

На правах рукописи



ЛАПТЕВА

Ирина Владимировна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЛИЦ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И
ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Омск – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель –

доктор медицинских наук, доцент

Ливзан Мария Анатольевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Осипенко Марина Федоровна**, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Доктор медицинских наук, **Бордин Дмитрий Станиславович**, Московский Клинический Научный Центр (МКНЦ), ЦНИИ гастроэнтерологии, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта

Ведущая организация – ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится 9 июня 2016 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.065.04 при Омском государственном медицинском университете по адресу 644099, Омск, ул. Ленина, 12; тел. (3812) 23-32-89. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Омского государственного медицинского университета и на сайте <http://omsk-osma.ru>.

Автореферат разослан _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Корпачева

Корпачева
Ольга Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В России и в мире последние годы отмечается рост заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) (Vakil N., 2006, Guy Voeckxstaens, 2015, Осипенко М.Ф., 2014), увеличивается частота тяжелых эрозивных рефлюкс-эзофагитов, пищевода Барретта и ассоциированной с ним аденокарциномы пищевода (Drahos J., 2014, Осипенко М.Ф., 2007).

Высокая распространенность ГЭРБ среди лиц с ожирением отчасти может быть объяснена механическими причинами (Бордин Д.С., 2013). Известно, что ожирение способствует повышению внутрижелудочного давления с более высоким риском формирования грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (Voeckxstaens G., 2014, Звенигородская Л.А., 2009), а также увеличению частоты и продолжительности спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера как основного патогенетического фактора ГЭРБ, даже при отсутствии диафрагмальных грыж (Bray G., 2007, Рощина Т.В., 2000).

В связи с этим представляется актуальным изучение других факторов, участвующих в формировании ГЭРБ и ее прогрессировании у лиц с ожирением и избыточной массой тела. Продуцируемые висцеральной жировой тканью биологически активные вещества (адипокины) оказывают влияние на пищевое поведение (Звенигородская Л.А., 2009). Так, лептин действует на центры голода и насыщения в гипоталамусе, участвует в мозговой регуляции энергетического гомеостаза и контролирует массу тела путем снижения синтеза и высвобождения нейропептида Y (Ивашкин В.Т., 2011), прямым образом воздействует на вкусовые рецепторы. Участие лептина в формировании эрозивных форм ГЭРБ, пищевода Барретта может быть связано с его провоспалительной активностью, повышением пролиферативного потенциала пищеводного эпителия за счет индукции эпидермального фактора роста, а также антиапоптотическим действием (Finucane M.M., 2014, Rubenstein J.H., 2013).

Выяснение механизмов реализации факторов риска возникновения и прогрессирования ГЭРБ и, прежде всего, ожирения позволит индивидуализировать подходы к терапии и улучшить ее результаты.

Степень разработанности проблемы. Оценка влияния на формирование и течение ГЭРБ основного фактора риска – ожирения и избыточной массы тела необходима для разработки подходов индивидуализированной терапии. Полученные в ходе исследований данные противоречивы: согласно отечественным данным (Звенигородская Л.А., 2009) пациенты с ожирением и избыточной массой тела демонстрируют стертую клиническую симптоматику с превалированием незрозивной формы заболевания. Эпидемиологическими исследованиями (Korrtman J.S., 2007, Кушнир И.Э., 2013) установлено более тяжелое течение ГЭРБ у лиц с ожирением и избыточной массой тела. Противоречивость свидетельствует, с одной стороны, об актуальности изучения течения ГЭРБ в ассоциации с избыточной массой тела и ожирением, а с другой стороны, о необходимости накопления данных с их системным анализом.

Цель исследования – изучить течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с избыточной массой тела и ожирением для повышения эффективности их курации.

Задачи исследования:

1. В открытом когортном исследовании методом поперечного среза выявить особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

2. Изучить эндоскопические признаки рефлюкс-эзофагита и показатели [суточной рН-метрии](#) у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

3. Оценить содержание лептина и его растворимых рецепторов в сыворотке крови у лиц, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с избыточной массой тела и ожирением, во взаимосвязи с проявлениями заболевания.

4. В открытом когортном проспективном исследовании на основании анализа течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с избыточной массой тела и ожирением разработать подходы к курации пациентов с данной патологией.

Научная новизна исследования. В работе на основании проведения комплексной оценки клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с избыточной массой тела и ожирением установлена большая частота жалоб на отрыжку «горьким» и боль билиарного характера при сходной частоте и выраженности классических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога, отрыжка кислым).

Выявлено, что стандартная терапия ингибиторами протонной помпы пациентов, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с избыточной массой тела и ожирением, не в полной мере купирует проявления заболевания и сопровождается менее значимым приростом показателей качества жизни по шкалам опросника SF 36 в сравнении с лицами без ожирения.

У лиц с избыточной массой тела и ожирением формирование эрозивной формы заболевания сопровождается наиболее тяжелыми эндоскопическими признаками. Выявлено, что частота и продолжительность патологических рефлюксов также максимальна в этой когорте пациентов.

Описан феномен лептинорезистентности у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с избыточной массой тела и ожирением, установлена ассоциация содержания лептина с продолжительностью патологических гастроэзофагеальных рефлюксов более значимая, чем индекс массы тела пациентов.

Получены новые данные о механизмах влияния избыточной массы тела и ожирения на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Показана высокая эффективность комбинированной терапии с включением урсодезоксихолевой кислоты в этой когорте пациентов.

Теоретическая и практическая значимость. Получены новые данные об особенностях течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с избыточной массой тела и ожирением, позволяющие индивидуализировать терапию и добиться лучшего купирования симптомов и повышения качества жизни больных путем назначением урсодезоксихолевой кислоты в комбинации с ингибиторами протонной помпы.

По материалам исследования разработаны методические рекомендации для врачей терапевтов, врачей общей врачебной практики, гастроэнтерологов по тактике курации пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с избыточной массой тела и ожирением.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования используются в работе ФКУЗ «МСЧ МВД России по Омской области», ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр ФМБА России», в бюджетных учреждениях Министерства здравоохранения Омской области.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование представляет собой прикладное научное исследование, в котором на основании изучения клинических симптомов, эндоскопических признаков рефлюкс-эзофажита, метаболизма лептина и оценки эффективности стандартной терапии пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с избыточной массой тела и ожирением, решена проблема повышения эффективности лечения путем его индивидуализации.

Объект исследования: 131 больной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Предмет исследования: клинические, эндоскопические, лабораторные признаки, характеризующие течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Гипотеза исследования: у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с избыточной массой тела и ожирением, формирование лептинорезистентности утяжеляет течение заболевания с недостаточно полным ответом на стандартно проводимую терапию.

Исследование проводилось на базе БУЗООО «Городская поликлиника № 11», проведение оценки уровня лептина и его растворимых рецепторов в сыворотке крови – на базе ЦНИЛ ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России, проведение [суточной рН-метрии](#) – на базе БУЗОО «КМСЧ № 9». Статистические методы включали в себя процедуры описательной статистики, аналитической статистики: параметрической и непараметрической статистики, корреляционный анализ, анализ таблиц сопряженности (точный критерий Фишера, информационная статистика Кульбака). Статистическая обработка материалов

осуществлялась с использованием программных пакетов анализа Microsoft Excel, Statistica-6.

Положения, выносимые на защиту:

1. Формирование лептинорезистентности у лиц, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела, ассоциировано с высокой частотой встречаемости жалоб на отрыжку «горьким» и боль билиарного характера, увеличением продолжительности патологических рефлюксов по данным суточной рН-метрии, в сравнении с пациентами, имеющими нормальную массу тела.

2. У пациентов, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с избыточной массой тела и ожирением, добавление к стандартной терапии ингибиторами протонной помпы препаратов урсодезоксихолевой кислоты повышает её эффективность и улучшает купирование симптомов заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и положений, выносимых на защиту, основывается на достаточном объеме исследовательской выборки, адекватном поставленной цели и задачам исследования дизайне, количестве проработанных литературных источников, позволяющих сформулировать рабочую гипотезу исследования, использовании современных лабораторных методов исследования, методов статистической обработки полученных данных с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0, Microsoft Excel 2007.

Основные положения работы доложены на обществе гастроэнтерологов (Омский филиал РГА, 2014, 2015), на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии» (Омск, 2014), на 21-ой Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2015), на Европейской гастроэнтерологической неделе (Барселона, 2015), седьмой Российско – Китайской конференции по медицине и фармакологии (Харбин, 2015).

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. При выполнении настоящей работы автором проведен тщательный

анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертации, сформулирована цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Автор лично проводила осмотр, сбор анамнеза, курацию пациентов, направление на общеклиническое обследование, создала электронную базу данных, выполнила статистическую обработку данных. Автор подготовила к публикации тезисы, статьи, методические рекомендации по теме диссертации.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В исследование включены пациенты, страдающие гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (131 пациент: мужчин – 31, женщин – 100), в возрасте от 18 до 70 лет. Средний возраст $52 \pm 1,19$ года. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте 18 – 70 лет;
- наличие ГЭРБ (диагноз ставился на основании пищеводных симптомов заболевания согласно Монреальскому соглашению 2006 г);
- для женщин детородного возраста адекватная контрацепция;
- наличие информированного согласия.

Критерии исключения:

- наличие злокачественных новообразований пищевода или желудка;
- осложненное течение ГЭРБ;
- беременность и кормление грудью;
- почечная недостаточность;
- терминальная стадия любого заболевания;
- прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, цитостатиков;
- пациенты, которые по любой причине самостоятельно не могут принимать решение об участии в исследовании или не могут соблюдать требования протокола;

- низкая комплаентность пациента (прием менее 80% рекомендованных лекарственных препаратов);
- неподписанное информированное согласие;
- прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) в течение 14 дней до включения в исследование.

Диагноз ГЭРБ устанавливался в соответствии с Монреальскими критериями диагностики и лечения заболевания (2006 г.), а также Московским соглашением (2010 г.) и рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (2014 г.).

Для оценки наличия и выраженности клинических симптомов заболевания все пациенты заполняли опросник для больных кислотозависимыми заболеваниями.

Поскольку грыжа пищеводного отверстия диафрагмы является фактором риска по возникновению и поддержанию симптомов ГЭРБ, данным пациентам было проведено обследование, включающее рентгенологическое исследование пищевода и желудка с контрастированием барием и применением специальных нагрузочных проб для выявления грыжи.

Для оценки уровня качества жизни (КЖ) пациентов использовался опросник SF 36 (Ware J.E., 1993) – интегральная характеристика психического, физического, эмоционального и социального состояния функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. Она включает 36 вопросов, которые позволяют оценить физическую активность, боль, жизненную и социальную активность пациента, его психическое здоровье, общее физическое и психическое состояние с учетом различных ролевых функций, степень ограничений, связанных с физическим и эмоциональным состоянием, а также психическим здоровьем.

Все больные подвергались клиническому осмотру с последующим проведением лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и суточной (24-часовой) рН-метрии.



Рисунок 1 – Дизайн открытого когортного сравнительного проспективного исследования по выявлению особенностей течения ГЭРБ у лиц в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

Статистические методы. Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA-6, возможностей программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро-Уилки, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью F-критерия Фишера (Петри А., 2003).

Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm SE$, где M – среднее выборочное, SE – стандартная ошибка среднего (Голева О.П., 2001, Лапач С.Н., 2000). При распределении значений в ряду, отличном от нормального, указывалась также медиана (P50), 25-перцентиль (P25) и 75-перцентиль (P75) (Гланц С., 2008). Выражение вида 25,0 (15,0-30,0) следует понимать: медиана (P50) и интерквартильный размах (P25-P75).

В исследовании применялись методы анализа таблиц сопряженности, корреляционный анализ по Спирмену. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения информационной статистики Кульбака (2I – статистика) (для оценки связи изучаемых факторов и результативных признаков), которая рассматривается как непараметрический дисперсионный анализ (Закс Л., 1976).

Полученное фактическое значение 2I сравнивали с табличным значением χ^2 – квадрат при соответствующем числе степеней свободы.

Рассчитанные коэффициенты корреляции оценивались следующим образом. Если r_s находился в пределах от 0 до + 0,3 или – 0,3, то такую связь расценивали как слабую. Связь от + 0,3 до + 0,7 или от – 0,31 до – 0,7 считалась средне выраженной.

Коэффициент корреляции от + 0,71 до + 1,0 или от – 0,71 до – 1,0 свидетельствовал о наличии сильной прямой, либо сильной обратной (отрицательной) связи между сопоставляемыми признаками. Для определения силы корреляционных связей между несколькими зависимыми переменными использовался метод парциальных корреляций (Зайцев В.М., 2003, Петри А., 2003).

Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы. Для сравнения количественных данных двух независимых групп использован U-критерий Манна-Уитни.

Для оценки различий в долях двух выборок использован метод вычисления значимости различий долей (метод углового преобразования Фишера).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Особенности клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

Для выяснения особенностей клинической картины ГЭРБ у лиц с избыточной массой тела и ожирением была проанализирована частота и выраженность симптомов в группах сравнения: лиц основной группы чаще беспокоила регургитация «горьким» содержимым ($2I=8,03$; $p<0,001$). Среди других клинических симптомов, не относящихся к проявлениям ГЭРБ, но стандартно опрашиваемых у пациентов, страдающих заболеваниями органов пищеварения, было установлено, что пациенты основной группы с избыточной массой тела и ожирением чаще ($2I=17,17$; $p<0,05$) предъявляли жалобы на боль билиарного характера (Drossman D.A., 2006).

Наличие дискомфорта и боли билиарного типа ассоциировано с более высокой распространенностью патологии желчевыводящих путей у пациентов основной группы (желчно-каменная болезнь $17,3\pm 3,7\%$, постхолецистэктомический синдром $14,4\pm 3,4\%$, дисфункции сфинктера Одди билиарного типа $34,6\pm 4,6\%$) в сравнении с лицами с нормальной массой тела ($11,1\pm 6,0\%$; $11,1\pm 6,0\%$, $25,9\pm 8,4\%$) соответственно.

При объективном осмотре у пациентов основной группы с избытком массы тела и ожирением отмечалось статистически значимое изменение показателя индекс массы тела (ИМТ), медиана значения в основной группе составила $32,8$ ($29,0-35,4$), в группе сравнения с нормальной массой тела медиана значения ИМТ составила $23,2$ ($22,2-24,0$) ($U= 0,0$; $Z=-7,1$; $p=0,000$). Также статистически значимые изменения были выявлены при измерении окружности талии у

пациентов основной группы, медиана значения составила 105,0 (100,0-112,0), у пациентов группы сравнения 80,0 (75,0-82,0) ($U=70,50; Z=-7,59; p=0,000$).

При пальпации выявлено увеличение размеров печени у 54 ($51,4 \pm 4,9\%$) пациентов основной группы и у 2 ($10,0 \pm 6,7\%$) пациентов группы сравнения ($\phi=6,438; p<0,001$). Симптомы патологии желчного пузыря (Керра, Мерфи) на момент включения в исследование были положительными у 18 ($17,1 \pm 3,7\%$) пациентов основной группы и у 2 ($10,0 \pm 6,7\%$) пациентов группы сравнения, статистически значимых различий не обнаружено.

Таким образом, при анализе клинической картины и результатов рутинных лабораторных тестов было установлено, что на фоне ожирения и избыточной массы тела достоверно чаще, чем среди лиц с нормальной массой тела, встречаются симптом регургитации «горьким» и патология билиарного тракта. Частота и выраженность типичных проявлений ГЭРБ (изжога, регургитация кислым) значимо не различались между группами.

Характеристика эндоскопических признаков рефлюкс-эзофагита

При анализе показателей эндоскопических проявлений ГЭРБ у пациентов групп сравнения установлено, что неэрозивная форма ГЭРБ чаще и статистически значимо наблюдалась у пациентов основной группы ($\phi=2,28; p<0,05$), в то же время при формировании эрозивного рефлюкс-эзофагита наиболее тяжелая стадия (С) была выявлена только у пациентов основной группы.

По данным эндоскопического исследования также было установлено, что у 14 пациентов имеются эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Рентгенологическое исследование выявило у 1 пациента грыжу пищеводного отдела диафрагмы малых размеров, поэтому ни один из пациентов, включенных в исследование, не имел показаний к хирургическому лечению, и все пациенты продолжили наблюдение.

Результаты суточного рН-мониторирования у пациентов гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

У всех пациентов, включенных в исследование, был диагностирован патологический рефлюкс со средним значением рН в пищеводе в течение суток в основной группе 5,80 (4,50-6,60) и группе сравнения 5,60 (4,90-6,40). Было установлено, что среди показателей лиц, включенных в основную группу, выявлялись достоверно более высокие значения рН кардиального отдела и тела желудка, что может указывать на высокую частоту дуодено-гастральных рефлюксов и соответственно являться причиной рефрактерности к проводимой монотерапии ингибиторами протонной помпы у данной категории пациентов.

Процент времени, в течение которого $\text{pH} < 4$ – показатель, не зависящий от того, были ли эпизоды редкими, но продолжительными или, наоборот, короткими, но частыми. По времени рефлюкс с более низкими значениями рН ($\text{pH} < 4,0$) в указанных отделах был продолжительнее у пациентов, включенных в группу сравнения. Вместе с тем важно отметить, что процент времени в течение суток патологических рефлюксов (диапазон рН 3-6) был статистически достоверно выше среди пациентов основной группы, что свидетельствует о более тяжелом течении ГЭРБ у лиц с ожирением и избыточной массой тела.

Оценка содержания лептина и его растворимых рецепторов в сыворотке крови у обследованных пациентов

Оценка уровня лептина и его растворимых рецепторов у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, а также у лиц с нормальной массой тела проводилась в открытом когортном исследовании методом поперечного среза.

Анализ полученных данных продемонстрировал более высокий уровень лептина в сыворотке крови в группе пациентов с избыточной массой тела и ожирением ($U=67,0$; $Z=4,35$; $p=0,000$), что согласуется с известными данными литературы об увеличении гормональной продукции адипоцитами при увеличении массы висцеральной жировой ткани.

С учетом полученных результатов был проведен корреляционный анализ содержания лептина и его растворимых рецепторов в исследуемых группах. Были обнаружены достоверно значимые отрицательные связи умеренной силы в группе пациентов с ожирением и избыточной массой тела ($r_s = -0,452$; $p = 0,0004$), тогда как в группе с нормальной массой тела подобных взаимосвязей не обнаружено (рисунок 2).

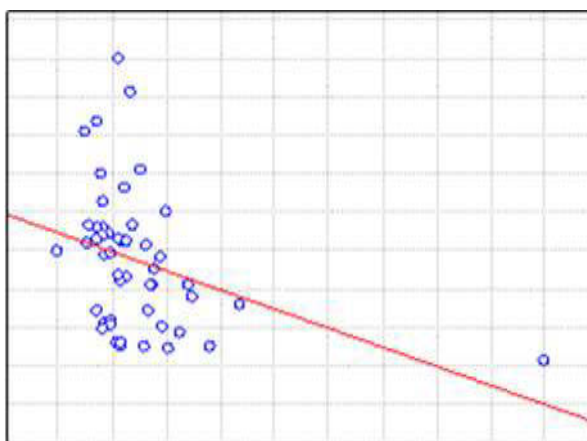


Рисунок 2 – Взаимосвязь уровня лептина и его растворимых рецепторов у пациентов с ГЭРБ с избыточной массой тела и ожирением

В основе инсулинорезистентности – снижение реакции инсулиночувствительных тканей на физиологические концентрации инсулина, нарушение как рецепторных, так и пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала. Это ключевой фактор патогенеза не только сахарного диабета, но и ряда других ассоциированных заболеваний, в том числе неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых заболеваний.

Данные результаты исследования позволяют сделать предположение, что у лиц с абдоминальным типом ожирения в механизме формирования лептинорезистентности недостаток растворимых рецепторов к лептину преобладает над его избыточной продукцией адипоцитами.

Были выявлены положительные статистически значимые корреляционные связи уровня лептина с показателями кислотности в кардиальном отделе и теле желудка: разбросом, индексом агрессивности и максимальным значением рН

($r_s=0,543$; $p=0,006$; $r_s=0,432$; $p=0,035$ и $r_s=0,431$; $p=0,035$ соответственно), а также отрицательная корреляционная связь со временем контакта рН менее 4,0 ($r_s=-0,450$; $p=0,027$). Уровень рецепторов к лептину имеет положительную корреляционную связь с индексом соотношения рН в кардиальном отделе и теле желудка ($r_s=0,471$; $p=0,041$) и отрицательную – с числом гастроэзофагеальных рефлюксов, длительностью более 5 мин в пищеводе, и индексом DeMeester по данному показателю ($r_s=-0,454$; $p=0,044$; $r_s=-0,454$; $p=0,044$ соответственно). Помимо этого, уровень лептина демонстрировал положительную статистически значимую корреляционную связь с показателем времени с рН > 8 в пищеводе ($r_s=0,501$; $p=0,012$), что позволяет косвенно судить о влиянии содержания уровня лептина на состояние гепатобилиарной системы, формирование дуодено-гастральных рефлюксов с присутствием в составе рефлюксата компонентов дуоденального содержимого и, прежде всего, желчи.

Для исключения влияния на силу и значимость корреляционных связей показателя ИМТ был проведен расчет коэффициентов парциальной корреляции между зависимыми переменными, по результатам которого сила корреляции ИМТ с вышеперечисленными показателями суточной (24-часовой) рН-метрии оценивалась как слабая или вовсе отсутствовала ($r_s=0,250$; $r_s=0,140$; $r_s=-0,010$; $r_s=-0,250$; $r_s=-0,110$; $r_s=-0,030$ и $r_s=-0,030$ соответственно), тогда как сила корреляции лептина и его рецепторов оставалась на прежнем уровне. Данные подсчеты демонстрируют независимое от массы тела влияние лептина и его растворимых рецепторов на течение ГЭРБ у исследуемой когорты пациентов.

Таким образом, формирование лептинорезистентности может являться одним из основных факторов патогенеза ГЭРБ у лиц с избыточной массой тела и ожирением.

Динамика клинических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при лечении ингибиторами протонной помпы

Для изучения динамики наличия и выраженности клинических симптомов заболевания при лечении ИПП, пациенты заполняли опросник для больных

кислотозависимыми заболеваниями при первом и контрольном посещениях (28 день лечения).

Всем пациентам при включении в исследование и подписании информированного согласия выдавалась памятка с рекомендациями по модификации характера питания и образа жизни, учета приема лекарственных средств, а также при каждом визите разъяснялась необходимость соблюдения рекомендаций.

На этапе включения в исследование все пациенты 131 ($100 \pm 0,75$) предъявляли жалобы на изжогу, 128 ($97,7 \pm 1,3\%$) – отрыжку кислым содержимым, 77 ($58,7 \pm 4,3$) – отрыжку «горьким» содержимым, 19 ($14,5 \pm 3,1\%$) – загрудинную боль, 129 ($98,5 \pm 1,1\%$) – эпигастральную боль, а также 81 ($61,8 \pm 4,2$) человек отмечали боль в правом подреберье.

При включении в исследование всем пациентам был назначен препарат Пантопразол (Нольпаза – производитель ООО «КРКА ФАРМА») 40 мг 2 раза в сутки за 30 мин. до приема пищи.

При оценке результатов опроса пациентов, выполненного в динамике, было установлено, что под влиянием терапии ИПП у больных подвергается редукции не только частота, но и выраженность симптомов, характерных для ГЭРБ. Наиболее быстро и полно купировались «классические» симптомы заболевания: изжога и отрыжка кислым содержимым.

Персистенция клинических симптомов, выявленная к 28 дню терапии, отмечалась у 82 ($62,6 \pm 4,2$) пациентов, что согласуется с литературными данным об отсутствии полного ответа на стандартную терапию ИПП (Fass R., 2005, El-Serag H., 2010)

Таким образом, пациенты основной группы, получавшие сходную с группой сравнения терапию, продемонстрировали меньшую эффективность ИПП как в отношении «классических» симптомов заболевания (изжога), так и в отношении симптомов, связанных с патологией билиарного тракта (боль в правом подреберье, отрыжка горьким) (рисунок 3, рисунок 4).

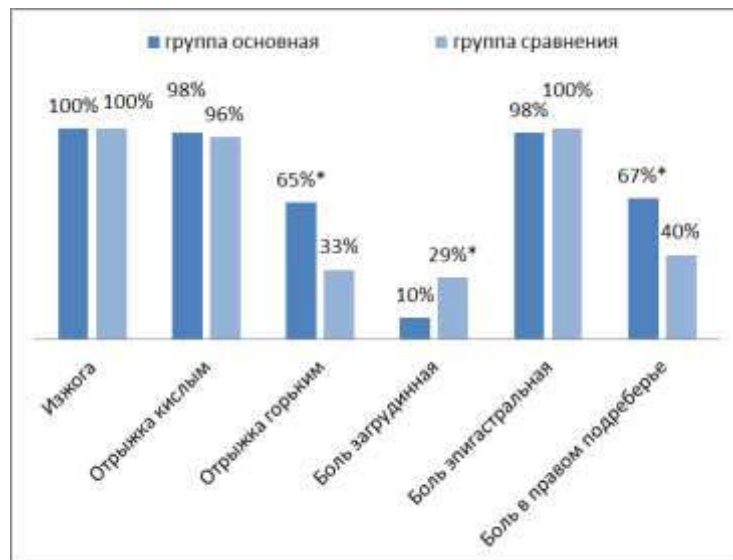


Рисунок 3 – Частота клинических симптомов ГЭРБ у пациентов групп сравнения до лечения П р и м е ч а н и е - * - указаны статистически значимые различия, $p < 0,001$; метод углового преобразования Фишера

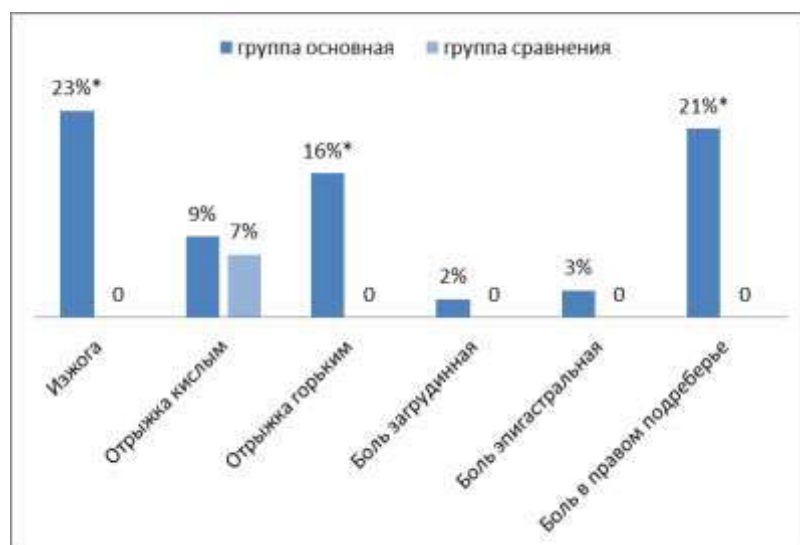


Рисунок 4 – Частота клинических симптомов ГЭРБ у пациентов групп сравнения после лечения П р и м е ч а н и е - * - указаны статистически значимые различия, $p < 0,001$; метод углового преобразования Фишера

Таким образом, анализ динамики клинических симптомов ГЭРБ под влиянием ИПП свидетельствует, что неполный ответ на стандартную кислотосупрессивную терапию отмечается только среди больных ГЭРБ в сочетании с ожирением и избыточной массой тела.

Динамика показателей качества жизни пациентов, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, под влиянием терапии ингибиторами протонной помпы

Анализ показателей качества жизни больных ГЭРБ до лечения и на фоне проводимой терапии ИПП продемонстрировал не только уменьшение частоты и выраженности клинических симптомов основного заболевания, но и прирост качества жизни по всем шкалам как физического, так и ментального здоровья, при этом различия в значениях показателей носили статистически достоверный характер, за исключением параметра PF (таблица 1). При включении в исследование показатели качества жизни в группах сравнения статистически значимо отличались лишь по одному параметру – GH (общее состояние здоровья), который составил 35,00 (28,50-43,50) в основной группе и 43,50 (37,00-52,00) в группе сравнения ($U=148,0; Z=-2,14; p=0,032$). Безусловно, учитывая, что частота и выраженность собственно симптомов ГЭРБ статистически достоверно не отличалась в зависимости от наличия избытка массы тела и/или ожирения, выявленное различие отражает лишь более частую встречаемость сопутствующей патологии.

У пациентов основной группы в динамике значимого прироста показателей качества жизни, характерного в целом для исследовательской когорты, не выявлено. Наиболее выраженный прирост был зафиксирован по шкалам BP, VT и GH (рисунок 5).

Показатель GH (общее состояние здоровья), отражающий самооценку пациентом состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения, был статистически достоверно меньшим среди лиц основной группы 37(31-45) по отношению к пациентам группы сравнения 47(42-52) ($U=141,50; Z=-2,27; p=0,023$).

Помимо этого, при анкетировании во второй контрольной точке также было выявлено статистически значимо меньшее значение показателей BP (интенсивность боли) среди лиц основной группы 74(62-84) по отношению к группе сравнения 84(80-90) ($U=171,0; Z=-1,70; p=0,050$) и VT (жизненная

активность) среди лиц основной группы 67,5(60-80) по отношению к группе сравнения 77,5(75-85) ($U=159,0$; $Z=-1,94$; $p=0,050$). Показатели этих шкал отражают степень, в которой боль, утомляемость пациента, снижение его жизненной активности ограничивают выполнение таких физических нагрузок, как ходьба, подъем тяжестей. Согласно проведенным исследованиям, сохранение симптомов ГЭРБ сопровождается уменьшением физических нагрузок со стороны пациента, поскольку определенный вид физической активности (работа в наклон, подъем тяжестей) ассоциирован с высокой вероятностью рецидива клинических симптомов и является триггерным фактором по обострению заболевания (Revicki D. A., 1998, Wiklund I., 2004).

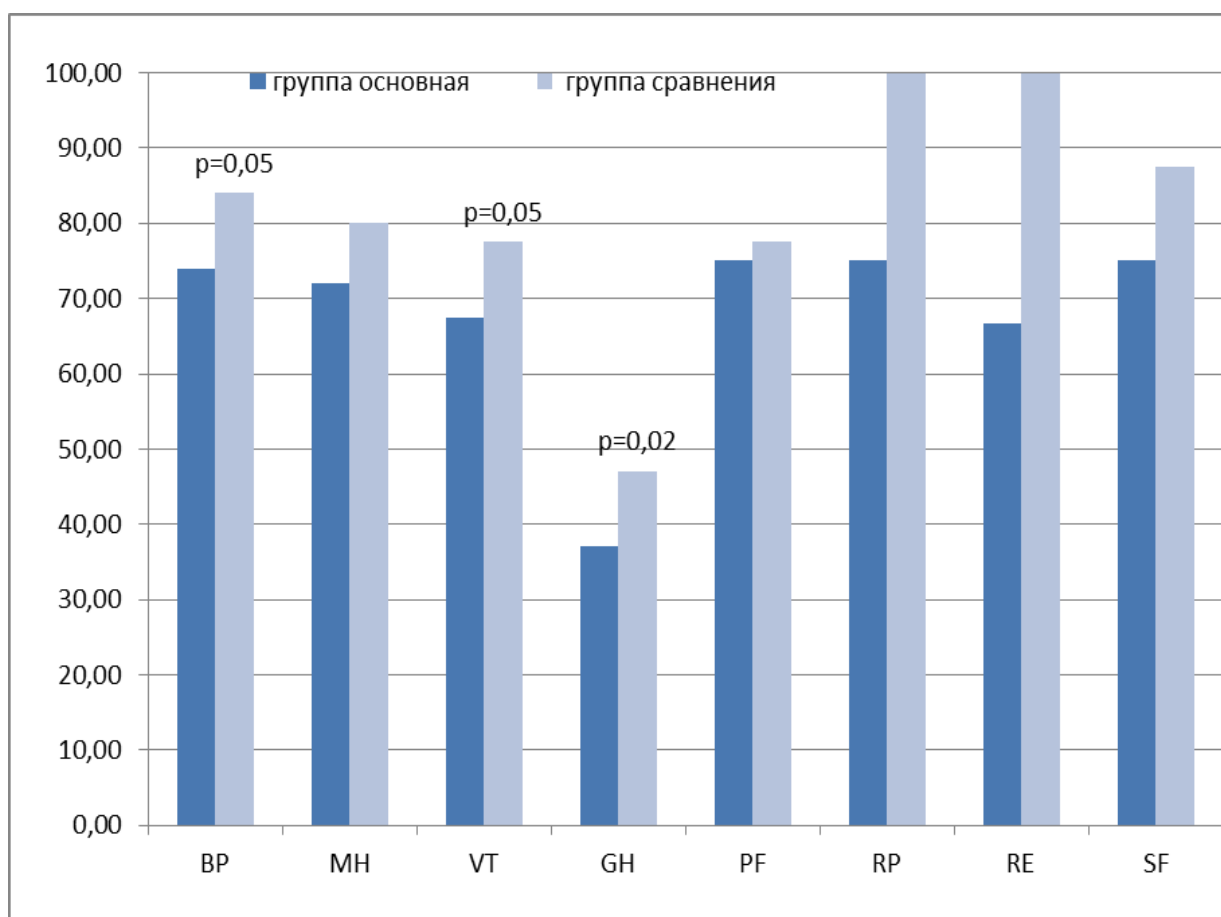


Рисунок 5 – Динамика показателей по шкалам опросника качества жизни пациентов гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью основной группы и группы сравнения при повторном посещении

Т а б л и ц а 1 – Показатели по шкалам опросника SF-36 пациентов гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Шкалы	1 посещение, n=62			2 посещение, n=62			Стат. значимость различий		
	P 50	P 25	P 75	P 50	P 25	P 75	U	Z	p
BP	41,50	41,00	61,00	74,00	62,00	90,00	121,0	5,69	0,001
MH	66,00	56,00	80,00	74,00	64,00	84,00	562,0	2,27	0,023
VT	55,00	45,00	70,00	70,00	60,00	80,00	397,5	3,81	0,001
GH	35,00	30,00	45,00	40,00	35,00	47,00	590,5	2,05	0,040
PF	67,50	50,00	85,00	75,00	50,00	85,00	519,5	1,35	0,178
RP	50,00	0,00	100,00	75,00	25,00	100,00	312,0	2,14	0,032
RE	66,67	0,00	100,00	100,00	33,33	100,00	305,5	2,02	0,043
SF	62,50	50,00	87,50	75,00	62,50	100,00	355,5	2,88	0,003

Оптимизация терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с избыточной массой тела и ожирением

Для изучения эффективности и безопасности применения препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в комплексной терапии ГЭРБ у лиц с избыточной массой тела и ожирением была дополнительно набрана группа пациентов. Критерии включения/исключения соответствовали критериям основного исследования, дополнительный критерий включения – избыточная масса тела и/или ожирение.

Исследовательскую когорту составляли 20 пациентов, среди которых 7 (35±10,6) мужчин и 13(65±10,6) женщин в возрасте от 19 до 69 лет (средний возраст 54,9 лет). Пациенты, страдающие ГЭРБ в сочетании с избыточной массой тела и ожирением, были рандомизированы (простая рандомизация методом «конвертов») на 2 группы: 1 – пациенты, которые, помимо ИПП Пантопразол (Нольпаза, производитель ООО «КРКА ФАРМА»), 40 мг 2 раза в день за 30 минут до приема пищи, принимали препарат УДХК (Урсосан, производитель «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.») 13 мг/кг веса пациента; 2 – пациенты, которые принимали только ИПП Нольпаза (пантопразол) 40 мг 2 раза в день за 30 минут до приема пищи.

Применение препарата урсодезоксихолевой кислоты позволило повысить эффективность терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Так, по нашим данным, на 28 день комбинированной терапии (ингибиторы протонной помпы + урсодезоксихолевая кислота) удалось более полно купировать симптомы: изжогу ($\varphi=2,07$; $p<0,05$); отрыжку горьким ($\varphi=3,51$; $p<0,001$), а также уменьшить частоту и выраженность дополнительно анализируемого симптома, боль в правом подреберье, при этом данные были статистически значимы.

ВЫВОДЫ

1. Выраженность и частота встречаемости классических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога, регургитация кислым) не зависят от ассоциации с ожирением и избыточной массой тела. Пациентов с избыточной массой тела и ожирением, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, чаще беспокоит регургитация горьким содержимым в сравнении с лицами с нормальной массой тела.

2. Наиболее тяжелая стадия (С) рефлюкс-эзофита была выявлена только у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни чаще наблюдается у лиц с ожирением и избыточной массой тела в сравнении с больными гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и нормальной массой тела.

3. Показатели суточного мониторирования рН у лиц, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с ожирением и избыточной массой тела, в сравнении с пациентами, имеющими индекс массы тела в диапазоне нормы, свидетельствуют о более продолжительном рефлюксе в просвет пищевода в течение суток.

4. У лиц с избыточной массой тела и ожирением уровень лептина выше, а содержание его растворимых рецепторов ниже, чем у лиц с массой тела в пределах нормы. Выявлено независимое от массы тела влияние лептина и его растворимых рецепторов на частоту и продолжительность гастроэзофагеальных рефлюксов.

5. Неполный ответ на стандартную кислотосупрессивную терапию ингибиторами протонной помпы чаще отмечается среди больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с избыточной массой тела и ожирением, что сопровождается отсутствием должного прироста значений показателей качества жизни.

6. Добавление урсодезоксихолевой кислоты к ингибиторам протонной помпы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с избыточной массой тела и ожирением более эффективно купирует симптомы

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и в большей степени улучшает качество жизни больных. Персистенция симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с ожирением и избыточной массой тела на фоне лечения ингибиторами протонной помпы преодолевается индивидуализацией терапии с включением препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Анкетирование пациентов, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, опросниками качества жизни SF-36 и кислотозависимых заболеваний, является дополнительным инструментом оценки эффективности терапии.

2. Индивидуализация курации пациентов, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела (сочетание ингибитора протонной помпы и урсодезоксихолевой кислоты) позволяет преодолеть резистентность к кислотосупрессивной терапии и повысить эффективность лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Ливзан, М.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности течения у лиц с метаболическим синдромом/ М.А. Ливзан, И.В. Лаптева, Е.А. Лялюкова //Медицинский совет.– 2014.– № 13. – С.10-13.

2. Ливзан, М.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у лиц с ожирением и лептинорезистентность // М.А. Ливзан, И.В. Лаптева, Т.С. Кролевец// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.– 2015.– №115 (3). – С. 11-16.

3. Ливзан, М.А. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела / И.В. Лаптева, Т.С. Кролевец // Терапевтический архив. – 2016. – № 2. – С. 21-27.

4. Лаптева, И.В. Оптимизация терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у лиц с ожирением и избыточной массой тела / И.В.Лаптева, М.А. Ливзан // Современные проблемы науки и образования. – 2016.– №2.; URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24190> (дата обращения: 14.03.2016).

Материалы в прочих изданиях

1. Учебно – методическое пособие. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с избыточной массой тела и ожирением /М.А. Ливзан, И.В. Лаптева – Омск, 2015. – 44 с.
2. Ливзан, М.А., The phenomenon of leptinresistance in patients with gastroesophageal reflux disease and different types of obesity. // М.А. Ливзан, И.В. Лаптева, Т.С. Кролевец// Тезисы. UEG Week. – 2015. –Р. А 293.
3. Ливзан, М.А. Features of gastroesophageal reflux disease associated with obesity and overweight. // М.А. Ливзан, И.В. Лаптева, Т.С. Кролевец, В.В. Жеребилов// Тезисы. Седьмая Российско-Китайская конференция по медицине и фармакологии. – 2015. – Р.33.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЭРБ	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ИМТ	индекс массы тела
ИПП	ингибиторы протонной помпы
КЖ	качество жизни
УДХК	урсодезоксихолевая кислота
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ВР	интенсивность боли
GH	общее состояние здоровья
MH	психическое здоровье
PF	физическое функционирование
RE	ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
RP	ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием
SF	социальное функционирование
VT	жизненная активность

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/