

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДЕНИСОВА

Ольга Александровна

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У
ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ОСОБЕННОСТИ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

ОМСК – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель –

Ливзан Мария Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Бордин Дмитрий Станиславович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ города Москвы «Московского Клинического Научно-практического Центра имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Осипенко Марина Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» 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 состоится «18» сентября 2018 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.065.04 при ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России по адресу: 644099, г. Омск, Ленина, 12; тел. (3812) 23-32-89

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Омского государственного медицинского университета и на сайте <http://omsk-osma.ru>

Автореферат разослан _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д. м. н., доцент



Корпачева Ольга Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. За последние 50 лет благодаря стойкой тенденции роста продолжительности жизни общая численность пожилого контингента увеличилась более чем в 3 раза (Максимова Т.М., Лушкина Н.П., 2012; Т.Титова с соавт., 2015). На этом фоне регистрируется эпидемический рост частоты и тяжести гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в старших возрастных группах (Машарова А.А., 2011; Онучина Е.В., Козлова Н. М., 2013).

Достоверные данные, отражающие распространенность этого заболевания, отличаются от представленных ранее (Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А, 2011; Johnson D.A., 2004), что связано с выраженной изменчивостью симптоматики и низкой обращаемостью (Джулай Г.С., Секарева Е.В. 2010). Существенная доля обратившихся пациентов длительно наблюдается другими специалистами по поводу внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Трухманов А.С., 2014), таких как рефлюкс-ассоциированные поражения бронхолегочного аппарата, ЛОР-органов, зубочелюстной системы (Бурков С.Г. с соавт., 2007; К.И. Нестерова с соавт., 2014; Старченко В.В., 2006).

У пожилых установлено преобладание тяжелых форм эзофагитов (Голованова Е.В., Лазебник Л.Б., 2016; В.В. Цуканов с соавт., 2014; Srinivasan R., 2004; Darakhshan Shams с соавт., 2009; Fass R., 2000), а также высокая частота осложненного течения заболевания. Общее число осложнений составляет до 14,5%, что в 2,5 раза превосходит значения аналогичного показателя у молодых (ОШ 2,77; ДИ: 1,60-3,94, $p < 0,001$) (Онучина Е.В., 2011).

Снижение репаративных возможностей слизистой оболочки пищевода у лиц старше 60 лет приводит к длительной эпителизации эрозивно-язвенных дефектов, что чревато развитием кровотечений из сосудов пищевода и желудка, представляющим серьезную опасность для жизни (Е. В. Онучина с соавт., 2015). Из других наиболее значимых осложнений выделяют пищевод Баррета (Ивашкин В. Т. с соавт., 2011; Thrift A. P. с соавт., 2013; Drahos J. с соавт., 2015; Corley D.A. с соавт., 2009), аденокарциному (S. Singh с соавт., 2013; Oгу M. с соавт., 2013), а так же сопряженные психосоматические расстройства (Беляева Ю.Н., 2013; материалы Пятнадцатой Российской гастроэнтерологической Недели, 2009), как следствие многолетнего рецидивирующего течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Все вышеперечисленное приводит к значительному снижению качества жизни пациентов и высокому уровню затрат на лечение (Трухманов А.С. с соавт., 2013; El-Serag H.B. с соавт., 2013). Стоимость медицинского обслуживания больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в связи с развившимися осложнениями и значительным влиянием на другие системы и

органы в два раза выше, чем у пациентов без данного заболевания (Онучина Е.В., 2011)

Степень разработанности проблемы. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями установлен значительный уровень ассоциации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с возрастом. Несмотря на это, число исследований, проведенных как отечественными, так и зарубежными учеными у лиц пожилого возраста, остается единичным. Их в большинстве случаев отличает фрагментарность, небольшая выборка, частое отсутствие групп сравнения (Онучина Е.В., 2011). Отсутствуют единые рекомендации относительно сроков и режимов медикаментозной терапии на фоне неудовлетворительных результатов лечения. Неизученным остается вопрос о сравнительной эффективности антисекреторной терапии у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте.

Цель исследования – совершенствование тактики ведения пациентов пожилого возраста, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, посредством разработки современного индивидуализированного подхода к диагностике и лечению.

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие **задачи**:

1. Провести сравнительную характеристику пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью по возрастным группам с учетом клинических, эндоскопических признаков, показателей [суточной рН-метрии](#).
2. Определить ведущие факторы риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в возрастном аспекте.
3. В открытом когортном исследовании методом поперечного среза проанализировать особенности течения эрозивного эзофагита и неэрозивной рефлюксной болезни в возрастном аспекте.
4. Оценить возможности использования альгинатного теста в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в возрастном аспекте.
5. Разработать подходы, направленные на совершенствование диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста.

Научная новизна исследования. Получены новые данные о степени влияния возрастного фактора на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Старение, ассоциировано с уменьшением частоты изжоги, увеличением частоты ретростернальной боли, дисфагии и кашля, а также с удлинением средней продолжительности заболевания.

Впервые выявлена взаимосвязь между формой заболевания (эрозивная или неэрозивная) и особенностью клинической картины в пожилом возрасте. Установлено, что наиболее характерными проявлениями эрозивного эзофагита у пациентов старше 60 лет являются кашель, неэрозивной формы – отрыжка.

На основании оценки данных корреляционного анализа определены ведущие факторы риска возникновения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых пациентов: курение, мужской пол, избыточный вес и ожирение, дуодено-гастральный рефлюкс, грыжа пищеводного отверстия

диафрагмы, прием нитратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Предложен индивидуализированный подход к назначению лекарственной терапии у пациентов старше 60 лет, основанный на результатах кластерного анализа. Выбор конкретного антисекреторного препарата у пожилого пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью должен учитывать: клиническую форму (эрозивная, неэрозивная), наличие сопутствующих заболеваний, вредных привычек, массу тела, лекарственный анамнез (прием медикаментов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера или обладающих ульцерогенным действием).

Теоретическая и практическая значимость. Были сопоставлены и проанализированы данные комплексной сравнительной характеристики пациентов по возрастным группам, которые показали наличие статистически значимых клинических особенностей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что расширяет представление о течении данного заболевания.

Выявлена взаимосвязь между возрастом, полом, образом жизни, приемом лекарственных препаратов, наличием дуодено-гастральной рефлюкса, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы и возникновением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что в дальнейшем позволит разработать программу целенаправленной профилактики, направленной на предотвращение осложнений и снижение частоты рецидивов в возрастном аспекте.

Впервые проведена оценка возможностей использования альгинатного теста в возрастном аспекте в качестве раннего скринингового метода, что дает возможность с большой достоверностью в ранние сроки диагностировать рефлюксную болезнь, тем самым потенциально предотвратить появление таких поздних осложнений данного заболевания, как пищевод Баррета и аденокарцинома.

Посредством кластерного анализа разработана доступная к использованию практическими врачами методика распределения пациентов пожилого возраста на сравнительно однородные группы по клиническим признакам, образу жизни, с учетом соматического статуса, формы заболевания (эрозивная, неэрозивная) (модуль Cluster Analysis пакета статистических программ SPSS 12.0), для последующего проведения оптимальной индивидуализированной антисекреторной терапии с целью повышения эффективности лечебных мероприятий и снижения риска развития потенциальных побочных эффектов.

Была впервые проведена сравнительная оценка результативности и безопасности терапии омепразолом и пантопрозолом по возрастным группам, показавшая, что в случае эрозивной формы, у курильщиков, имеющих избыточную форму тела или ожирение, а также при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с язвенной болезнью, ИБС, ХОБЛ на фоне регулярного приема нитратов, β -блокаторов, антагонистов кальция, предпочтительным является выбор пантопрозола.

Получены новые данные о влиянии проводимой антисекреторной терапии на значение показателей качества жизни по возрастным группам, согласно которым как омепразол, так и пантопрозол, статистически значимо улучшали качество жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Однако лучшие показатели получены в группе пантопрозола.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в качестве прикладного научного исследования, в котором посредством применения индивидуализированного подхода предложены пути повышения эффективности диагностики и лечения рефлюксной болезни.

Объект исследования: 110 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью различных возрастных групп.

Предмет исследования: клинические признаки, характеризующие течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в том числе показатели качества жизни, эндоскопические данные, показатели рН-метрии.

Гипотеза исследования: возрастные изменения у пациентов пожилого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью обуславливают изменение обычной клинической симптоматики, показателей желудочной секреции, приводят к утяжелению течения заболевания, затрудняют стандартное диагностическое обследование и сопровождаются недостаточно полным ответом на проводимую терапию.

Исследование проводилось в гастроэнтерологическом отделении ФКУЗ «МСЧ МВД России по Омской области» и в терапевтическом отделении БУЗОО «Госпиталь ветеранов войны» г. Омска, суточная рН-метрия – на базе БУЗОО «КМСЧ № 9». Для анализа и обработки полученной информации применялись современные статистические методы, включающие наряду с критериями параметрической и непараметрической статистики, корреляционный и кластерный анализ, а также критерий t-Стьюдента, критерий соответствия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона.

Положения, выносимые на защиту:

1. Возрастные особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов старше 60 лет (уменьшение изжоги, при увеличении частоты и выраженности ретростернальной боли, дисфагии и кашля, изменение показателей рН-метрии в виде преобладания щелочных рефлюксов, увеличения длительности наиболее продолжительного рефлюксного эпизода) требуют выделения индивидуализированных подходов к обследованию и лечению данной категории пациентов.

2. У пожилых пациентов мужского пола, курящих, имеющих избыточный вес или ожирение, страдающих эрозивным эзофагитом, сочетающимся с язвенной болезнью, ишемической болезнью сердца, хронической обструктивной болезнью легких, с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, регулярно принимающих нитраты, β -блокаторы, антагонисты кальция при обострении заболевания препаратом выбора является пантопрозол.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и положений, выносимых

на защиту, основана на глубоком анализе отечественных и зарубежных литературных источников, достаточном объеме исследовательской выборки, продуманном дизайне, логично поставленной цели и задачам исследования. Обработка полученных материалов проводилась с использованием современных методов статистического анализа.

Основные положения работы доложены на обществе гастроэнтерологов (Омский филиал РГА, 2014, 2015), на межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 30-летию БУЗОО «ГКБ №1 им. Кабанова А.Н.» (3-4 октября 2013 г.)

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Автором подготовлен обзор научной литературы, проведен анализ историй болезни и амбулаторных карт пациентов, разработаны оригинальные формы первичной документации. Создана электронная база данных, с последующей первичной обработкой, систематизацией полученных результатов проведенной работы и самостоятельным статистическим анализом. На полученном материале были подготовлены и оформлены научные статьи, написана диссертация.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Дизайн данного открытого когортного проспективного контролируемого исследования предполагал сбор исходной информации, статистическую обработку и всесторонний анализ полученных данных (рисунок 1).

Диагноз ГЭРБ базировался на тщательном анализе клинической симптоматики, данных эндоскопического исследования слизистой оболочки пищевода и показателей суточной рН-метрии согласно «Стандарта специализированной медицинской помощи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни», утвержденного приказом Минздрава России №722н от 09.11.2012 г. и Стандарта «Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*» (таблица 1). Диагноз сопутствующих заболеваний был установлен ретроспективно посредством выкопировки данных из амбулаторных карт.

Исследуемые точки: скрининговый визит, 1-й контрольный визит через 28 дней (4 недели) после начала лечения, 2-й контрольный визит через 42 дня (6 недель) после начала лечения, 3-й контрольный визит через 56 дней (8 недель) после начала лечения, 4-й визит (4 недели после окончания лечения), 5-й визит (3 месяца после окончания терапии).

Продолжительность основного курса терапии занимала 8 недель. Далее назначалась поддерживающая терапия ИПП в половинной дозе, в случае эрозивной формы рефлюксной болезни сроком на 12 месяцев, при неэрозивной форме на 6 месяцев.

Формирование исследуемой когорты в соответствии с критериями включения и исключения

Распределение на группы сравнения

Основная группа:
пациенты старше 60 лет с ГЭРБ

Группа сравнения:
пациенты моложе 60 лет с ГЭРБ

Исследуемые точки: скрининговый визит, 1-й визит (28 дней от начала лечения), 2-й визит (42 дня от начала лечения), 3-й визит (56 дней от начала лечения), 4-й визит (4 недели после окончания лечения), 5-й визит (3 месяца после окончания терапии)

Разделение методом рандомизации

Основная группа, получавшая омепразол 20 мг/сутки	Основная группа, получавшая пантопризол 40 мг/сутки	Группа сравнения получавшая омепразол 20 мг/сутки	Группа сравнения, получавшая пантопризол 40 мг/сутки
---	---	---	--

Методы статистического анализа

Альтернативный анализ	Вариационный анализ	Критерий соответствия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона	Корреляционный анализ	Кластерный анализ
-----------------------	---------------------	---	-----------------------	-------------------

Разработка и апробация индивидуализированных подходов к терапии, оформление выводов и практических рекомендаций

Р и с у н о к 1 – Дизайн исследования

Т а б л и ц а 1 – План обследования пациентов с ГЭРБ

Метод исследования	Характеристика метода
1. Клинический 1.1. Расспрос пациентов, включающий сбор жалоб и анамнеза	Оценка основных симптомов ГЭРБ по степени выраженности (по 3-бальной шкале: симптом выражен незначительно - 1 балл, умеренно – 2 балла, интенсивно – 3 балла), возможной связи с провоцирующими факторами. Продолжительность заболевания, особенности течения, лекарственный анамнез (регулярный прием медикаментов, их доза, показания), наличие сопутствующих заболеваний, курение, алкоголь, развитие осложнений ГЭРБ.
1.2.Объективное исследование	Рассчитывался ИМТ. Проводился осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация пациентов по стандартной методике с определением артериального давления, частоты сердечных сокращений, дыхательных движений.
1.3.Оценка самочувствия пациентов	По ВАШ, 0 мм расценивалось как – плохое самочувствие, 100 мм как – отличное самочувствие. По опроснику SF – 36, включающему вопросы по восьми шкалам: физическое функционирование – PF (Physical Functioning), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – RP (Role-Physical Functioning), телесная боль – BP (Bodily pain), общее здоровье – GH (General Health), жизненная активность – VT (Vi-tality), социальное функционирование – SF (Social Functioning), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – RE (Role-Emotional) и психическое здоровье – MH (Mental Health).
2. Инструментальный 2.1.ФГДС	Оценка степени выраженности структурных изменений СО пищевода, желудка, 12- перстной кишки, наличие и локализация эрозий и язв.
2.2. Суточная рН-метрия	Определение наличия, общего числа, характера, продолжительности эпизодов рН<4 и >7 в пищеводе, их связь с субъективными симптомами, приемом пищи, лекарств, положением тела, курением, индивидуальный подбор терапии и контроль ее эффективности.
2.3.Rg-пищевода и желудка	Визуализация ГПОД, недостаточности кардии.
2.4. УЗ-исследование органов брюшной полости	Уточнение характера сопутствующей патологии (холецистита, желчнокаменной болезни, панкреатита).
3. Фармакологический тест	Альгинатный тест с Гевисконом, основан на выявлении связи симптома и ГЭР. Положительный результат подтверждает наличие ГЭРБ.

Статистическая обработка материала. Полученный исследовательский материал обрабатывали на персональном компьютере с помощью статистических функции, опции Анализ данных и пакета прикладных программ

SPSS 12.0. Описательная статистика для качественных показателей вычислялась как количество и процент больных для каждого значения показателя. Проводился корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции с оценкой достоверности. Для сравнительной характеристики полученных результатов и выявления основных закономерностей по ключевым показателям использовались критерий t-Стьюдента, критерий соответствия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. С целью создания алгоритма лечения применялась процедура кластерного анализа (модуль Cluster Analysis пакета статистических программ SPSS 12.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пожилых пациентов заболеваемость ГЭРБ наиболее часто регистрировалась в возрастном диапазоне от 60 до 69 лет, с последующим уменьшением с возрастом. Средняя продолжительность заболевания составляла у пациентов основной группы $6,3 \pm 0,85$ лет, в группе сравнения $7,5 \pm 0,76$ лет.

Было установлено, что наиболее частые жалобы во всех возрастных группах – регургитация (80,0% в основной группе, 73,6% в группе сравнения; $p > 0,05$), изжога (63,6% и 74,5% соответственно; $p < 0,05$) и отрыжка (69,1% и 69,1%; $p > 0,05$) умеренной степени выраженности, наиболее редкие и слабовыраженные – дисфагия (16,4% и 3,6%; $p < 0,05$) тошнота (33,0% и 18,2%; $p > 0,05$). С возрастом определялось статистически значимое уменьшение частоты изжоги ($p < 0,05$) при увеличении частоты и выраженности ретростеральной боли ($p < 0,001$), дисфагии ($p < 0,05$) и кашля ($p < 0,001$). Из диспепсических нарушений у большинства пожилых пациентов отмечалось нарушение стула в виде запоров (70,9% случаев в основной группе, 34,5% в группе сравнения), на фоне повышенного газообразования (58,2% и 51,4% соответственно) и отрыжки ($r_{xy} = 0,190$, $p < 0,05$).

Вследствие наличия сопутствующих заболеваний на фоне проявлений психической дезадаптации у пациентов старших возрастных групп отмечалось множество разнообразных соматических жалоб: дискомфорт в области сердца (в основной группе 83,6%, в группе сравнения 43,6%; $p < 0,001$), нарушение сна (67,3% и 25,5% соответственно; $p < 0,001$), головная боль (70,9% и 41,8%; $p < 0,05$), отсутствие сил (65,2% и 32,6%; $p < 0,05$).

Преобладающими фоновыми заболеваниями у пожилых пациентов с ГЭРБ являлись – стенокардия напряжения I-II функционального классов (61,8% случаев в основной группе, 7,3% в группе сравнения; $p < 0,001$) и артериальная гипертензия (70,9% и 40,0%; $p > 0,05$). Наряду с этим значительное число пациентов с ГЭРБ старше 60 лет страдало сопутствующей патологией пищеварительной системы: язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки (29,0% случаев в основной группе и 23,7% в группе сравнения; $p > 0,05$), хроническим панкреатитом (55,4 % и 28,0% соответственно; $p < 0,05$), желчнокаменной болезнью (27,3% и 12,7%; $p < 0,05$).

Для лечения сердечно-сосудистых заболеваний пожилые пациенты наиболее часто получали: нитраты (27,5%), блокаторы медленных кальциевых каналов (21,3%), β -блокаторы (27,2%), и-АПФ (20,0%), статины (25,4%), антиагреганты (57,2%).

Всем пациентам с изжогой была проведена острая фармакологическая проба с альгинатом. Установлена прямая корреляционная связь между результатом альгинатного теста и следующими признаками: полом ($r_{xy}=0,289$, $p<0,05$), изжогой ($r_{xy}=0,704$, $p<0,001$), курением ($r_{xy}=0,224$, $p<0,05$), ДГР ($r_{xy}=0,716$, $p<0,001$), общим временем $pH<4,0$ ($r_{xy}=0,721$, $p<0,001$).

Возрастных статистически значимых различий по частоте обнаруженных эндоскопических изменений со стороны СО пищевода, желудка и 12-перстной кишки не выявлено. 60,0% пожилых и 61,8% больных молодого возраста страдали НЭРБ, остальные эрозивной рефлюксной болезнью со степенью эзофагита А-В (Лос-Анджелесская классификация в Монреальской модификации). В основной группе 18,2% с эзофагитом степенью А, 21,8% степенью В, в группе сравнения 20,0% и 18,2% соответственно.

Из выявленных эндоскопических изменений необходимо отметить недостаточность кардиального сфинктера у 58,2% пациентов старше 60 лет и 50,9% моложе 60 лет, и в 28,2% и 25,6% соответственно сочеталась с ГПОД.

При определении факторов, влияющих на уровень кислотопродуцирующей функции желудка, была установлена прямая корреляционная связь между показателем общего времени $pH<4$ и следующими признаками: возрастом ($r_{xy}=0,420$, $p<0,05$), полом ($r_{xy}=0,584$, $p<0,001$), курением ($r_{xy}=0,493$, $p<0,001$), ГПОД ($r_{xy}=0,563$, $p<0,001$), недостаточностью кардии ($r_{xy}=0,444$, $p<0,001$), трансиатальным пролапсом СО пищевода ($r_{xy}=0,479$, $p<0,001$), ДГР ($r_{xy}=0,691$, $p<0,001$), длительностью наиболее продолжительного рефлюкса ($r_{xy}=0,795$, $p<0,001$), а так же общим числом рефлюксов за сутки ($r_{xy}=0,608$, $p<0,001$).

У пациентов из основной группы статистически значимо преобладали щелочные рефлюксы (64,7%), тогда как в группе пациентов более молодого возраста кислые (70,6%) ($\chi^2=14,93$; $p<0,001$). Наряду с этим у 35,3% пожилых пациентов была увеличена длительность наиболее продолжительного рефлюкса до максимальных значений ($\chi^2=4,50$; $p<0,05$).

Далее был проведен анализ факторов, способствующих формированию ГЭРБ в возрастном аспекте. Большинство пациентов до 60 лет (61,8%) составляли курильщики, среди пациентов старше 60 лет 34,5% были подвержены курению ($p<0,05$). В основной группе отмечалось 3,6% пациентов с избыточной массой тела, в группе сравнения 18,2%; с ожирением 47,3% и 50,9% соответственно ($p>0,05$).

Для курящих пациентов старше 60 лет характерно увеличение степени выраженности основных клинических симптомов (таблица 2). Аналогичная закономерность сохранялась у пациентов с избыточным весом и ожирением.

Т а б л и ц а 2 – Уровень изжоги и отрыжки в исследуемых группах
($M \pm m$, баллы)

Уровень симптома	Основная группа		р	Группа сравнения		р
	курящие	не курящие		курящие	не курящие	
Изжога	$2,0 \pm 0,254$	$1,1 \pm 0,180$	$<0,005$	$2,1 \pm 0,171$	$1,3 \pm 0,270$	$<0,05$
Отрыжка	$2,0 \pm 0,167$	$0,9 \pm 0,270$	$<0,001$	$1,8 \pm 0,245$	$1,4 \pm 0,194$	$>0,05$

Установлена прямая корреляционная связь между ДГР и такими рефлюкс-ассоциированными симптомами как: тошнота ($r_{xy}=0,948$, $p<0,001$), изжога ($r_{xy}=0,715$, $p<0,001$), регургитация ($r_{xy}=0,212$, $p<0,05$) и отрыжка ($r_{xy}=0,297$, $p<0,005$). Средний уровень отрыжки у пациентов с ДГР составлял от $2,3 \pm 0,249$ баллов у пожилых до $2,6 \pm 0,306$ у молодых, тогда как у пациентов без ДГР отрыжка отмечалась на уровне от $1,6 \pm 0,192$ до $1,6 \pm 0,163$ баллов соответственно ($p<0,05$).

Кроме ДГР на степень выраженности отрыжки во всех возрастных группах статистически значимо влияло наличие ГПОД и формы заболевания (таблица 3).

Была установлена взаимосвязь между приемом нитратов по поводу сопутствующей ИБС и увеличением общего числа рефлюксов ($r_{xy} = 0,594$, $p<0,05$), а так же длительности наиболее продолжительного рефлюкса ($r_{xy} = 0,479$, $p<0,05$) с симптомами кишечной диспепсии на фоне применения и-АПФ ($r_{xy} = 0,358$, $p<0,05$). Следовательно, прием препаратов из данных групп мог потенциально усиливать рефлюкс-ассоциированные симптомы ГЭРБ.

Т а б л и ц а 3 – Уровень отрыжки в исследуемых группах ($M \pm m$, баллы)

Уровень отрыжки	Основная группа	р	Группа сравнения	р
С ГПОД	$2,1 \pm 0,309$	$<0,05$	$1,3 \pm 0,177$	$<0,05$
Без ГПОД	$1,2 \pm 0,163$		$2,1 \pm 0,243$	
С ДГР	$2,3 \pm 0,249$	$<0,05$	$2,6 \pm 0,306$	$<0,05$
Без ДГР	$1,6 \pm 0,192$		$1,6 \pm 0,163$	
ЭРБ	$0,7 \pm 0,214$	$<0,001$	$1,1 \pm 0,238$	$<0,001$
НЭРБ	$2,5 \pm 0,108$		$2,2 \pm 0,164$	

Таким образом, возникновению ГЭРБ в пожилом возрасте способствовало сочетание множества потенциальных факторов риска (курение, мужской пол, избыточный вес и ожирение, ДГР, ГПОД, прием нитратов), усугубляющих инволютивные изменения моторики, трофики, связанные с процессами физиологического старения.

Проведен анализ особенностей течения различных форм ГЭРБ у пациентов в возрастном аспекте. Пожилые пациенты с эрозивным эзофагитом имели продолжительность данного заболевания менее 5 лет ($4,14 \pm 0,972$). Тогда как у пациентов до 60 лет этот показатель отмечался на уровне более 10 лет ($12,1 \pm 1,157$; $p < 0,001$).

Установлено, что течение эрозивного эзофагита зависит от возраста. Более характерными клиническими симптомами ЭРБ у пожилых по сравнению с молодыми были кашель (90,5% в подгруппе пожилых пациентов, 4,8% в подгруппе молодого возраста, $p < 0,001$), ретростерральная боль (47,6% и 4,8%, $p < 0,001$) и дисфагия (38,1% и 9,5%, $p < 0,05$) умеренной степени выраженности. Тогда как отличие течения НЭРБ у пациентов старше 60 лет в возрастном аспекте заключается только в частоте возникновения загрудинной боли (35,3% в подгруппе пожилых пациентов, 8,8% в подгруппе молодого и зрелого возраста, $p < 0,05$).

Кроме возраста на клинические проявления ГЭРБ влияет форма заболевания, более характерным для пациентов старше 60 лет с эрозивным эзофагитом являются жалобы на кашель (90,5%, при НЭРБ 32,4%, $p < 0,05$), в случае НЭРБ – на отрыжку (97,1%, при ЭРБ 23,8%, $p < 0,05$).

Большинство пациентов с эрозивным эзофагитом составляли курящие (71,4% в подгруппе старше 60 лет, 76,2% в подгруппе до 60 лет), страдающие избыточной массой тела и ожирением (76,2%, 81,0%, соответственно). В то время как при НЭРБ достоверно меньше пожилых с избыточной массой тела ($p < 0,005$), курящих ($p < 0,001$), анамнез заболевания у лиц пожилого возраста более продолжительный ($7,62 \pm 1,19$), чем у молодого возраста ($4,74 \pm 0,72$).

Из всех сопутствующих заболеваний статистически значимо повышало риск эрозивного эзофагита сочетание с ГЭРБ ХОБЛ ($r_{xy} = 0,359$, $p < 0,001$) и язвенной болезни ($r_{xy} = 0,252$, $p < 0,05$).

Полученные результаты исследования послужили основой для модификации подходов к диагностике ГЭРБ у пожилых пациентов. Наличие загрудинных болей и кашля у пациентов старше 60 лет является серьезным основанием для исключения ИБС (ЭКГ, холтер-ЭКГ, консультация кардиолога и др.) и ХОБЛ (рентгенография органов грудной клетки, спирография, консультация пульмонолога и др.), в связи с высокой распространенностью данных заболеваний в этой возрастной группе. По данным нашего исследования частота ИБС составила 61,8%, артериальной гипертензии – 70,9%, ХОБЛ – 29,1. У 40,0% пожилых больных отмечалась ретростерральная боль, у 45,0% – кашель. По результатам выкопировки из амбулаторных карт у 37,3% пациентов с ГЭРБ, жалующихся на загрудинные боли, подтверждалось наличие ИБС, во втором случае, в 20,4% – ХОБЛ.

Данная клиническая особенность пожилых пациентов с ГЭРБ обуславливает необходимость применения дополнительных методов диагностики. Поэтому у пожилых пациентов с ГЭРБ и жалобами на загрудинные боли следует провести углубленное обследование для исключения ИБС (ЭКГ, холтер-ЭКГ, консультация кардиолога и др.).

Наряду с этим возникновение кашля у пациентов с ГЭРБ является достаточным основанием для обследования по поводу ХОБЛ (рентгенография органов грудной клетки, спирография, консультация пульмонолога и др.).

Данные заболевания (ИБС, ХОБЛ) потенциально могут взаимно отягощать течение, как друг друга, так и ГЭРБ и в силу этого служить причиной резистентности к проводимой терапии, возникновению возможных осложнений.

Последующие этапы диагностики определяются вариантом начала течения ГЭРБ. Если данное заболевание впервые возникло в молодом или среднем возрасте порядок действий определяется имеющимися стандартами диагностики. Если начало данного заболевания в возрасте 60 лет и старше требуется индивидуализированный подход с учетом возрастных особенностей течения болезни.

Во втором случае, у пожилых пациентов с жалобами на изжогу на фоне декомпенсации сопутствующих заболеваний сердечной и дыхательной системы, затрудняющими немедленное проведение стандартных инвазивных обследований, в качестве метода скрининговой диагностики целесообразно выполнение альгинатного теста. Положительные результаты теста (изжога купирована в течение 10 минут при однократном приеме 1 дозы гевискона) расцениваются в пользу ГЭРБ. В нашем исследовании в группе пожилых пациентов у 28 больных (77,8%) получена положительная проба, в группе молодых аналогичный результат определялся у 31 больного (75,6%). Отрицательные результаты (изжога сохраняется, несмотря на прием гевискона) требуют дальнейшего обследования с целью выявления признаков психической дезадаптации согласно опроснику SF-36 в сочетании с показателями ВАШ. Наличие данных отклонений служит достаточным основанием для консультации психиатра с целью назначения соответствующей терапии и последующего динамического наблюдения.

В случае выявления факторов высокого риска осложнений ГЭРБ, независимо от наличия изжоги, рекомендуем провести эндоскопию верхних отделов ЖКТ, а также при подозрении на ГПОД – рентгенологическое исследование пищевода и желудка. Сочетание типичных и атипичных клинических симптомов с эндоскопическими изменениями пищевода полностью подтверждает диагноз ГЭРБ. У пациентов без изжоги в случае отсутствия высокого риска осложнений предлагаем назначить эмпирическое лечение ИПП как монотерапию. При ее неэффективности в течение 14 дней рекомендуем дальнейшее обследование у гастроэнтеролога, включающее проведение ФГДС с последующей суточной рН-метрией.

Выбор конкретного антисекреторного препарата у пожилых должен приниматься с учетом наличия следующих факторов: клинической формы ГЭРБ (ЭРБ или НЭРБ), сопутствующих заболеваний, вредных привычек, массы тела, приема медикаментов, снижающих тонус НПС или обладающих ulcerогенным действием.

В нашем исследовании проводилось изучение сравнительной эффективности омепразола (в суточной дозе 20 мг) и пантопразола (в дозе 40 мг/сут.) на основе результатов кластерного анализа. Доказано, что пожилым пациентам без факторов риска показан омепразол в стандартной суточной дозе. В случае эрозивного эзофагита, у курильщиков, имеющих избыточную форму тела или ожирение, а также сочетании ГЭРБ с язвенной болезнью, ИБС, ХОБЛ при регулярном приеме нитратов, β -блокаторов, антагонистов кальция предпочтительным является выбор пантопразола. Всем остальным пациентам возможно назначение омепразола в стандартной суточной дозе.

Эффективность лечения оценивалась по степени купирования основных клинических симптомов, динамики результатов инструментальных исследований, показателей ВАШ и оценки КЖ согласно шкалам опросника SF-36 (таблица 4).

Т а б л и ц а 4– Самочувствие пациентов по ВАШ (%) в динамике

Самочувствие пациентов	Терапия омепразолом в основной группе		Терапия омепразолом в группе сравнения		Терапия пантопразолом в основной группе		Терапия пантопразолом в группе сравнения	
	Визиты							
	1	3	1	3	1	3	1	3
5-6 баллов	78,0	3,6	63,3	-	76,0	-	80,0	-
7-8 баллов	12,0	92,9	36,7	44,4	14,0	72,2	20,0	28,6
9-10 баллов	-	3,6	-	55,6	-	27,8	-	71,4

Как омепразол так и пантопразол, статистически значимо улучшали КЖ пациентов с ГЭРБ. На 56-й день терапии была достигнута нормализация показателей самочувствия по ВАШ у 73,9% пациентов до 60 лет и 42,4% старше 60 лет. Лучшие показатели получены в группе пантопразола, что подтверждает его результативность, демонстрирует тем самым удовлетворенность пациента от проводимой терапии и тем самым стимулирует дальнейшее продолжение лечения.

При неудовлетворительном результате проводимой терапии необходимо проведение суточной рН-метрии, поскольку данный эффект зачастую обусловлен возникновением феномена «кислотного прорыва» или наличием ДГР в ночные часы. В нашем исследовании на фоне терапии у 4 пациентов (7,7%) из основной группы и 7 (12,2%) из группы сравнения согласно показателям контрольной рН-метрии был обнаружен феномен «кислотного прорыва». У 9 (16,7%) пациентов старше 60 лет по данным суточного мониторинга рН установлено наличие ДГР в ночное время.

ВЫВОДЫ

1. Клиническими особенностями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста являются более низкая частота встречаемости изжоги (63,6%, у молодых 74,5%; $p < 0,05$) на фоне увеличенной частоты ретростеральной боли (40,0% и 7,3 соответственно; $p < 0,001$), дисфагии (16,4% и 3,6%; $p < 0,05$) и кашля (54,5% и 10,9%; $p < 0,001$) с одновременным уменьшением средней продолжительности заболевания до $6,3 \pm 0,85$ лет (у пациентов молодого возраста $7,5 \pm 0,76$ лет).

2. Проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни зависят от клинической формы заболевания. У пациентов старше 60 лет с эрозивной рефлюксной болезнью чаще встречаются жалобы на кашель (90,5%, при неэрозивной форме 32,4%; $p < 0,05$), при неэрозивной форме на отрыжку (97,1%, при эрозивном эзофагите 23,8%; $p < 0,05$).

3. Существует прямая корреляционная связь между возрастом и показателем общего времени $R_n < 4$ ($r_{xy} = 0,420$, $p < 0,05$), а также длительностью наиболее продолжительного рефлюкса ($r_{xy} = 0,433$, $p < 0,05$). В старшей возрастной группе выявлено статистически значимое преобладание щелочных рефлюксов (64,7%), тогда как у пациентов молодого и зрелого возраста кислых (70,6%) ($\chi^2 = 14,93$; $p < 0,001$), а также увеличение длительности наиболее продолжительного рефлюкса до максимальных значений ($\chi^2 = 4,50$; $p < 0,05$).

4. Более тяжелое течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в пожилом возрасте ассоциировано с сочетанием множества потенциальных факторов (курения, мужского пола, избыточного веса и ожирения, дуоденогастрального рефлюкса, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, приема нитратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента).

5. Для скрининговой диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов старше 60 лет целесообразно использование альгинатного теста с однократным приемом Гевискона.

6. У пожилых пациентов мужского пола с эрозивным эзофагитом на фоне язвенной болезни, ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких, курящих, имеющих избыточный вес или ожирение, с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, регулярно принимающих нитраты, β -блокаторы, антагонисты кальция пантопрозол обеспечивает более быстрый и эффективный контроль симптомов, прирост показателей качества жизни по сравнению с омепразолом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Тест с однократным приемом Гевискона может быть рекомендован для скрининговой диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с изжогой пожилого возраста, особенно на фоне декомпенсации сопутствующих заболеваний сердечной и дыхательной системы.

2. У лиц, относящихся к группе риска (мужчины старше 60 лет, курящие, имеющие избыточный вес или ожирение, а также грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, с повышенным уровнем тревожности, предъявляющие многочисленные соматические жалобы, страдающие хронической обструктивной болезнью легких, ишемической болезнью сердца, язвенной болезнью, принимающие нитраты и (или) ингибиторы ангиотензин превращающего фермента) целесообразен прием пантопрозола в половинной суточной дозе в качестве средства ранней профилактики возникновения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук

1. Денисова О. А. Качество жизни пожилых больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О. А. Денисова, М. А. Ливзан // Омский научный вестник. – 2014. – №1 (128). – С. 28-31.

2. Ливзан М. А. Факторы формирования и прогрессирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в возрастном аспекте / М. А. Ливзан, О. А. Денисова // Лечение и профилактика. – 2014. – №3 (11). – С.27-31.

3. Денисова О. А. Скрининговая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста / О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов // Омский научный вестник. – 2015. – №1 (138). – С. 65-67.

4. Денисова О. А. Сравнительная оценка антисекреторной терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте / О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов // Омский научный вестник. – 2015. – № 2 (144). – С. 131-134.

5. Денисова О. А. Анализ влияния антисекреторной терапии на качество жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте / О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов // Лечащий врач. – № 2. – 2015. – С.70-73.

6. Денисова О. А. Возможности использования альгинатного теста в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О. А. Денисова, М. А. Ливзан // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2015. – № 5 (117). – С. 67-70.

7. Денисова О. А. Кислотопродуцирующая функция желудка у пожилых пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О. А. Денисова, М. А. Ливзан // Врач. – 2015. – № 6. – С. 58-60.

8. Ливзан М. А. Особенности курации больных пожилого и старческого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / М. А. Ливзан, О. А. Денисова // Лечащий врач. – 2015. – № 8. – С. 36-40.

9. Денисова О. А. Клинические особенности различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте / О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов // Лечащий врач. –2016. – № 1. – С. 69-71.

10. Денисова О. А. Особенности клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в возрастном аспекте / О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов // Лечение и профилактика. – 2016. – № 3 (19). – С.88-91

11. Денисова О. А. Современное понимание факторов риска и механизмов формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у пациентов пожилого возраста / О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов // Медицинский совет. –2016. – № 5. – С. 158-160.

12. Денисова О. А. Эффективность и безопасность антисекреторной терапии у пожилых пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов // Лечащий врач. –2016. – № 8.– С. 37-39.

13. Денисова О. А. Сравнительная характеристика пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрастном аспекте / О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов.// Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. № 4. – С. 53-56.

14. Денисова О. А. Терапия при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых // Врач. – 2017. – № 10. – С. 81-82.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ДГР – дуоденогастральный рефлюкс

и-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибиторы протонной помпы

КЖ – качество жизни

НПС – нижний пищеводный сфинктер

НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь

СО – слизистая оболочка

ФГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭРБ – эрозивная ГЭРБ

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/