

**Цель работы** – повышение эффективности лечения больных ГЭРБ, сочетающейся с функциональным запором.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту сочетания функционального запора с ГЭРБ по данным клинического исследования.
2. Определить частоту рефлюкс-эзофагита у больных с функциональным запором, в том числе анамнестически предшествующим манифестации ГЭРБ.
3. Определить значение запора, как фактора риска в развитии рефлюкс-эзофагита и оценить его влияние на степень тяжести эзофагита у больных ГЭРБ.
4. Уточнить моторную функцию ЖКТ у больных с ГЭРБ и функциональным запором.
5. Оценить роль кислотно-пептического фактора в развитии рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ с сопутствующим запором.
6. Оценить влияние эффективности лечения функционального запора на клинико-эндоскопическую динамику ГЭРБ.

**Научная новизна исследования**

- Впервые результатами клинического исследования установлено, что функциональный запор статистически значимо увеличивает риск развития рефлюкс-эзофагита (ОР 1,65,  $p=0,020$ ). При этом, не установлено связи функционального запора с тяжестью рефлюкс-эзофагита (ОШ-1,418;  $p=0,188$ ), т.е. запор не является независимым фактором, определяющим тяжесть рефлюкс-эзофагита. Риск развития эрозивной ГЭРБ повышается у больных ГЭРБ при сочетании таких факторов как, хронический запор, мужской пол и ГПОД.
- Выявлено, что у больных ГЭРБ с сопутствующим функциональным запором частота патологических кислых гастроэзофагеальных рефлюксов достоверно выше, чем у больных ГЭРБ с нормальным стулом. Так же отмечается достоверное увеличение частоты и выраженности щелочных рефлюксов у больных ГЭРБ с сопутствующим хроническим запором старше 60 лет.
- Впервые показано, что устранение запора приводит к повышению эффективности лечения ГЭРБ по сравнению с больными, не достигшими эффекта от терапии запора.

## **Практическая значимость**

Функциональный запор достоверно повышает риск развития рефлюкс-эзофагита, что определяет необходимость применения комбинированной терапии у данной категории больных ГЭРБ.

В комплексном лечении больных ГЭРБ, страдающих запором, доказана целесообразность дополнительного использования лактулозы и/или ферментированных отрубей на фоне основной терапии ингибиторами протонной помпы для повышения эффективности лечения больных и улучшению их качества жизни.

Сочетанное лечение ГЭРБ и запора приводит к положительному эффекту (уменьшению и/или устранению) запора в целом у 75,2% больных и достижению клинико-эндоскопической ремиссии ГЭРБ у подавляющего большинства (84,3 %) больных с ГЭРБ с положительным эффектом терапии запора, что достоверно больше по сравнению с 60 % больных без эффекта от лечения запора ( $p < 0,005$ ). Повышение абсолютной пользы составляет 24,3.

Устранение запора у больных ГЭРБ позволяет уменьшить кратность приема ИПП применяя их в режиме «по требованию» у 23,1 % и только у 2,5 % больных с сохраняющимся запором ( $p < 0,05$ ).

## **Внедрение результатов в практику**

Наиболее значимые результаты исследования внедрены в научно-практическую работу ЦНИИ гастроэнтерологии. Основные положения диссертации докладываются на научно-практических конференциях.

## **Апробация работы**

Материалы диссертации были представлены в форме докладов на VII съезде НОГР (Москва, 2007), Восьмом Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург-Гастро-2006» (Санкт-Петербург, 2006), II Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2007), X Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции (Красноярск, 2009).

Диссертация апробирована на заседании Ученого Совета Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии 15 мая 2009 года.

## **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 114 страницах компьютерного текста (программа – Microsoft Word 2003, 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 148 источниками, из них 80 отечественных и 68 зарубежных. Текст диссертации иллюстрирован 30 таблицами, 13 рисунками.

## Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ (из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК). По результатам диссертации получен патент на изобретение №2346652 «Способ прогнозирования течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни» приоритет от 23 ноября 2007 года.

### Основные положения, выносимые на защиту

Частота рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ достоверно выше с сопутствующим функциональным запором по сравнению с больными с нормальным стулом.

Функциональный запор, сопутствующий гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ухудшает клиническую и эндоскопическую картину ГЭРБ.

Проведение успешной терапии запора на фоне основной антисекреторной терапии приводит к повышению абсолютной пользы (ПАП) комбинированного лечения ГЭРБ, сочетающейся с функциональным запором.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена на базе Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (директор института проф. Л. Б. Лазебник) в период с 2004 по 2009 год.

**Критериями включения** в исследование было наличие функционального запора у больных с клинико-эндоскопической картиной ГЭРБ.

**В исследование не включались** больные ГЭРБ с запором при наличии органической патологии толстой кишки, а также тяжелых сопутствующих заболеваний, требующих постоянного приема лекарственных препаратов.

В работе были использованы международные критерии диагностики функционального запора («Римский консенсус III», Лос-Анджелес, май 2006 года). К критериям функционального запора относятся не менее двух из следующих характеристик стула:

- менее трех дефекаций в неделю;
- затруднения дефекации;
- плотный или фрагментированный стул;
- ощущение неполного опорожнения или закупорки прямой кишки;
- необходимость в принудительном опорожнении прямой кишки.

Важно, что эти симптомы носили хронический характер, т.е. они возникали, по крайней мере, 12 недель, которые не обязательно должны быть последовательными за предшествующие 12 месяцев.

Для оценки стадий ГЭРБ использована клинико-эндоскопическая классификация, предложенная Ю.В. Васильевым (2004 год) (табл.1).

**Таблица 1**

**Клинико-эндоскопическая классификация ГЭРБ по Ю. В. Васильеву**

|     |   |
|-----|---|
| I   | Эндоскопически «негативная» ГЭРБ (при отсутствии патологических изменений слизистой оболочки пищевода и наличии клинических симптомов, считающихся характерными для ГЭРБ) |
| II  | Рефлюкс-эзофагит (при наличии лишь диффузных изменений слизистой оболочки пищевода и при отсутствии таких очаговых поражений, как эрозии и язвы)                          |
| III | Эрозивный рефлюкс-эзофагит  |
| IV  | Пептическая язва пищевода (с наличием эрозий или без них)   |

Таким образом, в исследовании вошли больные соответствующие двум диагнозам по Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти десятого пересмотра (МКБ-10) - К 21.0 - гастроэзофагеальный рефлюкс и шифру К 59.0 соответствует функциональный запор.

**Методы обследования**

Клиническое обследование. С целью всестороннего обследования больных и стандартизации полученных данных использована специальная клинико-фармакологическая карта, которая включает в себя оценку симптомов ГЭРБ, данные физикального осмотра (рост, вес, ИМТ), указание на наличие вредных привычек, характер питания, оценку стула, наследственность, длительность заболевания, сопутствующую патологию, лечение и др. Объективная оценка проявлений заболевания и их динамики проводилась с помощью условной шкалы количественной оценки симптомов ГЭРБ.

Эндоскопическое обследование больных (ЭГДС) проводилось С. А. Зеленикиным по стандартной методике с использованием эндоскопов фирмы Fujinon EG 485 HR.

Суточное рН-мониторирование по стандартной методике проводилось на диагностическом этапе и для оценки эффективности терапии. Исследование выполнено автором диссертации. Использовался ацидогастрометр АГМ 24 ПМ «Гастроскан-24» («Исток-система», г. Фрязино, Россия). Полученные данные подвергали компьютерному анализу при помощи прикладной программы производителя оборудования.

Периферическая электрогастроэнтерография (ЭГЭГ) выполнялась автором работы с использованием прибора «Гастроскан - ГЭМ» (НПП «Исток-система», Россия). Регистрация сигнала проводится с накожных электродов, расположенных на правом предплечье и правой голени, электрод сравнения закрепляется на левой голени. Исследование проводится в 2 этапа по 40 минут.

Первый этап – тощаковое исследование после ночного периода. Второй этап – после стандартного завтрака (200 мл теплого чая, 10 г глюкозы и 100 г белого хлеба). В результате периферической ЭГЭГ проводится регистрация суммарного электрического сигнала от пяти отделов ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, толстая кишка) и электрического сигнала, отдельно, от каждого из этих отделов в соответствующем диапазоне частот. Полученные данные подвергаются автоматической статистической обработке с использованием алгоритмов цифровой фильтрации и спектрального анализа. Эти показатели оформляются в виде таблиц и графиков и выводятся на экран персонального компьютера. Оценка моторно-эвакуаторной функции ЖКТ проводится на основании трех основных показателей – электрической активности ( $P_i/P_s$ ), коэффициента соотношения ( $P_i/P_{i+1}$ ), коэффициента ритмичности ( $K$ ). Результаты сравнивались как между группами больных, так и по отношению к условным нормам электромиографических показателей периферической ЭГЭГ для различных отделов ЖКТ, разработанных В.А. Ступиным и соавт. на здоровых добровольцах.

Ультразвуковое исследование брюшной полости выполнялось сотрудниками отделения ультразвуковой диагностики (зав. отделением к.м.н. А. С. Топорков) в качестве скринингового ультразвукового теста по стандартной методике.

Колоноскопия проводилась по стандартной методике. В ходе проведения исследования оценивалось состояние слизистой оболочки восходящего, поперечно-ободочного, нисходящего и сигмовидного отделов толстой кишки, а также оценивался тонус толстой кишки.

Рентгенологическое исследование толстой кишки (ирригоскопия) проводилась для исключения органической патологии толстой кишки, проводилось сотрудниками рентгенологического отделения ЦНИИГ (зав. отделением д.м.н., профессор Э. С. Сиваш). Исследование выполнялось способом двойного контрастирования. В результате проведения исследования оценивался рельеф слизистой, тонус, скорость и равномерность опорожнения толстой кишки. Рентгеноскопия пищевода и желудка с использованием контрастного вещества выполнялась строго по показаниям (при подозрении на рубцовые изменения пищевода, рак пищевода, ГПОД и др.)

Оценка качества жизни больных обследуемых больных проводилась на основании опросника SF-36. Шкалы группируются на два основных показателя – «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья». "SF-36 Health Status Survey". SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни, он широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований качества жизни. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье.

Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и



физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

Оценка качества жизни проводилась до начала лечения и через 8 недель после начала терапии.

#### 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), стандартная ошибка среднего (SE), медиана, минимум и максимум. Все статистические гипотезы, если не указано особо, рассматривались как двусторонние с уровнем значимости 0,05.

Для подсчета уровня значимости двухмерных таблиц качественных показателей 2x2 использован метод  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона и точный метод Фишера для проверки нулевой гипотезы о равенстве биномиальных пропорций. Для множественных сравнений использован метод Фишера с поправкой Бонферрони. Для двухмерных таблиц качественных показателей 2xN использован метод  $\chi^2$  Пирсона для проверки нулевой гипотезы о гомогенности пропорций. Для анализа упорядоченных качественных показателей (например, степень тяжести заболевания) использована также лог-линейная логистическая регрессия с последующим многофакторным дисперсионным анализом.

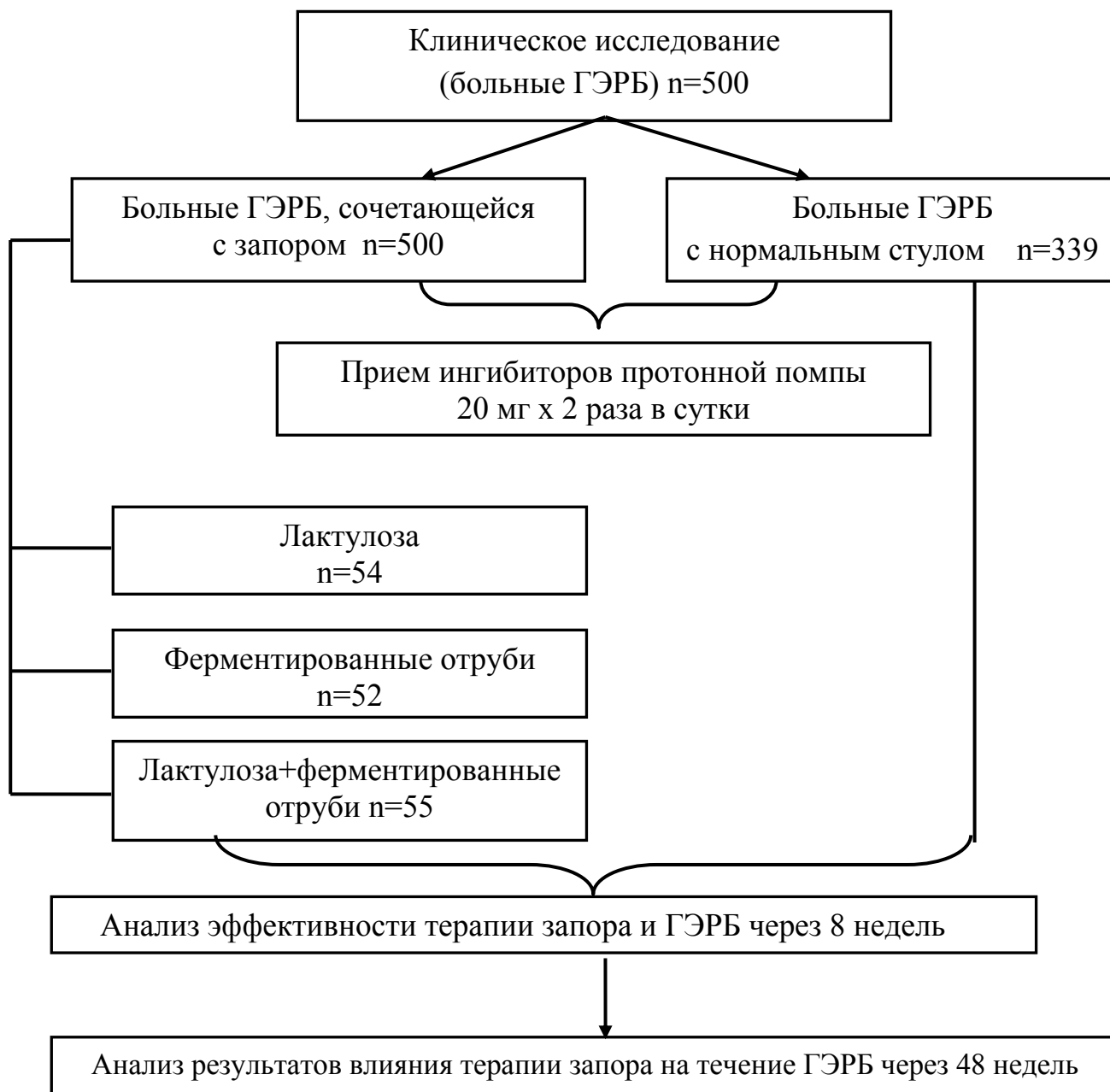
Корреляция между двумя показателями вычислена как коэффициент корреляции Пирсона по изучаемой выборке. Уровень значимости корреляции оценен с помощью t-распределения с (n-2) степенями свободы, где n – количество наблюдений в выборке.

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.

### **Материал и дизайн исследования**

Соответственно критериям включения и исключения среди больных ГЭРБ была выделена основная группа с сопутствующим ФЗ, которая составила 161 человек. Группу сравнения составили 339 больных ГЭРБ не страдающие запором (*рис.1*).

Все больные в качестве базовой терапии получали ингибиторы протонной помпы. Больные с сопутствующим запором получали лактулозу 15 – 30 мл в сутки с индивидуальным подбором дозы – 1 подгруппа, ферментированные пшеничные отруби 20-30 г в сутки, 3 подгруппа больных получала комбинацию этих препаратов.



**Рисунок 1. Дизайн исследования**

В процессе обследования все больные ГЭРБ заполняли специально разработанные карты-опросники, которые включали в себя вопросы, в том числе, по образу жизни и характеру питания больных, в которой учитывалась частота употребления растительной клетчатки. В результате анализа выявлена достоверная связь нерегулярного употребления в пищу растительной клетчатки и наличия хронического запора у подавляющего большинства больных ГЭРБ с сопутствующим ФЗ.

Критерием оценки эффективности комбинированной терапии было отсутствие клинко-эндоскопических признаков ГЭРБ и устранение запора

через 8 недель. Анализ влияния результатов терапии запора на течение ГЭРБ проводился через 48 недель.

В целом в исследовании соотношение мужчин и женщин составило 214 (43%) и 286 (57%) соответственно, в возрасте от 21 до 83 лет (средний возраст больных составил  $52,8 \pm 5,7$ ). Среди них, с сопутствующим ФЗ было выявлено 161 (32%) человек, из которых 27 (17%) мужчин и 134 (83%) женщины, при этом старше 60 лет было 108 (67%) больных (табл. 2).

**Таблица 2**

**Общие сведения о больных**

|   | <b>Всего больных</b> | <b>Больные ГЭРБ с ФЗ</b> | <b>Больные ГЭРБ без запора</b> |
|---|----------------------|--------------------------|--------------------------------|
| <b>Всего больных</b>                        | 500                  | 161                      | 339                            |
| <b>Мужчины</b>                              | 214 (43%)            | 27 (17%)                 | 187 (55%)                      |
| <b>Женщины</b>                              | 286 (57%)            | 134 (83%)                | 152 (45%)                      |
| <b>p (между м и ж)</b>                      | <b>0,0001</b>        | <b>0,0001</b>            | <b>0,002</b>                   |
| <b>Больные моложе 60 лет</b>                | 259 (52%)            | 53 (33%)                 | 206 (61%)                      |
| <b>Больные старше 60 лет</b>                | 241 (48%)            | 108 (67%)                | 133 (39%)                      |
| <b>p (между больными до и после 60 лет)</b> | 0,229                | <b>0,0001</b>            | <b>0,0001</b>                  |

У 76 из 161 больного (47,2%) запор предшествовал появлению симптомов ГЭРБ и соответственно 85 больных (52,8%) имели симптомы ГЭРБ до развития хронического запора. Длительность анамнеза ГЭРБ и хронического запора наряду с другими факторами (пол, возраст, ИМТ, количество потребляемой клетчатки, сопутствующие заболевания и пр.) нашли свое отражение при анализе факторов риска, определяющих течение ГЭРБ с сопутствующим хроническим запором.

**ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

**Ретроспективный анализ**

Прежде чем приступить к анализу результатов клинического исследования мы, имея данные исследования МЭГРЕ, выявившие, что распространенность хронического запора достоверно выше у респондентов с симптомами ГЭРБ, чем у лиц, не имеющих таковых (21,7% и 16,3% соответственно,  $p < 0,001$ ), провели ретроспективный анализ историй болезни больных с установленным хроническим запором. Целью этого исследования

было установить частоту рефлюкс-эзофагита у больных с хроническим запором. По результатам ЭГДС, выполненных во время госпитализации в ЦНИИГ у больных, находившихся на лечении с диагнозом функциональный запор или СРК с запором, рефлюкс-эзофагит определялся в 53% случаев.

Столь высокая частота РЭ у больных с запором позволяет предположить наличие взаимосвязи хронического запора и ГЭРБ, и явились основанием для уточнения, может ли хронический запор являться фактором риска для развития РЭ, и/или ухудшать течение ГЭРБ, что и послужило основанием для дальнейшего исследования.

### **Анализ клинических проявлений ГЭРБ**

При поступлении в стационар жалобы на изжогу предъявляли 448 больных ГЭРБ (что составило 89,6% от общего числа обследованных больных ГЭРБ). При этом, среди больных с сопутствующим ФЗ, на изжогу жаловались 147 больных (91,3% от общего числа больных ГЭРБ с сопутствующим ФЗ) и 301 больной ГЭРБ с нормальным стулом (88,7% от общего числа больных этой группы при  $p < 0,05$ ). Средний балл по шкале оценки симптомов  $6,1 \pm 0,15$  среди всех больных ГЭРБ без статистически значимых колебаний среди больных с сопутствующим ФЗ и нормальным стулом.

Отрыжка беспокоила больных ГЭРБ в 66,2% случаев. При этом среди больных, с сопутствующим ФЗ, отрыжка встречалась в 80% (129 больных), а среди больных ГЭРБ с нормальным стулом в 56,6% (192 больных) и разница эта является статистически значимой ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что в группе больных ГЭРБЮ, с сопутствующим ФЗ, интенсивность и выраженность отрыжка также была выше –  $4,7 \pm 0,09$  баллов против  $4,1 \pm 0,15$  балла в группе с нормальным стулом.

Регургитация беспокоила 31,6% больных ГЭРБ, при этом среди больных, с сопутствующим ФЗ, регургитация выявлялась в 42,8% случаев, а среди больных с нормальным стулом – в 26,2% ( $p < 0,05$ ). Интенсивность и выраженность регургитации, среди больных с сопутствующим запором, также была выше  $5,3 \pm 0,08$  балла по сравнению с группой больных, не страдающих запором –  $4,4 \pm 0,2$  балла ( $p < 0,05$ ).

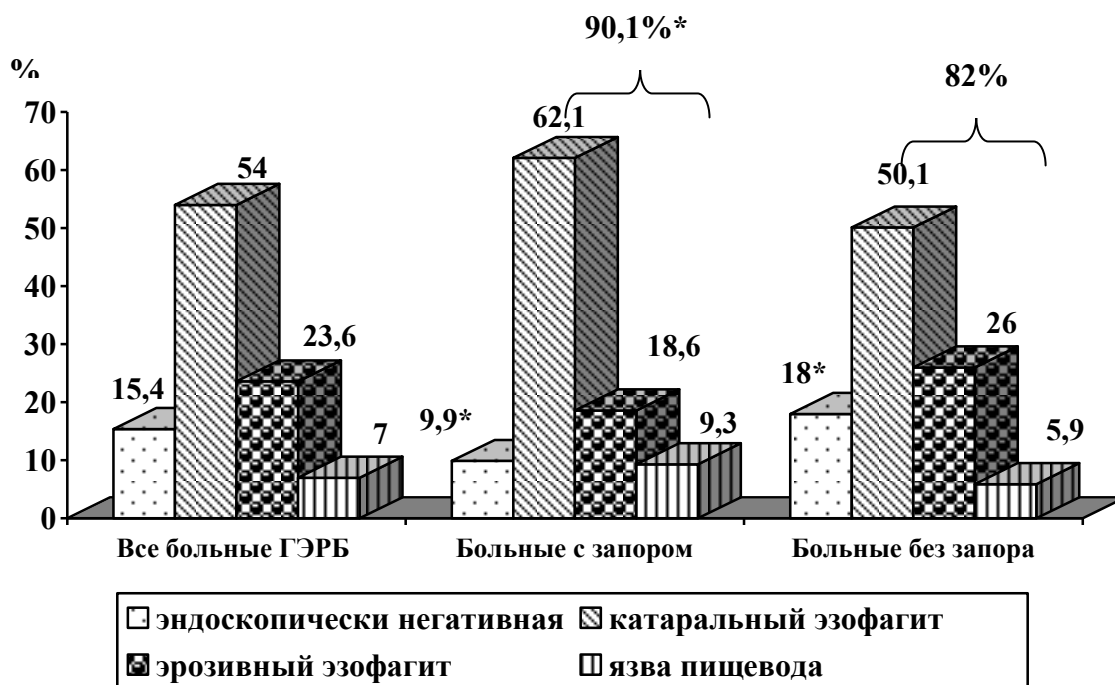
Дисфагия встречалась у 15,4% больных ГЭРБ без какой-либо значимой разницы в группах с сопутствующим ФЗ и с нормальным стулом, а жалобы на одинофагию предъявляли менее, чем 7% больных ГЭРБ.

Таким образом, наличие ФЗ у больных ГЭРБ приводит к большей частоте и выраженности таких симптомов как отрыжка и регургитация.

### **Результаты эндоскопического исследования пищевода.**

Анализ результатов первичного диагностического этапа (выполнения ЭГДС) показал, что эндоскопически негативная ГЭРБ была диагностирована у 15,4% среди всех больных ГЭРБ. Следует отметить, что среди больных ГЭРБ с сопутствующим ФЗ отсутствие эндоскопических признаков рефлюкс-эзофагита

были у 9,9 %, а среди больных ГЭРБ с нормальным стулом у 18%. Соответственно, частота рефлюкс-эзофагита у больных с запором выше по сравнению с больными ГЭРБ, не страдающими запором (90,1% против 82,0% соответственно, при  $p < 0,05$ ). (рис.2)



\*  $p < 0,05$

**Рисунок 2. Результаты ЭГДС при поступлении**

При анализе распределения зависимости стадии ГЭРБ и пола больных с наличием запора и с нормальным стулом было выявлено, что среди мужчин с сопутствующим ФЗ достоверно чаще выявляется язва пищевода (29,6%, по сравнению с женщинами 5,2% при  $p < 0,05$ ).

Отдельно подверглась анализу по степени выраженности эзофагита та группа больных ГЭРБ с сопутствующим ФЗ, проявления хронического запора у которых предшествовали появлению симптомов ГЭРБ (табл. 3).

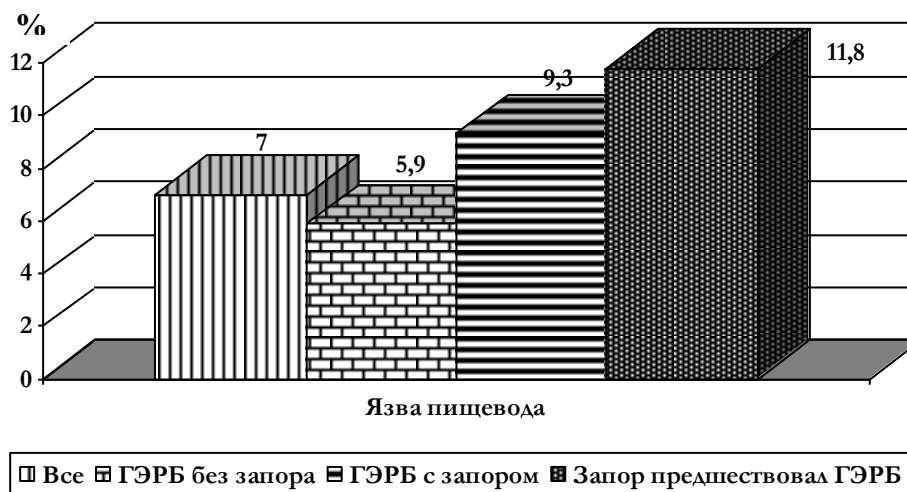
Из представленных данных видно, что нет статистически значимых различий между группами больных ГЭРБ, у которых появление ФЗ предшествовало манифестации симптомов ГЭРБ и больных с первичными симптомами ГЭРБ, однако отмечается тенденция к увеличению частоты более тяжелых форм эзофагитов у больных с предшествующим ФЗ.

**Таблица 3**

**Результаты ЭГДС у больных ГЭРБ с первичным возникновением ФЗ**

|                          | Стадия ГЭРБ               |      |                      |      |                    |      |               |      |             |      |
|--------------------------|---------------------------|------|----------------------|------|--------------------|------|---------------|------|-------------|------|
|                          | Эндоскопически негативная |      | Катаральный эзофагит |      | Эрозивный эзофагит |      | Язва пищевода |      | Все больные |      |
| Запор предшествовал ГЭРБ | n                         | %    | n                    | %    | n                  | %    | n             | %    | n           | %    |
| Все больные с ФЗ         | 16                        | 9,9  | 100                  | 62,1 | 30                 | 18,6 | 15            | 9,3  | 161         |      |
| Да                       | 6                         | 37,5 | 45                   | 45,0 | 16                 | 53,3 | 9             | 60,0 | 76          | 47,2 |
| Нет                      | 10                        | 62,5 | 55                   | 55,0 | 14                 | 46,7 | 6             | 40,0 | 85          | 52,8 |
| Значение p (Фишер)       | 0,443                     |      | 0,517                |      | 0,544              |      | 0,416         |      |             |      |

Анализ частоты выявления пептической язвы пищевода, как наиболее тяжелой степени эзофагита, у больных ГЭРБ с учетом наличия и длительности анамнеза запора относительно анамнеза ГЭРБ выявил тенденцию к росту числа больных с язвой пищевода среди больных с запором предшествующим ГЭРБ (рис. 3).



**Рисунок 3. Частота язвы пищевода у больных ГЭРБ с учетом наличия ФЗ**

## Анализ факторов, способных повысить риск развития рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ

Определение степени значимости различных факторов и, в первую очередь, значения запора в развитии рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ проводили с расчетом относительного риска (ОР) для представленных ниже предполагаемых факторов риска. Был определен относительный риск (ОР) как для рефлюкс-эзофагита в целом, так и развития более тяжелых стадий заболевания – эрозивной ГЭРБ. Установлено, что факторами, статистически значимо увеличивающими относительный риск развития рефлюкс-эзофагита среди всей выборки больных, являются хронический запор, ГПОД и мужской пол. Остальные рассматриваемые факторы имеют меньшее влияние на развитие эндоскопически позитивной ГЭРБ и не являются статистически значимыми.

**Таблица 5**

### Факторы риска для неэрозивного рефлюкс-эзофагита

| Фактор риска                     | ОР (95% ДИ)       | р     |
|----------------------------------|-------------------|-------|
| Мужской пол                      | 1,44 (1,02- 2,04) | 0,025 |
| ГПОД                             | 1,58 (1,02- 2,46) | 0,027 |
| Хронический запор                | 1,65 (1,05- 2,60) | 0,020 |
| ЖКБ                              | 0,43 (0,28, 0,89) | 0,005 |
| ХОБЛ                             | 0,47 (0,24- 0,94) | 0,033 |
| Бронхиальная астма               | 0,55 (0,18-1,65)  | 0,281 |
| Постхолецистэктомический синдром | 0,55 (0,29- 1,04) | 0,066 |
| ЯБЖ                              | 0,67 (0,19- 2,34) | 0,529 |
| Хронический панкреатит           | 0,84 (0,64-1,10)  | 0,223 |
| Употребление кофе                | 0,87 (0,67-1,13)  | 0,319 |
| НР (+)                           | 0,95 (0,71- 1,28) | 0,745 |
| Прием алкоголя                   | 0,97 (0,65- 1,45) | 0,885 |
| ИМТ > 25 (избыточный вес)        | 1,00 (0,83- 1,20) | 0,963 |
| Наличие эрадикации НР            | 1,03 (0,67- 1,57) | 0,908 |
| ИБС                              | 1,16 (0,73- 1,86) | 0,520 |
| Табакокурение                    | 1,24 (0,81- 1,91) | 0,306 |
| Сахарный диабет                  | 1,28 (0,30- 5,51) | 0,742 |
| Прием НПВП                       | 1,29 (0,71- 2,36) | 0,374 |
| Хронический холецистит           | 1,29 (0,72- 2,30) | 0,388 |
| ИМТ >29,9 (ожирение)             | 1,29 (0,74- 2,24) | 0,357 |
| ЯБДК                             | 1,40 (0,76- 2,59) | 0,263 |

Однако, изучив те же факторы в отношении эрозивной ГЭРБ, установили, что ФЗ не относится к факторам, статистически значимо повышающим риск развития эрозивного рефлюкс-эзофагита.

Таблица 6

**Влияние некоторых факторов риска на стадию ГЭРБ***Зависимая переменная: стадия ГЭРБ при поступлении**Популяция: все больные ГЭРБ**Анализ оценок максимального правдоподобия*

| Исследуемый фактор  | ОШ           | 95% ДИ             | p            |
|---------------------|--------------|--------------------|--------------|
| Мужчины/женщины     | 4,578        | 2,213-8,143        | <0,001       |
| ГПОД да/нет         | 4,653        | 2,058-7,086        | <0,001       |
| <b>Запор да/нет</b> | <b>1,564</b> | <b>0,912-3,114</b> | <b>0,197</b> |

На основании вышеизложенного, мы пришли к заключению, что хронический запор повышает риск развития неэрозивного рефлюкс-эзофагита. Применяв метод лог-линейной логистической регрессии, было установлено, что запор не является независимым фактором, определяющим тяжесть рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ (табл.6). Степень тяжести рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ с сопутствующим запором повышается у больных мужского пола с ГПОД.

**Результаты суточного мониторирования рН у больных ГЭРБ с  
сопутствующим функциональным запором**

При сочетанном течении ГЭРБ и запора вне зависимости от возраста больных выявлено статистически достоверное увеличение количества патологических кислых рефлюксов за сутки. Отмечается тенденция к увеличению количества и времени щелочных рефлюксов у больных ГЭРБ с запором (табл. 7).

Таблица 7

**Средние показатели результатов 24-х часовой рН-метрии (M±SE)**

|                            | DeMeester | Индекс кислотности | Количество кислых рефлюксов | Количество щелочных рефлюксов | Время щелочных рефлюксов |
|----------------------------|-----------|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| <b>Все больные ГЭРБ</b>    | 86,5±4,60 | 22,3±1,59          | 49,6±2,4                    | 19,3±2,28                     | 40,4±5,93                |
| <b>Больные с запорами</b>  | 80,8±6,75 | 24,2±2,8           | <b>64,5±4,37</b>            | 23,5±4,24                     | 52,5±11,52               |
| <b>Больные без запоров</b> | 90,5±6,24 | 21,0±1,86          | <b>39,2±2,04</b>            | 16,6±2,54                     | 32,8±6,23                |
| <b>p</b>                   | 0,303     | 0,319              | <b>&lt;0,001</b>            | 0.144                         | 0.104                    |

Достоверно преобладает количество щелочных рефлюксов (рН>8) у больных с запорами старше 60 лет по сравнению с группой больных моложе 60 лет (26,7±4,88 и 9,2±1,03 соответственно, при p<0,05) (табл. 8).



Таблица 8

**Показатели 24-х часовой рН-метрии в пищеводе у больных ГЭРБ с  
сопутствующим ФЗ с учетом возраста (M±SE)**

|                       | DeMeester  | Индекс кислотности | Количество кислых рефлюксов | Количество щелочных рефлюксов | Время щелочных рефлюксов |
|-----------------------|------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Все больные с запором | 80,8±6,75  | 24,2±2,80          | 64,5±4,37                   | 23,5±4,24                     | 52,5±11,52               |
| <b>Пожилые</b>        | 76,3±6,56  | 22,4±3,13          | 62,6±4,92                   | <b>26,7±4,88</b>              | <b>31,2±3,44</b>         |
| <b>Молодые</b>        | 94,5±18,55 | 29,8±6,11          | 70,1±9,56                   | <b>9,2±1,03</b>               | <b>13,5±8,61</b>         |
| <b>p</b>              | 0,246      | 0,259              | 0,464                       | <b>0,01</b>                   | <b>0,01</b>              |

**Результаты исследования моторной функции ЖКТ у больных ГЭРБ с  
сопутствующим ФЗ**

С целью оценки моторно-эвакуаторных нарушений больным ГЭРБ с сопутствующим ФЗ была выполнена периферическая электрогастроэнтерография (n=32). Исследование проводилось в 2 этапа по 40 минут. Сначала выполнялось базальное исследование после ночного периода, затем исследование после пищевой нагрузки. В результате проводилась регистрация электрического сигнала от пяти отделов ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, толстая кишка) и электрического сигнала отдельно от каждого из этих отделов в соответствующем диапазоне частот. Группу сравнения составили больные ГЭРБ с нормальным стулом (n= 30).

Таблица 9

**Показатели электрогастроэнтерографии у больных ГЭРБ с учетом  
наличия или отсутствия ФЗ**

| Показатель                                      | Отдел ЖКТ   | ГЭРБ с ФЗ    | ГЭРБ без ФЗ  | норма |
|---|-------------|--------------|--------------|-------|
| <b>Отношение мощностей P(i)/PS (%)</b>          | Желудок     | <b>49,53</b> | <b>40,87</b> | 22.41 |
|   | ДПК         | <b>4,67</b>  | <b>3,75</b>  | 2.10  |
|   | Тощая       | 2,78         | 2,93         | 3.35  |
|   | Подвздошная | 10,54        | 9.76         | 8.08  |
|   | Толстая     | <b>27,18</b> | 58,04        | 64.08 |
| <b>Коэффициент сравнения P(i)/P(i+1)</b>        | Жел./ДПК    | <b>24,74</b> | <b>19,46</b> | 10.40 |
|   | ДПК/тощ.    | 0,82         | 0,80         | 0.60  |
|   | Тощ./Под.   | 0,49         | 0,56         | 0.40  |
|   | Под./Тол.   | <b>0,65</b>  | <b>0,17</b>  | 0.13  |
| <b>Коэффициент ритмичности K<sub>ritm</sub></b> | Желудок     | 6,46         | 6,13         | 4.85  |
|   | ДПК         | 0,94         | 0,87         | 0.90  |
|   | Тощая       | 1,7          | 2,015        | 3.43  |
|   | Подвздошная | 3,04         | 3,126        | 4.99  |
|   | Толстая     | <b>7,860</b> | 18,78        | 22.85 |

У всех больных с ГЭРБ вне зависимости от наличия или отсутствия запора отмечается двукратное увеличение электрической активности желудка 43,71±8,75% и двенадцатиперстной кишки 4,54±1,21% относительно условной

нормы (22,41 и 2,10% соответственно) и дискоординация моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, выражающееся в увеличении коэффициента соотношения до  $22,56 \pm 4,823$  мВ относительно условной нормы (10,40 мВ), которые значительно увеличиваются после пищевой стимуляции (при  $p < 0,05$ ). При этом, у больных ГЭРБ, с сопутствующим функциональным запором биоэлектрическая активность желудка и двенадцатиперстной кишки выше ( $49,53 \pm 8,75$  % и  $4,67 \pm 1,21$  % соответственно), чем у больных ГЭРБ с нормальным стулом ( $40,87 \pm 6,17$  % и  $3,75 \pm 1,14$  % соответственно) (табл.9).

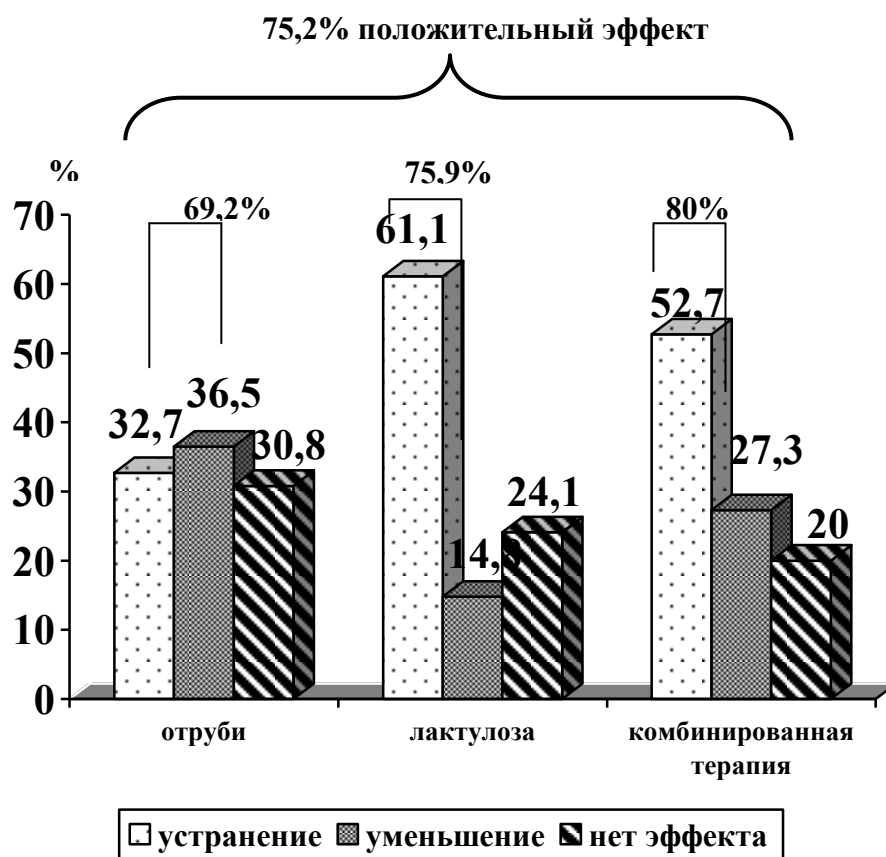
Электрическая активность – процентный вклад каждого из отделов ЖКТ в общий частотный спектр, амплитудная характеристика которого говорит о силе сокращений каждого из отделов ЖКТ. Значения коэффициента ритмичности для желудка и двенадцатиперстной кишки несколько превышают норму, однако это превышение не является статистически значимыми. Хотя само по себе повышение данного показателя является характерным для непропульсивных сокращений ЖКТ. В отличие от больных с ГЭРБ без ФЗ, у больных с сопутствующим функциональным запором, выявлено снижение более чем в 2 раза электрической активности толстой кишки ( $27,18 \pm 18,54$ %), дискоординация моторики подвздошной и толстой кишки (увеличение коэффициента соотношения до  $0,65 \pm 0,37$  мВ). Так же у этих больных отмечается базальное снижение коэффициента ритмичности толстой кишки ( $7,860 \pm 11,421$ ) относительно условной нормы (22,85) (при  $p < 0,05$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

### **Эффективность различных схем терапии ФЗ у больных ГЭРБ**

При оценке эффективности терапии ФЗ положительный эффект от терапии оценивался как устранение и уменьшение выраженности запора. Сравнительная характеристика эффективности разных препаратов, применявшихся в лечении запора, приведена на рисунке 4.

В целом положительный эффект терапии запоров достигнут у 75,2% больных. Устранение запора наступило у 32,7% больных при монотерапии ферментированными отрубями, у 61,1% больных, принимавших лактулозу и 57,2% больных на комбинированном лечении, однако разница в результатах не достигла статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Таким образом, положительный эффект терапии запоров достигнут у 69,2% больных при монотерапии ферментированными отрубями, у 75,9% больных, принимавших лактулозу и у 80% больных, получавших комбинацию этих препаратов. Статистически значимых различий в эффективности терапии ФЗ между указанными группами больных получено не было. Такая высокая эффективность этих физиологических препаратов, также, свидетельствует о функциональном характере запоров у этих больных. Комбинированная терапия пшеничными отрубями и лактулозой незначительно превосходит эффективность монотерапии этими препаратами.



**Рисунок 4. Сравнительная эффективность терапии ФЗ разными препаратами у больных ГЭРБ**

Ферментированные пшеничные отруби и лактулоза являются безопасными и достаточно эффективными в терапии ФЗ, вопрос выбора препарата может быть обусловлен лишь индивидуальными предпочтениями и наиболее удобной формой приема. Исключением является группа больных с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которым прием грубой растительной клетчатки противопоказан.

### **Результаты влияния терапии ФЗ на течение ГЭРБ**

Результаты исследования влияния устранения ФЗ на динамику клинических симптомов ГЭРБ приведены в таблице 10.

Все больные ГЭРБ в течение 8 недель принимали ингибиторы протонной помпы в дозе 20 мг х 2 раза в сутки. Далее больные переводились на режим поддерживающей терапии.

Как видно из таблицы изжога была купирована у всех больных ГЭРБ на фоне антисекреторной терапии и не зависела от эффекта терапии запора, в отличие от отрыжки и регургитации, выраженность которых была меньше у больных с устраненным запором.

Таблица 10

## Влияние эффекта терапии ФЗ на устранение основных симптомов ГЭРБ

|                               | изжога   |           | p= (между до/ после) (1) | отрыжка  |             | p= (между до/ после) (1) | рефургия |             | p= (между до/ после) (1) |
|-------------------------------|----------|-----------|--------------------------|----------|-------------|--------------------------|----------|-------------|--------------------------|
|                               | До       | после     |                          | до       | после       |                          | до       | после       |                          |
| <b>1.лечили запор успешно</b> | 6.2±0.25 | 0.2±0.08* | <0.001                   | 5.2±0.27 | 3.0±0.28    | <0.001                   | 5.6±0.27 | 3.1±0.20    | 0.001                    |
| <b>2.нет эффекта</b>          | 6.3±0.44 | 0.3±0.18* | <0.001                   | 5.1±0.49 | 4.4±0.41    | 0.15                     | 5.6±0.46 | 4.8±0.36    | 0.242                    |
| <b>p 2= (между 1/2) (2)</b>   | 0.9      | 0.7       | 0.8(3)                   | 0.5      | <b>0.04</b> | <b>0.05(3)</b>           | 0.8      | <b>0.05</b> | <b>0.05(3)</b>           |

(1) Значение p получено с помощью t-теста Стьюдента при сравнении значений параметра до и после лечения запора

(2) Значение p получено с помощью t-теста Стьюдента при сравнении значений параметра между успешным лечением запора и отсутствием эффекта лечения запора

(3) Значение p для эффективности лечения запора получено с помощью ковариационного двухфакторного анализа повторных значений параметра. В качестве исследуемых факторов рассматривались эффективность лечения запора и момент измерения (до/после).

### Динамика эндоскопической картины слизистой оболочки пищевода в зависимости от эффективности терапии запора

При оценке влияния эффекта устранения функционального запора на степень выраженности эзофагита через 8 недель после начала антисекреторной терапии и терапии ФЗ было выявлено статистически значимое положительное влияние устранения запора на состояние СОП (табл. 11).

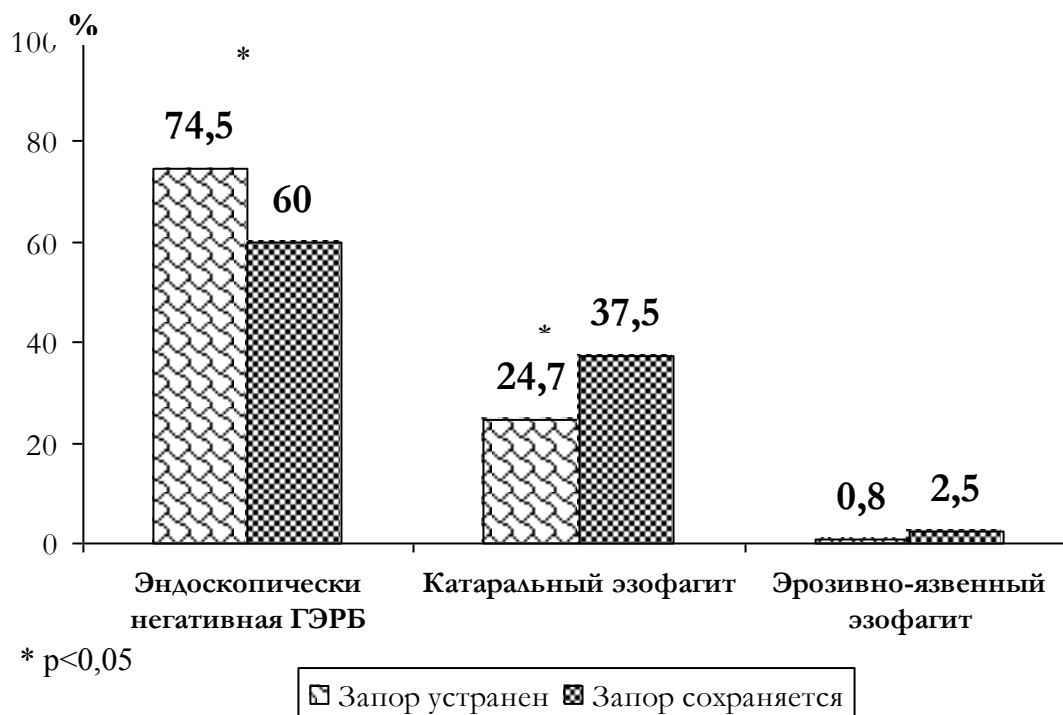
Таблица 11

#### Результаты ЭГДС через 8 недель в зависимости от эффекта терапии запора (Популяция - больные ГЭРБ с запором)

|                              | стадия ГЭРБ через 8 недель |      |                |      |                  |      |
|------------------------------|----------------------------|------|----------------|------|------------------|------|
|                              | нет признаков РЭ           |      | катаральный РЭ |      | все больные с ФЗ |      |
| Эффективность лечения запора | п                          | %    | п              | %    | п                | %    |
| Все                          | 108                        | 67,1 | 53             | 32,9 | 161              |      |
| Есть эффект                  | 102                        | 84,3 | 19             | 15,7 | 121              | 75,2 |
| Нет эффекта                  | 24                         | 60   | 16             | 40   | 40               | 24,8 |
| <b><math>p \chi^2</math></b> | <b>0,005</b>               |      | <b>0,005</b>   |      |                  |      |
| Относительный риск $\chi^2$  | 2,59                       |      | 0,72           |      |                  |      |
| 95% ДИ $\chi^2$              | 1,20 -5,60                 |      | 0,59-0,87      |      |                  |      |
| ПАП                          | <b>24,3</b>                |      |                |      |                  |      |

У 84,3% больных ГЭРБ с положительным эффектом терапии запора при контрольной ЭГДС не было эндоскопических признаков рефлюкс-эзофагита, что достоверно больше по сравнению с 60% больных без эффекта от лечения запора ( $p < 0,005$ ). При этом у больных ГЭРБ с сохраняющимся запором преобладали больные с наличием РЭ ( $p < 0,05$ ). Повышение абсолютной пользы лечения (ПАП) составило 24,3.

Через 48 недель больных с отсутствием признаков РЭ при ЭГДС было достоверно больше в группе больных с устраненным запором (рис.5). У больных с сохраняющимся запором достоверных различий эндоскопической картины СОП в частоте РЭ и его отсутствием не получено (37,5% и 60,0% при  $p > 0,05$ ). В целом клинико-эндоскопическая ремиссия (отсутствие жалоб и признаков РЭ при ЭГДС) достигнута у 74,5% больных с устраненным запором и у 60% больных с сохраняющимся запором ( $p > 0,05$ ). Эти показатели не достигли статистически значимых различий, но имеют большое клиническое значение, поскольку устранение запора у больных ГЭРБ позволило применять терапию «по требованию» в качестве поддерживающего лечения у 23,1% больных и только у 2,5% больных без эффекта от терапии запора ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 5**                      **Динамика эндоскопической картины слизистой оболочки пищевода в зависимости от эффекта терапии ФЗ у больных ГЭРБ через 1 год наблюдения**

подавляющему большинству (85%) больных с сохраняющимся запором для сохранения клинко-эндоскопической ремиссии ГЭРБ в течение 1 года, необходимо поддерживающее лечение ИПП в полной дозе (2 раза в день).

### **Влияние эффекта терапии ФЗ на качество жизни больных ГЭРБ**

Оценка качества жизни проводилась при первом обследовании больных и через 8 недель после начала терапии. При анализе карт больных ГЭРБ с сопутствующим функциональным запором в зависимости от эффекта терапии ФЗ была зафиксирована статистически значимая разница качества жизни по следующим показателям: ролевое физическое функционирование, ролевое эмоциональное функционирование. Среди больных ГЭРБ с сопутствующим ФЗ, у которых не было достигнуто устранения запора, эти показатели практически не претерпели положительной динамики на фоне сопоставимых режимов антисекреторной терапии. Такое положение вещей вполне может объясняться сохранением у большинства таких больных ряда симптомов ГЭРБ, описанных ранее (отрыжка, регургитация), влияющих не на физическое состояние, телесную боль или психологическое здоровье (что более характерно для наличия изжоги, одинофагии и дисфагии), а на ролевое функционирование этих больных.

Таким образом, наличие хронического запора негативно влияет на течение ГЭРБ и при сочетании неблагоприятных факторов, таких, как количество кислых рефлюксов более 60 за сутки, наличие ГПОД, мужского

пола прогнозируют более тяжелое течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Устранение запора приводит к повышению эффективности лечения у этой категории больных и позволяет снизить кратность приема ИПП.

## ВЫВОДЫ

1. У 32% больных с клинически и эндоскопически подтвержденной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) отмечено наличие функционального запора, т.е. наличие не менее 2-х симптомов запора, согласно Римским критериям III, по крайней мере 12 недель, за предшествующие 12 месяцев при отсутствии органической патологии по данным ирриго- и/или колоноскопии.

2. Частота рефлюкс-эзофагита у больных с запором выше по сравнению с больными ГЭРБ, не страдающими запором (90,1% против 82,0% соответственно, при  $p < 0,05$ ). У больных ГЭРБ с предшествующим запором частота рефлюкс-эзофагита составила 92,1%, и достоверно не отличалась от группы больных ГЭРБ с функциональным запором, развившимся после возникновения симптомов ГЭРБ, у которых частота рефлюкс-эзофагита отмечалась в 88,1% случаев ( $p > 0,05$ ).

3. Хронический запор является фактором, повышающим риск развития рефлюкс-эзофагита (ОР-1,65,  $p = 0,02$ ) независимо от того, предшествовал ли хронический запор появлению симптомов ГЭРБ, или симптомы ГЭРБ возникли раньше. Однако, связи функционального запора с тяжестью рефлюкс-эзофагита не установлено (ОШ-1,41;  $p = 0,18$ ), т.е. запор не является независимым фактором, определяющим тяжесть рефлюкс-эзофагита. Риск развития эрозивного рефлюкс-эзофагита повышается у больных ГЭРБ при сочетании таких факторов как хронический запор, мужской пол и ГПОД.

4. У больных ГЭРБ с сопутствующим функциональным запором биоэлектрическая активность желудка и двенадцатиперстной кишки выше ( $49,53 \pm 8,75$  % и  $4,67 \pm 1,21$  % соответственно), чем у больных ГЭРБ с нормальным стулом ( $40,87 \pm 6,17$  % и  $3,75 \pm 1,14$  % соответственно).

5. У больных с ГЭРБ и сопутствующим функциональным запором, в отличие от больных ГЭРБ без функционального запора, отмечено снижение уровня электрической активности толстой кишки до  $27,18 \pm 18,54$  % (при ГЭРБ без запора  $56,32 \pm 14,94$  % при  $p < 0,05$ ), дискоординация пропульсивной моторики подвздошной по отношению к толстой кишке (увеличение коэффициента соотношения до  $0,65 \pm 0,37$  мВ и базальное снижение коэффициента ритмичности толстой кишки ( $7,86 \pm 11,42$ ) относительно условной нормы ( $22,85$ )).

6. При сочетанном течении ГЭРБ и функционального запора у всех больных выявлено большее количество патологических кислых рефлюксов за сутки ( $64,5 \pm 4,3$ ), по сравнению с группой больных с ГЭРБ и нормальным стулом  $39,2 \pm 2,04$  (при  $p < 0,05$ ), что коррелирует с большей частотой рефлюкс-эзофагита у больных с запором ( $r = +0,754$  при  $p = 0,037$ ).

7. Отсутствие клинико-эндоскопических признаков ГЭРБ (первая контрольная точка) и положительный эффект терапии запора (вторая контрольная точка) через 8 недель комбинированного лечения достигнуто у 84,3% больных, что достоверно больше по сравнению с больными, у которых лечение запора было неэффективным (60,0%, при  $p < 0,05$ ). Повышение абсолютной пользы (ПАП) комбинированного лечения ГЭРБ, сочетающейся с функциональным запором, составило 24,3.

8. Устранение запора у больных ГЭРБ приводит к снижению кратности приема ИПП (в режиме «по требованию») у 23,1% и только у 2,5% больных с сохраняющимся запором ( $p < 0,05$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всем больным с хроническим запором необходимо проводить ЭГДС, в связи с высоким риском развития рефлюкс-эзофагита у данной группы больных, а также с целью назначения наиболее рационального лечения.

2. Больным НЭРБ в сочетании с запором, следует рекомендовать лечение лактулозой или ферментированными отрубями, а также их комбинацией на фоне стандартной терапии ингибиторами протонной помпы. При эрозивный ГЭРБ применение отрубей не рекомендуется.

3. После основного восьминедельного курса терапии ГЭРБ ингибиторами протонной помпы в полной дозе, больным с положительным эффектом лечения запора можно рекомендовать курс терапии ИПП в режиме «по требованию».

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

1. Янова О.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сочетающаяся с хроническим запором: особенности течения и методы коррекции // Клинико-эпидемиологические проблемы заболеваний органов пищеварения.- Красноярск.-2009.-С.60-61.
2. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Машарова А. А., Зеленикин С. А., Янова О. Б. Противорецидивная эффективность эзомепразола (нексиума) у пожилых больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. -2004.-№ 2-3.- С. 74.
3. Машарова А. А., Янова О. Б. Опыт применения фервитала и дюспаталина в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных пожилого возраста // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. -2004.-№ 2-3.-С. 90.
4. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Машарова А. А., Мананников И. В., Янова О. Б., Зеленикин С. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: эпидемиология, диагностика, особенности течения // Материалы V съезда НОГР и XXXII сессии ЦНИИГ. - 2005.- С. 631-632.



5. Васильев Ю. В. Машарова А. А. Янова О. Б. Устранение эпизодических симптомов диспепсии, ассоциированных с кислотно-пептическим фактором // *Consilium Medicum*. - 2005.-№ 1.- С. 7-9.
6. Васильев Ю. В., Машарова А. А., Янова О. Б. Новый вариант лекарственной терапии для устранения симптомов, ассоциированных с функциональными нарушениями желудка // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. - 2005.- № 4.- С. 39-41.
7. Янова О. Б., Машарова А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сочетающаяся с хроническим панкреатитом: особенности течения и лечение больных // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. Материалы VI съезда НОГР. - 2006.- № 1.- С. 79.
8. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Янова О. Б. Распространенность хеликобактерной инфекции в Москве // **Клиническая геронтология**. - 2006.- № 9.- С. 33-34.
9. Машарова А. А., Янова О. Б., Ким В. А. Особенности течения и возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сочетающейся с запорами // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*.-2006.- № 1-2.- С. 96.
10. Машарова А. А., Ким В. А., Янова О. Б. Распространенность бронхолегочных симптомов у москвичей, страдающих изжогой // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. - 2006.- № 1-2.- С. 95.
11. Машарова А. А., Янова О. Б., Ким В. А., Васильев Ю. В. Клинический анализ стационарных больных ГЭРБ // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* – 2007.-№1-2.- С.39.
12. Васильев Ю. В., Машарова А. А., Янова О. Б. с соавт. Опыт применения Гевискона в устранении желудочно-пищеводного рефлюкса у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Consilium Medicum*. -2007.- № 2.- С. 3-5.
13. Машарова А. А., Янова О. Б. Динамика степени эзофагита на фоне комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сочетающейся с запором // *Сборник материалов II Национального конгресса терапевтов*. - 2007.- С. 147.
14. Янова О. Б., Машарова А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с хроническим запором у пожилых больных // **Клиническая геронтология**. - 2008.- № 1. – Т. 14.- С. 26-29.
15. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А., Янова О. Б., Зеленикин С. А. Влияние инфекции НР и ее эрадикации на течение ГЭРБ // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. - 2008.- № 2-3.- С 62.
16. Лычкова А.Э., Янова О.Б., Лазебник Л.Б. Модель гастроэзофагеального рефлюкса, сочетающегося с запором, в условиях блокады синтазы азота // *Материалы IX съезда НОГР* - 2009.- С. 208.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|      |  |
|------|--|
| ВАШ  | визуальная аналоговая шкала                        |
| ГПОД | грыжа пищеводного отверстия диафрагмы              |
| ГЭР  | гастроэзофагеальный рефлюкс                        |
| ГЭРБ | гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь             |
| ДГР  | дуодено-гастральный рефлюкс                        |
| ДИ   | доверительный интервал                             |
| ЖКБ  | желчнокаменная болезнь                             |
| ЖКТ  | желудочно-кишечный тракт                           |
| ИБС  | ишемическая болезнь сердца                         |
| ИМТ  | индекс массы тела                                  |
| ИПП  | ингибиторы протонной помпы                         |
| НПС  | нижний пищеводный сфинктер                         |
| НЭРБ | неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь |
| ОР   | относительный риск                                 |
| ОШ   | отношение шансов                                   |
| ПАП  | повышение абсолютной пользы                        |
| РЭ   | рефлюкс-эзофагит                                   |
| СРК  | синдром раздраженного кишечника                    |
| ФЗ   | функциональный запор                               |
| ХОБЛ | хроническая обструктивная болезнь легких           |
| ЭГДС | эзофагогастродуоденоскопия                         |
| ЭГЭГ | <u>электрогастроэнтерография</u>                   |
| ЯБДК | язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки          |
| ЯБЖ  | язвенная болезнь желудка                           |

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии**

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