

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Денисова О.А.¹, Денисов А.П.¹, Кун О.А.¹

¹ФГБОУ ВО Минздрава России «Омский государственный медицинский университет», Омск, e-mail: olgad571@mail.ru

В последнее время регистрируется высокая частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в старших возрастных группах. Данная статья посвящена решению важной научной задачи – повышению эффективности лечения пациентов старше 60 лет с рефлюксной болезнью посредством разработки дифференцированного подхода с помощью кластерного анализа (модуль Cluster Analysis пакета статистических программ SPSS 12.0). Исходя из этого 110 пациентов в возрасте от 18 до 86 лет, страдающих ГЭРБ, прошли развернутое обследование. Была проведена сравнительная оценка результативности и безопасности терапии омепразолом и пантопрозолом у пациентов с ГЭРБ в возрастном аспекте. Оценка результата лечения проводилась на основании степени купирования ведущих клинических симптомов (регрurgитации, отрыжки и изжоги), динамики эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода, значений показателей качества жизни согласно визуально-аналоговой шкале (ВАШ), опроснику SF-36. Выбор конкретного антисекреторного препарата у пожилого пациента должен учитывать наличие возможных факторов прогрессирования рефлюксной болезни: форму ГЭРБ, сопутствующие заболевания, образ жизни, лекарственный анамнез. Показателем результативности данного подхода является улучшение самочувствия пациентов, являющееся основным стимулом для продолжения подобранной терапии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; пожилые пациенты; лечение.

A DIFFERENTIATED APPROACH IN THE TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Denisova O.A.¹, Denisov A.P.¹, Kuhn O.A.¹

¹FSBEE HE "Omsk state medical University" Ministry of health of Russia, Omsk, e-mail: olgad571@mail.ru

In recent years, a high frequency of gastroesophageal reflux disease (GERD) in older age groups. This article is devoted to solving an important scientific problem – improving the efficiency of treatment of patients older than 60 years with reflux disease through the development of a differentiated approach using cluster analysis (module Cluster Analysis package of statistical programs SPSS 12.0). Based on this 110 patients at the age from 18 to 86 years old, suffering from GERD, have undergone extensive examination. Comparative evaluation of the efficacy and safety of omeprazole and pantoprazole therapy in patients with GERD in the age aspect was carried out. Evaluation of the treatment result was based on the degree of relief of the leading clinical symptoms (regurgitation, belching and heartburn), values of quality of life indicators according to the visual-analog scale (VAS), SF-36 questionnaire, dynamics of endoscopic changes in the esophageal mucosa. The choice of a specific anti-secretory drug in an elderly patient should take into account the presence of possible factors of progression of reflux disease: form of GERD, concomitant diseases, lifestyle, medical history. An indicator of the effectiveness of this approach is the improvement of the health of patients, which is the main incentive for the continuation of the selected therapy.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; elderly patients; treatment.

Возрастные изменения, связанные с процессами старения, распространенность факторов риска, вариабельность симптоматики, низкая обращаемость за медицинской помощью являются причинами высокой частоты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в старших возрастных группах, преобладания осложненного течения с развитием тяжелых форм эзофагитов [1-3]. Именно поэтому данная проблема привлекает все большее внимание научных исследователей [4-6].

Цель исследования: повышение эффективности лекарственной терапии у пациентов

старше 60 лет, страдающих рефлюксной болезнью, посредством разработки современного дифференцированного подхода с помощью кластерного анализа.

Материалы и методы

Согласно дизайну данного открытого когортного проспективного контролируемого исследования было набрано 98 пациентов с ГЭРБ, отвечающих следующим критериям включения: возрастная группа старше 18 лет, подписанное согласие на исследование, для женщин детородного возраста наличие контрацепции, за 10 дней до исследования отсутствие приема Н2-блокаторов, ИПП, в течение 3 суток - антацидов. Критериями исключения были: терминальная фаза любого заболевания, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, диагностированный злокачественный процесс, развитие пищевода Барретта, стеноза пищевода, невосприимчивость к терапии омепразолом в анамнезе, низкая комплаентность, беременность.

Исследуемые точки: скрининговый визит, 1-й контрольный визит через 28 дней после начала лечения, 2-й контрольный визит через 42 дня после начала лечения, 3-й контрольный визит через 56 дней после начала лечения.

Диагностика ГЭРБ проводилась посредством анализа клинических данных, результатов эндоскопического исследования, показателей суточной рН-метрии на основании «Стандарта специализированной медицинской помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни», утвержденного Приказом Минздрава России № 722н от 09.11.2012 г. и VI Национальных рекомендаций по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московское соглашение) [6].

При статистическом анализе полученных результатов были использованы параметрические, непараметрические критерии [7; 8].

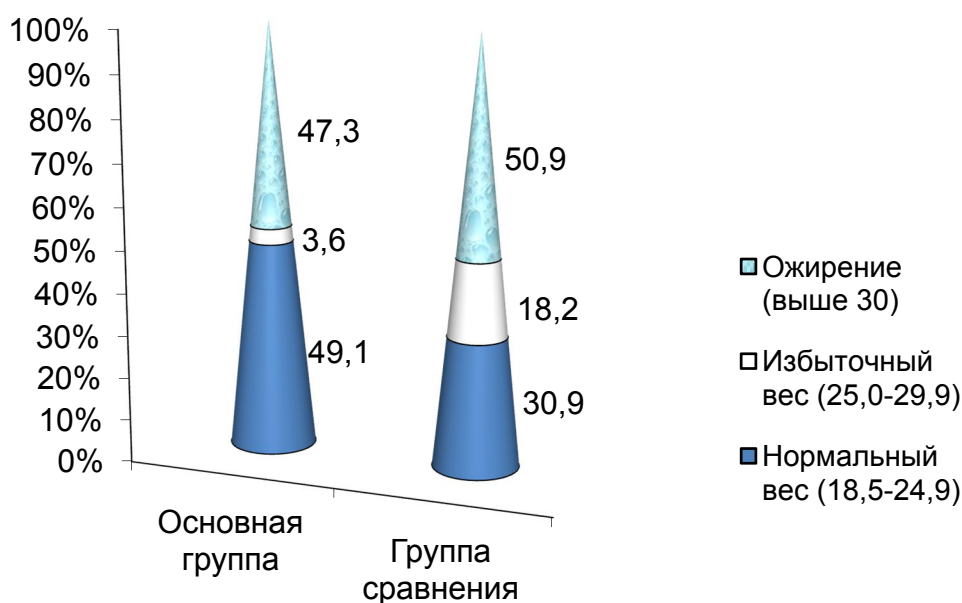
Согласно дизайну исследования все пациенты были разделены на две группы, одинаковые по количеству и возрастному составу: основная группа – 60–86 лет (54,0% мужчин, 46,0% женщин), группа сравнения – 25–59 лет (80,0% и 20,0% соответственно). Средний возраст больных старше 60 лет составил $69,32 \pm 2,6$ года, пациентов до 60 лет $42,77 \pm 2,1$ года соответственно. С неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) исследовано 26 человек, с эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ) – 23.

У всех пациентов независимо от возраста наиболее частыми основными жалобами на период обращения были: регургитация (78,5% в основной группе, 61,6% в группе сравнения), отрыжка (67,1% и 67,1% соответственно) и изжога (61,6% и 73,5%) умеренной степени выраженности (табл. 1).

Динамика частоты встречаемости основных клинических симптомов у пациентов с ГЭРБ
на фоне лечения (в %)

Симптом	Основная группа		Группа сравнения	
	До начала лечения	28 день лечения	До начала лечения	28 день лечения
Изжога	61,6	6,3	73,5	1,8
Регургитация	78,5	5,5	61,6	5,5
Отрыжка	67,1	26,1	67,1	13,7

Из факторов риска преобладали следующие: курение (32,5% среди пожилых, 63,8% среди молодых), скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (32,9% и 25,6% соответственно), ожирение (47,3% и 50,9%) (рис.), прием лекарственных средств, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера: нитратов (21,1% и 10,0%), блокаторов кальциевых каналов (20,3% и 12,5%), β -блокаторов (42,0% и 25,2%), а также ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (24,7% и 19,2%).



Распределение пациентов исследуемых групп по уровню индекса массы тела ($кг/м^2$)

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались: артериальная гипертензия (старше 60 лет – 70,1%, моложе 60 лет – 39,2%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (63,5% и 7,0%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (28,1% и 24,5%), хронический панкреатит (53,4% и 27,0%), язвенная болезнь (29,0% и 22,2%).

Для проведения сравнительного анализа результативности и безопасности применения омепразола и пантопрозола в возрастном аспекте все больные ГЭРБ случайным

образом разделялись на 2 подгруппы. Первая подгруппа принимала омепразол (омез, Dr. Reddy's Laboratories) в суточной дозе 20 мг, вторая – пантопразол (нольпаза, KRK) в дозе 40 мг/сут. Продолжительность курса составляла 8 недель. Результат лечения оценивался по уровню купирования ведущих клинических симптомов, в том числе данных ВАШ, где 0 мм – плохое самочувствие, 100 мм – отличное самочувствие, показателей опросника SF-36 [9], а также динамических результатов эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода и желудка.

Опросник SF-36 включал вопросы по следующим шкалам: физическое функционирование – PF, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – RP, телесная боль – BP, общее здоровье – GH, жизненная активность – VT, социальное функционирование – SF, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – RE и психическое здоровье – MH. Шкалы измерялись в баллах (100 баллов – максимальный результат, 0 – минимальный) и объединялись в две группы, определяющие физический (PH – physical health) и психологический компонент здоровья (MH – mental health).

Для создания сравнительно однородных групп пациенты были разделены с помощью процедуры кластерного анализа [10]. Посредством предварительного корреляционного анализа выделили ведущие независимые переменные, определяющие ответ на проводимую терапию (табл. 2).

1. Основные жалобы (изжога, регургитация, отрыжка).
2. Факторы риска (курение, вес по уровню индекса массы тела).
3. Клиническая форма ГЭРБ (эрозивный эзофагит, неэрозивная форма ГЭРБ).
4. Фоновые заболевания (ИБС, ХОБЛ, язвенная болезнь).
5. Прием лекарственных средств, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (нитраты, β -блокаторы антагонисты кальциевых каналов).
6. Возраст больных.

Таблица 2

Значения кластерных профилей по переменным ($M \pm m$)

Переменные	Кластеры				Среднее значение
	1	2	3	4	
Возраст	81,02	60,42	34,92	36,01	54,35
Изжога	1,35	1,12	2,69	0,90	1,76
Регургитация	2,51	1,69	2,58	0,32	1,87
Отрыжка	2,39	1,85	1,39	1,02	1,74
Курение	1,02	1,27	1,69	1,87	1,67

ИМТ	1,50	2,49	2,26	2,68	2,49
Форма ГЭРБ	2,00	1,19	1,64	1,10	1,62
Сочетание ГЭРБ с ИБС	1,00	0,49	0,00	0,02	0,45
Сочетание ГЭРБ с ХОБЛ	0,49	0,17	0,27	0,30	0,30
Сочетание ГЭРБ с язвенной болезнью	0,28	0,17	0,57	0,33	0,37
Употребление нитратов	0,68	0,39	0,00	0,00	0,36
Употребление β -блокаторов	0,57	0,39	0,06	0,10	0,39
Употребление антагонистов кальция	0,39	0,27	0,07	0,02	0,15

Результаты исследования

После разделения больных на кластеры получено две группы пациентов старше 60 лет и две группы моложе 60 лет. У пациентов первого и второго кластера (пожилого и старческого возраста) определялось наибольшее число неблагоприятных переменных (тенденция к избыточному весу, сочетание с ИБС, средняя частота приема β -блокаторов, антагонистов кальция). При проведении терапии в первом кластере пантопрозол был более эффективен по сравнению с омепразолом по степени купирования изжоги, отрыжки ($p < 0,05$), улучшения качества жизни (КЖ), а также эпителизации эрозий (табл. 3).

Таблица 3

Выраженность основных жалоб и показателей ВАШ в исследуемых группах
в 1 кластере через 6 недель терапии (в баллах)

Показатели	На омепразоле	На пантопрозоле	p
Изжога	0,5 \pm 0,114	-	<0,05
Регургитация	0,2 \pm 0,064	-	>0,05
Отрыжка	0,9 \pm 0,370	0,1 \pm 0,109	<0,05
Качество жизни по ВАШ	3,1 \pm 0,120	4,5 \pm 0,00	<0,05

Во втором кластере уменьшается число неблагоприятных значений переменных (степень выраженности изжоги и регургитации, вероятность развития ХОБЛ и язвенной болезни, частота эрозивного эзофагита и приема нитратов). В этой группе пантопрозол быстрее и более полно купирует отрыжку, скорее эпителизируются эрозии. В третьем и четвертом кластерах на фоне небольшого числа неблагоприятных значений переменных отмечается одинаковая эффективность омепразола и пантопрозола.

Обращает внимание следующее: пациенты всех кластерных групп (кроме третьей), получавшие пантопрозол, отмечали улучшение КЖ по шкале ВАШ ($p < 0,05$), что тем самым стимулирует высокий комплаенс к продолжению проводимой терапии.

На 56-й день лечения результаты в группе пациентов старше 60 лет, употреблявших пантопрозол, были значительно лучше показателей группы омепразола по следующим шкалам: физическое функционирование (в группе, получающей омепразол PF- $61,5 \pm 6,10$ балла, в группе, получающей пантопрозол $83,9 \pm 4,40$ балла, $p < 0,05$), общее состояние здоровья (GH - $48,7 \pm 3,60$ и $64,4 \pm 2,78$ балла соответственно, $p < 0,001$), психологический компонент здоровья (PHs- $45,3 \pm 1,69$ и $55,6 \pm 1,40$ балла, $p < 0,05$) (табл. 4). В группе молодых пациентов аналогичных различий не выявлено.

Таблица 4

Выраженность показателей КЖ пациентов с ГЭРБ в исследуемых подгруппах по шкалам опросника SF-36 на 56-й день лечения (в средних значениях)

Шкала	Основная группа		p	Группа сравнения		p
	1 подгруппа	2 подгруппа		1 подгруппа	2 подгруппа	
PF	$60,5 \pm 5,90$	$85,6 \pm 4,48$	$<0,05$	$91,3 \pm 2,40$	$96,4 \pm 1,90$	$>0,05$
RP	$86,3 \pm 3,42$	$84,3 \pm 2,10$	$>0,05$	$95,7 \pm 2,90$	$96,9 \pm 1,20$	$>0,05$
BP	$96,9 \pm 2,10$	$97,7 \pm 2,10$	$>0,05$	$90,1 \pm 4,15$	$97,1 \pm 2,70$	$>0,05$
GH	$47,7 \pm 3,61$	$66,4 \pm 2,70$	$<0,001$	$65,7 \pm 3,28$	$67,9 \pm 4,20$	$>0,05$
VT	$55,0 \pm 2,40$	$60,6 \pm 3,40$	$>0,05$	$66,3 \pm 3,80$	$69,3 \pm 1,40$	$>0,05$
SF	$86,0 \pm 3,33$	$93,3 \pm 5,10$	$>0,05$	$93,3 \pm 5,15$	$95,6 \pm 5,13$	$>0,05$
RE	$94,9 \pm 2,01$	$94,9 \pm 2,01$	$>0,05$	$98,1 \pm 1,26$	$95,8 \pm 2,06$	$>0,05$
MH	$67,1 \pm 1,10$	$66,9 \pm 1,30$	$>0,05$	$70,7 \pm 1,10$	$66,5 \pm 1,50$	$>0,05$
MHs	$51,5 \pm 0,86$	$51,8 \pm 0,70$	$>0,05$	$49,8 \pm 1,14$	$47,5 \pm 1,17$	$>0,05$
PHs	$43,9 \pm 1,67$	$56,6 \pm 1,30$	$<0,05$	$56,5 \pm 0,97$	$56,8 \pm 0,87$	$>0,05$

Полученные результаты позволили утверждать, что пациентам пожилого и старческого возраста, не имеющим факторов риска, рекомендуется назначение омепразола в стандартной дозе 20 мг/сутки. В случае эрозивной формы ГЭРБ у лиц старше 60 лет, курильщиков с избыточной массой тела или ожирением, при развитии ГЭРБ на фоне язвенной болезни, ИБС, ХОБЛ, при постоянном приеме нитратов, β -блокаторов, антагонистов кальция более предпочтительным является назначение пантопрозола.

Обсуждение результатов исследования

Проблема выбора наиболее подходящего антисекреторного препарата у конкретного пожилого пациента обусловлена низкой комплаентностью, значительным риском развития побочных эффектов на фоне высокой полипрагмазии, межлекарственного взаимодействия. Поэтому большое значение имеет поиск наиболее приемлемых путей решения данной проблемы с помощью кластерного анализа. В качестве антисекреторных средств были выбраны омепразол как средство, имеющее наибольшую доказательную базу, привлекательную цену, и пантопрозол, обладающий наименьшим риском развития побочных эффектов в силу особенностей своего метаболизма.

На выбор кластерного анализа в качестве метода статистической обработки повлиял следующий фактор. Лица пожилого возраста наиболее уязвимы к воздействию многочисленных неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, суммарное воздействие которых оказывает крайне отрицательное влияние на течение любых соматических заболеваний. Метод кластерного анализа позволяет создавать сравнительно однородные (кластерные) группы, в которых члены одного кластера приобретают близкие по значению переменные, а члены разных групп – различные. На современном этапе в связи с проведенной компьютеризацией амбулаторно-поликлинических учреждений появилась возможность обработки полученных данных таким методом.

В итоге, согласно собственным результатам исследования, установлено, что на выбор конкретного антисекреторного препарата влияет наличие факторов риска прогрессирования заболевания: формы ГЭРБ, сопутствующих заболеваний, вредных привычек, массы тела, приема медикаментов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера или обладающих ulcerогенным действием. Эффективность данной тактики подтверждается улучшением клинического состояния пациентов и статистически значимым приростом показателей качества жизни.

Список литературы

1. Голованова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: особенности диагностики, клиники, лечения / Е.В. Голованова, Л.Б. Лазебник // Клиническая геронтология. – 2016. – Т. 22, № 1-2. – С. 31-36.
2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Диагностика и лечение: учебное пособие / ред.: М.Ф. Ваези, В.А. Ахмедов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 223 с.
3. Ливзан М.А. Особенности курации больных пожилого и старческого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / М.А. Ливзан, О.А. Денисова // Лечащий врач. – 2015. – № 8. – С. 36-40.
4. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: эпидемиология, клиника, лечение / Л.Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 12. – С. 10-16.
5. Оксидативный стресс и старение: возможности коррекции / Т. Титова [и др.] // Врач. – 2015. – № 6. – С. 6-10.
6. Гончарова О.В. Тенденция заболеваемости у лиц пожилого возраста, проживающих в г. Омске / О.В. Гончарова, С.Н. Мальцев, А.В. Глотов // Клиническая геронтология. – 2014. – Т. 20, № 11 (12). – С. 50-54.

7. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московское соглашение) / Л.Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2 (138). – С. 3-21.
8. Медик В.А. Математическая статистика в медицине: учеб. пособие / В.А. Медик, М.С. Токмачев. – М.: Финансы и статистика, 2007. – 800 с.
9. Ware J.E. SF-36 Physical and mental health summary scales: a user`s manual / J. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller. – Boston: The Health Institute, New England medical center, 1994. – 5 с.
10. Применение кластерного анализа для совершенствования диспансерного наблюдения детей раннего возраста группы риска в условиях детской поликлиники: учебно-методическое пособие / А.П. Денисов, С.В. Быструшкин, Е.М. Усова, Е.Э. Шлыкова. – Омск, 2007. – 48 с.