

На правах рукописи

Пиджимян Виктория Петросовна

ВЛИЯНИЕ СТАТУСА КУРЕНИЯ И СТЕПЕНИ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ, ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИМЕБУТИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2017

Работа выполнена на кафедре общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Шапорова Наталия Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Харитонов Михаил Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, зам. главного пульмонолога МО РФ, зам. начальника кафедры терапии усовершенствования врачей №1 ВМА им. С.М. Кирова.

Саблин Олег Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделом терапии и профпатологии Клиники №1 Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины (ВЦЭРМ) им. А.М. Никифорова МЧС России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится “___” _____ 2016 г. в ___ часов, на заседании Диссертационного Совета Д. 208.090.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С работой можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spb-gmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета
доктор медицинских наук, профессор


В.Н. Марченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Среди механизмов влияния табачного дыма на развитие ГЭРБ рассматриваются транзиторная релаксация НПС, возникающая при растяжении желудка, уменьшение слюноотделения в качестве раствора, нейтрализующего кислотный рефлюктат, увеличение времени контакта желудочного содержимого с пищеводом (Al Talalwah N., Woodward S. 2013).

Табакокурение способствует снижению тонуса НПС, за счет воздействия никотина на его 14-холинэргические рецепторы (Dennish G.W., Castell D.O. 1971), при чем помимо острого имеет место и хроническое релаксирующее действие на НПС. Транзиторная релаксация НПС, которая является проявлением ваговагусного рефлекса, у курящих табак пациентов, наблюдается в 1,8 раз чаще, чем у не курящих (Васильев Ю.В. 2008; Васильев Ю.В. 2011). Табакокурение уменьшает выработку слюны, чем ухудшает уже замедленную эвакуацию пищеводного содержимого, тем самым оказывает дополнительное отрицательное влияние на патологический процесс (Васильев Ю.В. 2011). Увеличение времени нахождения рефлюктата в пищеводе выявляется примерно у 50% пациентов, страдающих ГЭРБ, в стадии рефлюкс-эзофагита. Считается, что табакокурение не только удлиняет время нахождения рефлюктата в пищеводе, но и может спровоцировать его возникновение (Мокина Н.А., Аверина О.М. 2011; Friedenberг F.K. et al. 2010; Talalwah N. Al, Woodward S. 2013; Çela L. et al 2013; Mansour-Ghanaei F. et al. 2013; Matsuki N. et al. 2013; Ness-Jensen E. et al. 2014).

Эвакуаторная функция желудка замедленна примерно у половины пациентов, страдающих ГЭРБ. Повышение внутрижелудочного давления, как следствие замедленной эвакуации желудочного содержимого, способствует увеличению градиента желудочно-пищеводного давления, провоцируя учащение эпизодов ЖПР на фоне патологической релаксации НСП в результате растяжения желудка. Однако, в литературных источниках, встречается и противоположное мнение о воздействии курения табака на эвакуаторную функцию желудка. Так, Hanson M et al. (1987) отмечают, что табакокурение усиливает скорость опорожнения желудка, тогда как, согласно другим данным – табакокурение пролонгирует опорожнение желудка, за-

держивая его освобождение от твердой пищи, что коррелирует с повышенным содержанием никотина в сыворотке крови (Gritz E.R. et al. 1988).

Данные литературных источников о роли табакокурения в развитии эрозивного эзофагита и пищевода Барретта неоднозначны. Большинство авторов считает табакокурение одним из главных факторов риска в возникновении и развитии эрозивного эзофагита и осложнений ГЭРБ (Ronkainen J. et al. 2005; Edelstein Z.R. et al. 2009; Smith K.J. et al. 2009; Andrici J. et al. 2013). В то же время есть мнения об отсутствии данной связи (Chacaltana A. et al. 2009; Fouad, Y.M. et al. 2009).

В последние годы в терапии ГЭРБ используются так называемые «нормокинетики» - препараты, которые нормализуют моторную функцию ЖКТ, в том числе и его верхних отделов. Одним из представителей данной группы препаратов является тримебутин (тримебутина малеат), Данные литературных источников по поводу применения универсальных регуляторов моторики желудочно-кишечного тракта (тримебутина) не однозначны. Большинство авторов находят эффективным применение тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ (Kamiya, T. et al. 1998; Aktas A. et al. 1999; Kountouras J. 2002), однако есть и обратные утверждения (WAN Jing-jing et al. 2012).

Несмотря на данные о замедлении эвакуации желудочного содержимого при воздействии никотина, до сих пор нет научно обоснованного подхода к применению универсальных регуляторов моторики желудочно-кишечного тракта (тримебутина малеат) в комплексной терапии ГЭРБ у курящих пациентов.

Таким образом, до сих пор малоизученными остается этиопатогенез ГЭРБ у курящих пациентов, а также вопросы клинического течения, эндоскопической картины слизистой оболочки пищевода и этиопатогенетически обоснованной терапии.

Цель исследования

Выявить особенности клинического течения, эндоскопической картины, морфологических изменений слизистой оболочки пищевода у курящих пациентов с ГЭРБ, определить влияние универсального регулятора моторики при ГЭРБ у курящего пациента.

Задачи исследования

1. Оценить статус курения, степень никотиновой зависимости, особенности курительного поведения и мотивацию к отказу от курения у пациентов с ГЭРБ
2. Выявить особенности клинических проявлений ГЭРБ у курящих пациентов в зависимости от курительного поведения
3. Изучить связь курительного поведения с проявлениями и осложнениями рефлюкс эзофагита у пациентов, страдающих ГЭРБ.
4. Оценить выраженность изменений кислотности и риск осложнений ГЭРБ с помощью тестовой панели «Гастропанель» и частоту встречаемости *H. pylori*.
5. Определить эффективность применения Тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ у курящих пациентов и разработать критерии включения Тримебутина в комплексную терапию курящих пациентов с ГЭРБ.

Научная новизна исследования

1. Впервые уточнены механизмы влияния курения на клиническое течение ГЭРБ и показано, что выраженность пищеводных и внепищеводных проявлений ГЭРБ у курящих пациентов в большей мере зависело от интенсивности, чем от стажа курения.
2. Впервые определены эндоскопические особенности изменений слизистой оболочки пищевода у курящих пациентов, страдающих ГЭРБ и выявлено, что табакокурение способствовало возникновению тяжелых форм эрозивного эзофагита и повышало риск возникновения осложнений ГЭРБ.
3. Впервые изучена диагностика осложненного течения ГЭРБ на основании тестовой панели «Гастропанель» и показано, что у курящих пациентов риск развития эрозивного эзофагита и осложнений ГЭРБ выше, чем у не курящих.
4. На основании динамического наблюдения за пациентами, с учетом клинко-лабораторного статуса и показателей качества жизни впервые доказана целесообразность и эффективность включения Тримебутина в комплексную терапию ГЭРБ у курящих пациентов.

Научно-практическая значимость работы

1. С учетом влияния интенсивности и длительности табакокурения на повышенный риск возникновения таких осложнений ГЭРБ, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода, а также тяжесть их течения, курящих пациентов необходимо вовлекать в программы, рекомендованные для борьбы с табакокурением, направленные как на уменьшение интенсивности, так и отказ от курения.
2. Применение тестовой панели «Гастопанель» может быть рекомендовано для раннего выявления риска развития тяжелых форм эрозивного эзофагита и возможных осложнений ГЭРБ у курящих пациентов, а также позволяет определить необходимости выполнения эндоскопического метода исследования.
3. Учитывая выраженные функциональные нарушения верхних отделов ЖКТ у курящих пациентов, целесообразно использование «нормокинетика» тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 1 месяца, с дальнейшим применением в дозе 100 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Табакокурение способствует усугублению клинических проявлений ГЭРБ, развитию тяжелых форм эрозивного эзофагита и повышает риск возникновения осложнений ГЭРБ. Выраженность клинических проявлений ГЭРБ и развитие тяжелых форм эрозивного эзофагита в большей мере были связаны с интенсивностью курения, тогда как осложнения ГЭРБ – со стажем курения.
2. Применение тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ способствовало значимому уменьшению его клинических, эндоскопических проявлений, улучшению качества жизни, в особенности у курящих пациентов. Существенное улучшение клинической картины наблюдалось уже через 1 месяц комплексной терапии ГЭРБ, включающей тримебутин, а продолжающаяся положительная динамика, наблюдающаяся после шести месяцев, свидетельствовала об ее большей эффективности при длительном применении.

3.

Внедрение результатов исследования в практику

Теоретические положения и практические рекомендации диссертационного исследования используются учебном процессе на кафедре общей врачебной прак-

тики (семейной медицины) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Минздрава России при преподавании раздела «Гастроэнтерология» врачам первичного звена. Результаты исследования внедрены в работу поликлиники с КДЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, а также в работу врачей гастроэнтерологов Санкт-Петербурга.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из которых 3 статьи в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных результатов диссертации.

Апробация работы

Материалы диссертационного исследования доложены на учебно-практической конференции для врачей общей практики Избранные вопросы общей врачебной практики (Санкт-Петербург, Россия, 2015), на Булатовских чтениях (Санкт-Петербург, Россия, 2015), Европейском Конгрессе по Болезням Органов Дыхания (ERS 2015, Амстердам, Нидерланды). Предварительная экспертиза диссертационного исследования проведена на заседании проблемной комиссии №7 ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 145 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, двух глав, обобщающих результаты собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, приложений и списка литературы, который включает 67 русскоязычных и 123 иностранных источника. Диссертации иллюстрирована 28 таблицами и 18 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач, с помощью опросника GERDQ были опрошено 500 пациентов, с подозрением на ГЭРБ. Выбрано 124 пациента, страдающих ГЭРБ, которые находились под динамическим

наблюдением на клинической базе кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), в поликлинике с КДЦ, клинике госпитальной терапии им. акад. М. В. Черноруцкого, отделении функциональной диагностики ФБГОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. [Суточное рН-мониторирование](#) пищевода проводилось на кафедре терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. В зависимости от наличия или отсутствия курения все пациенты были разделены на 2 группы: из которых 84 были курящими (средний возраст $45,2 \pm 7,4$ года) и 40 не курящими (средний возраст $43,4 \pm 6,6$ года). Диагноз ГЭРБ у всех пациентов был установлен согласно Монреальскому определению и подтвержден при эзофагогастродуоденоскопии (выявлены признаки рефлюкс-эзофагита).

Курящие пациенты были рандомизированы на 2 группы, группа А – 44 пациента, принимающих комплексную терапию (ингибитор протонной помпы + тримебутин) и группу Б – 40 пациентов, принимающих монотерапию (ингибитор протонной помпы без тримебутина). Не курящие были рандомизированы на 2 группы, группа В – 20 больных, принимающих комплексную терапию и группа Г – 20 человек, принимающих монотерапию. В качестве ингибитора протонной помпы всем пациентам назначался эзомепразол по 40 мг 1 раз в день в течение 2 месяцев, далее проводилась поддерживающая терапия по 20 мг 1 раз в день в течение 6 месяцев. Тримебутин назначался по 200 мг 3 раза в день в течение месяца, со второго месяца терапии по 100 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев. Пациентам, у которых была выявлена Нр-инфекция проводилась стандартная эрадикационная терапия для предупреждения транслокации инфекции в фундальный и кардиальный отдел желудка.

У всех обследованных лиц кроме стандартного клинико-инструментального обследования применяли предложенный нами оригинальный опросник для курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, в котором, основываясь на Монреальский консенсус 2006 года, учитывались пищеводные и внепищеводные жалобы, а также стаж курения, количество выкуриваемых сигарет в день, мотивация отказа от курения, степень никотиновой зависимости.

Инструментальные методы исследования: эзофагогастродуоденоскопия, суточное рН-мониторирование пищевода, ультразвуковое исследование брюшной полости, морфологическое исследование биоптата, диагностика инфекции *H. Pylori*

с помощью экспресс теста Biohit H.Pylori, электрокардиография, использование тестовой панели «Гастропанель».

Для исследования качества жизни пациентов использовали международный опросник SF-36, валидированный и адаптированный к использованию в Российской Федерации.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием пакета прикладных программ «MS EXCEL 2010» (Microsoft), «Statistica for Windows» версия 6,0 (StatSoft) и современных методов параметрической и непараметрической статистики. Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы различий принимали равным 0,05. Для оценки межгрупповых различий применялся t-критерий Стьюдента. Для определения статистической значимости различий парных (повторных) измерений использовалась одна из модификаций метода Стьюдента – парный t-критерий Стьюдента. Статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей определяли с помощью критерия χ^2 -Пирсона. Статистическую взаимосвязь величин определяли с помощью линейного парного коэффициента корреляции Пирсона (r). Качественная оценка тесноты корреляционной связи проводилась по шкале Чеддока. Положительные значения коэффициента корреляции рассматривались как прямая корреляционная связь, отрицательные – как обратная.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе жалоб курящих и не курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, у курящих пациентов были замечены особенности клинической картины заболевания, при чем они касались как ее пищеводных, так и внепищеводных проявлений. У курящих и у не курящих пациентов из пищеводных жалоб чаще всего беспокоили изжога (82,1% курящих и 62,5% не курящих), отрыжка воздухом (75% и 55% соответственно), боль в эпигастральной области (60,7% курящих и 57,5% не курящих), а из внепищеводных – кашель (77,4% и 40% соответственно) и вздутие живота (66,7% и 47,5% соответственно), что не противоречит данным других исследователей.

Наше исследование выявило как количественные, так и качественные различия проявлений ГЭРБ у курящих и некурящих пациентов. Анализ жалоб пациентов, страдающих ГЭРБ, показал, что у курящих пациентов большинство жалоб наблюдалось в среднем на 50% чаще, чем у не курящих. Статистическую значимость имела разница в жалобах на изжогу, кислую отрыжку, отрыжку воздухом, кашель, одышку лежа и вздутие живота, которые преимущественно связаны с функциональными нарушениями верхних отделов ЖКТ.

При корреляционном анализе между показателями уровня никотиновой зависимости и ИК была выявлена весьма высокая ($r=0,98$) корреляционная связь. Высокая никотиновая зависимость наблюдалась у пациентов с наиболее длительным стажем курения и наоборот, чем меньше стаж курения, тем слабее была зависимость. Высокий уровень никотиновой зависимости (58%) был зарегистрирован только в группе пациентов с ИК более 20 у.е., в группе с ИК до 10 у.е. 64% пациентов отмечали низкий уровень никотиновой зависимости. Анализ корреляционной зависимости между показателями степени мотивации отказа от курения и ИК выявил весьма высокую отрицательную корреляционную связь ($r=-0,95$). По мере увеличения ИК снижалась мотивация отказа от курения. Отсутствие мотивации отказа от курения выявлено только у четырех пациентов в группе с ИК более 20 у.е., а наиболее высокая мотивация отказа от курения зафиксирована в группе с ИК ниже 10 у.е. (рисунок 1).

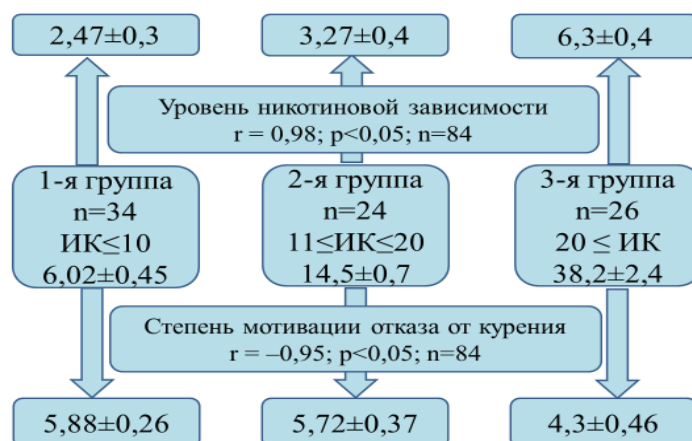


Рисунок 1. Корреляционный анализ индекса курильщика с выраженностью никотиновой зависимости и мотивацией отказа от курения.

При проведении корреляционного анализа встречаемости жалоб пациентов и показателями курительного поведения (ИК и частота курения), выяснилось, что частота жалоб курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, преимущественно зависела от количества выкуренных сигарет в день, а не от стажа курения.

Так корреляционный анализ значений ИК и жалоб курящих пациентов, выявил весьма высокую положительную корреляционную связь только между динамикой ИК и болью за грудиной ($r = 0,95$), высокую связь с болью в эпигастральной области ($r = 0,84$), кашлем ($r = 0,84$), тошнотой ($r = 0,75$) и изжогой ($r = 0,7$), заметную – с кислой отрыжкой ($r = 0,5$) и отрыжкой воздухом ($r = 0,66$), а с большинством жалоб – отрицательную корреляционную связь (рисунок 2).



Рисунок 2. Корреляционный анализ встречаемости жалоб пациентов, страдающих ГЭРБ с индексом курильщика и интенсивностью курения.

В то же время корреляционный анализ интенсивности курения с жалобами пациентов, страдающих ГЭРБ, установил, весьма высокую корреляционную связь частоты курения с жалобами на изжогу, кислую отрыжку, отрыжку воздухом, боль в эпигастральной области по проекции мечевидного отростка, боль за грудиной и тошноту. Теснота корреляционных связей при этом была весьма высокой ($r > 0,9$). Высокая корреляционная связь была определена между увеличением интенсивности курения с болезненным глотанием, кашлем и вздутием живота.

Данные о взаимосвязи курительного поведения (интенсивность и длительность курения) с клиническими проявлениями ГЭРБ в литературе не представлены и в нашем исследовании описаны впервые.

У большинства пациентов, участвовавших в нашем исследовании – как курящих, так и не курящих, была выявлена эндоскопически негативная форма ГЭРБ (54,8%), что не противоречило данным литературных источников. Анализ эндоскопических проявлений ГЭРБ выявил более тяжелую эндоскопическую картину у курящих пациентов. Тяжелые формы эрозивного эзофагита (В, С, D степени) встречались чаще у курящих пациентов, а эндоскопическая картина пищевода Барретта у них наблюдалась в 2 раза чаще, чем у не курящих. Наше исследование показало, что с увеличением стажа и частоты курения неэрозивная форма ГЭРБ встречалась реже, за счет увеличения встречаемости эндоскопически позитивной формы рефлюкс эзофагита (таблица 1).

Таблица 1. Корреляционный анализ интенсивности курения с частотой встречаемости эндоскопических проявлений ГЭРБ.

ГЭРБ		НЭРБ	ЭРБ Лос-Анджелесская классификация 2002 (стадия)				Пищевод Барретта	
			А	В	С	D		
		n (%)						
Не курящие (n=40)		24 (60)	12 (30)	3 (7,5)	0	0	1 (2,5)	
Курящие (n=84)	Интенсивность курения сиг. в день	a (n=36) 6,8±0,32	20 (55,5)	10 (27,8)	4 (11,1)	1 (2,8)	0	1 (2,8)
		б (n=26) 15,7±0,3	13 (50)	7 (26,9)	3 (11,5)	1 (3,8)	0	2 (7,6)
		в (n=22) 26,6±0,4	11 (50)	5 (22,7)	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	1 (4,5)
	Корреляционный анализ (p<0,05)		r = -0,92	r = -0,98	r = 0,93	r = 0,91	r = 0,83	r = 0,55
Общее (n=84)		44 (52,4)	22 (26,2)	10 (11,9)	3 (3,6)	1 (1,2)	4 (4,8)	

Так корреляционный анализ частоты встречаемости эндоскопически негативной формы ГЭРБ с индексом курильщика, выявил их весьма высокую обратная связь ($r = -0,99$). Тяжелые формы эрозивного эзофагита (стадии С, D) встречались только в группах курящих пациентов. Корреляционный анализ частоты встречаемости степени эзофагита с индексом курильщика показал заметную обратную

связь со стадией А ($r = -0,62$), умеренную прямую связь со стадией В ($r = 0,4$), заметную прямую связь со стадией С ($r = 0,66$). Со стадией D корреляционной связи не было выявлено. Обратную связь индекса курильщика со стадией А можно объяснить уменьшением количества легких форм эрозивного эзофагита с увеличением индекса курильщика за счет увеличения количества пациентов с тяжелыми формами. Корреляционный анализ частоты встречаемости пищевода Барретта с индексом курильщика показал высокую прямую связь ($r = 0,88$). Данное наблюдение свидетельствует о негативной роли табакокурения в этиопатогенезе ГЭРБ, существенным повышением риска возникновения эрозивных форм эзофагита и, как следствие, его осложнений.

При корреляционном анализе частоты встречаемости НЭРБ с интенсивностью курения выявлена весьма высокая обратная связь ($r = -0,92$). С увеличением количества выкуренных сигарет в день встречаемость не эрозивных форм эзофагита уменьшалась, за счет увеличения встречаемости эрозивных форм. Корреляционный анализ встречаемости степени эрозивного эзофагита с количеством выкуренных сигарет в день показал весьма высокую обратную связь со стадией А ($r = -0,98$), весьма высокую прямую связь со стадией В ($r = 0,93$) и С ($r = 0,91$) высокую прямую связь со стадией D ($r = 0,83$), что подразумевает усугубление стадии эзофагита с увеличением количества выкуренных сигарет в день. По мере увеличения интенсивности курения уменьшалась встречаемость пациентов с эрозивным эзофагитом стадии А, за счет увеличения встречаемости пациентов со стадиями В, С, D. Это наблюдение может свидетельствовать о связи частоты возникновения эрозивных форм эзофагита не только стажем, но и с интенсивностью курения.

Было выявлено, что возникновение пищевода Барретта у курящих пациентов в большей степени связано со стажем, чем с интенсивностью курения. Так корреляционный анализ частоты встречаемости пищевода Барретта с количеством выкуренных сигарет в день показал заметную прямую связь ($r = 0,55$), но меньше чем с индексом курильщика ($r = 0,88$).

После двухмесячного курса терапии во всех группах отмечалась положительная динамика. До начала лечения в группах курящих пациентов эрозивный эзофагит диагностировался у 36 пациентов (из них стадии А – 22 пациента, стадии В – 10 пациентов, С – 3 пациента и стадии D – 1 пациент). При анализе результатов

ЭГДС через 2 месяца после начала терапии в группах курящих пациентов с эрозивными формами эзофагитов выяснилось, что из 36 пациентов эрозивный эзофагит диагностировался всего у 6-и, из которых у пяти стадия А и у одного – стадия В, стадии С и D не было выявлено. При этом в группах курящих пациентов лучшие результаты были в группе, принимающей комплексную терапию. Так из 18 курящих пациентов, получающих комплексную терапию, эрозии пищевода выявились у двоих (стадия А), тогда как из такого же количества курящих пациентов, принимающих монотерапию – у четырех (стадии А и В).

В группах не курящих пациентов у 15, до начала терапии, был выявлен эрозивный эзофагит стадий А и В (стадий С и D в данных группах не было выявлено). Из 15-и пациентов комплексная терапия была назначена 9 -и, а монотерапия 6-и пациентам. После курса терапии отмечалось улучшение эндоскопической картины в обеих группах. У не курящих пациентов принимающих комплексную терапию динамика результатов оказалась лучше, чем у пациентов, принимающих монотерапию. Так, после комплексной терапии, из 9-и пациентов (стадия А – 7 пациентов, стадия – В у 2 пациентов) эрозивный эзофагит диагностировался у одного (стадии А). В группе, принимающей монотерапию, до начала лечения эрозивный эзофагит был выявлен у 6-и пациентов (стадия А у пяти и стадия В у одного), а после лечения у одного со стадией А.

Статистическая обработка результатов ЭГДС после двухмесячного курса терапии пациентов с эрозивными формами эзофагита выявила лучшую динамику в группах, принимающих комплексную терапию. Так Δ в группах курящих и не курящих пациентов принимающих комплексную терапию составила 0,88, тогда как в группе курящих и не курящих пациентов, получающих монотерапию – 0,75 и 0,83 соответственно. Наше исследование показало, что использование регуляторов моторики ЖКТ (Тримебутина), в комплексной терапии ГЭРБ, способствуют лучшей эпителизации эрозий СО пищевода. Применение Тримебутина в комплексной терапии у курящих пациентов оказалось эффективнее на фоне функциональных расстройств верхних отделов ЖКТ, связанных с табакокурением.

Для выявления инфекции *H. pylori* применялся биохимический метод определения уреазной активности в биоптате желудка, полученном при ЭГДС. Экспресс тест Biohit *H. pylori* был положительным у 55,9% курящих и 52,5% не куря-

щих пациентов, страдающих ГЭРБ, что соответствовало данным литературных источников. Статистически значимой разницы встречаемости Нр-инфекции в группах курящих и не курящих пациентов не было выявлено ($\chi^2 = 0,13$).

До начала терапии 88 пациентов, из которых 57 курящих (30 пациентов с НЭРБ, 27 пациентов с ЭРБ) и 31 не курящих (19 с НЭРБ и 12 с ЭРБ), обследованы с помощью тестовой панели «Гастропанель». Результаты нашего исследования пациентов с эндоскопически негативной формой ГЭРБ, показали, что средние значения базального уровня Гастрин 17 как у курящих, так и у не курящих пациентов находились в референтных пределах. Однако у курящих пациентов средние значения были статистически значимо ниже и находились ближе к нижнему референтному пределу, что указывало на повышенный риск возникновения эрозивного РЭ у пациентов данной группы. Необходимо отметить, что у четверых курящих пациентов из тридцати базальный уровень Гастрин 17 был ниже 1,0 пмоль/л, что обычно наблюдается при эрозивной форме рефлюкс эзофагита, и указывает на повышенный риск возникновения эрозивных форм рефлюкс эзофагита у курящих. Для выявления влияния интенсивности курения на уровень желудочной кислотности проведен корреляционный анализ средних значений количеств выкуренных сигарет в день с уровнем базального и стимулированного Гастрин 17 в группе пациентов с эндоскопически негативной формой ГЭРБ (таблица 2).

Таблица 2. Анализ корреляционной связи интенсивности курения и уровня Гастрин 17 до и после стимуляции.

Параметр	Референтные пределы	Интенсивность курения			Корреляционный анализ $p < 0,05$
		6,7±0,36 (n=11)	15,4±0,32 (n=10)	26.4±0.42 (n=9)	
Гастрин 17 (базальный уровень), пмоль/л	1.0 – 10.0	2,9±0,4	1,8±0,3	1,0±0,2	$r = -0,99$
Гастрин 17 (стимулированный) пмоль/л	5.0 – 30.0	6,1±0,6	9,5±1,2	12,7±1,3	$r = 0,99$

Выявлена весьма высокая отрицательная корреляционная связь интенсивности курения с базальным уровнем Гастрин 17 – увеличение интенсивности курения способствовало уменьшению уровня Гастрин 17 (повышению кислотности).

Это возможно связано с уменьшением количества выделяемой слюны при табакокурении и соответственно ослаблением ее нейтрализующего действия на желудочный сок. Использование тестовой панели «Гастропанель» в доступных литературных источниках упоминается в связи с диагностикой атрофического гастрита. Данные литературных источников, посвященных использованию данного метода при диагностике ГЭРБ малочисленны, а изучение возможностей применения метода при диагностике ГЭРБ актуально, в связи с большим комфортом и низкой стоимостью методики по сравнению с внутриводной суточной рН-метрией.

В группе как курящих, так и не курящих пациентов с диагностированной эрозивной формой РЭ наблюдался уровень Гастрин 17 ниже 1,0 пмоль/л, что не противоречит данным литературных источников. Необходимо отметить, что после белковой стимуляции средний уровень Гастрин 17 повышался более чем на 5 пмоль/л, что исключает наличие атрофического гастрита, при котором после белковой стимуляции уровень Гастрин 17 продолжает оставаться низким. У курящих пациентов был зарегистрирован статистически значимо низкий уровень Гастрин 17 по сравнению с результатами не курящих пациентов. Данные результаты предполагают повышенный риск таких осложнений ГЭРБ как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода у курящих пациентов.

Наше исследование показало, что применение тримебутина в комплексной терапии в группах курящих и не курящих пациентов, страдающих ГЭРБ, существенно уменьшало функциональные жалобы: дисфагию, отрыжку воздухом, ощущение кома в горле, тошноту, вздутие живота, одышку в положении лежа.

Уменьшение жалоб во всех группах наблюдалось как на фоне комплексной, так и монотерапии. Соотношение жалоб в обеих группах курящих пациентов до начала терапии было сопоставимо. В обеих группах курящих пациентов наблюдалось статистически значимое уменьшение количества предъявляемых жалоб после одного и шести месяцев терапии. Изменения жалоб, через 1 месяц после начала терапии, в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию оказались лучше, чем в группе курящих пациентов, принимающих монотерапию, что связано с положительным влиянием тримебутина на эвакуаторную функцию желудка и пищевода, которая при табакокурении ухудшается согласно данным R.

Dahan (1984), H. Okano (1993). Так, в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию изменение жалоб на вздутие живота превышало результаты группы курящих пациентов, принимающих монотерапию в 2,5 раза, одышку в положении лежа, дисфагию и тошноту более чем в 1,8 раз, а на отрыжку воздухом и ощущение кома в горле почти в 1,5 раз. Через 6 месяцев лечения в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию жалобы на вздутие живота встречались реже в 5 раз, на отрыжку воздухом, тошноту, одышку в положении лежа более чем в 2 раза, на дисфагию и ощущение кома в горле на 1,9 и 1,6 раз соответственно. Эти наблюдения указывают на эффективность длительного применения тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ, с учетом продолжающегося этиопатогенетического воздействия никотина у курящих пациентов. Необходимо отметить, что применение тримебутина у курящих пациентов эффективно уже после месячного курса терапии. В группах не курящих пациентов результаты оказались лучше у пациентов, принимающих комплексную терапию. Так, через 1 месяц лечения, не курящие пациенты, принимающие комплексную терапию предъявляли в 1,1 – 1,6 раз меньше жалоб, чем пациенты, принимающие монотерапию. После шестимесячного курса терапии в группе не курящих пациентов, принимающих комплексную терапию жалобы на дисфагию, отрыжку воздухом, вздутие живота и одышку в положении лежа в 2 и более раз наблюдались реже, чем в группе не курящих пациентов, принимающих монотерапию. Данное наблюдение показывает целесообразность применения тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ.

Однако необходимо отметить, что динамическое наблюдение курящих и не курящих пациентов, принимающих тримебутин в комплексной терапии ГЭРБ, выявило лучшую динамику изменений жалоб у курящих. Мы связываем эти результаты с более выраженными функциональными нарушениями верхних отделов ЖКТ у курящих пациентов, страдающих ГЭРБ и нормализующим «нормокинетическим» воздействием тримебутина на эти нарушения.

Было определено, что соотношение жалоб в группе курящих пациентов после курса месячной терапии было в среднем на 20% больше, чем в группе не курящих пациентов. Через 6 месяцев терапии разница в динамике жалоб в группах уменьшилась, что свидетельствует о целесообразности применения тримебутина у курящих пациентов, для быстрого купирования функциональных жалоб.

Для оценки эффективности комплексной и монотерапии пациентов, страдающих ГЭРБ также была выполнена суточная рН-метрия пищевода, результаты которой показали, что после месячного курса терапии показатели суточной рН-метрии пищевода достоверно улучшились в группах как курящих, так и не курящих пациентов. Важно отметить, что на фоне комплексной терапии, более существенные улучшения претерпевали показатели, отражающие функциональные нарушения верхних отделов ЖКТ – число ГЭР длительностью более 5 мин, самый длительный ГЭР и обобщенный показатель De Meester. В то же время в обеих группах курящих пациентов общий процент времени $pH < 4$ находился в пределах нормы, а уменьшение количества эпизодов ГЭР было статистически значимо лучше в группе, принимающей комплексную терапию. Через 1 месяц после лечения, в группе курящих пациентов, принимающих монотерапию, показатели суточной рН-метрии пищевода существенно улучшилось, но большинство из них не достигло границ нормы.

После курса терапии, параметры суточной рН-метрии в обеих группах не курящих пациентов достоверно улучшились и оказались в пределах нормы, кроме числа эпизодов ГЭР в группе, принимающей монотерапию, что показывает эффективность комплексной терапии ГЭРБ и у не курящих пациентов. Разница средних показателей результатов в группах не курящих пациентов оказалась значимой, однако меньше, чем в группах курящих пациентов, что связано с изначально худшими показателями суточной рН-метрии в группах курящих пациентов.

В целом, динамика средних показателей общего процента времени $pH < 4$ в группах, принимающих комплексную терапию была лучше на 20–30% у курящих пациентов. Данных об изучении результатов внутрипищеводной рН-метрии у курящих пациентов, страдающих ГЭРБ до и после лечения в доступных литературных источниках нами не найдено. Изучение изменения показателей внутрипищеводной рН-метрии у курящих пациентов, после комплексной терапии с применением тримебутина нами было проведено впервые.

В нашем исследовании, при анализе результатов КЖ курящих и не курящих пациентов определилось существенное снижение всех ее показателей, при чем у курящих пациентов эти показатели были статистически значимо ниже.

После проведенной терапии определялось статистически значимое улучшение показателей КЖ во всех группах пациентов, что соответствовало данным литературных источников. Однако, показатели КЖ курящих пациентов в группе, получающей комплексную терапию были статистически значимо лучше, чем в группе, получающей монотерапию. Так, в группе курящих пациентов, принимающих комплексную терапию, после лечения динамика показателей КЖ была в 1,5–2 раза больше, чем в группе, принимающей монотерапию. Эти результаты связаны с большей эффективностью комплексной терапии, включающей тримебутин у курящих пациентов. Существенное уменьшение интенсивности боли возможно было связано также со снижением висцеральной чувствительности при приеме тримебутина.

В группе не курящих пациентов, принимающих комплексную терапию, показатели КЖ были статистически значимо лучше, чем в группе, получающей монотерапию. Динамика показателей КЖ в группе, принимающей комплексную терапию была выше в 1,4–1,8 раз, чем в группе, принимающей монотерапию, что, также подтверждает эффективность комплексной терапии ГЭРБ. Лучший эффект от комплексной терапии объясняется воздействием препаратов на разные звенья патогенеза ГЭРБ.

Анализ сравнения динамики показателей КЖ в группах пациентов, получающих комплексную терапию (группы А и В), выявил статистически значимо лучшие результаты у курящих пациентов. Так, определилось, что у курящих пациентов, получающих комплексную терапию, динамика показателей КЖ была на 20 – 30% выше, чем у не курящих пациентов, получающих комплексную терапию, что объясняется благотворным влиянием «нормокинетиков» на функциональные расстройства верхних отделов ЖКТ, усугубляющихся при табакокурении.

ВЫВОДЫ

1. Высокая никотиновая зависимость наблюдалась у пациентов с наиболее длительным стажем курения и наоборот, чем меньше стаж курения, тем слабее была зависимость. По мере увеличения ИК снижалась мотивация отказа от курения.
2. Выраженность пищеводных и внепищеводных проявлений ГЭРБ у курящих пациентов в большей мере зависело от интенсивности, чем от стажа курения. Ку-

рение усугубляло течение ГЭРБ, при чем у курящих пациентов большинство жалоб наблюдалось в среднем на 50% чаще, чем у не курящих.

3. Табакокурение способствовало возникновению тяжелых форм эрозивного эзофагита и повышало риск возникновения осложнений ГЭРБ. Возникновение эрозивных форм эзофагита в большей мере было связано с интенсивностью, тогда как осложнения ГЭРБ со стажем курения.
4. Значимо низкий уровень Гастрин 17 у курящих пациентов по сравнению с не курящими предполагал повышенный риск таких осложнений ГЭРБ как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. У курящих пациентов с эндоскопически негативной формой ГЭРБ был выявлен повышенный риск возникновения эрозивного РЭ. Частота встречаемости Н. рyлогі у курящих и не курящих пациентов была примерно одинакова.
5. Применение тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ способствовало значимому уменьшению его клинических проявлений, в особенности у курящих пациентов. Существенное уменьшение жалоб курящих пациентов наблюдалось уже через 1 месяц комплексной терапии ГЭРБ, включающей тримебутин, а продолжающаяся положительная динамика, наблюдающаяся после шести месяцев комплексной терапии, свидетельствовала об ее большей эффективности при длительном применении.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Уменьшение интенсивности и отказ от курения окажет положительное влияние как на клинические, так и на эндоскопические проявления ГЭРБ, в том числе уменьшать риск развития таких осложнений, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода.
2. Применение тестовой панели «Гастопанель» у курящих пациентов, страдающих ГЭРБ может быть рекомендовано для выявления риска развития тяжелых форм эрозивного эзофагита, и возможных осложнений ГЭРБ.
3. Учитывая выраженные функциональные нарушения верхних отделов ЖКТ у курящих пациентов, целесообразно использование «нормокинетика» тримебутина в комплексной терапии ГЭРБ в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 1 месяца, с дальнейшим применением в дозе 100 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖПР – желудочно-пищеводный рефлюкс

ИК – индекс курильщика

КЖ – качество жизни

НПС – нижний пищеводный сфинктер

НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь

РЭ – рефлюкс эзофагит

ЭРБ – эрозивная рефлюксная болезнь

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Пиджимян, В.П. Оценка статуса курения у пациентов с ГЭРБ / В.П. Пиджимян А.Е. Ахмедова // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2014: Тезисы LXXV научно-практической конференции / под ред. Н.А. Гавришевой. – СПб.: Издательство СПбГМУ, 2014. – 142 с.
2. Дудина, О.В. Структура госпитализации больных с ГЭРБ / О.В. Дудина, В.Н. Яблонская, В.П. Пиджимян// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – №2. – С.45-46.
3. Pidzhimyan, V. Clinical manifestation of GERD in smoking patients /V. Pidzhimyan, O. Dudina, V. Yablonskaya, N. Shapороva// Eur Respir J. – 2015. № 46 (59). – PA 1250
4. Пиджимян, В.П. Курящий пациент, страдающий гастрорэзофагеальной рефлюксной болезнью: особенности клинической картины, статуса курения и мотивации к отказу от него. /В.П. Пиджимян, О.В. Дудина, Н.Л. Шапорова, В.Н. Яблонская, С.Р. Саркисян, А.Е. Ахмедова, Е.О. Овчинникова// Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 4. (52) – С. 122–125.
5. Шапорова Н.Л. Применение тримебутина в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у курящих пациентов. /Н.Л. Шапорова, В.П. Пиджимян, О.В. Дудина, В.Н. Яблонская, С.Р. Саркисян// Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1. (53) – С. 67–71.
6. Пиджимян В.П. Влияние курения на качество жизни пациентов, страдающих гастрорэзофагеальной рефлюксной болезнью, оценка изменения качества жизни пациентов при использовании тримебутина в комплексной терапии. /В.П. Пиджимян, Н.Л. Шапорова, В.Н. Яблонская// Профилактическая и клиническая медицина. – 2016. – № 2 (59) – С 80–85.