

Клиническая характеристика пациентов Крымской популяции с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Ю.С. Работягова, И.Л. Кляритская

Comparative clinical characteristics patients of the Crimean population with gastroesophageal reflux disease

Yu. S. Rabotyagova, I.L. Kliaritskaia

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, опросник GERD, шкала HADS, цитохром P450 2C19

Резюме

Сравнительная клиническая характеристика пациентов Крымской популяции с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Ю.С. Работягова, И.Л. Кляритская

Для проведения сравнительной клинической характеристики пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, эрозивным эзофагитом и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу были проанализированы различные показатели: жалобы, демографические сведения, данные международного опросника GERD и шкалы госпитальной тревоги депрессии HADS, показатели суточной внутрипищеводной pH-метрии, а также результаты генетического анализа полиморфизма гена цитохрома P450 2C19. Было установлено, что между группами больных с вышеуказанными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни отмечаются различия, касающиеся соотношения у мужчин и женщин, удельного веса больных с нормальным и повышенным индексом массы тела, частоты встречаемости отдельных симптомов, уровня тревоги и депрессии, продолжительности снижения уровня внутрипищеводного pH < 4 и числа кислых гастроэзофагеальных рефлюксов длительностью > 5 минут, удельного веса пациентов с генотипами цитохрома P450 2C19 *1/*1 и *1/*2. Также были выявлены статистически значимые различия показателей международного опросника GERD между группами пациентов с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Выявленные клинико-инструментальные особенности у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью, эрозивным эзофагитом и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу обуславливают дифференцированный подход к терапии.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, опросник GERD, шкала HADS, цитохром P450 2C19

Работягова Юлия Сергеевна – ассистент кафедры терапии гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: yliyarabotyagova@gmail.com, 295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, Республика Крым, Россия
Кляритская Ирина Львовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Klira3@yandex.ru, 295051, бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Abstract

Comparative clinical characteristics patients of the Crimean population with gastroesophageal reflux disease

Rabotyagova Yu. S., I.L. Kiliaritskaia

To conduct comparative clinical characteristics between patients with non-erosive reflux disease, erosive esophagitis and reflux hypersensitivity of the esophagus, various indicators were analyzed: complaints, demographic data, international GERD questionnaire and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) data, ambulatory pH monitoring and genetic analysis of the polymorphism of the cytochrome P450 2C19 gene. It was found that between the groups of patients with the forms of gastroesophageal reflux disease there are differences in the ratio of men and women, the proportion of patients with normal body mass index and overweight, the incidence of certain symptoms, the level of anxiety and depression, the duration of a decrease in the level of esophageal pH < 4 and the number of acidic gastroesophageal refluxes lasting > 5 minutes, the specific gravity of patients with genotypes of cytochrome P450 2C19 *1 / *1 and *1 / *2. Also, statistically significant differences of the international GERD questionnaire between groups of patients with various forms of gastroesophageal reflux disease were identified. The revealed clinical and instrumental features in patients with non-erosive reflux disease, erosive esophagitis and hypersensitivity of the esophagus to reflux cause a differentiated approach to therapy.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, GERD – questionnaire, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), cytochrome P450 2C19.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относится к одной из широко распространенных и потенциально опасных болезней пищевода, значительно снижающих уровень качества жизни пациентов [1]. На сегодняшний день ГЭРБ остается одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в амбулаторной гастроэнтерологической практике: по имеющимся данным, около 70% женщин и 50% мужчин страдают теми или иными симптомами заболевания [2]. Основываясь на рекомендациях Монреальского консенсуса, диагноз рефлюксной болезни правомочен при наличии, как минимум, одного из трех критериев: характерных симптомов заболевания, вызывающих беспокойство больного, инструментального подтверждения наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса, при выявлении эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода [3]. Следует отметить, что клинические симптомы и поражение пищевода не обязательно существуют вместе. У части пациентов с эрозивным эзофагитом (ЭЭ) отсутствуют симптомы, тогда как у 50-85% пациентов с типичными симптомами рефлюкса нет эндоскопических доказательств эрозивного эзофагита [4]. В некоторых же случаях, беспокоящие симптомы могут возникать и во время физиологического гастроэзофагеального рефлюкса, тогда говорят о гиперчувствительности пищево-

да (ГП) к рефлюксу, которая до недавнего времени рассматривалась как часть неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) [5], но Римскими критериями IV пересмотра была отнесена к функциональным заболеваниям пищевода [6]. Таким образом, случаи проявления заболевания, отвечающего клиническим критериям ГЭРБ, но при отсутствии явного повреждения слизистой оболочки пищевода следует относить к неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) [7], а тяжесть рефлюкс-эзофагита напрямую коррелирует со степенью и продолжительностью воздействия кислого рефлюктата на слизистую оболочку пищевода [8]. Известно, что основой терапии ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), тем не менее, в повседневной клинической практике имеет место сохранение или недостаточное подавление типичных рефлюксных симптомов [9]. Учитывая, что механизмы недостаточной эффективности ИПП остаются до конца неясными, в таких случаях играет роль комбинация различных факторов, различающихся при указанных вариантах ГЭРБ.

Цель исследования

Повысить эффективность антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Табл. 1

Сравнительная характеристика пациентов с различными формами ГЭРБ по полу и возрасту

| Показатель | Диагноз | | | Статистическая значимость различий в группах | | |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|--|-------|-------|
| | ЭЭ (1) | НЭРБ (2) | ГП (3) | p1-p2 | p1-p3 | p2-p3 |
| Возраст (Медиана) | 39 (26; 55) | 51 (37;57) | 49 (34; 53) | 0,008 | 0,213 | 0,316 |
| Пол | | | | | | |
| Женский | 23 (46,9%) | 43 (71,67%) | 20 (74,1%) | 0,009 | 0,022 | 0,054 |
| Мужской | 26 (53,1%) | 17 (28,3%) | 7 (25,9%) | | | |

Материал и методы

Для достижения цели и нами были проанализированы результаты обследования 136 пациентов с НЭРБ, ЭЭ и ГП. Был проведен сравнительный анализ трех групп (ЭЭ-1, НЭРБ-2, ГП-3): для сравнения больных по признаку «возраст» был применен расчет непараметрического критерия Краскела-Уоллиса, для аналогичного сравнения по качественному признаку «пол» был применен расчет непараметрического критерия χ^2 (Хи-квадрат), для сравнения по остальным показателям использовался критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости различий в группах был установлен на уровне $p < 0,05$.

Было отмечено, что в группе ЭЭ значительно реже по сравнению с группой НЭРБ и ГП встречались пациенты женского пола (46,9% против 71,67%; 46,9% против 74,1%, соответственно) ($p_1-p_2=0,009$, $p_1-p_3=0,022$). При сравнении между собой пациентов с НЭРБ и ГП статистически значимых различий по гендерному признаку выявлено не было.

Были проанализированы показатели индекса массы тела у пациентов с различными формами ГЭРБ. Итак, ИМТ 25-29,9 кг/м² встречался несколько чаще у пациентов с ЭЭ, чем с НЭРБ (46,94% против 31,67%), а в группе ГП он отмечался достоверно реже (22,22%), чем в группе ЭЭ ($p_1-p_3=0,04$). Напротив, ИМТ в диапазоне 30-34,9 кг/м² встречался у пациентов с ГП (29,63%) и с ЭЭ (20,4%) значительно чаще, чем у больных с НЭРБ (13,33%). ИМТ в диапазоне 35-40 кг/м² не был зарегистрирован в группе ЭЭ, у пациентов с НЭРБ его частота едва достигла 5%, а в группе ГП он был идентифицирован только в 3,7% случаев. Нормальный показатель ИМТ (18-24,9) встречался в группах НЭРБ, ЭЭ и ГП, соответственно, в 50,0%, 32,65% и 44,44% случаев.

При анализе жалоб пациентов было установлено, что изжога встречалась в равной степени часто как в группе с ЭЭ, так и в группе с НЭРБ (97,96% и 96,67%, соответственно) и в 85,19% в группе ГП. Длительность изжоги более 6 месяцев также в равных пропорциях регистрировалась в группах ЭЭ и НЭРБ (34,7% и 35,0%, соответственно) и в 55,56% – в группе ГП. Один из ключевых симптомов – боль за грудиной – значительно чаще встречался среди пациентов с ЭЭ (28,57%) и ГП

(25,93%), чем среди пациентов с НЭРБ (16,67%). Отрыжка была достаточно частой жалобой во всех группах: у больных ЭЭ, НЭРБ и ГП она отмечалась, соответственно, в 71,43%, 78,33% и 74,07% случаев. Боли в эпигастрии значительно чаще встречались в группе ГП (74,07%), чем в группе ЭЭ и НЭРБ (48,98% и 53,33%, соответственно). Комплекс симптомов «одинофагия/ком в горле/дисфагия» встречался чаще в группах ГП и ЭЭ (соответственно, в 59,26% и в 53,06% случаев) и несколько реже в группе НЭРБ (33,33% пациентов).

У пациентов всех групп были проанализированы данные шкалы госпитальной тревоги и депрессии HADS. При сравнении медианного значения показателя HADS-A в группе ГП оно оказалось значимо выше чем в группах НЭРБ и ЭЭ — 14 (12;14) против 10 (8;12) ($p_2-p_3=0,00$), 14 (12;14) против 9 (8;12) ($p_1-p_3=0,00$), соответственно. В паре сравнения НЭРБ и ЭЭ для этого показателя также были найдены статистически значимые различия: 10 (8;12) против 9 (8;12) соответственно ($p_1-p_2=0,00$). Статистически значимые различия были получены при анализе показателей медианы HADS-D в группах ГП и ЭЭ — 10 (9;10) против 8 (7;9) ($p_1-p_3=0,03$), а также в группах НЭРБ и ЭЭ — 10 (9;10) против 8 (7;9) ($p_1-p_2=0,00$). А в группах сравнения НЭРБ и ГП в этой паре показателей не было достигнуто статистически значимой разницы (Табл. 2).

Были проанализированы все показатели опросника GERD (табл. 3), но наибольшее значение имеет показатель суммарного количества баллов.

Медиана суммарного количества бала опросника GERD перед началом терапии в группе ГП была значительно выше аналогичного показателя в группах ЭЭ и НЭРБ — 13 (12;14) против 10 (10;11) ($p_1-p_3=0,001$), 13 (12;14) против 10 (9;11) ($p_2-p_3=0,001$), соответственно. В группах сравнения НЭРБ и ЭЭ в этой паре показателей статистически значимых различий выявлено не было (таблица 3).

Были проанализированы данные суточной внутрипищеводной рН-метрии. Показатель медианы процента времени с рН < 4 в группе ГП был значительно ниже, чем в группе ЭЭ — 3 (2,60;3,86) против 43 (33;60) ($p_1-p_3 = 0,00$). Значение медианы количе-

Табл. 2

Показатели шкалы HADS при различных формах ГЭРБ

| Показатель | Группы с различными формами ГЭРБ | | | Статистическая значимость различий в группах | | |
|------------|----------------------------------|------------------|------------|--|-------|-------|
| | ЭЭ (1) | НЭРБ (2) | ГП (3) | p1-p2 | p1-p3 | p2-p3 |
| HADS-A | 9 (8;12) | 10 (8;12) | 14 (12;14) | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| HADS-D | 8 (7;9) | 10 (9;10) | 10 (9;10) | 0,001 | 0,03 | >0,05 |
| HADS-общая | 17 (16;21) | 18 (17,75;22,00) | 23 (21;24) | 0,01 | 0,01 | 0,001 |

Табл. 3

Показатели опросника GERD при различных формах ГЭРБ

| Показатель | Группы с различными формами ГЭРБ | | | Статистическая значимость различий в группах | | |
|----------------|----------------------------------|------------|------------|--|-------|-------|
| | ЭЭ (1) | НЭРБ (2) | ГП (3) | p1-p2 | p1-p3 | p2-p3 |
| GERD A | 4 (4;5) | 4 (4;5) | 5 (4;5) | > 0,05 | 0,023 | 0,03 |
| GERD B | 2 (1;2) | 2 (1;3) | 3 (2;3) | > 0,05 | 0,001 | 0,001 |
| GERD C | 5 (5;5) | 5 (4;5) | 5 (5;6) | > 0,05 | 0,038 | 0,001 |
| GERD-суммарный | 10 (10;11) | 10 (10;11) | 13 (12;14) | > 0,05 | 0,001 | 0,001 |

Основные показатели суточной рН-метрии при различных формах ГЭРБ

| Показатель | Группы с различными формами ГЭРБ | | | Статистическая значимость различий в группах | | |
|---|----------------------------------|------------------|------------------|--|-------|-------|
| | ЭЭ (1) | НЭРБ (2) | ГП (3) | p1-p2 | p1-p3 | p2-p3 |
| Процент времени с рН<4 | 43 (33;60) | 28 (17,95;38,00) | 3 (2,60;3,86) | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| Количество рефлюксов | 300 (218;374) | 130,78 (42,87) | 23 (15,50;35,00) | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| Количество рефлюксов длиной более 5 мин | 16 (14;19) | 8 (7,00;11,25) | 1 (0;1) | 0,001 | 0,001 | 0,001 |

Табл. 5

Частота встречаемости генотипов цитохрома P450 2C19 среди пациентов Крымской популяции страдающих различными формами ГЭРБ

| Характеристика | Группы с различными формами ГЭРБ | | | Статистическая значимость различий в группах | | |
|----------------|----------------------------------|----------|------------|--|-------|-------|
| | ЭЭ (1) | НЭРБ (2) | ГП (3) | p1-p2 | p1-p3 | p2-p3 |
| Генотип | | | | | | |
| 1*/1* | 39 (79,6%) | 42 (70%) | 14 (51,9%) | 0,637 | 0 | 0,001 |
| 1*/2* | 10 (20,4%) | 18 (30%) | 13 (48,1%) | 0,032 | 0,376 | 0,204 |

Табл. 6

Распределение генотипов CYP 2C19 среди мужского и женского населения Республики Крым, страдающего ГЭРБ

| Генотип | Пол, абс. (%) | | D.f. | χ^2 | p-оценка |
|----------------------------|---------------|--------------|------|----------|----------|
| | Женский | Мужской | | | |
| *1/*1 | 60 (63,2%) | 35 (36,8%) | 1 | 0,001 | 0,977 |
| *1/*2 | 26 (63,4%) | 15 (36,6%) | | | |
| Отношение шансов | 0,996 | 1,007 | | | |
| 95% доверительный интервал | 0,754-1,316 | 0,622- 1,630 | | | |

ства рефлюксов в группе ЭЭ составило 300 (218;374), что значительно превышало аналогичное в группе ГП — 23 (15,50;35,00) ($p1-p3=0,001$). Мода количества рефлюксов длиной более 5 минут в группе ГП была значительно ниже чем в группе ЭЭ — 1 (0;1) против 16 (14;19) ($p1-p3=0,001$) (таблица 4).

Медианное значение процента времени с рН <4 в группе ГП было значительно ниже, чем в группе пациентов с НЭРБ — 3 (2,60;3,86) против 28 (17,95;38,00) ($p2-p3=0,001$). Показатель медианы количества рефлюксов в группе ГП был значительно ниже среднего значения в группе НЭРБ — 23 (15,50;35,00) против 130,78 (42,87) ($p2-p3=0,001$). При этом, мода количества рефлюксов длиной более 5 мин в группе ГП была значимо ниже таковой в группе НЭРБ — 1 (0;1) против 8 (7,00;11,25) ($p2-p3=0,001$) (таблица 5).

Медиана процента времени с рН <4 в группе НЭРБ была значимо ниже аналогичной в группе ЭЭ — 28 (17,95;38,00) против 43 (33;60) ($p1-p2=0,001$). Среднее значение количества рефлюксов в группе НЭРБ было значимо ниже показателя в группе ЭЭ — 130,78 (42,87) против 300 (218;374) ($p1-p2=0,001$). Значение моды количества рефлюксов длиной более 5 мин в группе НЭРБ была значимо ниже таковой в группе ЭЭ — 8 (7,00;11,25) против 16 (14;19) ($p1-p2=0,001$) (табл. 4).

Результаты оценки распространенности генотипа цитохрома P450 2C19 в изученной популяции показали, что генотип 1*/1* значительно чаще встре-

чался в группе ЭЭ, чем в группе пациентов с ГП — 79,6% против 51,9%, соответственно ($p1-p3=0,001$). Аналогичная характеристика была отмечена в паре групп НЭРБ и ГП: 70% против 51,9%, соответственно ($p2-p3=0,001$). Значительно меньшее число пациентов с генотипом 1*/2* наблюдалось в группе ЭЭ (20,4%) против числа лиц с этим же генотипом в группе НЭРБ (30%) ($p1-p2=0,032$). В остальных парах групп сравнения статистически значимых различий по распределению генотипа выявлено не было (табл. 5).

Было проанализировано распределение генотипов CYP2C19 в зависимости от пола, результаты анализа представлены в таблице 6. Генотип *1 / *1 чаще встречался среди лиц женского пола – 63,2% против 36,8% среди лиц мужского пола. Аналогичная картина была выявлена и в отношении генотипа *1 / *2. Носителями мутантного гетерозиготного состояния оказалось 63,4% женщин и 36,6% мужчин ($\chi^2=0,001$; D.f.=1; $p=0,977$). Отношение шансов в группе мужчин составило 1,007 (95%ДИ: 0,754 – 1,316), в то же время, среди женщин данный показатель не достиг значения единицы и оказался статистически не значимым – 0,996 (95%ДИ: 0,622 – 1,630).

Обсуждение

Таким образом, по результатам анализа самым частым клиническим симптомом во всех трех группах была изжога. В соответствии с оценкой по шка-

Литература

ле HADS, субклинически выраженная тревога и депрессия наблюдалась во всех группах, но наибольший балл был получен в группе ГП. Во всех группах были выявлены статистически значимые различия результатов суточной внутрипищеводной рН-метрии. Но, процент времени с рН < 4 и количество рефлюксов, в том числе длительностью более 5 минут, достоверно чаще были отмечены в группе ЭЭ, чем у пациентов с неэрозивными формами ГЭРБ. Лица с генотипом 1*/1* преобладали в группе ЭЭ и НЭРБ, по сравнению с группой ГП, а генотип 1*/2* достоверно чаще встречался у пациентов группы НЭРБ, чем в группе ЭЭ и ГП. Носительство генотипов *1/*1 и *1/*2 одинаково часто встречается как среди лиц мужского, так и среди лиц женского пола. Однако, показатель отношения шансов, равный 1,007 свидетельствует о том, что мужской пол более склонен к носительству генотипа *1/*1 и, как следствие, можно предположить большую вероятность неблагоприятного исхода антисекреторной терапии ИПП.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить клинико-инструментальные особенности у пациентов с различными формами ГЭРБ, что может быть полезным для обоснования дифференцированного подхода к антисекреторной терапии.

1. El-Serag H. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / El-Serag H., Sweet S., Winchester C., Dent J. // *Gut*. — 2014. — V 63 — P. — 871-80
2. Маев И.В. и др. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, П.А. Белый, Е.Г. Лебедева // *Лечащий Врач*. — 2011. — Т. 7. — С. 93-95
3. Vakil N. et al. Global Consensus Group The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / Vakil N., Van Zanten S., Kahrilas P., Dent J., Jones R. // *Am J Gastroenterol*. — 2006. — V. — 101— P. 1900–20.
4. Inakiri K. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015 // *J Gastroenterol* — 2016. — V— 51 — P. 751–767
5. Nwokediuko S. Current trends in management of GORD: review // *Gastroenterology* — 2012. — V. —11— P. 391-409
6. Шентулин А.А., Кайбышева В.О. Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу. // *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. — 2017. — 27 (2) — С. 13-18
7. Galmiche P., Bartelmey P., Hamelin B. Treat the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. // *Amer Pharmacol Ther* — 2007. — V. — 11 — P. 765–773
8. Пвашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации / Пвашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шентулин А.А. // *Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация*. 2014. Москва. 23 С.

c