

На правах рукописи

СЕМЕНИХИНА ЕКАТЕРИНА ВАЛЕРИЕВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ,
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель:

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение).

Официальные оппоненты:

Трухманов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, руководитель лаборатории исследований двигательной функции желудочно-кишечного тракта Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Тарасова Галина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. _____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.190.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 и на сайте организации <http://www.kazangmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, кандидат медицинских наук, доцент

Лапшина Светлана Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. На сегодняшний день гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является распространенным и потенциально серьезным заболеванием пищевода, которое значительно влияет на качество жизни пациентов и приводит к большим издержкам в системе здравоохранения во всем мире (Старостин Б.Д., 2014; Тарасова Г.Н. и др. 2017; Трухманов А.С. и др. 2017; Ивашкин В.Т. и др. 2018; El-Serag H. V. et al., 2014; Niaz S. et al., 2015; Hunt R. et al., 2015). Распространенность ГЭРБ составляет 20-40% взрослого населения, что представляет собой огромную медико-социальную проблему в связи с высоким риском развития осложнений. Более сложные и тяжелые осложнения ГЭРБ встречаются реже, но в последние годы участились тяжелые формы. Например, заболеваемость аденокарциномой пищевода увеличилась примерно на 300-500% за последние 30-40 лет (Shaheen, N. et al., 2013), что составляет 4 случая /100 000/ год рака пищевода, из которых около половины являются аденокарциномой (Horner MJ et al., 2009, Masayuki Watanabe et al., 2015).

Ожирение и нарушение толерантности к глюкозе являются факторами риска возникновения ГЭРБ. С распространением ожирения увеличивается распространенность и тяжесть связанных с ним соматических заболеваний, таких как сахарный диабет (СД) 2 типа (Маев И.В. и др. 2016, Bardou M., Martin J. 2008). По результатам исследований, функциональные изменения со стороны гастродуоденальной области у больных СД встречаются в 70-80% случаев, а органическая патология - до 40% (Федорченко Ю.Л., 2012).

В основе ГЭРБ лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) возникающий вследствие недостаточности нижнего пищеводного сфинктера. Данный дефект в работе мышечного замыкательного аппарата этого отдела пищевода в большой мере связывают с нарушением функционирования автономной нервной системы (Маев И.В. и др., 2018; Шептулин А.А. и др., 2017; Iwakiri K., 2016). В результате моторно-эвакуаторных нарушений гастродуоденальной зоны у пациентов с ГЭРБ наблюдаются спонтанные или повторяющиеся забросы желудочного/дуоденального содержимого, приводящие к повреждению дистальных отделов пищевода.

Основой патогенетической терапии ГЭРБ, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), которые на сегодняшний день обладают наибольшей кислотосупрессивной активностью. Антисекреторная терапия направлена на быстрое купирование симптомов, однако учитывая моторно-эвакуаторные нарушения, у 10-40% пациентов терапия оказывается неэффективной (Трухманов А.С. и др. 2018, Маев И.В. и др. 2018, Hunt R.H., 2007; Furuta T. et al., 2009).

Сочетание ГЭРБ и коморбидной патологии (ожирение, СД 2 типа) часто встречаемая и одновременно недостаточно изученная патология, ведущая к недостаточно эффективному лечению стандартными дозами ИПП. Изучение патогенетических механизмов, характера патологического болюса, моторно-эвакуаторных нарушений желудочно-кишечного тракта и выявление

предикторов необходимо и актуально для определения тактики и длительности лекарственной терапии, обуславливающая персонифицированный подход.

Степень разработанности проблемы. Избыточная масса тела и ожирение являются фактором риска развития желудочно-пищеводного рефлюкса (Eslick G.D. et al., 2012). Однако у части пациентов с эндоскопически подтвержденным рефлюкс-эзофагитом ГЭРБ может протекать без характерных симптомов изжоги или регургитации, что возможно объясняется снижением чувствительности пищевода (Miwa H. et al., 2010). Огромный спектр осложнений СД включает в себя нарушение моторики пищевода, проявляющееся снижением амплитуды и скорости перистальтических волн, снижением давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и эпизодами патологических желудочно-пищеводных рефлюксов (Annese V. et al., 1999; Kinekawa F. et al., 2001; Lluch I. et al., 1999). Также способствовать развитию эрозивного эзофагита (ЭЭ) может снижение скорости опорожнения желудка, вследствие нарушений периодичности потенциалов действия гладкомышечных клеток и мигрирующего миоэлектрического (моторного) комплекса (Loke S.S. et al., 2013). Таким образом, несмотря на то, что ГЭРБ является распространенным заболеванием, в литературе имеется недостаточное количество исследований, посвященных особенностям течения рефлюксной болезни, диагностики и персонифицированного подхода, особенно при сочетании с ожирением на фоне СД 2 типа.

Цель научной работы: Изучить патофизиологические особенности течения ГЭРБ у пациентов с ожирением на фоне СД 2 типа с помощью новых диагностических методик и применения персонифицированного подхода к терапии.

Задачи исследования:

1. Проанализировать особенности клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа.
2. Изучить моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта с помощью суточной рН-импедансометрии, манометрии высокого разрешения и ¹³C-октаноевого дыхательного теста у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа.
3. Исследовать эндоскопические изменения пищевода и морфологические особенности слизистой оболочки желудка у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа.
4. Оценить значение факторов предикторов в прогнозировании ответа на стандартную антисекреторную терапию и оптимизировать алгоритм лечения пациентов с коморбидной патологией.

5. Обосновать целесообразность долгосрочной терапии ингибиторами протонной помпы в течение 24 недель и более у пациентов с коморбидной патологией.

Научная новизна исследования. Впервые было установлено, что у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа отмечается ассоциация нарушения функции нижнего пищеводного сфинктера с длительностью и периодичностью гастроэзофагеальных рефлюксов, нарушениями моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в результате чего формируется более агрессивный характер рефлюктата.

Впервые были отмечены более продолжительные периоды слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов, ассоциирующиеся с меньшей выраженностью жалоб на изжогу и регургитацию. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа более выражены тяжелые эндоскопические изменения слизистой оболочки пищевода и атрофические изменения слизистой оболочки желудка, чем у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью без ожирения и сахарного диабета 2 типа.

Впервые были выявлены достоверные различия по частоте встречаемости рефлюкс-эзофагита, и частоте дуоденогастрального рефлюкса между изученными категориями больных.

В данной работе впервые были выявлены предикторы прогноза эффективности антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа.

Таким образом, комплексный подход по изучению моторно-эвакуаторной функции пищевода, желудка у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа, показал, что течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни протекает тяжелее, хуже купируются симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, более выражены изменения слизистой оболочки пищевода и атрофические изменения слизистой оболочки желудка, что требует назначения долгосрочной терапии ингибиторами протонной помпы на срок 24 недели и более.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выполненная диссертационная работа позволила с помощью проведенных клинико-инструментальных методов обследования разработать алгоритм диагностики и лечения ГЭРБ у пациентов с ожирением на фоне СД 2 типа, установить предикторы, на основании которых можно прогнозировать риск неэффективности инициальной терапии и индивидуализировать подход к антисекреторной терапии.

В ходе работы было обосновано применение суточной рН-импедансометрии пищевода, манометрии высокого разрешения и ¹³C-

октанового дыхательного теста для верификации моторно-эвакуаторных нарушений желудочно-кишечного тракта.

Методология и методы исследования. Методологической основой диссертационного исследования явились исследования отечественных и зарубежных ученых, посвященных изучению клинико-патофизиологических особенностей течения ГЭРБ у пациентов с ожирением на фоне СД 2 типа. Для решения поставленных задач были обследованы 122 пациента с ГЭРБ. При обследовании пациентов применяли анкетирование, клинические и инструментальные методы обследования. Методы, которые использовали в данном исследовании применяются в клинической практике, что позволило получить достоверные результаты. Статистический анализ проводили с помощью современных методов статистической обработки. Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинской академией им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При проведении клинического и инструментального обследования у пациентов с коморбидной патологией выявляются морфофункциональные особенности, которые необходимо учитывать перед назначением инициального курса антисекреторной терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа.
2. Полученные данные о частоте и характере моторно-эвакуаторных нарушений, необходимы для персонализированного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа.
3. Предложен дифференцированный подход к прогнозированию эффективности антисекреторной терапии, основанный на определении предикторов ее неэффективности.

Степень достоверности и апробация результатов. Все методы обследования, которые использовали в данном исследовании были проведены на специальном сертифицированном оборудовании. В ходе исследования были сформулированы критерии включения/исключения, на основании которых построен дизайн исследования, основанный на принципах доказательной медицины: рандомизация пациентов, соответствие методов статистической обработки поставленным задачам.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского» Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) (протокол №6 от 10.05.2018 г.).

Основные положения были изложены на Двадцать первой Российской гастроэнтерологической неделе (12-14 октября 2015 года, г. Москва). European Society of Neurogastroenterology & motility (Neurogastro, 2015, 4-6, June 2015, Istanbul, Turkey). XXVIIIth International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer 24–26 September 2015, Nicosia, Cyprus).

По теме диссертации было опубликовано 11 печатных работ, из них 6 - в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ и 5 работ были опубликованы в сборниках трудов и конференций.

Внедрение результатов работы в практику. Основные результаты были внедрены в практическую работу терапевтического отделения СП «Диагностический центр» ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», терапевтического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская ГКБ №7» и гастроэнтерологического отделения ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко».

Личный вклад автора. Автором диссертационной работы была проанализирована доказательная научная база, представленная в источниках литературы, проведен патентно-информационный поиск для определения степени разработанности проблемы, на основании которых были сформированы цели и задачи для данного исследования, определение методов клинико-инструментальных обследований. На основании поставленных цели и задач автором работы самостоятельно проводился набор пациентов, с последующим проведением инструментальных методов обследования и статистической обработкой полученных данных. В ходе работы были сформулированы основные положения, выводы, практические рекомендации и подготовлен материал для публикации.

Объем и структура диссертации. Научная диссертационная работа представлена на 178 страницах компьютерного набора и состоит: введения, 7 разделов, из которых 5 посвящены собственным данным, заключению, выводам, рекомендациям, списка литературы, содержащего 180 источников, из которых 44 кириллицей и 136 латиницей. Диссертация иллюстрирована 37 таблицами и 36 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Были проанализированы результаты обследования и лечения 122 пациентов, соответствующих критериям включения/исключения, наблюдавшихся за период с 2015-2017 гг. в ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» СП Диагностический центр (г. Симферополь).

Критерии включения в исследование: согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных, выполнение всех необходимых лечебно-диагностических процедур, возраст от 35 до 55 лет, ИМТ от 18,5 до 40 кг/м²,

верифицированный диагноз ГЭРБ и СД 2 типа, целевой уровень $HbA1c \leq 7,5\%$, прием пероральных сахароснижающих препаратов (метформин, и-ДПП-4) в стабильной дозе последние 2 месяца.

Критерии исключения из исследования были: отказ от участия в исследовании и /или невыполнение необходимых лечебно-диагностических процедур, возраст менее 35 лет и более 55 лет, наличие в анамнезе аллергических реакций к препаратам применяемых в данном исследовании, наличие соматической патологии в стадии декомпенсации, наличие другой патологии пищевода (гиперчувствительный пищевод, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ахалазия, стриктуры пищевода, варикозное расширение вен пищевода, пищевод Барретта), инсулинотерапия, неконтролируемая гликемия, злокачественные новообразования, беременность и период лактации, алкогольная и/или наркотическая зависимость.

После включения в исследование все пациенты распределились на четыре группы: 1-я группа – 62 пациента – ГЭРБ, ожирение и СД 2 типа, 2-я группа – 20 пациентов - ГЭРБ и СД 2 типа, 3-я группа – 20 пациентов – ГЭРБ, 4-я группа – 20 пациентов - ГЭРБ и избыточная масса тела/ожирение.

Всем пациентам проводили комплексное обследование: сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, определение индекса массы тела (ИМТ). Расспрос пациентов сопровождался заполнением оригинального опросника GERD-Q. Для визуальной оценки состояния слизистой оболочки пищевода и определении степени выраженности эзофагита проводили эзофагогастродуоденоскопию, которая выполнялась эзофагогастродуоденоскопом «Fujinon 1-Z» (производитель Fujinon Corporation Япония) с последующей биопсией слизистой оболочки желудка для определения стадии атрофических изменений и степени воспаления, для подтверждения патологических рефлюксов проводили суточную рН-импедансометрию пищевода, с помощью импедансоацидомонитор ИАМ-01 «Гастроскан-ИАМ» торговое наименование «Гастроскан-ИАМ» (ТУ 9442-011-13306657-2011, производитель ЗАО НПП «Исток-Система» г. Фрязино), для определения сократительной активности пищевода применяли систему для клинических исследований Solar с принадлежностями. Программа «Манометрия высокого разрешения – контурная графика Клозе, включая эзофагеальную манометрию высокого разрешения и анализ (SGI/HRM). Для определения инфекции *Helicobacter pylori* проводили ^{13}C -мочевинный дыхательный тест, для определения скорости опорожнения желудка проводили ^{13}C -октановый дыхательный тест на инфракрасном анализаторе IRIS DOC. Регистрационное удостоверение №ФСЗ 2008/03312 от 02.06.2015г. Ref.по BR-911-04/December 2014, Kibion.

После проведения клинико-инструментальных методов исследования для оценки эффективности проводимой терапии всем пациентам была назначена антисекреторная терапия. Пациентам, у которых была обнаружена *H. pylori* инфекция до начала проведения антисекреторной терапии была проведена антигеликобактерная терапия стандартной тройной схемой лечения (ИПП в

стандартной дозировке 2 раза в сутки, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки, 14 дней).

Затем пациентам проводили антисекреторную терапию препаратами ИПП Пантопразол 40 мг 1 раз в день за 30 минут до еды. В зависимости от результатов эндоскопического исследования: пациенты с НЭРБ получали лечение на протяжении 4 недель, пациенты с ГЭРБ - 12 недель. Помимо ИПП пациенты получали прокинетику Итоприд гидрохлорид (антагонист D2-допаминовых рецепторов – Ганатон) 50 мг до еды 3 раза в день сроком 8 недель.

На 4 неделе для пациентов с НЭРБ и на 12 неделе для пациентов с ГЭРБ проводили оценку эффективности терапии. Полный ответ устанавливали если по результатам опросника GERD-Q было меньше 8 баллов и у пациентов отсутствовали жалобы на изжогу. Если же сохранялись жалобы на изжогу, приносящие беспокойство и по результатам опросника было больше 8 баллов, пациентам устанавливали неполный ответ на терапию. Проведенный анализ причин неэффективности терапии с выявлением предикторов, послужил основанием для применения персонализированной стратегии терапии – длительной антисекреторной терапии до 48 недель.

Согласно рекомендациям Российской Гастроэнтерологической Ассоциации, пациентам у которых после 12 недель антисекреторной терапии получили неполный ответ на антисекреторную терапию рекомендовали переход на другой ИПП или увеличение кратности приема ИПП до 2 раз в сутки, поэтому для дальнейшего лечения пациентам с неполным ответом заменили пантопразол на эзомепразол в стандартной дозировке 2 раза в сутки. Контроль эффективности терапии оценивали на 24, 48 неделях. (Заседание Экспертного совета, под председательством президента Российской гастроэнтерологической ассоциации академика РАН В.Т. Ивашкина и академика РАН И.В. Маева от 22 марта 2018г.).

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Excel 7.0, пакета анализа данных и программы «Statistica 6». Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных (%) показателей. Количественные признаки при распределении отличным от нормального – с помощью медианы (Me) и 25–75% квартили (Me (25; 75% квартиль)), при нормальном распределении с помощью среднее арифметическое \pm среднее квадратическое отклонение. Нормальность распределения больных в группах определяли по величинам показателей с помощью критерия Шапиро-Уилка (W), при $p < 0,05$ нулевая гипотеза о нормальности распределения отклонялась. Для оценки статистической достоверности различий по количественным показателям при нормальном характере распределения применяли t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни при распределении отличным от нормального. Достоверность различий двух выборок обозначалась как p , статистически значимым уровнем отличий считали вероятность не менее 95% ($p < 0,05$). Для расчёта различий в группах сравнения по качественным параметрам использовался расчёт критерия Хи-квадрат и расчет отношения

шансов (OR). Критический уровень значимости был установлен на вероятности ошибки первого типа не более 5% ($\alpha < 0,05$). При величине показателя больше 1, вероятность события в основной группе выше, чем в контрольной. Для оценки корреляционных взаимосвязей между рядами клинических величин был использован коэффициент корреляции Спирмана. В статистических расчетах и выводах коэффициент корреляции обозначается как r_{xy} . При величине коэффициента корреляции менее 0,3 связь оценивалась как слабая, от 0,31 до 0,75 – умеренная, от 0,76 до 1 – сильная. Для определения показателей-предикторов и поиска зависимости неблагоприятного исхода применялся множественный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) составил $48,2 \pm 0,4$ лет; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $48,8 \pm 0,9$ лет; в 3-й группе (ГЭРБ) - $47,6 \pm 0,6$ лет; в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - $45,9 \pm 1,1$. Не было выявлено статистически значимых различий между пациентами исследуемых групп по возрастным показателям и гендерному признаку ($p > 0,05$), что позволило сравнивать группы между собой.

На этапе скрининга, по результатам опросника Gerd-Q были выявлены достоверные различия во всех группах ($p < 0,05$), средний балл в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) составил $12,2 \pm 0,1$; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $11,3 \pm 0,3$; в 3-й группе (ГЭРБ) - $14,7 \pm 0,3$; в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - $13,5 \pm 0,3$. Наивысший балл был у пациентов 3-й группы (ГЭРБ) - 16 баллов, наименьший – в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) - 14 баллов.

Наиболее частые жалобы пациентов исследуемых групп были жалобы на изжогу и регургитацию. У пациентов с сочетанной патологией (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) диспепсические жалобы были менее выражены и имели достоверные различия по частоте жалоб на изжогу, регургитацию, $p < 0,05$. Дисфагия, отрыжка, ощущение «кома», горечь во рту и боли в эпигастрии чаще проявлялись у всех пациентов в исследуемых группах, и не имели достоверных различий, $p > 0,05$. Однако, было отмечено, что 25 (40,3%) пациентов 1-й группы (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип), и 4 (20,0%) пациента 2-й группы (ГЭРБ+СД 2 тип) не предъявляли гастроэнтерологических жалоб, $p < 0,05$.

При сравнении ИМТ выявили, что в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) у 34 (54,8%) пациентов преобладала 2 степень ожирения, а в 4-й (ГЭРБ+ожирение) группе были преимущественно пациенты с ожирением 1 степени – 13 (65,0%). Во 2-й (ГЭРБ+СД 2 тип) и в 3-й группах (ГЭРБ) преобладали пациенты с нормальным показателем ИМТ. Между пациентами с избыточной массой тела и ожирением не было выявлено достоверных различий, $p = 0,8$.

При изучении моторно-эвакуаторной функции пищевода с помощью манометрии высокого разрешения, выявили достоверные различия по таким показателям как давление покоя НПС и интегральная сократимость дистального

сегмента. При анализе давления покоя НПС были зарегистрированы статистически более низкие значения в 1-й (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) - $5,8 \pm 0,2$ мм рт. ст. и 2-й группах (ГЭРБ+СД 2 тип) - $8,1 \pm 0,4$ мм рт. ст., по сравнению с 3-й (ГЭРБ) - $21,0 \pm 1,6$ мм рт. ст. и 4-й группами (ГЭРБ+ожирение) - $15,4 \pm 1,5$ мм рт. ст., $p < 0,05$.

Интегральная сократимость дистального сегмента имела достоверные различия, в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) составила $333,0 \pm 8,5$ мм рт. ст.; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $517,3 \pm 72,3$ мм рт. ст.; в 3-й группе (ГЭРБ) - $2181,5 \pm 358,1$ мм рт. ст.; в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - $1638,0 \pm 417,3$ мм рт. ст.; $p_{1-2; 1-3; 1-4; 2-3; 2-4} < 0,05$. Не было выявлено достоверных различий между 3-й (ГЭРБ) и 4-й группами (ГЭРБ+ожирение) $p = 0,3$.

У всех пациентов в исследуемых группах суммарное давление расслабления было в пределах нормы, но была зарегистрирована непродуктивная и ослабленная перистальтика, что согласно Чикагской классификации свидетельствовало о незначительных нарушениях перистальтики (рисунок 1).

В 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) у 46 (74,0%) пациентов диагностировалась непродуктивная перистальтика ($\geq 50\%$, DCI < 100) и у 13 (20,9%) пациентов ослабленная перистальтика (DCI 100-450), во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - у 11 (55,0%) пациентов непродуктивная перистальтика и у 6 (30,0%) пациентов ослабленная перистальтика, в 3-й группе (ГЭРБ) - у 5 (25,0%) пациентов непродуктивная перистальтика и у 5 (25,0%) пациентов ослабленная перистальтика и в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - у 3 (15,0%) пациентов непродуктивная перистальтика и у 3 (15,0%) пациентов ослабленная перистальтика. При оценке неэффективной перистальтики не было выявлено достоверных различий между 3-й (ГЭРБ) и 4-й группами (ГЭРБ+ожирение), $p = 0,3$, при ослабленной перистальтике - между 1-й (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) и 2-й группами (ГЭРБ+СД 2 тип), $p = 0,8$; 3-й (ГЭРБ) и 4-й группами (ГЭРБ+ожирение), $p = 0,4$.

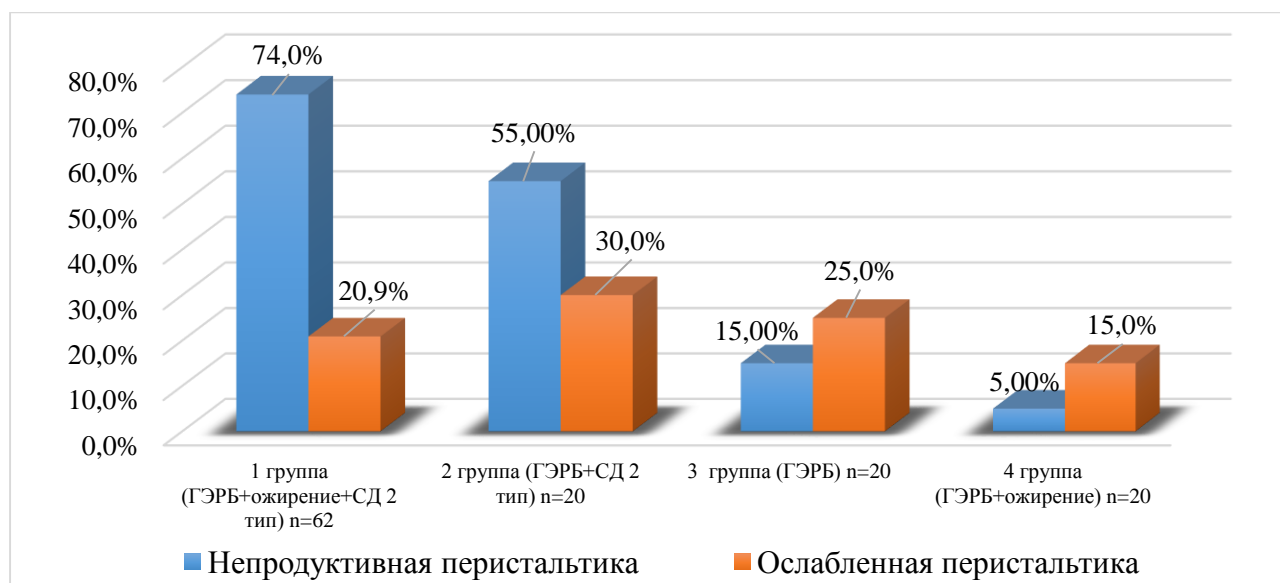


Рисунок 1 - Особенности нарушения моторики в исследуемых группах

Неэффективная моторика пищевода в основном регистрировалась у пациентов 1-й (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) и 2-й (ГЭРБ+СД 2 тип) групп (рисунок 2 А-непроведенная, Б-ослабленная перистальтика). В 3-й (ГЭРБ) и 4-й (ГЭРБ+ожирение) группах значимо чаще регистрировались интактные сокращения пищевода (рисунок 3).

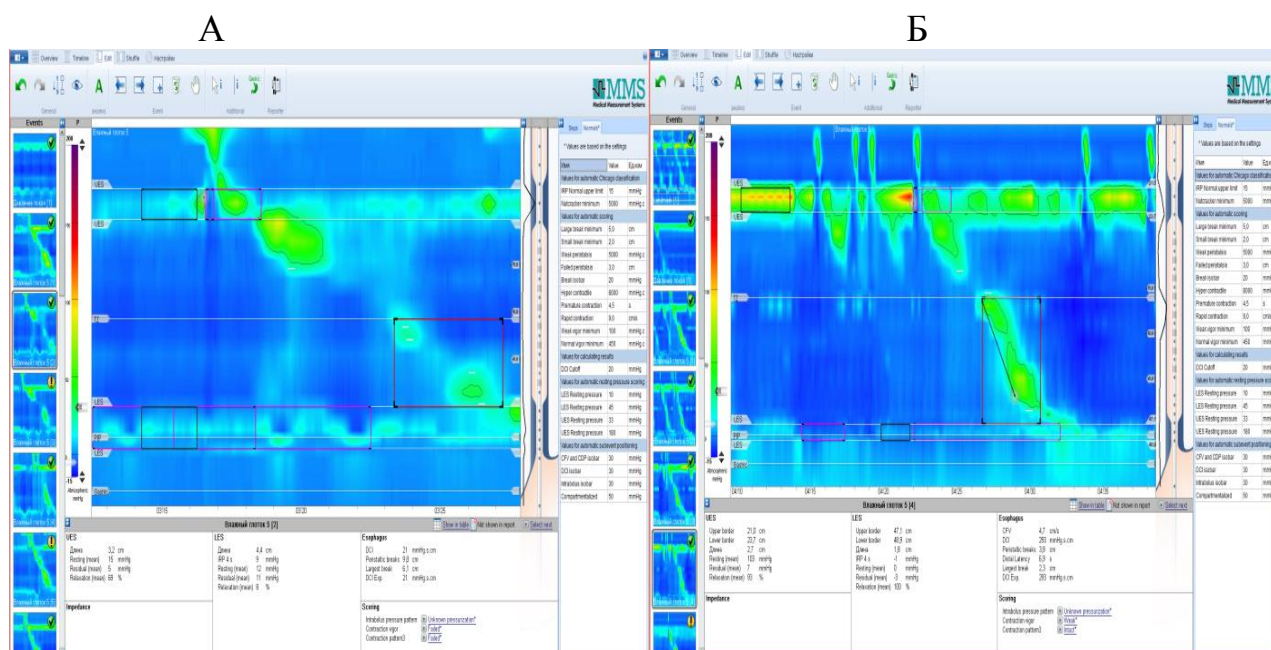


Рисунок 2 – Неэффективная перистальтика
 А - Непроведенная перистальтика, ИСДС 21 мм рт.ст.
 Б - Ослабленная перистальтика, ИСДС 293 мм рт.ст.

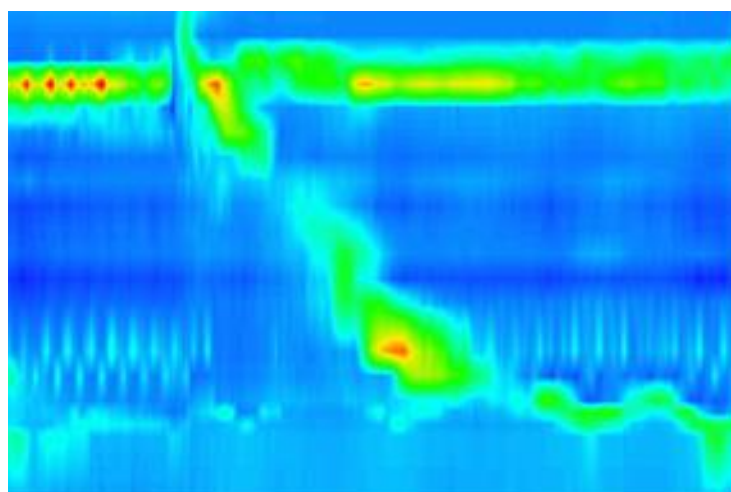


Рисунок 3 – Интактное сокращение пищевода

Среднее значение интрагастрального давления в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) составило $14,5 \pm 0,6$ мм рт. ст.; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $12,2 \pm 0,6$ мм рт. ст.; в 3-й группе (ГЭРБ) - $10,4 \pm 0,3$ мм рт. ст.; в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - $10,7 \pm 0,2$ мм рт. ст., p 1-2; 1-3; 1-4; 2-3; 2-4 < 0,05.

Не было выявлено достоверных различий между 3-й (ГЭРБ) и 4-й (ГЭРБ+ожирение) группами $p=0,5$.

Была выявлена достоверная умеренная положительная корреляционная взаимосвязь между показателями интрагастрального давления и ИМТ ($r=0,67$, $p<0,01$).

Оценка моторно-эвакуаторной функции желудка с использованием ^{13}C -октанового дыхательного теста вывила снижение скорости транзита твердой пищи по желудку у 22 (35,4%) пациентов 1-й группы (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип), у 5 (25,0%) пациентов 2-й группы (ГЭРБ+СД 2 тип), у 2 (10,0%) пациентов 3-й (ГЭРБ) и у 2 (10,0%) пациентов 4-й группы (ГЭРБ+ожирение).

У пациентов со сниженной скоростью транзита по желудку регистрировалось более высокое, по сравнению с нормой, интрагастральное давление, p 1-2; 1-3; 1-4; 2-3; 2-4 $<0,05$. Наличие жалоб не ассоциировалось с повышенным интрагастральным давлением у пациентов с коморбидной патологией.

В зависимости от уровня кислотности у пациентов 3-й (ГЭРБ) и 4-й групп (ГЭРБ+ожирение) было зарегистрировано наибольшее количество рефлюксов (407,6; 359,9), причем в основном за счет кислых (176,6 и 148,4; $p<0,05$) (рисунок 4) и слабокислых рефлюксов (161,7 и 137,4; $p<0,05$), в 1-й (ГЭРБ+ожирение+СД2 тип) и 2-й (ГЭРБ+СД 2 тип) группах преобладали наоборот слабощелочные рефлюксы (166,1 и 132,7; не было достоверных различий только в 3-й и 4-й группах, $p=0,3$).

Время 24-часовой экспозиции болюса во всех исследуемых группах значительно превышало норму. Время экспозиции болюса на 5 см выше НПС в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД2 тип) составило 8,5%; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - 7,4%; в 3-й группе (ГЭРБ) - 6,1%; в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - 5,5%. Не было выявлено достоверных различий только в 3-й и 4-й группах, $p=0,07$.

Время экспозиции болюса на 15 см выше НПС в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД2 тип) составило 6,5%; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - 5,7%; в 3-й группе (ГЭРБ) - 3,9%; в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - 2,8%, $p<0,05$.

Дуоденогастральный рефлюкс значительно чаще отмечался у пациентов с сочетанной патологией в сравнении с контрольной группой: в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) ДГР был выявлен - у 24 (38,1%) пациентов, во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - у 6 (30,0%) пациентов, в 3-й группе (ГЭРБ) - у 3 (15,0%) пациентов и в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - у 5 (25,0%) пациентов. Между исследуемой и контрольной группами были выявлены статистически значимые достоверные различия $p<0,05$.

При проведении корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь между показателями ИМТ и щелочными рефлюксами ($r=0,34$).

При проведении ЭГДС было отмечено, что у пациентов 1-й группы (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) эндоскопические изменения были более выражены, преобладал рефлюкс-эзофагит класса В – 13 пациентов (20,9%), С - 15 пациентов (24,1%) и у 4 пациентов (6,7%) рефлюкс-эзофагит класса D, тогда как в контрольных группах – преобладала НЭРБ и рефлюкс-эзофагит класса А, $p<0,05$.

При изучении морфологических биоптатов слизистой оболочки желудка в группе пациентов с коморбидной патологией (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) преобладала 2-я стадия атрофии и 2-я степень воспаления, что свидетельствует о более выраженных атрофических изменениях слизистой оболочки желудка по сравнению с контрольной группой. Выявили умеренную положительную связь между значениями $pH < 4$ и степенью атрофии ($r=0,46$).

Инфицированность *H. pylori* (по данным ^{13}C -МДТ) в исследуемой популяции составила 42,2%. При сочетанной патологии (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) отмечалась более высокая инфицированность *H. pylori* в сравнении с контрольной группой. Так в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) *H. pylori* был выявлен у 40 (64,6%) пациентов, во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - у 8 (40,0%) пациентов, в 3-й группе (ГЭРБ) - у 9 (45,0%) пациентов и в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - у 8 (40,0%) пациентов.

После проведения клиничко-инструментальных методов исследования пациенты в исследуемых группах получали антисекреторную терапию.

По данным ЭГДС, неэрозивная ГЭРБ была выявлена у 22 (35,5%) пациентов в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип), у 5 (25,0%) пациентов 2-й группы (ГЭРБ+СД 2 тип), у 9 (45,0%) пациентов 3-й группы и у 8 (40,0%) пациентов 4-й группы (ГЭРБ+ожирение). Соответственно, эти пациенты получали антисекреторную терапию на протяжении 4 недель.

По результатам опросника GERD-Q у пациентов с НЭРБ после 4-недельного курса антисекреторной терапии средний балл составил: в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) $6,2 \pm 0,1$; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $6,2 \pm 0,2$; в 3-й группе (ГЭРБ) - $6,3 \pm 0,1$ и в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - $6,2 \pm 0,1$. При сравнительном анализе не было выявлено достоверных различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$). При анализе клинической картины у этих пациентов отмечался контроль симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что расценивалось, как полный ответ на антисекреторную терапию.

Пациенты с эрозивной формой ГЭРБ, получали терапию на протяжении 12 недель. Эту группу составили: 40 (64,5%) пациентов 1-й группы (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип), 15 (75,0%) пациентов 2-й группы (ГЭРБ+СД 2 тип), 11 (55,0%) пациентов 3-й группы (ГЭРБ) и 12 (60,0%) пациентов 4-й группы (ГЭРБ+ожирение).

После проведенного лечения средний балл по опроснику GERD-Q существенно снизился с $12,8 \pm 0,1$ до $8,8 \pm 0,34$ в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип), с $11,8 \pm 0,3$ до $6,8 \pm 0,3$ во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип); с $15,7 \pm 0,1$ до $7,5 \pm 0,5$ в 3-й группе (ГЭРБ) и с $14,4 \pm 0,1$ до $7,1 \pm 0,3$ в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение). При анализе опросников после лечения показатели шкалы GERD-Q имели достоверные различия только у пациентов 1-ой группы (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип), $p < 0,05$.

Несмотря на то, что средний балл по опроснику снизился, у 27 (43,5%) пациентов в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип), 3 (15,0%) пациентов 2-й группы (ГЭРБ+СД 2 тип), 4 (20,0%) пациентов 3-й группы (ГЭРБ) и у 4 (20,0%) пациентов 4-й группы (ГЭРБ+ожирение) количество баллов было больше 8, что

свидетельствовало о неполном ответе на антисекреторную терапию. После 12 недель лечения повторно оценивали выраженность клинической картины, где отмечалось статистически значимое уменьшение частоты симптомов, $p > 0,05$.

При проведении многофакторного анализа выявили факторы неэффективности стандартной антисекреторной терапии. При сочетании 3 факторов (число рефлюксов с $pH < 4$, экспозиция болюса на 15 см, давление покоя НПС) процент неэффективности терапии составляет 43%, $p < 0,07$.

При сочетании 4 факторов (число рефлюксов с $pH < 4$, экспозиция болюса на 15 см, давление покоя НПС, суммарное расслабление) неэффективность терапии составляет 56%, при $p < 0,00021$, однако при сочетании таких факторов как, число рефлюксов с $pH < 4$, давление покоя НПС, суммарное расслабление и результаты опросника GERD-Q, процент неэффективности резко возрастает и достигает 92%, при $p < 0,0000$.

Было установлено, что при сочетании 5 факторов, таких как: число рефлюксов с $pH < 4$, экспозиция болюса на 15 см, давление покоя НПС, суммарное расслабление и результаты опросника GERD-Q неэффективность терапии составляет 93%, при $p < 0,0000$.

Прогностическими факторами неэффективности антисекреторной терапии у пациентов с ГЭРБ и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа являются, высокий балл по опроснику GERD-Q, нарушение моторики пищевода, преобладание слабощелочных и жидких рефлюксов по данным суточной рН-импедансометрии пищевода, снижение тонуса НПС.

Таким образом, учитывая неполный ответ на антисекреторную терапию в стандартных дозировках, пациентам, согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, заменили ИПП с пантопразола на эзомепразол в дозе 40 мг 2 раза в день на длительный прием в течение 24 недель и более. Контроль эффективности антисекреторной терапии оценивали на 24 и 48 неделях.

По опроснику GERD-Q начиная с 12 недели средний балл во всех исследуемых группах снижался и нормализовался к 24 неделе. На 48 неделе средний балл во всех исследуемых группах составил $6,0 \pm 0,0$, $p > 0,05$.

При проведении манометрии высокого разрешения показатели, характеризующие нарушение моторики пищевода (давление покоя НПС, интегральная сократимость дистального сегмента) к 24 неделе антисекреторной терапии, нормализовались и удерживались в пределах нормальных значений до 48 недели.

Давление покоя нижнего пищеводного сфинктера на 24 неделе в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) составило $12,4 \pm 0,5$ мм рт. ст.; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $13,3 \pm 1,7$ мм рт. ст.; в 3-й группе (ГЭРБ) - $19,2 \pm 2,6$ мм рт. ст. и в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - $15,0 \pm 1,3$ мм рт. ст. Между группами не было выявлено статистически значимых достоверных различий, $p > 0,05$. На 48 неделе давление покоя нижнего пищеводного сфинктера составило в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) $15,1 \pm 1,7$ мм рт. ст.; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $20,3 \pm 1,2$ мм рт. ст.; в 3-й группе (ГЭРБ) - $22,0 \pm 2,1$ мм рт. ст. и в 4-й группе

(ГЭРБ+ожирение) - $20,5 \pm 1,2$ мм рт. ст. Были выявлены достоверные различия: 1-2 – $p=0,01$; 1-3 – $p=0,04$; 1-4 – $p=0,009$.

Интегральная сократимость дистального сегмента на 24 неделе составила в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) $1063,9 \pm 112,4$ мм рт. ст.; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $1149,6 \pm 96,5$ мм рт. ст.; в 3-й группе (ГЭРБ) - $1758,2 \pm 132,6$ мм рт. ст.; в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - $1346,2 \pm 193,3$ мм рт. ст. Были выявлены достоверные различия между 1-3 – $p=0,003$ и 2-3 - $p=0,01$ группами. На 48 неделе интегральная сократимость дистального сегмента составила в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) $2224,2 \pm 227,6$ мм рт. ст.; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $3203,3 \pm 421,4$ мм рт. ст.; в 3-й группе (ГЭРБ) - $2655,7 \pm 492,7$ мм рт. ст.; в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - $2873,5 \pm 216,4$ мм рт. ст.; не было выявлено достоверных различий между исследуемыми группами, $p > 0,05$.

Среднее значение интрагастрального давления к 24 неделе нормализовалось во всех группах и составило в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) $10,7 \pm 0,1$ мм рт. ст.; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $11,0 \pm 0,5$ мм рт. ст.; в 3-й группе (ГЭРБ) - $11,0 \pm 0,4$ мм рт. ст.; в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - $10,7 \pm 0,4$ мм рт. ст. и не имел достоверных различий между исследуемыми группами $p > 0,05$. На 48 неделе показатель интрагастрального давления удерживался в пределах нормальных значений и составил в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД 2 тип) $10,9 \pm 0,1$ мм рт. ст., во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $11,3 \pm 0,3$ мм рт. ст.; в 3-й группе (ГЭРБ) - $11,2 \pm 0,4$ мм рт. ст.; в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - $11,0 \pm 0,4$ мм рт. ст. и не имел достоверных различий между исследуемыми группами $p > 0,05$.

У пациентов с неэффективной терапией на 24 и 48 неделях не было зарегистрировано непродуктивной или ослабленной перистальтики, что говорило о нормализации моторики пищевода.

При проведении ^{13}C -октаноевого теста на 24 неделе время полувыведения твердой пищи было еще повышено, однако к 48 неделе этот показатель начал снижаться, что говорило об ускорении транзита по желудку и нормализации моторики желудка. Коэффициент опорожнения на 24 неделе в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД2 тип) составил $4,5 \pm 0,2$; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $6,7 \pm 0,4$; в 3-й группе (ГЭРБ) - $8,4 \pm 0,7$; в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - $9,8 \pm 0,3$; достоверные различия в группах 1-2- $p=0,02$; 1-3 – $p=0,009$; 1-4 - $p < 0,05$; 2-4 – $p=0,005$. На 48 неделе коэффициент опорожнения в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД2 тип) составил $6,4 \pm 0,2$; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $8,6 \pm 0,4$; в 3-й группе (ГЭРБ) - $8,9 \pm 0,4$; в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - $10,1 \pm 0,3$; достоверные различия в группах 1-2 - $p=0,02$; 1-3 – $p=0,009$; 1-4 - $p < 0,05$.

Время полувыведения на 24 неделе в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД2 тип) составило $101,3 \pm 2,7$ мин.; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $108,3 \pm 3,3$ мин.; в 3-й группе (ГЭРБ) - $54,5 \pm 1,9$ мин.; в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - $54,2 \pm 9,7$ мин.; выявлены достоверные различия между 1-3 – $p < 0,05$; 1-4 – $p=0,01$; 2-3 – $p=0,0007$; 2-4 – $p=0,006$ группами. На 48 неделе время полувыведения снизилось и нормализовалось в 1-й группе (ГЭРБ+ожирение+СД2 тип) и составило $70,8 \pm 1,5$ мин.; во 2-й группе (ГЭРБ+СД 2 тип) - $65,6 \pm 5,1$ мин.; в 3-й группе

(ГЭРБ) - $52,7 \pm 1,8$ мин.; в 4-й группе (ГЭРБ+ожирение) - $50,5 \pm 7,2$ мин.; выявлены достоверные различия между 1-3 – $p < 0,05$ группами.

При проведении суточной рН-импедансометрии пищевода на 24, 48 неделях выявили значительное снижение количества рефлюксов. Так, в 3-й (ГЭРБ) и 4-й группах (ГЭРБ+ожирение) до лечения преобладали кислые ($176,6$ и $148,4$, $p < 0,05$, на 48 неделе этот показатель снизился до $28,7 \pm 1,7$ в 3-й (ГЭРБ) и $23,5 \pm 2,8$ в 4-й группах (ГЭРБ+ожирение) соответственно, $p = 0,1$) и слабокислые рефлюксы ($161,7$ и $137,4$; $p < 0,05$, на 48 неделе - $17,5 \pm 1,5$ в 3-й (ГЭРБ) и $14,5 \pm 2,1$ в 4-й группах (ГЭРБ+ожирение), $p = 0,2$).

В 1-й (ГЭРБ+ожирение+СД2 тип) и 2-й (ГЭРБ+СД 2 тип) группах до лечения преобладали слабощелочные рефлюксы ($166,1$ и $132,7$; не было достоверных различий только в 3-й и 4-й группах, $p = 0,3$). На 48 неделе количество слабокислых рефлюксов составило $6,9 \pm 0,4$, $p > 0,05$.

Таким образом, полученные в работе результаты позволили выявить особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа. У этой категории пациентов при наличии факторов неэффективной терапии целесообразно назначать длительную терапию ингибитором протонной помпы на срок до 48 недель. На фоне длительной антисекреторной терапии улучшается клиническая симптоматика, уменьшается количество дуоденогастральных, слабощелочных рефлюксов и нормализуется моторика желудочно-кишечного тракта.

ВЫВОДЫ:

1. Частота развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа составляет 34,4%. Диспепсические жалобы у пациентов с коморбидной патологией менее выражены по сравнению с пациентами без сахарного диабета, ожирения.
2. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа достоверно ($p < 0,05$) чаще преобладали слабощелочные ($166,1$ мин.) рефлюксы; было снижено давление покоя нижнего пищеводного сфинктера ($5,8 \pm 0,2$ мм рт. ст.) и интегральная сократимость дистального сегмента ($333,0 \pm 8,5$ мм рт. ст.), наблюдалась непродуктивная перистальтика (74,0%); сниженная скорость транзита по желудку (коэффициент опорожнения 2,8, время полувыведения 144,9 мин.), при которой регистрировалось более высокое интрагастральное ($14,5$ мм рт. ст.) давление, в сравнении с контрольной группой.
3. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа преобладал рефлюкс-эзофагит класса В - 20,9% и С - 24,1%, ($p < 0,05$); чаще регистрировался дуоденогастральный рефлюкс - 38,1% ($p < 0,05$), отмечались более выраженные атрофические изменения слизистой оболочки желудка (2-я стадия атрофии, 2-я степень воспаления), $p < 0,05$.

4. В группе пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа после 12 недель инициального курса чаще регистрировался неполный ответ (27 (43,5%) пациентов) на антисекреторную терапию. Выявлены факторы риска неполного ответа на антисекреторную терапию: более 10 баллов на этапе скрининга по опроснику GERD-Q, ИМТ более 35 кг/м², нарушение моторики пищевода, преобладание слабощелочных и жидких рефлюксов по данным суточной рН-импедансометрии пищевода, снижение тонуса НПС, рефлюкс-эзофагит класса В и С, 2-я стадия атрофии и 2-я степень воспаления.
5. При выявлении 3-х и более факторов риска неполного ответа на стандартную антисекреторную терапию на этапе скрининга, у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа требуется назначения длительной терапии на срок 24 недели и более.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед началом антисекреторной терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа необходимо стратифицировать факторы риска, влияющие на эффективность лечения.
2. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, выявления нарушений моторики пищевода, а также для определения лечебных стратегий необходимо проведение суточной рН-импедансометрии, манометрии высокого разрешения, ¹³С-октаноевого дыхательного теста.
3. При наличии 3 и более факторов риска на этапе скрининга (по данным международного опросника GERD-Q, суточной рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения) у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа, и неэффективной терапией после 12 недель инициального курса антисекреторной терапии, рекомендовано замена ингибитора протонной помпы (на эзомепразол 40 мг 2 раз в сутки) на длительный прием на срок от 6 месяцев и более.

Перспективы дальнейшей разработки темы. В связи с неудовлетворяющими результатами инициального курса антисекреторной терапии у пациентов ГЭРБ, частым сочетанием ГЭРБ и коморбидности (ожирение и СД 2 типа) актуально и целесообразно разрабатывать стратегию персонифицированных подходов лечения, такую как долгосрочную поддерживающую терапию ингибиторами протонной помпы продолжительностью на 48 недель и более.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Нарушение моторики органов пищеварения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа/ И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Е.В. Семенихина, Г.Р. Кумар// Крымский терапевтический журнал.-2015.-№2 (25).- С.73-78.
2. Влияние инфекции *Helicobacter pylori* на течение гастроэзофагальной рефлюксной болезни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Крымской популяции/ И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Е.В. Семенихина, Г.Р. Кумар// Материалы XXI Объединенной Российской гастроэнтерологической гастро недели. РЖГГК. – 2015.- Т. XXV, №5. Прил.46.- С.8.
3. Effect of *Helicobacter Pylori* infection on the course of GERD in type 2 Diabetes Mellitus patients of the Crimean population/ I. Klyarytska, V. Kryvy, E. Semenikhina, G. R Kumar// *Helicobacter*.-2015.-Vol.20.- P.117.
4. ¹³C-octanoic acid test in diagnosis of gastroesophageal reflux disease in obese patients with type 2 diabetes mellitus/ I. Klyarytska, V. Kryvy, E. Semenikhina et al.// *Neurogastroenterology & Motility*.- 2015.- Vol. 27.- P.77.
5. The pathology of the esophagus due to obesity with the presence of insulin resistance/ I. Klyarytska, V. Kryvy, E. Semenikhina et al.// *Neurogastroenterology & Motility*.- 2015.- Vol. 27.- P. 77.
6. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа/ И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Е.В. Семенихина, Г. Р. Кумар// Крымский терапевтический журнал.-2016.-№1 (28).- С.53-59.
7. Применение дыхательных тестов при гастроэнтерологических заболеваниях и коморбидной патологии у пожилых/ И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, В.В. Кривой, Е.В. Семенихина// Сборник материалов VII межрегиональной научно-практической гериатрической конференции врачей первого звена Северо-Кавказского федерального округа «Актуальные вопросы современной медицины и гериатрии» - Симферополь, 2016. – С. 140-144.
8. Модификация образа жизни у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (часть I)/ И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Е.В. Семенихина, Е.О. Шелихова// Крымский терапевтический журнал.-2017.-№2 (33).- С.18-23.
9. Модификация образа жизни у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (часть II)/ И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Е.В. Семенихина, Е.О. Шелихова// Крымский терапевтический журнал.-2017.-№4 (35).- С.5-8.
10. Семенихина Е.В. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа/Е.В. Семенихина, И.Л. Кляритская//Материалы XXIII Объединенной Российской гастроэнтерологической гастро недели. РЖГГК. – 2017.- Т. XXVII, №5. Прил.50.- С.8.
11. Применение суточной рН-импедансометрии пищевода для диагностики гастроэзофагеальных рефлюксов у пациентов с коморбидной патологией/

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Е.В. Семенихина, Е.О. Шелихова//
Крымский терапевтический журнал.-2018.-№4.- С.20-25.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
НПС – нижний пищеводный сфинктер
ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
СД – сахарный диабет
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ИМТ – индекс массы тела
НЭРБ – неэрозивная форма рефлюксной болезни
МС – метаболический синдром
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
ЭЭ – эрозивный эзофагит
рН – водородный показатель
GERD-Q – международный опросник
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
¹³С- октаноевый дыхательный тест
¹³С- мочевиновый дыхательный тест
ИПП – ингибиторы протонной помпы
и-ДПП 4 – ингибиторы дипептидил-пептидазы-4
РР – давление покоя
DCI – сокращение дистального сегмента