

Мультицелевая терапия у пациентов с ГЭРБ и ожирением

С. В. Тихонов, В. И. Симаненков, Н. В. Бакулина, В. А. Воржеинова,
К. В. Папин, Н. В. Родионова, Т. М. Коржилова

Кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся результаты клинического исследования с участием 59 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, имеющих избыточный вес или ожирение. Неэрозивная рефлюксная болезнь диагностировалась у 30 (51%), эрозивный эзофагит степени А по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации – у 29 (49%) больных. У пациентов оценивалась выраженность основных симптомов ГЭРБ, проводились физикальное обследование, эзофагогастроудоденоскопия, суточная рН-импедансометрия верхних отделов желудочно-кишечного тракта, психометрическое тестирование. Индекс массы тела участников исследования коррелировал с возрастом (0,35); наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (0,32); присутствием кашля (0,35); рН в желудке (0,30); количеством слабощелочных гастроэзофагеальных рефлюксов (0,32); слабощелочным временем в пищеводе в минутах (0,30) и процентах (0,32); реактивной тревожностью (0,30), количеством баллов по шкале FF (–0,26) и МН опросника SF-36 (–0,25). Окружность талии коррелировала с наличием ЭЭ (0,25); грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (0,40); мужским полом (0,32); наличием дуоденогастральных рефлюксов (0,42); индексом DeMeester (0,31); продолжительностью самого длительного кислого гастроэзофагеального рефлюкса (0,25). Пациенты с эрозивным эзофагитом, по сравнению с пациентами с неэрозивной рефлюксной болезнью, чаще употребляли алкоголь, имели более высокий индекс массы тела, у них чаще присутствовали эпигастральная боль и горечь в ротовой полости, было продолжительнее общее рефлюксное время в пищеводе, хуже качество жизни по шкале МН опросника SF-36. Учитывая выявленные особенности патогенеза, препаратами выбора при лечении ГЭРБ у пациентов с избыточным весом и ожирением могут являться мультицелевые молекулы итоприд гидрохлорид (Итомед®), урсодоэсихолевая кислота (Урсосан®) и ребамипид (Ребагит®).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ГЭРБ, эрозивный эзофагит, ожирение, избыточный вес, абдоминальное ожирение, рН-импедансометрия, не кислые рефлюксы, смешанные рефлюксы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multitarget therapy in patients with GERD and obesity

S. V. Tikhonov, V. I. Simanenkov, N. V. Bakulina, V. A. Vorzheinova,
K. V. Papin, N. V. Rodionova, T. M. Korzhilova

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The article presents the results of a clinical study involving 59 overweight or obese patients with gastroesophageal reflux disease. Non-erosive reflux disease was diagnosed in 30 (51%), erosive esophagitis A (Los Angeles endoscopic classification) in 29 (49%) patients. The severity of the main symptoms of GERD was assessed, physical examination, esophagogastroduodenoscopy, daily pH impedance monitoring of the upper gastrointestinal tract, psychometric testing were performed. The body mass index correlated with age (0.35); the presence of a diaphragmatic hernia (0.32); cough (0.35); pH in the stomach (0.30); the number of slightly alkaline gastroesophageal refluxes (0.32); slightly alkaline time in the esophagus in minutes (0.30) and percent (0.32); reactive anxiety (0.30), number of points of FF scale (–0.26) and MH scale of the SF-36 questionnaire (–0.25). Waist circumference correlated with the presence of erosive esophagitis (0.25); male sex (0.32); diaphragm hernia of (0.40); duodenogastric reflux (0.42); DeMeester index (0.31), the duration of the longest acid gastroesophageal reflux (0.25). Patients with erosive esophagitis compared with patients with non-erosive reflux disease more often consumed alcohol; had higher BMI; more often had epigastric pain and oral bitterness, longer bolus time in the esophagus and poorer quality of life according to the MH scale of the SF-36 questionnaire. Taking into account the revealed features of pathogenesis, the drugs of choice in the treatment of GERD in overweight and obese patients may be multitarget molecules of itopride hydrochloride (Itomed®), ursodeoxycholic acid (Ursosan®) and rebamipid (Rebagit®).

KEY WORDS: GERD, erosive esophagitis, obesity, overweight, abdominal obesity, pH-impedance monitoring, non-acid reflux.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) чаще встречается у пациентов с повышенным весом. Вероятность присутствия изжоги и регургитации увеличивается в два раза при избыточном весе (индекс массы тела [ИМТ] выше 25 кг/м²) и в три раза при ожирении (ИМТ более 30 кг/м²) по сравнению с пациентами с нормальным весом [1]. В крупном исследовании с участием 6215 пациентов было продемонстрировано, что нарастание веса в большей степени сопровождается усилением симптома регургитации, а ожирение является фактором риска эрозивного эзофагита (ЭЭ) [2]. Увеличение ИМТ на 3,5 кг/м² приводит к повышению частоты и интенсивности симптомов ГЭРБ [3]. В исследовании M. Noson *et*

al. вероятность присутствия ГЭРБ увеличивалась в 1,8 раза при избыточном весе и в 2,6 раза – при ожирении [4]. Проведенный метаанализ 12 работ выявил, что у пациентов с морбидным ожирением, по сравнению с пациентами с ИМТ менее 25 кг/м², наиболее грозное осложнение ГЭРБ – аденокарцинома пищевода – развивается в 4,76 раза чаще [5]. В ряде работ указывается, что именно абдоминальное ожирение (окружность талии [ОТ] более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) ассоциировано с повышением риска развития осложнений ГЭРБ, в частности пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [6, 7, 8].

В отечественном исследовании с участием 618 пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и 614 пациентов с ЭЭ избыточный вес имел 901 (62,7%)

пациент, ожирение – 284 (19,9%) пациента, абдоминальное ожирение определялось у 380 (56%) женщин и 193 (39%) мужчин. Пациенты с ИМТ выше 25 кг/м^2 и абдоминальным ожирением имели более выраженную симптоматику по результатам тестирования опросником GERD-Q. Эффективность терапии ИПП к 4-й неделе не зависела от ИМТ и ОТ, однако пациенты без избыточного веса и абдоминального ожирения чаще достигали клинико-эндоскопической ремиссии к 8-й неделе терапии [9].

В медицинской литературе основными теориями, объясняющими взаимосвязь ГЭРБ и ожирения, являются механическая и эндокринно-метаболическая.

Согласно механической теории ожирение, в особенности висцеральное, сопровождается повышением интраабдоминального и интрагастального давления, нарастанием желудочно-пищеводного градиента, увеличением количества транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (НПС), формированием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [10, 11].

Согласно эндокринно-метаболической теории жировая ткань – это самый крупный эндокринный орган, продуцирующий большое количество адипокинов – лептин, амилин, фактор некроза опухоли α , различные интерлейкины и т.п. Образующиеся в жировой ткани провоспалительные субстанции поддерживают воспаление в дистальном отделе пищевода, моделируют функциональную активность гастроэзофагеальной зоны [12].

Привычная для пациентов с ожирением пища способна оказывать влияние на физиологию верхних отделов ЖКТ. Избыток животных жиров приводит к уменьшению скорости антрадуоденального перехода, увеличивает интрагастральное давление и количество транзиторных расслаблений НПС [13]. Количество транзиторных расслаблений НПС также увеличивается при растяжении желудка большими объемами потребляемой пищи и уменьшении продолжительности приема пищи. Быстрый прием пищи за период менее 5 минут приводит к достоверному увеличению количества транзиторных расслаблений НПС по сравнению с медленным приемом пищи продолжительностью более 30 минут [14].

Учитывая частое присутствие избыточного веса и ожирения у пациентов с ГЭРБ, на кафедре внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии было инициировано исследование, целью которого являлось изучение и сравнение клинической картины, функционального состояния верхних отделов ЖКТ, психологического статуса и качества жизни пациентов с НЭРБ и ЭЭ А-степени по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации, имеющих избыточный вес и ожирение.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 59 пациентов с ГЭРБ – 25 (42,4%) мужчин и 34 (57,6%) женщины среднего возраста ($53,8 \pm 13,1$ года), НЭРБ выявлялась у 30 (51%), ЭЭ степени А по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации (одно или несколько повреждений длиной не более 5 мм, ограниченных одной складкой слизистой) – у 29 (49%) пациентов.

Частота и выраженность основных симптомов ГЭРБ (изжоги и регургитации) оценивались следующим образом:

- частота жалобы: 0 – отсутствие жалобы; 1 – менее раза в неделю; 2 – раз в неделю; 3 – 2 раза в неделю и более; 4 – ежедневно; 5 – несколько раз в день;
- интенсивность жалобы: 0 – отсутствие жалобы; 1 – слабая; 2 – средней интенсивности; 3 – интенсивная; 4 – крайне интенсивная жалоба.

Функциональная активность верхних отделов ЖКТ изучалась при проведении суточной рН-импедансометрии аппаратом импедансоацидомонитором ИАМ-01 «Гастроскан-ИАМ». Для оценки правильности постановки рН-импедансометрического зонда (расположение дистального пищеводного датчика на 5 см выше уровня диафрагмы) проводилось рентгенологическое исследование.

Экспериментально-психологическое тестирование осуществлялось опросниками Спилбергера–Ханина (уровень реактивной и личностной тревожности), Бека (уровень депрессии), SF-36 (качество жизни) [15].

Полученные данные обрабатывались с использованием стандартного пакета программы Statistica 10.0 методами параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Средний ИМТ участников исследования равнялся $30,3 \pm 3,9 \text{ кг/м}^2$; ОТ – $106 \pm 14,4$ см; процент жировой массы, определяемый при проведении импедансометрии организма, – $30,6 \pm 5,3$ %. Избыточный вес (ИМТ $25,00$ – $29,9 \text{ кг/м}^2$) имели 29 (49,1%) пациентов; ожирение I степени (ИМТ $30,00$ – $34,99 \text{ кг/м}^2$) – 25 (42,4%) пациентов; ожирение II степени (ИМТ $35,00$ – $39,99 \text{ кг/м}^2$) – 5 (8,5%) пациентов. Абдоминальное ожирение (ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) диагностировалось у 52 (88%) пациентов.

Эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) выявлялись у 28 (47,3%) больных. Длительность существования ГЭРБ в среднем составила $9,1 \pm 6,8$ года. Выраженность и частота основных жалоб были следующими: частота изжоги – $3,2 \pm 1,5$; интенсивность изжоги – $1,5 \pm 1,7$; частота регургитации – $4,1 \pm 1,0$; интенсивность регургитации – $1,40 \pm 0,79$ балла. Внепищеводные проявления ГЭРБ (рефлюкс-ассоциированный кашель, першение в горле, осиплость голоса) выявлялись у 25 (42%) пациентов.

Всем 59 участникам исследования была проведена суточная рН-импедансометрия верхних отделов ЖКТ. Индекс DeMeester в среднем имел значение более 14,7 у 48 (81%) пациентов, в соответствии с Лионским консенсусом патологическое время экспозиции кислоты в пищеводе определялось у 41 (69%) пациентов. Перечисленные критерии постановки диагноза ГЭРБ являются рН-метрическими и ориентируются только на наличие кислых ГЭР с $\text{pH} < 4$. Необходимы дальнейшие исследования для определения диагностиче-

ской значимости слабокислых и слабощелочных ГЭР, в особенности у пациентов, имеющих избыточный вес или ожирение.

Психометрическое тестирование пациентов с ГЭРБ и избыточным весом или ожирением проводилось при помощи опросников Бека, Спилбергера–Ханина, SF-36. Результаты тестирования опросником Бека – $8,6 \pm 6,1$ (норма); опросником Спилбергера–Ханина – реактивная тревожность $43,9 \pm 9,5$ (высокая тревожность), личностная тревожность – $35,1 \pm 14,2$ балла (умеренная тревожность). По шкалам опросника SF-36 результаты были следующими: шкала физического функционирования (PF) – $81,5 \pm 17,1$; шкала ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) – $60,0 \pm 13,5$; шкала интенсивности боли (BP) – $65,3 \pm 2,4$; шкала общего состояния здоровья (GH) – $51,2 \pm 22,5$; шкала жизненной активности (VT) – $55,4 \pm 25,9$; шкала социального функционирования (SF) – $74,9 \pm 20,5$; шкала ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) – $70,3 \pm 35,4$; шкала психического здоровья (MH) – $66,9 \pm 15,8$ балла.

У участников исследования были выявлены корреляционные связи ИМТ, ОТ и основных симптомов ГЭРБ изжоги и регургитации с различными показателями.

ИМТ коррелировал с возрастом (0,35), наличием ГПОД (0,32), наличием кашля (0,35), количеством слабощелочных ГЭР (0,32), рН в желудке (0,30), слабощелочным временем в минутах (0,30) и процентах (0,32), реактивной тревожностью (0,30), количеством баллов по шкале FF (–0,26) и шкале MH опросника SF-36 (–0,25). Окружность талии коррелировала с наличием ЭЭ (0,25); мужским полом (0,32); наличием ГПОД (0,40); присутствием ДГР (0,42); индексом DeMeester (0,31), продолжительностью самого длительного кислого ГЭР (0,25).

Частота изжоги коррелировала с наличием ГПОД (0,26); количеством слабокислых (0,30) и слабощелочных ГЭР (–0,35); рН в желудке (–0,41), слабокислым (0,32) и слабощелочным временем в пищеводе (–0,37). Интенсивность изжоги коррелировала с наличием ЭЭ (0,43) и ГПОД (0,27); количеством слабощелочных ГЭР (–0,33), рН в желудке (–0,43), слабокислым (0,37) и слабощелочным временем в пищеводе (–0,28); общим рефлюксным временем (0,30); реактивной тревожностью (0,31); количеством баллов по шкале FF опросника SF-36 (–0,32).

Частота регургитации коррелировала с интенсивностью регургитации (0,38); интенсивность регургитации имела корреляционную связь с мужским полом (–0,28).

В процессе проведения статистического анализа были выявлены отличия между пациентами с НЭРБ и ЭЭ степени А по Лос-Анжелесской эндоскопической классификации, представленные в *таблице*.

Обсуждение результатов

Ожирение – хроническое заболевание обмена веществ, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии и проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений, повышающее риск развития различных заболеваний и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания лечения [16]. Согласно эпидемиологическим данным, частота встречаемости ожирения в мире с 1975 по 2014 год утроилась, морбидное ожирение диагностируется у 2,3% мужчин и 5,0% женщин, а по прогнозу Всемирной организации здравоохранения, к 2025 году 6% мужчин и 9% женщин будут иметь ИМТ более 40 кг/м^2 [17].

Коморбидность ожирения и гастроэнтерологических заболеваний, в частности ГЭРБ, активно изучается. На протяжении жизни взаимодействие неблагоприятных генетических и фенотипических факторов (малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, хронический стресс, социокультуральные влияния) обуславливает возникновение и прогрессирование нарушений пищевого поведения, постепенный набор веса. Продукты питания, механическое и эндокринно-метаболическое влияние жировой ткани способствует развитию функциональных нарушений органов ЖКТ. Дальнейшее нарастание массы тела, присоединение метаболических расстройств (гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперурикемия, нарушение синтеза инкретинов) обуславливают прогрессирование функциональных нарушений и возникновение структурных дефектов. Имеющиеся функциональные или органические заболевания органов пищеварительной системы, в свою очередь, оказывают негативное влияние на пищевое поведение и вес пациента за счет изменения потока бактериальных метаболитов, гормонов ЖКТ, желчных кислот, нарушения работы печени и поджелудочной железы [18].

Представление о взаимосвязи избыточного веса и ожирения с различными заболеваниями функциональными и органическими заболеваниями органов ЖКТ представлено на *рисунке 1*.

Таблица
Пациенты с НЭРБ и ЭЭ, имеющие избыточный вес или ожирение

	НЭРБ (30 пациентов)	ЭЭ степени А (29 пациентов)	p-критерий
Высшее образование	9 (30,0%) пациентов	14 (48,3%) пациентов	$p = 0,008$
Употребление алкоголя	5 (16,7%) пациентов	6 (20,7%) пациентов	$p = 0,001$
ИМТ (кг/м^2)	$29,70 \pm 3,46$	$31,00 \pm 4,25$	$p = 0,03$
Боль в эпигастрии	7 (23,0%) пациентов	12 (41,3%) пациентов	$p = 0,008$
Горечь в ротовой полости	5 (16,7%) пациентов	13 (44,8%) пациентов	$p = 0,008$
Общее рефлюксное время (минуты)	$35,1 \pm 17,7$	$50,9 \pm 6,3$	$p = 0,04$
Шкала MH опросника SF-36 (баллы)	$69,9 \pm 13,3$	$63,7 \pm 17,9$	$p = 0,02$

В проведенном исследовании было продемонстрировано, что ИМТ и ОТ определяют клинические и патогенетические характеристики ГЭРБ. На фоне нарастания ИМТ увеличивается риск присутствия ГПОД, рефлюкс-ассоциированного кашля, увеличивается рН в желудке, количество слабощелочных ГЭР и слабощелочное время в пищеводе, что может быть связано с дуоденогастральными рефлюксами. ИМТ имеет прямую корреляционную связь с уровнем реактивной тревожности, обратную корреляционную связь с качеством жизни по шкалам FF и МН опросника SF-36. Увеличение ОТ ассоциировано с увеличением риска ЭЭ, ГПОД, дуоденогастральных рефлюксов, нарастанием индекса DeMeester и продолжительности самого длительного кислого ГЭР. Пациенты с ЭЭ, по сравнению с пациентами с НЭРБ, имеют больший ИМТ, у них чаще встречаются эпигастральная боль и чувство горечи в ротовой полости, продолжительнее общее рефлюксное время в пищеводе.

На основании полученных данных можно сделать вывод об увеличении риска органических изменений верхних отделов ЖКТ (ГПОД, ЭЭ) и внепищеводных проявлений при нарастании ИМТ и ОТ у пациентов с ГЭРБ.

В работах с применением суточной рН-метрии было выявлено достоверное увеличение количества кислых ГЭР, рефлюксных эпизодов длительностью более 5 минут, абсолютного и процентного времени закисления пищевода в течение суток у пациентов с ожирением, данные особенности были наиболее выражены в постпрандиальный период [19].

В проведенном исследовании на фоне увеличения веса более значимой становилась роль смешанных ГЭР в патогенезе ГЭРБ, о чем свидетельствовало нарастание интенсивности горечи в ротовой полости, увеличение рН в желудке, увеличение количества и времени слабощелочных рефлюксов при увеличении веса. Вклад смешанных ГЭР в патогенез заболевания был выше у пациентов с ЭЭ. Схожие результаты были продемонстрированы в нашей предыдущей работе [8].

Наращение вклада некислых механизмов в патогенез ГЭРБ связано с развитием облигатных патологических изменений на всех уровнях пищеварительной системы у пациентов с ожирением. Увеличение интраабдоминального и интрагастрального давления обуславливает развитие ГЭРБ; изменения кишечного микробиома, дислипидемия, инсулинорезистентность, нарушение компонентного состава желчи провоцируют развитие и прогрессирование дискинезии желчевыводящих путей, желчнокаменной болезни (ЖКБ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ). В свою очередь, ЖКБ, НАЖБП и НАЖБПЖ и кишечный дисбиоз способствуют хроническому изменению моторики ЖКТ, возникновению дуоденогастроэзофагеальных и гастроэзофагеальных рефлюксов.

Представление о коморбидности ожирения, ГЭРБ и других заболеваний пищеварительной системы представлено на *рисунке 2*.

Выявленные патогенетические особенности ГЭРБ у пациентов с избыточным весом и ожирением обуслов-



Рисунок 1. Коморбидность избыточного веса и ожирения с функциональными и органическими заболеваниями ЖКТ.

ливают необходимость модификации и оптимизации стандартных терапевтических подходов. Частое присутствие у пациентов с ожирением и ГЭРБ других функциональных и органических заболеваний органов ЖКТ и метаболических нарушений диктует необходимость мультитаргетной (многоцелевой) терапии.

В рамках концепции коморбидности и мультитаргетной терапии при заболеваниях органов пищеварения и ожирении ключевыми являются следующие лекарственные препараты: итоприда гидрохлорид (Итомед®) – прокинетик с двойным механизмом действия, активный преимущественно по отношению к верхним отделам ЖКТ; урсодезоксихолевая кислота (Урсосан®) – препарат с гепатопротективным, гиполипидемическим, желчегонным механизмом действия; ребамипид (Ребагит®) – индуктор синтеза эндогенных цитопротективных ПГ в слизистой оболочке на протяжении всего ЖКТ.

Итоприда гидрохлорид (Итомед®) – прокинетик, обладающий комбинированным механизмом действия: ингибирование ацетилхолинэстеразы, антагонизм к дофаминовым D2-рецепторам. Итоприда гидрохлорид оказывает стимулирующее влияние на моторику верхних отделов ЖКТ, увеличивая скорость антродуоденального перехода,



Рисунок 2. Коморбидность ГЭРБ с ожирением и другими заболеваниями органов пищеварительной системы.

способствует уменьшению количества дуоденогастральных и гастроэзофагеальных рефлюксов, влияет на функцию желчного пузыря [20]. Эффективность и безопасность терапии итопридом гидрохлоридом у пациентов с ГЭРБ доказаны в ходе клинических исследований [21].

Урсодезоксихолевая кислота (Урсосан®) обладает доказанным гепатопротективным, гипохолестеринемическим, желчегонным, холелетическим и иммуномодулирующим действием. Позитивные эффекты молекулы УДХК обусловлены ее способностями встраиваться в мембраны гепатоцитов, стабилизировать их структуру и повышать устойчивость к повреждающему действию солей желчных кислот, активировать Ca^{2+} -зависимые альфа-протеазы и стимулировать экзоцитоз, уменьшать внутриклеточную концентрацию токсичных желчных кислот (хенодесоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой и др.), конкурентно снижать всасывание и увеличивать выведение токсичных желчных кислот через кишечник, холеретическим и холекинетическим действием, снижать насыщение желчи холестерином за счет уменьшения синтеза и секреции холестерина в печени, ингибировать всасывание холестерина в кишечнике, уменьшать литогенность желчи, стимулировать желудочную и панкреатическую секрецию. Молекула УДХК обладает гипогликемическим действием, а также иммуномодулирующим действием за счет уменьшения экспрессии некоторых антигенов комплекса гистосовместимости HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, уменьшения количества Т-лимфоцитов, снижения концентрации интерлейкина-2, количества эозинофилов, различных иммуноглобулинов [22, 23].

В серии исследований была продемонстрирована эффективность молекулы УДХК у пациентов с ГЭРБ, в особенности при терапии неких вариантов заболевания [24, 25].

Одним из ключевых звеньев патогенеза при коморбидных гастроинтестинальных расстройствах является повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ, возникающая вследствие различных экзогенных и эндогенных влияний. Адекватная преэпителиальная, эпителиальная и постэпителиальная защита способствует нормальному функционированию кишечной трубки на всем протяжении. Ключевой целью терапии у пациентов с коморбидными гастроэнтерологическими заболеваниями и ожирением является восстановление целостности слизистой ЖКТ [26, 27, 28].

Ребамипид (Ребагит®), являясь индуктором синтеза эндогенных цитопротективных простагландинов, демонстрирует свойства универсального цитопротектора, восстанавливающего целостность слизистой на трех структурных уровнях. На преэпителиальном уровне ребамипид повышает синтез гликопротеинов и гликозаминогликанов слизи. На эпителиальном стимулирует выработку простагландинов, активирует эпидермальный фактора роста, повышает уровень антиоксидантов, снижает процессы перекисного окисления липидов, уменьшает апоптоз эпителиальных клеток, усиливает зоны плотных контактов путем экспрессии белка окклюдина, усиливает пролиферацию эпителиоцитов, ингибирует функции нейтрофи-

лов. На субэпителиальном уровне ребамипид улучшает кровоснабжение слизистой оболочки ЖКТ, в том числе за счет активации генов, кодирующих ангиогенные факторы роста [26, 27, 29].

В доклинических и клинических исследованиях было продемонстрировано, что ребамипид устраняет повышенную проницаемость слизистой пищевода и уменьшает выраженность симптомов ГЭРБ, снижает риск рецидива ГЭРБ и риск развития пищевода Барретта [30, 31, 32].

Заключение

Учитывая старения населения, пандемию различных неинфекционных заболеваний, в частности сахарного диабета 2 типа и ожирения, проблема полиморбидности, коморбидности и полипрагмазии является ключевой для здравоохранения.

Разработка эффективных и безопасных схем фармакотерапии пациентов с коморбидными состояниями – актуальная задача современной медицины, решением которой может быть использование мультитаргетных препаратов. Данный подход позволяет повысить эффективность фармакотерапии, в том числе за счет повышения приверженности, а также минимизировать риски взаимодействий и неблагоприятных лекарственных реакций.

В клинической практике нередко является сочетание ожирения с ГЭРБ, а также другими гастроэнтерологическими патологиями. Гастроэнтерологические заболевания у пациентов с ожирением характеризуются нестандартной клинической картиной, особенностями патогенеза, обуславливающими недостаточную эффективность стандартных терапевтических подходов.

В проведенном на кафедре внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии исследовании были продемонстрированы характерные особенности ГЭРБ у пациентов с избыточным весом и ожирением. Увеличение ИМТ обуславливает нарастание риска ГПОД, ЭЭ, рефлюкс-ассоциированного кашля, сопровождается увеличением рН в желудке, увеличением количества слабощелочных ГЭР и слабощелочного времени в пищеводе.

Ключевым механизмом патогенеза ГЭРБ у пациентов с избыточным весом и ожирением является значимая роль смешанных ГЭР, содержащих соляную кислоту и желчные кислоты и возникающих на фоне гастродуоденальной дисмоторики, изменения кинетики и компонентного состава желчи.

Учитывая механизмы действия, проведенные клинические исследования, мультитаргетные молекулы итоприд гидрохлорид (Итомед®), урсодезоксихолевая кислота (Урсосан®) и ребамипид (Ребагит®) является препаратами выбора у пациентов с коморбидностью ожирения и ГЭРБ, а также другими заболеваниями пищеварительной системы.

Список литературы / References

1. Jacobson B. S., Somers S. C., Fuchs C. S. et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006; 354 (22): 2340–8.
2. Nocon M., Labenz J., Jaspersen D. et al. Association of body mass index with heartburn, regurgitation, and esophagitis: results of the progression of gastroesophageal reflux disease study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22 (11): 1728–1731.
3. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006; 354 (22): 2340–8.

4. Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23 (1): 1 69–74.
5. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol.* 2012; 41 (6): 1706–18.
6. Corley D.A., Kubo A., Levin T.R. et al. Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2007; 133 (1): 34–41.
7. Hampel H., Abracham N., El-Serag H. B. Meta-analysis: obesity and the risk of GERD and its complications. *Ann Int Med.* 2005; 143 (3): 199–211.
8. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лишчук Н.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение. Кто виноват и что делать? Медицинский алфавит. 2017; 27: 5–11.
Simanenkova V. I., Tikhonov S. V., Lishchuk N. B. Gastroesophageal reflux disease and obesity. Who is to blame and what to do? *Medical alphabet.* 2017; 27: 5–11.
9. Маев И.В., Бакулин И.Г., Бордин Д.С. и др. Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (4): 12–20.
Maev I. V., Bakulin I. G., Bordin D. S. et al. Clinical and endoscopic characteristics of GERD in obese patients. *Effective pharmacotherapy.* 2021; 17 (4): 12–20.
10. O'Brien T. F. Lower esophageal sphincter pressure (LESF) and esophageal function in obese humans. *J Clin Gastroenterol.* 1980; 2: 145–148.
11. Wilson L. J., Ma W., Hirschowitz B. I. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 2840–2844.
12. Chang P. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014; 43: 161–173.
13. Kendrick M. L., Houghton S. G. Gastroesophageal reflux disease in obese patients: the role of obesity in management. *Dis Esophagus.* 2006; 19 (2): 57–63.
14. Wildi S. M., Tutuian R., Castell D. O. The influence of rapid food intake on postprandial reflux: studies in healthy volunteers. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 1645–1651.
15. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M. et al. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1993. www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml
16. Дедов И.И. Морбидное ожирение. Под редакцией академика РАН И.И. Дедова. И.И. Дедов. ISBN: 978–5–9986–0171–2. Москва: МИА, 2014. 608 с.
Dedov I. I. Morbid obesity. Edited by Academician I. I. Dedov. I. I. Dedov. ISBN: 978–5–9986–0171–2. Moscow: MIA, 2014. 608 p.
17. www.who.int/en (обращение от 11.03.2021).
18. Emerenziani S., Guarino M. L., Trillo A. S. et al. Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease. *Cicula M. Nutrients.* 2019; 12 (1): 111–119.
19. El-Serag H. B., Ergun G. A., Pandolfino J. et al. Obesity increases esophageal acid exposure. *Gut.* 2007; 56 (6): 749–755.
www.risnet.ru/tn_index_id_48531.htm (обращение от 11.03.2021).
20. Scarpellini E., Vos R., Blondeau K. et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. *Pharmacol Ther.* 2011; 33 (1): 99–105.
21. www.risnet.ru/mnn_index_id_673.htm (обращение от 11.03.2021)
22. Adeyemi O., Alvarez-Laviada A., Schultz F. et al. Ursodeoxycholic acid prevents ventricular conduction slowing and arrhythmia by restoring T-type calcium current in fetuses during cholestasis. *PLoS One.* 2017; 12 (9): 23–30.
23. Лишчук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (4): 57–63. DOI: 10.17116/terarkh201789457–63.
Lishchuk N. B., Simanenkova V. I., Tikhonov S. V. Differentiated therapy of (non-acidic) forms of gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic archive.* 2017; 89 (4): 57–63. DOI: 10.17116/terarkh201789457–63.
24. Huo X., Dunbar K. B., Zhang X. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020; 318 (3): G464–G478.
25. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ребамипид – новые возможности гастро-энтеропротекции. *Терапевтический архив.* 2015; 12: 134–137. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158712134–137>
Simanenkova V. I., Tikhonov S. V. Rebamipide – new opportunities for gastroenteroprotection. *Therapeutic archive.* 2015; 12: 134–137. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158712134–137>
26. Arakawa T. I., Kobayashi K., Yoshikawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig. Dis. Sci.* 1998; 43 (9): 5–13.
27. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Лишчук Н.Б. Альфазокс – инновационное медицинское изделие с доказанным эзофагопротективным потенциалом. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum.* 2019; 02: 17–23. DOI: 10.26442/26583739.2019.2.190404.
Bakulina N. V., Tikhonov S. V., Lishchuk N. B. Alfafox is an innovative medical device with proven esophagoprotective potential. *Gastroenterology, Surgery, Intensive therapy. Consilium Medicum.* 2019; 02: 17–23. DOI: 10.26442/26583739.2019.2.190404.
28. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Филь Т.С. Оценка эффективности эрадикации H. pylori при добавлении к схеме лечения цитопротективного препарата ребамипид: результаты исследования БАСТИОН. *Фарматека.* 2017; s5: 5–17.
Simanenkova V. I., Bakulina N. V., Fil T. S. Evaluation of the effectiveness of H. pylori eradication when adding the cytoprotective drug rebamipide to the treatment regimen: results of the BASTION study. *Pharmateca.* 2017; s5: 5–17.
29. Gweon T. G. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver.* 2018; 12 (1): 46–50.
30. Yoshida N. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Digestive diseases and sciences.* 2010; 55 (12): 3393–98.
31. Yukie K. Rebamipide Alters the Esophageal Microbiome and Reduces the Incidence of Barrett's Esophagus in a Rat Model. *Dig Dis Sci Springer Science.* 2015; 60 (9): 2654–61.

Статья поступила / Received 05.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 19.03.2021
Принята в печать / Accepted 22.03.2021

Сведения об авторах

Тихонов Сергей Викторович, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии. eLibrary SPIN: 6921–5511. <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Симаненков Владимир Ильич, д. м. н., проф. кафедры внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии. ORCID: 0000–0002–1956–0070

Бакулина Наталья Валерьевна, д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней клинической фармакологии и нефрологии. eLibrary SPIN: 7299–2014. <http://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Воржеинова Виктория Александровна, врач-физиотерапевт отделения физиотерапии и лечебной физкультуры

Папин Кирилл Владимирович, студент V курса лечебного факультета

Родионова Наталья Владимировна, студентка V курса лечебного факультета

Коржилова Татьяна Михайловна, студентка V курса лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Тихонов Сергей Викторович. E-mail: sergeyvt2702@gmail.com

Для цитирования: Тихонов С.В., Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Воржеинова В.А., Папин К.В., Родионова Н.В., Коржилова Т.М. Мультиадресная терапия у пациентов с ГЭРБ и ожирением. *Медицинский алфавит.* 2021; (6): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-8-13>

About authors

Tikhonov Sergey V. <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>

Simanenkova Vladimir I. ORCID: 0000–0002–1956–0070

Bakulina Natalia V. <http://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Vorzheynova Victoria A., Physiotherapist of Dept of Physiotherapy

Papin Kirill V., 5th year student of the Faculty of General Medicine

Rodionova Natalia V., 5th year student of the Faculty of General Medicine

Korzhilova Tatiana M., 5th year student of the Faculty of General Medicine

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Tikhonov Sergey V. E-mail: sergeyvt2702@gmail.com

For citation: Tikhonov S. V., Simanenkova V. I., Bakulina N. V., Vorzheynova V. A., Papin K. V., Rodionova N. V., Korzhilova T. M. Multitarget therapy in patients with GERD and obesity. *Medical alphabet.* 2021; (6): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-8-13>