

## ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ТЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП И ФАКТОРЫ РИСКА

**Е. Онучина**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
**В. Цуканов**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Н. Козлова**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия  
последипломного образования

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт  
медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск

<sup>3</sup>Иркутский диагностический центр

**E-mail:** elonu@mail.ru

*В процессе 5-летнего наблюдения пожилых больных вероятность трансформации неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) в эрозивную рефлюксную болезнь (ЭРБ) составила 46,4%, в пищевод Барретта (ПБ) – 2,5%. ЭРБ являлась стабильной формой у 66,8% больных, трансформировалась в НЭРБ у 26,0%, в ПБ – у 6,4%. Дисплазия эпителия нижней трети пищевода возникла за период наблюдения у 8,1% больных с ПБ. Ведущими факторами риска прогрессирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых больных явились: отсутствие поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы (отношение шансов – ОШ – 6,2; доверительный интервал – ДИ – 1,8–8,8), абдоминальное ожирение (ОШ – 3,1; ДИ – 2,3–3,9), злоупотребление табакокурением (ОШ – 2,3; ДИ – 1,5–3,1), регулярное потребление алкоголя (ОШ – 2,0; ДИ – 1,1–2,7).*

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пожилой возраст, прогрессирующее течение, факторы риска.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) по распространенности продолжает занимать лидирующие позиции в современной гастроэнтерологии. Частота ГЭРБ в странах Западной Европы и Северной Америки достигает 25,9–27,8%, Восточной Азии – 7,8% [3]. В России этот показатель составляет 13,3% [1]. В соответствии с решением Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе (2002) выделяют 3 формы заболевания: неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), эрозивную рефлюксную болезнь (ЭРБ) и пищевод Барретта (ПБ). Недавними исследованиями подтверждена возможность эволюции патологии в ПБ даже у пациентов с изначально отсутствующими признаками повреждения слизистой пищевода или легкими эрозивными эзофагитами [6]. Регистрирующиеся в последние годы эпидемические тренды роста числа случаев и тяжести ГЭРБ наиболее заметны в старших возрастных группах [4]. Между тем в мире известны только 2 исследования, выполненные у лиц старше 60 лет, авторы которых наблюдали с течением времени динамику ГЭРБ, но только ее одной формы. М. Miyamoto и соавт. (2007) ограничились описанием динамики симптомов рефлюкса за 5-летний период. А. Pilotto и соавт. (2003) изучали рецидивы эрозивного эзофагита за 3 года [7, 8]. В России таких работ нет. Возможность транс-

формации НЭРБ, ЭРБ, ПБ между собой и ее факторы риска в старших возрастных группах нуждаются в изучении.

Нами оценена динамика НЭРБ, ЭРБ и ПБ в когорте пожилых пациентов за 5-летний период, выделены факторы, обусловившие прогрессирование заболевания.

Проведено 5-летнее проспективное когортное исследование 950 больных (средний возраст – 69,0±5,9 года) с достигнутой клинико-эндоскопической ремиссией на этапе инициальной терапии. Завершил исследование 891 больной, 59 пациентов выбыли из исследования из-за декомпенсации сопутствующей патологии (32 случая) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (27). Полнота отслеживания составила 93,8%. Диагностику ГЭРБ осуществляли, исходя из рекомендаций Монреальского консенсуса [10]. Степень повреждения слизистой пищевода оценивали по модифицированной версии Лос-Анджелесской классификации (LA) [5]. ПБ верифицировали в ходе морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки дистального отдела пищевода при обнаружении кишечной метаплазии [9]. Исходно протяженность последней у всех больных не превышала 3 см, диспластические изменения отсутствовали. Статистическую обработку результатов

исследования осуществили в пакете прикладных программ Statistica 6.0. Количественные показатели сравнивали с помощью U-теста Манна–Уитни, качественные – с применением критерия  $\chi^2$ . В модели логистической регрессии определяли отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ). Статистические значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

В ходе проспективного исследования к концу периода наблюдения число больных с НЭРБ в когорте уменьшилось с 52,9 до 37,6% ( $p < 0,001$ ), с ЭРБ увеличилось в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), а с ПБ – в 1,4 раза ( $p = 0,05$ ), рис. 1. При этом вероятность трансформации НЭРБ в ЭРБ составила 46,4%, в ПБ – 2,5%. ЭРБ являлась стабильной формой у 66,8% больных, регрессировала в НЭРБ у 26,0%, прогрессировала в ПБ у 6,4%. Самый высокий риск развития ПБ имели больные с тяжелыми эрозивными эзофагитами, соответствующими градациям LA-CD\* (7,1 против 5,0% при LA-AB\*\* и 2,5% – при НЭРБ). Дисплазия эпителия нижней трети пищевода возникла за период наблюдения у 5 (8,1%) больных с ПБ, из них в 3 случаях была диагностирована дисплазия легкой степени, в 2 – тяжелой.

Анализируя первоначальную и последующую формы ГЭРБ у каждого отдельного пациента, мы установили, что общее число больных с положительной динамикой составило 174 (19,5%), с отрицательной – 303 (34,0%); исходное состояние сохранилось у 414 (46,5%) пациентов, т.е. в когорте пожилых больных с ГЭРБ за 5 лет у 53,5% одна форма заболевания трансформировалась в другую, причем в 1,5 раза чаще наблюдали увеличение тяжести патологии.

Важнейшие факторы, определяющие неблагоприятный прогноз, представлены на рис. 2. Наибольшей чувствительностью обладали факторы наличия патологии панкреатобилиарной зоны (86,1%) и отсутствия поддерживающего лечения ИПП – 76,9%, наибольшей специфичностью – факторы регулярного приема алкоголя без дозозависимости (73,8%) и злоупотребления табакокурением (73,3%).

Опосредованно, через блуждающий нерв и (или) продукцию гастроинтестинальных гормонов, желчнокаменная болезнь, хронический некалькулезный холецистит и (или) хронический панкреатит потенцируют увеличение частоты спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера (НПС), замедление антродуоденальной моторики, снижение тонуса пилорического сфинктера, повышая тем самым частоту и интенсивность воз-

действия компонентов дуоденального рефлюксата, прежде всего – желчных кислот (ЖК) на слизистую пищевода. В экспериментальных и клинических исследованиях показана роль ЖК в развитии более тяжелого эзофагита, ПБ и аденокарциномы пищевода, а также в инвазии и метастазировании последней. Среди возможных молекулярных механизмов их участия в пищеводном воспалительном процессе и канцерогенезе обсуждают патологическую экспрессию факторов роста и онкогенов, приводящую к интенсификации клеточной про-

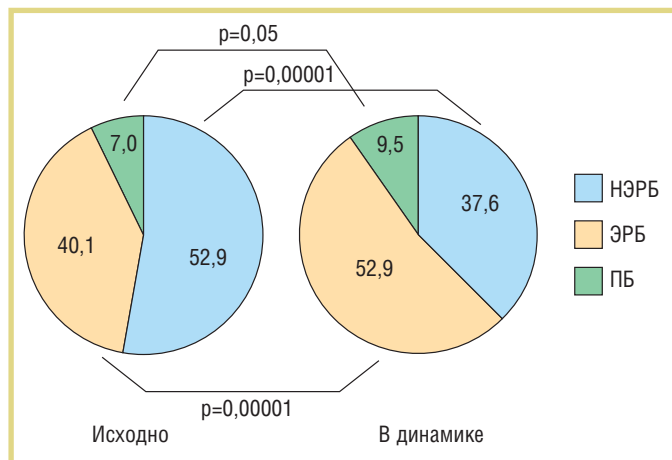


Рис. 1. Динамика численности групп пожилых больных с НЭРБ, ЭРБ и ПБ при повторном исследовании, %

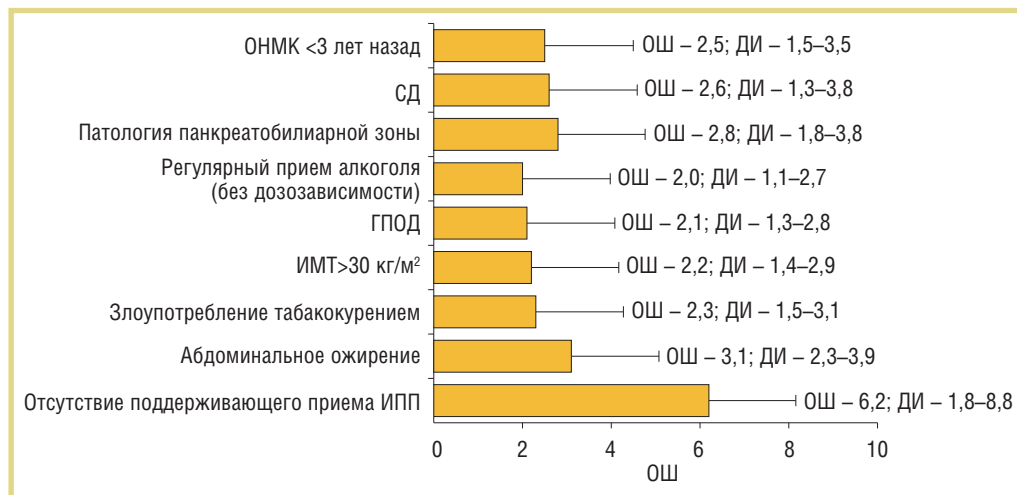


Рис. 2. Факторы риска прогрессирующего течения ГЭРБ у пожилых больных: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ИПП – ингибиторы протонной помпы; ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

\*CD – тяжелая форма по LA.  
\*\*AB – легкая форма по LA.

лиферации и дизрегуляции апоптоза, хромосомным повреждением и индукции освобождения активных форм кислорода.

5-летнее наблюдение больных ГЭРБ позволило прийти к заключению об эффективности и безопасности ИПП как средств поддерживающей терапии при ГЭРБ. Между тем, комментируя их значение для предотвращения прогрессирования ГЭРБ, следует отметить, что в условиях высокой частоты (до 66,7%) дуоденогастральных рефлюксов (ДГР) у пожилых пациентов значительно эффективнее монотерапии оказалось сочетание ИПП с препаратом урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Длительная комбинация ИПП и УДХК повышала вероятность сохранения клинко-эндоскопической ремиссии у больных с эрозивной формой заболевания и предотвращала дальнейшее прогрессирование ПБ [2]. ИПП, стимулируя рост кишечной бактериальной микрофлоры, увеличивают продукцию токсичных вторичных ЖК и модулируют их патофизиологические эффекты. При поддерживающей терапии с применением препарата УДХК у больных, имеющих ДГР, происходят вытеснение токсичных ЖК из пула и нейтрализация их действия.

Известна прямая связь ожирения с уровнем пищевого закисления, обратная — с пропульсивной активностью пищевода. При абдоминальном ожирении в большей мере, чем при других формах, увеличивается внутрибрюшное и внутрижелудочное давление, усугубляя и без того характерное для пожилых пациентов замедление объемного клиренса пищевода. Кроме того, висцеральная жировая ткань, будучи метаболически активным органом, обуславливает снижение продукции защитных цитокинов и повышение — провоспалительных, интенсифицируя воспалительные и преднеопластические процессы в слизистой оболочке пищевода.

Алкоголь оказывает прямое повреждающее действие на слизистую пищевода, снижая тонус НПС и стимулируя кислую продукцию. Хроническое злоупотребление этанолом сопровождается нарушением перистальтической активности пищевода и антродуоденальной зоны.

Табакокурение, влияя на тонус НПС, также повышает частоту и выраженность рефлюкса ЖК. По мере нарастания индекса курения (пачко-лет) курение табака снижает продукцию пищеводной слизи и слюны, уменьшая их нейтрализующий эффект, а вследствие индукции кашля и изменения глубины дыхания повышает внутрибрюшное давление, усугубляя дизрегуляцию клиренса пищевода.

Изменяя структуру и функцию пищеводно-желудочного перехода, ГПОД механически разрушает антирефлюксный барьер. У лиц с ГПОД ниже тонус НПС и эффективность клиренса пищевода, больше число эпизодов рефлюкса и объем рефлюксата.

Перенесенное ОНМК, усугубляя инволютивные нейромышечные изменения стенки пищевода, детерминирует замедление объемного, а в случаях нарушения глотания — и химического клиренса пищевода. Кроме того, его следствием могут стать более длительное пребывание в положении лежа, снижение двигательной активности, увеличение ИМТ и окружности талии.

Влияние СД на течение ГЭРБ ассоциировано с нарастающими с течением времени падением эффективности пищеводной перистальтики, нарушением эвакуаторно-пропульсивной функции желудка вследствие диабетической гастропатии и гастропареза, а также снижением моторной активности аноректальной зоны, приводящими к рефлекторному увеличению частоты спонтанных релаксаций НПС и снижению результативности клиренса пищевода.

Таким образом, проведенное у пожилых больных с ГЭРБ проспективное когортное исследование позволило обнаружить неуклонно нарастающую тяжесть заболевания. В модели логистической регрессии установлены факторы риска прогрессирования патологии, механизмы действия большинства из которых способствуют увеличению продолжительности контакта слизистой пищевода с рефлюксатом, повышая с течением времени степень ее повреждения. Полученные данные имеют принципиальное значение для организации диагностических и лечебных мероприятий, обосновывая целесообразность у пожилых пациентов систематического эндоскопического и морфологического мониторинга. Выявление больных с факторами риска неблагоприятного прогноза заболевания обуславливает возможность модификации его предикторов и составления персонализированных профилактических программ.

## Литература

1. Лазебник Л.Б. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2009; 6: 4–13.
2. Онучина Е.В. и др. Применение препарата УДХК (Урсосан) в терапевтическом ведении больных ПБ // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2010; 12: 96–101.
3. El-Serag, H. et al. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. — 2013 Jul 13. Epub. ahead of print.
4. Lien, H., Chang C., Yeh H. et al. Increasing prevalence of erosive esophagitis among Taiwanese aged 40 years and above: a comparison between two time periods // J. Clin. Gastroenterol. — 2009; 43 (10): 926–32.
5. Lundell L., Dent J., Bennet J. Endoscopic assessment of oesophagitis clinical and functional correlates and further validation of Los Angeles classification // Gut. — 1999; 45: 72–180.
6. Malfertheiner P., Nocon M., Vieth M. et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care—the ProGERD study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2012; 35 (1): 154–64.
7. Miyamoto M., Haruma K., Kuwabara M. et al. Long-term gastroesophageal reflux disease therapy improves reflux symptoms in elderly patients: five-year prospective study in community medicine // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2007; 22 (5): 639–44.
8. Pilotto A., Leandro G., Franceschi M. Ageing and Acid-Related Disease Study Group. Short- and long-term therapy for reflux oesophagitis in the elderly: a multicentre, placebo-controlled study with pantoprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003; 17 (11): 1399–406.
9. Spechler S., Sharma P., Souza R. et al. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus // Gastroenterology. — 2011; 140 (3): 18–52.
10. Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterology. — 2006; 101: 1900–20.

## PROGRESSIVE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN ELDERLY PEOPLE AND RISK FACTORS

**E. Onuchina<sup>1</sup>, MD; Professor V. Tsukanov<sup>2</sup>, MD; N. Kozlova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy for Postgraduate and Continuing Education

<sup>2</sup>Research Institute of Medical Problems of the North, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk

<sup>3</sup>Irkutsk Diagnostic Center

*During a 5-year follow-up of elderly patients, the likelihood of transformation of nonerosive reflux disease (NERD) to erosive reflux disease (ERD) or Barrett's esophagus (BE) was 46,4 and 2,5%, respectively. ERD was a stable form in 66,8% of the patients, it transformed to NERD or BE in 26,0 and 6,4%, respectively. Lower third esophageal dysplasia occurred in 8,1% of the patients with BE during the follow-up. In the elderly patients, the leading risk factors of progressive gastroesophageal reflux disease were the absence of maintenance therapy with proton pump inhibitors (odds ratio (OR) = 6,2%; confidence interval (CI), 1,8–8,8), abdominal obesity (OR 3,1; CI, 2,3–3,9), tobacco smoking (OR 2,3; CI, 1,5–3,1); regular alcohol use (OR, 2,0; CI, 1,1–2,7).*

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, elderly age, progressive course, risk factors.