

ГЭРБ и ожирение, особенности клинического течения

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, В.В. Кривой

GERD and obesity, clinical features

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, V.V. Kryvoy

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром

Резюме

ГЭРБ и ожирение, особенности клинического течения

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, В.В. Кривой

История вопроса: Во всем мире заболеваемость ГЭРБ и ее осложнений растет экспоненциально вместе с проблемой ожирения. Особую озабоченность вызывает связь между центральным ожирением и осложнениями ГЭРБ, в том числе аденокарциномы пищевода. Патологические нарушения при ожирении включают нарушения моторики пищевода, ослабление тонуса нижнего пищеводного сфинктера, тенденцию к развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, повышение внутрижелудочного давления и увеличение объема желудка.

Цель исследования: изучить особенности течения ГЭРБ и ожирения на фоне метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа.

Методы исследования: Было исследовано 90 пациентов, которым проводилось комплексное медицинское обследование и включало лабораторные исследования, верхнюю эндоскопию, суточную рН-метрию и антропометрические показатели. Симптомы ГЭРБ были оценены с помощью опросника GerdQ. Эндоскопически эрозивный эзофагит оценивали по модифицированной Лос-Анджелесской классификации.

Результаты: По сравнению с пациентами с ГЭРБ без метаболического синдрома, у пациентов с эрозивным эзофагитом был зарегистрирован значительно более высокий индекс массы тела, окружности талии и уровень холестерина и триглицеридов в крови, HbA1c и HOMA-IR ($P < 0,05$). В группе пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа наблюдалось более тяжелое течение эрозивного рефлюкс-эзофагита.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; главный внештатный федеральный гастроэнтеролог по Республике Крым и г. Севастополю Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Мошко Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: crimij@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Иськова Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: Irinasiyf@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кривой Валерий Валентинович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: valeriy-kryvoy@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

GERD and obesity, clinical features

I.L. Kliaritskaia, YA. Moshko, I.A. Iskova, V.V. Kryvoy

Background: The worldwide incidence of GERD and its complications is increasing along with the exponentially increasing problem of obesity. Of particular concern is the relationship between central adiposity and GERD complications, including oesophageal adenocarcinoma. Pathophysiological disturbances in obesity include esophageal motor disorders, lower esophageal sphincter abnormalities, development of hiatal hernia, increased intragastric pressure and increased gastric capacity.

Aim: To study the features of GERD and obesity on the background of metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2.

Methods: We studied 90 subjects who underwent a comprehensive health check-up, which included laboratory test, upper gastrointestinal endoscopy, pH monitoring and complete anthropometric measures. GERD symptoms were evaluated with GerdQ. Endoscopically erosive esophagitis was scored using the Los Angeles classification system.

Results: Compared with patients without metabolic syndrome, patients with erosive esophagitis and metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2 had significantly higher BMI, waist circumference, cholesterol and triglyceride levels, HbA1c and HOMA-IR ($P < 0.05$). In the group of patients with the metabolic syndrome, type 2 diabetes was observed more severe erosive reflux esophagitis.

Key words: gastroesophageal reflux disease, obesity, diabetes, metabolic syndrome

В последнее десятилетие во всем мире и России отмечается рост заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) среди взрослого населения, снижением качества жизни и развития осложненных форм заболевания, таких как пищевод Баретта (ПБ) и аденокарцинома пищевода (АП). ГЭРБ занимает лидирующее положение в США по затратам на лечение среди других гастроэнтерологических заболеваний. Распространенность ГЭРБ согласно данных международной статистики в США составляет 21 – 27% популяции, в Японии около 16%, в странах Азии 2 – 10% [1,3]. В России было проведено два крупных многоцентровых эпидемиологических исследования распространенности ГЭРБ: МЭГРЕ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России») и АРИАДНА (Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения), согласно которым распространенность ГЭРБ составила около 24% [2, 4].

Ожирение – это заболевание, которое глобально охватывает весь мир. По данным ВОЗ, более 1,9 миллиарда взрослых людей в возрасте 18 лет и старше имеют избыточный вес, из них свыше 600 миллионов страдают ожирением. Эпидемиологические данные показывают, что в целом ожирение (как правило измеряется, как ИМТ – $\text{кг}/\text{м}^2$) является фактором риска как для ГЭРБ, так и для АП. Ожирение является еще более распространенной проблемой здравоохранения во всем мире. Статистически значимое увеличение риска развития симптомов ГЭРБ, ПБ и АП у пациентов с ожирением показали результаты мета-анализа [6]. Согласно данным, полученным в рамках программы Национального исследования состояния здоровья и питания населения США, в 2011 – 2014 гг. распространенность жи-

рения среди взрослого населения составила 36,5% [13, 14]. Кросс-секционные эпидемиологические исследования продемонстрировали более высокую распространенность ГЭРБ среди пациентов с ожирением, по сравнению со здоровыми добровольцами. Небольшие исследования также подтверждают связь между ожирением и ГЭРБ. В исследовании, проведенном El-Serag и соавт, было опрошено 453 сотрудника клиники, и были выявлены еженедельные симптомы изжоги и/или регургитации у 26% респондентов. [7, 8]. Была проведена верхняя эндоскопия у 196 пациентов, давших согласие на исследование, в результате доля пациентов с симптомами ГЭРБ составила 23,3%, 26,7% и 50% для соответствующих им групп с ИМТ $< 25 \text{ кг}/\text{м}^2$, ИМТ – $25 - 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ и ИМТ $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ соответственно. Показатели распространенности эрозивного эзофагита составили для данных групп 12,5%, 29,8% и 26,9% соответственно.

В когортном исследовании, проведенном в Японии, с включением 42862 взрослых, среди 18792 пациентов, которые подверглись эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта у 4355 (23,1%) был диагностирован рефлюкс эзофагит, у 4731 (25,1%) – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, у 1492 (7,9%) – пищевод Барретта [9]. Многофакторный анализ результатов исследования показал, что мужской пол (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,832,23; $p=0,0001$), молодой возраст (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,980,99; $p=0,0001$), гипертриглицеридемия (ОШ 1,001; 95% ДИ 1,0011,002, $p=0,0001$), ожирение (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,401,64, $p=0,0001$), гипертония (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,011,21, $p=0,02$) и употребление алкоголя (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,171,44; $p=0,0001$) были независимыми факторами риска развития рефлюкс-эзофагита [5, 9, 11].

Когда мы говорим об ожирении как факторе ри-

Демографические показатели исследуемых групп

№ группы	Всего больных	Возраст			Пол	
		Средний	до 50 лет	старше 50 лет	мужчины	женщины
Группа 1	45	51,75±8,19, p < 0,05	21	24	22	23
Группа 2	45	53,85±5,88 p < 0,05	20	25	21	24

Табл. 2

Показатели ИМТ в обследуемых группах

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
ИМТ (средний), кг/м ²	36,1±7,9	31,1±5,1	< 0,01
Мужчины, кг/м ²	37,81±7,63	33,53±7,45	< 0,05
Женщины, кг/м ²	35,55±11,90	30,86±8,82	< 0,05

ска ГЭРБ, мы имеем ввиду патофизиологические нарушения моторики пищевода, ослабление тонуса нижнего пищеводного сфинктера, тенденцию к развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, повышение внутрижелудочного давления и увеличение объема желудка [6, 11, 12]. Кроме того, изменение секреции провоспалительных цитокинов, адипонектина и лептина, адипоцитами висцеральной жировой ткани приводит к развитию системного воспаления и инсулинорезистентности, а также увеличению частоты возникновения эрозивных форм ГЭРБ. Участие лептина в формировании эрозивных форм ГЭРБ и пищевода Барретта демонстрируют данные многочисленных исследований [16, 17, 18].

По данным некоторых исследований ожирение и избыточная масса тела способствуют возникновению большего количества патологических рефлюксов. У бессимптомных пациентов с ожирением регистрируется повышенное количество кислых рефлюксов по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. В группах пациентов с ожирением, с симптомами изжоги и без, не было зарегистрировано значимой разницы в количестве кислых рефлюксов [15].

В литературных обзорах встречаются противоречивые данные относительно выраженности клинических проявлений, данных суточной рН-метрии и эндоскопических признаков у пациентов с ГЭРБ и ожирением, что требует дальнейших исследований.

Цель исследования

Изучить особенности течения ГЭРБ и ожирения на фоне метаболического синдрома, сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы

В исследование были включены 90 пациентов с ГЭРБ и метаболическим синдромом, сахарным диа-

бетом 2 типа. Исследовательская выборка была сформирована в соответствии с критериями включения/исключения среди обратившихся на прием по поводу симптомов ГЭРБ. Пациенты были разделены на 2 группы:

1-ая группа – пациенты с ГЭРБ и метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа);

2-ая группа – пациенты с ГЭРБ.

1-ая группа состояла из 45 пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м², из которых 22 мужчины (48,8%) и 23 женщины (52,2%) в возрасте от 43 до 60 лет включительно. Пациенты с СД 2 типа находились на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ССП). У всех больных СД был в стадии компенсации. 2-ую группу составили 45 пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м², из которых 21 мужчина (46,6%) и 24 женщины (53,4%), в возрасте от 47 до 60 лет включительно. Исследуемые группы не имели достоверных различий по полу (p>0,05) и возрасту (p>0,05) (табл. 1).

Клиническое исследование включало опрос больных (выявление жалоб и анамнеза), комплексное клиническое обследование, в т.ч. физикальный осмотр (масса тела, рост, окружность талии, объем плеча), результаты лабораторных и инструментальных исследований, в том числе ЭГДС и суточной (24-часовой) рН-метрии. Учитывались данные о приеме лекарственных препаратов на момент обращения, наблюдение эндокринолога, консультации узких специалистов при необходимости. Пациенту также давали заполнить опросник GerDQ. Длительность гастроэзофагеальных рефлюксов и особенности рефлюктата оценивали по результатам суточной рН-метрии. Степень поражения слизистой оболочки пищевода, при проведении ЭГДС оценивали по модифицированной Лос-Анджелесской классификации, по показаниям проводили хромоэндоскопию и эндоскопию с увеличением.

Результаты и их обсуждение

При сравнении частоты и выраженности клинической симптоматики у больных 1-ой группы с ГЭРБ и метаболическим синдромом и СД 2-го типа наиболее частыми жалобами были изжога и регургитация кислым содержимым желудка. У больных 2-ой клинической группы изжога и одинофагия встречалась достоверно реже по сравнению с 1-ой группой. При оценке частоты пищеводных жалоб пациентов 1-ой клинической группы чаще беспокоила изжога (51,9 % против 98,5% во второй группе, при $p < 0,05$), регургитация (40,7% против 68,2% во второй группе, при $p < 0,05$), у 33,9% пациентов жалобы отсутствовали. При анализе данных физикального обследования пациентов 1-ой группы с МС и СД 2 типа было получено статистически значимое изменение показателя ИМТ $36,1 \pm 7,9$ кг/м², что достоверно отличалось от результатов 2-ой группы пациентов $31,1 \pm 5,1$ кг/м² ($p < 0,01$). Как видно из таблицы 2, значения показатели ИМТ мужчин и женщин 1-ой группы статистически были выше показателей ИМТ в аналогичных подгруппах ($p < 0,05$). Также статистически значимые изменения были выявлены при измерении окружности талии у пациентов 1-ой группы $95,53 \pm 7,00$ см против $86,51 \pm 5,18$ см 2-ой группы ($p < 0,05$), причем в подгруппе мужчин с метаболическим синдромом, СД 2-го типа были зафиксированы показатели достоверно выше ($102,11 \pm 9,74$ против $94,34 \pm 7,22$, при $p < 0,01$).

При оценке биохимических показателей обращают на себя внимание более высокие уровни HbA1c ($6,20 \pm 1,31$ против $4,08 \pm 0,31$, $p < 0,05$) и HOMA-IR ($6,83 \pm 3,92$ против $2,90 \pm 0,88$, $p < 0,05$) в 1-ой клинической группе. Статистически значимые различия показателей липидного спектра наблюдались в группе пациентов с ГЭРБ и МС, СД 2 типа за счет общего холестерина ($3,80 \pm 0,09$ против $2,86 \pm 0,18$; $p < 0,05$), и фракций ЛПНП ($2,73 \pm 0,64$; $p < 0,05$) и ЛПОНП ($1,27 \pm 0,36$; $p < 0,05$), которые были статистически достоверно выше по сравнению с данными 2-ой группы, а показатели фракции ЛПВП ($1,16 \pm 0,54$, $p < 0,05$) были достоверно выше в группе пациентов с ГЭРБ. Статистически значимых различий при оценке липидных фракций в подгруппах, разделенных по половому признаку выявлено не было.

При оценке эндоскопической картины, которая проводилась согласно Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита (Монреальский пересмотр) в клинических группах пациентов были выявлены следующие изменения: неэрозивная форма ГЭРБ (катаральный эзофагит, стадия 0, и случаи отсутствия макроскопически видимых изменений) и степень А была зарегистрирована у 14 (31,11%, $p=0,05$) и 7 ($5,3 \pm 1,9\%$, $p=0,05$) пациентов соответственно во 2-ой группе пациентов с ГЭРБ, что было достоверно выше по сравнению с 1-ой группой. Достоверность различия двух групп по критерию Стьюдента $p=0,05$, т.е. степень тяжести рефлюкс-эзофагита по степеням В – 12 (26,66%), С

– 10 (22,22%), D – 7 (15,55%) у больных первой группы была зарегистрирована достоверно выше, чем у больных второй группы. Также было установлено, что у 9 пациентов 1-ой клинической группы имеются эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Для анализа частоты и продолжительности гастроэзофагеальных рефлюксов была проведена суточная (24-часовая) рН-метрия. Рефлюкс с более низкими значениями рН ($pH < 4,0$) по времени был достоверно более продолжителен у пациентов 1-ой клинической группы и составил $2,43 \pm 0,71$ ($p < 0,05$) в сравнении с показателями 2-ой клинической группы $-1,91 \pm 0,78$ ($p < 0,05$). В группе больных ГЭРБ и МС, СД 2 типа число патологических рефлюксов с $pH < 4$ составило $44,01 \pm 8,17$ ($p < 0,05$), число рефлюксов продолжительностью более 5 мин – $3,26 \pm 1,40$ ($p < 0,05$), в сравнении с группой больных с ГЭРБ, в которой аналогичные показатели составили $35,18 \pm 5,66$ ($p < 0,05$) и $2,14 \pm 0,7$ ($p < 0,05$) соответственно. Наиболее продолжительный рефлюкс был зафиксирован в группе больных с ГЭРБ и МС, СД 2 типа и составил $10,13 \pm 10,47$ мин ($p < 0,05$).

Выводы:

- В группе пациентов с ГЭРБ и МС, СД 2 типа на фоне ожирения и избыточной массы тела симптомы регургитации кислым, изжоги и дисфагии, нарушения липидного обмена регистрируется достоверно чаще, чем среди пациентов 2-ой клинической группы. Частота и выраженность классических проявлений ГЭРБ (изжога, регургитации кислым, дисфагия, ретростеральная боль) значимо не различались в группах сравнения по гендерным отличиям.
- Анализ результатов эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта выявил, что для пациентов 2-ой группы, страдавших ГЭРБ, наиболее характерной является неэрозивная форма заболевания, а среди больных с ГЭРБ и МС, СД 2 типа наблюдалось более тяжелое течение эрозивного рефлюкс-эзофагитом (стадия В, С, D).
- Время, число и продолжительность в течение суток патологических рефлюксов были статистически достоверно выше среди пациентов 1-ой клинической группы, что свидетельствует о более тяжелом течении ГЭРБ у лиц с ожирением и избыточной массой тела.

Литература

1. Звенигородская, А. А. Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением / А. А. Звенигородская, Е. Ю. Бондаренко, А. А. Чурикова. // Гастроэнтерология: Приложение к журналу *Consilium Medicum*. – 2012. – № 1. – С. 11–14.
2. Писаков, В. А. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (APII-ADHA) / В. А. Писаков, С. В. Морозов, Е. С. Ставрики, Р. М. Колмаров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2008. – № 1. – С. 20 – 30.
3. 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.
4. Лазебник, А. Б. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России («МЭГРЭ») / А. Б. Лазебник [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. – № 1. – С. 5–50.
5. Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: from FDG PET/CT perspective. / Y. W. Wu et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(3): e92001.
6. Chandar, A. K. Role of Obesity in the Pathogenesis and Progression of Barrett's Esophagus. / A. K. Chandar, P. G. Iyer // *Gastroenterol Clin North Am*. – 2015. – Vol. 44, N 2. – P. 249-264.
7. El-Serag, H. B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. / H. B. El-Serag, Michael E. DeBakey // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2007. – Vol. 5, N 1. – P. 17-26.
8. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, et al. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(6):1243–50. [PubMed:15929752].
9. Eslick, G.D. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life—a population-based study. / G. D. Eslick, N. J. Talley // *J Clin Gastroenterol*. – 2009. – Vol. 43, N 2. – P. 111-117.
10. El-Serag, H. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies / H. El-Serag, A. Becher, R. Jones // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2010. – Vol. 32, № 6. – P. 720–737.
11. Finucane, M. M. Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with Barrett's esophagus: a case – control study / M. M. Finucane [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2014. – Vol. 12, № 2. – P. 229–238.
12. Finucane, M. M. Global burden of metabolic risk factors of chronic diseases collaborating group (body mass index): national, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants / M. M. Finucane [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 557–567.
13. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012; 307(5):491–7. [PubMed: 22253363].
14. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*. 2006; 354(22):2340–8. [PubMed: 16738270].
15. Metabolic syndrome is associated with gastroesophageal reflux disease based on a 24-hour ambulatory pH monitoring. / L. Kallel et al. // *Dis Esophagus*. – 2011. – Vol. 24, N 3. – P. 153-159.
16. Rubenstein, J. H. Association of adiponectin multimers with Barrett's oesophagus / J. H. Rubenstein [et al.] // *Gut*. – 2009. – Vol. 58, № 12. – P. 1583–1589.
17. Rubenstein, J. H. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus / J. H. Rubenstein [et al.] // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 145, № 6. – P. 1237–1244.
18. Thompson, O. M. Serum leptin and adiponectin levels and risk of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction / O. M. Thompson [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2010. – Vol. 18, № 11. – P. 2204–2211.