



¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

³ Сеть многопрофильных клиник «ОСНОВА»

⁴ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

⁵ Тверской государственный медицинский университет

Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением

И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН¹, И.Г. Бакулин, д.м.н., проф.², Н.В. Бакулина, д.м.н., проф.², С.В. Тихонов, к.м.н.², М.С. Журавлева, к.м.н.², Р.В. Васильев³, Н.Г. Калашникова⁴, Л.В. Федуленкова, к.м.н.⁴, Э.Р. Валитова, к.м.н.⁴, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 4, 5}

Адрес для переписки: Сергей Викторович Тихонов, sergeyvt2702@gmail.com

Для цитирования: Маев И.В., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В. и др. Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 12–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-12-20

Актуальность. Ожирение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – заболевания XXI в. Ожирение является фактором риска ГЭРБ, оказывает значимое негативное влияние на ее течение, обуславливает неэффективность стандартных терапевтических подходов.

Материал и методы. В исследовании участвовали 1433 пациента, получавших терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) по поводу неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) или эрозивного эзофагита (ЭЭ). Период наблюдения составил два месяца и включал в себя три визита с четырехнедельным интервалом. Особое внимание уделялось влиянию избыточного веса (индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м²) и абдоминального ожирения (окружность талии (ОТ) у мужчин более 94 см, у женщин – более 80 см) на течение ГЭРБ и эффективность кислотосупрессивной терапии.

Результаты. НЭРБ диагностирована у 618 (48,1%) пациентов, ЭЭ – у 614 (47,8%) пациентов. Избыточный вес (ИМТ > 25 кг/м²) выявлен у 901 (62,7%) пациента, ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) – у 284 (19,9%) пациентов. Абдоминальное ожирение определялось у 380 (56%) женщин и 193 (39%) мужчин. Пациенты с ИМТ > 25 кг/м² и абдоминальным ожирением имели более выраженную симптоматику по результатам опросника GERD-Q. Пациенты с НЭРБ и ЭЭ не отличались между собой по ИМТ и ОТ. Эффективность терапии ИПП к четвертой неделе не зависела от ИМТ и ОТ, однако пациенты без избыточного веса и абдоминального ожирения чаще достигали клинико-эндоскопической ремиссии заболевания к восьмой неделе терапии. Участники исследования в 96% случаев получали терапию ИПП рабепразолом.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, ожирение, абдоминальное ожирение, коморбидность, ингибиторы протонной помпы, рабепразол

Введение

В современном обществе в структуре заболеваемости преобладают хронические неинфекционные заболевания, имеющие преимущественно мультифакторный характер и гетерогенный патогенез [1].

Подход к изолированному изучению этиологии и патогенеза, эффективный для инфекционных заболеваний, неоптимален для большинства неинфекционных патологий, особенно при исследовании

био-психосоциальных психосоматических заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, синдром раздраженного кишечника и ожирение.



Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из самых распространенных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы, Северной и Южной Америки составляет 10–20%, в Москве – 23,6%, в других городах России – 13,3% [2, 3]. Согласно классическим представлениям, в основе рефлюксной болезни лежит патологический заброс кислого содержимого желудка в пищевод, приводящий к возникновению беспокоящих пациента жалоб и/или повреждению слизистой оболочки пищевода. Основными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация [4].

Дальнейшее изучение патогенеза ГЭРБ, в том числе при неэффективности кислотоупрессивной терапии, выявило существенную гетерогенность заболевания, значимое влияние на его течение ряда сопутствующих болезней. Сочетание ГЭРБ с заболеваниями желудка, двенадцатиперстной кишки и желчевыводящих путей способствовало выделению формы болезни, в основе которой лежат смешанные гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР), содержащие желудочный сок, желчь и секрет поджелудочной железы. Примером межсистемной коморбидности служит наличие у пациентов с резистентной к терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) изжогой различных психопатологических состояний. Изучение данного факта позволило выявить функциональную изжогу – состояние, обусловленное висцеральной гиперчувствительностью, сопровождающей расстройство тревожного и депрессивного спектра [5, 6].

По мнению экспертов, принимавших участие в создании Лионского консенсуса в 2018 г., ГЭРБ – сложное комплексное заболевание с гетерогенной симптоматикой и мультифакторным патогенезом, при котором неэффективны упрощенные ди-

агностические алгоритмы и безоговорочные классификации [7]. В последние годы активно изучаются ожирение и ассоциированные с ним состояния [8–11]. Взаимосвязь ГЭРБ и ожирения заслуживает особого внимания, особенно с учетом эпидемиологических данных. Наблюдаемая в настоящее время пандемия ожирения сопровождается увеличением распространенности ГЭРБ, а также трехкратным увеличением заболеваемости аденокарциномой пищевода [12].

Изучение взаимного влияния коморбидных заболеваний, в частности ГЭРБ и ожирения, способствует уточнению механизмов патогенеза, разработке эффективных вариантов профилактических и терапевтических воздействий. В частности, показано увеличение градиента давления, направленного из желудка в пищевод, по мере повышения ИМТ [13].

В статье представлены результаты наблюдательного исследования, в котором участвовали 1433 пациента с ГЭРБ, получавших терапию ИПП. Особое внимание уделяется коморбидности ГЭРБ и ожирения, влиянию ожирения на течение ГЭРБ, обсуждению возможных механизмов данной связи.

Материал и методы

В исследовании участвовали 1433 пациента (595 (42%) мужчин, 838 (58%) женщин) с ГЭРБ из Москвы, Московской области и Санкт-Петербурга. Средний возраст обследуемых составил 48 ± 16 лет. Диагноз ГЭРБ устанавливали на основании типичной клинической картины заболевания (изжога и/или регургитация) и/или выявления эрозивного эзофагита (ЭЭ), классифицируемого по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации (1995 г.). Использовались методы дифференциальной диагностики диспепсии [14].

У 618 (48,1%) больных диагностирована неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ),

у 614 (47,8%) – ЭЭ, у 35 (3,4%) пациентов – пищевод Барретта, у 7 (0,7%) – стриктуры пищевода. Срок наблюдения за пациентами с НЭРБ и ЭЭ составил восемь недель и включал три визита, проводимых с четырехнедельным интервалом. Больным, достигшим клинической и эндоскопической ремиссии на втором визите, была назначена поддерживающая антисекреторная терапия. Пациентам с сохранявшейся симптоматикой и/или ЭЭ была продолжена терапия ИПП в прежнем объеме. 1097 (75%) пациентам назначали ИПП рабепразол (Парияет®), характеризующийся высокой эффективностью и минимальным риском развития неблагоприятных лекарственных взаимодействий. На скрининговом визите проводилось антропометрическое обследование, включавшее определение индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, пациенты с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² расценивались как пациенты с избыточным весом, пациенты с ИМТ > 30 кг/м² – как пациенты с ожирением (ИМТ 30–34,9 кг/м² – ожирение 1-й степени, ИМТ 35–39,9 кг/м² – ожирение 2-й степени, ИМТ > 40 кг/м² – ожирение 3-й степени). Абдоминальное ожирение диагностировалось у мужчин при ОТ > 94 см, у женщин – при ОТ > 80 см.

В динамике на трех визитах у пациентов оценивалась выраженность жалоб с помощью опросника GERD-Q, содержащего шесть вопросов, разбитых на три группы:

- группа А – вопросы о наличии симптомов, свидетельствующих в пользу диагноза ГЭРБ: изжога и регургитация;
- группа В – вопросы о симптомах, частое появление которых ставит диагноз ГЭРБ под сомнение: тошнота и боль в эпигастрии;
- группа С – вопросы о влиянии заболевания на качество жизни, свидетельствующие

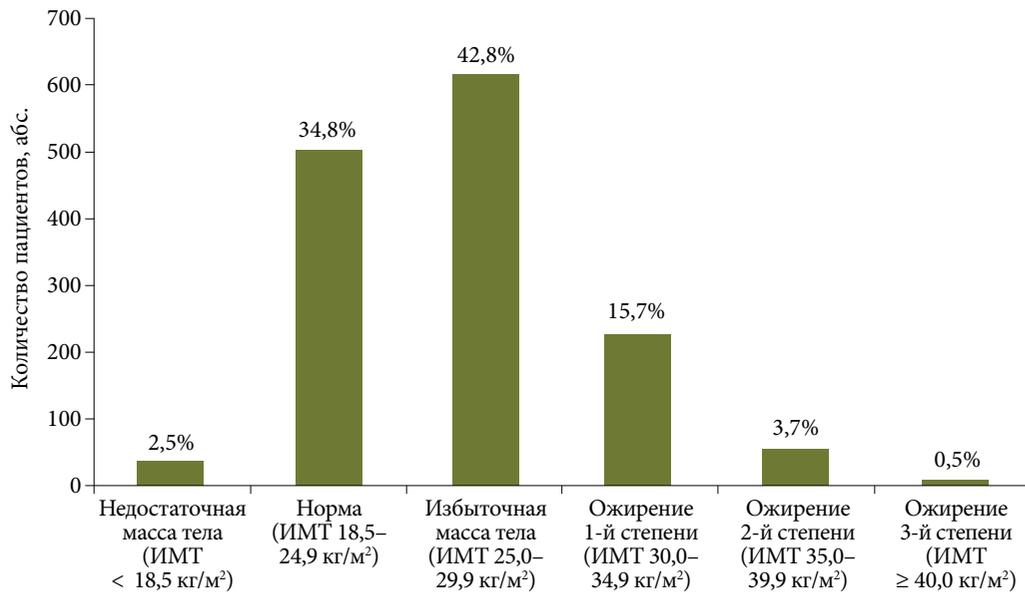


Рис. 1. Распределение пациентов с ГЭРБ в зависимости от величины ИМТ

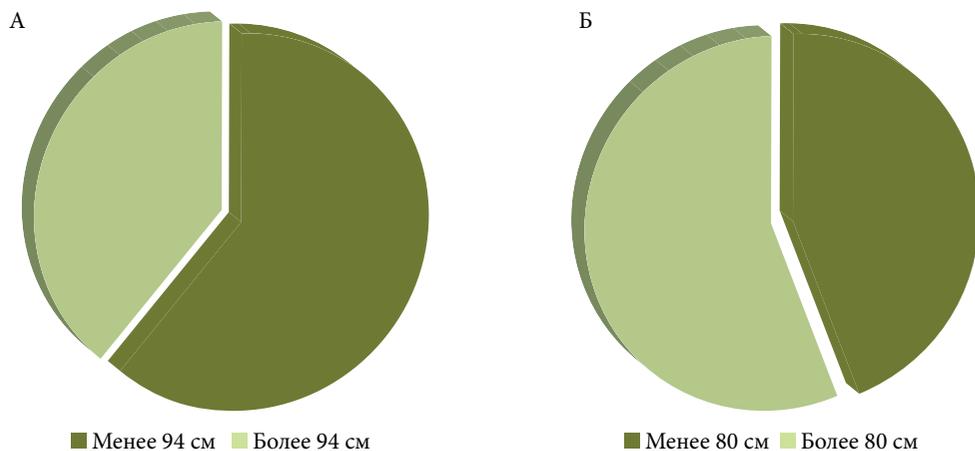


Рис. 2. Распределение пациентов с ГЭРБ в зависимости от величины окружности талии: А – мужчины; Б – женщины

в пользу диагноза ГЭРБ: нарушение сна и прием дополнительных лекарственных препаратов в связи с имеющимися симптомами ГЭРБ.

По результатам тестирования с помощью опросника GERD-Q пациент может набрать от 0 до 18 баллов: 0–7 баллов – диагноз ГЭРБ маловероятен, 8–10 баллов – умеренно вероятен, свыше 11 баллов – высоковероятен. У пациентов с НЭРБ контрольное эндоскопическое исследование не проводилось. У пациентов с ЭЭ контрольная эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) осуществлялась между

четвертой и восьмой неделями в соответствии с привычной для лечащего врача практикой. Полученные данные обрабатывались с использованием стандартного пакета программ SPSS методами параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

Распределение пациентов с ГЭРБ в зависимости от вели-

ны ИМТ представлено на рис. 1. Минимальный ИМТ пациентов составил 15,09 кг/м², максимальный – 53,99 кг/м², медиана ИМТ – 26,3 кг/м². ИМТ > 25 кг/м² отмечался у 901 (62,7%) пациента, ожирением страдали 284 (19,9%) пациента.

ИМТ участников исследования закономерно увеличивался с возрастом, при этом коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил 0,39, что оценивается как прямая связь умеренной силы.

По данным измерения ОТ, абдоминальное ожирение выявлено у 380 (56%) женщин и 193 (39%) мужчин. Можно предположить, что именно абдоминальный фенотип ожирения увеличивает риск ГЭРБ, а ОТ имеет более высокое прогностическое значение, чем ИМТ. Распределение пациентов с ГЭРБ в зависимости от величины ОТ представлено на рис. 2.

Среди участников исследования с избыточным весом и абдоминальным ожирением была более выражена симптоматика заболевания, оцениваемая с помощью опросника GERD-Q. С помощью критерия Манна – Уитни были выявлены достоверно более высокие результаты по опроснику GERD-Q для пациентов с ИМТ > 25 кг/м², для женщин с ОТ > 80 см и мужчин с ОТ > 94 см. Достоверно более высокие результаты при тестировании на основании опросника GERD-Q также отмечались у мужчин и пациентов старше 45 лет.

Распределение пациентов по количеству набранных баллов с помощью опросника GERD-Q в зависимости от величины ИМТ и ОТ представлено на рис. 3 и 4. Пациенты с избыточным весом (ИМТ > 25 кг/м²) набрали достоверно большее количество баллов – $10,5 \pm 2,1$ балла по сравнению с пациентами с ИМТ < 25 кг/м² – $8,1 \pm 2,7$ балла ($p = 0,01$) (рис. 3). Пациенты с ГЭРБ и абдоминальным ожирением также имели достоверно



более высокие показатели при тестировании с помощью опросника GERD-Q – $10,3 \pm 1,8$ балла, чем пациенты с ГЭРБ без абдоминального ожирения – $8,7 \pm 2,2$ балла ($p = 0,02$).

При обработке данных не было выявлено достоверных отличий по ИМТ и ОТ в группе пациентов с НЭРБ и ЭЭ. При использовании Н-критерия Краскела – Уоллиса не установлено достоверного влияния ИМТ и величины ОТ на выраженность ЭЭ. Показатели ИМТ и ОТ не коррелировали с выраженностью ЭЭ по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации (1995 г.).

На втором визите, после четырехнедельной кислотосупрессивной терапии, клиническая ремиссия заболевания, оцениваемая на основании опросника GERD-Q, отмечалась у 72% пациентов. При проведении контрольной ЭГДС через четыре недели эрозии в пищеводе отсутствовали у 74% пациентов. Эпителизация эрозий отмечалась у 223 (71%) пациентов с ЭЭ степени А, 127 (68%) пациентов с ЭЭ степени В, 23 (79%) пациентов с ЭЭ степени С и у 2 (25%) пациентов с ЭЭ степени D.

Группы пациентов, клинически и эндоскопически ответивших и не ответивших на проводимую четырехнедельную кислотосупрессивную терапию, по величине ИМТ и ОТ между собой достоверно не отличались. Так, у пациентов с ИМТ от 18,5 до $24,9 \text{ кг/м}^2$ ремиссия заболевания отмечалась в 339 (73%) случаях, при ИМТ от 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ – в 407 (72%), у пациентов с ожирением (ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$) – в 189 (71%) случаях. К третьему визиту, через восемь недель после первичного визита и старта антисекреторной терапии, клиническая и эндоскопическая ремиссия наблюдалась у 1184 (94%) пациентов.

С помощью критерия Манна – Уитни было выявлено влияние ИМТ и ОТ на эффек-

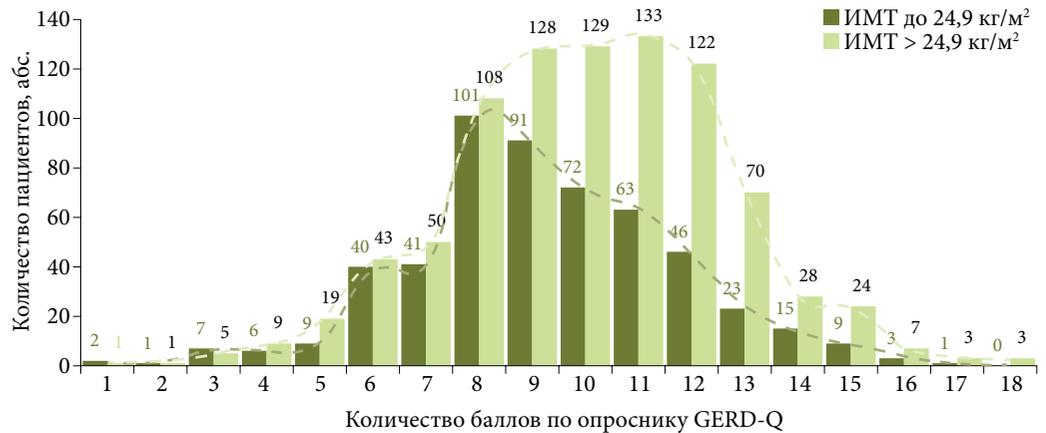


Рис. 3. Распределение пациентов по количеству набранных баллов опросника GERD-Q в зависимости от величины ИМТ

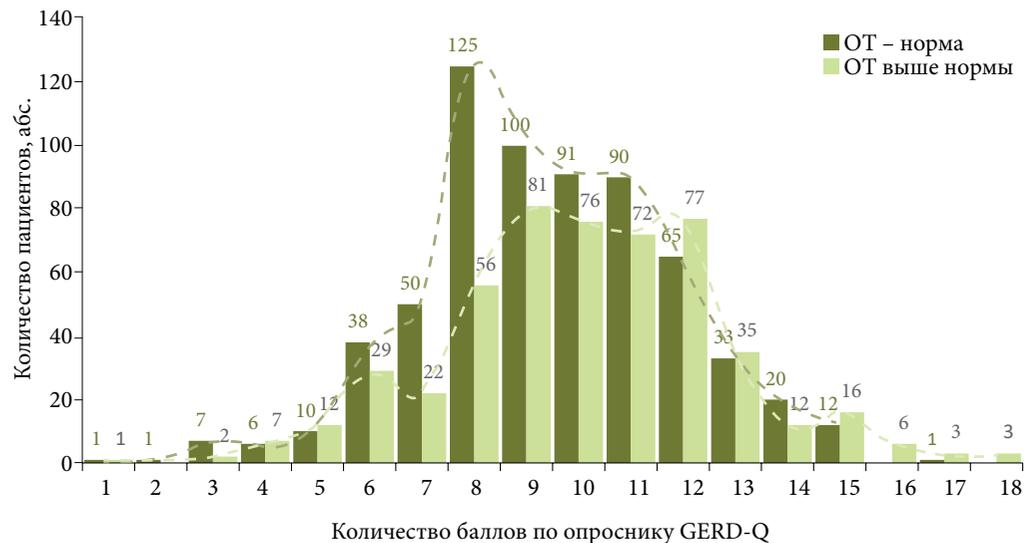


Рис. 4. Распределение пациентов по количеству набранных баллов опросника GERD-Q в зависимости от величины ОТ

тивность восьминедельной терапии. Неэффективность терапии ИПП отмечалась у 11% пациентов с ожирением и 13% больных с абдоминальным ожирением. У пациентов с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ и отсутствием абдоминального ожирения неэффективность терапии зарегистрирована в 5 и 4,3% случаев ($p = 0,02$ и $p = 0,009$ соответственно). Группы пациентов, ответивших и не ответивших на терапию ИПП через восемь недель терапии, достоверно отличались по ИМТ и ОТ. В группе пациентов, у которых проводимое лечение оказалось эффектив-

ном, средний ИМТ составил $24,3 \pm 3,8 \text{ кг/м}^2$, ОТ – $86,0 \pm 5,1 \text{ см}$, в группе пациентов, не ответивших на лечение, – $28,8 \pm 5,5 \text{ кг/м}^2$ и $93 \pm 4,1 \text{ см}$ соответственно ($p = 0,03$ и $p = 0,04$).

Ремиссия заболевания к восьмой неделе наблюдалась у 1140 (93%) пациентов, получавших терапию рабепразолом, и 32 (84%) пациентов, получавших терапию декслансопразолом. Сравнение с группами пациентов, получавших терапию другими ИПП, не проводилось с учетом малого количества наблюдений в группах омепразола, пантопразола и эзомепразола. Максималь-



Ведущие механизмы развития ГЭРБ при ожирении

Механизм	Комментарий
Повышение внутрибрюшного и интрагастрального давления	Висцеральная жировая ткань, локализуясь преимущественно интраабдоминально, способствует увеличению внутрибрюшного и интрагастрального давления, а также градиента давления, направленного из желудка в пищевод, что в свою очередь приводит к развитию ГЭР
Ослабление внешних ножек диафрагмы, приводящее к формированию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы	В процессе вдоха повышение интрагастального давления и нарастание желудочно-пищеводного градиента пропорционально ИМТ. У пациентов с ожирением во время вдоха происходит хроническое выраженное разобщение зон давления НПС и ножек диафрагмы, что обуславливает возникновение и прогрессирование хиатальной грыжи [13, 28]
Изменение моторики верхних отделов ЖКТ: дуоденогастральные рефлюксы, нарушение работы НПС, изменение пищеводного клиренса	При абдоминальном ожирении преобладают не кислые ГЭР, содержащие желчные кислоты [29]. При ожирении увеличивается количество транзиторных расслаблений НПС, при этом базальный тонус НПС значимо не изменяется [16]
Провоспалительное действие висцеральной жировой ткани	Висцеральная жировая ткань метаболически активна и выделяет различные провоспалительные субстанции – лептин, амелин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины. Данные вещества поддерживают воспаление в дистальном отделе пищевода, влияя на секреторную и моторную активность верхних отделов ЖКТ [30, 31]
Изменение гормональной активности	Гиперэстрогемия, нередко встречающаяся у пациентов с ожирением, может оказывать негативное влияние на секреторную и моторную активность верхних отделов ЖКТ, предрасполагая к развитию ГЭРБ. Известно, что женщины в перименопаузе, а также женщины в постменопаузе, получающие заместительную гормональную терапию, имеют повышенный риск ГЭРБ по сравнению с женщинами в постменопаузе, не получающими лечения [32]
Психопатологические особенности пациентов с ожирением	Различные психопатологические расстройства, коморбидные ожирению, способствуют увеличению чувствительности слизистой оболочки пищевода к ГЭР [33]

Примечание. НПС – нижний пищеводный сфинктер. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

ная эффективность терапии (ремиссия заболевания у 989 (95%) пациентов) достигалась на фоне применения препарата Париет®.

Обсуждение

Наличие связи ожирения с ГЭРБ было продемонстрировано и в предшествующих исследованиях. Так, увеличение ИМТ на 3,5 кг/м² способствует достоверному повышению частоты и интенсивности симптомов ГЭРБ [15]. Увеличение веса на 5 кг за один год приводит к увеличению риска новых симптомов ГЭРБ в 2,7 раза [16]. В немецком исследовании вероятность ГЭРБ увеличивалась в 1,8 раза при избыточном весе и в 2,6 раза при ожирении [17].

Метаанализ 12 работ продемонстрировал, что в отличие от пациентов с ИМТ > 25 кг/м² у пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м² наиболее грозное осложнение ГЭРБ – аденокарцинома пищевода развивается в 4,76 раза чаще [18].

В проведенном нами исследовании у 19,9% пациентов ИМТ превышал 30 кг/м², что ниже отечественных популяционных данных.

В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ ожирение было выявлено у 29,7% россиян [19]. При этом более 60% участников исследования имели избыточный вес (ИМТ > 25 кг/м²), а абдоминальное ожирение диагностировалось у 56% женщин и 39% мужчин.

Данный факт может свидетельствовать о недостаточной чувствительности ИМТ при диагностике ожирения как фактора патогенеза ГЭРБ. Известно, что у пациентов с висцеральным ожирением ИМТ может быть ниже 30 кг/м² в случае недостаточности мышечной массы – так называемое саркопеническое ожирение. Данная ситуация нередко встречается у нетренированных и/или пожилых пациентов [20].

Исходя из современных представлений именно увеличение ОТ имеет большее прогностическое значение в плане повышения риска метаболических осложнений, включающих эндокринные и сердечно-сосудистые заболевания [21]. При ГЭРБ висцеральный жир, локализуясь преимущественно в брюшной полости, приводит к повышению интрагастрального давления, возникновению моторных нарушений в гастроэзофагеальной зоне, потенцирует воспалительные процессы в слизистой оболочке пищевода.

В исследовании D.A. Corley и соавт. (2007 г.) было показано, что именно висцеральное ожирение ассоциировано с более тяжелыми формами ГЭРБ, в частности с пищеводом Барретта [22].

Количество баллов по опроснику GERD-Q было достоверно выше у пациентов с ИМТ > 25 кг/м² и пациентов с абдоминальным ожирением. При этом достоверной разницы между пациентами с НЭРБ и ЭЭ, а также между пациентами с различными степенями ЭЭ по ИМТ и ОТ не обнаружено.

В ряде предшествующих исследований показано, что при увеличении ИМТ у пациентов возрастает риск более серьезного эрозивного повреждения слизистой оболочки пищевода [23]. Данный факт объясняется увеличением процента времени закисления в пищеводе в течение суток на фоне увеличения ИМТ и ОТ.



Отсутствие разницы в величине ОТ и ИМТ между пациентами с НЭРБ и ЭЭ, продемонстрированное в нашей работе, может быть связано с психологическими особенностями у ряда пациентов с ожирением. Так, большее количество баллов по опроснику GERD-Q может быть связано не только с увеличением количества и продолжительности гастроэзофагеальных рефлюксов, но и с возникающими при ожирении психологическими особенностями личности.

Как известно, ожирение коморбидно различным психопатологическим состояниям. Так, одно и более расстройств тревожного и/или депрессивного спектра имеют свыше 50% пациентов с морбидным ожирением [24]. Психопатологические состояния, влияющие на пищевое поведение, могут предрасполагать к набору веса. У ряда пациентов психологические проблемы являются вторичными по отношению к ожирению. Имеющиеся психологические расстройства могут повышать восприимчивость слизистой оболочки пищевода к ГЭР по механизму, сходному с висцеральной гиперчувствительностью [25].

Возможно, у пациентов с ЭЭ и ожирением имеет место значимое нарастание частоты, продолжительности и агрессивности ГЭР, тогда как у пациентов с НЭРБ и ожирением ведущую роль в формировании симптомов играет гиперчувствительность слизистой оболочки пищевода на фоне психологических личностных особенностей. Косвенным подтверждением данной гипотезы могут служить результаты исследования L. Murray и соавт., продемонстрировавшие, что у больных с ожирением в большей степени увеличивается риск изжоги, чем регургитации, – в 2,9 и 2,3 раза соответственно [26].

В кросс-секционном исследовании Ji Min Choi и соавт.,

включавшем свыше 19 000 пациентов, было продемонстрировано, что расстройство тревожного и депрессивного спектра у пациентов с НЭРБ встречается достоверно чаще, чем у пациентов с бессимптомным ЭЭ [27].

Ведущие причины развития ГЭРБ у пациентов с ожирением представлены в таблице [13, 16, 28–33].

На фоне проводимой кислото-супрессивной терапии отмечалось достоверное улучшение клинической и эндоскопической картины через четыре и восемь недель. При этом эффективность терапии не отличалась у пациентов с ожирением и без ожирения через четыре недели. Тем не менее отличия появлялись через восемь недель. Частота клинической и эндоскопической ремиссии была выше в группе пациентов с ИМТ > 25 кг/м², а также у пациентов без абдоминального ожирения.

Снижение эффективности лечения у пациентов с коморбидностью ожирения и ГЭРБ может быть связано с вышеописанными патогенетическими особенностями течения рефлюксной болезни, обуславливающими неэффективность стандартной кислото-супрессивной терапии. Кроме того, дополнительными факторами, снижающими эффективность терапии у пациентов с ожирением, могут быть низкая приверженность рекомендациям по изменению образа жизни и фармакотерапии, изменение фармакокинетических параметров ИПП у таких пациентов (потенциальное увеличение объема распределения лекарственного препарата) [34].

Целью проведенной работы не являлось изучение эффективности различных подходов терапии ГЭРБ у пациентов с ожирением, но с учетом патогенетических особенностей вариантами усиления кислото-супрессивной терапии у пациентов с ГЭРБ и ожирением

могут быть адъювантные препараты, влияющие на некислые ГЭР, – антациды, альгинаты, прокинетики, препараты урсодезоксихолевой кислоты. С учетом наличия у пациентов с ожирением психопатологических особенностей психотерапия и/или психофармакотерапия могут уменьшить выраженность симптоматики и улучшить качество жизни.

В ряде работ показано позитивное влияние снижения веса на течение ГЭРБ. В.С. Jacobson и соавт. продемонстрировали, что снижение веса у женщин на 3 кг/м² ассоциируется с уменьшением частоты и интенсивности изжоги на 40% [15]. В другой работе снижение веса на 4 кг приводило к уменьшению интенсивности симптоматики ГЭРБ на 75% [35].

Рабепразол (Париет®) является препаратом выбора у пациентов с ожирением. Согласно результатам ряда исследований, преимущество рабепразола перед другими ИПП становится более выраженным в группах пациентов с избыточным весом и ожирением [36]. Вероятно, доминирование рабепразола в структуре врачебных назначений этого наблюдательного исследования является причиной отмеченного выше отсутствия выраженных отличий эффективности терапии в группах больных с нормальным весом и ожирением. Обратите внимание: на фоне применения рабепразола (Париет®) риск развития неблагоприятных лекарственных взаимодействий минимален. Это крайне важно для полиморбидных больных, в частности пациентов с ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями, которые одновременно принимают несколько лекарственных препаратов [37].

Заключение

Ожирение и ГЭРБ являются коморбидными заболеваниями, распространенность которых в XXI в. увеличивается. Избы-



точный вес и ожирение влияют на патогенез, клинические и эндоскопические проявления ГЭРБ, снижают эффективность стандартной кислотосупрессивной терапии.

Значимая распространенность ожирения и ГЭРБ в популяции, их частое сочетание обуславливают необходимость проведения дальнейших клинических исследований,

разработку алгоритмов ведения таких пациентов, направленных на повышение эффективности профилактических и терапевтических воздействий. ☉

Литература

1. *Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al.* Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019. Vol. 18. № 1. P. 5–66.
2. *Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y. et al.* Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis // Gut. 2018. Vol. 67. № 3. P. 430–440.
3. *Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др.* Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Терапевтический архив. 2011. Т. 83. № 1. С. 45–50.
4. *Бордин Д.С.* «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический архив. 2014. Т. 81. № 2. С. 76–81.
5. *Бакулин И.Г., Бордин Д.С., Драккина О.М. и др.* Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в реальной клинической практике // Consilium Medicum. 2019. Т. 21. № 8. С. 15–22.
6. *Drossman D.A., Haster W.L.* Rome IV-Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. № 6. P. 1257–1261.
7. *Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E. et al.* Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus // Gut. 2018. Vol. 67. № 7. P. 1351–1362.
8. *Драккина О.М.* Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // Справочник поликлинического врача. 2008. № 3. С. 71–74.
9. *Корнеева О.Н., Драккина О.М., Павлов Ч.С. и др.* Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме // Consilium Medicum. Приложение. Гастроэнтерология. 2007. № 2. С. 18–21.
10. *Буеверова Е.Л., Драккина О.М., Ивашкин В.Т.* Атерогенная дислипидемия и печень // Российские медицинские вести. 2008. Т. 13. № 1. С. 17–23.
11. *Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др.* Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 2. С. 59–65.
12. *Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F.* Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 3. P. 308–328.
13. *Pandolfino J.E., El-Serag H.B., Zhang Q. et al.* Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 3. P. 639–649.
14. *Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А. и др.* Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 153. № 5. С. 4–18.
15. *Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S. et al.* Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 22. P. 2340–2348.
16. *Rey E., Moreno-Elola-Olaso C., Artalejo F.R. et al.* Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. № 2. P. 229–233.
17. *Nocon M., Labenz J., Willich S.N.* Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux – a population-based study // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 23. № 1. P. 169–174.
18. *Hoyo C., Cook M.B., Katangar F. et al.* Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium // Int. J. Epidemiol. 2012. Vol. 41. № 6. P. 1706–1718.
19. *Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др.* Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 6. С. 4–11.
20. *Frontera W.R., Hughes V.A., Fielding R. et al.* Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study // J. Appl. Physiol. 2000. Vol. 88. № 4. P. 1321–1326.
21. *Kawada T., Andou T., Fukumitsu M.* Waist circumference, visceral abdominal fat thickness and three components of metabolic syndrome // Diabetes Metab. Syndr. 2016. Vol. 10. № 1. P. 4–6.
22. *Corley D.A., Kubo A., Levin T.R. et al.* Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus // Gastroenterology. 2007. Vol. 133. № 1. P. 34–41.
23. *El-Serag H.B., Graham D.Y., Satia J.A., Rabeneck L.* Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis // Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. № 6. P. 1243–1250.
24. *Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2004.*

Только Париет® — оригинальный* ИПП с двойным механизмом действия¹⁻⁴:

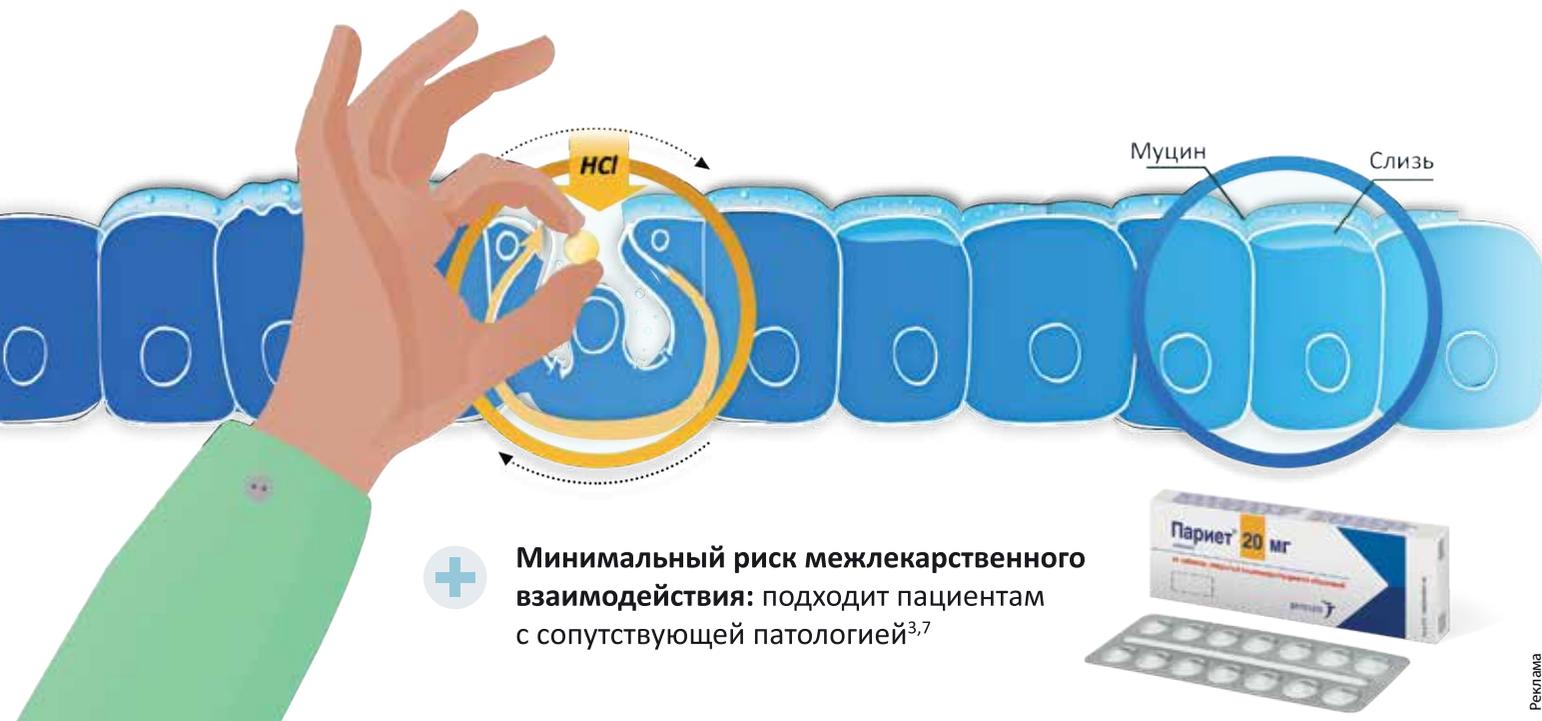
1. Кислотосупрессия

Действует с 1-х суток терапии^{3,5}

Работает днём и ночью — длительное поддержание pH^{3,5,6}

2. Защита

Стимулирует выработку муцина и способствует заживлению слизистой^{3,4,8,9}



Минимальный риск межлекарственного взаимодействия: подходит пациентам с сопутствующей патологией^{3,7}

*референтный
1. ГРПС: <https://grls.rosminzdrav.ru/nata> доступа 20.06.2020; 2. ИМПП лекарственного препарата Париет, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг, от 08.02.2019г.; 3. В.Т. Ивашкин и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(4) 70-97 / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4) 70-97; 4. Skoczylas T, Sarosiek I, Sostarich S, McElhinney C, Durham S, Sarosiek J. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig Dis Sci. 2003 Feb;48(2):322-8. 5. D Pantoflickova et al. Acid Inhibition on the First Day of Dosing: Comparison of Four Proton Pump Inhibitors. Alimant Pharmacol Ther 2003; 17: 1507-1514.; 6. Bruley des Varannes et al. Effect of low-dose rabeprazole and omeprazole on gastric acidity: results of a double blind, randomized, placebo-controlled, three-way crossover study in healthy subjects Alimant Pharmacol Ther 20, 899-9077. Marelli S, Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders. Expert Rev Gastroent Hepatol. 2012; 6(4): 423-435. 8. Sarosiek I, Olyayev M., Majewski M., Sidorenko E., Roesser K., Sostarich S., Wallner G., Sarosiek J. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential // Dig Dis Sci. 2009. Vol. 54. P. 2137-21429. Осиченко М.Ф. и др. Плейотропные эффекты рабепразола.РМЖ 2014;1:3.

Париет®, 20 мг. Регистрационный номер: П N011880/01. Международное непатентованное наименование: рабепразол. Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство понижающее секрецию желез желудка — протонной помпы ингибитор. Фармакологические свойства*: специфический ингибитор H⁺/K⁺ АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. Показания к применению: язвенная болезнь желудка в стадии обострения и язва анастомоза; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью. Противопоказания: гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензимидазолам или к вспомогательным компонентам препарата; беременность; период лактации; детский возраст до 12 лет. С осторожностью: детский возраст; тяжелая почечная недостаточность. Применение при беременности и лактации: данных по безопасности применения рабепразола во время беременности и нет. Исследования репродуктивности на крысах и кроликах не выявили признаков нарушения фертильности или дефектов развития плода, обусловленных рабепразолом; однако у крыс в небольших количествах препарат проникает через плацентарный барьер. Париет® не следует применять при беременности за исключением случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный вред для плода. Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком. Соответствующие исследования у кормящих женщин не проводились. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс, и поэтому Париет® нельзя назначать кормящим женщинам. Способ применения и дозы*: Таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. При язвенной болезни желудка в стадии обострения и язве анастомоза рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 1 раз в день. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или рефлюкс эзофитом рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. При неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Для лечения синдрома Золлингера-Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза — 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг два раза в день. Для эрадикации *Helicobacter pylori* рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Пожилым пациентам коррекции дозы не требуется. Дети: безопасность и эффективность рабепразола натрия 20 мг для краткосрочного (до 8 недель) лечения ГЭРБ у детей в возрасте 12 лет и более подтверждена экстраполяция результатов адекватных и хорошо контролируемых исследований, подтверждающих эффективность рабепразола натрия для взрослых и исследованиями безопасности и фармакокинетики для пациентов детского возраста. Рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 недель. Безопасность и эффективность рабепразола натрия для лечения ГЭРБ у детей в возрасте младше 12 лет не установлена. Безопасность и эффективность рабепразола натрия для применения по другим показаниям не установлена для пациентов детского возраста. Побочное действие*: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек, острые системные аллергические реакции, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, гипонатриемия, повышение активности печеночных ферментов, гепатит, желтуха, леченная энцефалопатия, интерстициальный нефрит, буллезные высыпания, крапивница, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, ангиит, артрит, тиннитус. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка*: данные о намеренной или случайной передозировке минимальны. Случаев сильной передозировки рабепразолом не было отмечено. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: Система цитохрома 450: исследования на здоровых добровольцах показали, что рабепразол натрия не имеет фармакокинетических или клинически значимых взаимодействий с лекарственными веществами, которые метаболизируются системой цитохрома P450 - варфарин, фенитоин, теофиллин и диазепам. Взаимодействия вследствие ингибирования секреции желудочного сока: может происходить взаимодействие с веществами, для которых абсорбция зависит от pH. При одновременном приеме с рабепразолом натрия абсорбция нитроглицерина уменьшается на 30%, а абсорбция дигоксина увеличивается на 22%. Атазанавир: не рекомендуется одновременный прием атазанавира с ингибиторами протонной помпы, включая рабепразол. Антагонизм: клинически значимых взаимодействий рабепразола натрия с гелем гидроксидов алюминия или с гидроксидом магния не наблюдалось. Прием пищи: прием рабепразола натрия одновременно с обогатщенной жирами пищей может замедлить всасывание рабепразола до 4 часов и более, однако C_{max} и AUC не изменяются. Циклоспорин: эксперименты in vitro с использованием микросом печени человека показали, что рабепразол ингибирует метаболизм циклоспорина с IC₅₀ 62 мкмоль, т. е. в концентрации, в 50 раз превышающей C_{max} для здоровых добровольцев после 14 дней приема 20 мг рабепразола. Степень ингибирования схожа с таковой для омепразола для эквивалентных концентраций. Метотрексат: можно предположить, что одновременный прием ингибиторов протонной помпы и метотрексата (прежде всего в высоких дозах), может привести к повышению концентрации метотрексата и / или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения. Тем не менее, специальные исследования лекарственного взаимодействия метотрексата с ингибиторами протонной помпы не проводились. Влияние на результаты лабораторных исследований: Применение ингибиторов протонной помпы приводит к снижению кислотности желудочного сока, что может привести к увеличению содержания хромогранина А (CgA) в сыворотке крови. Особые указания*: Таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Пациентам с нарушениями функции почек или печени корректировка дозы препарата Париет® не требуется. Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами: Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов, маловероятно, что Париет® оказывает влияние на способность водить автомобиль и работать с техникой. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте. Не замораживать. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2 Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», Тел.: +7 (495) 258 42 80, www.ru.abbott

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

RUS2160709 от 09.09.2020





25. Шентулин А.А., Кайбышева В.О. Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (по материалам Римских критериев функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 2. С. 13–18.
26. Murray L., Johnston B., Lane A. et al. Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: The Bristol Helicobacter Project // Int. J. Epidemiol. 2003. Vol. 32. № 4. P. 645–650.
27. Choi J.H., Yang J., Kang S.J. et al. Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease // J. Neurogastroenterol. Moil. 2018. Vol. 24. № 4. P. 593–602.
28. Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M., Chan Y. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation // Gastroenterology. 2007. Vol. 132. № 3. P. 883–889.
29. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение: кто виноват и что делать? // Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология. 2017. № 27. Т. 3. С. 5–10.
30. Chang P., Friedenberf F. Obesity and GERD // Gastroenterol. Clin. N. Am. 2014. Vol. 43. № 1. P. 161–173.
31. Wisen O., Johansson C. Gastrointestinal function in obesity: motility, secretion, and absorption following a liquid test meal // Meta. 1992. Vol. 41. № 4. P. 390–395.
32. Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms // JAMA. 2003. Vol. 290. № 1. P. 66–72.
33. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. et al. Metaanalysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // Ann. Intern. Med. 2005. Vol. 143. № 3. P. 199–211.
34. Маев И.В. Опасная коморбидность: клиническое представление пациента с ожирением // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2014. № 3. С. 58–60.
35. Fraser-Moodie C.A., Norton B., Gornall C. et al. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight // Scand. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 34. № 4. P. 337–340.
36. Fabio P., Bogdana C., Byron D. et al. Does BMI affect the clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in GERD? The case for rabeprazole // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 23. № 10. P. 845–851.
37. Wedemeyer R.S., Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update // Drug Saf. 2014. Vol. 37. № 4. P. 201–211.

Clinical and Endoscopic Characteristics of GERD in Obese Patients

I.V. Mayev, PhD, Prof., Academician of RAS¹, I.G. Bakulin, PhD, Prof.², N.V. Bakulina, PhD, Prof.², S.V. Tikhonov, PhD², M.S. Zhuravleva, PhD², R.V. Vasilyev³, N.G. Kalashnikova⁴, L.V. Fedulenkova, PhD⁴, E.R. Valitova, PhD⁴, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1, 4, 5}

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

³ Network of multidisciplinary clinics 'OSNOVA'

⁴ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

⁵ Tver State Medical University

Contact person: Sergey V. Tikhonov, sergeyvt2702@gmail.com

Relevance. Obesity and gastroesophageal reflux disease (GERD) – diseases of the XXI century. Obesity is a risk factor for GERD, and has significant negative impact on its course, and causes the ineffectiveness of standard therapeutic approaches.

Material and methods. The study involved 1,433 patients treated with proton pump inhibitors (PPIs) for non-erosive reflux disease (NERD) or erosive esophagitis (EE). The observation period was two months and included three visits with a four-week interval. Special attention was paid to the influence of overweight (body mass index (BMI) > 25 kg/m²) and abdominal obesity (waist circumference (WC) in men more than 94 cm, in women – more than 80 cm) on the course of GERD and the effectiveness of acid-suppressive therapy.

Results. NERD was diagnosed in 618 (48.1%) patients, EE – in 614 (47.8%) patients. Overweight (BMI > 25 kg/m²) was detected in 901 (62.7%) patients, obesity (BMI > 30 kg/m²) – in 284 (19.9%) patients. Abdominal obesity was detected in 380 (56%) women and 193 (39%) men. Patients with BMI of 25 kg/m² and abdominal obesity had more pronounced symptoms according to the results of the GERD Q questionnaire. Patients with NERD and EE did not differ in BMI and WC. The effectiveness of PPI therapy by the fourth week did not depend on BMI and WC, but patients without overweight and abdominal obesity were more likely to achieve clinical and endoscopic remission of the disease by the eighth week of therapy. The research participants received rabeprazole therapy in 96% of cases.

Key words: gastroesophageal reflux disease, non-erosive reflux disease, erosive esophagitis, obesity, abdominal obesity, comorbidity, proton pump inhibitors, rabeprazole