

На правах рукописи

МАШАРОВА АНТОНИНА АЛЕКСАНДРОВНА

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ
У ПОЖИЛЫХ

14.00.47 – ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2008

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

Научный консультант:

заслуженный врач Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор,

Васильев Юрий Васильевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Исаков Василий Андреевич

доктор медицинских наук, профессор

Конев Юрий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор

Щербаков Петр Леонидович

Ведущее учреждение:

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита состоится « » _____ 2008 года, в 13.00 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 « » _____ 2008 г.

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

И. А. Комиссаренко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Интерес к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) определяется в первую очередь ее высокой распространенностью и продолжающимся ростом заболеваемости (Bartholomeeusen S., Vandenbroucke J. et al., 2007). Несмотря на существующее понимание научным медицинским сообществом серьезности сложившейся ситуации, о чем свидетельствует постулат, выдвинутый на VI Объединенной гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, 1997): «XX век – век язвенной болезни, а XXI век – это век ГЭРБ», — до сих пор малоизученными остаются вопросы распространенности и течения заболевания у лиц пожилого и старческого возраста.

Демографический прогноз ООН предсказывает все более возрастающую долю пожилых людей в человеческой популяции. Уже сейчас в России количество пенсионеров по возрасту превышает 30 млн. К 2015 году количество землян старше 60 лет достигнет 1 млрд 100 млн. Рост популяции пожилого населения во всем мире обусловлен не только увеличивающейся продолжительностью жизни, но и возрастанием сроков доживаемости хронических больных, страдающими одновременно несколькими хроническими заболеваниями (Л. Б. Лазебник, О. О. Кузнецов, Ю. В. Конев, 2003).

Отмечено, что классическая симптоматика как длительно существующих хронических, так и недавно возникших у пожилого человека заболеваний изменяется, симптомы сглаживаются или даже инвертируются. Неяркая выраженность клинических проявлений, отсутствие острого дебюта болезни часто дезориентируют врача (Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов, 2003). В частности, недостаток информации о клинических особенностях и вариантах ГЭРБ у больных пожилого и старческого возраста, в том числе и при полиморбидности, порождает дискуссию о частоте и диагностическом значении изжоги и других симптомов у пожилых больных ГЭРБ.

Вместе с тем существует ряд противоречий в трактовке симптомов заболевания, несовершенство критериев его диагностики, в частности применяемых в ходе эпидемиологических исследований. Распространенность ГЭРБ среди населения значительно выше данных официальной статистики в связи с тем, что далеко не все больные обращаются за врачебной помощью (Ю. В. Васильев, 2004; J. Dent et al., 2005). Распространённость ГЭРБ в популяции изучается с помощью опросников, выявляющих заболевание на основании оценки частоты его симптомов. При этом разными авторами в качестве количественного критерия ГЭРБ принимается разная частота

возникновения основного симптома этого заболевания – изжоги, и не всегда учитывается другой его симптом – регургитация. В результате сопоставить результаты различных эпидемиологических исследований не представляется возможным (Л. Б. Лазебник, 2008). К примеру, одни исследователи на основании собственных критериев показывают чрезвычайно высокую распространенность ГЭРБ – 37,5% (А. С. Трухманов, 2008), другие – в соответствии с Генвальскими критериями (изжога 2 раза в неделю и чаще) выявили ГЭРБ у 22,7% ответивших на вопросы анкеты (В. А. Исаков, 2008 г).

В последние годы наибольшее распространение в качестве инструмента эпидемиологических исследований получил опросник клиники Мэйо (G. R. Locke et al., 1994), в котором количественным критерием ГЭРБ является наличие изжоги и/или регургитации 1 раз в неделю и чаще в течение последних 12 месяцев. Популяционные исследования, проведенные по этой методике, демонстрируют распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы и Северной Америки 10-20%, а в странах Азии – 5% (J. Dent et al., 2005). Это указывает на актуальность исследования распространенности ГЭРБ в Москве, и, в частности, среди жителей старше 60 лет с использованием опросника и количественных критериев клиники Мэйо.

Среди факторов, способствующих развитию ГЭРБ, чаще всего упоминают грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, избыточную массу тела и ожирение, курение, прием некоторых лекарственных препаратов (Рысс Е. С., 1998). При этом вопрос, насколько эти или другие факторы могут повлиять на тяжесть рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ пожилого возраста, требует уточнения, поскольку эрозивный рефлюкс-эзофагит лежит в основе таких осложнений ГЭРБ, как кровотечение, стриктура пищевода и др.

До настоящего времени нет однозначного мнения о связи инфекции *H. pylori* (НР) с развитием проявлений ГЭРБ, в том числе у больных пожилого и старческого возраста. Одни исследования свидетельствуют об отсутствии влияния НР-статуса больных на риск развития ГЭРБ (Р. Н. Katelaris et al, 1993). Другие авторы сообщают о более легком течении ГЭРБ у НР-позитивных больных (D. Y. Graham, Y. Yamaoka, 1998; Ю. В. Васильев, 2002; N. Vakil, 2003). Таким образом, ответ на вопрос: «Следует ли диагностировать и эрадикаровать НР у больных ГЭРБ?» — пока остается спорным (К. Мак-Кол, 2004).

Наличие нескольких одновременно протекающих в различных фазах и стадиях своего развития хронических заболеваний (полиморбидность) требует соблюдения особых принципов гериатрической фармакотерапии (Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев, 2004). Препаратами выбора в терапии ГЭРБ признаны ингибиторы протонной помпы (ИПП). Длительность основного курса терапии ИПП должна быть не менее 4-8 недель с последующим переходом на

поддерживающее лечение. Тем не менее не существует рекомендаций относительно сроков лечения и режимов поддерживающей терапии у пожилых больных.

Малочисленность и противоречивость данных о распространенности, клинических особенностях и принципах лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в пожилом и старческом возрасте определили актуальность настоящей работы.

Цель исследования: уточнить клинико-морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных старших возрастных групп, разработать и предложить современные подходы к ее диагностике и лечению.

Задачи исследования:

1. Выявить распространенность ГЭРБ у городского населения старше 60 лет.
2. Определить частоту и диагностическую значимость симптомов ГЭРБ у больных пожилого и старческого возраста.
3. Уточнить распространенность эрозивной формы ГЭРБ у пожилых больных и определить факторы, повышающие риск ее развития.
4. Установить взаимосвязь сопутствующих заболеваний и тяжести рефлюкс-эзофагита у больных разных возрастных групп.
5. Выявить клинические варианты течения ГЭРБ у больных пожилого и старческого возраста.
6. Выявить распространенность *Helicobacter pylori* у пожилых больных ГЭРБ и определить влияние инфекции на течение заболевания.
7. Оценить эффективность основного курса и разных режимов поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения.
8. Разработать алгоритм диагностики и дифференцированного подхода к терапии пожилых больных ГЭРБ.

Научная новизна

- Впервые представлены результаты московского эпидемиологического исследования по выявлению распространенности симптомов ГЭРБ с учетом международных (Монреальских, 2005) критериев диагностики. Результатами исследования установлено, что распространенность ГЭРБ в Москве составляет 23,6%, в возрасте старше 60 лет заболевание встречается чаще,

чем у лиц моложе 60 лет (26,5% и 20,2% соответственно; $p=0,009$).

- Впервые на основании давности анамнеза заболевания выявлены особенности течения ГЭРБ у больных пожилого возраста, что позволило выделить два клинических варианта (типа) ГЭРБ у пожилых:
 - первый тип («молодой») – представляет собой естественную эволюцию заболевания, которое манифестирует в молодом возрасте, характеризуется более благоприятным течением и требует режима антисекреторной терапии, аналогичного таковому у больных молодого и среднего возраста.
 - второй тип («взрослый») – заболевание возникает в пожилом возрасте, характеризуется большей частотой эрозивного рефлюкс-эзофагита на фоне меньшей выраженности кислого и большей щелочного гастроэзофагеального рефлюкса. Тяжесть рефлюкс-эзофагита у этих больных статистически значимо определяется наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, внешними факторами (приемом НПВП, табакокурением) и сопутствующей ИБС.
- Впервые проведено эпидемиологическое исследование, установившее распространенность инфекции *H.pylori* в Москве, составившую в среднем 60,7% (у пожилых 58,2%, у лиц моложе 60 лет – 63,3%, $p>0,05$), без статистически значимых различий между респондентами с симптомами ГЭРБ (56,8%) и так называемыми «здоровыми» лицами (67%). Установлено отсутствие влияния *H.pylori* и ее эрадикации на течение ГЭРБ независимо от пола и возраста больных.
- Показано, что применение ИПП в режиме «по требованию» у пожилых больных, особенно с коротким анамнезом ГЭРБ, неприемлемо в связи с низкой эффективностью.

Практическая значимость работы

Выявление высокой распространенности ГЭРБ (26,5%) у городского населения старше 60 лет дает возможности целенаправленно разрабатывать мероприятия по своевременному диагностике, обследованию и лечению пожилых больных, а также планировать расходы городского здравоохранения на эти цели.

Выделение двух клинических вариантов течения ГЭРБ у пожилых больных позволяет прогнозировать более тяжелое течение заболевания у больных с коротким анамнезом (второй «взрослый тип») и предполагает дифференцированный подход к диагностике и лечению. Установлена

целесообразность пролонгации у пожилых больных ГЭРБ длительности основного курса терапии ИПП в полной дозе до 12 недель, в связи увеличением эффективности терапии на 14,1%. По его завершении пожилым больным со вторым типом заболевания показано поддерживающее лечение в постоянном режиме, поскольку режим «по требованию» у них неэффективен.

В комплексном лечении пожилых больных ГЭРБ, страдающих хроническим запором, показана целесообразность дополнительного использования лактулозы и/или ферментированных отрубей с целью повышения эффективности лечения больных.

Внедрение результатов исследования в практику

Наиболее значимые результаты исследования внедрены в научно-практическую работу ЦНИИ гастроэнтерологии. Основные положения диссертации используются при чтении лекций, проведении практических занятий для врачей первичного звена и гастроэнтерологов, в семинарах, научно-практических конференциях. Ряд положений диссертации включен в программу лекций для терапевтов и гастроэнтерологов г. Москвы «Школа по кислотозависимым заболеваниям» ЦНИИГ.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на V, VI, VII, VIII съездах НОГР (Москва, 2005-2008), VI и VII Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции (Красноярск; 2006, 2007), Восьмом Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург-Гастро-2006» (Санкт-Петербург, 2006), Выездных Пленумах НОГР в Саранске и Казани (2007). Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения» (Москва, 2006), Пятой научно-практической конференции «Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии» (Москва, 2007), VI конференции гастроэнтерологов южного федерального округа (Ессентуки, 2007). Диссертация апробирована на заседании Ученого Совета Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии 29 марта 2008 года.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 208 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 305 источниками, из них 67 отечественных и 238 зарубежных. Текст диссертации иллюстрирован 47 таблицами, 20 рисунками и 4 фотографиями.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 39 печатных работ (из них 17 в журналах, рекомендованных ВАК, 1 глава в монографии). Получен патент на изобретение №2004119886 от 01 июля 2004 года.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого и старческого возраста выделен особый клинический тип заболевания (второй тип, «взрослый»), при котором заболевание манифестирует в пожилом возрасте, характеризуется большей частотой эрозивных эзофагитов и ГПОД, меньшей выраженностью кислого и большей щелочного гастроэзофагеальных рефлюксов. В отличие от второго, первый тип («молодой») представляет собой естественную эволюцию заболевания, которое впервые обнаруживается в молодом возрасте и не имеет возрастных особенностей.
2. Факторами, влияющими на тяжесть рефлюкс-эзофагита у пожилых больных ГЭРБ, являются следующие: короткий анамнез заболевания (менее 5 лет), мужской пол, ГПОД, употребление алкоголя, табакокурение, прием НПВП и полиморбидность.
3. Распространенность инфекции НР в Москве составила в целом 60,7 % без половых и возрастных различий респондентов. Не установлено влияния инфекции и ее эрадикации на выраженность рефлюкс-эзофагита, на ближайшие и отдаленные результаты лечения больных всех возрастных групп.
4. Больным пожилого и старческого возраста, особенно с коротким анамнезом ГЭРБ, необходим пролонгированный до 12 недель основной курс терапии ИПП в полной дозе с последующим поддерживающим лечением в постоянном режиме.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (директор института проф. Л. Б. Лазебник) в период с 2004 по 2008 год.

Исследование состояло из трех частей: эпидемиологического исследования распространенности ГЭРБ в популяции жителей ВАО г. Москвы (1065 респондентов), эпидемиологического исследования распространенности хеликобактерной инфекции в популяции жителей ВАО г. Москвы (300 из 1065 респондентов) и проспективного клинико-инструментального обследования больных в стационаре ЦНИИГ (500 больных).

В исследование включены больные с неосложненной ГЭРБ старше 20 лет.

Осложнения ГЭРБ, согласно классификации Ю. В. Васильева (2004 год): кровотечение из язв и эрозий пищевода в процессе исследования, пищевод Барретта, пептическая стриктура и аденокарцинома пищевода, – явились одними из критериев исключения.

В работе использована возрастная классификация, принятая Международным совещанием ВОЗ по проблемам геронтологии (Киев, 1963 г.), согласно которой все больные разделены на возрастные категории – молодой и зрелый возраст (20-44), средний (45-59), пожилой (60-74) и старческий возраст (75-89); долгожителей (90 лет и старше) в исследовании не было. Эта классификация соответствует Российскому определению «пожилого» возраста, поскольку пенсионный возраст в России начинается с 60 лет для мужчин. Как правило, все известные возрастные классификации опираются не столько на биологический возраст, сколько на социальный, т.е. на время наступления пенсионного возраста в различных странах.

Дизайн эпидемиологического исследования распространенности ГЭРБ в Москве

Эпидемиологическое исследование ЦНИИГ распространенности ГЭРБ в Восточном административном округе г. Москвы проведено в 2003 году с использованием переведенного на русский язык и культурально адаптированного опросника Клиники Мэйо. Отбор респондентов проводился методом случайной выборки по телефонному справочнику. Отклик (доля ответивших на вопросы интервьюера) составил 62,5%. В результате в исследование было включено 1065 респондентов, из них 617 (58%) женщины и 448 (42%) мужчины в возрасте от 15 до 85 лет. Средний возраст обследованных

лиц составил $57,9 \pm 15,9$ лет (табл. 1). Количество респондентов молодого, зрелого и среднего возраста (моложе 60 лет — 495; 46,5%) было сопоставимо с долей лиц пожилого и старческого возраста (старше 60 лет — 570; 53,5%). Некоторое преобладание женщин во всех возрастных группах отражает демографическую ситуацию в Москве.

Таблица 1

**Возрастно-половая характеристика респондентов
эпидемиологического исследования распространенности ГЭРБ в Москве**

Возрастные группы респондентов	Всего		Мужчины		Женщины		%
	n	%	n	%	n	%	
Молодого и зрелого возраста (15 – 44)	199	18,7	91	20,3	108	17,5	Всего-моложе 60 лет 46,5
Среднего возраста (45 – 59)	296	27,8	120	26,8	176	28,5	
Пожилого возраста (60 – 74)	422	39,6	182	40,6	240	38,9	Всего-старше 60 лет 53,5
Старческого возраста (75 – 85)	148	13,9	55	12,3	93	15,1	
Всего	1065	100	448	100	617	100	100

Данное исследование легло в основу диссертации к.м.н. И. В. Мананникова (2005), в которой оценка распространенности ГЭРБ была проведена в соответствии с Генвальскими критериями (изжога 2 раза в неделю и чаще). В настоящее время для обеспечения сопоставимости результатов эпидемиологических исследований Монреальский консенсус (2005) рекомендует количественный критерий ГЭРБ Клиники Мэйо: наличие изжоги и/или регургитации (кислой отрыжки) как минимум 1 раз в неделю в течение последних 12 месяцев. Очевидно, что данные, полученные на основе первого и второго подхода несопоставимы, поэтому база данных исследования 2003 года была подвергнута обработке в соответствии с количественными критериями Клиники Мэйо.

**Дизайн эпидемиологического исследования распространенности
инфекции НР в ВАО г. Москвы**

Исследование проведено автором диссертации с помощью сотрудников отделения заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта О. Б. Яновой, В. А. Ким, М. В. Рудь (зав. отделением д.м.н. Л. Д. Фирсова). Из базы данных эпидемиологического исследования ЦНИИГ по

распространенности симптомов ГЭРБ в ВАО г. Москвы (1065 респондентов) была произведена выборка респондентов с количественными критериями ГЭРБ (изжога и/или регургитация более 1 раза в неделю и чаще) и лиц, не предъявляющих жалобы, 185 и 115 человек соответственно. Всего обследовано 300 человек: средний возраст $56,6 \pm 15,3$ года (мужчин - 121 (40,3%), женщин - 181 (59,7%)), лиц старше 60 лет – 135 (51%). Для выявления НР использовался дыхательный уреазный тест с меченой C^{13} мочевиной (Институт молекулярной физики Российского научного центра «Курчатовский институт»).

Дизайн проспективного клинического исследования

Обследовано 580 больных ГЭРБ, поступивших в отделение заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта ЦНИИГ. Из них 80 человек, согласно критериям исключения не вошли в исследование: у 48 человек (8,3%) выявлен пищевод Барретта, у 21 (3,6%) – стриктура пищевода, у 7 (1,2%) – ахалазия кардии, у 3 (0,5%) – аденокарцинома пищевода и у 1 (0,2%) – язва пищевода специфической природы (больная с терминальной стадией ВИЧ-инфекции). В итоге в исследование включено 500 больных (мужчин – 214 (42,8%), женщин – 286 (57,2%). Исходя из цели работы основной интерес представляли люди пожилого и старческого возраста (старше 60 лет), составившие 48,2% от общего числа больных (табл. 2). Среди больных молодого, зрелого и среднего (моложе 60 лет) возраста статистически значимо преобладали мужчины, тогда как пожилой и старческий возраст был представлен преимущественно женщинами

Таблица 2

Возрастно-половая характеристика больных ГЭРБ, участвующих в клиническом исследовании

Возрастные группы	Всего		Мужчины		Женщины		n (%)
	n	%	n	%	n	%	
Молодого и зрелого возраста (20 – 44)	112	22,4	81	37,9	31	10,8*	Больных моложе 60 лет- 259 (51,8)
Среднего возраста (45 – 59)	147	29,4	62	28,9	85	29,7	
Пожилого возраста (60 – 74)	200	40	59	27,6	141	49,3*	старше 60 лет- 241 (48,2)
Старческого возраста (75 – 85)	41	8,2	12	5,6	29	10,2*	
Всего	500	100	214	100	286	100	

*p: <0.05 (между м и ж)

С учетом давности анамнеза ГЭРБ основные возрастные группы больных (до 60 лет и старше 60 лет) разделены на подгруппы – больные с коротким анамнезом (до 5 лет) и длительным анамнезом (5 лет и более) (97 и 144 больных соответственно).

Сопутствующая ГЭРБ патология представлена в *таблице 3*, из которой видно, что у больных старше 60 лет преобладают артериальная гипертония и ИБС (59,3% и 41,07% соответственно), у больных моложе 60 лет ГЭРБ чаще сочеталась с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Все больные получали стандартную терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП). Длительность основного курса лечения составила от 8 до 12 недель.

Таблица 3

Сопутствующая патология больных ГЭРБ

Нозология	Все больные ГЭРБ N=500 (100%)	Больные ГЭРБ моложе 60 лет n=259 (100%)	Больные ГЭРБ старше 60 лет n=241 (100%)
Хр. панкреатит	202 (40,4%)	88 (34,0%)	114 (47,3%)
Артериальная гипертония	185 (37,0%)	42 (16,2%)	143 (59,3%)**
Хронический запор	161 (32,2%)	53 (20,5%)	108 (44,8%)**
Стеатоз печени	131 (26,2%)	56 (21,6%)	75 (31,1%)
ИБС	118 (23,6%)	19 (7,3%)	99 (41,07%)**
Хр. холецистит	88 (17,6%)	43 (16,6%)	45 (18,7%)
ПХЭС	44 (8,8%)	14 (5,4%)	30 (12,4%)*
ЯБДК	86 (17,2%)	49 (18,9%)	37 (15,4%)
ЖКБ	40 (8%)	12 (4,6%)	28 (11,6%)*
ХОБЛ	36 (7,2%)	12 (4,6%)	24 (9,95%)
Сахарный диабет	16 (3,2%)	2 (0,8%)	14 (5,8%)*
БА	16 (3,2%)	4 (1,55)	12 (4,97%)*
ЯБЖ	14 (2,8%)	5 (1,9%)	9 (3,7%)*

* $p < 0,05$ между больными моложе и старше 60 лет

В дальнейшем больным предлагали различные варианты поддерживающего режима приема ИПП: 2 раза в день (*обязательный для больных с эрозивной ГЭРБ*), 1 раз в день и в режиме «по требованию». Клинико-эндоскопическую оценку эффективности и безопасности лечения проводили через 8, 12 недель, 1 и 3 года терапии.

Методы обследования

Клиническое обследование. С целью всестороннего обследования больных и стандартизации полученных данных автором была разработана 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. Для оценки стадий ГЭРБ использована клинико-эндоскопическая классификация ГЭРБ, предложенная Ю.В. Васильевым (2004 год) (табл. 4).

Таблица 4

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)

Согласно этой классификации, кровотечение, пептическая стриктура, пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода отнесены к осложнениям ГЭРБ.

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.

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.

Рентгеноскопия пищевода и желудка с использованием контрастного вещества выполнялась строго по показаниям (при подозрении на рубцовые изменения пищевода, рак пищевода, ГПОД и др.) сотрудниками рентгенологического отделения ЦНИИГ (зав. отделением д.м.н., профессор Э. С. Сиваш).

Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода проводилось зав. отделением патоморфологии Б. З. Чикуновой во всех диагностически сложных случаях (рубцовые изменения пищевода, подозрение на пищевод Барретта, исключение малигнизации язвы пищевода и др.).

Колоноскопию или ирригоскопию проводили больным с хроническим запором для исключения органической патологии толстой кишки.

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 двумерных таблиц качественных показателей 2x2 использован метод χ^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 двумерных таблиц качественных показателей 2xN использован метод χ^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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты эпидемиологического исследования распространенности ГЭРБ в городе Москве

Эпидемиологическое исследование в ВАО г. Москвы показало, что частая изжога (1 раз в неделю и чаще) беспокоила 17,6% респондентов, редкая (реже чем раз в неделю) – 22,1%. Частая отрыжка отмечена у 17,5% опрошенных, редкая – у 21,8%. Распространенность ГЭРБ (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще в течение последних 12 месяцев) составила 23,6%. Эти данные сопоставимы с результатами других эпидемиологических исследований, проведенных с использованием опросника Клиники Мэйо, которые продемонстрировали, что распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы и Северной Америки составляет 10-20%, а в странах Азии – около 5% (J. Dent, H. B. El-Serag et al., 2005).

Отмечены возрастные отличия распространенности ГЭРБ. Ее количественные признаки выявлены у 26 из 199 (13,06%) лиц молодого и зрелого возраста (20-44 года), у 74 из 299 (25%) респондентов среднего возраста (45-59 лет), у 109 из 422 (25,8%) пожилых (61-74 года) и у 42 из 148 (28,4%) лиц старческого возраста (75-89 лет) (*рис. 1*). В целом, отмечена более высокая распространенность ГЭРБ в старших возрастных группах (старше 60 лет) по сравнению с лицами моложе 60 лет, соответственно 26,5% и 20,2% ($p=0,009$). Выявлена тенденция к увеличению распространенности ГЭРБ с увеличением возраста респондентов ($r = +0,341$, $p=0,056$) Симптомы ГЭРБ встречаются у женщин чаще, чем у мужчин (29,5% против 15,4% соответственно, $p<0,0001$), подобная тенденция прослеживается во всех возрастных группах.

Таким образом, установлено, что изжогу испытывает 39,6% взрослых жителей г. Москвы. Количественные признаки ГЭРБ (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще) выявлены у 23,6% москвичей. Отмечено увеличение распространенности заболевания с возрастом.

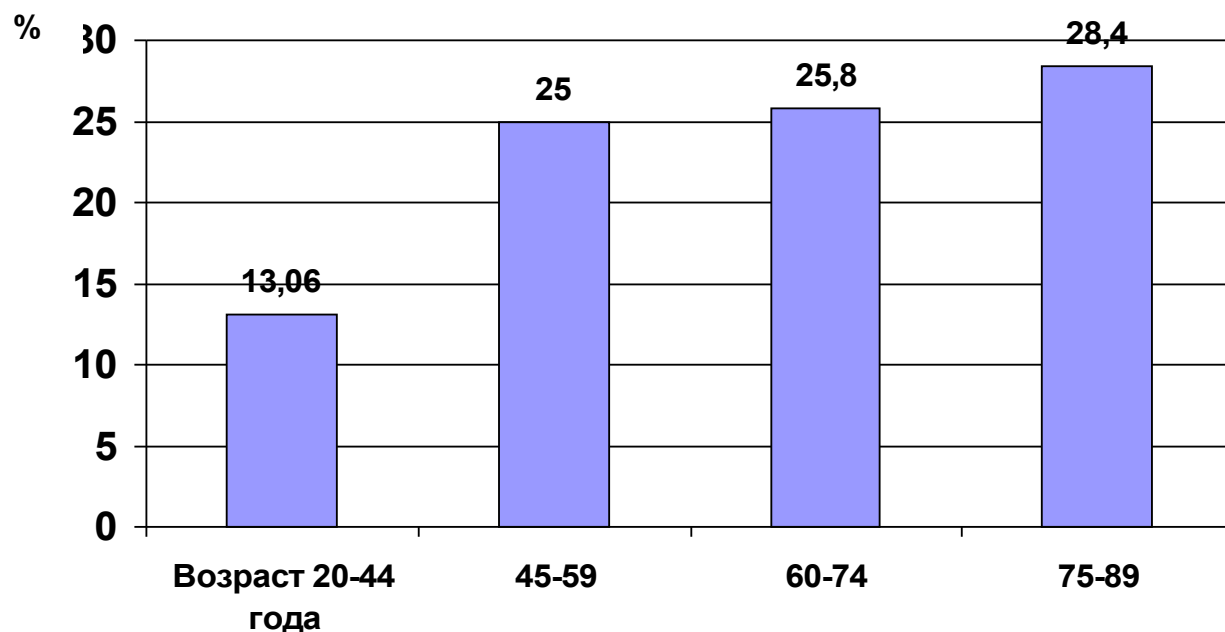


Рисунок 1. Частота выявления ГЭРБ* в различных возрастных группах (n=1065) * изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще в течение последних 12 месяцев

Результаты клинико-эндоскопического обследования больных

Ведущей жалобой у подавляющего большинства (89,6%) больных ГЭРБ в специализированном стационаре была изжога (табл. 5), причем 65% из них отмечали этот симптом ежедневно. Установлена тенденция к снижению доли больных с изжогой с увеличением возраста ($r=-0,244$, $p=0,061$). Доля больных старших возрастных групп с изжогой меньше, чем в возрасте до 60 лет (87,1% и 91,8% соответственно, $p=0,002$). Напротив, больные старше 60 лет достоверно чаще жаловались на регургитацию по сравнению с больными моложе 60 лет (соответственно 39% и 24,7%, $p=0,001$). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между частотой регургитации и возрастом больных ($r=+0,351$, $p=0,021$).

Боль за грудиной отмечали 62 (12,4%) больных; без значимых возрастных различий. Характер боли некардиального происхождения установлен путем

исключения заболеваний сердца, согласно представленным больными выпискам из историй болезни (или заключений) из специализированных учреждений. Жалобы на хронический кашель, связанный с патологическим ГЭР выявлен в 11,4% случаев: у 14,5% больных пожилого возраста и у 8,4% в группе больных моложе 60 лет ($p < 0,05$). Взаимосвязь хронического кашля и ГЭР определяли с помощью суточной рН-метрии.

Таблица 5

Клинические проявления ГЭРБ у обследованных больных

Жалобы	Возраст больных (лет)									
	20-44 N=112		45-59 N=147		60-74 N=200		75 – 89 N=41		Все N=500	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Изжога	103	91,7	135	91,8	176	88	34	82,9	448	89,6
Отрыжка воздухом	63	56,3	101	68,7	141	70,5	26	63,4	331	66,2
Регургитация	21	18,8	43	29,3	76	38	18	43,9	158	31,6
Дисфагия	18	16,1	18	12,2	32	16	9	21,5	77	15,4
Боль за грудиной	12	10,7	16	10,9	29	11,5	5	12,1	62	12,4
Хронический кашель	3	2,6	19	12,9	24	12	11	26,8	57	11,4

Частота и выраженность симптомов не коррелировали с эндоскопической картиной, за исключением дисфагии, которая имела прямую корреляционную взаимосвязь со стадией ГЭРБ ($r = +0,451$, $p = 0,052$).

Таким образом, установлено, что среди стационарных больных ГЭРБ, верифицированной клинически и инструментально, ведущими жалобами являются изжога, частота которой имела тенденцию к снижению с увеличением возраста, и регургитация, частота и диагностическая значимость которой, напротив, увеличивается с возрастом.

При поступлении в стационар I стадия ГЭРБ (эндоскопически негативная) диагностирована у 15,4% больных, стадия II (неэрозивный рефлюкс-эзофагит) — у 54%, стадия III (эрозивный рефлюкс-эзофагит) — у 23,6% и стадия IV (язва пищевода) — у 7% больных (табл.6). В целом неэрозивная ГЭРБ (НЭРБ- 1 и 2 стадия классификации Ю.В. Васильева) была у 69,4% больных, эрозивная (ЭРБ – 3 и 4 стадии) — у 30,6% стационарных

больных. У мужчин значимо чаще, чем у женщин, выявлен эрозивный (29,4% против 19,9%, $p < 0,05$) и язвенный эзофагит (11,2 против 3,8%, $p < 0,05$). В целом статистически значимых возрастных различий не выявлено: так, у больных старше 60 лет эрозивная ГЭРБ отмечена в 34,9% случаев, в группе больные моложе 60 лет – 26,6% ($p > 0,05$). Статистически значимые различия были выявлены в группе пожилых больных с учетом давности анамнеза ГЭРБ: у пожилых больных с коротким анамнезом (менее 5 лет) чаще выявляли эрозивный рефлюкс-эзофагит по сравнению с больными, страдающими ГЭРБ более 5 лет (46,4% и 27% соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 6

Стадия ГЭРБ при поступлении в стационар с учетом возраста больных

	стадия ГЭРБ при поступлении							
	I эндоскопически негативная		II рефлюкс- эзофагит		III эрозивный эзофагит		IV язва пищевода	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Возраст (лет)								
Все больные	77	15,4	270	54,0	118	23,6	35	7,0
1. 20-44	12	10,7	71	63,4	29	25,9	0	0,0
2. 45-59	38	25,9	69	46,9	29	19,7	11	7,5
3. 60-74	25	12,5	105	52,5	51	25,5	19	9,5
4. 75-89	2	4,9	25	61,0	9	22,0	5	12,2
Значение P (Фишер) между 1 и 2 возрастными группами	0,002*		0,012		0,292		0,003*	
P между 1 и 3 группами	0,717		0,074		>0,999		<0,001*	
P между 1 и 4 группами	0,355		0,851		0,678		0,001*	
P между 2 и 3 группами	0,002*		0,329		0,246		0,566	
P между 2 и 4 группами	0,002*		0,157		0,826		0,348	
P между 3 и 4 группами	0,273		0,391		0,696		0,572	

Поправка Бонферрони для 6 сравнений: $0.05/6 = 0.0083$. (*) значимые значения P.

У больных старше 60 лет с уменьшением длительности анамнеза заболевания увеличивается частота эрозивно-язвенных эзофагитов ($r = -0,785$, $p < 0,001$), тогда как у больных моложе 60 лет наблюдается умеренный (статистически незначимый) рост частоты эрозивной ГЭРБ с увеличением длительности анамнеза ГЭРБ ($r = +0,411$, $p > 0,05$) (рис. 2). Значимые различия выявлены в крайних возрастных группах 20-44 ($r = +0,571$, $p < 0,05$) и 75-89 лет

($r=-0,871$, $p<0,001$).

В целом, по данным эндоскопического исследования, проведенного при поступлении больных в стационар, установлено, что эрозивная ГЭРБ встречается с одинаковой частотой как у больных до 60 лет, так и старше 60 лет. При этом среди больных пожилого и старческого возраста эрозивная ГЭРБ чаще встречается у больных с коротким анамнезом заболевания. Кроме того, у пожилых и старых больных установлена высокозначимая обратная корреляционная взаимосвязь между давностью симптомов ГЭРБ и частотой эрозивно-язвенных эзофагитов (т. е. чем короче анамнез изжоги, тем чаще встречается эрозивная ГЭРБ). Эти данные позволили нам выделить группу больных пожилого и старческого возраста с коротким анамнезом заболевания для более детального изучения.

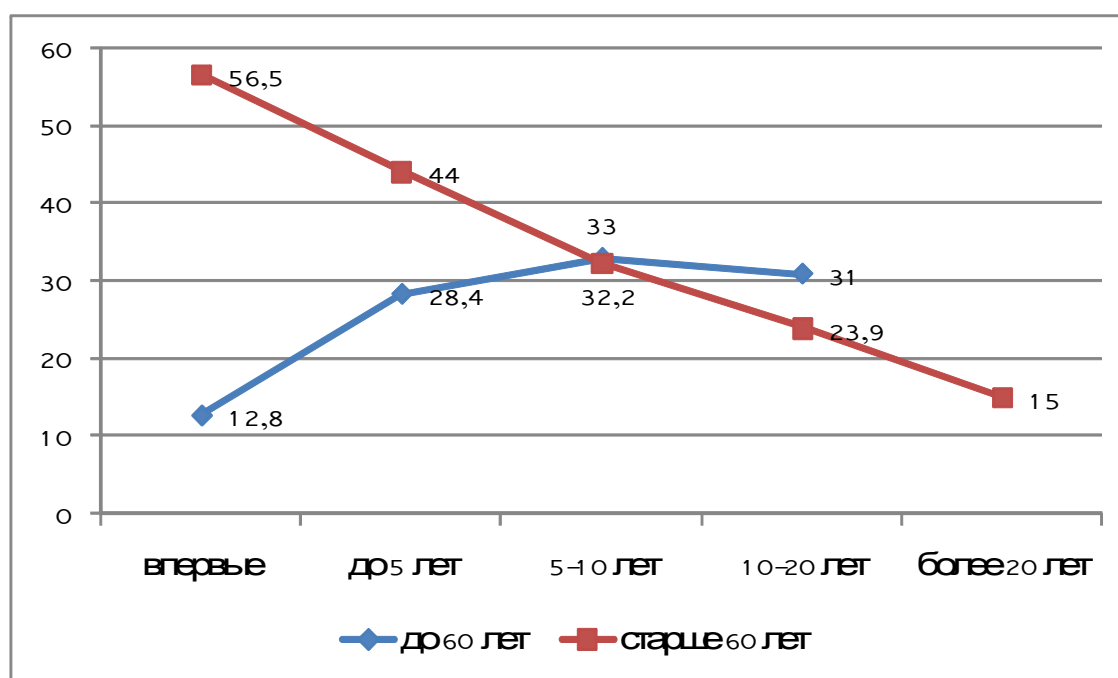


Рисунок 2. Корреляционные взаимоотношения между частотой эрозивного рефлюкс-эзофагита и давностью анамнеза ГЭРБ у больных разных возрастных групп

Анализ факторов, влияющих на тяжесть эзофагита у больных ГЭРБ различных возрастных групп

В литературе уделяется значительное внимание факторам, способствующим развитию ГЭРБ. Задачей данного исследования было определить влияние различных факторов на тяжесть рефлюкс-эзофагита у больных ГЭРБ пожилого и старческого возраста. С этой целью были

проанализированы потенциальные факторы риска развития эрозивной ГЭРБ в разных возрастных группах и с учетом давности анамнеза заболевания. В первую очередь отмечено влияние кислотного фактора на тяжесть эзофагита у больных ГЭРБ. При 2- и 24-часовой рН-метрии не выявлено значимых различий среднего рН в теле желудка у больных в возрасте до и старше 60 лет ($2,1 \pm 0,73$ и $2,6 \pm 0,81$, соответственно, $p=0,812$), хотя установлена тенденция к его умеренному росту с возрастом ($r=+0,234$, $p=0,059$). Вместе с тем, данные рН-мониторинга демонстрируют, что средний рН в теле желудка у пожилых с коротким (менее 5 лет) анамнезом выше, чем у больных с длительностью заболевания более 5 лет ($2,8 \pm 0,65$ и $2,1 \pm 0,77$ соответственно, $p=0,013$). Это в определенной мере объясняет тот факт, что у первых отмечено больше щелочных ($pH > 8$) рефлюксов ($44,9 \pm 5,67$ и $18,3 \pm 2,58$ соответственно, $p < 0,001$). При этом показатель DeMeester в группе пожилых больных с коротким анамнезом заболевания был значимо ниже, чем с длительным ($51,2 \pm 5,58$ и $79,1 \pm 5,92$ соответственно, $p=0,006$).

Отмечена положительная корреляционная взаимосвязь между показателем DeMeester и стадией ГЭРБ у пожилых больных вне зависимости от длительности анамнеза заболевания, а также у больных с длительным анамнезом заболевания независимо от возраста. У пожилых больных на тяжесть рефлюкс-эзофагита оказывает влияние выраженность как кислого (в меньшей степени), так и щелочного (в большей степени) ГЭР (*табл. 7*).

Среди других факторов: выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между стадией ГЭРБ и ГПОД для всех возрастных групп больных при любой давности заболевания; индекс массы тела статистически значимо взаимосвязан со стадией ГЭРБ только у больных моложе 60 лет; алкоголь значимо влияет на стадию ГЭРБ только у мужчин; курение коррелирует со стадией ГЭРБ как у мужчин, так и женщин, преимущественно у пожилых. Прием НПВП имеет статистически значимую взаимосвязь со стадией ГЭРБ в основном у женщин старших возрастных групп с коротким анамнезом заболевания (*табл. 8*).

Далее рассмотрены более 20 факторов, способных в той или мере оказать влияние на тяжесть эзофагита у больных ГЭРБ, с определением относительного риска (ОР) как для неэрозивного рефлюкс-эзофагита (РЭ) (1 ст.), так и развития более тяжелых стадий заболевания (3-4 стадии, т.е. эрозивной ГЭРБ).

Таблица 7

Корреляционная взаимосвязь между показателями суточной рН-метрии и стадией ГЭРБ

	DeMeester		Индекс кислотности		Количество кислых рефлюксов		Количество щелочных рефлюксов		Длительность щелочных рефлюксов	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
Все	0,095	0,273	0,094	0,278	0,041	0,638	0,146	0,093	0,151	0,080
Мужчины	0,025	0,867	0,059	0,694	0,030	0,843	0,140	0,347	0,150	0,302
Женщины	0,018	0,865	0,083	0,438	0,044	0,681	0,289	0,007	0,300	0,005
Больные 20-59 лет	0,192	0,161	0,164	0,233	0,372	0,005	0,236	0,083	0,282	0,351
Больные старше 60 лет	0,238	0,033	0,095	0,398	0,179	0,110	0,455	<0,001	0,447	<0,001
Больные старше 60 лет с коротким анамнезом ГЭРБ (менее 5 лет)	0,140	0,071	0,213	0,111	0,050	0,817	0,161	0,045	0,221	0,052
Больные старше 60 лет с длительным анамнезом ГЭРБ (более 5 лет)	0,497	0,013	0,420	0,041	0,035	0,799	0,173	0,208	0,300	0,056
Больные 20-59 лет с коротким анамнезом ГЭРБ	0,265	0,142	0,332	0,063	0,156	0,393	0,252	0,164	0,102	0,564
Больные 20-59 лет с длительным анамнезом ГЭРБ	0,515	0,012	0,511	0,013	0,354	0,097	0,239	0,271	0,242	0,277

В таблице приведены значения коэффициентов корреляции Пирсона и соответствующие им значения р для нулевой гипотезы равенства коэффициентов нулю.

Таблица 8

Корреляционная взаимосвязь факторов риска и стадии ГЭРБ

	НПВП		Курение		Алкоголь		ИМТ		ГПОД	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Все	0,120	0,007	0,155	0,022	0,020	0,651	0,063	0,159	0,213	<0,001
Мужчины	0,105	0,126	0,176	0,010	0,280	<0,001	0,066	0,338	0,224	0,001
Женщины	0,173	0,003	0,122	0,040	0,002	0,974	0,078	0,187	0,201	0,001
Больные 20-59 лет	0,029	0,642	0,025	0,685	0,040	0,524	0,130	0,037	0,236	<0,001
Больные старше 60 лет	0,179	0,005	0,182	0,005	0,117	0,070	0,078	0,227	0,146	0,024
Все больные с коротким анамнезом	0,156	0,013	0,049	0,441	0,090	0,152	0,029	0,649	0,275	<0,001
Все больные с длительным анамнезом	0,078	0,226	0,055	0,387	0,054	0,401	0,086	0,178	0,138	0,030
Больные 20-59 лет с коротким анамнезом	0,121	0,132	0,036	0,654	0,113	0,158	0,108	0,179	0,206	0,010
Больные 20-59 лет с длительным анамнезом	0,088	0,380	0,103	0,304	0,061	0,543	0,170	0,087	0,279	0,004
Больные старше 60 лет с коротким анамнезом	0,261	0,010	0,260	0,010	0,106	0,300	0,063	0,159	0,213	<0,001
Больные старше 60 лет с длительным анамнезом	0,070	0,406	0,045	0,593	0,091	0,276	0,066	0,338	0,224	0,001

В таблице приведены значения коэффициентов корреляции Пирсона и соответствующие им значения p для нулевой гипотезы равенства коэффициентов нулю.

Установлено, что факторами статистически значимо увеличивающими относительный риск развития рефлюкс-эзофагита среди всей выборки больных является хронический запор (ОР 1,65, p=0,020), ГПОД (ОР 1,58, p=0,027) и мужской пол (ОР 1,44, p=0,025) (табл. 9).

Таблица 9

Факторы риска для неэрозивного РЭ (среди всей выборки)

Фактор риска	ОР (95% ДИ)	p
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
Стеатоз печени	0,77 (0,54- 1,11)	0,178
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 и ожирение)	1,00 (0,83- 1,20)	0,963
Наличие эрадикации НР	1,03 (0,67- 1,57)	0,908
Короткий анамнез ГЭРБ (до 5 лет)	1,03 (0,81- 1,32)	0,782
Артериальная гипертония	1,07 (0,77- 1,48)	0,691
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
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

Для больных старше 60 лет статистически значимо повышает риск рефлюкс-эзофагита — мужской пол (ОР — 2,86 ; p=0,026) и сопутствующий хронический запор (ОР — 1,81: p=0,035). В группе больных моложе 60 лет ГЭРБ статистически значимо ОР для возникновения РЭ повышен для больных мужского пола, больных с ГПОД, больных с сопутствующим хроническим запором и хроническим бескаменным холециститом.

Относительный риск развития более тяжелой формы заболевания - эрозивной ГЭРБ (табл. 10), среди больных всех возрастных групп значимо

повышен для больных мужского пола (ОР — 1,55, $p < 0,001$) и всех больных с ГПОД (ОР — 1,77, $p < 0,001$). Подобным образом рассчитан относительный риск (ОР) для всех возрастных групп больных и различной длительностью анамнеза заболевания. Сводные данные представлены в таблице 10. У больных старше 60 лет факторами, статистически значимо увеличивающими риск эрозивной ГЭРБ, являются Н.В. мужской пол (ОР — 3,05), ГПОД (ОР — 1,52), алкоголь (ОР 1,99), табакокурение (ОР — 2,64), прием НПВП (ОР — 1,99) и короткий анамнез заболевания (ОР — 1,62). У больных старше 60 лет с коротким анамнезом заболевания риск эрозивной ГЭРБ повышен для мужчин (в большей степени чем для пожилых с длительным анамнезом), больных с ГПОД, курящих, принимающих НПВП и больных с ИБС.

Таблица 10

Сводная таблица факторов, повышающих риск развития эрозивной ГЭРБ с учетом возраста больных и давности заболевания (указан ОР)

	Все больные	Больные 20-59 лет	Больные старше 60 лет	Больные старше 60 лет с длительным анамнезом	Больные старше 60 лет с коротким анамнезом
Мужской пол	1,55 ($p < 0,001$)	1,18 $p = 0,166$	3,05 ($p < 0,001$)	2,41 ($p = 0,002$)	3,90 ($p < 0,001$)
ГПОД	1,71 ($p < 0,001$)	1,81 ($p = 0,011$)	1,52 ($p = 0,004$)	1,27 $p = 0,333$	1,48 ($p = 0,002$)
Алкоголь	0,87 $p = 0,417$	0,71 $p = 0,076$	1,99 ($p = 0,03$)	2,69 ($p = 0,042$)	1,30 $p = 0,551$
Курение	1,13 $p = 0,406$	0,82 $p = 0,293$	2,64 ($p < 0,001$)	2,09 $p = 0,112$	2,46 ($p = 0,012$)
ИБС	1,16 $p = 0,383$	-	1,10 $p = 0,522$	0,91 $p = 0,645$	1,69 ($p = 0,043$)
ХОБЛ	1,13 $p = 0,718$	0,55 $p = 0,419$	1,34 $p = 0,460$	3,37 ($p = 0,004$)	-
ЖКБ	1,51 0,182	2,74 ($p = 0,062$)	1,04 $p = 0,919$	1,35 $p = 0,524$	1,77 $p = 0,669$
ЯБДК	1,07 $p = 0,735$	1,98 ($p = 0,016$)	1,59 $p = 0,124$	2,69 ($p = 0,019$)	0,84 $p = 0,676$
НПВП	1,83 ($p = 0,002$)	1,12 $p = 0,760$	1,99 ($p = 0,001$)	1,15 $p = 0,754$	2,29 ($p = 0,001$)
Короткий анамнез ГЭРБ	1,10 $p = 0,306$	0,21 $p = 0,056$	1,62 ($p = 0,002$)	—	—

Известно, что некоторые препараты, часто используемые пожилыми больными, способствуют развитию гастроэзофагеального рефлюкса. Изучение применения иАПФ и β -блокаторов больными ГЭРБ с сопутствующей артериальной гипертонией и иАПФ, β -блокаторов и нитратов больными с сопутствующей ИБС показало, что ни один из препаратов этих групп статистически значимо не повышает относительный риск эрозивного рефлюкс-эзофагита.

Использование лог-линейной логистической регрессии для анализа степени тяжести заболевания при поступлении подтвердило результаты, полученные при анализе факторов риска эрозивной ГЭРБ в начале курса лечения. Статистически значимыми оказались факторы пола (степень тяжести рефлюкс-эзофагита нарастает для мужчин) и длительности анамнеза (степень тяжести рефлюкс-эзофагита выше при коротком анамнезе). Наличие хронического запора не является независимым фактором, влияющим на тяжесть рефлюкс-эзофагита у пожилых больных, хотя при наличии запора степень тяжести РЭ в среднем выше (*табл. 11*). Сопутствующая ИБС значимо повышает риск эрозивной ГЭРБ у пожилых больных с коротким анамнезом заболевания.

Таблица 11

Влияние некоторых факторов риска на стадию ГЭРБ

Зависимая переменная: стадия ГЭРБ при поступлении

Популяция: все пожилые больные

Анализ оценок максимального правдоподобия

Исследуемый фактор	ОШ	95% ДИ	p
Мужчины/женщины	5,645	3,137-10,159	<0,001
Больные с коротким анамнезом / с длительным	1,726	1,038-2,870	0,036
Прием НПВП да/нет	11,29	(2,30-106,52)	<0,001
ИБС да/нет	1,634	1,043-2,311	0,058
Запор да/нет	1,418	0,844-2,382	0,188

Влияние сопутствующей патологии на тяжесть рефлюкс-эзофагита

У пожилых больных нередко имеется несколько сопутствующих заболеваний, потенциально способных отягощать течение друг друга. Из представленного ранее материала видно, что среди сопутствующей патологии относительный риск развития эрозивной формы ГЭРБ связан с наличием только ИБС у пожилых больных с коротким анамнезом заболевания.

Необходимо отметить, что в данное исследование не были включены больные с тяжелой сердечно-сосудистой патологией (ИБС: стенокардия 3-4 ф.к., хроническая сердечная недостаточность 3-4 ф.к. (НУНА), артериальная гипертония 3-4 степени (ВОЗ-МОГ, 1999), наличие которой не позволяет в полной мере провести инструментальные обследования больных и адекватно оценить результаты терапии ГЭРБ. С учетом полученных результатов есть основания говорить о том, что сердечно-сосудистая патология, даже относительно легко протекающая, способствуют более тяжелому течению ГЭРБ у пожилых больных.

Таблица 12

Количественная оценка сопутствующих ГЭРБ заболеваний у больных разных возрастных групп

Количество сопутствующих заболеваний	Возрастные группы							
	20-44		45-59		60-74		75-89	
	N=112		N=147		N=200		N=41	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	59	52,7	36	24,5	1	0,5	0	
1	36	32,1	35	23,8	46	23	8	19,5
2	12	10,7	44	29,9	53	26,5	9	21,95
3	5	4,5	22	14,96	48	24	12	29,3
4	0		7	4,8	28	14	9	21,95
5 и более	0		3	2,04	24	12	3	7,3
r	-0,541		-0,337		0,324		0,318	
p	0,021		0,045		0,049		0,051	

Анализ количества сопутствующих ГЭРБ заболеваний показал рост их числа по мере увеличения возраста больных. Была отмечена положительная корреляционная связь возраста и числа сопутствующих болезней после 60 лет (табл. 12). Так, ГЭРБ как монозология была выявлена у 95 из 259 (36,7%) больных до 60 лет и лишь у 1 больного старше 60 лет (0,4%) ($p < 0,0001$). При этом три и более сопутствующих заболевания чаще встречались у больных пожилого и старческого возраста (старше 60 лет) по сравнению с больными моложе 60 лет, соответственно 14,3% и 51,4% ($p < 0,0001$). При изучении влияния полиморбидности на выраженность изменений пищевода (стадию ГЭРБ) была выявлена прямая корреляция между количеством сопутствующих заболеваний и стадией ГЭРБ у больных старше 60 лет (табл. 13).

При морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки (СО)

пищевода у больных пожилого и старческого возраста с коротким анамнезом ГЭРБ, отмечено преобладание дистрофических изменений СО над воспалительными (в поверхностных слоях преобладает эпителий с вакуолизированной цитоплазмой, «баллонные клетки» с пикнотичными ядрами на фоне лимфоцитарной инфильтрации, расширения капилляров со стазом эритроцитов). Эти данные согласуются с проведенными ранее исследованиями в ЦНИИГ (Ю. В. Таранченко, Л. А. Звенигородская, 2002) и подтверждают роль сосудистого компонента в развитии более тяжелого рефлюкс-эзофагита у больных пожилого и старческого возраста, поскольку у них наиболее частотой сопутствующей патологией были заболевания сердечнососудистой системы (ИБС и артериальная гипертония), а также их различные сочетания со стеатозом печени, сахарным диабетом и др. (табл. 3). Можно сказать, что у пожилых больных, особенно с коротким анамнезом ГЭРБ, появление гастроэзофагеального рефлюкса чаще приводит к развитию рефлюкс-эзофагита с повреждением СО (эрозия или язва), поскольку у них уже имеются дистрофические изменения в СО, обусловленные и возрастом, и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Напротив, у больных моложе 60 лет статистически значимого взаимовлияния полиморбидности и стадии ГЭРБ не установлено (табл. 13).

Таблица 13

Взаимосвязь полиморбидности и стадии ГЭРБ в разных возрастных группах

Возраст больных (лет)	Корреляционная взаимосвязь количества сопутствующих заболеваний и стадии ГЭРБ	
	г	р
20-44	0,231	0,245
45-59	0,312	0,078
60-74	0,324	0,031
75 и старше	0,365	0,024

Методом многофакторного анализа установлено, что степень тяжести рефлюкс-эзофагита у пожилых больных с длительным анамнезом нарастает при сочетании с ГЭРБ сопутствующих заболеваний: ЯБДК, ХОБЛ и стеатоза печени. У пожилых больных с коротким анамнезом заболевания прогностически неблагоприятным является сочетание ГЭРБ с ИБС, ЖКБ и

ожирением. Несмотря на отсутствие корреляционной зависимости полиморбидности и стадии ГЭРБ у больных моложе 60 лет, сопутствующая ЯБДК и ЖКБ повышает риск развития эрозивной ГЭРБ у лиц данной возрастной группы.

Таким образом, факторами, влияющими на тяжесть рефлюкс-эзофагита у пожилых больных ГЭРБ, являются: мужской пол, короткий анамнез заболевания (менее 5 лет), ГПОД, прием НПВП, употребление алкоголя, табакокурение, ИБС и полиморбидность.

Распространенность инфекции НР и ее влияние на течение ГЭРБ

Для уточнения взаимоотношений НР и ГЭРБ было проведено эпидемиологическое исследование распространенности НР в Москве, определена частота выявления НР у больных ГЭРБ, госпитализированных в ЦНИИГ, а также проанализировано влияние инфекции и ее эрадикации на тяжесть рефлюкс-эзофагита. Установлено, что распространенность НР в г. Москве составляет 60,7%, у женщин 62,6% против 57,9% у мужчин ($p=0,470$). Не выявлено статистически значимых различий по распространенности НР с учетом возраста у лиц старше 60 лет и моложе 60 лет (58,2% и 63,3% соответственно; $p=0,408$) (табл. 14).

Таблица 14

Распространенность инфекции НР по данным эпидемиологического исследования

	Все N=300		Респонденты с симптомами ГЭРБ n=185		Респонденты без жалоб со стороны ЖКТ n=115	
	НР+	НР-	НР+	НР-	НР+	НР-
Все	182 (60,7%)	118 (39,3%)	105 (56,8%)	80 (43,2%)	77 (67%)	38 (33%)
Мужчины (n=121)	70 (57,9%)	51 (42,1%)	32 (48,5%)	34 (51,5%)	38 (69,1%)	17 (30,9%)
Женщины (n=179)	112 (62,6%)	67 (37,4%)	73 (61,35)	46 (38,7%)	39 (65%)	21 (35%)
Респонденты старше 60 лет (n=163)	89 (58,2%)	64 (41,8%)	58 (53,7%)	50 (46,3%)	31 (68,9%)	14 (31,3%)
Респонденты моложе 60 лет (n=147)	93 (63,3%)	54 (36,3%)	47 (61%)	30 (39%)	46 (65,7)	24 (34,3%)

$p>0,05$ (для всех сравниваемых пар)

Распространенность НР среди респондентов с количественными признаками ГЭРБ составила 56,8%, среди респондентов без жалоб несколько больше – 67% ($p>0,05$). Эти данные согласуются с положениями третьего Маастрихтского соглашения (2005), согласно которому НР не является причиной ГЭРБ. Тем не менее, остается открытым вопрос о влиянии НР, а также эрадикации НР на тяжесть течения ГЭРБ и отдаленные результаты терапии. Этому была посвящена клиническая часть работы.

В клинике частота НР у больных ГЭРБ составила 38,6%, без статистически значимых различий по полу и тенденцией к увеличению у пожилых больных (табл. 15). Частота НР среди больных ГЭРБ значимо ниже, чем в московской популяции (38,6% и 60,7%. $p<0,001$). Эти различия можно объяснить тем, что 59 из 307 (19,2%) НР-негативным больным ранее проводилась антихеликобактерная терапия.

Таблица 15

Частота выявления НР среди стационарных больных

	НР +		НР -		Все	
	n	%	n	%	n	%
Все	193	38,6	307	61,4	500	
Мужчины	86	40,2	128	59,8	214	100,0
Женщины	107	37,4	179	62,6	286	100,0
P	0,578		0,497			
Отношение шансов	1,12		0,89			
95% ДИ	0,77-1,64		0,61-1,30			
Возраст						
до 60	110	42,5	149	57,5	259	100,0
60 лет и старше	83	34,4	158	65,6	241	100,0
P	0,061		0,062			
Отношение шансов	1,41		0,71			
95% ДИ	0,96-2,05		0,49-1,04			

Максимальная частота НР-положительных людей отмечена в возрасте 20-29 лет с последующим значительным снижением в последующее десятилетие (рис. 3).

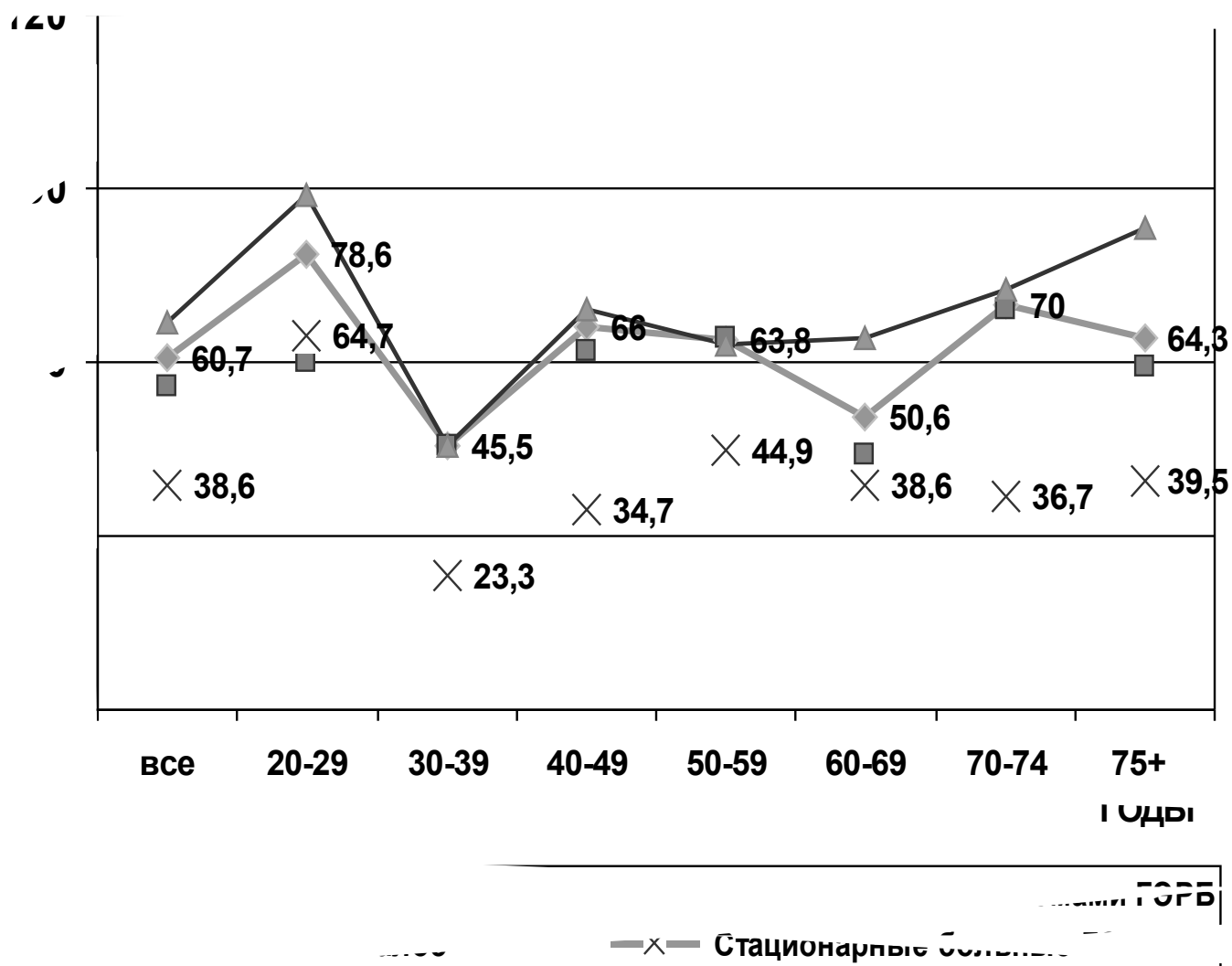


Рисунок 3. Распространенность НР у жителей ВАО г. Москвы и среди больных в клинике ЦНИИГ (%)

Корреляционный анализ наличия НР, ее эрадикации и стадии ГЭРБ не выявил статистически значимых взаимосвязей как в целом, так и с учетом пола и возраста (табл. 16). Не было выявлено влияния НР на ближайшие и отдаленные результаты терапии ГЭРБ. Результатами эндоскопического контроля через 1 год терапии ИПП также не установлено корреляционной взаимосвязи между НР-статусом больных и стадией ГЭРБ во всех возрастных группах.

Таким образом, с учетом отсутствия статистически значимых различий

влияния НР и ее эрадикации на течение ГЭРБ решение о проведении антихеликобактерной терапии больным пожилого и старческого возраста следует принимать индивидуально, взвешивая соотношение – «потенциальный риск нежелательных явлений эрадикационной терапии/ польза».

Таблица 16

Взаимосвязь инфекции НР и стадии ГЭРБ

	НР+		Успешная эрадикация НР	
	г	р	г	р
Все	-0,030	0,496	0,006	0,893
Мужчины	-0,011	0,872	-0,054	0,431
Женщины	-0,060	0,315	0,022	0,709
Больные старше 60 лет	-0,010	0,880	0,066	0,304
Больные моложе 60 лет	-0,028	0,651	-0,045	0,472
Все больные с коротким анамнезом ГЭРБ	-0,050	0,427	-0,026	0,679
Все больные с длительным анамнезом ГЭРБ	-0,010	0,872	0,037	0,567
Больные старше 60 лет с коротким анамнезом	-0,054	0,600	0,002	0,982
Больные старше 60 лет с длительным анамнезом	-0,021	0,805	0,096	0,255
Больные моложе 60 лет с коротким анамнезом	-0,075	0,351	-0,040	0,619
Больные моложе 60 лет с длительным анамнезом	0,021	0,834	-0,044	0,662

Ближайшие и отдаленные результаты терапии ГЭРБ

Динамика клинических проявлений ГЭРБ на фоне терапии ИПП

Результаты проведенных к настоящему времени исследований свидетельствуют о том, что эффективность различных представителей группы ИПП в стандартных дозах сопоставима, различия могут наблюдаться в скорости наступления эффекта, длительности антисекреторного эффекта в

первые дни лечения и выравниваются к 5-7-му дню терапии. По нашим данным средний уровень рН в теле желудка на 7-й день лечения не отличался при применении различных ИПП (рис. 4). В связи с этим мы не проводили детальный анализ эффективности терапии в зависимости от использованного лекарственного средства этой группы, а оценивали результаты терапии ИПП в целом.

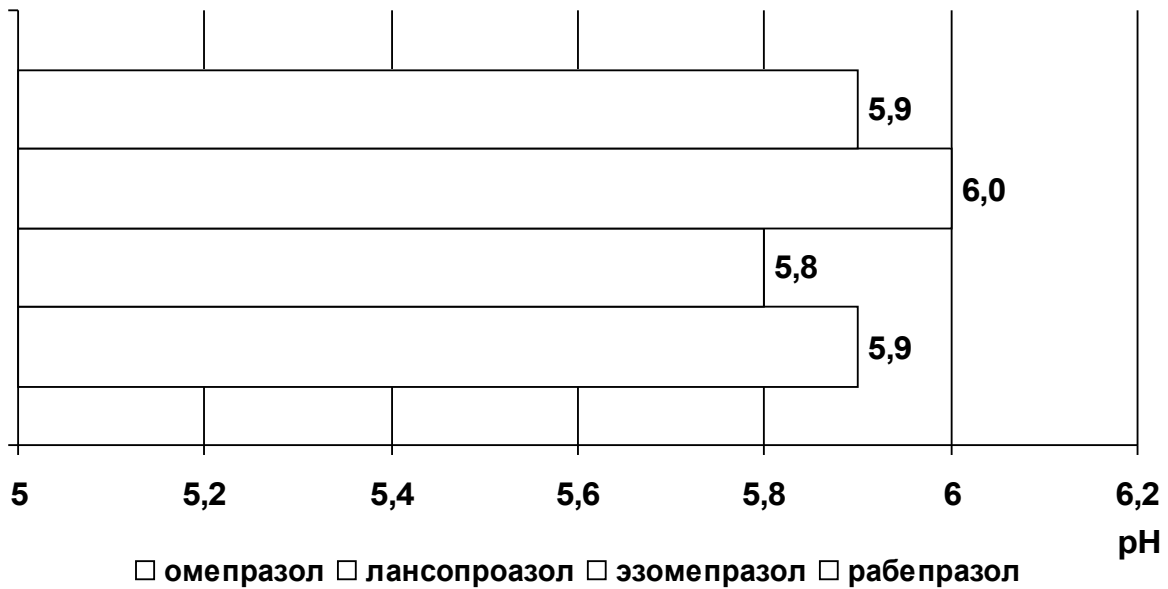


Рисунок 4. Среднее рН в теле желудка на 7-й день антисекреторной терапии различными ИПП

Оценку динамики клинических проявлений ГЭРБ проводили ежедневно в течение 2-4 недельного стационарного курса терапии, далее клинко-эндоскопический контроль осуществлялся через 12 недель, 1 и 3 года лечения ИПП.

Как следует из таблицы 17, на фоне проводимой терапии через 4 недели устранение изжоги, дисфагии, боли за грудиной и кашля отмечено у всех больных независимо от возраста. Наиболее устойчивой к терапии оказались регургитация и отрыжка воздухом, последняя чаще сохранялась у больных старших возрастных групп по сравнению с больными моложе 60 лет — у 27,8% и 5,45% больных соответственно ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что сохранение отрыжки воздухом коррелировало с наличием хронического запора у больных ГЭРБ, особенно среди больных старше 60 лет ($\gamma = 0,543$; $p = 0,051$). Установлено, что при нормализации стула или уменьшении выраженности

запора (под влиянием терапии лактулозой и/или ферментированными отрубями на фоне основной терапии ГЭРБ) приводило к значимому уменьшению отрыжки и регургитации у подавляющего большинства больных. Из этого следует, что больным ГЭРБ, сочетающейся с хроническим запором, необходимо в комбинации с основной терапией ИПП проводить лечение хронического запора, что особенно важно для лиц пожилого и старческого возраста.

Таблица 17

Динамика клинических проявлений ГЭРБ на фоне терапии, n(%)

		Больные моложе 60 лет	Больные старше 60 лет
Изжога	До лечения	238 (91,8)	210 (87,1%)
	Через 4 недели	0	0
Отрыжка воздухом	До лечения	164 (63,3%)	167 (69,3%)
	через 4 недели	14 (5,45%)	67 (27,8%)*
Регургитация	До лечения	64 (24,7%)	94 (39,0%)
	Через 4 недели	6 (2,3%)	18 (7,5%)*
Дисфагия	До лечения	36 (13,9%)	41 (17%)
	Через 4 недели	0	0
Боль за грудиной	До лечения	28 (10,8%)	34 (14,1%)
	Через 4 недели	0	0
Хронический кашель	До лечения	22 (8,5%)	35 (14,5%)
	Через 4 недели	0	0

*- $p < 0,05$ – (достоверность различий между группами «до 60 лет/старше 60 лет»)

Результаты эндоскопического исследования через 8 недель терапии

По данным контрольной ЭГДС через 8 недель терапии отмечена выраженная положительная динамика: произошло четырехкратное увеличение доли больных с отсутствием РЭ, уменьшение доли больных с эрозивным и неэрозивным рефлюкс-эзофагитом и отсутствие больных с язвой пищевода (рис. 5).

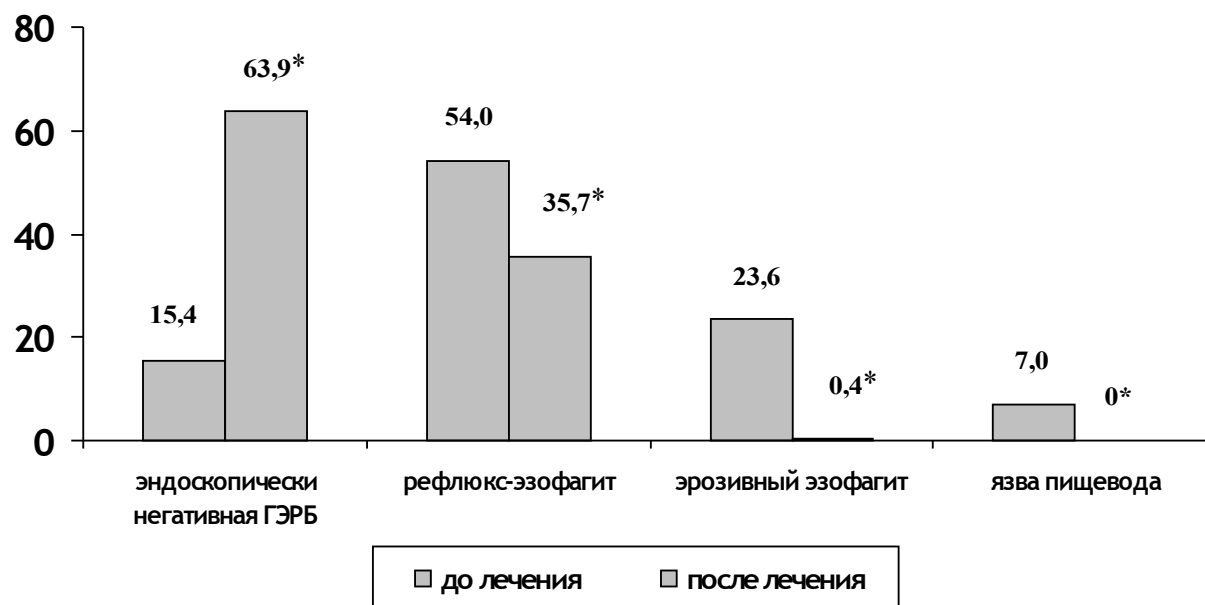


Рисунок 5. Динамика эндоскопической картины через 8 недель терапии

К восьмой неделе терапии эндоскопическая ремиссия была отмечена у 71,6% женщин и 53,7% мужчин ($p < 0,001$); у 68,8% больных молодого и зрелого возраста, у 72,6% больных среднего возраста, что значительно больше по сравнению с больными пожилого (58%) и старческого возраста (48,8%) (табл. 18). Неудовлетворительный эффект терапии ИПП был отмечен у 2 больных среднего возраста (45-59 лет).

Таблица 18

Результаты контрольной ЭГДС через 8 недель лечения ИПП

	Заключение ЭГДС					
	неизменная СО пищевода		рефлюкс-эзофагит		эрозивный эзофагит	
возраст	n	%	n	%	n	%
Все	319	63,9	178	35,7	2	0,4
1) 18-44	77	68,8	35	31,3	0	0,0
2) 45-59	106	72,6	38	26,0	2	1,4
3) 60-75	116	58,0	84	42,0	0	0,0
4) 75+	20	48,8	21	51,2	0	0,0
Р между 1 и 2 возрастными группами	0,580		0,403		0,507	-
Р между 1 и 3	0,068		0,069		-	-
Р между 1 и 4	0,031		0,036		-	-

возраст	Заключение ЭГДС					
	неизменная СО пищевода		рефлюкс- эзофагит		эрозивный эзофагит	
	п	%	п	%	п	%
Р между 2 и 3	0,006*		0,002*		0,177	-
Р между 2 и 4	0,008*		0,004*		>0,999	-
Р между 3 и 4	0,301		0,303		-	-

*Поправка Бонферрони для 6 сравнений: $0,05/6 = 0,0083$ (*статистически значимое различие)*

Таким образом, анализ ближайших результатов терапии (через 8 недель) показал, что, несмотря на отсутствие клинических проявлений ГЭРБ, эндоскопические признаки рефлюкс-эзофагита сохраняются у трети больных. Клинико-эндоскопическая ремиссия ГЭРБ достигнута лишь у 56,4% больных пожилого и старческого возраста, что статистически значимо меньше по сравнению с больными моложе 60 лет – 70,9% ($p=0,001$). Наиболее уязвимой является группа больных пожилого и старческого возраста с коротким анамнезом ГЭРБ, среди которых ремиссия отмечена только у 49,5% больных, следовательно, им требуется более длительный курс терапии.

При эндоскопическом контроле через 12 недель терапии отмечено статистически значимое увеличение доли больных с клинико-эндоскопической ремиссией по сравнению с 8-недельным курсом терапии как в целом у пожилых больных (70,5% против 56,4% соответственно, $p=0,002$), так у пожилых с коротким анамнезом (64,5% против 49,5% соответственно, $p=0,003$) и с длительным анамнезом ГЭРБ (соответственно 72,9% против 61,1% , $p<0,001$). В группе больных моложе 60 лет через 8 недель терапии клинико-эндоскопическая ремиссия отмечена в 70,9% случаев и в 71,3% через 12 недель терапии ($p>0,05$), независимо от давности симптомов ГЭРБ.

После 12-недельного курса терапии все больные получили рекомендации поддерживающей антисекреторной терапии ИПП (с учетом степени тяжести эзофагита исходно) – 1 или 2 раза в день или режим «по требованию» у больных с эндоскопически негативной стадией ГЭРБ.

Отдаленные результаты терапии ГЭРБ

Оценить отдаленные результаты различных режимов поддерживающей терапии ИПП через 1 и 3 года и проанализировать приверженность больных к

лечению (комплаентность) можно было только со слов больных. По истечении 1 года больных приглашали по телефону, им предлагали госпитализацию для более подробного обследования, однако некоторые больные соглашались лишь на проведение ЭГДС, либо приносили заключения исследований, выполненных по месту жительства. В результате удалось проанализировать данные контрольного эндоскопического исследования 493 больных. Согласно опросу больных, предписанный режим антисекреторной терапии соблюдали 451 человек (91,5%) и не соблюдали 42 человека (8,5%). Среди больных клинико-эндоскопические признаки ремиссии ГЭРБ имели: 76,9% — получавшие поддерживающую антисекреторную терапию и только 11,9% больных — не принимавшие ИПП ($p < 0,001$). Повышение абсолютной пользы (ПАП) поддерживающей терапии составило 65%. Несмотря на проводимую терапию, у 7 из 451 (1,6%) больных при контрольной ЭГДС через 1 год наблюдения выявлен эрозивный эзофагит. Наиболее частой причиной неэффективности терапии оказались следующие факторы: несоблюдение режима терапии, наличие ГПОД 3-4 ст., выраженные дистрофические изменения с нарушением кровоснабжения слизистой пищевода. При анализе эндоскопической картины с учетом возраста больных статистически значимых различий не выявлено (табл. 19).

Таблица 19

Результаты контрольной ЭГДС через 1 год поддерживающей терапии ИПП

	Заключение ЭГДС							
	неизменная СО пищевода		рефлюкс-эзофагит		эрозивный эзофагит		Всего	
Возрастная группа	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего	347	76,9	97	21,5	7	1,6	451	100
1) 18-44	77	86,5	11	12,4	1	1,1	89	19,7
2) 45-59	107	79,3	28	20,7	0	0,0	135	29,9
3) 60-75	142	74,3	43	22,5	6	3,1	191	42,4
4) 75+	21	58,3	15	41,7	0	0,0	36	8,0
Р между 1 и 2 возрастными группами	0,212		0,149		0,397		-	-
Р между 1 и 3	0,029		0,051		0,437		-	-
Р между 1 и 4	0,001		0,001		>0,999		-	-

Возрастная группа	Заключение ЭГДС							
	неизменная СО пищевода		рефлюкс-эзофагит		эрозивный эзофагит		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Р между 2 и 3	0,355		0,786		0,044		-	-
Р между 2 и 4	0,015		0,016		-		-	-
Р между 3 и 4	0,068		0,022		0,593		-	-

Поправка Бонферрони для 6 сравнений: $0,05/6 = 0,0083$ (*статистически значимое различие)

Эффективность трехлетней терапии ИПП оценена у 102 больных (мужчин 40,7%, женщин 59,3%, старше 60 лет 50,5%). COMPLIANTными оказались 91 человек больных, что составило 89,2%. Повышение абсолютной пользы по сравнению с больными, не соблюдавшими режим поддерживающего лечения, составило 0,8 (80%). Анализ данных эндоскопических исследований показал отсутствие статистически значимых различий по стадиям ГЭРБ с учетом пола, возраста и давности анамнеза ГЭРБ (табл. 20). Отсутствие РЭ при контрольной ЭГДС было у 76,1% больных старше 60 лет и у 84,4% больных моложе 60 лет ($p=0,574$) У 2 женщин среднего возраста в пищеводе были обнаружены единичные эрозии на фоне умеренно выраженного эзофагита и эрозивного гастрита, без ярких клинических проявлений. Исходно у одной из них был катаральный эзофагит, у другой — эндоскопически негативная ГЭРБ. Наиболее вероятной причиной указанных изменений является длительный прием НПВП по поводу межпозвоночной грыжи в одном случае и деформирующего артрита в другом. Больным была увеличена доза ИПП и предложена консультация ревматолога с целью коррекции терапии (переход на селективные НПВП либо оперативное лечение межпозвоночной грыжи).

Таблица 21

Результаты контрольной ЭГДС через 3 года поддерживающей терапии ИПП

	Заключение ЭГДС							
	неизменная СО пищевода		рефлюкс-эзофагит		эрозивный эзофагит		Все	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Все	73	80,2	16	17,6	2	2,2	91	

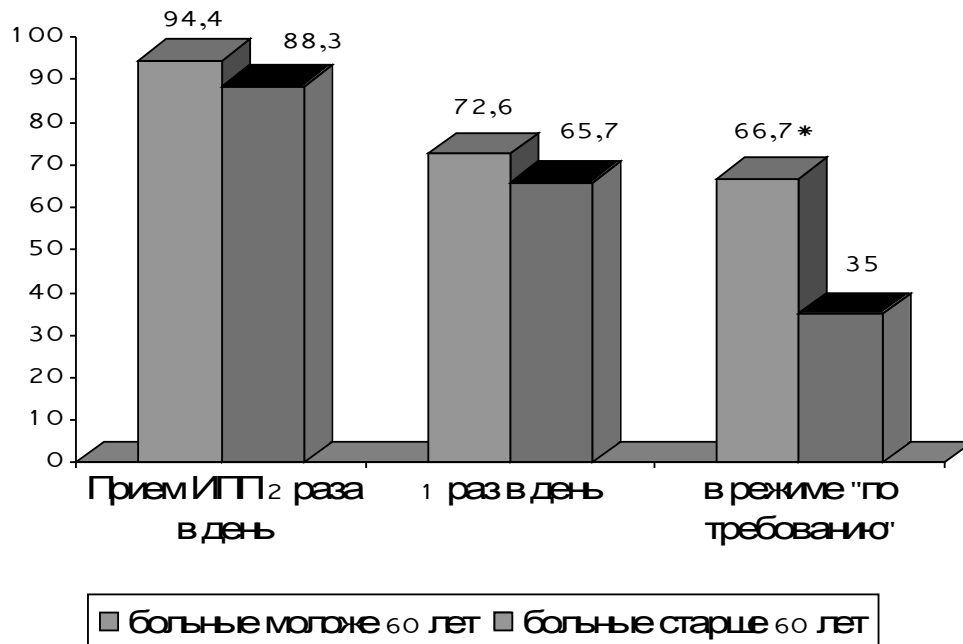
	Заключение ЭГДС							
	неизменная СО пищевода		рефлюкс-эзофагит		эрозивный эзофагит		Все	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Мужчины	26	70,3	11	29,7	0	0,0	37	40,7
Женщины	47	87,0	5	9,3	2	3,7	54	59,3
p	0,144		0,778		>0.999		-	
Больные старше 60 лет	35	76,1	11	23,9	0	0,0	46	50,5
Больные моложе 60 лет	38	84,4	5	11,1	2	4,4	45	49,5
p	0,574		0,942		>0.999		-	
Пожилые с коротким анамнезом ГЭРБ	19	70,4	8	29,6	0	0,0	27	58,7
Пожилые с длительным анамнезом ГЭРБ	16	84,2	3	15,8	0	0,0	19	41,3
p	0,567		0,764		-		-	

Таким образом, длительный прием поддерживающего лечения (3 года) ИПП привел к стойкой клинико-эндоскопической ремиссии (отсутствие жалоб и признаков рефлюкс-эзофагита) у 76,1% больных пожилого и старческого возраста. Увеличение основного курса терапии ингибиторами протонной помпы у пожилых больных с 8 до 12 недель обеспечивал прирост ее эффективности на 14,1%.

Эффективность различных режимов поддерживающей терапии ИПП

Наиболее эффективным режимом поддерживающей терапии в течение 1 года был двукратный прием ИПП, который обеспечил клинико-эндоскопическую ремиссию у 92,3% больных, однократный прием у 69,4% ($p < 0,001$). Двукратный прием ИПП оказался одинаково эффективным независимо от возраста больных (рис. 6): клинико-эндоскопическая ремиссия у 88,3% больных старше 60 лет и у 94,4% моложе 60 лет ($p > 0,05$). Эффективность

однократного приема ИПП хотя и была ниже, но также не отличалась в разных возрастных группах (клинико-эндоскопическая ремиссия у 65,7% больных старше 60 лет и у 72,6% — моложе 60 лет, $p=0,154$). Однако режим терапии «по требованию», оправданный у больных моложе 60 лет (ремиссия – 66,7%), продемонстрировал низкую эффективность у больных старше 60 лет (ремиссия у 35% больных, $p<0,05$), особенно у больных с коротким анамнезом заболевания (10%).



* $p<0,05$

Рисунок 6. Эффективность различных режимов лечения (% больных с клинико-эндоскопической ремиссией через 1 год терапии ИПП)

Следовательно, наиболее рациональным режимом поддерживающей терапии у пожилых является двукратный прием любого ИПП в средней терапевтической дозе. Режим «по требованию» у больных старше 60 лет не эффективен.

Таким образом, полученные результаты позволили разработать и предложить алгоритм ведения пожилых больных ГЭРБ (рис. 7). На первом этапе обследования больных старших возрастных групп должна быть проведена оценка давности симптомов ГЭРБ, а так же наличия симптомов «тревоги» (прогрессирующая потеря массы тела, дисфагия, одиофагия, исчезновение или значительное уменьшение (без лечения) ранее имевшейся изжоги и т.д.). Эти сведения дают возможность либо непосредственно приступить к лечению, либо продолжить дальнейший диагностический поиск

согласно предложенному алгоритму. Результаты обследования и медикаментозного лечения пожилых больных определяют долгосрочную тактику их ведения. Наиболее эффективна непрерывная поддерживающая терапия ИПП в полной или половинной дозе (допустимой только у больных с первым «молодым» типом). Показания для хирургического лечения определяются медицинским консилиумом.

Полученные результаты позволили выделить два клинических типа ГЭРБ, определяемых давностью анамнеза заболевания, у пожилых. Учет специфики разных клинических типов ГЭРБ у пожилых больных определяет прогноз, диагностическую и лечебную тактику.

Алгоритм ведения пожилых больных с клинической картиной ГЭРБ



Рисунок 7. Алгоритм ведения пожилых больных ГЭРБ

ВЫВОДЫ

1. Распространенность ГЭРБ в старших возрастных группах (60-89 лет) в Москве выше и составляет 26,5%, при распространенности у больных 20-59 лет 20,2% ($p=0,009$), и общей 23,6%.
2. Во всех возрастных группах ведущими симптомами ГЭРБ являются изжога (89,6%) и регургитация (31,6%), однако их частота с возрастом изменяется. Отмечено уменьшение доли больных с изжогой (с 91,8% в возрасте моложе 60 лет до 87,1% у пожилых, $p=0,002$) и увеличение с регургитацией (соответственно с 24,7% до 39,0%, $p=0,001$). При этом выраженность прочих симптомов ГЭРБ не имеет значимых различий по возрасту. Выраженность жалоб не отражает характер изменений слизистой пищевода, за исключением дисфагии, которая имеет прямую корреляционную связь с тяжестью рефлюкс-эзофагита ($r=+0,451$, $p=0,052$).
3. У больных старше 60 лет с коротким анамнезом заболевания эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит встречается значительно чаще, чем у пожилых с длительным (более 5 лет) анамнезом (46,4% против 27,1%, $p<0,001$). При этом, у пожилых установлена отрицательная взаимосвязь между давностью анамнеза и частотой эрозивной ГЭРБ: чем короче анамнез заболевания, тем чаще встречается эрозивный рефлюкс-эзофагит ($r= -0,785$, $p<0,001$).
4. Риск развития эрозивной ГЭРБ у пожилых статистически значимо увеличивают следующие факторы: мужской пол (ОР — 3,05), ГПОД (ОР — 1,55), употребление алкоголя (ОР — 1,99), табакокурение (ОР — 2,64), прием НПВП (ОР — 1,99) и короткий анамнез заболевания (ОР — 1,62).
5. ГЭРБ как монозаболевание встречается у 36,7% больных моложе 60 лет, но только у 0,4% старше 60 лет ($p<0,05$), причем, если у больных пожилого и старческого возраста ГЭРБ сочетается преимущественно с заболеваниями сердечнососудистой системы (ИБС, АГ), то у больных 20-59 лет — с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны.
6. Наличие трех и более одновременно протекающих с ГЭРБ заболеваний имеет прямую корреляционную взаимосвязь со стадией ГЭРБ у больных старших возрастных групп ($r=0,324$, $p=0,031$ в возрасте 60-74 лет и $r=0,365$, $p=0,024$ у больных 75-89 лет). У больных моложе 60 лет подобной зависимости не установлено.

7. У больных пожилого и старческого возраста выделены два клинических варианта (типа) ГЭРБ, определяемых давностью заболевания:
 - первый тип («молодой»), когда заболевание обнаруживает себя в молодом возрасте, развивается эволюционно и протекает более благоприятно (чаще встречается эндоскопически негативная форма ГЭРБ и/или неэрозивный рефлюкс-эзофагит);
 - второй тип («взрослый»), когда заболевание, возникает в пожилом возрасте, характеризуется большей частотой эрозивно-язвенных рефлюкс-эзофагитов, которые наблюдаются чаще на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и при меньшей выраженности кислого и большей щелочного гастроэзофагеальных рефлюксов.
8. Распространенность *Helicobacter pylori* в Москве составила 60,7%, без статистически значимых возрастных отличий (у пожилых 58,2%, в возрасте моложе 60 лет 63,3%, $p > 0,05$), а также без различий среди респондентов с количественными признаками ГЭРБ и «здоровых» лиц (56,8% и 67% соответственно, $p > 0,05$).
9. У стационарных больных ГЭРБ старше 60 лет *Helicobacter pylori* выявлен в 34,4% случаев, у больных моложе 60 лет в 42,5% ($p > 0,05$). При этом не установлено влияния инфекции и эрадикации НР на стадию ГЭРБ и эффективность терапии ИПП.
10. Увеличение основного курса терапии ингибиторами протонной помпы у пожилых больных с 8 до 12 недель обеспечивает прирост ее эффективности на 14,1% (56,4% и 70,5% соответственно, $p < 0,05$).
11. Наиболее рациональным режимом поддерживающей терапии ГЭРБ у пожилых является двукратный прием любого ИПП в средней терапевтической дозе. На фоне постоянной поддерживающей терапии ремиссия заболевания в течение первого года достигалась у 71,8% и в течение трех лет у 76,1% больных. Прием ИПП «по требованию» обеспечивал клинико-эндоскопическую ремиссию лишь у 35% больных старше 60 лет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным с впервые возникшими симптомами ГЭРБ в пожилом возрасте (старше 60 лет) или при их давности менее 5 лет (второй «взрослый» тип ГЭРБ), а также пожилым больным с длительным анамнезом ГЭРБ (первый «молодой» тип ГЭРБ), но с наличием «тревожных» симптомов

рекомендуется всестороннее инструментальное обследование (ЭГДС, рентгеновское исследование, рН-метрия). Им не показано пробное лечение ИПП, допустимое у больных молодого возраста.

2. Больным ГЭРБ пожилого и старческого возраста, страдающим хроническим запором, показано лечение ИПП в комбинации с лактулозой и/или ферментированными отрубями (при неэрозивной форме заболевания), что повышает эффективность терапии ГЭРБ.

3. Вопрос о целесообразности проведения антихеликобактерной терапии у больных ГЭРБ пожилого и старческого возраста рекомендовано решать индивидуально, взвешивая соотношение – «потенциальный риск нежелательных эффектов терапии/ польза».

4. Пожилым больным ГЭРБ с анамнезом заболевания менее 5 лет рекомендован основной курс терапии ИПП в стандартной дозе сроком не менее 12 недель с последующим поддерживающим лечением (возможным как в полной, так и в половинной дозе) в постоянном режиме. Режим «по требованию» у больных старше 60 лет неэффективен. Поэтому требуется настойчиво убеждать больных пожилого и старческого возраста в необходимости регулярного поддерживающего лечения.

Список печатных работ по теме диссертации

1. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Машарова А. А., Янова О. Б., Федосова Т. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), сочетающаяся с хроническим панкреатитом (ХП) и язвенной болезнью (ЯБ) // *Consilium Medicum*. -2004.-№ 5.- С. 328-331.
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., Фирсова Л. Д. Машарова А. А. 7-дневная терапия неосложнённой язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Consilium Medicum*. - 2004.-№ 6.- С. 390-392.

5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Машарова А. А. Рациональная фармакотерапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых // *Материалы II российской научно-практической конференции «Общество, государство и медицина для пожилых и инвалидов».* - 2005.- С. 73-74.
9. Машарова А. А. Повышение эффективности и безопасности фармакотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых. // **Клиническая геронтология.** - 2005.-№ 9.- С. 31.
10. Васильев Ю. В., Машарова А. А. Хронический гастрит, в том числе сочетающийся с синдромом неязвенной (функциональной) диспепсии // *Врач.* - 2005.- № 7.- С. 29-32.
11. Васильев Ю. В., Машарова А. А., Мананников И. В., Лазебник Л.Б. Реабилитация больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** - 2005.- № 2.- С. 36-43.
12. Васильев Ю. В., Машарова А. А., Зеленикин С. А. Лансопризол в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Клинико-эпидемиологические проблемы заболеваний органов пищеварения.* Красноярск. - 2005.- С. 65-71.
13. Машарова А. А., Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и запоры: этиология, методы коррекции // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология: Материалы VI съезда НОГР.** - 2006.- № 1.- С. 47.

14. 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.
15. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Янова О. Б. Распространенность хеликобактерной инфекции в Москве // **Клиническая геронтология**. -2006.- № 9.- С. 33-34.
16. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Гусейнзаде М. Г. Фармакоэкономические аспекты применения ингибиторов протонной помпы. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. -2006.- № 4.- С. 67-74.
17. Машарова А. А., Ким В. А. Ингибиторы протонной помпы в лечении внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от теории к практике // Справочник поликлинического врача. - 2006.- № 8.- С. 55-58.
18. 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.
19. Машарова А. А., Ким В. А., Янова О. Б. Распространенность бронхолегочных симптомов у москвичей, страдающих изжогой // **Гастроэнтерология Санкт-Петербурга**. - 2006.- № 1-2.- С. 95.
20. Bor S., Kitapsioglu G., Lasebnik L. B., Vasiliev Y. V., Masharova A. A., Manannikov I. V. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow // *Journal of Clinical Gastroenterology* .- 2006.- Vol 40; 8.- P. 199.
21. Жебрун А. Б., Лазебник Л. Б., Ткаченко С. Б., Щербаков П. Л., Васильев Ю. В., Гриневич В. Б., Машарова А. А., Дробченко С. Н., Дюков И. В. Диагностика и лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* // Практическое руководство для врачей. - Москва, 2006.- 94 с.
22. 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.

23. Bor S., Kitapsioglu G., Lasebnik L. B., Vasiliev Y. V., Masharova A. A., Manannikov I. V. The comparison of prevalence of extraesophageal symptoms of GERD of Russia and Turkey // *Gut: An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 15 TH UEGW Paris. -2007.- A202.
24. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Лычкова А. Э., Машарова А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // **Клиническая геронтология**. - 2007.- № 1.-С. 38-49.
25. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А. Общество против изжоги // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. - 2007.- № 4.- С. 5-10.
26. Машарова А. А., Бордин Д. С. Два типа гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых // **Клиническая геронтология**. - 2007.- № 9.- С. 24-25.
27. Машарова А. А., Бордин Д. С. Особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. -2007.-№ 4.- С. 37-40.
28. Лазебник Л. Б., Еремина Е. Ю., Машарова А. А. Диагностика и лечение патологии пищевода, желудка и желчевыводящих путей, связанной с нарушением моторной функции. -. Саранск, 2007.- 140 с.
29. 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.
30. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. - 2007.- № 5.- С. 4-10.
31. 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.

32. 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.
33. Бордин Д. С., Машарова А. А. Длительная терапия ингибиторами протонной помпы (обзор литературы) // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** - 2008. - № 4.- С. 36-38.
34. 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.
35. Бордин Д. С., Машарова А. А. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и лечение лансоприазолом // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** - 2008.- № 5.- С. 85-90.
36. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Машарова А. А., Мананников И. В. Популяционное исследование распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в Москве // **Терапевтический архив.** - 2008.- № 8.- С. 66-68.
37. Бордин Д. С., Машарова А. А., Кожурина Т. С. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни альгинатами // **Лечащий врач.** - 2008.- № 06.- С. 93-94.
38. Lasebnik L. B., Masharova A. A., Bordin D. S., Firsova L. D., Zelenikin S. A. // *Helicobacter.* - 2008.- Vol. 13; 5.- P. 443.
39. Бордин Д. С., Машарова А. А., Фирсова Л. Д., Кожурина Т. С., Сафонова О. В. Оценка эффективности альгинат-рафтового барьера в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** - 2008.- № 6.- С. 77-81.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКП – аденокарцинома пищевода
ВАО – восточный административный округ
ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
ЖКБ – желчнокаменная болезнь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ИПП – ингибиторы протонной помпы
НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ПАП – повышение абсолютной пользы
РЭ – рефлюкс-эзофагит
СД – сахарный диабет
СО – слизистая оболочка
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭРБ – эрозивная рефлюксная болезнь
НР – *Helicobacter pylori*
ЯБЖ – язвенная болезнь желудка
ЯБДК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки