

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ (ГЭРБ) У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Лаптева И. В., Ливзан М. А.

ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России», Омск, e-mail: laptevairina77@mail.ru

В открытом когортном проспективном сравнительном исследовании с включением 131 больного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью проведена оценка клинических симптомов заболевания и качества жизни пациентов в динамике под влиянием терапии ингибитором протонной помпы в зависимости от наличия ожирения и избыточной массы тела. Установлено, что пациенты, страдающие гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела, демонстрируют персистенцию симптомов в 82 (62,6±4,2) % случаев на фоне монотерапии ингибитором протонной помпы при отсутствии должного прироста показателей качества жизни. Предложен индивидуализированный подход к ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, в сочетании с ожирением и избыточной массой тела, основанный на учете особенностей течения заболевания, с включением препарата урсодезоксихолевой кислоты для повышения эффективности терапии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, урсодезоксихолевая кислота.

THERAPY OPTIMIZATION GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN OBESE AND OVERWEIGHT

Lapteva I. V., Livzan M. A.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia, e-mail:laptevairina77@mail.ru

In an open prospective cohort comparative study including 131 patients with gastroesophageal reflux disease, clinical symptoms and quality of life of patients in the dynamics under the influence of proton pump inhibitor therapy, depending on the presence of obesity and overweight were evaluated. It is established that patients suffering from gastroesophageal reflux disease associated with obesity and overweight, demonstrate persistence of symptoms 82 (62,6±4,2) % of cases monotherapy proton pump inhibitor in the absence of proper growth of quality of life. A personalized approach to the management of patients with gastroesophageal reflux disease, connected with obesity and overweight is offered, based on the particular features of the disease, with the inclusion of ursodeoxycholic acid to enhance drug efficacy.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, a drug ursodeoxycholic acid.

Основными целями лечения пациентов ГЭРБ являются максимально быстрое купирование клинических симптомов, эпителизация эрозий слизистой оболочки пищевода, предотвращение рецидивов и осложнений, а также повышение качества жизни пациента [7]. Вместе с тем в ряде исследований было продемонстрировано, что эффективность ИПП у пациентов с ожирением ниже, чем у лиц с нормальной массой тела. Так, согласно данным, полученным Трухмановым А. С. и соавт. (2008), длительность лечения прямо пропорционально зависит от веса пациента ($r=0,45$; $p=0,01$): если у лиц с нормальной массой тела купирование изжоги происходит на третий день от начала терапии, то у лиц с избыточной массой тела лишь к девятому дню [4].

Цель исследования: 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.

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.

Критерии включения:

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

Критерии исключения:

- наличие злокачественных новообразований пищевода или желудка;
- осложненное течение ГЭРБ;
- беременность и кормление грудью;
- терминальная стадия любого заболевания;
- прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, цитостатиков;
- низкая комплаентность пациента (прием менее 80 % рекомендованных лекарственных препаратов);
- прием ингибиторов ИПП в течение 14 дней до включения в исследование.

Всем, включенным в исследование, осуществлялся сбор жалоб, анамнеза с подробным расспросом об образе жизни, лекарственном анамнезе. Для оценки уровня качества жизни (КЖ) пациентов использовался неспецифический опросник SF 36 [10], валидизированный Российским Межнациональным Центром исследования качества жизни (г. Санкт-Петербург). Проводились обследования, включавшие общеклинические (антропометрия с подсчетом индекса массы тела (ИМТ), измерения объема талии (ОТ) и бедер (ОБ) и подсчетом отношения ОТ к ОБ, физикальный осмотр), лабораторные (общие анализы крови и мочи, определение глюкозы плазмы крови натощак, уровня общего белка, билирубина, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ, общего холестерина и его фракций) и инструментальные (эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС), суточная рН-метрия, УЗИ абдоминальное) методы [5]. Основную группу составили 104 ($77,8 \pm 4,0$ %) пациента с ГЭРБ, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела, группу сравнения 27 ($22,2 \pm 7,9$ %) больных с ГЭРБ и нормальной массой тела. Обработка результатов исследования и

графический анализ данных проводились на персональном компьютере при помощи программ Microsoft Excel, STATISTICA 6.1 (русифицированная версия) и на основании рекомендаций ведущих авторов в области статистической обработки данных [1, 2, 3]. В виду того, что распределение показателей в группах было отличным от нормального, данные представлены в виде медианы (межквартильный размах). Сравнение выборок проводили при помощи непараметрических критериев: Манна – Уитни и таблиц сопряженности (критерий χ^2). Взаимосвязи между показателями оценивались при помощи корреляционного анализа Спирмена (r_s). Сила связи между признаками при значениях коэффициентов корреляции от 0,0 до -0,25 и до +0,25 оценивалась как отсутствие или слабая; от 0,26 до 0,5 (от -0,26 до -0,5) – как умеренная; от 0,51 до 0,75 (от -0,5 до -0,75) – как средняя; более 0,75 (-0,75) – как сильная. На всех этапах статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при значениях p меньше 0,05.

Результаты и их обсуждение

На этапе включения в исследование все пациенты предъявляли жалобы на изжогу, 128 (97,7±1,3 %) – отрыжку кислым содержимым, 77 (58,7±4,3) – отрыжку горьким содержимым, 129 (98,5±1,1 %) – эпигастральную боль, а также 81 (61,8±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 на 28 день терапии, 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±4,2) пациентов, что согласуется с литературными данными об отсутствии полного ответа на стандартную терапию ИПП [8,9].

Для изучения динамики частоты и интенсивности симптомов заболевания ГЭРБ у лиц с избыточной массой тела и ожирением был проведен сравнительный анализ клинической картины в исследовательских группах.

Жалобы на изжогу, отрыжку горьким, боль в правом подреберье сохранялись только у пациентов основной группы, при этом выраженность симптомов не превышала 2 баллов (таблица 1).

Таблица 1

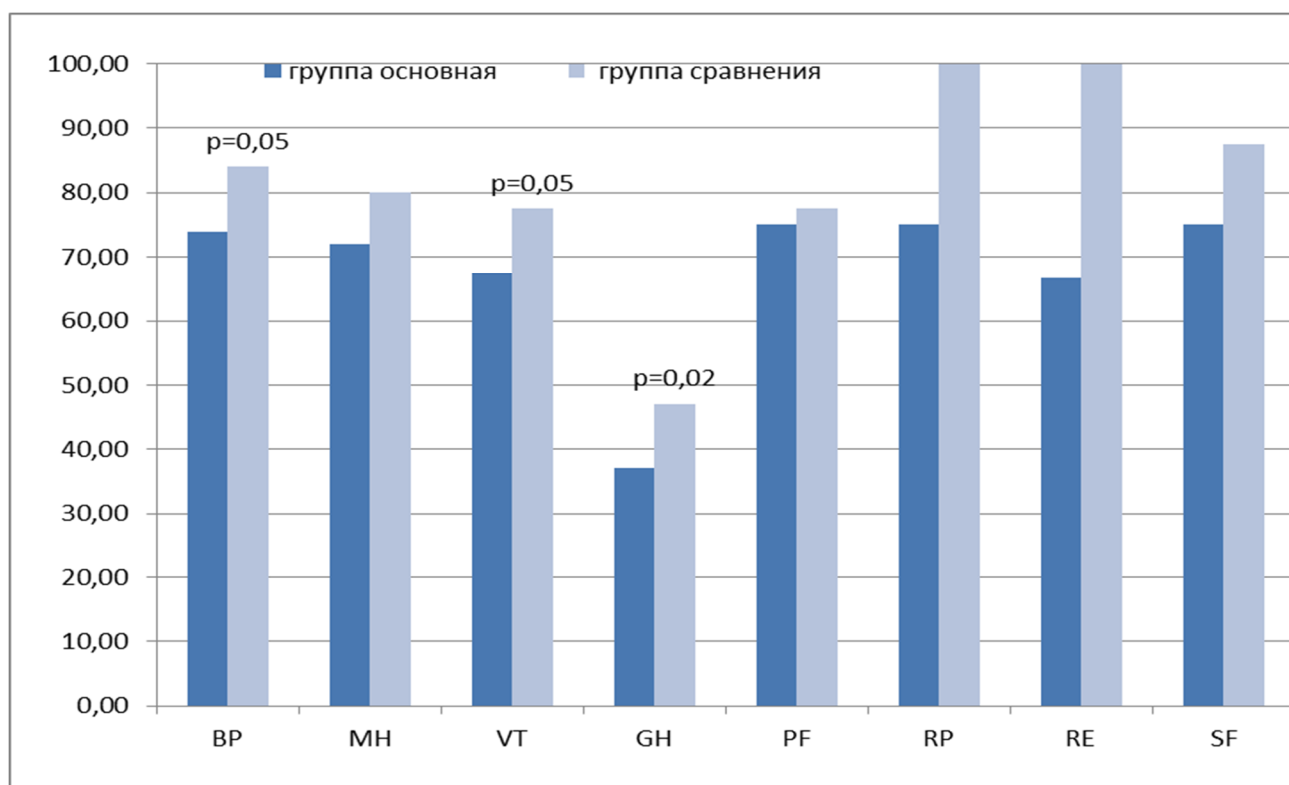
Сравнение частоты симптомов ГЭРБ у пациентов основной группы и группы сравнения, посещение контрольное, $P \pm m, \%$

| Симптомы | Группа основная, n=104 | Группа сравнения, n=27 | Статистическая значимость различий |
|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------------|
| Изжога | 23,0±4,1 | 0,0±0,33 | $\varphi=4,63$; $p < 0,001$ |
| Отрыжка кислым | 9,6±2,9 | 7,4±5,0 | $\varphi=0,342$; $p > 0,05$ |
| Отрыжка горьким | 16,3±3,6 | 0,0±0,33 | $\varphi=3,81$; $p < 0,001$ |
| Боль за грудиной | 2,8±1,6 | 0,0±0,33 | $\varphi=1,314$; $p > 0,05$ |
| Боль эпигастральная | 3,8±1,9 | 0,0±0,33 | $\varphi=1,612$; $p > 0,05$ |
| Боль в правом подреберье | 21,1±4,0 | 0,0±0,33 | $\varphi=4,40$; $p < 0,001$ |

Одним из наиболее важных инструментов для оценки эффективности и безопасности проводимой терапии признана оценка качества жизни – интегральная характеристика психического, физического, эмоционального и социального состояния функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии.

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 ВР (интенсивность боли), VT (жизненная активность) и GH (общее состояние здоровья) (рисунок).



Динамика показателей по шкалам опросника качества жизни пациентов гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью основной группы и группы сравнения при повторном посещении на 28-й день терапии

Примечания

BP (интенсивность боли), VT (жизненная активность) и GH(общее состояние здоровья).

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 ограничивает 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. Вместе с тем осознание пациентом необходимости ограничения

физической активности существенным образом влияет и на качество жизни наших пациентов.

Таким образом, изучение динамики клинических симптомов заболевания, а также показателей качества жизни под влиянием терапии ИПП позволило установить, что пациенты, страдающие ГЭРБ в сочетании с ожирением и избыточной массой тела, чаще, чем лица с нормальной массой тела, демонстрируют неполный ответ на стандартное лечение с персистенцией симптомов, а также более низкий прирост по параметрам качества жизни.

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 ($35 \pm 10,6$) мужчин и 13 ($65 \pm 10,6$) 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 Пантопрозол (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 (пантопрозол) 40 мг 2 раза в день за 30 минут до приема пищи.

После проведения процесса рандомизации был проведен статистический анализ различий в группах по полу, возрасту, частоте и выраженности симптомов ГЭРБ. Пациенты были сопоставимы по всем анализируемым параметрам.

Применение препарата УДХК позволило повысить эффективность терапии ГЭРБ у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Так, по нашим данным, на 28 день комбинированной терапии (ИПП+УДХК) удалось более полно купировать симптомы: изжогу, отрыжку горьким, а также уменьшить частоту и выраженность дополнительно анализируемого симптома, боль в правом подреберье, при этом данные были статистически значимы (таблица 2).

Таблица 2

Сравнение частоты симптомов ГЭРБ у пациентов групп сравнения на 28 день терапии, $P \pm m, \%$

| Симптомы | 1 группа, n=10 | 2 группа, n=10 | Стат. значимость различий |
|----------|-------------------|-------------------|------------------------------|
| Изжога | $0,0 \pm 15,61$ | $20,0 \pm 12,6^*$ | $\varphi=2,07; p < 0,05$ |

| | | | |
|---------------------|-----------|-----------|--------------------------|
| Отрыжка кислым | 10,0±9,4 | 30,0±14,4 | $\varphi=1,15; p>0,05$ |
| Отрыжка горьким | 0,0±15,61 | 50,0±4,6* | $\varphi=3,51; p< 0,001$ |
| Боль за грудиной | 10,0±9,4 | 0,0±15,61 | $\varphi=1,43; p>0,05$ |
| Боль эпигастральная | 0,0±15,61 | 10,0±9,4 | $\varphi=1,43; p>0,05$ |

Уменьшение боли в правом подреберье ассоциировано с нормализацией моторики билиарного тракта на фоне терапии УДХК. Монотерапия антисекреторными средствами (ИПП) способствует снижению объема желудочного сока, его кислотности и косвенно снижает частоту рефлюкса. Однако при смешанном рефлюксе добиться купирования симптомов заболевания невозможно без подключения средств, влияющих на моторную активность верхних отделов пищеварительного тракта. Следовательно, назначение препаратов, способствующих нормализации состава желчи, снижающих частоту дуоденогастрального рефлюкса, будет способствовать уменьшению доли желчных кислот и других компонентов дуоденального, способствуя снижению агрессивности рефлюкса и повышению эффективности терапии [6].

Таким образом, индивидуализированный подход к ведению пациентов с ГЭРБ, в сочетании с ожирением и избыточной массой тела, основанный на учете особенностей течения заболевания, с включением препарата УДХК, позволяет повысить эффективность терапии.

Список литературы

1. Звенигородская, Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. А. Звенигородская, Л. Б. Лазебник. – Москва: Изд-во Анахарсис, 2009. – 184 с.
2. Звенигородская, Л. А. Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением / Л. А. Звенигородская, Е. Ю. Бондаренко, А. А. Чурикова. // Гастроэнтерология: Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2012. – № 1. – С. 11–14.
3. Ивашкин, В. Т. Болезни пищевода: патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов. – Москва: Триада – Х, 2000. – 179 с.
4. Кардашева, С. С. Роль фактора избыточного веса в развитии симптомов, осложнения и лечения ГЭРБ / С. С. Кардашева, М. Ю. Коньков, А. С. Трухманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 5, Прил. № 36. – С. 10.

5. Кононов, А. В. Медицина, основанная на доказательствах, в практике клинического патолога / А. В. Кононов, М. А. Ливзан // Сибирский Консилиум. – 2002. – Т. 26, № 2. – С. 18.
6. Онучина, Е. В. Препарат УДХК (Урсосан) в терапевтическом ведении больных пищеводом Барретта / Е. В. Онучина, В. В. Цуканов, М. Ф. Осипенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 12. – С. 96–101.
7. Boeckxstaens, G. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future/ G. Boeckxstaens [et all.] // Gut. – 2014. – Vol. 63, № 7. – P. 1185–1193.
8. Esteghamati, A. Comparative effects of metformin and pioglitazone on omentin and leptin concentrations in patients with newly diagnosed diabetes: A randomized clinical trial / A. Esteghamati [et all.] // Diabetes Metab. Syndr. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 258–265.
9. Finucane, M. M. Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with Barrett's esophagus: a case – control study / M. M. Finucane [et all.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 12, № 2. – P. 229–238.
10. Ware, J. E. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J. E. Ware [et all.] // The Health institute, New England medical center. Boston, Mass. – 1993.