

На правах рукописи

ГОНЧАРЕНКО
Александра Юрьевна

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

14.00.05 – «Внутренние болезни»

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2007

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ДГР – дуоденогастральный рефлюкс
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ИМТ – индекс массы тела
КГ – контрольная группа
НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь
СО – слизистая оболочка
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭРБ – эрозивная рефлюксная болезнь

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Интерес к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) определяется в первую очередь распространенностью и увеличением числа больных. На VI Объединенной гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, 1997) было выдвинуто положение, что «XX век – век язвенной болезни, а XXI век – век ГЭРБ».

Распространенность симптомов ГЭРБ у взрослого населения составляет 40-60% (Ивашкин В.Т. и соавт., 2003). В общей популяции населения распространённость эзофагита оценивается в 5-6%, при этом у 65-90% больных отмечается незначительно выраженный и умеренный эзофагит, у 10-35% - тяжёлый эзофагит. Частота возникновения тяжёлого эзофагита в общей популяции составляет 5 случаев на 100000 населения в год. Распространённость пищевода Баррета среди лиц с эзофагитом приближается к 10%, при этом риск развития рака пищевода возрастает в 30-125 раз (Шептулин А.А., 2003). Формирование стриктур пищевода отмечено у 7-23% больных эрозивно-язвенным эзофагитом, возникновение кровотечений – у 2% пациентов (Tytgat G.N.J. et al., 1996).

У лиц пожилого возраста наличие болезней пищевода, включая ГЭРБ, диафрагмальную грыжу в значительной степени связано с возрастными изменениями, включающими ослабление активности холинергических систем и относительное повышение симпатико-адреналовой системы регуляции, атеросклеротическим поражением сосудистой системы и в конечном итоге снижением трофики слизистой оболочки (СО), ослаблением её защитных механизмов (Чеботарёв Д.Ф., Маньковский Н.Б., 1982). Среди лиц пожилого возраста с желудочно-кишечными кровотечениями эрозии и язвы пищевода были их причиной в 21% случаев (Ивашкин В.Т. и соавт., 2003). Кроме того, лица пожилого возраста больше подвержены риску канцерогенеза, так как у них имеется ослабление защитных механизмов против факторов агрессии на СО пищевода, связанных с ГЭРБ. Снижение в процессе старения человека репаративных возможностей замедляет заживление дефектов слизистой.

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных терапии ГЭРБ, до настоящего времени не принята единая концепция фармакотерапии данной нозологии. В последние годы существует большое количество исследований, свидетельствующих о высокой эффективности нового ингибитора протонной помпы (ИПП)

рабепразола в лечении ГЭРБ (Минушкин О.Н., 2000; Трухманов А.С., 2003; Маев И.В. и соавт, 2003; Williams M.P. et al. 1998, Kuipers E., 2001), что обусловлено его хорошей клинической переносимостью, минимальным количеством побочных эффектов, безопасностью применения, быстрой конвертацией в активную форму и значительной выраженностью антисекреторного действия, начиная с первых суток приёма, возможностью применения препарата по мере необходимости или по требованию («pro re nata»), меньшей эффективной дозой (Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., 2003; Шептулин А.А., 2003; Smout A.J.P.M., 2002).

Однако в литературе много противоречивых данных о клинических особенностях рефлюксной болезни у пожилых людей, нет единого мнения о наиболее рациональной терапии данной категории больных. Решению этой проблемы посвящены проведённые нами исследования.

Цель исследования

Оценить особенности клинического течения, эндоскопической картины, морфологических изменений слизистой оболочки у лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого возраста и эффективность монотерапии различными ингибиторами протонной помпы.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинических проявлений ГЭРБ у лиц пожилого возраста.
2. Оценить эндоскопические и морфологические особенности поражения слизистой оболочки пищевода у лиц пожилого возраста, страдающих ГЭРБ.
3. Оценить влияние индекса массы тела (ИМТ), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) на клиническое течение ГЭРБ у пожилых, тяжесть структурных изменений СО пищевода.
4. Определить диагностическую ценность рабепразолового теста у больных ГЭРБ пожилого возраста.
5. Провести комплексный анализ эффективности монотерапии различными ИПП (омепразол, рабепразол) у больных ГЭРБ пожилого возраста.

Научная новизна

Впервые проведён комплексный анализ клинической картины, экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ у лиц пожилого возраста, определены эндоскопические, морфологические особенности поражений СО пищевода. Выявлено, что у пожилых больных клиника ГЭРБ часто маскируется проявлениями заболеваний других органов и систем, тем самым затрудняя её первичную диагностику. Кроме того, у больных ГЭРБ пожилого возраста превалирует экстраэзофагеальная симптоматика, что в целом определяет необходимость тщательного обследования больных. Впервые проанализированы зависимость тяжести течения ГЭРБ у пожилых от наличия сопутствующей патологии органов пищеварения, сердечно-сосудистой системы, особенности влияния приёма кардиотропных и прочих лекарственных средств на течение ГЭРБ. Впервые в рамках перекрёстного дизайна проведён сравнительный анализ применения различных ИПП у больных пожилого возраста. Показано, что у пожилых пациентов с ГЭРБ наиболее эффективным и безопасным является рабепразол. Определено, что важным механизмом патогенеза ГЭРБ у больных пожилого возраста, является наличие щелочного рефлюкса, резистентного к лечению ИПП, что требует индивидуального подхода к терапии этой группы больных.

Практическая значимость

Результаты проведённых исследований свидетельствуют о необходимости проведения комплексного обследования пациентов ГЭРБ пожилого возраста (с учетом частой ассоциации с патологией других органов и систем). Выявленная высокая частота внепищеводных проявлений у данной категории больных определяет необходимость их тщательного обследования врачами смежных специальностей – пульмонологами, оториноларингологами, кардиологами, так как атипичное течение ГЭРБ имитирует, либо усугубляет патологию дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы. Часто встречаемая стёртая симптоматика и латентное течение у больных с эрозивным рефлюкс-эзофагитом в совокупности с тяжелыми структурными изменениями СО пищевода (включая и преднеопластические) определяют необходимость чаще использовать эндоскопическое исследование верхнего отдела желудочно-кишечного тракта с биопсией у пожилых.

Отработана схема скринингового рабепразолового теста с увеличением срока его проведения до 7 дней ввиду более медленного клинического ответа у пожилых. Доказано, что большей клинической эффективностью у пожилых пациентов с ГЭРБ

обладает рабепразол в силу более мощного антисекреторного действия и особенностей его метаболизма, что открывает новые возможности и перспективы более эффективного лечения ГЭРБ в этой возрастной группе.

Показано, что снижение эффективности монотерапии ИПП у больных ГЭРБ пожилого возраста по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста обусловлено особенностями течения заболевания, а также сопутствующей патологией билиарного тракта и дуоденогастральным рефлюксом.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ГЭРБ у пожилых пациентов характеризуется вариабельностью клинических проявлений заболевания с преобладанием экстрапищеводных симптомов.
2. Клинические проявления у пациентов с ГЭРБ пожилого возраста не имеют взаимосвязи с длительностью заболевания, выраженностью макро- и микроскопических изменений СО пищевода.
3. В патогенезе ГЭРБ у пациентов пожилого возраста значимая роль принадлежит не только агрессивному действию желудочного содержимого на СО пищевода, но и наличию ГПОД, высокому ИМТ, патологии билиарного тракта и дуоденогастральному рефлюксу.
4. У больных ГЭРБ пожилого возраста в ходе рабепразолового теста эффект препарата наступает медленнее, чем у пациентов молодого и среднего возраста, причём это не связано с антисекреторной активностью препарата.
5. Рабепразол у больных ГЭРБ пожилого возраста является препаратом выбора, поскольку оказывает более выраженный клинический эффект, чем омепразол.

Внедрение в практику

Разработанная схема обследования и лечения больных ГЭРБ внедрена в практику работы гастроэнтерологического, терапевтического и консультативно-диагностического отделений НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «Российские железные дороги», а также терапевтического отделения Медико-санитарной части №33 г. Москвы. Полученные данные используются при проведении занятий со студентами лечебного факультета, интернами, ординаторами, аспирантами и курсантами квалификационных, сертификационных и тематических циклов на кафедре пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава».

Апробация работы

Материалы исследования были доложены в виде постерных, стендовых и устных докладов на VII Международном Славяно-Балтийском научном форуме (Санкт-Петербург, 2005), на V и VI Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием (Красноярск, 2005; 2006), X Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 2005); XI и XII Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, 2005; 2006). Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, кафедры госпитальной терапии № 1 ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава» и ЦНИИ Гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Печатные работы

Результаты исследования опубликованы в 10 печатных работ, в том числе 6 в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, включенных в Перечень, определяемый Высшей аттестационной комиссией РФ.

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, библиографии, содержащей 65 отечественных и 134 зарубежных источника. Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, иллюстрирована 37 таблицами и 24 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных задач в период с 2003 по 2005 год на базе НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» проведено поперечное аналитическое и проспективное рандомизированное перекрёстное исследование. Обследовано 147 больных, в том числе □ 16 пациентов (55 мужчин и 61 женщина) старше 65 лет (средний возраст $71,8 \pm 2,1$ года) - основная группа и 31 пациент (16 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 17 до 58 лет (средний возраст $35,1 \pm 3,8$), составившие контрольную группу (КГ). Дизайн исследования предусматривал осуществление двух этапов: клинико-инструментального и аналитического (Рисунок 1). Критерии включения в исследование: возраст старше 65 лет; наличие изжоги или (при ее отсутствии) 2-х и более симптомов, характерных для ГЭРБ: дис-

фагии, одинофагии, регургитации, боли за грудиной, чувства «кома» за грудиной, хронического кашля; продолжительность имеющихся жалоб не менее 6 месяцев; наличие эрозивного эзофагита, диагностированного при отсутствии вышеуказанных симптомов; информированное согласие пациента на участие в исследовании. *Критерии исключения из исследования:* непереносимость рабепразола и омепразола; прием любых антисекреторных препаратов за 4 недели до начала исследования; наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, определяющих тяжесть состояния и прогноз для жизни и ограничивающих проведение диагностических исследований, а также: оперативные вмешательства на пищеводе и желудке, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, прочие заболевания пищевода - ахалазия, дивертикулы, рак, язва, рубцовые стриктуры пищевода, непроходимые для эндоскопа, кровотечение из эрозий пищевода в процессе исследования.

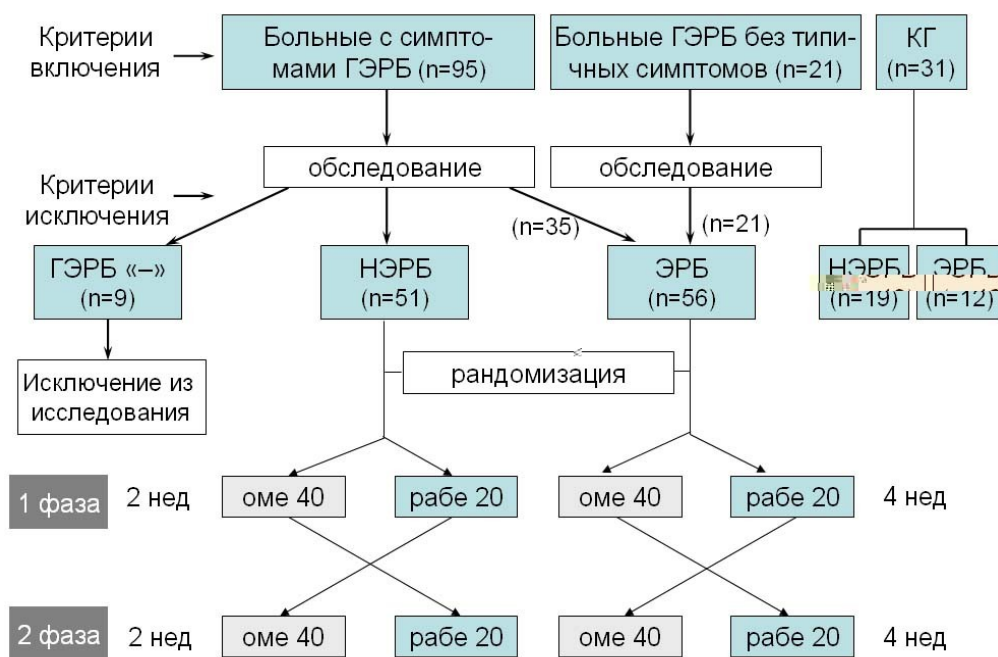


Рис. 1. Дизайн исследования.

Условные обозначения:

рабе 20 – рабепразол в суточной дозе 20 мг;

оме 40 – омепразол в суточной дозе 40 мг.

В процессе комплексного обследования больные ГЭРБ пожилого возраста, имеющие изжогу и другие симптомы ГЭРБ, были разделены на 2 подгруппы – с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ), что позволило провести анализ различных аспектов заболевания в зависимости от формы ГЭРБ, определить эффективность рабепразолового теста; 9 человек выбыло из исследования в соответствии с выявленной патологией, клинически имитирующей ГЭРБ.

По мере уточнения диагноза ГЭРБ больные случайным образом включались в подгруппы с приемом различных ИПП в соответствии с перекрёстным дизайном. Перекрёстное рандомизированное проспективное исследование традиционно проходило в 2 фазы. У больных НЭРБ длительность исследования составила 4 недели (1 и 2 фаза по 2 недели, перерыв между фазами 7 дней), у больных ЭРБ – 8 недель (1 и 2 фаза по 4 недели, перерыв между фазами 7 дней). Длительность терапии ИПП соответствовала имеющимся рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации; дозы препаратов были стандартными и не изменялись в течение всего исследования – омепразол 40 мг в сутки и рабепразол 20 мг в сутки. Все больные прошли всестороннее клиническое обследование с целью уточнения соответствия включённых в исследование пациентов выделенным критериям, а также для оценки состояния сердечно-сосудистой системы, которая может влиять на клинические проявления ГЭРБ, либо имитировать их. Всем больным проводилась регистрация ЭКГ дважды с интервалом в 2 дня и дополнительно в период появления болевого приступа. При наличии изменений на ЭКГ больным проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, а также велоэргометрия или тредмил-тест. Всем больным проведены скрининговые исследования функции щитовидной железы по уровню тиреотропного гормона, углеводного обмена (сахарный профиль), стандартное биохимическое исследование крови, клиническое исследование крови и мочи, рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Анализировались все симптомы, свидетельствующие о наличии ГЭРБ (типичные и внепищеводные, за исключением стоматологических) – изжога, дисфагия, одиофагия, регургитация, боли за грудиной, чувство «кома» за грудиной, хронический непродуктивный кашель с использованием условной шкалы количественной оценки симптомов в баллах (0-3). При первичном осмотре рассчитывался индекс массы тела (ИМТ).

Всем больным проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией СО пищевода, хромоэндоскопия. Для оценки степени выраженности структурных изменений СО пищевода использовалась Лос-Анджелесская классификация (1994г.). НЭРБ диагностировали согласно решению Всемирного конгресса гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 2002 г.) при наличии «малых изменений», макроскопических признаков катарального рефлюкс-эзофагита и отсутствии отчетливых повреждений СО пищевода, а также при неизменной СО пищевода с наличием у больных типичных симптомов

ГЭРБ. Рентгеноскопия пищевода и желудка с использованием контрастного вещества выполнялась только при рубцовых изменениях пищевода, подозрении на грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), рак пищевода.

Медикаментозный «рабепразоловый» тест длительностью семь дней проводился у больных основной группы, имеющих специфичные для ГЭРБ жалобы. Тест считался положительным в случае купирования жалоб или уменьшения их выраженности (по баллам) более чем в 2 раза. 24-часовое мониторирование интрапищеводного уровня рН проводилось на диагностическом этапе в том случае, когда результаты ЭГДС, морфологического исследования и теста с ИПП были сомнительными. В ходе перекрёстного исследования всем больным НЭРБ и ЭРБ данное исследование было выполнено 4 раза - в 1 и 14 день и в 1 и 28 день приема каждого ИПП соответственно.

Для статистической обработки данных использовался пакет Access, Excel программы Microsoft Office XP. Данные, полученные с использованием встроенных математических модулей Access Microsoft Office XP, были подвергнуты полному статистическому анализу с использованием программ БИОСТАТ 4.03 и Statistica release 6.0 for Windows (StatSoft, USA). В различных статистических ситуациях использовались как параметрические, так и непараметрические статистические критерии. По методу корреляционной статистики рассчитывались средние для абсолютных, относительных величин и их стандартные ошибки ($M \pm m$). Оценка достоверности различия проводилась по методу двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями. Полученные результаты оценивали как статистически значимые при значениях $p < 0,05$. Проводился корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции с оценкой достоверности.

Результаты исследований

Ретроспективный анализ показал, что в 44% случаев клиническая картина ГЭРБ у пожилых была неоднозначной ввиду атипичной симптоматики или стёртой клинической картины. Диагноз у этих больных был окончательно установлен только в процессе комплексного обследования. Разделив пациентов пожилого возраста на подгруппы с НЭРБ и ЭРБ, мы отметили отсутствие статистических отличий между этими подгруппами по полу, возрасту и длительности анамнеза рефлюксной болезни. Изучение типичных симптомов ГЭРБ у пациентов основной группы показало преобладание менее типичных и экстрапищеводных симптомов заболевания. Данные представлены в *таблице 1*.

Сравнительный анализ частоты встречаемости симптомов заболевания у больных НЭРБ и ЭРБ показал, что изжога, ретростерральная боль и чувство кома за грудиной и/или в горле встречались у больных НЭРБ и ЭРБ основной группы со статистически сопоставимой частотой. В то же время дисфагия, одинофагия, регургитация и хронический кашель у больных НЭРБ пожилого возраста отмечались статистически достоверно реже. Таким образом, можно предположить, что условно более специфичными для клинической картины ЭРБ у пожилых являются дисфагия, одинофагия, регургитация и хронический кашель. Важно отметить, что подобных различий по частоте встречаемости симптомов в КГ (разделенной на 2 подгруппы – с НЭРБ и ЭРБ) отмечено не было. Кроме того, изжога для больных НЭРБ пожилого возраста является статистически достоверно более редким симптомом, чем для пациентов КГ с НЭРБ. Данные представлены в *таблице 2*.

Анализ полуколичественных характеристик симптомов ГЭРБ показал, что у лиц пожилого возраста степень выраженности регургитации была достоверно выше, чем в КГ, в то время как степень тяжести изжоги, боли за грудиной и чувство кома за грудиной (в горле) была статистически достоверно менее выражена (*Рисунок 2*). Достоверных различий по степени выраженности дисфагии, одинофагии и хронического кашля между основной и контрольной группами мы не отметили, что обусловлено редкой представленностью этих жалоб в КГ и, соответственно, высокими значениями средней ошибки. При анализе выраженности симптомов в подгруппах основной группы с НЭРБ и ЭРБ статистически достоверных отличий выявлено не было.



Рис. 2. Сравнительный анализ симптомов в баллах у больных ГЭРБ (* - достоверность отличий между основной и контрольной группами, $p < 0,05$).

Рис. 3. Распределение больных ГЭРБ по индексу массы тела (* - достоверность отличий).

чий между основной и контрольной группами, $p < 0,05$).

Для уточнения факторов, влияющих на течение ГЭРБ у пожилых, проводился анализ соматометрических показателей (*Рисунок 3*). В основной группе статистически достоверно чаще регистрировался нормальный или повышенный ИМТ. По сравнению с КГ у больных ГЭРБ пожилого возраста нормальный ИМТ встречался достоверно реже, а повышенный – достоверно чаще. Статистически достоверных различий между подгруппами больных НЭРБ и ЭРБ, проанализированных в зависимости от ИМТ, выявлено не было.

Отмечено, что при увеличении массы тела у пожилых отмечается достоверная тенденция к нарастанию частоты изжоги, дисфагии, регургитации и хронического кашля. Важно отметить, что у больных КГ частота выявления симптомов при различном ИМТ была одинаковой. При проведении корреляционного анализа была выявлены достоверные прямые корреляционные связи между значением ИМТ и числом (количеством) эпизодов изжоги в течение суток; частотой эпизодов дисфагии и пароксизмов ночного кашля. Корреляционный анализ выраженности жалоб (в баллах) в зависимости от ИМТ показал наличие достоверных прямых корреляционных связей между значением ИМТ и тяжестью изжоги ($r=0,84$; $p < 0,05$), дисфагии ($r=0,77$; $p < 0,05$), регургитации ($r=0,64$; $p < 0,05$), загрудинной боли ($r=0,59$; $p < 0,05$), хронического кашля ($r=0,80$; $p < 0,05$). Поскольку при проведении корреляционного анализа в КГ какой-либо взаимосвязи ИМТ, частоты и выраженности клинических проявлений ГЭРБ отмечено не было, можно предполагать, что выявленные нами изменения скорее возрастная особенность у больных ГЭРБ, способствующая развитию заболевания и отягощающая его клиническую симптоматику, чем универсальный фактор патогенеза ГЭРБ во всех возрастных категориях лиц.

Проведенный анализ данных ЭГДС показал достоверное преобладание тяжелых форм эзофагитов у пожилых (*Таблица 3*). Выявлена обратная корреляционная связь между возрастом больных и частотой встречаемости НЭРБ ($r=-0,57$; $p < 0,05$); и прямая корреляционная связь между возрастом больных и тяжестью (степенью) эрозивного рефлюкс-эзофагита ($r=0,75$; $p < 0,05$). Интересно отметить, что корреляционной связи между длительностью анамнеза ГЭРБ и тяжестью рефлюкс-эзофагита мы не выявили. У больных ГЭРБ пожилого возраста с симптомами заболевания и без таковых, статистически достоверных отличий частоты встречаемости выделенных ста-

дий эзофагита мы практически не выявили. Однако, у больных ГЭРБ пожилого возраста, не имеющих симптомов заболевания, тяжелые эрозивные эзофагиты составляли более 60% случаев.

Таблица 3

Исходная эндоскопическая картина у больных ГЭРБ

| Эндоскопическая картина | Основная группа (n=107) | | КГ (n=31) | |
|-------------------------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | n | % | n | % |
| НЭРБ | 51 | 47,7±4,8 | 19 | 61,3±8,8 |
| ЭРБ, в том числе: | 56 | 52,3±4,8 | 12 | 38,7±8,8 |
| рефлюкс-эзофагит ст. А | 10 | 17,9±5,1* | 6 | 50,0±15,1 |
| рефлюкс-эзофагит ст. В | 17 | 30,4±6,2 | 4 | 33,3±14,2 |
| рефлюкс-эзофагит ст. С | 23 | 41,1±6,5* | 1 | 8,3±8,3 |
| рефлюкс-эзофагит ст. D | 6 | 10,7±4,1* | 0 | 0 |

Примечание: * - достоверность отличия от величины в КГ ($p<0,05$).

Анализ симптомов ГЭРБ у пожилых больных ЭРБ в зависимости от степени тяжести эзофагита показал отсутствие статистических различий в частоте встречаемости симптомов и их тяжести. Кроме того, при проведении корреляционного анализа нам не удалось выявить достоверных корреляционных связей между выраженностью каких-либо анализируемых симптомов и тяжестью эрозивного рефлюкс-эзофагита.

Выявлено, что минимальные повреждения СО пищевода более характерны для пациентов с низким ИМТ, более того, в этой подгруппе больных с выраженным (С и D) рефлюкс-эзофагитом не было. Напротив, у больных с высоким ИМТ преобладали тяжелые формы эзофагита, превышающие по частоте встречаемости 60% барьер. Выявленные данные были подтверждены при проведении корреляционного анализа, когда была выявлена достоверная прямая корреляционная связь между значениями ИМТ и степенью рефлюкс-эзофагита ($r=0,64$; $p<0,05$).

Пациенты с ГПОД преобладали в основной группе, превышая по частоте встречаемости больных пожилого возраста без ГПОД почти в 4 раза. В КГ напротив преобладали пациенты без ГПОД. Наличие ГПОД влияло на увеличение числа эрозивных форм ГЭРБ. Только у больных ЭРБ основной группы по мере утяжеления степени эрозивного поражения СО пищевода прослеживалась достоверная тенденция к увеличению частоты встречаемости ГПОД.

При морфологическом исследовании в основной группе значительно и статистически достоверно чаще по сравнению с КГ регистрировались атрофия и слои-

стость эпителия, утолщение и склероз базальной мембраны. Преднеопластические изменения (метаплазия и дисплазия эпителия) преобладали в основной группе – частота встречаемости пищевода Баррета у пожилых была в 2 раза и более выше, чем в КГ. Диспластические изменения СО пищевода в КГ отмечены не были, встречаясь достоверно чаще в основной группе.

Внутригрупповой анализ частоты встречаемости морфологических признаков ГЭРБ в СО пищевода у больных НЭРБ и ЭРБ показал, что в основной группе атрофия и слоистость эпителия, дистрофия эпителиоцитов, утолщение и склероз базальной мембраны, лимфоплазмоцитарная инфильтрация и метаплазия эпителия достоверно чаще встречались у больных ЭРБ (Таблица 4). У 3-х пациентов пожилого возраста с НЭРБ выявлены предраковые изменения в СО (метаплазия и дисплазия эпителия), причем в 2 случаях из 3-х анамнез заболевания не превышал 1 года. Это косвенно подтверждает выявленное нами ранее отсутствие зависимости между длительностью анамнеза ГЭРБ и тяжестью эндоскопических проявлений рефлюкс-эзофагита. Кроме того, больные НЭРБ пожилого возраста, несмотря на отсутствие макроскопических признаков патологического процесса в пищеводе характеризовались, в отличие от КГ, наличием случаев утолщения и склероза базальной мембраны, а также предраковых изменений СО. У больных ЭРБ пожилого возраста по сравнению с КГ статистически достоверно чаще встречались атрофия и дисплазия эпителия, утолщение и склероз базальной мембраны. Выявлено, что атрофия и кишечная метаплазия эпителия, дистрофия эпителиоцитов, утолщение и склероз базальной мембраны статистически достоверно чаще встречались в основной группе при эзофагитах градации С+D, чем при эзофагитах градации А+В.

Таблица 4

Результаты морфологического исследования биоптатов СО пищевода у больных НЭРБ и ЭРБ

| Результаты | Группы больных, которым выполнено морфологическое исследование | | | |
|---------------------|--|-------------------------|-------------|------------------------|
| | Основная группа (n=82) | | КГ (n=23) | |
| | НЭРБ (n=51) | ЭРБ (n=31) | НЭРБ (n=19) | ЭРБ (n=4) |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Атрофия эпителия, % | 15,7±5,1 ² | 83,9±6,6 ^{1,4} | 5,3±5,3 | 25,0±25,0 ² |

| | | | | |
|--|------------------------|-------------------------|-----------|------------------------|
| Слоистость эпителия, % | 19,6±5,6 ² | 96,8±3,2 ¹ | 15,8±8,6 | 50,0±28,9 |
| Дистрофия эпителиоцитов, % | 13,7±4,8 ² | 67,7±8,4 ¹ | 10,5±7,2 | 50,0±28,9 |
| Утолщение базальной мембраны, % | 9,8±4,2 ^{2,3} | 77,4±7,5 ^{1,4} | 0 | 25,0±25,0 ² |
| Склероз базальной мембраны, % | 3,9±2,7 ² | 58,1±8,9 ^{1,4} | 0 | 0 |
| Лимфоплазмоцитарная ин- фильтрация, % | 35,3±6,7 ² | 100,0 ¹ | 47,4±11,8 | 100,0 |
| Пищевод Баррета, % | 3,9±2,7 ² | 19,4±7,1 ¹ | 0 | 25,0±25,0 |
| Дисплазия пищевода, % | 2,0±2,0 | 12,9±6,0 ⁴ | 0 | 0 |

Примечание: ¹ – достоверность отличия величины в 1 столбце ($p < 0,05$);

² – достоверность отличия величины во 2 столбце ($p < 0,05$);

³ – достоверность отличия величины в 3 столбце ($p < 0,05$);

⁴ – достоверность отличия величины в 4 столбце ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ с учетом полуколичественных характеристик анализируемых признаков для атрофии, абсолютных величин для оценки степени утолщения базальной мембраны показал, что выраженность атрофических изменений увеличивается с возрастом (прямая связь, $r=0,77$; $p < 0,05$) и нарастает при увеличении градации рефлюкс-эзофагита (прямая связь, $r=0,74$; $p < 0,05$) и не зависит от продолжительности анамнеза. Аналогичные изменения отмечены при оценке степени утолщения базальной мембраны ($r=0,71$ и $r=0,79$; $p < 0,05$).

У больных пожилого возраста эпителиальный пласт СО пищевода достаточно часто не сохранял обычную толщину – в $65,8 \pm 5,2\%$ случаев против $26,1 \pm 9,4\%$ в КГ (различия достоверны). При отсутствии эндоскопических проявлений ГЭРБ (не включая хромоэндоскопию) у 24 больных основной группы, частота тяжелых изменений СО (атрофические, дистрофические, метапластические и диспластические) достигла $21,5 \pm 5,8\%$ против $10,5 \pm 7,2\%$ в КГ. В то же время в основной группе отмечен случай дисплазии эпителия и два случая кишечной метаплазии, а частота атрофических изменений имела практически трехкратный «перевес». Изменения базальной мембраны выявлены почти у половины пациентов основной группы, в то время как в КГ подобные изменения отмечены только в одном случае, причем признаков склероза отмечено не было.

У больных ГЭРБ пожилого возраста с симптомами заболевания и без таковых, частота встречаемости анализируемых морфологических критериев, в том числе и преднеопластических, была сопоставимой без статистически достоверных отличий.

Таким образом, у больных ГЭРБ пожилого возраста клиническая картина (при её наличии) не связана с выраженностью морфологических изменений в СО пищевода.

Внутригрупповой анализ, посвященный изучению потенциального влияния ИМТ на выраженность гистологических изменений показал, что по мере увеличения ИМТ прослеживается тенденция к нарастанию частоты встречаемости гистологических маркеров ГЭРБ, в отношении большинства анализируемых параметров являющаяся достоверной.

Были выявлены достоверные прямые корреляционные связи между значениями ИМТ и степенью атрофических изменений в СО пищевода ($r=0,84$; $p<0,05$), а также между значениями ИМТ и толщиной базальной мембраны ($r=0,77$; $p<0,05$).

У больных основной группы с наличием ГПОД все анализируемые нами гистологические признаки, за исключением метаплазии и дисплазии, встречались практически у всех пациентов.

При проведении сравнительного анализа оказалось, что у пожилых частота выявления атрофии и слоистости эпителия, дистрофии эпителиоцитов, утолщения и склероза базальной мембраны, а также пищевода Баррета, при наличии ГПОД достоверно выше, чем при ее отсутствии. При этом в КГ подобной зависимости нами не отмечено (Таблица 5).

Таблица 5

Частота встречаемости морфологических маркеров ГЭРБ в зависимости от с наличием и отсутствием ГПОД, %

| Результаты | Больные ЭРБ, которым выполнено морфологическое исследование | | | |
|-----------------------------------|---|--------------------------|------------------------|--------------|
| | Основная группа (n=82) | | КГ (n=23) | |
| | ГПОД+ (n=64) | ГПОД- (n=18) | ГПОД+ (n=6) | ГПОД- (n=17) |
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Атрофия эпителия | 100,0 ^{2,3} | 44,4±12,1 ^{1,4} | 33,3±21,1 ¹ | 0 |
| Слоистость эпителия | 100,0 ^{2,3} | 77,8±10,1 ^{1,4} | 50,0±22,4 ¹ | 11,8±8,1 |
| Дистрофия эпителиоцитов | 95,3±2,7 ^{2,3} | 44,4±12,1 ¹ | 16,7±16,7 ¹ | 17,6±9,5 |
| Утолщение базальной мембраны | 100,0 ^{2,3} | 50,0±12,1 ^{1,4} | 16,7±16,7 ¹ | 0 |
| Склероз базальной мембраны | 100,0 ^{2,3} | 27,7±10,9 ^{1,4} | 0 | 0 |
| Лимфоплазмочитарная ин-фильтрация | 100,0 | 100,0 ⁴ | 100,0 ⁴ | 41,2±12,3 |
| Пищевод Баррета | 9,4±3,6 ² | 0 | 16,7±16,7 | 0 |
| Дисплазия пищевода | 6,3±3,0 ^{2,3} | 0 | 0 | 0 |

Примечание: ¹ – достоверность отличия величины в 1 столбце ($p<0,05$);

- ² – достоверность отличия величины во 2 столбце ($p < 0,05$);
³ – достоверность отличия величины в 3 столбце ($p < 0,05$);
⁴ – достоверность отличия величины в 4 столбце ($p < 0,05$).

В КГ к окончанию рабепразолового теста симптомы заболевания были купированы у всех больных. В основной группе препарат оказался также весьма эффективным – частота регистрации всех анализируемых жалоб достоверно снизилась, однако полной редукции симптомов нами отмечено не было. В относительно меньшей степени редуцировалась изжога и внепищеводные проявления заболевания (*Рисунок 4*).

Рис. 4. Динамика симптомов ГЭРБ в основной группе по окончанию рабепразолового теста, % (* - достоверность отличий от величины в основной группе до и после теста, $p < 0,05$)

Анализ динамики выраженности симптомов в баллах также показал достоверное снижение выраженности изжоги, дисфагии, регургитации и хронического кашля. Положительным тест оказался у 65 больных основной группы ($75,6 \pm 4,6\%$) и у всех больных в КГ (100,0%) (различия достоверны). Таким образом, эффективность монотерапии рабепразолом в дозе 20 мг/сут в течение 7 дней у пожилых оказалась существенно менее эффективной, чем в КГ. В связи с полученными данными проведён анализ возможных причин относительно низкой эффективности рабепразола в группе пожилых больных ГЭРБ. Какой-либо зависимости низкой эффективности препарата от ИМТ, наличия ГПОД, выраженности (градации) рефлюкс-эзофагита и тяжести морфологических признаков заболевания выявлено не было.

Всем больным с отрицательным результатом рабепразолового теста было проведено суточное мониторирование рН желудочного содержимого. Среднее время в пищеводе с $pH < 4$ и средний процент времени суток с $pH > 4$ в теле желудка в подгруппах с положительным и отрицательным тестом были сопоставимы как при сравнении исходных значений, так и через 4 часа после приема рабепразола. Это свидетельствует как об одинаковой выраженности гастроэзофагеального рефлюкса и уровня базального кислотообразования, так и о безусловной эффективности рабепразола в обеих группах. Дополнительно был проведен совокупный анализ частоты встречаемости дуоденогастрального рефлюкса (по данным ЭГДС + pH-метрия) и выявлен весьма интересный факт – у больных с отрицательным результатом рабепразолового теста отмечена высокая частота билиарной патологии (*Рисунок 5*). Можно предполагать, что одной из вероятных причин низкой эффективности рабепразола в определенные протоколом

исследования сроки, является более высокая частота органической патологии билиарного тракта, как известно сопровождающейся рефлюксом дуоденального содержимого в желудок, и далее (потенциально) в пищевод.

По завершении диагностического этапа была осуществлена рандомизация групп наблюдения методом конвертов; включенным в исследование больным проведена монотерапия различными ИПП по протоколу с использованием перекрестного дизайна. Завершили протокол 91 больной ГЭРБ пожилого возраста из 116 первоначально включенных, в том числе 45 пациентов с НЭРБ и 46 – с ЭРБ.

Анализ частоты встречаемости симптомов на фоне монотерапии ИПП у пациентов с НЭРБ пожилого возраста показал значительное снижение частоты регистрации жалоб в обеих группах. Однако, если достоверная редукция всех вышеперечисленных симптомов на фоне приема рабепразола была достигнута, то при монотерапии омепразолом частота встречаемости регургитации и хронического кашля хоть и уменьшилась, но без статистически достоверных отличий от исходных показателей. Сравнивая частоту встречаемости жалоб на момент окончания приема рабепразола и омепразола нами выявлены значительные достоверные отличия - практически все анализируемые симптомы встречались достоверно реже при приеме рабепразола (*Рисунок б*).

Анализ динамики симптомов в баллах подтвердил выявленную ранее тенденцию – и омепразол, и рабепразол эффективно устраняют симптомы ГЭРБ у пожилых. К моменту окончания 2-х недельного курса терапии ИПП, все симптомы ГЭРБ достоверно редуцировались относительно исходных значений, однако рабепразол более эффективно контролировал симптомы заболевания. Анализ средних значений времени с $\text{pH} < 4$ в пищеводе показал достоверно большую выраженность антисекреторного эффекта рабепразола у больных НЭРБ как в течение первых суток терапии, так и при контрольном обследовании на 14 сутки. Аналогичная тенденция отмечена и при анализе средних значений процента времени с $\text{pH} > 4$ в желудке.

Анализ результатов pH-метрии у больных ЭРБ подтвердил выявленную ранее тенденцию – рабепразол достоверно более выраженно угнетает желудочное кислотообразование, чем омепразол как в первые сутки, так и на 28 день приема (*Рисунок 7*).

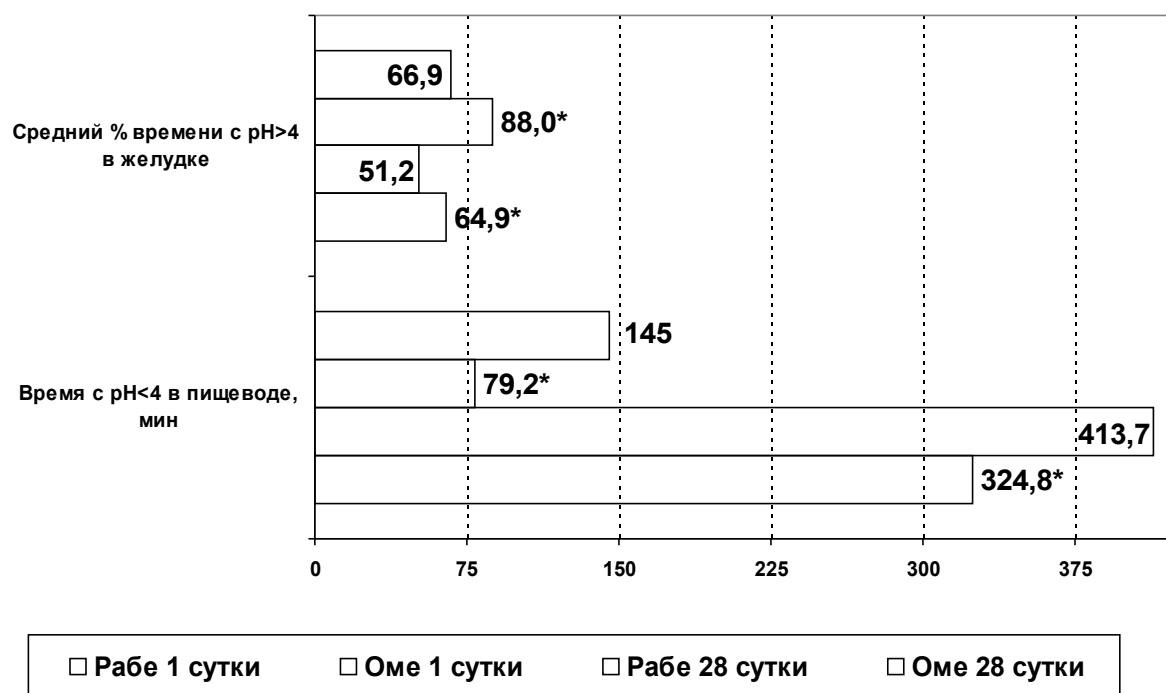


Рис. 7. Результаты суточного мониторинга pH у больных ЭРБ на фоне терапии (* - достоверность отличий между подгруппами, получавшими омепразол и рабепразол, $p < 0,05$)

Сравнительный анализ частоты эпителизации эрозий показал относительное преимущество рабепразола – частота эпителизации эрозий была на 13,1% выше, однако статистически достоверных отличий между группами получено не было.

Эндоскопическое исследование, проведенное в конце 2 фазы показало, что у всех больных, характеризующихся отсутствием заживления эрозий при приеме омепразола в 1 фазе, во 2 фазе отмечена полная эпителизация эрозий. В то же время, во 2 фазе на фоне приема омепразола число больных с эрозивным эзофагитом не только не уменьшилось, но и увеличилось в три раза (Таблица 6). Данные факты косвенно подтверждают выявленные нами тенденции - рабепразол не только достоверно контролирует симптомы ГЭРБ и кислотообразование в желудке, но и в большей степени способствует эпителизации эрозий в пищеводе.

Таблица 6

Эпителизация эрозий у больных ЭРБ на фоне терапии

| | 1 фаза | | 2 фаза | |
|--|------------|-----------|------------|-----------|
| | рабепразол | омепразол | рабепразол | омепразол |
| Число больных с эрозиями в пищеводе к началу фазы, n | 23 | 23 | 4 | 1 |

| Число больных с эрозиями в пищеводе к концу фазы, n | 1 | 4 | 0 | 3 |
|--|----------|----------|-----|---|
| Частота эпителизации эрозий в пищеводе по окончании фазы*, % | 95,7±4,3 | 82,6±8,1 | 100 | 0 |

Примечание: * процент высчитывался относительно исходного числа больных с эрозиями в каждой подгруппе.

Таким образом, рабепразол по сравнению с омепразолом способствует достоверно более выраженной редукции всех симптомов ГЭРБ (как типичных, так и внепищеводных), в большей степени угнетает желудочное кислотообразование (как в первые сутки, так и на 14-28 сутки приема), а также более эффективен в отношении эпителизации эрозий пищевода.

ВЫВОДЫ

1. Симптомы ГЭРБ у пожилых отличаются от таковых в группе пациентов молодого и среднего возраста; изжога встречается менее чем в половине случаев, преобладают дисфагия, регургитация и внепищеводная симптоматика, регистрируемые с частотой 36,1%, 31,4%, 40,7-50% случаев, соответственно. Дисфагия, одинофагия, регургитация и хронический кашель у пожилых больных эрозивным рефлюкс-эзофагитом отмечаются статистически достоверно чаще, чем при НЭРБ, в то время как выраженность симптомов сопоставима.

2. У пожилых пациентов с ГЭРБ достоверно чаще, чем у пациентов молодого и среднего возраста регистрируются выраженные морфологические изменения СО пищевода, включая дисплазию эпителия в 6,1% случаев при отсутствии этого признака в КГ; отсутствует взаимосвязь между длительностью анамнеза заболевания и тяжестью рефлюкс-эзофагита по макро- и микроскопическим признакам, а клиническая картина заболевания не отражает тяжесть структурных поражений СО пищевода.

3. У больных ГЭРБ пожилого возраста достоверно чаще регистрируется нормальный или высокий ИМТ – в 45,8 и 43,9% случаев, соответственно. При увеличении ИМТ отмечено нарастание частоты и выраженности изжоги, дисфагии, регургитации и хронического кашля, преобладание тяжелых форм эзофагита (степени С и D) и увеличение тяжести структурных изменений СО пищевода. У лиц пожилого возраста с ГЭРБ достоверно чаще регистрируется ГПОД, что ассоциируется с наиболее тяжёлыми формами рефлюкс-эзофагита.

4. Комплексный анализ эффективности рабепразола в ходе медикаментозного

диагностического теста в нерандомизированных группах показал, что у больных ГЭРБ пожилого возраста эффект препарата наступает достоверно медленнее, чем у пациентов молодого и среднего возраста. По данным суточного мониторинга рН меньшая чувствительность рабепразолового теста у пожилых не связана с антисекреторной активностью препарата.

5. Анализ результатов динамики клинических и инструментальных данных (жалобы, рН-метрия, эндоскопия) в ходе проспективного рандомизированного перекрестного исследования у больных ГЭРБ пожилого возраста показал, что рабепразол по сравнению с омепразолом показал достоверно более выраженный клинический эффект.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным пожилого возраста с подозрением на ГЭРБ необходимо проводить эндоскопическое исследование, т.к. первичный клинический скрининг (опрос, осмотр, физикальное обследование) позволяет предполагать диагноз ГЭРБ менее чем в половине случаев (атипичность клинической симптоматики и высокая частота латентных форм).

2. Пожилым пациентам с ГЭРБ показано проведение биопсии СО пищевода вне зависимости от формы заболевания (НЭРБ или ЭРБ), что связано с высокой частотой выраженных морфологических изменений СО пищевода.

3. Пожилым пациентам с подозрением на ГЭРБ целесообразно проводить рабепразоловый тест (20 мг в сутки) длительностью 7 дней. При отрицательном результате теста с ИПП обязательным является проведение эндоскопического исследования и суточного рН-мониторирования.

4. При лечении больных ГЭРБ пожилого возраста целесообразно отдавать предпочтение рабепразолу в дозе 20 мг в сутки, как наиболее эффективному ИПП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Особенности состояния билиарного тракта у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого возраста // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. - №1. – Том XV. – Приложение №24. – С.85. (Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев, А.Н. Казюлин, А.Ю. Гончаренко.)**
2. Особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2005. - №1-2. – Материалы 7-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2005». – С.33. (А.Ю. Гончаренко, И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый.)
3. Симптоматика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Есть ли особенности у пожилых? // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Материалы V Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием. Под ред. проф. Цуканова В.В. – Красноярск. – 2005. – С. 5-11. (И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый, А.Ю. Гончаренко.)
4. Анализ эндоскопических и морфологических изменений слизистой пищевода у лиц пожилого возраста с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // там же. – С. 11-12. (А.Ю. Гончаренко, Ю.А. Кучерявый.)
- 5. Введение урсодезоксихолевой кислоты в схему терапии ГЭРБ у больных пожилого возраста достоверно редуцирует симптомы заболевания // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. - №5. – Том XV. – Приложение №26. – С.6. (А.Ю. Гончаренко, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый.)**
- 6. Физикальное обследование у больных ГЭРБ пожилого возраста позволяет правильно установить клинический диагноз менее чем в половине случаев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. - №5. – Том XV. – Приложение №26. – С.9. (Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев, А.Н. Казюлин, А.Ю. Гончаренко.)**
7. Сравнительная оценка использования ингибиторов протонной помпы в терапии по требованию неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. - №5. – Том

XV. – Приложение №26. – С.10. (И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Е.В. Мотузова, А.Ю. Гончаренко.)

8. Эволюция взглядов на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Особенности течения в возрастном аспекте // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Материалы VI Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием. Под ред. проф. Цуканова В.В. – Красноярск. – 2006. – С. 16-25. (Ю.А. Кучерявый, А.Ю. Гончаренко.)

9. Особенности течения ГЭРБ у больных пожилого возраста // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. - №5. – Том XVI. – Приложение №28. – С.8. (И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Г.А. Бусарова, А.Ю. Гончаренко.)

10. Эффективность монотерапии омепразолом и рабепразолом у пациентов пожилого возраста с эрозивным рефлюкс-эзофагитом //Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. – 2007. - №2. – с. 15-32. (И.В.Маев, Ю.А. Кучерявый, А.Ю. Гончаренко.)

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
www.gastroscan.ru/literature/**