

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Гулунов Заурбек Хазбиевич

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ  
БОЛЕЗНИ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

14.01.04 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Успенский Ю.П.

Санкт-Петербург – 2021

## Оглавление

Введение .....	5
Глава 1 Обзор литературы.....	12
1.1 Эпидемиология ГЭРБ. ....	12
1.2 Современные представления о ГЭРБ.....	13
1.3 Этиология и патогенез ГЭРБ .....	16
1.4 Клинические проявления ГЭРБ.....	21
1.5 Диагностика ГЭРБ .....	23
1.6 Проблема метаболического синдрома и адекватной оценки его распространенности .....	27
1.7 Эпидемиология метаболического синдрома.....	31
1.8 Этиология метаболического синдрома.....	33
1.9 Патогенез метаболического синдрома.....	39
1.10 Взаимосвязь ГЭРБ и метаболического синдрома.....	43
Глава 2 Материалы и методы.....	50
2.1 Общая характеристика пациентов.....	50
2.2 Критерии отбора пациентов.....	52
2.3 Клиническое обследование.....	54
2.4 Физикальное обследование.....	54
2.5 Лабораторное обследование .....	56
2.6 Инструментальное обследование.....	57
2.7 Методы оценки психологического статуса, пищевого поведения и качества жизни.....	57
2.8 Статистическая обработка данных .....	63
Глава 3 Особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне метаболического синдрома.....	65
3.1 Данные наследственного анамнеза пациентов с	

гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома .....	65
3.2 Социально-экономические особенности пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома. ....	66
3.3 Особенности образа жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома. ....	68
3.4 Особенности питания пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома. ....	70
3.5 Пищевые предпочтения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома. ....	72
3.6 Особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне метаболического синдрома.....	73
3.7 Данные объективного обследования пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома. ....	76
3.8 Лабораторные данные пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.....	77
3.9 Результаты инструментального обследования пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома .....	79
Глава 4 Особенности психологического статуса, пищевого поведения и качества жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сформированных группах .....	82
4.1 Оценка качества жизни и психологического статуса больных в зависимости от выраженности изжоги.....	82
4.2 Исследование качества жизни пациентов с гастроэзофагеальной	

рефлюксной болезнью в группах обследования .....	85
ГЛАВА 5 Данные многомерного статистического анализа пациентов с ГЭРБ в зависимости от наличия МС .....	88
5.1 Корреляционные взаимосвязи различных диагностически значимых факторов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью .....	88
5.2 Регрессионный анализ данных у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью .....	90
Глава 6. Данные проспективного наблюдения за пациентами с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома в зависимости от приверженности к модификации образа жизни и характера питания .....	94
Заключение .....	106
Выводы .....	109
Практические рекомендации .....	111
Список принятых сокращений.....	112
Список литературы .....	115
Приложение .....	132

## **Введение**

### **Актуальность исследования**

Метаболический синдром – это синдромокомплекс, который характеризуется формированием нарушений липидного, углеводного, пуринового обмена и артериальной гипертензии. Основными составляющими формирования метаболического синдрома (МС) является абдоминальное ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, Женева, 2016) количество людей с ожирением увеличилось трехкратно за последние 40 лет. К 2016 году почти 2 миллиарда взрослых имели избыточную массу тела, что составляет около 39% населения планеты. Среди них более 650 миллионов человек имели ожирение. Данная проблема не обходит стороной и детское население: в 2016 г. у 380 млн детей и подростков в возрасте до 19 лет выявлялось ожирение или избыточная масса тела. По последним статистическим данным метаболический синдром встречается у 30-40 % населения в возрасте до 65 лет, и, по прогнозам ВОЗ, в ближайшие 25 лет прогнозируется двукратное нарастание темпов его роста.

В последние десятилетия возрастает интерес к взаимосвязи метаболического синдрома и патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в частности, к особенностям развития и течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) при метаболическом синдроме. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность и частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в настоящее время выходит на лидирующие позиции среди других гастроэнтерологических заболеваний среди населения развитых стран. Существующие патогенетические связи между развитием ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (наличие ожирения, нарушений пищевого поведения) обуславливают увеличение распространенности

метаболического синдрома, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и сочетания данных патологий в последние десятилетия.

Вместе с тем, вплоть до настоящего времени недостаточно изучена потенциальная роль метаболического синдрома в целом и его отдельных компонентов как возможной непосредственной или опосредованной причины развития и прогрессирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, обуславливающей как формирование, так и более тяжелое течение данной гастроэнтерологической патологии.

Все указанные обстоятельства обуславливают актуальность темы настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Целью исследования является изучение особенностей течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с метаболическим синдромом.

### **Задачи исследования**

1. Изучить распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с метаболическим синдромом с учетом возрастных и гендерных особенностей обследованных пациентов.
2. Определить роль метаболического синдрома как одного из факторов, способствующих развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.
3. Изучить какая форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, неэрозивная (НЭРБ) или эрозивная (ЭРБ), преобладает у пациентов при наличии или отсутствии метаболического синдрома.
4. Выявить клинические и анамнестические особенности, оценить результаты эндоскопического обследования и многоканального импеданс-рН-мониторинга у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при наличии метаболического синдрома.

5. Оценить роль пищевого поведения и пищевых предпочтений в развитии и клиническом течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с метаболическим синдромом.

### **Научная новизна**

Впервые комплексно изучены особенности течения у пациентов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при наличии метаболического синдрома. Уточнение причинно-следственной связи между данными патологическими состояниями у пациентов позволило расценить искомое сочетание в качестве нового гастроэнтерологического проявления метаболического синдрома.

Впервые охарактеризованы особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и особенностей психологического статуса у больных с метаболическим синдромом. Установлена роль тревожных состояний и депрессии, как факторов, которые могут способствовать развитию не только ожирения, но и прогрессированию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Проведенный детальный анализ результатов импеданс-рН-мониторинга и эндоскопического обследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома позволил уточнить, что наличие последнего способствует развитию патологического гастроэзофагеального рефлюкса и может выступать в качестве независимого фактора, обуславливающего тяжесть течения заболевания. Проведение импеданс-рН-мониторинга позволило выявить преобладание рефлюксов смешанного и щелочного характера при наличии патологии гепатобилиарной системы.

Впервые проведен анализ результатов наблюдения в течение 12 месяцев за пациентами с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в динамике, получавшими не только базисную антирефлюксную и/или антисекреторную

терапию, но и модифицировавшими образ жизни и соблюдающих диету, что продемонстрировало положительный результат как в отношении регрессии проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, так и выраженности метаболического синдрома.

### **Методология и методы исследования**

Практическая часть исследования проводилась на клинической базе кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – СПб ГБУЗ "Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы" с 2018г. по 2020г.

Методология исследования состояла из теоретической и практической составляющих. Теоретическая часть работы преследовала собой цель изучить и обобщить результаты исследований о метаболическом синдроме и возможных механизмах его влияния на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. углеводного,

Практическая часть работы включала в себя обследование 200 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, которые были поделены на две группы. Основная группа включала 130 пациентов с метаболическим синдромом и группа сравнения, состоящая из 70 пациентов с изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В главе 2 «Материалы и методы исследования» более подробно представлена характеристика пациентов, участвующих в данном исследовании.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов при наличии метаболического синдрома целесообразно выделение самостоятельного гастроэнтерологического проявления в виде наличия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. При этом



длительное и отягощающееся течение метаболического синдрома является независимым фактором, способствующим развитию и прогрессированию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

2. Симптоматика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при ассоциации с метаболическим синдромом, определяется как выраженностью патологического гастроэзофагеального рефлюкса, выявляемого при импеданс-рН-мониторинге, так и особенностями психологического статуса пациентов, связанными с влиянием симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на качество их жизни.
3. Пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома характеризуются преобладанием рефлюксов смешанного и щелочного характера по данным импеданс-рН-мониторинга за счет наличия в рефлюксате желчи и ферментов поджелудочной железы.
4. При сочетании метаболического синдрома и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни требуется проведение комплексного лечения: терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни должна включать не только стандартную антирефлюксную и/или антисекреторную терапию, но также комплекс мероприятий режимно-ограничительного характера, направленных на коррекцию проявлений метаболического синдрома.

#### **Личный вклад автора**

На всех этапах проведения диссертационного исследования автор принимал непосредственное участие. Автор индивидуально провел аналитический обзор зарубежной и отечественной литературе по исследуемой тематике. Автор проводил предварительную беседу с пациентами для оценки возможности участия в исследовании. В дальнейшем автор самостоятельно проводил обследование пациентов, которое включало в себя сбор жалоб, данных анамнеза, анкетирование с помощью специально разработанной анкеты, оценка социально-бытовых условий с оценкой удовлетворенностью

материально-бытовым, профессиональным и семейным положением. Также проводилась оценка результатов клинического, лабораторно-инструментального, психологического тестирования, оценка пищевого поведения, качества жизни, выраженности гастроэнтерологической симптоматики, уровня тревоги и депрессии. Автор проводил физикальное обследование, антропометрию, калиперометрию. Автор лично проводил систематизацию и анализ полученных результатов исследования с дальнейшей статической обработкой данных. По результатам проведенной работы опубликовано ряд научных статей, в подготовке которых, автор принимал непосредственное участие.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты проведенного исследования и основные положения диссертации внедрены в практическую работу гастроэнтерологических отделений Клинического госпиталя ФКУЗ Медико-санитарная часть МВД РФ по Санкт-Петербургу и Ленинградской области и СПбГБУЗ «Елизаветинская больница», которые являются клиническими базами кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана СПбГПМУ. Также материалы диссертационного исследования использованы в учебных материалах кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана СПбГПМУ.

### **Апробация и реализация работы**

Основные положения работы представлены на гастроэнтерологическом конгрессе «Гастроэнтерология России с рождения до старости» в г. Санкт-Петербург (2018), научном симпозиуме «Полиморбидность в гастроэнтерологии» в г. Санкт-Петербург (2018), II Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости (неонатологические, педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты)» и «Герiatricкие чтения: избранные вопросы терапии людей

старших возрастных групп» в г. Санкт-Петербург (2019), IX Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты проблемы» в г. Санкт-Петербург (2019), X юбилейном Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты проблемы» в г. Санкт-Петербург (2020).

Основные положения и результаты проведенной работы используются в учебном процессе при обучении студентов лечебного и педиатрического факультетов, подготовке лекционного материала на кафедре факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана СПбГПМУ. Материалы и результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу гастроэнтерологических отделений лечебных учреждений Санкт-Петербурга: больницы святой преподобномученицы Елизаветы и Клинического госпиталя ФКУЗ Медико-санитарная часть МВД РФ по Санкт-Петербургу и Ленинградской области.

Получен Патент РФ на изобретение: «Способ лечения тревожных расстройств у пациентов с нарушениями пищевого поведения» (№2712639, заявка №2019115903 приоритет изобретения 23.05.2019г., зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 30.01.2020г.).

### **Публикации**

По теме исследования опубликовано 24 научные работы, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ. Кроме того, 2 главы, опубликованные в научной монографии, 2 учебных пособия, 12 тезисов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 7 рисунками. Библиография включает 156 источника, из них 41 отечественных и 115 зарубежных авторов.

## Глава 1 Обзор литературы

### 1.1 Эпидемиология ГЭРБ.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь активно изучается в наши дни и представляет исключительный интерес для практикующих врачей. Интерес этот объясняется высокой частотой встречаемости данного заболевания, прогрессирующим ростом заболеваемости в настоящее время и прогнозируемым сохранением данной тенденции в ближайшем будущем.

На основании популяционных исследований, проводившихся во всем мире, общая распространенность еженедельных симптомов ГЭРБ составляет приблизительно 13%, но при этом существуют значительные географические различия. Точные оценки затруднены из-за неоднородности в способах проведения исследований, однако распространенность ГЭРБ является самой высокой в Южной Азии и Юго-Восточной Европе, достигая более 25%, а самая низкая в Юго-Восточной Азии, Франции и Канаде и наблюдается не более чем в 10% случаев [132].

По данным обзора 15 эпидемиологических исследований, проведенных по единой методике с использованием опросника Клиники Мейо получены следующие результаты: клинические проявления ГЭРБ возникают ежедневно у 4–10 % населения; еженедельно – у 20–30%, ежемесячно – у 50 %. Симптомы ГЭРБ характеризовались наличием изжоги и/или регургитации, возникающей по крайней мере 1 раз в неделю в течение 12 месяцев [34].

В многоцентровом исследовании «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (исследование МЭГРЕ) были получены данные, согласно которым распространенность ГЭРБ составила 23,6% [13]. Не менее впечатляющие данные получены при анкетировании 14521 опрошенных в 11 городах России (исследование АРИАДНА), по данным которого, еженедельную изжогу на протяжении последнего года испытывали 59,8% опрошенных (60,2% мужчин и 59,4% женщин), частую изжогу испытывало

22,7% респондентов [8]. Представленные данные свидетельствуют о том, что распространенность ГЭРБ в России сопоставима с частотой в западных странах.

Изжога оказывает влияние не только на самочувствие больного, но и снижает качество жизни, зачастую ограничивая повседневную и профессиональную деятельность. При этом у большинства больных ГЭРБ протекает без повреждения слизистой оболочки пищевода и проявляется только клинической симптоматикой [75]. Осложнения рефлюкс-эзофагита, в свою очередь, влияют не только на качество жизни больного, но могут инвалидизировать и снижать продолжительность жизни за счет развития осложнений. Кровотечение из пептических язв наблюдается у 2% больных рефлюкс-эзофагитом, пищевод Барретта – у 12-20%, стриктура пищевода – у 7-23%. При этом стоит подчеркнуть, что пищевод Барретта является предраковым состоянием, при котором может наблюдаться развитие в 6% случаев в год аденокарциномы высокой степени дисплазии эпителия и 0,5% – низкой степени дисплазии эпителия.

## **1.2 Современные представления о ГЭРБ**

Основные симптомы ГЭРБ, изжога и отрыжка кислым, известны давно. Описания данных симптомов можно найти в трудах Авиценны. В 1786 г. John Hunter обратил внимание на характерные для рефлюкс-эзофагита в виде изменения слизистой оболочки пищевода. В начале XIX века Robert Carswell проиллюстрировал картину эрозивных повреждений пищевода в атласе основных заболеваний [49]. Carl von Rokitansky в 1855 г. сформулировал теорию развития дистального эзофагита и ввел термин «рефлюкс» в медицинскую практику [142]. В 1879 г. Henrich Quincke описал 3 клинических случая больных с наличием язв терминального отдела пищевода [101].

Термин «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» был предложен в 1966 г. хирургом Mario Rossetti, который модифицировал циркулярную фундопликацию R.Nissen, сделавшую переворот в антирефлюксной хирургии десятью годами ранее [135]. В 1969 г. John Spencer предложил длительный рН-мониторинг с целью обнаружения заброса из желудка в пищевод, а через 5 лет Thomas DeMeester и Lawrence Johnson развили и популяризировали данный метод диагностики. Это позволило улучшить понимание патогенеза развития гастроэзофагеального рефлюкса и повысили точность его диагностики [77].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) стала самостоятельным заболеванием в октябре 1997 года по решению междисциплинарного конгресса, проходившем в бельгийском городе Генваль. Годом ранее заболевание было включено в международную классификацию болезней 10 пересмотра. На основании итогов междисциплинарного конгресса в 1999 году были опубликованы первые рекомендации по диагностике и лечению ГЭРБ [76].

По определению ВОЗ, ГЭРБ – это «хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным и/или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, приводящее к повреждению дистального отдела пищевода» [14].

Согласно определению, принятому в Генвале, самым часто встречающимся характерным симптомом ГЭРБ была принята изжога, которая наблюдается у 75% и более больных. К осложнениям физического характера при этом относят, как повреждение самого пищевода (рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта, язва, стриктура пищевода), так и поражение близлежащих органов, приводящее к развитию внепищеводной симптоматики заболевания (астма, ларингит, кариес и др.) [76].

Существует несколько эндоскопических классификаций, но наиболее часто используется Лос–Анжелесская. В основе этой классификации лежит оценка охвата окружности просвета и протяженности повреждений пищевода [116]. В связи с тем, что часть пациентов с типичной клинической картиной заболевания могут не иметь изменения по результатам эндоскопического исследования, была выделена эрозивная рефлюксная болезнь (ЭРБ) и эндоскопически негативная (не эрозивная рефлюксная болезнь, НЭРБ) форма заболевания. В 2002 г. в Лос-Анджелесе состоялся Всемирный конгресс гастроэнтерологов, согласно которому к НЭРБ относят следующие состояния: наличие клинических данных при отсутствии эндоскопических изменений; катаральный рефлюкс-эзофагит; наличие, так называемых, «малых изменений» (эритема, отек, повышенная ранимость), отсутствие явных повреждений слизистой оболочки пищевода (эрозии, язвы, пищевод Барретта). [33].

В 2005 г. прошел Международный конгресс гастроэнтерологов Монреале, по результатам работы которой было опубликовано определение, классификация и обновленное соглашение [149]. Исходя из определения, сформулированного на данном конгрессе, ГЭРБ – это «состояние, которое развивается в случаях рефлюкса содержимого желудка и вызывающее появление беспокоящих больного симптомов и/или развитие осложнений». К наиболее значимым симптомам ГЭРБ отнесена изжога и регургитация, а рефлюкс-эзофагита признан самым частым осложнением заболевания.

На основании определения, принятого в Монреале, при наличии у больного характерных симптомов или при выявлении изменений со стороны слизистой оболочки пищевода, подтверждающих гастроэзофагеальный рефлюкс по результатам инструментальных методов обследования – может быть выставлен диагноз ГЭРБ.

В новой версии классификации ГЭРБ предложен синдромальный подход, при котором клинические проявления разделены на пищеводные и

внепищеводные синдромы. О пищеводном синдроме говорят при наличии симптоматики и отсутствии повреждения слизистой оболочки пищевода. Он представлен классическим рефлюксным синдромом, включающим в себя изжогу и/или регургитацию и синдромом грудной боли, вызванный рефлюксом. Также больного могут беспокоить боли в эпигастральной области или нарушения сна. При наличии повреждения говорят о пищеводном синдроме с повреждением пищевода (с развитием осложнений). В данную группу относят рефлюкс-эзофагит, стриктуры, пищевод Барретта и аденокарциному. Появление эрозий при этом характерно для рефлюкс-эзофагита, который является самым часто встречающимся повреждением слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ. В исходе выраженного тяжелого рефлюкс-эзофагита возможно формирование стриктур пищевода. В настоящее время не вызывает сомнения, что аденокарцинома может являться одним из осложнений ГЭРБ, при этом частота и длительность симптомов имеют прямую зависимость с риском развития аденокарциномы [50]. Предраковым состоянием для дальнейшего формирования аденокарциномы является пищевод Барретта с фокусами кишечной метаплазии.

### **1.3 Этиология и патогенез ГЭРБ**

ГЭРБ является многофакторным заболеванием, в основе развития которого лежат несколько патофизиологических механизмов.

Ведущей причиной, приводящей к возникновению ГЭРБ, является нарушение запирающего механизма кардии. К этому могут predispose различные факторы, такие как органическая патология гастродуоденальной области, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), ожирение, мужской пол, вегетативная дисрегуляция, повышение внутрибрюшного давления (на фоне ожирения, метеоризме, запоре, беременности, поднятии



тяжестей), внутрижелудочного давления (замедление опорожнения желудка), наклоны туловища, горизонтальное положение тела.

К защитным механизмам относят пищеводный клиренс, резистентность слизистой оболочки пищевода и анатомические антирефлюксные барьеры гастроэзофагеального соединения, к которым относят: нижний пищеводный сфинктер (НПС), острый угол впадения пищевода в желудок (угол Гиса), ножки диафрагмы, диафрагмально-пищеводная связка, складка Губарева, достаточная протяженность абдоминальной части пищевода, образованная слизистой розетки кардии [90, 132].

Основную «запирательную» функцию кардии выполняет НПС, который представляет собой гладкомышечное утолщение длиной 3-4 см, которое располагается в области перехода пищевода в кардиальный отдел желудка. НПС имеет собственное кровоснабжение, автономную иннервацию и двигательную активность. Блуждающий нерв снижает тонус НПС и вызывает его расслабление, а симпатическая импульсация в свою очередь усиливает его тонус [132].

Очищение пищевода осуществляется за счет первичных и вторичных перистальтических сокращений. Быстрое прохождение пищи через тело пищевода и расслабленный НПС в желудок, возникающий в ответ на акт глотания, осуществляет механизм первичной перистальтики. Механизм вторичной перистальтики реализуется за счет растяжения пищевода пищей или в ответ на рефлюкс содержимого желудка и возникает при стимуляции чувствительных рецепторов, расположенных в области тела пищевода [94].

Механизмы тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода осуществляются на трех уровнях – предэпителиальном, эпителиальном и постэпителиальном. Предэпителиальная защита нейтрализует кислоту, поступающую в пищевод из желудка, и поддерживает внутрипищеводный рН в пределах 7,3 – 7,4 и состоит из водного слоя, слизи и бикарбонатов. Также защитной функцией обладает слюна, поступающая из ротовой полости.

Эпителиальный уровень защиты реализован структурными и функциональными особенностями клеточных мембран, постоянным восстановлением многослойного плоского неороговевающего эпителия. Адекватное кровоснабжение обеспечивает постэпителиальную защиту пищевода [124].

Вклад тех или иных компонентов ГЭР в развитии заболевания остается неясным. Результат воздействия ГЭР определяется резистентностью слизистой оболочки пищевода, составом (соляная кислота, пепсин, панкреатические ферменты и желчные кислоты) и длительностью воздействия (пищеводный клиренс). Известны различные факторы, которые вызывают снижение тонуса НПС, например, прием некоторых лекарственных препаратов (антагонисты кальция, нитраты, бензодиазепины), кофеинсодержащих напитков, алкоголя, курение, ожирение, беременность, поднятие тяжестей. Однако в 50-80% эпизодов патологического гастроэзофагеального рефлюкса может приводить преходящая релаксация нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС), при этом их длительность и частота коррелируют с тяжестью возникающего эзофагита [77, 132].

Эпизоды ПРНПС не связаны с актом глотания и по длительности достигают 30 с. Расслабление сфинктера при глотании значительно короче и наблюдается в течение 1-2 с, падение тонуса при этом имеет меньшие величины, а форма комплексов похожи друг на друга при пищевой импедансометрии в отличие от ПРНПС [7].

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы может выступать в роли одного из факторов, приводящих к развитию ГЭРБ и ухудшению его течения. При формировании ГПОД наблюдается смещение НПС из зоны высокого внутрибрюшного в зону низкого внутригрудного давления. Это наблюдается при укорочении длины НПС менее 2 см, внутрибрюшной части пищевода менее 1 см и уменьшении давления покоя ниже 6 мм рт. ст. При наличии у

пациента ГПОД замедляется пищеводный клиренс, что также ведет к более частым преходящим релаксациям нижнего пищеводного сфинктера [108].

Среднее внутрижелудочное значение рН натощак равно 1,4, а после еды рН увеличивается до 4,4. При этом в области пищеводно-желудочного перехода (ПЖП), рН может оставаться равным 1,6. Это явление получило название «кислотный карман». «Кислотный карман» является источником кислоты, попадающей в дистальный отдел пищевода, и представляет собой слой небуферизованной кислоты на поверхности пищи, находящейся в желудке [89]. Впоследствии наличие «кислотного кармана» было подтверждено различными исследованиями в том числе с использованием технеция  $^{99m}$  пертехнетата магнитно-резонансной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии на фоне введения радиоактивного нуклида технеция  $^{99m}$  [109].

Дистальные отделы желудка характеризуются более интенсивными перистальтическими сокращениями мышечного слоя, что обеспечивает достаточное перемешивание пищи с кислотой и желудочным соком. В проксимальном отделе желудка не наблюдается адекватного смешивания пищи, что и способствует формированию «кислотного кармана» [97].

Само по себе появление «кислотного кармана» после приема пищи не является признаком патологии и может наблюдаться в том числе и у здоровых людей. «Кислотный карман» состоит из двух компонентов: дистально от ПЖП расположен кислотный резервуар, а проксимально – зона подкисления слизистой оболочки пищевода [125]. Для формирования кислотного рефлюкса имеет значение расположение «кислотного кармана» относительно ПЖП. Для ГЭРБ характерно не только наличие «кислотного кармана», но также миграция верхней его границы через ПЖП. Данный вывод подтвержден исследованием, при расположении проксимального края «кислотного кармана» выше диафрагмы, 74-85% всех эпизодов ГЭР были кислотными, а при его нахождении ниже диафрагмы – всего лишь 7-20% [54].

Наличие инфекции *H. pylori* чаще сопровождается повышенной кислотностью желудка, что предположительно должно негативно сказаться на течение ГЭРБ. Однако в патогенезе ГЭРБ преобладающим механизмом развития заболевания, как у взрослых, так и у детей, является преходящая релаксация нижнего пищеводного сфинктера. Как следствие, результаты многочисленных исследований демонстрируют защитную роль микроорганизма *Helicobacter pylori* в течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Присутствие *H. pylori*, особенно *cagA*-положительных штаммов (*cytotoxin-associated gene* – цитотоксин-ассоциированный ген), имеет тенденцию защищать от эрозивного эзофагита и развития пищевода Барретта за счет атрофии желудка и снижения продукции кислоты. Как следствие, уменьшается воздействия кислоты на пищевод [153].

По данным мета-анализа, основанном на изучении 6575 случаев сочетания ГЭРБ и инфекции *Helicobacter pylori*, существует положительная связь между эрадикацией *H. pylori* и наличием рефлюкс-эзофагитом по результатам эндоскопического исследования. Авторы пришли к выводу, что эрадикация *Helicobacter pylori* может считаться одним из факторов риска ГЭРБ, особенно в азиатских популяциях. При этом частота симптомов ГЭРБ существенно не различалась между группой эрадикации *Helicobacter pylori* и контрольной группой [149].

Также результаты эрадикации *H. pylori* зависят от типа и локализации поражения желудка у пациентов с ГЭРБ. В популяциях, в которых наблюдается значительное поражение тела желудка, ликвидация *H. pylori* приводит к увеличению воздействия кислоты пищевода и ухудшению симптомов. Атрофический гастрит, как уже было упомянуто выше, наоборот, играет своего рода защитную роль для слизистой оболочки пищевода. Поэтому исследования в разных географических регионах или группах населения могут привести к совершенно разным результатам. Географическое положение и генетическая предрасположенность могут включать факторы,

влияющие на характер поражения желудка. Значительно более высокий риск развития ГЭРБ у пациентов с эрадикацией *H. pylori* прослеживается только в азиатских популяциях [151].

#### **1.4 Клинические проявления ГЭРБ**

Двумя классическими симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни являются изжога и регургитация. Изжога ощущается в виде жжения за грудиной, иногда с иррадиацией в шею, горло и даже в спину. Регургитация – ощущение, при котором содержимое желудка попадает обратно в ротовую полость или глотку. Жалобы отмечаются после приема пищи, особенно после обильного употребления жирной пищи или приема острой пищи, цитрусовых, жиров, шоколада или алкоголя. Положение лежа на спине и наклоны туловища вперед могут усилить жалобы и ухудшить состояние. Изжога, появляющаяся в ночное время, может быть причиной проблем со сном и снижать работоспособность [131]. Данные жалобы приводят к ухудшению самочувствия и снижению качества жизни пропорционально частоте и выраженности изжоги.

Менее распространенные симптомы ГЭРБ включают в себя отрыжку, дисфагию, одиофагию, боль в груди, икоту, тошноту и рвоту, ощущение «кома в горле», чувство кислоты или горечи во рту. Дисфагия считается тревожным симптомом у пациентов с ГЭРБ и требует эндоскопии верхних отделов ЖКТ. Дисфагия обычно возникает у пациентов с длительной существующей изжогой. Наиболее частыми причинами являются язвенная стриктура и выраженное воспаление, затруднение прохождения твердой пищи при этом может прогрессировать медленно. Потеря веса встречается редко, потому что у пациентов обычно хороший аппетит. Дисфагия также может быть первым симптомом пищевода Барретта или рака пищевода. Боль в груди, связанная с ГЭРБ, может быть неотличима от боли при ишемической болезни

сердца. ГЭРБ является более частой причиной некардиальной боли в груди, чем нарушения двигательной функции пищевода.

К внепищеводным проявлениям ГЭРБ относят атипичные симптомы – астма (приступы удушья), хронический кашель, ларингит. В систематическом обзоре, состоящего из 28 исследований, было продемонстрировано более частая распространенность симптомов ГЭРБ у больных астмой по сравнению с контрольной группой: 59,2% против 38,1%. Также отмечено, что антирефлюксная терапия улучшает симптомы, связанные с астмой, такие как хрипы, кашель, одышка, стеснение в груди – примерно у 70% пациентов [104]. Существует три предполагаемых механизма, объясняющих связь кислотного рефлюкса с бронхоспазмом, усугубляющего симптомы, связанные с астмой: повышенная реактивность бронхов, микроаспирация кислоты и другого содержимого желудка в верхние дыхательные пути и повышенный тонус блуждающего нерва [112].

У пациентов с основной жалобой на хронический кашель (постоянный кашель в течение более восьми недель) ГЭРБ является третьей по значимости причиной астмы и постназального синдрома. В то время как у многих пациентов наблюдаются типичные симптомы кислотного рефлюкса (изжога, кислый вкус и т.д.), более 40% пациентов могут не проявлять никаких явных симптомов, кроме хронического кашля [66]. Таким образом, должна быть определенная настороженность по поводу наличия ГЭРБ у пациентов с хроническим кашлем. ГЭРБ может вызывать кашель с помощью нескольких механизмов, которые включают аспирацию желудочного содержимого, стимуляцию рецепторов в верхних дыхательных путях или запуск кашлевого рефлекса из-за присутствия кислоты в дистальном отделе пищевода [110].

Ларингит и хрипота являются менее частыми внепищеводными проявлениями ГЭРБ, возникающими вследствие раздражения кислым рефлюксатом и называются также ларингофарингеальным рефлюксом. Ларингит может быть отдельным и отличительным признаком, вовлекающим

верхний сфинктер пищевода в отсутствие ГЭРБ. При ларингофарингиальном рефлюксе наблюдается хрипота, легкая дисфагия, ощущение «кома в горле». Отмечено, что только около 35% больных с подтвержденным ларингофарингиальным рефлюксом жалуются на изжогу [66]. Предполагается, что ГЭРБ вызывает ларингит прямым или косвенным путями. Прямой механизм раздражения гортани обусловлен рефлюксом желудочного содержимого, которое достигает уровня гортани. При косвенном механизме кислотный рефлюкс в пищеводе вызывает гортанные рефлексy, которые затем приводят к активации тонуса блуждающего нерва (например, хронического бронхоспазма). Подобно классическим симптомам ГЭРБ, терапия ингибиторами протонной помпы рекомендуется тем, у кого ГЭРБ вызывает внепищеводные симптомы, в том числе ларингит [128].

Среди изменений в полости рта у пациентов с ГЭРБ наиболее часто наблюдается наличие налета на языке, отек и сухость слизистой оболочки полости рта, а также атрофия сосочков языка. При этом выраженность стоматологических жалоб увеличивается при усугублении степени тяжести течения ГЭРБ и коррелирует со степенью тяжести рефлюкс-эзофагита [1].

У некоторых больных ГЭРБ протекает бессимптомно, по данным некоторых популяционных исследований 44-46% пациентов не предъявляли жалоб. Это в первую очередь характерно для пожилых пациентов, вероятнее всего, за счет снижения кислотности рефлюксата или снижения восприятия боли. Для таких пациентов характерно длительное течение ГЭРБ с минимальными симптомами и выявления заболевания только при развитии осложнений. Это особенно важно для пациентов с пищеводом Барретта [131].

## **1.5 Диагностика ГЭРБ**

Первым шагом в диагностике ГЭРБ является оценка клинической симптоматики с целью выявления длительности и выраженности типичных и

атипичных проявлений заболевания. Существуют различные опросники, разработанные с целью помочь в диагностике заболевания. Однако все они имеют не очень высокую чувствительность и специфичность (около 65-75%) [79, 135]. В связи с чем они используются для скрининга и первичного отбора пациентов для дальнейшего инструментального обследования. Также опросники широко и успешно используются при проведении популяционных исследований с целью оценки распространенности ГЭРБ.

Также следует обращать внимание на то, что могут быть различные описания терминов, характеризующих те или иные симптомы заболевания. Это может вызывать недопонимание между врачом и пациентом и, следовательно, снижать чувствительность и специфичность анкетирования. Для термина «изжога» лучше всего подходит определение, озвученное на междисциплинарном конгрессе в Генвале (1997) – «чувство жжения, по ощущениям поднимающегося из желудка или нижней части грудной клетки вверх к шее». Под термином «регургитация» согласно Монреальскому определению понимают ощущение, при котором содержимое желудка попадает обратно в ротовую полость или нижнюю часть глотки [148]. Под термином «отрыжка» рассматривают отхождение газов из желудка или пищевода через рот (отрыжка воздухом). Отрыжка кислым подходит под определение регургитации.

В качестве диагностического теста возможно использовать терапию *ex juvantibus* при подозрении на ГЭРБ с применением ингибиторов протонной помпы, преимущественно у пациентов молодого возраста без симптомов тревоги [95]. Такой метод не является достаточным, и больной все равно требует дальнейшего обследования. Такое пробное лечение может оказаться эффективным при наличии у пациента язвенной болезни или злокачественных новообразований и в конечном итоге ошибочно подтвердить наличие ГЭРБ.

Эндоскопическое исследование является наиболее распространенным методом диагностики ГЭРБ и позволяет выявить рефлюкс-эзофагит. Также



при эндоскопии возможно выявить анатомические предрасполагающие состояния к развитию рефлюкса, такие как ГПОД и недостаточность кардии, выявить осложнения – язвенное поражение пищевода, кровотечение, стриктуры, пищевод Барретта, аденокарциному. Специфичность эндоскопии может достигать 90-95%. [30] Ограничением эндоскопии в диагностике заболевания является то, что у 50-60% пациентов с ГЭРБ, особенно если они уже получали ИПП, при эндоскопии не будет каких-либо признаков повреждения слизистой оболочки [88]. Следовательно, обнаружение эндоскопических изменений в пищеводе дает возможность поставить диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, однако их отсутствие не исключает наличие у пациента данного заболевания. Вследствие этого проведение эндоскопического исследования в дополнение к оценке клинического состояния позволяет повысить точность диагностики ГЭРБ, определить форму заболевания и принять решение о дальнейшей тактике ведения пациента.

Для подтверждения связи симптомов с ГЭР используют суточное мониторирование рН или комбинированную рН-импедансометрию. При суточном рН-мониторировании можно определить количество и продолжительность эпизодов заброса желудочного содержимого в пищевод, оценить их связь с клиническими проявлениями заболевания, клиренс пищевода, а также возможен индивидуальный подбор терапии и контроль эффективности действия антисекреторных препаратов [41]. По результатам суточного мониторирования рН можно оценить ряд показателей – общее время и процент времени с рН <4,0 клиренс пищевода, общее количество рефлюксов и количество длительных (более 5мин) рефлюксов и многие другие. Результаты этих показателей учитываются при составлении обобщенного индекса DeMeester. Наиболее значимыми критериями ГЭР является процент времени с рН <4,0 (норма <4,2%) и индекс DeMeester (норма <14,72) [107].

Так как в основе развития ГЭРБ могут быть не только кислые рефлюксы с  $\text{pH} < 4,0$  но и слабокислые с  $\text{pH}$  от 4,0 до 7,0 и слабощелочные с  $\text{pH} > 7,0$  был разработан метод комбинированной  $\text{pH}$ -импедансометрии. В основе данного метода исследования лежит измерение импеданса (сопротивления) окружающей среды переменному току, проходящему между двумя электродами, которые составляют измерительный сегмент и расположенными на расстоянии 2 см друг от друга. В исследовании продемонстрировано, что многоканальная комбинированная  $\text{pH}$ -импедансометрия диагностирует 96% всех рефлюксов, выявленных с помощью других методов,  $\text{pH}$ -метрия – 76%, а манометрия – всего 28% [136].

Манометрии пищевода позволяет оценить как количественные, так и качественные показатели внутриполостного давления, координации моторики тела пищевода, верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров. Манометрия пищевода является «золотым стандартом» в диагностике нарушений двигательной активности. В настоящее время наибольшее распространение получила водно-перфузионная манометрия пищевода (метод «открытых катетеров»). Методика подразумевает три последовательных этапа: определение базального давления в желудке, измерение давления покоя НПС, определение расслабления НПС в ответ на акт глотания [29].

Манометрия позволяет исключить первичные нарушения моторики (например, ахалазию), однако роль манометрии в диагностике ГЭРБ менее значима в сравнение с другими инструментальными методами. Также с помощью манометрии можно определить уровень НПС для дальнейшего позиционирования зонда для мониторинга  $\text{pH}$  [88]. Результаты манометрии у больных с ГЭРБ учитываются при определении тактики хирургического лечения [46].

Рентгеновское контрастирование пищевода с барием имеет ограниченное значение в диагностике ГЭРБ, так как наличие рефлюкса не коррелирует с данными, полученными с помощью  $\text{pH}$ -мониторирования. По данным

исследования 53% пациентов с патологическим ГЭР имели нормальные рентгенологические результаты. Следовательно, данный метод имеет ограниченные показания и его следует использовать только для выявления сопутствующей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, кольца Шацкого, язв и стриктур пищевода, аденокарциномы пищевода [55].

### **1.6 Проблема метаболического синдрома и адекватной оценки его распространенности.**

Первые исследования влияния ожирения на организм человека проводились ещё в конце V века до нашей эры, тем не менее, проблема метаболического синдрома (МС) как совокупности патологических состояний была выделена около четырёх веков назад, и с течением времени её значимость возрастает пропорционально увеличивающейся в мире распространенности ожирения. Данный вопрос активно рассматривается и обсуждается представителями различных медицинских специальностей, впрочем, множество проблем, связанных с МС, остаётся неразрешёнными.

Одним из нерешенных вопросов является диагностика МС. Первые диагностические критерии были предложены экспертами ВОЗ в 1998 году, согласно которым инсулинорезистентность (ИР) рассматривалась как основная причина формирования МС. Наличие ИР предлагалось определять посредством эугликемического гиперинсулинемического клэмп – теста (ЭГК), который весьма трудоёмок и экономически невыгоден при использовании в клинической практике [45]. В связи с этим в 1999 году учёные Европейской группы инсулинорезистентности (EGIR), переработав существующие критерии ВОЗ, сформулировали собственные рекомендации, предлагающие в качестве основного метода выявления ИР определение гиперинсулинемии [51]. Такой подход показал свою несостоятельность, когда при дальнейшем изучении данной темы стала очевидной роль абдоминального ожирения в

развитии МС, в результате сформировались два направления в изучении МС: патофизиологический и клинико-эпидемиологический. Последнего придерживаются специалисты Национальной образовательной программы по холестеролу (NCEP-АТР III), которыми 2001 году были разработаны критерии, ставящие во главу угла необходимость оценки окружности талии при определении наличия МС [142]. В 2003 году эти критерии были пересмотрены представителями Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ), опубликовавшими новый вариант диагностических рекомендаций. Особенностью этих рекомендаций стало возвращение к патофизиологическому взгляду на проблему МС и исключение сахарного диабета из списка диагностических критериев, но в практическом применении они оказались не пригодными, так как представляют собой перечисление факторов риска [155]. Спустя два года Международной диабетической федерацией (IDF) была предпринята попытка создать критерии, учитывающие этнические особенности [44]. В частности, у представителей негроидной расы имеется генетически обусловленная низкая активность печеночной липазы и, соответственно, в среднем более низкая концентрация триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, а также повышенный уровень липопротеинов высокой плотности в крови. При этом данное преимущество нивелируется сравнительно большей по сравнению с европеоидами склонностью к развитию ИР и артериальной гипертензии (АГ). Среди латиноамериканцев наблюдается предрасположенность к сахарному диабету 2 типа и гипертриглицеридемии, которая не коррелирует с выраженностью ожирения. В то же время для лиц среднего возраста данной этнической группы характерна более редкая распространенность артериальной гипертензии, однако эта разница исчезает при сравнении представителей старших возрастных групп. Большой восприимчивостью к ИР, прямо пропорциональной тяжести ожирения, обладают коренные американцы. Особенностью для диагностики абдоминального ожирения у монголоидов являются более низкие пороговые значения при измерении окружности талии,

а также более часто встречающиеся семейные формы гипертриглицеридемии. При разработке критериев IDF был снижен предельно допустимый уровень глюкозы в плазме крови натощак, а также учитывались особенности измерения окружности талии для каждой расы [102]. В 2005 году представителями Американской ассоциации сердца (AHA), NCEP и IDF предпринята попытка прийти к консенсусу: были переработаны существующие критерии, на базе которых были созданы новые рекомендации, призванные уравновесить два описанных ранее подхода в диагностике МС, но не обладавшие большей специфичностью [101]. На данный момент существует более 10 различных вариантов интерпретации диагностических критериев. Тем не менее, как показывает практика, данные о распространенности МС разнятся в зависимости от выбранных в исследовании определений. К примеру, при сравнении данных о распространенности МС среди населения США в период с 2001 по 2002 годы, представленных Национальной программой проверки здоровья и питания (NHANES), частота МС в соответствии с NCEP-АТР III составила 25,0%, а при использовании критериев IDF – 41,3% [120].

В дополнение, так как генетическая предрасположенность и специфические аспекты пищевого поведения, закладываемые в семье, являются значимыми предикторами МС, его диагностика у детей и подростков остаётся серьёзной проблемой. До сих пор в научных кругах ведутся дискуссии о целесообразности применения этого диагноза в педиатрической практике, поскольку незначительные изменения в организме, вызванные возрастным развитием организма, могут повлиять на диагноз [98]. При этом доказан высокий риск развития МС и сопутствующих с ним патологий среди лиц данных возрастных групп, страдающих ожирением, с течением времени [150]. Следовательно, выявление МС, хоть и весьма условно, необходимо для раннего выявления факторов риска и своевременного применения превентивных мер.

При систематическом обзоре 85 исследований детей показатели распространенности в мировой популяции варьировались от 0,2% до 38,9% и зависели от выбранного определения, при этом почти 90% страдающих ожирением детей и подростков имели по крайней мере один признак синдрома [43].

Опубликовано около 40 различных вариантов диагностических критериев, однако единого соглашения не существует, что затрудняет сбор эпидемиологических данных среди детского населения [92]. Первое определение МС, разработанное путём обследования подростков в возрасте от 12 до 19 лет, было предложено группой учёных во главе с S. Cook в 2003 году и представляло собой модифицированные критерии NCEP-АТР III. При этом распространенность МС в данной популяции составило 4,2%, а при учёте только наличия ожирения – 28,7% [72]. Второй вариант был опубликован S. de Ferranti с соавторами в 2004 году и характеризовался сниженными пороговыми значениями для индекса массы тела (ИМТ) и уровня липидов, в связи с чем, частота выявления МС была незначительно выше и составляла 31% [87]. В следующем варианте критериев, разработанных Weiss et al., ИМТ рассматривался как основной показатель, на их основании синдрома диагностировался у 38,7% детей с умеренным и 49,7% с выраженным ожирением [99]. Наконец, в 2007 году IDF сформулировали своё определение, учитывающее возрастные особенности. Было выделено три возрастных периода: от 6 до 10 лет, от 10 до 16 и лица старше 16 лет. Для первой группы МС определялся по окружности талии ( $\geq$  90-перцентиля) и наличию отягощенного семейного анамнеза. У лиц в возрасте от 10 до 16 лет использовались такие же данные окружности талии и IDF – критерии взрослых в отношении АГ, определения гликемии и дислипидемии. Для подростков старше 16 лет применялись те же критерии, что и у взрослых. В настоящее время последнее определение считается наиболее оптимальным, однако, из-за отсутствия данных, не имеет критерии для детей младше 6 лет [156].

## 1.7 Эпидемиология метаболического синдрома

Метаболический синдром широко представлен на всех континентах, однако оценить его реальную распространенность представляет собой сложную задачу по ряду причин. Существуют различные критерии диагностики МС, как было показано выше. Это связано со спецификой образа жизни питания различных этнических групп изучаемых популяций больных. Также имеет значение различие в генетической предрасположенности к ожирению, нарушению липидного обмена, артериальной гипертензии и др. [38, 40].

На основании данных эпидемиологических исследований, проведенных в США, Всемирная организация здравоохранения в 1978 г. подтвердила зависимость между ожирением и ранней смертью. Было установлено, что у пациентов с избыточной массой тела ожидаемая продолжительность жизни короче в среднем на 7 лет. Данное уменьшение продолжительности жизни особенно значимо при повышении ИМТ более чем на 30% в сравнении со средним нормальным значением. У лиц с избыточной массой тела уровень смертности на 35-42% выше у мужчин и на 25-35% у женщин. Непосредственной причиной смерти в этих случаях являются ассоциированные с метаболическим синдромом заболевания, такие как инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет и некоторые заболевания желудочно-кишечного тракта.

Есть предположение, что устранение человечеством проблемы ожирения позволило бы увеличить среднюю продолжительность жизни на 4 года. При этом ликвидация проблемы злокачественных онкологических заболеваний, привело бы к увеличению средней продолжительности жизни всего лишь на 1 год [47].

Эксперты ВОЗ в 2003 году дали такую оценку распространенности МС: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей

индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространенность МС в два раза превышает встречаемость сахарного диабета, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%» [4].

В период с 1975 по 2016 год число людей, страдающих ожирением, возросло в три раза. По данным эпидемиологических исследований 2016 года более 1,9 миллиарда населения (39%) старше 18 лет имели избыточную массу тела и около 650 миллионов (13%) страдали ожирением. Прогнозируют, что к 2025 г. каждый второй взрослый будет иметь избыточную массу тела, а каждый пятый – будет страдать ожирением.

Среди детского населения также остро стоит вопрос избыточной массы тела и ожирения. Распространенность избыточного веса и ожирения среди лиц детского и подросткового возраста в период с 1975 по 2016 год возросла с 4% от мировой популяции до 18% (около 340 миллионов). Также за этот период отметился десятикратный рост количества детей с ожирением в возрасте от 5 до 19 лет. В 2016 г. 41 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточную массу тела или ожирение. Примечательно, что подобная ситуация отмечается не только среди жителей экономически развитых, но и развивающихся государств. В частности, с 2000 года количество детей младше 5 лет с ожирением увеличилось примерно на 50%. Считается, что к 2022 г. в возрастной группе от 5 до 19 лет, будет больше страдающих ожирением, чем пониженной массой тела [145].

Кроме этого, эксперты ВОЗ выделяют такое понятие как «двойное бремя» – это существование голода и ожирения в одной стране. В данной ситуации избыточный вес и ожирение существуют параллельно с недостаточным питанием и голодом среди жителей одной страны. Эта проблема, как правило, наблюдается в бедных странах и странах с быстро развивающейся экономикой. Это накладывает дополнительную нагрузку на экономику и систему здравоохранения таких стран [145].



## 1.8 Этиология метаболического синдрома

Этиология МС неоднородна, на развитие влияют различные взаимосвязанные между собой факторы. В связи с этим правильнее говорить не о конкретной этиологии, а об этиологических факторах. И первым таким фактором является генетическая предрасположенность, которая реализуется за счет изменчивости различных генов. Инсулинорезистентность является генетически обусловленной. По данным исследований описано более 50 мутаций гена к инсулиновым рецепторам, который располагается на 9-й хромосоме [39]. Что может быть одной из причин более частого распространения ожирения в отдельных семьях. Наследственный характер ожирения был продемонстрирован в исследованиях. Вероятность развития ожирения у потомства при нормальной массе тела обоих родителей равно 10%, при наличии тучности у одного из родителей равно 50%, а наличии ожирения у обоих родителей – может достигать 80% [38]. ОВ-гена отвечает за синтез лептина, локализуящегося в адипоцитах белой жировой ткани. Его мутации могут играть роль в этиологии метаболического синдрома. Лептин осуществляет регуляцию пищевого поведения за счет воздействия на центр насыщения в вентромедиальном ядре гипоталамуса посредством лептиновых рецепторов (H4ob-Rb) и непрямого влияния на центр голода за счет уменьшения выработки нейропептида Y в латеральной гипоталамической зоне, а также паравентрикулярных и дорсомедиальных ядрах гипоталамуса. При мутациях в соответствующих генах снижается синтез лептина адипоцитами или возникают дефекты рецепторов лептина, что затрудняет его проникновение через гематоэнцефалический барьер и реализацию его эффектов на организм [4, 17, 18, 21].

Дефицит питания, который был извечным спутником человечества, особенно бедных слоев населения, в настоящее время сменяется избыточным потреблением калорий. Употребление обильной жирной и рафинированной пищи с низким содержанием пищевых волокон, дефицит полиненасыщенных

жирных кислот в рационе, неадекватный баланс по содержанию питательных веществ, микроэлементов и витаминов, также являются одним из этиологических факторов, способствующих развитию МС. Регулярное переизбыток калорий приводит к избытку калорий и является причиной повышенных уровней инсулина и лептина в крови. Это сопровождается развитием относительным снижением чувствительности центра насыщения к нормальному уровню указанных ферментов, что требует увеличения их концентрации в крови для поддержания адекватной стимуляции.

Пищевое поведение имеет важное значение и может оказывать влияние на формирование метаболического синдрома и в этом плане играет роль модифицируемого фактора. Само понятие пищевого поведения является совокупностью следующих характеристик: индивидуальные пищевые предпочтения, особенности режима и стиля питания. В общем смысле пищевое поведение представляет собой восприятие пищи.

Существует четырехкомпонентная модель мотивации расстройства питания, созданная по аналогии с химической зависимостью, которая наблюдается, например, при алкогольной аддикции. Данная модель включает в себя необходимость принятия отрицательных эмоций, получение удовольствия, потребность в социализации и соответствии ожиданиям общества.

Традиционно при анализе пищевого поведения выделяют 5 видов аддиктивных мотиваций: атарактическая, гедонистическая, субмиссивная, псевдокультурная псевдокоммуникативная. Атарактическая характеризуется необходимостью уменьшить чувство тревоги и внутреннего напряжения за счет приема пищи. Гедонистическая мотивация побуждает человека воспринимать пищу как источник получения удовольствия. При наличии субмиссивной аддиктивной мотивации наблюдается зависимость от мнения окружающих, отмечается неспособность отказаться от пищи, предлагаемой другими людьми. Псевдокультурная реализуется демонстрацией в социуме

изысканного вкуса или материального достатка. Индивиды с псевдокоммуникативной мотивацией замещают общение повышенным потреблением пищи. Нарушение мотивации к употреблению пищи может приводить к патологическому изменению адаптационных процессов, выступая в роли причиной формирования психологической зависимости.

Следует отметить, что в последние годы одним из важных факторов формирования МС считается нарушение пищевого поведения индивида [15, 24, 28]. Выделяют три типа нарушений пищевого поведения: экстернальное, эмоциогенное, ограничительное.

Экстернальное пищевое поведение наблюдается при чрезмерном отклике на внешние стимулы, в первую очередь, вид и доступность пищи. В той или иной степени, участвуют не только зрительные раздражители, но и обонятельные, вкусовые, слуховые и осязательные. У большинства пациентов с алиментарным ожирением в той или иной степени можно определить экстернальный тип пищевого поведения. Замедленное, неполноценное чувство насыщения, наряду с повышенным аппетитом, может лежать в основе повышенной реакции на внешние раздражители к приему пищи. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением чувство насыщения возникает позже в сравнении со здоровыми людьми и ощущается в виде механического переполнения желудка.

Эмоциогенный тип пищевого поведения проявляется усилением аппетита и гиперфагической реакцией при волнении, стрессовых ситуациях, после эпизодов психоэмоционального напряжения. При стрессе 80% людей меняют свои пищевые привычки, в связи с различиями в длительности и силе воздействия стрессорных факторов.

При эмоциогенном типе к приему пищи побуждает эмоциональный дискомфорт, а не чувство голода. К основным эмоциональным состояниям, способствующим перееданию, обычно относят страх, тревогу, печаль, скуку, одиночество. Продукты питания в данном случае оказывают влияние не

только на чувство насыщения, но и положительное влияние на эмоциональное состояние – успокоение, удовольствие, релаксацию, повышение настроения. Некоторые исследования показывают, что предпочтение отдается в этом состоянии продуктам с высоким содержанием жиров и легкоусвояемых углеводов.

У 60% людей, предрасположенных к ожирению, наблюдается гиперфагическая реакция. На фоне продолжительного действия фактора, вызвавшего стресс, может наблюдаться избыточное потребление пищи в течение длительного периода. В дальнейшем это может вести к нарастанию массы тела.

Ограничительное пищевое поведение складывается из чрезмерных пищевых самоограничений и следования слишком строгим диетам, которые не могут применяться в течение длительного времени, что приводит к смене на период чрезмерного переедания. Такие смены периодов самоограничения и голодания с периодами переедания и набора веса в итоге создают условия для нахождения человека в состоянии постоянного стресса.

Эмоциональная нестабильность, наблюдающаяся в период применения резких самоограничений в приеме пищи, соблюдения строгих диет, носит название "диетической депрессии". Для данного состояния характерно наличие различных отрицательных эмоций в периоды соблюдения строгих диет – усталость, утомляемость, повышенная раздражительность, агрессивность, чувство внутреннего напряжения, тревожность, сниженное настроение, что обычно и является причиной отказа от дальнейшего следования диетическим рекомендациям. Симптомы "диетической депрессии" различной степени выраженности при соблюдении изолированной диеты испытывают практически 100% тучных людей с эмоциогенным пищевым поведением.

Еще одним фактором внешней среды, предрасполагающим к развитию ожирения и МС, является гиподинамия. В различных исследованиях

обнаружено, что процесс замедления липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой тканях, уменьшение активности глюкозы в мышцах отмечается при снижении физической активности. В конечном счете это приводит к развитию инсулинорезистентности, которая принимает непосредственное участие в патогенезе ожирения и метаболического синдрома [34].

Согласно результатам нескольких исследований, у курильщиков отмечаются нарушения углеводного обмена за счет развития инсулинорезистентности [80, 82, 85, 96]. Также в ряде публикация показано, что никотин приводит к дисфункции эпителия и вызывает прогрессирование инсулинорезистентности [45, 52, 84, 85]. Существует прямая зависимость между интенсивностью курения и выраженностью ИР и проявлений МС. Кроме того, отмечается обратная зависимость между интенсивностью курения и уровнем ЛПВП и основных апопротеинов [96].

В последние десятилетия большое значение уделяют роли микробиоты для здоровья человека. В настоящее время установлена роль микроорганизмов в патогенезе развития целого ряда болезней, гастроэнтерологических, ревматологических, сердечно-сосудистых, кожных и аутоиммунных [86]. Антибактериальная терапия является одним из важных факторов, оказывающих непосредственное негативное влияние на микрофлору [56, 106, 119, 127], приводит к развитию эндотоксемии, повышению количества воспалительных маркеров, связанных с ожирением и диабетом [31, 57, 103, 106, 119]. Изменение состава микробиоты, за счет нарушенной регуляции выработки интерлейкинов, факторов воспаления и гормонов, рассматривается как одно из ключевых звеньев в патогенезе большого количества нарушений, ассоциированных с МС [105, 140]. Представленные результаты находят подтверждение среди многих отечественных и зарубежных исследователей [36, 58 – 61, 65, 68, 72, 73, 78, 83, 103].

Доказано участие микрофлоры в липидном обмене: трансформация холестерина в кишечнике – синтез копростанола и нейтральных стерина, ингибирование синтеза холестерина в печени, участие в метаболизме стероидных молекул – желчных кислот, гормонов, углеводном метаболизме – стимуляция синтеза инсулина, влияние микробных метаболитов на чувствительность инсулиновых рецепторов [50, 73, 83, 86, 93, 129].

У пациентов с ожирением на 50% снижено количество бактерий рода *Bacteroides*, при этом отмечается двукратный рост бактерий рода *Firmicutes*. В различных работах было продемонстрировано, что у пациентов с ожирением увеличивается количество бактерий рода *Bacteroides* при уменьшении индекса массы тела. Схожие изменения отмечаются при соблюдении гипокалорийной диеты с ограничением углеводов и жиров [61, 62, 132 – 135]. У больных с дислипидемией отмечается повышенное содержание аэробных бактерий рода *Lactobacillus* и *Rhodococcus* в мукозном слое кишечника, что характерно для дисбиоза. При этом наиболее значимая связь наблюдается по отношению к концентрации общего холестерина [25].

У молодых пациентов ведущую роль в развитии артериальной гипертензии играют механизмы нарушения регуляции АД и реактивности сосудов, функция резистивных сосудов, а также почечные механизмы. У лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией в первую очередь имеет значение изменение свойств сосудистой стенки крупных артерий, снижение податливости и повышение их жесткости [10].

Самым часто встречающимся и ранним сердечно-сосудистым критерием метаболического синдрома является артериальная гипертензия [11, 12]. В некоторых случаях артериальная гипертензия может быть в роли первичного этиологического звена. Существуют публикации, демонстрирующие взаимное влияние в обоих направлениях и зарегистрировавшие развитие метаболического синдрома вследствие продолжительного течения нелеченой или неадекватно скорректированной АГ.

Артериальная гипертензия приводит к ухудшению периферического кровотока, что ведет к снижению чувствительности тканей к инсулину, что в дальнейшем приводит к относительным гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Следовательно, длительное течение нелеченой или плохо скорректированной артериальной гипертензии может выступать в роли первичного этиологического фактора [35].

У 50% лиц с ожирением наблюдается синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), что приводит к хронической гипоксии во время сна. При этом отсутствуют ночное повышение уровня выработки соматотропина, что также способствует формированию ИР. Есть публикации, обнаруживающие связь уровня глюкозы натощак с тяжестью апноэ, и зависимость между ИР и ухудшением течения СОАС [26, 27].

### **1.9 Патогенез метаболического синдрома**

МС формируется на фоне увеличения массы абдоминального жира, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, хронического системного воспаления. Помимо этого, составными компонентами синдрома являются наличие артериальной гипертензии, нарушение липидного, углеводного и пуринового обмена. Наблюдается потеря альбумина с мочой, повышение в крови уровня фибриногена, СРБ.

Абдоминальное или висцеральное ожирение развивается за счет переизбытка, повышенного потребления жиров животного происхождения, содержащих насыщенные жирные кислоты. Последние приводят к структурной перестройке фосфолипидов мембран клеток, нарушают представление генов, ответственных за проведение сигнала от молекул инсулина внутрь клетки. Это является причиной развития и дальнейшего прогрессирования ожирения [39].

При метаболическом синдроме происходит изменение внутриклеточного обмена и нарушение транспорта кислорода эритроцитами, которое осуществляется за счет изменения структуры клеточных мембран за счет воздействия на них биологически активных метаболитов иммунного воспаления и гормонов [5, 6].

Липокиновая патогенетическая теория развития метаболического синдрома в настоящее время является одной из ключевых и активно изучается [36]. Жировая ткань секретирует ряд гормонов и биологически активных гормонов жировой ткани – адипокинов, которые способствуют развитию ключевых метаболических нарушений в организме. Это рассматривается как эндокринная функция жировой ткани [4, 9]. К числу адипокинов относят большое количество веществ, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6), лептин, резистин, фактор некроза опухолей  $\beta$ , адипонектин, ангиотензиноген, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), ингибитор активатора пламиногена типа 1, тромбоцитарный фактор роста  $\beta$ , простациклин (P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>), фактор роста гепатоцитов, гаптоглобин, пантофизин и др. Наиболее изученными адипокинами в настоящее время являются интерлейкин-6, лептин и адипонектин [4, 9, 116].

Белая жировая ткань – основной источник секреции лептина, что подтверждается повышением уровня его концентрация в крови при увеличении объёма жировой ткани. Лептин является одним из главных многофункциональных иммунонейроэндокринных регуляторов. Свойство лептина способствовать развитию инсулинорезистентности реализуется за счет ингибирования инсулиновой мРНК и секреции инсулина. Также лептин защищает периферические ткани от эктопического накопления липидов [118]. За счет влияния лептина блокируются эффекты инсулина на процессы глюконеогенеза в печени, замедляется транспорт глюкозы в жировой ткани. Между выработкой инсулина и лептина существует прямая зависимость, а между выработкой лептина и инсулина – обратная. Повышение концентрации



инсулина ведет к увеличению продукции лептина, который в свою очередь, по механизму отрицательной обратной связи ингибирует дальнейшую выработку и высвобождение инсулина. Лептин осуществляет передачу информации о массе тела и уровне жирового обмена за счет воздействия на гипоталамус (нейропептид Y).

Лептин взаимодействует с рецепторами гипоталамуса, ответственными за регуляцию аппетита, и активирует их. Но на фоне ожирения нередко наблюдается центральная селективная резистентность к лептину, при этом его периферическое действие сохраняется, что может привести к повышению уровня лептина в крови [137]. Некоторые авторы рассматривают, повышенный уровень лептина обязательным состоянием у пациентов с МС [129, 137].

Лептин стимулирует симпатическую нервную систему, способствует повышению АД, развитию тахикардии, усилению термогенеза. В связи с этим повышенный уровень лептина в крови при метаболическом синдроме может наблюдаться при хронической сердечной недостаточности, гипертрофии миокарда и ангиопатии. Кроме этого, повышенный уровень лептина в крови увеличивает риск развития тромбоза вследствие воздействия на рецепторы тромбоцитов. Уровень лептина у пациентов с МС связан с развитием и прогрессированием различных сердечно-сосудистых заболеваний.

Белая жировая ткань, помимо лептина, продуцирует еще адипонектин. Также функцию продукции адипонектина берет на себя плацента в период беременности [129]. Секреция адипонектина стимулируется инсулином. Отмечается обратная зависимость между уровнем адипонектина в крови и ИМТ: концентрация адипонектина снижается по мере увеличения ИМТ [152].

Адипонектин считается основным протективным фактором развития метаболического синдрома [113]. Предполагается, что адипонектин замедляет процесс развития атеросклероза, гипергликемии, инсулинорезистентности, влияет на гомеостаз глюкозы за счет повышения чувствительности клеток к инсулину. На уровень адипонектина негативное влияние оказывают: фактор

некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ-6, глюкокортикоиды, катехоламины. Уровень данных веществ бывает повышенным при ожирении, и они приводят к снижению продукции и выброса адипонектина [143]. Есть публикации подтверждающие, что у больных сахарными диабетом 2 типа отмечаются более низкие концентрации адипонектина в крови в сравнении с контрольной группой с идентичным ИМТ при отсутствии диабета. Поэтому адипонектин рассматривается в роли одного из наиболее достоверных биохимических предикторов СД 2 типа.

Одним из основных медиаторов воспаления является интерлейкин-6. Одним из его эффектов является стимуляция выработки белков острой фазы гепатоцитами. Также осуществляет высвобождение энергии в мышечной и жировой тканях. Отмечается прямая корреляция между концентрацией ИЛ-6 в крови с ИМТ. Уровень его бывает повышен при ожирении, инсулинорезистентности, сахарном диабете 2 типа и при сердечно-сосудистых заболеваниях. В тоже время, при снижении веса у пациентов с ожирением наблюдается снижение концентрации ИЛ-6 в крови [155]. У пациентов с морбидным ожирением отмечалось выраженное увеличение средней концентрации интерлейкина-6, что соотносилось с повышением уровня СРБ в плазме крови [91], что в свою очередь является основой взаимосвязи МС и различных форм ИБС [117].

Грелин имеет белковое строение и состоит из 28 аминокислот, вырабатывается P/D<sub>1</sub>-клетками, располагающимися в области дна желудка и  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Также вырабатывается в почках, сердце и щитовидной железе, но в меньшем объеме. Грелин играет роль в контроле потребления пищи и является антагонистом лептина.

Также грелин принимает участие в гедонистическом отношении к питанию: восприятие органами чувств информации о внешних данных пищи формирует ответ в различных отделах головного мозга, что сопровождается

повышением активности вегетативной нервной системы и усилением перистальтики кишечника. Это приводит к активации центральных механизмов в гипоталамических и дофаминергических центрах питания. Таким образом, посредством регулирования выработки грелина оказывается влияние на мотивацию к употреблению пищи.

При инсулинорезистентности, гипертензии и сахарном диабете 2 типа определяются низкие уровни грелина в плазме. Грелин оказывает влияние на аппетит, моторику и секрецию желудка. Уровень грелина в плазме крови двукратно повышается перед едой и затем уменьшается в течение часа после приема пищи. Также грелин может влиять на уровень АД.

У пациентов с метаболическим синдромом наблюдается повышенная продукция ангиотензиногена и ангиотензина II. По данным некоторых исследований отмечается, что отмечается корреляция данных адипокинов с артериальной гипертензией у пациентов с МС. У лиц с метаболическим синдромом при гиперинсулинемии наблюдаются патологические изменения трансмембранных ионообменных механизмов, что сопровождается повышением чувствительности гладкой мускулатуры сосудов к прессорному эффекту ангиотензина. В свою очередь ангиотензин II способствует повышению АД и общего периферического сопротивления сосудов, что приводит к формированию артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом [126].

### **1.10 Взаимосвязь ГЭРБ и метаболического синдрома**

Ввиду частой встречаемости, как ожирения и МС, так и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в настоящее время представляет интерес их взаимосвязь, и в первую очередь, влияние МС на развитие и прогрессирование ГЭРБ.

Ожирение – одно из неблагоприятных коморбидных состояний, которое может способствовать не только развитию рефлюксной болезни, но и возникновению осложнений, таких как эрозивный эзофагит, пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода [82], и зачастую расценивается как независимый фактор риска развития ГЭРБ, который возрастает пропорционально увеличению индекса массы тела (ИМТ). Так, наличие ожирения может способствовать повышению внутрижелудочного давления и градиента давления между желудком и пищеводом, помимо этого происходит растягивание проксимального отдела желудка [64, 138]. Однако между этими двумя патологиями существует и обратная тесная связь, которая ставит под сомнение правильность существующего подхода к проблеме.

В ряде исследований показано статистически значимая связь между увеличением ИМТ и возникновением атипичных диспептических симптомов, таких как отрыжка, вздутие живота и респираторных симптомов, таких как одышка, боли в груди. Частота симптомов значительно увеличивалась с увеличением ИМТ. Также, у пациентов с ГЭРБ, ожирение может способствовать учащению эпизодов ночного рефлюкса и ухудшению симптомов синдрома обструктивного апноэ сна. Это связано с тем, что при ожирении происходят функциональные изменения в желудочно-кишечном тракте, включая более медленный пищеводный транзит, повышение внутрибрюшного давления, наличие ГПОД, увеличение времени клиренса пищевода от кислого содержимого [147]. При этом, при уменьшении массы тела, как с помощью консервативных методов, так и хирургических, симптомы СОАС и ГЭРБ улучшаются [70].

Различия в клинических проявлениях среди пациентов с ГЭРБ при наличии или отсутствии ожирения имеют также патофизиологическую основу. Абдоминальное ожирение оказывает механическое воздействие на желудок, вызывает повышенную склонность к гастроэзофагеальному рефлюксу и симптомам диспепсии. Слизистая оболочка пищевода у пациентов

с ожирением и длительным течением ГЭРБ более чувствительна к забросу кислого содержимого желудка в пищевод. Также чаще встречается грыжа пищеводного отверстия диафрагмы у пациентов с избыточной массой тела, что само по себе является фактором риска развития и прогрессирования ГЭРБ [67].

Симптомы ГЭРБ более выражены у лиц с ожирением вследствие нескольких факторов. Наблюдается повышенный гастроэзофагеальный градиент из-за смещения нижнего сфинктера пищевода на фоне повышенного внутрибрюшного давления. Связанные с ожирением аномалии блуждающего нерва вызывают увеличение продукции желчных и панкреатических ферментов. Это, в свою очередь, делает желудочный рефлюксат высокотоксичным, увеличивая повреждение слизистой оболочки пищевода и тяжесть диспепсии [53].

Помимо более тяжелых клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в исследовании была продемонстрирована статистически значимая взаимосвязь между ожирением и тяжестью ГЭРБ по данным эндоскопического обследования [42].

Изучение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) показало, что при сочетании ГЭРБ и ожирения, протекающих на фоне патологических гомозигот CC гена eNOS, развивается эндотелиальная дисфункция и тканевая гипоксия, на фоне которых повышен риск внепищеводной кардиальной симптоматики. Эти же факторы могут способствовать формированию атипичных форм заболевания с малой эффективностью терапии, его прогрессированию и возникновению осложнений [22].

Согласно результатам различных эпидемиологических исследований доказана корреляция между повышением ИМТ и более высоким риском формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что подтверждает связь ожирения и ГЭРБ [130].

Предполагается, что пациенты с ожирением предрасположены к формированию диафрагмальных грыж и механическому повреждению гастроэзофагеального соединения, которое возникает на фоне увеличения интрагастрального давления и повышенного градиента давления между желудком и пищеводом, а также из-за растяжения проксимального отдела желудка. При наличии у пациента ожирения частота постпрандиальных ПРНПС повышается даже при отсутствии диафрагмальных грыж, неэрозивной ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита. Это подтверждает данные о том, что ожирение следует считать важным фактором риска развития ГЭРБ и пищевода Барретта, который относится к предраковым изменениям слизистой оболочки пищевода [23].

В настоящее время известно, что висцеральная жировая ткань ответственна за формирование резистентности к инсулину, что является одним из ключевых звеньев в патогенезе метаболического синдрома. Висцеральная жировая ткань является источником свободных жирных кислот и активирует процессы липолиза [63]. У больных с ожирением в висцеральной жировой ткани протекает хронический воспалительный процесс, который характеризуется снижением уровня протективных цитокинов и повышением провоспалительных, что в свою очередь играет значимую роль в формировании ГЭРБ. При заболеваниях пищевода, эрозивном эзофагите и пищеводе Барретта, также наблюдается повышение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Существует предположение о том, что активация липолиза и выброс свободных жирных кислот снижают тонус НПС и замедляют скорость клиренса рефлюксных масс из пищевода [69].

По современным представлениям в патогенезе развития ГЭРБ играют роль различные адипокины, ключевыми из которых являются грелин и лептин. В связи с чем их механизм действия и эффекты активно изучаются в настоящее время. Грелин активирует нейропептид Y (NPY) и AgRP-пептид (agouti-related

peptide, агутин-подобный пептид), влияет на нейроны ядер гипоталамуса и приводит к увеличению поступления пищи [139].

Лептин, как уже было сказано ранее, секретируется адипоцитами, участвует в контроле поступления пищи, выполняет некоторые эндокринные функции, участвует в регуляции гомеостаза. Благодаря лептину в ЦНС поступает информация о степени насыщения, что ведет к активации катаболизма и снижению потребления пищи. Уровень лептина в крови соответствует общему объему жировой ткани в организме. Если лептин вводится извне, то отмечается снижение потребления пищи и уменьшение массы тела [121].

Описанный механизм действия лептина на ЦНС привел исследователей к мысли о том, что низкий уровень лептина в крови может являться причиной, приводящей к развитию ожирения. Однако в настоящее время описаны формы ожирения, не сопровождающиеся снижением уровня циркулирующего в крови лептина. Стоит отметить также ряд сходств между лептином и инсулином: при ожирении их концентрация в крови увеличивается, основное количество рецепторов к ним локализуется в гипоталамусе, в связи с чем оба гормона могут проходить через гематоэнцефалический барьер. В эксперименте при введении в головной мозг как инсулина, так и лептина приводит к снижению массы тела за счет уменьшения поступления пищи в организм, усиление катаболизма и расхода энергии [121].

Обнаруживаются также некоторые различия в характеристиках лептина и инсулина. Период полужизни инсулина в плазме крови короче и составляет 3 мин, что обеспечивает быстрое и постоянное поступление в головной мозг информации об объеме жировой ткани в теле. У лептина более длительный период полужизни, составляющий 45 мин. Благодаря этому свойству лептина в головной мозг более стабильная информация о процессах метаболизма. Эти характерные особенности позволили ученым сопоставить снижение массы

тела с увеличением концентрации инсулина и лептина и усилением их активности в головном мозге.

В одном из исследований, выявлены высокие уровни лептина крови у пациентов с тяжелой симптоматикой ГЭРБ, а также отмечалась положительная корреляция с рядом объективных показателей: массой тела, ИМТ, объемом висцеральной жировой ткани, объемом подкожной жировой клетчатки в области передней брюшной стенки и окружностью талии [42].

Адипонектин является одним из протективных адипоцитокинов. Источником его образования служит висцеральная жировая ткань. Снижение уровня адипонектина может наблюдаться при некоторых состояниях, которые являются компонентами МС, например, при нарушении толерантности к глюкозе, СД 2-го типа и артериальной гипертензии.

Резистин – адипонектин, открытый в 2001 и секретируемый адипоцитами. При ожирении и инсулинорезистентности уровень резистина повышается. Экспериментальные данные свидетельствуют о возникновении нарушений толерантности к глюкозе при введении резистина в организм.

Есть данные, свидетельствующие о связи ожирения с высоким уровнем ИЛ-6. Жировая ткань является основным источником синтеза ИЛ-6. Одним из эффектов ИЛ-6 является повышение образования триглицеридов в печени. Существует точка зрения, при которой считается, что содержание интерлейкина-6 в преадипоцитах выше, чем в адипоцитах. Также стоит отметить, что глюкокортикостероиды подавляют, а  $\beta$ -адреномиметики стимулируют синтезирование ИЛ-6, что может представлять практический интерес.

Ренин-ангиотензиновая система осуществляет регуляцию кровотока и АД. В настоящее время известно, что адипоциты могут синтезировать и секретировать ангиотензиноген, который при помощи ангиотензин превращающего фермента конвертируется в ангиотензин-II, являющийся



сильным вазоконстриктором. Есть предположение, что ангиотезин II контролирует рост жировой ткани путем стимулирования дифференцировки преадипоцита в адипоцит. Есть данные, свидетельствующие о том, что ангиотензин II увеличивает выработку лептина в адипоцитах и приводит к повышению уровня триглицеридов в крови.

В настоящее время взаимосвязь между ГЭРБ и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) не ставится под сомнение. Исследования демонстрируют увеличение частоты типичных симптомов ГЭРБ у пациентов с НАЖБП вне зависимости от ИМТ. Существует мнение, что у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени могут наблюдаться более высокие уровни некоторых цитокинов в сыворотке крови при более широком их представительстве в слизистой оболочке пищевода у пациентов с ГЭРБ [64].

По результатам ряда исследований избыточная масса тела, ожирение и, следовательно, метаболический синдром способствуют увеличению количества патологических гастроэзофагеальных рефлюксов. У пациентов с ожирением и отсутствием симптомов ГЭРБ может регистрироваться повышенное количество кислых рефлюксов. А в группах пациентов с ожирением, вне зависимости от наличия изжоги, не было зарегистрировано значимой разницы в количестве кислых рефлюксов [111].

В настоящее время отмечается четкая тенденция к увеличению количества пациентов, как с МС, так и с ГЭРБ. По мере накопления наблюдений о взаимосвязи данных двух патологических состояний, прослеживается влияние метаболического синдрома на формирование и прогрессирование гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что обуславливает вектор дальнейшего изучения данных патологических состояний.

## Глава 2 Материалы и методы

### 2.1 Общая характеристика пациентов

Обследование пациентов проводилось на клинической базе кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – СПб ГБУЗ "Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы". Работа выполнялась в период с 2019 по 2020 год.

Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования и до начала исследования подписывали информированное согласие на медицинское вмешательство, утвержденное Этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом университете, протокол №4/6 от 19 апреля 2019 года. Информированное согласие включало в себя добровольное согласие на использование в научных целях личных и клинических данных, которые планируется получить в ходе исследования и содержащиеся в медицинской документации, с условием полного соблюдения правил конфиденциальности. Протокол исследования включал в себя описание цели, задач, условий проведения исследования, критерии включения в исследование и соответствовал Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки, Финляндия, 1964 г., исправленная и дополненная версия – Форталеза, Бразилия, 2013 г.).

Диагноз «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» и «метаболический синдром» устанавливался на основании анамнестических данных, клинических данных, результатов лабораторной и инструментальной диагностики.

Было обследовано 200 пациентов, из которых у 130 отмечалось сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и метаболического синдрома, 70

больных с ГЭРБ без МС. Возраст обследованных пациентов был от 21 года до 75 лет. Средний возраст больных составил  $51,92 \pm 13,95$  года. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью по полу и возрасту, n (%).

Возраст, лет	Пациенты с ГЭРБ		Всего
	мужчины	женщины	
21-44	38 (19,0)	28 (14,0)	66 (33,0)
45-59	38 (19,0)	30 (15,0)	68 (34,0)
60-75	16 (8,0)	50 (25,0)	66 (33,0)
Итого	92 (46,0)	108 (54,0)	200 (100,0)

Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,17 (92 и 108 человека соответственно), преобладали мужчины в возрасте до 60 лет и женщины в возрасте от 60 до 75 лет.

Пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью были разделены на две группы: основная группа пациентов – с метаболическим синдромом (с наличием основного критерия в виде абдоминального ожирения и двумя дополнительными критериями) и группа сравнения – без сопутствующего метаболического синдрома. Распределение пациентов с ГЭРБ с учетом наличия МС по полу и возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение больных в зависимости от наличия метаболического синдрома по полу и возрасту, n (%).

Группа пациентов с ГЭРБ	Пол	Возраст, лет			
		21-44	45-60	60-75	Итого
С метаболическим синдромом	мужчины	18 (9,0)	26 (13,0)	10 (5,0)	54 (27,0)

	женщины	14 (7,0)	20 (10,0)	42 (21,0)	76 (38,0)
Без метаболического синдрома	мужчины	20 (10,0)	12 (6,0)	6 (3,0)	38 (19,0)
	женщины	14 (7,0)	10 (5,0)	8 (4,0)	32 (16,0)

По данным таблицы видно, что МС чаще всего наблюдался у мужчин в возрасте от 45 до 60 лет и женщин – от 60 до 75 лет.

В группу обследованных были включены пациенты с отягощенным наследственным анамнезом: у 84 пациентов (42,0% обследованных) наследственность была отягощенной по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, у 96 больных (48,0%) наследственность отягощена по ожирению. У 28 обследованных наследственность отягощена одновременно по ГЭРБ и метаболическому синдрому.

## 2.2 Критерии отбора пациентов

Критерии включения в исследование:

- Возраст от 18 до 75 лет.
- Наличие подписанного информированного согласия на участие в данном исследовании.
- Наличие метаболического синдрома (основного критерия и двух дополнительных) в соответствии с критериями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009) и Международной диабетической федерации (IDF, 2009):

Основной критерий:

- центральное ожирение (определяется как окружность талии  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин) или ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Дополнительные:

- повышенный уровень триглицеридов ( $>1,7$  ммоль/л) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии;
- повышенный холестерин липопротеинов низкой плотности ( $>3,0$  ммоль/л)
- сниженный холестерин липопротеинов высокой плотности ( $<1,0$  ммоль/л у мужчин и  $<1,2$  ммоль/л у женщин) или медикаментозная терапия дислипидемии;
- повышенный уровень артериального давления (АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст.) или прием антигипертензивной терапии пациентом с артериальной гипертензией в анамнезе;
- повышенный уровень глюкозы в плазме натощак ( $>6,1$  ммоль/л)
- нарушение толерантности к глюкозе – через 2 часа после теста глюкозотолерантного теста глюкоза  $\geq 7,8$  и  $<11,1$  ммоль/л.
- Наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Критерии исключения:

- Наличие заболеваний эндокринной системы, которые приводят к развитию инсулинорезистентности (синдром Иценко–Кушинга, тиреотоксикоз, гипотиреоз, акромегалия, феохромоцитома, первичный альдостеронизм, синдром поликистоза яичников);
- Наличие состояний, приводящих к развитию симптоматической артериальной гипертензии (кардиоваскулярные патологии, заболевания почек, поражение ЦНС и т. д.);
- Наличие злокачественных новообразований любой этиологии.
- Осложненные формы ГЭРБ (кровотечение, стенозы и стриктуры пищевода, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода).
- Сопутствующая терапия препаратами, снижающими тонус нижнепищеводного сфинктера: нитраты,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы,

блокаторы медленных кальциевых каналов, теофиллин, транквилизаторы, барбитураты, холинолитики.

### **2.3 Клиническое обследование**

Клиническое обследование пациентов включало в себя уточнение характера жалоб, сбор анамнеза заболевания и жизни. При сборе жалоб и анамнеза заболевания и жизни обращалось внимание на специфические особенности возникновения заболевания, наличия провоцирующих факторов. Предусматривалась оценка критериев включения в исследование, оценка симптомов ГЭРБ, анамнеза, предшествующего лечения, данных объективного обследования и результатов инструментальных исследований. Проводился анализ характера питания, пищевых предпочтений, наличия сопутствующих заболеваний и особенностей образа жизни.

### **2.4 Физикальное обследование**

#### **Калиперометрия**

Измерение толщины кожно-жировых складок проводились с помощью калиперометра Slim Guide Skinfold Fat Caliper (Creative Health Products, США) в соответствии с инструкцией к медицинскому прибору и рекомендациям [16]. Все измерения проводились на правой стороне тела. Для оценки использовано измерение следующих складок:

- задняя поверхность плеча
- передняя поверхность плеча
- под лопаткой
- верхнеподвздошная
- в области груди

- в подмышечной области
- на животе во зле пупка
- на середине бедра сзади

Оценка процента жира массы тела проводилось по трем складкам: на животе возле пупка, на груди и на середине бедра сзади (у мужчин); на задней поверхности плеча, верхнеподвздошная и на середине бедра сзади (у женщин). (формула Jackson, Pollock, 1978; Jackson et al., 1980).

*Для здоровых женщин от 18 до 55 лет (Jackson et al. 1980):*

$$\%ЖМТ = 495 / [1,099421 - 0,0009929 \times S_3 + 0.0000023 \times S_3^2 - 0.0001392 \times \text{Возраст (лет)}] - 450;$$

*Для здоровых мужчин от 18 до 61 года (Jackson, Pollock, 1978):*

$$\%ЖМТ = 495 / [1,109380 - 0,0008267 \times S_3 + 0,0000016 \times S_3^2 - 0,0002574 \times \text{Возраст (лет)}] - 450;$$

где  $S_3$  – сумма трех указанных выше складок (мм) для мужчин и женщин соответственно.

Оценка процента жира массы тела по четырем складкам (на передней и задней поверхности плеча, под лопаткой, верхнеподвздошная) проводилась по формуле Durnin, Womersley, 1974.

*Для женщин и мужчин от 61 до 72 лет (Durnin, Womersley, 1974).*

$$\%ЖМТ = 495 / [1,1509 - 0,0715 \times \log S_4] - 450;$$

где  $S_4$  – сумма четырех указанных выше складок (мм).

## 2.5 Лабораторное обследование

Лабораторное исследование было выполнено в центральной лаборатории СПб ГБУЗ "Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы". Лабораторные исследования выполнялись по общепринятым методикам [2].

Общий анализ крови включал определение уровня гемоглобина, содержания эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, цветового показателя, лейкоцитарной формулы и проводился по унифицированному методу с использованием счётной камеры Горяева. Скорость оседания эритроцитов определялась с помощью стандартного микрометра Панченкова.

Липидный спектр сыворотки крови изучался методом дисэлектрофореза в полиакриламидном геле и включал в себя следующие показатели: общий холестерин, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды.

Концентрация электролитов (калий, натрий, кальций) в плазме крови оценивалось с помощью фотометрии пламени. Уровень глюкозы в сыворотке крови изучался при помощи глюкозооксидазного окисления фенолфталеина. Общий билирубин и его фракции изучались по методу Илька с применением уксусного ангидрида. Креатинин сыворотки определялся по методу Полпера по цветной реакции Яффе. Уровень общего белка оценивался унифицированным методом по биуретовой реакции, белковые фракции – методом электрофоретического фракционирования на плёнках из ацетата целлюлозы. Амилазы измерялась амилокластическим методом со стойким крахмальным субстратом. Уровень щелочной фосфатазы сыворотки определялся методом гидролиза Л-нитрофенилфосфата.



## **2.6 Инструментальное обследование**

Эндоскопическое исследование (ЭГДС) проводилось по стандартной методике с использованием эндоскопов фирмы Olympus (Olympus Medical Systems Corp., Япония). Выделяли эндоскопически негативную форму ГЭРБ и рефлюкс-эзофагит, оценку степени выраженности которого проводили в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией [17].

Суточный рН-мониторинг проводилось с помощью комбинированного внутрипросветного многоканального импедансоацидомонитора «Гастроскан-ИАМ» «Гастроскан-24» (ГНПП «Исток-система», Россия). Определяли кислотопродукцию желудка (% времени с  $\text{pH} > 4$  в теле желудка) и выраженность кислотного ( $\text{pH} < 4$ ) гастроэзофагеального рефлюкса. В качестве критериев патологического кислого ГЭР использован индекс DeMeester (в норме менее 14,72) и процент времени с рН в пищеводе ниже 4 (в норме менее 4,2%). При значениях рН от 4 до 7 выявлялись слабокислые рефлюксы, а при  $\text{pH} > 7$  – слабощелочные.

## **2.7 Методы оценки психологического статуса, пищевого поведения и качества жизни**

### **Тест отношения к приему пищи Eating Attitudes Test (EAT-26)**

Оценка пищевого поведения пациентов проводилась с помощью опросника пищевого поведения (Eating Attitudes Test, EAT-26, Институт психиатрии Кларка университета Торонто).

Тест заполнялся самими пациентами, перед началом теста больные были ознакомлены с принципами работы со шкалой. Ответы за каждый пункт оцениваются от нуля до трех: 3 – за ответы дальше всего в "симптоматическом" направлении; 2 - для непосредственно смежного ответа;

1 - для следующего смежного ответа; 0 - за три ответа дальше всего в "бессимптомном" направлении.

Вопросы теста с 1 по 25 оценивались следующим образом:

Ответ на вопрос	Количество баллов
Всегда	3
Как правило	2
Довольно часто	1
Иногда	0
Редко	0
Никогда	0

Вопрос 26 оценивался следующим образом:

Ответ на вопрос	Количество баллов
Никогда	0
Редко	0
Иногда	0
Довольно часто	1
Как правило	2
Всегда	3

Критерии опросника, в том числе по шкалам представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Шкалы и критерии опросника ЕАТ-26

Шкалы и ключи	Критерий, баллы
Шкала диеты: 1, 6, 7, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 22, 23, 24, 25	10
Шкала булимии и пищевой озабоченности: 3, 4, 9, 18, 21, 26	5
Шкала орального контроля (контроля приема пищи): 2, 5, 8, 13	5
Общее число ЕАТ	20

Баллы по всем пунктам суммировались и высчитывался общий балл. Если общий счет более 20 (соответственно по шкалам 5 и 110), то наиболее вероятно наличие пищевых нарушений.

### **Голландский опросник пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ).**

Также оценка пищевого поведения пациентов проводилась с помощью Голландского опросника пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ, 1986). Тест содержит 33 вопроса, каждый из которых имеет 5 вариантов ответа: «никогда», «редко», «иногда», «часто», «очень часто», которые оцениваются по шкале от 1 до 5, за исключением 3-го вопроса, имеющего обратные значения. Для подсчета баллов по каждой шкале необходимо просуммировать значения ответов по каждому пункту и разделить получившуюся сумму на количество вопросов по данной шкале.

Ответы на 1-10 вопросы определяют ограничительное пищевое поведение. Средний результат составляет 2,4. При более низких значениях испытуемый склонен плохо контролировать количество и характер потребляемой пищи. При повышении – пациент склонен к анорексии.

Вопросы 11-23 определяют эмоциогенную линию поведения, при котором желание принять пищу возникает в ответ на негативные эмоциональные состояния. Средний результат – 1,8. При повышении среднего значения – человек склонен к повышению аппетита во время стресса.

Вопросы 24-33 составляют шкалу экстернального пищевого поведения. Средний балл составляет – 2,4, 1,8 и 2,7 соответственно. Если результат выше среднего уровня, то пациент предрасположен к внешним стимулам при приеме пищи, т.е. желание поесть стимулирует не реальное чувство голода, а внешний вид еды, ее запах, либо вид других людей, принимающих пищу.

## **Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)**

Психологическое обследование пациентов проводилось с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS, Zigmond A.S., Snaith R.P.). Шкала заполнялась обследуемыми пациентами самостоятельно, отмечался ответ, который соответствовал состоянию испытуемого в течение последних 7 дней. Шкала состоит из двух частей – шкала для оценки уровня тревоги и шкала для оценки уровня депрессии, каждая из которых содержит по 7 вопросов, с 4-мя вариантами ответов.

После заполнения всей шкалы баллы каждой из двух частей суммируются и интерпретируются следующим образом:

0-7 баллов – отсутствие достоверно выраженных симптомов;

8-10 баллов – субклинически выраженная тревога или депрессия;

11 баллов и более – клинически выраженная тревога или депрессия.

## **Шкала оценки выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS)**

Опросник состоит из 15 пунктов, из которых формируются 5 шкал:

1. Абдоминальная боль (1, 4 вопросы).
2. Рефлюкс-синдром (2, 3, 5 вопросы).
3. Диарейный синдром (11, 12, 14 вопросы).
4. Диспептический синдром (6, 7, 8, 9 вопросы).
5. Синдром запоров (10, 13, 15 вопросы).
6. Шкала суммарного измерения (1 – 15 вопросы).

Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому уровню качества жизни.

### **Опросник для оценки качества жизни SF-36**

Определение уровня КЖ проводилось с помощью опросника SF-36. Опросник SF-36 включает 36 вопросов, которые представляют 8 шкал:

- Физическое функционирование (PF – Physical Functioning)
- Роль физическое функционирование (RP – Role-Physical Functioning)
- Шкала боли (BP – Bodily pain)
- Шкала общего состояния здоровья (GH – General Health)
- Шкала жизнеспособности (VT – Vitality)
- Социальное функционирование (SF – Social Functioning)
- Роль эмоциональное функционирование (RE – Role-Emotional Functioning)
- Шкала психического здоровья (MH – Mental Health)

Все шкалы опросника объединены в два суммарных измерения – физический компонент здоровья (1 – 4 шкалы) и психический (5 – 8 шкалы) [19, 20].

Результаты по всем шкалам опросника оценивались в баллах и пересчитывались в соответствии с существующей процедурой обработки баллов, представленной в таблице 4. Каждая шкала выражалась значением в диапазоне от 0 до 100 баллов.

Таблица 4 – Методика вычисления основных показателей по опроснику

SF-36

Шкала	Сумма окончательных значений пунктов	Наименьшая и наибольшая возможные предварительные оценки	Возможный размах колебаний предварительных оценок
Физическое функционирование (PF)	$3a+3b+3c+3d+3e+3f+3g+3h+3i+3j$	10, 30	20
Ролевое физическое функционирование (RP)	$4a+4c+4c+4d$	4, 20	16
Боль (BP)	$7+8$	2, 12	10
Общее здоровье (GH)	$1+11a+11b+11c+11d$	5, 25	20
Жизнеспособность (VT)	$9a+9e+9g+9i$	4, 20	16
Социальное функционирование (SF)	$6+10$	2, 10	8
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	$5a+5b+5c$	3, 15	12
Психологическое здоровье (MH)	$9b+9c+9d+9f+9h$	5, 25	20

В пунктах 6, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11 – производится обратный счет значений.

Формула для преобразования результатов предварительных оценок в показатели шкалы 0-100 баллов (Y):

$$Y = X \cdot 100,$$

где X - предварительная оценка – возможная наименьшая  
предварительная оценка

возможный размах предварительной оценки

Нормальные показатели качества жизни представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Нормальные показатели качества жизни по шкале SF-36,  
баллы

Показатель	Норма
Физическое функционирование (PF)	83,4±7,4
Рольное физическое функционирование (RP)	62,5±15,7
Боль (BP)	71,8±10,5
Общее здоровье (GH)	67,2±9,9
Жизнеспособность (VT)	57,5±9,8
Социальное функционирование (SF)	64,9±9,5
Рольное эмоциональное функционирование (RE)	58,8±15,8
Психологическое здоровье (MH)	64,5±9,1

## 2.8 Статистическая обработка данных

Полученные данные подвергались математической обработке на персональном компьютере с помощью программы SPSS Statistics 17.0.1 для Windows OS.

Критерий статистической значимости (p) установлен на уровне вероятности ошибки 0,05.

Номинальные показатели представлены в виде абсолютных и относительных величин в формате «n (%)», количественные показатели – в виде медианы и квартильного размаха в формате «Me (Q1,Q3)».

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью непараметрических методов исследования с использованием расчета рангового коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ).

Достоверность различий показаний между группами оценивали с помощью непараметрического критерия U Вилкоксона-Мана-Уитни.



### Глава 3 Особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне метаболического синдрома

#### 3.1 Данные наследственного анамнеза пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.

Таблица 6 – Особенности анамнеза больных с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома

Показатель	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	Уровень p
ГЭРБ у отца	32 (24,6%)	16 (22,9%)	0,879
ГЭРБ у матери	20 (15,4%)	10 (14,3%)	0,952
ГЭРБ у братьев/сестер	10 (7,7%)	2 (2,9%)	0,082
Ожирение у отца	24 (18,5%)	6 (8,6%)	0,186
Ожирение у матери	26 (20,0%)	10 (14,3%)	0,478
Ожирение у братьев/сестер	8 (6,2%)	2 (2,9%)	0,471
СД у отца	12 (9,2%)	4 (5,7%)	0,536
СД у матери	18 (13,8%)	6 (8,6%)	0,439
СД у братьев/сестер	12 (9,2%)	8 (11,4%)	0,727
ССЗ у отца	74 (56,9%)	34 (48,6%)	0,424
ССЗ у матери	66 (50,8%)	30 (42,9%)	0,450
ССЗ у братьев/сестер	30 (23,1%)	24 (34,3%)	0,229

На основании данных, представленных в таблице 6, у пациентов в основной группе отмечается более частое наличие отягощенного анамнеза по ожирению, сердечно-сосудистой патологии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, однако, статистически значимые различия между сформированными группами отсутствуют.

### 3.2 Социально-экономические особенности пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.

Таблица 7 – Социально-экономические особенности пациентов с ГЭРБ  
при наличии/отсутствии метаболического синдрома

Показатель	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	Уровень p
<b>Образование</b>			
Среднее	12 (9,2%)	5 (7,1%)	0,484
Средне-специальное	40 (30,8%)	14 (20,0%)	0,122
Высшее	78 (60,0%)	50 (71,4%)	0,511
<b>Характер трудовой деятельности</b>			
Умственная	94 (72,3%)	50 (71,4%)	0,926
Физическая	36 (27,7%)	20 (28,6%)	0,878
<b>Стаж работы</b>			
До 10 лет	8 (6,2%)	14 (20,0%)	0,094
От 10 до 20 лет	42 (32,3%)	16 (22,9%)	0,078
Более 20 лет	80 (61,5%)	40 (57,1%)	0,091
Наличие стрессе на работе	82 (63,1%)	46 (65,7%)	0,081
Удовлетворенность профессиональным положением	106 (81,5%)	60 (85,7%)	0,596
<b>Доход на 1 члена семьи</b>			
Менее 15 тыс. руб.	30 (23,1%)	16 (22,9%)	0,381
От 15 до 30 тыс. руб.	76 (58,5%)	30 (42,9%)	0,086
Более 30 тыс. руб.	24 (18,5%)	24 (34,3%)	0,417
Удовлетворенность материально-бытовым положением	100 (76,9%)	56 (80,0%)	0,723
<b>Семейное положение</b>			
Женат/замужем	66 (50,8%)	53 (75,7%) *	0,037
Холост	27 (20,8%) *	3 (4,3%)	0,015
В разводе	22 (16,9%) *	2 (2,9%)	0,022

Вдова/вдовец	15 (11,5%)	12 (17,1%) *	0,042
Дети	104 (80,0%)	52 (74,3%)	0,548
Удовлетворенность семейным положением	104 (80,0%)	54 (77,1%)	0,738

\* –  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

На основании данных, представленных в таблице 7 можно сделать вывод об отсутствии достоверных различий по многим социально-экономическим показателям среди пациентов с ГЭРБ в группах «наличие МС» и «отсутствие МС». Достоверно чаще пациенты без метаболического синдрома находились в браке и овдовевшими, в сравнении с пациентами с метаболическим синдромом (уровень  $p < 0,05$ ). В то же время пациенты в группе «наличие МС» достоверно чаще находились в разводе и были холостыми (уровень  $p < 0,05$ ).

При легком стрессе для пациентов характерно повышение аппетита и, как следствие, повышение массы тела и развитие ожирения, особенно при длительном воздействии стрессорного фактора и формировании устойчивого патологического паттерна пищевого поведения. При более выраженном стрессе и клинически выраженных депрессиях, наоборот, характерно понижение аппетита и снижение массы тела [132]. Поэтому, из представленных выше результатов можно сделать вывод, что различия связаны с психоэмоциональным состоянием пациентов в представленных группах. Пациенты, находящиеся в разводе, испытывают тревогу, зачастую депрессию, которые приводят к изменению пищевого поведения в виде повышения аппетита в ответ на негативный эмоциональный фон. Пациенты, пережившие смерть супруга, испытывают более выраженный уровень стресса в сравнении с другими категориями больных. Негативный эмоциональный

фон приводит к снижению аппетита и снижению массы тела, что по всей видимости, нашло отражение в представленном распределении пациентов.

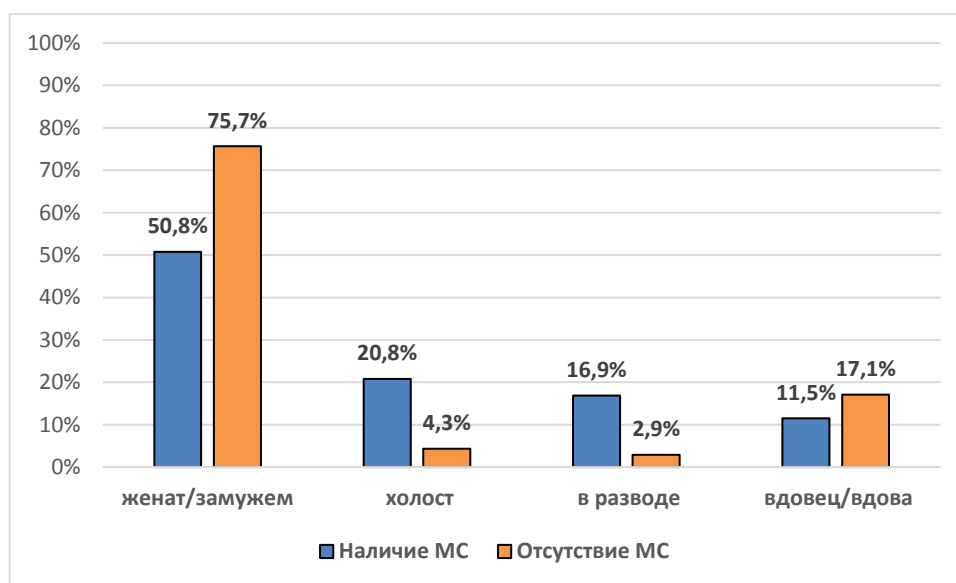


Рисунок 1 – Семейное положение пациентов с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома

### 3.3 Особенности образа жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.

Таблица 8 – Особенности образа жизни пациентов с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома

Показатель	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	Уровень p
Курение	44 (33,8%)	25 (35,7%)	0,157
Стаж курения, лет	17,0 (3,0; 31,25)	15,0 (8,5; 25,0)	0,881
Количество сигарет в день	10,0 (10,0; 15,0)	20,0 (10,0; 20,0)	0,197
Индекс курильщика	7,50 (4,25; 17,50)	9,38 (2,75; 21,25)	0,095
Алкоголь	86 (66,2%)	40 (57,1%)	0,480

Дринк/неделю	3,2 (1,2; 7,8)	2,9 (1,0; 7,6)	0,253
Пиво	29 (22,3%)	15 (21,4%)	0,811
Вино	21 (16,2%)	9 (12,9%)	0,714
Крепкий алкогольный напиток	36 (27,7%)	16 (22,9%)	0,345
Употребление крепкого чая/кофе	96 (73,8%)	56 (80,0%)	0,492
<2 чашек/день	49 (37,7%)	28 (40,0%)	0,745
>2 чашек/день	43 (33,1%)	22 (31,4%)	0,806

В таблице 8 представлены некоторые данные, характеризующие образ жизни пациентов. При тщательном рассмотрении можно сделать заключение об отсутствии достоверно значимых различий между группами «наличие метаболического синдрома» и «отсутствие метаболического синдрома».

Отмечается более частое курение среди пациентов с ГЭРБ без метаболического синдрома, а также более высокий индекс курильщика и большее количество выкуриваемых сигарет в день. В то же время, стаж курения больше в группе «наличие МС», что также связано с тем, что средний возраст в данной группе выше.

Пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и наличием метаболического синдрома чаще употребляли все представленные виды алкогольных напитков. Среднее употребление алкоголя в неделю сопоставимо в обеих группах и составляет 3,2 дринка в неделю в группе «наличие МС» и 2,9 дринка в неделю в группе «отсутствие МС».

Употребление крепкого чая и кофе чаще наблюдалось среди пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в группе «отсутствие метаболического синдрома», но, как уже упоминалось ранее, без статистически достоверной разницы между сформированными группами.

### 3.4 Особенности питания пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.

Таблица 9 – Особенности питания пациентов с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома

Показатель	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	Уровень p
Регулярный прием пищи	84 (64,6%)	53 (75,7%)	0,055
Горизонтальное положение после еды	68 (52,3%)	32 (45,7%)	0,529
Повышение аппетита при стрессе	40 (30,8%) *	13 (18,6%)	0,024
Прием пищи перед сном	72 (55,4%) *	21 (20,0%)	0,023
<b>Аппетит</b>			
Понижен	8 (6,2%)	4 (5,7%)	0,742
Норма	98 (75,4%)	58 (82,9%)	0,146
Повышен	24 (18,5%) *	8 (11,4%)	0,036
<b>Количество приемов пищи</b>			
<3	62 (47,7%)	36 (51,4%)	0,721
>3	68 (52,3%)	34 (48,6%)	0,754
<b>Преимущественный прием пищи</b>			
Утром	14 (10,8%)	10 (14,3%)	0,843
Днем	70 (53,8%)	44 (62,9%)	0,319
Вечером	46 (35,4%) *	16 (22,9%)	0,041
<b>Изменение массы тела за последние 6 мес.</b>			
Уменьшение	30 (23,1%) *	10 (14,3%)	0,042
Без изменения	56 (43,1%)	52 (74,3%)	0,956
Увеличение	44 (33,8%) **	8 (11,4%)	0,009

\* –  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

\*\* –  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

Проанализированы результаты особенностей питания пациентов в сформированных группах и представлены в таблице 9. Отмечается достоверно более частый прием пищи в вечернее время и перед отходом ко сну среди пациентов в группе «наличие МС» (уровень  $p < 0,05$ ). У пациентов основной группы также статистически чаще наблюдается повышенный аппетит, в том числе в состоянии стресса (уровень  $p < 0,05$ ).

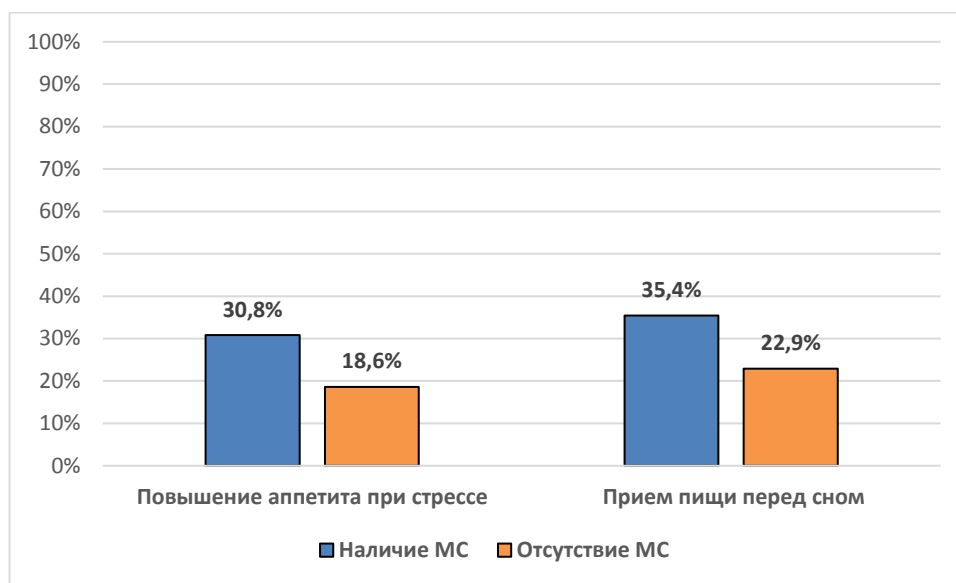


Рисунок 2 – Особенности питания пациентов с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома

Пациенты в группе «наличие МС» достоверно чаще отмечали снижение массы тела за последние 6 мес. В тоже время на высоком уровне статистической значимости показано увеличение массы тела пациентов в группе «наличие МС» за последние 6 мес (уровень  $p < 0,01$ ). Эти два, казалось бы, противоположных феномена не противоречат друг другу при детальном рассмотрении. Повышение массы тела связано с наличием ожирения – основного критерия метаболическим синдромом. В тоже время именно пациенты с ожирением в период лечения предпринимают шаги по снижению веса. Поэтому часть пациентов попала в соответствующую группу.

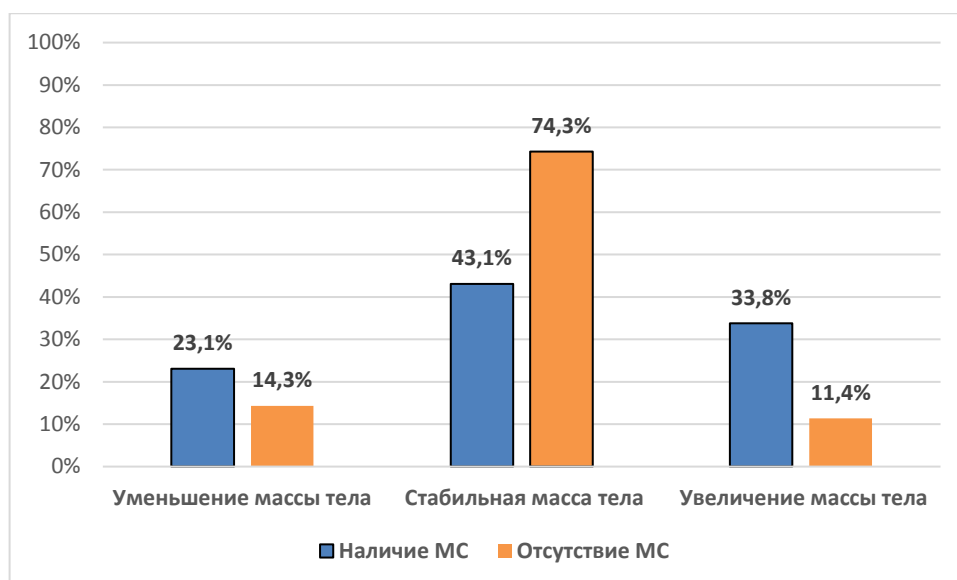


Рисунок 3 – Изменение массы тела за последние 6 мес. у пациентов с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома

### 3.5 Пищевые предпочтения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.

Таблица 10 – Пищевые предпочтения пациентов с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома

Показатель	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	Уровень р
Употребление шоколада	68 (52,3%)	38 (54,3%)	0,850
Употребление жирной пищи	66 (50,8%) *	27 (38,6%)	0,030
Употребление цитрусовых	72 (55,4%)	34 (48,6%)	0,424
Употребление перца	60 (46,2%)	32 (45,7%)	0,966
Употребление мяты	45 (34,6%)	23 (32,9%)	0,799

\* –  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы



В таблице 10 представлены продукты питания, способствующие релаксации нижнего пищеводного сфинктера и характеризующие некоторые пищевые предпочтения пациентов. Отмечается более частое употребление жирной пищи и шоколада среди пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома, при чем употребление жирной пищи в группе «наличие МС» статистически выше в сравнении с пациентами в группе «отсутствие МС».

Употребление перца, мяты и цитрусовых чаще отмечают пациенты в группе «отсутствие метаболического синдрома», но различие статистически не достоверно.

### **3.6 Особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне метаболического синдрома.**

Таблица 11 – Клиническая симптоматика у больных с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома

Показатель	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	Уровень p
<b>Пищеводные</b>			
Изжога	107 (82,3%) *	41 (58,6%)	0,041
Отрыжка воздухом	72 (55,4%)	36 (51,4%)	0,232
Отрыжка кислым	42 (32,3%)	21 (30,0%)	0,493
Регургитация	25 (19,2%) *	8 (11,4%)	0,036
Одинофагия	20 (15,4%)	7 (10,0%)	0,334
Затруднение глотания	18 (13,8%)	9 (12,9%)	0,732
<b>Внепищеводные</b>			
Бронхолегочные			

Стойкий сухой кашель	40 (30,8%)	19 (27,1%)	0,247
Хронический кашель (более 3 мес.)	40 (30,8%)	22 (31,4%)	0,946
Затруднение дыхания	39 (30,0%)	24 (34,3%)	0,819
Чувство нехватки воздуха	34 (26,2%)	15 (21,4%)	0,492
Приступы удушья	20 (15,4%)	9 (12,9%)	0,587
Икота	22 (16,9%)	12 (17,1%)	0,978
Кардиологические			
Боль за грудиной	54 (41,5%) *	21 (30,0%)	0,046
Перебои в работе сердца	38 (29,2%)	22 (31,4%)	0,819
Сердцебиение	80 (61,5%)	39 (55,7%)	0,680
Стоматологические			
Неприятный запах изо рта	38 (29,2%)	23 (32,9%)	0,419
Горечь во рту	34 (26,2%)	16 (22,9%)	0,492
Кислый привкус во рту	22 (16,9%)	10 (14,3%)	0,731
Сухость во рту	24 (18,5%)	13 (18,6%)	0,721
Отоларингологические			
Першение в горле	72 (55,4%)	40 (57,1%)	0,866
Осиплость голоса	24 (18,5%)	15 (21,4%)	0,600

\* –  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

При сравнении различных симптомов, в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, можно отметить, что статистически достоверно чаще наблюдаются ключевые характерные для ГЭРБ жалобы – изжога и регургитация в группе «Наличие метаболического синдрома» (уровень  $p < 0,05$ ). Искомые результаты соотносятся с данными литературы. Также стоит отметить, что полученные результаты еще раз подчеркивает значимость

изжоги, как показателя, который используется для оценки распространенности ГЭРБ в популяции.

В основной группе пациентов среди внепищеводных симптомов заболевания достоверно чаще отмечались жалобы на боли за грудиной. Это, вероятнее всего, связано с наличием сопутствующей кардиологической патологии (ишемическая болезнь сердца), которая чаще наблюдается у пациентов с метаболическим синдромом.

Остальные симптомы, указанные в таблице 11, как пищеводные, так и внепищеводные чаще встречались у пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома, но без значимого различия между группами сравнения.

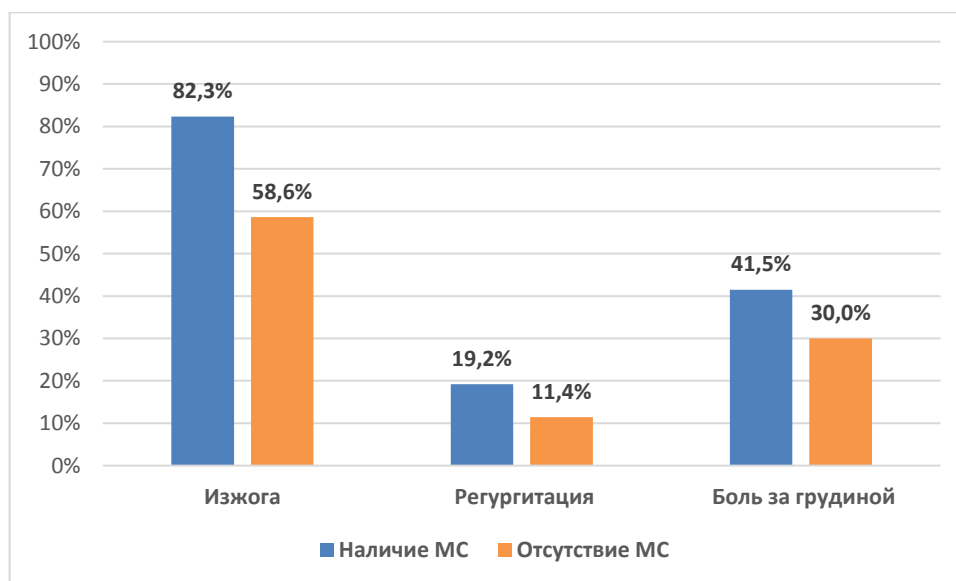


Рисунок 4 – Клиническая симптоматика у больных с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома

**3.7 Данные объективного обследования пациентов с  
гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического  
синдрома.**

Таблица 12 – Объективные данные больных с ГЭРБ при  
наличии/отсутствии метаболического синдрома

Показатель	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	Уровень p
Рост, м	1,68 (1,61; 1,80)	1,70 (1,64; 1,78)	0,364
Масса тела, кг	98,0 (86,5; 106,0) ***	76,0 (62,0; 81,0)	<0,001
ИМТ	33,65 (30,98; 36,98) ***	24,70 (22,31; 26,67)	<0,001
ОТ, см	107,0 (102,0; 115,5) ***	88,0 (68,0; 92,0)	<0,001
ОБ, см	106,0 (98,0; 114,0) ***	89,0 (74,0; 92,0)	<0,001
ОТ/ОБ	1,04 (0,97; 1,07) ***	0,97 (0,95; 1,01)	<0,001
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	138,6 (117; 162) *	129,4 (108; 154)	0,021
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	88,2 (76; 101) *	82,6 (71; 92)	0,044
<b>Толщина кожно-жировой складки</b>			
Задняя поверхность плеча	2,7 (2,3; 3,8) ***	1,2 (1,0; 1,5)	<0,001
Передняя поверхность плеча	2,0 (1,6; 3,5) ***	0,9 (0,8; 1,2)	<0,001
Под лопаткой	3,5 (2,6; 4,55) ***	1,6 (1,4; 2,0)	<0,001
Верхнеподвздошная	2,8 (2,4; 3,2) ***	1,7 (1,4; 2,1)	<0,001
Грудь	2,1 (2,0; 2,2) ***	1,7 (1,6; 1,8)	<0,001

Подмышечная	2,5 (2,4; 2,7) ***	1,8 (1,6; 2,1)	<0,001
Возле пупка	2,8 (2,3; 3,95) ***	2,0 (1,9; 2,3)	<0,001
Середина бедра сзади	2,8 (2,3; 3,95) ***	2,0 (1,9; 2,3)	<0,001
% жира массы тела			
%ЖМТ (Dumin)	43,11 (40,50; 46,42) ***	31,70 (29,65; 33,75)	<0,001
%ЖМТ (Weltman)	72,77 (33,64; 75,69) ***	32,24 (30,48; 66,85)	<0,001
%ЖМТ (Jackson)	31,85 (28,19; 36,15) ***	20,94 (19,06; 22,53)	<0,001

\* –  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

\*\*\* –  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне

В таблице 12 представлены данные объективного обследования, исходя из результатов которых, можно отметить различия практически на абсолютном уровне среди показателей антропометрии, калиперометрии, процента жира массы тела, рассчитанным по различным формулам (уровень  $p < 0,001$ ). Что, впрочем, является обоснованным, так как в основной группе наблюдения находились пациенты с абдоминальным ожирением. Помимо этого, уровень систолического и диастолического артериального давления у пациентов основной группы достоверно выше, что также соотносится с наличием у пациентов основной группы метаболического синдрома, одним из критериев которого является артериальная гипертензия (уровень  $p < 0,05$ ).

### **3.8 Лабораторные данные пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.**

Таблица 13 – Показатели клинического анализа крови больных с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома

Показатель	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	Уровень p
Гемоглобин	140,5 (132,75; 154,0)	144,0 (131,5; 152,0)	0,670
Эритроциты	4,64 (4,37; 4,86)	4,97 (4,38; 5,45)	0,91
Лейкоциты	6,77 (5,78; 7,56)	7,22 (6,13; 8,18)	0,446
Тромбоциты	255,5 (236,0; 281,7)	249,0 (230,0; 272,5)	0,764
СОЭ	7,50 (3,00; 11,25)	6,0 (4,5; 12,0)	0,690

При сравнении показателей клинического анализа крови достоверно значимых различий в сформированных группах обнаружено не было.

Таблица 14 – Показатели биохимического анализа крови больных с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома

Показатель	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	Уровень p
Глюкоза, ммоль/л	7,4 (3,8; 11,2) *	5,8 (3,4; 8,4)	0,011
Билирубин, мкмоль/л	15,5 (8,9; 24,1)	14 (9,0; 23,5)	0,321
Креатинин, ммоль/л			0,213
Общий белок, г/л	70,4 (62,0; 76,2)	72,6 (64,4; 75,8)	0,484
Амилаза, Ед/л	30 (22; 48)	24 (18; 56)	0,074
Щелочная фосфатаза, Ед/л	65 (40; 114)	72 (38; 108)	0,178
Калий, ммоль/л	4,8 (3,7; 5,4)	4,6 (3,8; 5,4)	0,234
Натрий, ммоль/л	140 (133; 147)	142 (135; 151)	0,313
Кальций, ммоль/л	2,2 (2,0; 2,6)	2,3 (2,1; 2,5)	0,446
Холестерин общий, ммоль/л	6,2 (5,0; 8,8) *	4,8 (4,6; 7,4)	0,012

ЛПНП, ммоль/л	3,5 (3,1; 4,7) *	2,6 (2,2; 3,8)	0,003
ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,4; 1,4)	1,3 (0,8; 2,0)	0,078
ТГ, ммоль/л	2,6 (2,2; 3,6) *	1,4 (1,1; 2,5)	0,023

\* –  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

В таблице 14 представлены результаты показателей биохимического анализа крови. У пациентов основной группы отмечается повышение уровня ЛПНП на высоком уровне статистической значимости (уровень  $p < 0,01$ ). Также отмечалось статистически значимое повышение уровня триглицеридов и глюкозы у пациентов основной группы (уровень  $p < 0,05$ ). Среди остальных показателей статистически достоверных различий в сформированных группах обнаружено не было. Различия в биохимических показателях связаны с наличием у пациентов основной группы различных компонентов метаболического синдрома – дислипидемии, инсулинорезистентности и нарушенной гликемии натощак.

### **3.9 Результаты инструментального обследования пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.**

Таблица 15 – Результаты многоканального импеданс-рН-мониторинга пациентов с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома

Показатель	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	Уровень p
Датчик расположенный в кардиальном отделе желудка			
Кардиа мин рН	0,70 (0,50; 1,30)	1,00 (0,60; 3,72)	0,281

Кардия макс рН	6,30 (5,82; 6,65)	7,10 (6,82; 7,40)	0,774
Кардия сред рН	2,80 (1,42; 4,30)	2,60 (1,85; 5,77)	0,841
Процент времени с рН 2-4 в кардиальном отделе желудка	15,70 (0,80; 31,80)	13,55 (0,20; 32,87)	0,514
Датчик расположенный в нижней части пищевода (~5 см от пищеводно-желудочного перехода)			
Процент времени с рН <4	14,00 (1,22; 26,47)	30,04 (6,00; 41,52) *	0,027
Процент времени с рН от 4 до 7	23,59 (18,03; 17,56)	28,79 (22,58; 34,67)	0,068
Процент времени с рН >7	62,41 (52,47; 74,12) *	41,17 (34,23; 46,06)	0,033
Количество ГЭР	34 (21; 82) *	18 (13; 37)	0,026
Количество ГЭР длительностью >5 мин	11 (7; 19) *	7 (4; 14)	0,042
Индекс DeMeester	35,21 (16,03; 65,54) *	24,05 (11,22; 41,44)	0,039
Обобщенный индекс DeMeester	48,84 (18,38; 80,93) *	39,71 (11,87; 50,11)	0,047

\* –  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

В таблице 15 представлены результаты внутрипросветного многоканального импеданс-рН-мониторинга. У пациентов с изолированной ГЭРБ достоверно выше процент времени с  $pH < 4$ , что может свидетельствовать о преобладании кислых и слабокислых рефлюксов. В то же время у пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома достоверно выше процент времени с  $pH$  более 7,0; больше количество ГЭР, в том числе длительностью более 5 мин (уровень  $p < 0,05$ ). С учетом того, что при расчете индекса DeMeester



учитывается не только процент времени с  $pH < 4$ , но и количество рефлюксов, в том числе длительностью более 5 мин, у пациентов основной группы выше индекс DeMeester (уровень  $p < 0,05$ ). Представленные данные свидетельствуют о преобладании щелочных рефлюксов у пациентов основной группы.

Таблица 16 – Частота выявления эрозивного эзофагита у больных с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома по результатам эзофагогастродуоденоскопии

Показатель	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	Уровень p
Эрозивный эзофагит	43 (33,1%)	19 (27,1%)	0,429
НЭРБ	87 (66,9%)	51 (72,9%)	0,641

По результатам эндоскопического исследования не наблюдалось статистически достоверных различий в частоте выявления эрозивной и неэрозивной формы ГЭРБ у пациентов в сформированных группах. Однако отмечается тенденция к более частому выявлению эрозивной формы у пациентов на фоне метаболического синдрома, а у пациентов группы сравнения – неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

## Глава 4 Особенности психологического статуса, пищевого поведения и качества жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сформированных группах

### 4.1 Оценка качества жизни и психологического статуса больных в зависимости от выраженности изжоги

Таблица 17 – Сравнение показателей отношения к приему пищи в сформированных группах больных с помощью опросника EAT-26

	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	Уровень p
Шкала диеты, баллы	4,7±5,0	5,2±4,8	0,26
Шкала булимии и пищевой озабоченности, баллы	2,6±1,9	1,7±1,8	0,48
Шкала орального контроля, баллы	2,2±1,7	1,9±1,6	0,11
Общее число, баллы	9,3±6,6	8,6±5,8	0,37

Результат оценки пищевого поведения с использованием опросника EAT-26 продемонстрировал повышение показателей шкалы диеты у 40 больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, из которых на группу «Наличие метаболического синдрома» приходилось 23 пациента, а на группу «без метаболического синдрома» – 17. Шкала булимии и пищевой озабоченности была повышена у 17 больных, из которых 10 пациентов страдали метаболическим синдромом и 7 – без метаболического синдрома. Шкала орального контроля превышала норму у 24 исследуемых с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, из них 14 пациентов на фоне сопутствующего метаболического синдрома и 10 – без метаболического синдрома. Общее число баллов опросника превышало нормальное значение у

14 больных: среди них 8 пациентов с метаболическим синдромом и 6 – без метаболического синдрома.

Статически значимой разницы между сформированными группами не было обнаружено. Шкала диеты преобладала у пациентов в группе пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью без метаболического синдрома. Шкала булимии и пищевой озабоченности, шкала орального контроля и общее число баллов преобладало у пациентов с метаболическим синдромом.

Таблица 18 – Сравнение показателей пищевого поведения в сформированных группах больных с помощью опросника DEBQ

	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	Уровень p
Ограничительное пищевое поведение, баллы	2,0±1,2 **	1,6±0,8	0,004
Эмоциогенное пищевое поведение, баллы	1,8±0,8	1,6±0,5	0,08
Экстернальное пищевое поведение, баллы	1,8±0,9	1,9±1,0	0,06

\*\* – p<0,01 различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

При оценке пищевого поведения с использованием опросника DEBQ были обнаружены нарушения пищевого поведения у 158 обследованных пациентов (79,0%), из которых 64 обследованных (32,0%) были с ограничительным типом пищевого поведения, 28 из них входили в группу с метаболическим синдромом и 36 – без метаболического синдрома. С эмоциогенным типом пищевого поведения было 50 пациентов (25,0%), среди которых было 22 и 28 исследуемых в группах «Наличие метаболического синдрома» и «без метаболического синдрома» соответственно. Экстернальный тип пищевого поведения определялся у 44 пациентов с

гастроэзофагальной рефлюксной болезнью (22,0% исследуемых), из них 24 исследуемых из группы «Наличие метаболического синдрома» и 20 – «без метаболического синдрома».

У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и метаболическим синдромом (группа «наличие МС») достоверно чаще определялся ограничительный тип пищевого поведения ( $2,0 \pm 1,2$  баллов, при  $p < 0,05$ ), чем в группе «Без МС».

Таблица 19 – Сравнение распространенности депрессии и тревожности в сформированных группах больных при помощи опросника HADS

	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	Уровень p
Тревожность, баллы	4,7±4,1	3,6±3,3	0,62
Депрессия, баллы	4,0±3,4	3,4±3,2	0,41

Исходя из результатов, полученных при использовании опросника HADS и представленных в таблице 8, можно отметить отсутствие значимых различий в сформированных группах по показателям психологического статуса: тревожность ( $p=0,620$ ) и депрессия ( $p=0,41$ ). Субклинически выраженная тревога (8-10 баллов) наблюдалась у 44 пациентов (22,0%): из них у 34 (17,0%) с метаболическим синдромом, у 10 (5,0%) – без метаболического синдрома. При этом клинически выраженная тревога ( $>11$  баллов) была выявлена у 12 обследованных (6,0%): у 10 пациентов (5,0%) с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с метаболическим синдромом и у 2 пациентов (1,0%) без метаболического синдрома.

При оценке шкалы депрессии среди лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью была обнаружена субклинически выраженная депрессия (8-10 баллов) у 32 пациентов (16,0%): 28 (14,0%) и 4 (2,0%)

обследованных в группах «Наличие метаболического синдрома» и «без метаболического синдрома» соответственно. Клинически выраженная депрессия (>11 баллов) среди них выявлена у 4 исследуемых (2,0%), при этом оба случая среди пациентов с метаболическим синдромом.

Среди больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при наличии метаболического синдрома чаще наблюдалась тенденция к более частой встречаемости, как тревоги, так и депрессии.

#### 4.2 Исследование качества жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в группах обследования

В таблице 20 представлены результаты сравнения качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в группах, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома.

Таблица 20 – Качество жизни пациентов по данным опросника SF-36 с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в группах пациентов при наличии и без метаболического синдрома

	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	p
Физическое функционирование, баллы	48±11,3 *	62,1±9,8	0,01
Ролевое (физическое) функционирование, баллы	52,4±12,9	57,2±11,8	0,06
Боль, баллы	57,2±12,5	61,4±8,7	0,23
Общее здоровье, баллы	56,1±14,8	55,2±13,7	0,07
Жизнеспособность, баллы	60,7±11,6	64,6±13,1	0,22

Социальное функционирование, баллы	62,0±10,5	68,1±12,4	0,59
Ролевое эмоциональное функционирование, баллы	64,3±13,7	62,7±11,8	0,64
Психологическое здоровье, баллы	64,4±10,4	59,7±12,2	0,32

\* –  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

По результатам данных опросника SF-36, представленными в таблице 20, качество жизни страдает у пациентов в обеих группах за счет снижения показателей физического компонента: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование и боль. Из вышеперечисленных показателей физическое функционирование статистически ниже у пациентов с метаболическим синдромом (уровень  $p < 0,05$ ). Остальные показатели физического компонента незначимо различаются между группами «Наличие метаболического синдрома» и «Без метаболического синдрома». Среди показателей психологического компонента качества жизни не было статистически значимых изменений в сформированных группах исследования.

Таблица 21 – Выраженность симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта по данным опросника GSRS с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в группах пациентов при наличии и без метаболического синдрома,  $M \pm S$

	Наличие МС n=130	Отсутствие МС n=70	p
Абдоминальная боль, баллы	5,0±2,1	4,4±1,9	0,08
Рефлюкс-синдром, баллы	7,2±2,4 **	4,8±2,2	0,002

Диспептический синдром, баллы	6,4±2,6 *	5,1±2,4	0,02
Диарейный синдром, баллы	3,9±2,3	4,2±2,0	0,41
Синдром запоров, баллы	4,5±2,1	3,7±1,7	0,28
Шкала суммарного измерения, баллы	26,5±8,7 **	21,9±7,8	0,004

\* –  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

\*\* –  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

Выраженность симптомов со стороны ЖКТ по шкале GSRS, представлен в таблице 10. Показатель рефлюкс-синдрома различается на высоком уровне статистической значимости (уровень  $p < 0,01$ ). Диспептический синдром достоверно выше в группе «Наличие метаболического синдрома» по сравнению с группой «Без метаболического синдрома» (уровень  $p < 0,05$ ). По показателям «абдоминальная боль», «диарейный синдром» и «синдром запоров» достоверных различий не обнаружено. Данные показатели также находят отражение в шкале суммарного измерения – у пациентов с метаболическим синдромом отмечаются более высокие значения что и сопровождается более выраженной клинической симптоматикой.

## ГЛАВА 5 Данные многомерного статистического анализа пациентов с ГЭРБ в зависимости от наличия МС

### 5.1 Корреляционные взаимосвязи различных диагностически значимых факторов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Был проведен корреляционный анализ для установления характера взаимосвязей между клиническими проявлениями, результатами инструментального обследования и другими факторами в исследуемых группах (таблица 22, 23).

#### Зависимость данных импеданс-рН-мониторинга и наличием у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью метаболического синдрома

Таблица 22 – Корреляционные взаимосвязи между наличием у исследуемых метаболического синдрома и результатами импеданс-рН-мониторинг

Показатель	Коэффициент корреляции, r	Уровень p
1-й пищеводный датчик (5 см от ПЖП)		
Количество ГЭР длительностью >5 мин	0,324 **	0,003
Самый длительный ГЭР	0,396 ***	0,001
Пищеводный клиренс	0,312 **	0,004
Обобщенный индекс DeMeester	0,249 *	0,024
2-й пищеводный датчик (15 см от ПЖП)		
Самый длительный ГЭР	0,242 *	0,022
Пищеводный клиренс	0,253 *	0,022
Обобщенный индекс DeMeester	0,222*	0,045

\* –  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

\*\* –  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

\*\*\* –  $p < 0,001$  различия обнаружены почти на абсолютном уровне



По данным таблицы 11 наблюдается прямая корреляционная связь между наличием у пациента метаболического синдрома и некоторыми показателями импеданс-рН-мониторинга: количеством гастроэзофагеальных рефлюксов длительностью более 5 мин, самым длительным ГЭР, пищеводным клиренсом и обобщенным индексом DeMeester. Последние три показателя также были изменены по данным 2-го пищевого датчика, что свидетельствует о забросе желудочного содержимого в верхние отделы пищевода.

**Зависимость клинической симптоматики и данных  
многоканального импеданс-рН-мониторинга у пациентов с  
гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью**

Таблица 23 – Корреляционные взаимосвязи между клинической симптоматикой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и результатами многоканального импеданс-рН-мониторинга

<b>Показатель*</b>	<b>Изжога</b>	<b>Одинофагия</b>	<b>Перебои в работе сердца</b>	<b>Осиплость голоса</b>	<b>Кислый привкус</b>
Число ГЭР	0,294 p 0,007	-	-	-	0,317 p 0,004
Число ГЭР длительностью >5мин	-	0,330 p 0,002	-	-	0,278 p 0,012
% времени с рН <4	-	0,258 p 0,019	-	-	-
Пищеводный клиренс	0,238 p 0,032	0,257 p 0,020	-	0,225 p 0,042	-
Индекс DeMeester	-	0,292 p 0,008	0,222 p 0,045	-	-
Обобщенный индекс DeMeester	-	0,282 p 0,010	-	-	-

\* – показатели с пищевого датчика, располагающегося в 5 см от пищеводно-желудочного перехода

Из представленной таблицы можно отметить, что ряд жалоб, встречающихся при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни имеет прямую корреляционную связь с некоторыми показателями импеданс-рН-мониторинга. Так, изжога взаимосвязана с количеством ГЭР и пищеводным клиренсом ( $r=0,294$ ,  $p=0,007$  и  $r=0,238$ ,  $p=0,032$  соответственно). Одинофагия взаимосвязана с количеством ГЭР длительностью более 5 мин ( $r=0,330$ ,  $p=0,019$ ), % времени с  $pH < 4$  ( $r=0,258$ ,  $p=0,019$ ), пищеводным клиренсом ( $r=0,257$ ,  $p=0,02$ ), индексом DeMeester ( $r=0,292$ ,  $p=0,008$ ) и обобщенным индексом DeMeester ( $r=0,282$ ,  $p=0,01$ ). Затруднение глотания коррелирует с пищеводным клиренсом ( $r=0,224$ ,  $p=0,043$ ). Осиплость голоса также связана с пищеводным клиренсом ( $r=0,225$ ,  $p=0,042$ ). Перебои в работе сердца соотносятся с индексом DeMeester ( $r=0,222$ ,  $p=0,045$ ). Жалобы на кислый привкус во рту взаимосвязаны с количеством ГЭР и количеством ГЭР длительностью более 5 мин ( $r=0,317$ ,  $p=0,004$  и  $r=0,278$ ,  $p=0,012$  соответственно).

По результатам корреляционного анализа определяется связь между различными жалобами, характерными для ГЭРБ и показателями импеданс-рН-мониторинга. Это обуславливает диагностическую ценность данного метода исследования у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Многоканальный импеданс-рН-мониторинг необходимо использовать совместно с эндоскопическими методами исследования, с целью ранней диагностики и повышения частоты выявления патологического рефлюкса.

## **5.2 Регрессионный анализ данных у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью**

На основании результатов проведенного ретроспективного анализа, сформулирована гипотеза о возможности прогнозирования возникновения

патологического гастроэзофагеального рефлюкса под влиянием ряда предикторов (показателей), представленных количественными и категориальными переменными. В качестве метода оценки вклада отобранных факторов в развитие целевого исхода применялся линейный регрессионный анализ. Полученные данные отражены в таблице 23, в которой как «В» обозначен коэффициент регрессионного уравнения для включенного фактора, «exp(B)» - экспонента В, отражающая изменение отношения шансов при изменении предиктора на единицу измерения. Рассчитанный коэффициент детерминации  $R^2$  был равен 0,779 (то есть 77,9% вариабельности целевой переменной обусловлено введенными в модель показателями), а общий процент корректно предсказанных исходов составил 92,4%, что свидетельствует о хорошей прогностической способности построенной модели.

Таблица 24 – Показатели, включенные в уравнение линейной регрессии

Показатель	Exp(B)	B	Уровень p
Окружность талии	0,163	0,942	0,003
% ЖМТ Jackson	0,194	0,681	0,010
ИМТ	0,297	0,598	0,022
Нарушенная гликемия натощак	0,326	0,448	0,014
Повышение ЛПНП	0,488	0,423	0,047
Систолическое АД	0,652	0,376	0,025
Константа		3,372	0,0001

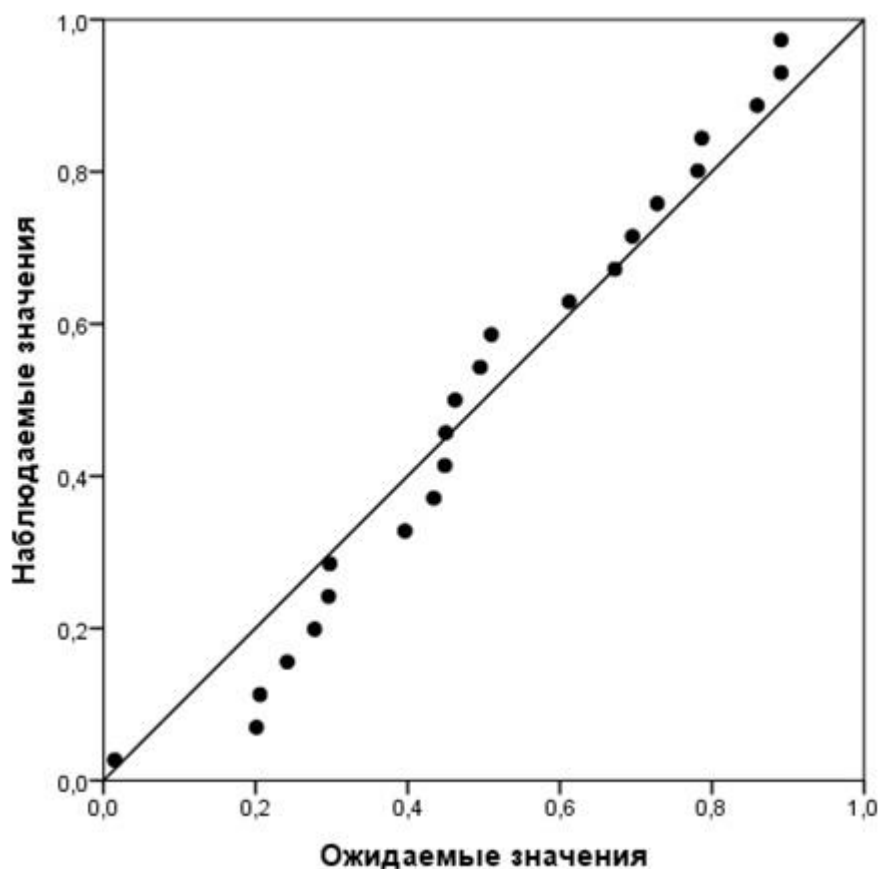


Рисунок 5 – Наблюдаемые (реальные) и предсказанные с помощью регрессионной модели значения для показателя «Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс»

Величины показателя экспоненты коэффициентов линейной регрессии с учетом 95% доверительного интервала расценивались как отношения шансов вероятности возникновения патологического гастроэзофагеального рефлюкса при тождественном влиянии указанных в таблице предрасполагающих факторов. На основании полученных данных можно заключить, что наличие у исследуемых абдоминального ожирения в сочетании с воздействием указанных предикторов повышало шанс формирования патологического ГЭР примерно в 6 раз. В то же время повышение систолического артериального давления свидетельствовало об увеличении шанса наступления целевого исхода более чем в 1,5 раза.

Результаты регрессионного анализа также были отображены в виде уравнения и характеризовали влияние независимых факторов, представленных в виде количественных переменных. В представленном уравнении  $Z$  является суммой константы и произведения значения независимых переменных и их коэффициентов и рассчитывается при помощи линейной регрессии.

Уравнение регрессионной модели:

$$Z = 0,942 \times (\text{ОТ}) + 0,681 \times (\% \text{ ЖМТ по Jackson}) + 0,598 \times (\text{ИМТ}) + 0,448 \times (\text{нарушенная гликемия натощак}) + 0,423 \times (\text{повышение ЛПНП}) + 0,376 \times (\text{САД}) - 3,372$$

Исходя из данных составленного регрессионного уравнения, можно рассчитать вероятность ( $p$ ) выявления у обследуемого патологического гастроэзофагеального рефлюкса по следующей формуле, где  $e$  – основание натурального логарифма ( $= 2,72$ ).

Формула расчета вероятности наступления события:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что метаболический синдром является состоянием, способствующим возникновению патологического гастроэзофагеального рефлюкса и в дальнейшем формированию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Основной вклад в развитие заболевания делает основной компонент метаболического синдрома – абдоминальное ожирение. Но не менее важное значение имеют другие компоненты – нарушенная гликемия натощак, дислипидемия в виде повышение уровня ЛПНП и артериальная гипертензия, что и было показано при построении регрессионной модели.

## **Глава 6. Данные проспективного наблюдения за пациентами с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома в зависимости от приверженности к модификации образа жизни и характера питания**

Проведено проспективное наблюдение в течение 12 месяцев за 60 пациентами с ГЭРБ на фоне МС в зависимости от приверженности к модификации образа жизни и характера питания. Исследование проводилось в следующих параллельных группах: 30 пациентов с приверженностью к модификации образа жизни и 30 пациентов с отсутствием приверженности.

После проведения первичного обследования исследуемым пациентам в сформированных группах были даны рекомендации по изменению образа жизни в рамках лечебного процесса. По прошествии 12 месяцев пациенты повторно отвечали на вопросы оригинальной анкеты, опросники для оценки психологического статуса и качества жизни, проведено объективное обследование, выполнены инструментальные исследования (эндоскопия, многоканальный импеданс-рН-мониторинг).

Таблица 25 – Объективные данные больных с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания

Показатель	Приверженность к лечению n=30	Отсутствие приверженности n=30	Уровень p
Рост, м	1,71 (1,63; 1,79)	1,69 (1,61; 1,77)	0,512
Масса тела, кг	89,0 (82,5; 101,0) *	96,0 (85,0; 105,0)	0,038
ИМТ	31,34 (29,93; 35,94) *	33,41 (30,92; 36,14)	0,047
ОТ, см	103,0 (98,5; 113,0)	106,5 (101,5; 115,0)	0,419

ОБ, см	104,0 (96,5; 113,0)	105,5 (97,0; 112,5)	0,492
ОТ/ОБ	1,04 (0,97; 1,07)	1,04 (0,97; 1,07)	0,731
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	135,4 (117; 156)	138,4 (121; 160)	0,721
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	87,4 (76; 98)	88,0 (75; 102)	0,365
Толщина кожно-жировой складки			
Задняя поверхность плеча	2,5 (2,3; 3,5)	2,7 (2,4; 3,6)	0,247
Передняя поверхность плеча	2,0 (1,7; 3,2)	2,1 (1,8; 3,4)	0,866
Под лопаткой	3,5 (2,5; 4,4)	3,5 (2,6; 4,5)	0,810
Верхнеподвздошная	2,8 (2,5; 3,2)	2,8 (2,4; 3,1)	0,281
Грудь	2,1 (2,0; 2,2)	2,1 (2,0; 2,2)	0,774
Подмышечная	2,5 (2,4; 2,8)	2,5 (2,4; 2,7)	0,841
Возле пупка	2,6 (2,2; 3,7)	2,8 (2,3; 3,9)	0,514
Середина бедра сзади	2,7 (2,3; 3,8)	2,8 (2,3; 4,0)	0,429
% жира массы тела			
%ЖМТ (Dumin)	41,21 (39,68; 45,17)	43,41 (40,23; 45,27)	0,641
%ЖМТ (Weltman)	68,89 (32,24; 71,39)	72,04 (33,09; 74,87)	0,451
%ЖМТ (Jackson)	31,12 (27,53; 35,42)	31,45 (28,17; 35,98)	0,356

\* –  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

В таблице 25 представлены результаты физикального обследования пациентов в сформированных группах. Можно отметить достоверное уменьшение (уровень  $p < 0,05$ ) массы тела и ИМТ у пациентов группы «приверженность к лечению» (рисунок 6). Данные калиперометрии, окружность талии и бедер, расчётный показатель процента жира массы тела также имеют тенденцию к снижению у пациентов, соблюдающих

рекомендации по модификации образа жизни и изменению характера питания, но без достоверных различий.

Данные изменения связаны, в первую очередь, с уменьшением массы тела, а в некоторых случаях также степени ожирения.

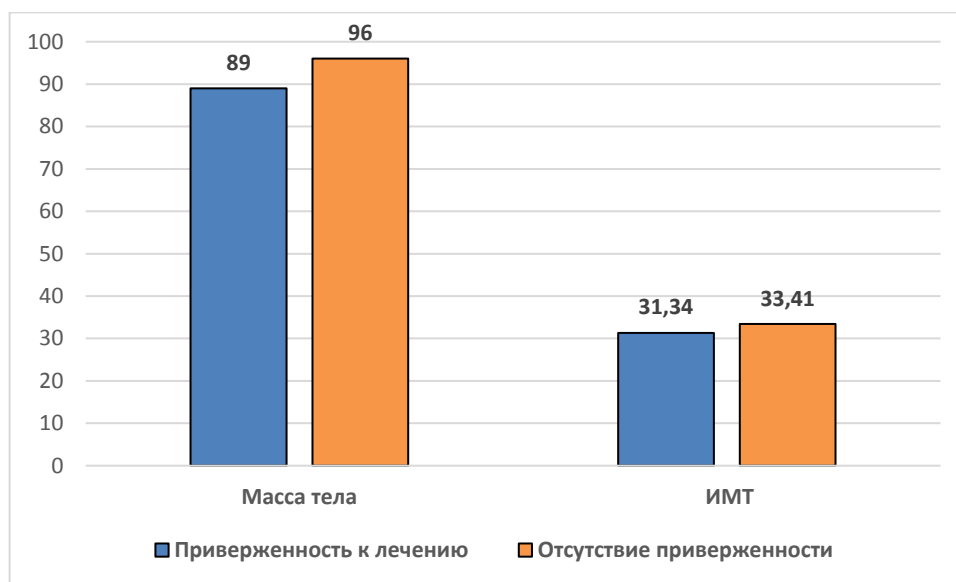


Рисунок 6 – Объективные данные больных с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания

Таблица 26 – Клиническая симптоматика у больных с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания

Показатель	Приверженность к лечению n=30	Отсутствие приверженности n=30	Уровень p
<b>Пищеводные</b>			
Изжога	12 (40,0%) *	23 (76,7%)	0,021



Отрыжка воздухом	11 (36,7%) *	19 (63,3%)	0,044
Отрыжка кислым	2 (6,7%) **	13 (43,3%)	0,009
Регургитация	8 (26,7%)	9 (30,0%)	0,849
Одинофагия	6 (20,0%)	5 (19,7%)	0,437
Затруднение глотания	6 (20,0%)	6 (20,0%)	0,918
<b>Внепищеводные</b>			
<b>Бронхолегочные</b>			
Стойкий сухой кашель	14 (46,7%)	15 (50,0%)	0,247
Хронический кашель (более 3 мес.)	16 (53,3%)	15 (50,0%)	0,946
Затруднение дыхания	6 (20,0%)	7 (23,3%)	0,819
Чувство нехватки воздуха	4 (13,3%)	5 (16,7%)	0,492
Приступы удушья	4 (13,3%)	4 (13,3%)	0,587
Икота	10 (33,3%)	11 (36,7%)	0,978
<b>Кардиологические</b>			
Боль за грудиной	20 (66,7%)	19 (63,3%)	0,084
Перебои в работе сердца	12 (40,0%) *	20 (66,7%)	0,041
Сердцебиение	8 (26,7%) *	13 (43,3%)	0,029
<b>Стоматологические</b>			
Неприятный запах изо рта	13 (43,3%)	14 (46,7%)	0,419
Горечь во рту	8 (26,7%)	8 (26,7%)	0,492
Кислый привкус во рту	18 (60,0%)	17 (56,7%)	0,731
Сухость во рту	10 (33,3%)	11 (36,7%)	0,721
<b>Отоларингологические</b>			
Першение в горле	7 (23,3%)	6 (20,0%)	0,866
Осиплость голоса	9 (30,0%)	8 (26,7%)	0,810

\* –  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

\*\* –  $p < 0,01$  различия обнаружены на высоком уровне статистической значимости

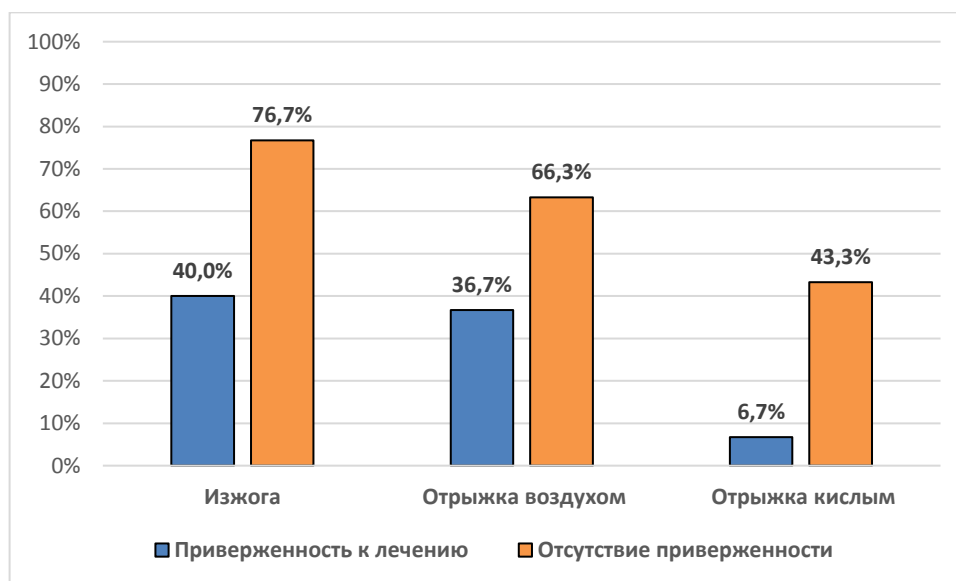


Рисунок 7 – Клиническая симптоматика у больных с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания

При сравнении различных симптомов, в зависимости от приверженности к модификации образа жизни и характера питания, представленных в таблице 26, можно отметить статистически достоверное уменьшение частоты жалоб на изжогу и отрыжку кислым (рисунок 7) среди пациентов группы «приверженность к лечению» ( $p < 0,05$ ).

Среди внепищеводных симптомов, статистически достоверно реже пациентов стали беспокоить жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца в группе «приверженность к лечению» ( $p < 0,05$ ).

Среди остальных пищеводных и внепищеводных симптомов достоверных различий обнаружено не было.

Таблица 27 – Результаты импеданс-рН-мониторинга пациентов с ГЭРБ на фоне МС в зависимости от модификации образа жизни и характера питания

Показатель	Приверженность к лечению n=30	Отсутствие приверженности n=30	Уровень p
Датчик расположенный в кардиальном отделе желудка			
Кардиа мин рН	0,80 (0,60; 1,20)	0,70 (0,50; 1,30)	0,365
Кардиа макс рН	6,10 (5,78; 6,60)	6,40 (5,84; 6,74)	0,547
Кардиа сред рН	2,80 (1,38; 4,28)	3,00 (1,54; 4,44)	0,741
Процент времени с рН 2-4 в кардиальном отделе желудка	15,80 (0,90; 30,40)	15,50 (1,10; 29,90)	0,425
Датчик расположенный в нижней части пищевода (~5 см от пищеводно-желудочного перехода)			
Процент времени с рН <4	21,00 (1,87; 25,12) *	30,04 (6,00; 41,52)	0,034
Количество ГЭР	24 (17; 43)	36 (22; 79)	0,067
Количество ГЭР длительностью >5 мин	5 (4; 12) *	12 (6; 20)	0,038
Индекс DeMeester	26,41 (14,78; 47,72) *	36,22 (15,45; 63,18)	0,027
Обобщенный индекс DeMeester	44,36 (15,89; 49,47)	51,24 (17,52; 78,23)	0,058

\* – p<0,05 различия статистически (достоверно) значимы

На основании данных многоканального импеданс-рН-мониторинга, представленных в таблице 27, определяется положительная динамика на достоверном уровне у пациентов в группе «приверженность к лечению» по следующим показателям: процент времени с рН менее 4,0; количество гастроэзофагеальных рефлюксов длительностью более 5 мин; индекс DeMeester (уровень p<0,05). Данные показатели соотносятся с клинической

картиной – пациенты приверженные немедикаментозному лечению отмечают уменьшение симптоматики ГЭРБ, что находит свое отражение и в инструментальном обследовании.

Таблица 28 – Частота выявления эрозивного эзофагита у больных с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания по результатам эзофагогастродуоденоскопии

Показатель	Приверженность к лечению n=30	Отсутствие приверженности n=30	Уровень p
Эрозивный эзофагит	9 (30,0%)	10 (33,3%)	0,235
НЭРБ	21 (70,0%)	20 (66,7%)	0,314

По результатам эндоскопического исследования не наблюдалось статистически достоверных различий в частоте выявления эрозивной и неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у пациентов в зависимости от приверженности к изменению образа жизни и характера питания.

Таблица 29 – Особенности питания пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания

Показатель	Приверженность к лечению n=30	Отсутствие приверженности n=30	Уровень p
Регулярный прием пищи	21 (70,0%)	19 (63,3%)	0,236

Горизонтальное положение после еды	14 (46,7%)	16 (53,3%)	0,529
Повышение аппетита при стрессе	9 (30,0%)	8 (26,7%)	0,423
Прием пищи перед сном	8 (26,7%)	8 (26,7%)	0,947
Аппетит			
Понижен	2 (6,7%)	3 (10,0%)	0,958
Норма	4 (13,3%)	5 (16,7%)	0,142
Повышен	24 (80,0%)	22 (73,3%)	0,548
Количество приемов пищи			
<3	14 (46,7%)	15 (50,0%)	0,687
>3	16 (53,3%)	15 (50,0%)	0,754
Преимущественный прием пищи			
Утром	8 (26,7%)	6 (20,0%)	0,294
Днем	13 (43,3%)	14 (46,7%)	0,124
Вечером	9 (30,0%)	10 (33,3%)	0,214
Изменение массы тела за последние 6 мес.			
Уменьшение	22 (73,3%)	19 (63,3%)	0,172
Без изменения	5 (16,7%)	8 (26,7%)	0,098
Увеличение	3 (10,0%)	3 (10,0%)	0,842

Особенности питания пациентов в сформированных группах, представленные в таблице 29 не показали статистических различий. В сравнении с первоначальным обследованием в обеих группах отметилась тенденция к сохранению или уменьшению массы тела, особенно у пациентов, приверженных изменению образа жизни и характера питания. Отмечается повышение аппетита у большинства пациентов, вероятнее всего, это связано с соблюдением диеты с ограничением калорийности.

Таблица 30 – Сравнение показателей пищевого поведения в сформированных группах больных с помощью опросника DEBQ

	Приверженность к лечению n=30	Отсутствие приверженности n=30	Уровень р
Ограничительное пищевое поведение, баллы	2,1±1,3	1,9±1,2	0,059
Эмоциогенное пищевое поведение, баллы	1,8±0,9	1,9±0,8	0,081
Экстернальное пищевое поведение, баллы	1,7±0,8	1,8±0,9	0,064

Была проведена повторная оценка пищевого поведения с использованием опросника DEBQ, результаты которой представлены в таблице 30. Статистически значимых различий в сформированных группах также нет, но отмечается преобладание ограничительного пищевого поведения у пациентов в группе «приверженность к лечению». Пациенты с эмоциогенным и экстернальным пищевым поведением распределялись практически в одинаковых пропорциях в обеих рассматриваемых группах.

Таблица 31 – Сравнение распространенности депрессии и тревожности в сформированных группах больных при помощи опросника HADS

	Приверженность к лечению n=30	Отсутствие приверженности n=30	Уровень р
Тревожность, баллы	3,7±3,5 *	4,6±4,0	0,023
Депрессия, баллы	3,3±3,0 *	4,0±3,2	0,042

\* –  $p < 0,05$  различия статистически (достоверно) значимы

Исходя из результатов, полученных при использовании опросника HADS и представленных в таблице 31 можно отметить достоверное снижение тревожности и депрессии у пациентов с ГЭРБ и МС в группе «приверженность к лечению» (уровень  $p < 0,05$ ).

Клинически выраженная тревога выявлена у 3 пациентов в группе «отсутствие приверженности» и не была обнаружена среди пациентов группы «приверженность к лечению».

Также при повторном обследовании, в группе «приверженность к лечению» пациентов с клинически выраженной депрессией не выявлено, в группе «отсутствие приверженности» был выявлен 1 случай клинически выраженной депрессии.

Таблица 32 – Качество жизни пациентов по данным опросника SF-36 с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания

	Приверженность к лечению n=30	Отсутствие приверженности n=30	p
Физическое функционирование, баллы	54,2±10,2	61,8±10,1	0,17
Ролевое (физическое) функционирование, баллы	52,1±10,4	57,4±10,4	0,14
Боль, баллы	57,3±9,2	61,2±8,8	0,23
Общее здоровье, баллы	51,4±12,4	53,2±12,1	0,21
Жизнеспособность, баллы	59,9±12,3	63,1±12,2	0,19
Социальное функционирование, баллы	64,8±11,9	67,7±12,0	0,74
Ролевое эмоциональное функционирование, баллы	60,8±10,4	61,6±9,7	0,87
Психологическое здоровье, баллы	58,8±11,3	59,1±11,4	0,92

По результатам данных опросника SF-36, представленными в таблице 32, у пациентов в группе «приверженность лечению» отмечается положительная динамика в сравнении с группой «отсутствие приверженности», но без статистически достоверного уровня. Также есть улучшение показателей шкалы боли и ролевого функционирования в сравнении с группой сравнения и первоначальными данными. Отсутствие статистически достоверных различий может быть связано с повторным обследованием по прошествии 12 месяцев, что может быть недостаточно для формирования однозначных различий и требует более длительных наблюдений за пациентами. Но при этом прослеживается четкая тенденция к улучшению показателей, что нельзя игнорировать. В остальных шкалах изменений обнаружено не было.

Таблица 33 – Выраженность симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта по данным опросника GSRS с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания, M±S

	Приверженность к лечению n=30	Отсутствие приверженности n=30	p
Абдоминальная боль, баллы	5,0±2,1	5,1±2,0	0,08
Рефлюкс-синдром, баллы	5,9±2,2 *	7,0±2,4	0,03
Диспептический синдром, баллы	6,3±2,5	6,4±2,6	0,29
Диарейный синдром, баллы	3,7±2,4	3,6±2,1	0,64
Синдром запоров, баллы	4,1±2,2	4,4±2,1	0,28
Шкала суммарного измерения, баллы	25,0±8,4 *	26,5±8,6 *	0,04

\* – p<0,05 различия статистически (достоверно) значимы



Исходя из результатов оценки выраженности симптомов со стороны ЖКТ по опроснику GSRS, которые представлены в таблице 33, шкала рефлюкс-синдрома, шкала диспептического синдрома и шкала суммарного измерения статистически значимо (уровень  $p < 0,05$ ) ниже в группе «приверженность к лечению» по сравнению с группой «отсутствие приверженности». По шкалам «абдоминальная боль», «диарейный синдром» и «синдром запоров» достоверных различий не обнаружено.

Таким образом, пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при наличии метаболического синдрома необходима не только антирефлюксная терапия, но и модификация образа жизни, изменение характера питания, снижение массы тела, дозированные физические нагрузки. В конечном итоге борьба с абдоминальным ожирением в сочетании с медикаментозным и немедикаментозным лечением ГЭРБ, приводит к уменьшению симптоматики заболевания, показателей объективного и инструментального обследования, улучшению качества жизни и прогноза и, следовательно, может рассматриваться в роли этиопатогенетического лечения.

## Заключение

В рамках исследования было выполнено сравнение течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от наличия или отсутствия у пациента метаболического синдрома. Учитывались не только жалобы на изжогу, широко применяемые для оценки распространенности ГЭРБ при проведении различных эпидемиологических исследований, но и различные внепищеводные проявления.

Жалобы на изжогу и регургитацию у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при наличии метаболического синдрома наблюдались с большей частотой (уровень  $p < 0,05$ ). Изменение характера питания и образа жизни приводили к статистически значимому (уровень  $p < 0,05$ ) уменьшению изжоги, отрыжки воздухом и кислым. Помимо этого, наблюдалась положительная динамика внепищеводной симптоматики у данной группы пациентов при уровне  $p < 0,05$ .

Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и в первую очередь изжога и регургитация, оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов. По результатам исследования в большей степени страдало качество жизни у пациентов при сопутствующем метаболическом синдроме. Оценка пищевого поведения выявила у большей части пациентов нарушения с преобладанием ограничительного типа пищевого поведения, особенно при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с метаболическим синдромом.

По результатам эзофагогастродуоденоскопии у пациентов основной группы чаще выявлялся эрозивный эзофагит, но без статистически достоверных различий между основными группами исследования. Однако проведение многоканального импеданс-рН-мониторинга, позволило выявить зависимость между наличием жалоб и выраженностью патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Ключевые показатели рН-мониторинга у пациентов в основной группе на достоверном уровне отличаются от группы

сравнения. Характерно большее количество и более длительные гастроэзофагеальные рефлюксы, замедленный клиренс пищевода и более высокие уровень индекса DeMeester. Это и обуславливает более тяжелое клиническое течение в основной группе. В связи с этим возникает необходимость обследования и наблюдения не только пациентов с ГЭРБ и метаболическим синдромом, но и пациентов только с наличием метаболического синдрома, так как позволит своевременно диагностировать и лечить ГЭРБ. В конечном итоге это повышает эффективность лечения и улучшает качество жизни пациента.

Ожирение как основной критерий метаболического синдрома широко и повсеместно распространен в современном мире. Рассматривается как один из независимых факторов, влияющих на развитие патологического гастроэзофагеального рефлюкса и, как следствие, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В основе патогенеза лежит повышение внутрижелудочного давления и градиента давления между желудком и пищеводом, а также приводит к растяжению проксимального отдела желудка и способствует возникновению патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Также у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, протекает хроническое вялотекущее воспаление в висцеральной жировой ткани со снижением уровня протективных и повышением уровня провоспалительных цитокинов, что играет роль в развитии ГЭРБ. По данным проведенного исследования у больных ГЭРБ при наличии метаболического синдрома отмечается более тяжелая клиническая картина заболевания, чаще отмечаются как классические пищеводные проявления, так и некоторые внепищеводные симптомы, например, боль за грудиной. Данные результаты связаны с более частой кардиологической патологией у пациентов с метаболическим синдромом в сравнении с группой пациентов без метаболического синдрома. Напрямую это не играет роли в патогенезе ГЭРБ, но заметно снижает качество жизни за счет усиления симптоматики.

Длительное течение кардиологической патологии приводит к снижению физической активности, что также делает свой вклад в развитие и поддержание ожирения и метаболического синдрома. Это приводит к формированию своеобразного патологического круга, разорвать который можно только при комплексном подходе к ведению пациента и терапии, что подтверждается в нашем проспективном наблюдении.

У пациентов основной группы при психологическом обследовании было выявлено преобладание тревоги и депрессии в сравнении с больными ГЭРБ без метаболического синдрома. Большая часть пациентов имело субклинически выраженную тревогу и депрессию, однако, также выявлялись и клинически выраженные состояния среди пациентов с метаболическим синдромом, которые требуют психофармакотерапии.

Важно отметить, что при проведении проспективного наблюдения за пациентами, отмечалось статистически значимое снижение тревожности ( $3,7 \pm 3,5$  у пациентов с приверженностью к немедикаментозным мероприятиям по снижению массы тела и изменения характера питания против  $4,6 \pm 4,0$  в группе сравнения при уровне  $p < 0,05$ ) и депрессии ( $3,3 \pm 3,0$  против  $4,0 \pm 3,2$  при уровне  $p < 0,05$ ). Данный факт позволяет судить об этом, не как о замене психофармакотерапии, а лишь как о методе лечения, потенцирующем медикаментозное лечение и повышающим качество жизни пациента. Результаты проспективного наблюдения за пациентами приводят к заключению о необходимости целостного представления о пациенте, индивидуального подхода к подбору терапии и формированию немедикаментозных рекомендаций.

## Выводы

1. Наличие метаболического синдрома является независимым фактором, способствующим формированию и ухудшающим течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. При этом чаще наблюдается как пищеводная, так и внепищеводная симптоматика заболевания, которое развивается в более молодом возрасте (средний возраст пациентов основной группы  $44,67 \pm 15,17$  лет против  $57,33 \pm 12,83$  контрольной). Отмечаются более тяжелые клинические проявления рефлюксной болезни, ассоциированные с более частыми и продолжительными желудочно-пищеводными рефлюксами в сравнении с пациентами без сопутствующего метаболического синдрома.
2. Для пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома имеет место достоверно более высокое представительство щелочных гастроэзофагеальных рефлюксов (62,41% времени с  $\text{pH} > 7$  в основной группе против 41,17% в группе сравнения,  $p < 0,05$ ), замедленный клиренс пищевода после эпизодов кислых рефлюксов, большее количество гастроэзофагеальных рефлюксов (34 против 18,  $p < 0,05$ ), более высокие уровни индекса DeMeester (35,21 в основной группе против 24,05 в группе сравнения,  $p < 0,05$ ) по данным импеданс-рН-мониторинга. В тоже время у пациентов с изолированным ГЭРБ преобладают кислые рефлюксы (30,04% времени с  $\text{pH} < 4$  в основной группе против 14,0% в группе сравнения,  $p < 0,05$ ).
3. Пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома имеют более выраженное снижение качества жизни в сравнении с пациентами группы сравнения: физическое функционирование по данным опросника SF-36  $62,1 \pm 9,8$  и  $48 \pm 11,3$  соответственно при  $p < 0,01$ ; по данным опросника GSRS количество баллов шкалы рефлюкс-синдрома у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и метаболическим синдромом  $7,2 \pm 2,4$ ,  $p < 0,01$ , по

шкале диспепсии –  $6,4 \pm 2,6$ ,  $p < 0,05$ . При должной модификации образа жизни и характера питания у пациентов с приверженностью к лечению отмечалась положительная динамика искомых вышеуказанных показателей.

4. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома чаще наблюдаются тревожные и депрессивные состояния, в том числе клинически значимые. При проспективном наблюдении отмечалось статистически достоверное снижение тревожности ( $3,7 \pm 3,5$  у пациентов с приверженностью к соблюдению режимно-ограничительных рекомендаций против  $4,6 \pm 4,0$  в группе сравнения,  $p < 0,05$ ) и депрессии ( $3,3 \pm 3,0$  против  $4,0 \pm 3,2$ ,  $p < 0,05$ ).
5. Приверженность к модификации образа жизни и изменение характера питания с целью снижения массы тела на фоне стандартной терапии способствует как более значимому уменьшению выраженности пищеводной клинической симптоматики у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома по сравнению с пациентами, получающими медикаментозную терапию: изжоги ( $40,0\%$  и  $76,7\%$ ,  $p < 0,05$ ), отрыжки воздухом ( $36,7\%$  и  $63,3\%$ ,  $p < 0,05$ ), отрыжки кислым ( $6,7\%$  и  $43,3\%$ ,  $p < 0,01$ ), так и внепищеводных проявлений: перебоев в работе сердца ( $40,0\%$  и  $66,7\%$ ,  $p < 0,05$ ), сердцебиения ( $26,7\%$  и  $43,3\%$ ,  $p < 0,05$ ).

## **Практические рекомендации**

1. Программа обследования пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при наличии метаболического синдрома наряду с традиционными методами должна включать расширенное объективное обследование, включающее в себя калиперометрию с последующим расчетом процента жира массы тела.
2. При наличии метаболического синдрома больным ГЭРБ необходимо проводить психодиагностику с помощью шкалы тревоги и депрессии HADS, а также оценку качества жизни с помощью опросника SF-36.
3. Пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с метаболическим синдромом показано, помимо стандартной антирефлюксной и/или антисекреторной терапии, формирование приверженности к немедикаментозной терапии ожирения, включающей в себя модификацию образа жизни и изменения характера питания.

## Список принятых сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПС – верхний пищеводный сфинктер

ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ГХ/МС – газовая хроматография/масс-спектрометрия

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

ИО – инсулинорезистентность

ИПП – ингибитор – протонной помпы

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

МС – метаболический синдром

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НПС – нижний пищеводный сфинктер

ПЖП – пищеводно-желудочный переход



ПРНПС – преходящая релаксация нижнего пищеводного сфинктера

СД – сахарный диабет

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭГК – эугликемический гиперинсулинемический клэмп – тест

ААСЕ – Американская ассоциация клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists)

АНА – Американская ассоциация сердца (American Heart Association)

СРБ – С-реактивный белок

DEBQ – Голландский опросник пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire)

EAT-26 – опросник пищевого поведения (Eating Attitudes Test)

EGIR – Европейская группа инсулинорезистентности (European Group of Insulin resistance)

eNOS – эндотелиальная NO-синтаза

GSRS – шкала оценки выраженности симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (Gastrointestinal Symptom Rating Scale)

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)

IDF – Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation)

NCEP-ATP III – Национальная образовательная программа по холестеролу  
(National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III)

NHANES – Национальная программа проверки здоровья и питания (National  
Health and Nutrition Examination Survey)

pH – водородный показатель (лат. pondus Hydrogenii – вес водорода)

## Список литературы

1. Айвазова, Р.А. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на стоматологические симптомы / Р.А. Айвазова, Е.Н. Поликанова, А.А. Самсонов, Г.Л. Юренев, Н.Р. Еварницкая, Л.Р. Шахбазян, Д.Н. Андреев. // Фарматека. 2017. 13. 48-52.
2. Базарнова, М.А. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М.А. Базарновой. – Киев: Б.и., 1981. – 234 с.
3. Беленков, Ю.Н., Оганов, Р.Г. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1232 с.
4. Бокарев, И.Н. Метаболический синдром / И.Н. Бокарев // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 8. – С. 71-76.
5. Дзугкоев, С.Г. Перекисное окисление липидов и антиокислительная защита мембран клеток при сахарном диабете / С.Г. Дзугкоев, З.О. Карсанова, А.Е. Турина // НИИ медико-биологических проблем ВНЦ РАН и Правительства Алания. – 2017. – Т.20, № 36. – С.7-12.
6. Драпкина, О.М. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. / О.М. Драпкина, Т.А. Деева, Н.П. Волкова [и др.] // Терапевтический архив. - 2014. - Т. 86, № 10. - С. 116-123.
7. Ивашкин, В.Т., Трухманов, А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов // РЖГГК. 2010; 20 (2): 13-9.
8. Исаков, В.А., Морозов, С.В., Ставраки, Е.С. и др. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) / В.А.

- Исаков, С.В, Морозов, Е.С. Ставраки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2008. - № 1.- С. 20-29.
9. Клебанова, Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин // Лечащий Врач. – 2010. – №11. – С. 27.
  10. Конради, А.О. Молодой и пожилой пациент с артериальной гипертензией: особенности лечения / А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2014. –Т. 20, № 5. – С. 406-414.
  11. Красильникова, Е.И. Взаимосвязь инсулинорезистентности и артериальной гипертензии / Е.И. Красильникова, Т.А. Винник, В.В. Агеева, Е.В. Шляхто // Актуальные вопросы эндокринологии: Тез. докл. Рос. конф., посвященной 100-летию В.Г. Баранова. – СПб., 2000. – С. 134.
  12. Красильникова, Е.И. Механизмы развития артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом / Е.И. Красильникова, Е.И. Баранова, Я.В. Благосклонная [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, №5. – С. 405-414.
  13. Лазебник, Л.Б., Машарова, А.А., Бородин, Д.С. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЭ). Тер.архив. –2011. –№ 1. –С.5-25.
  14. Маев, И.В. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов / И.В. Маев, А.С. Трухманов // Рус. мед. журн. 2004. № 23. С. 1344-1348.
  15. Малкина-Пых, И.Г. Терапия пищевого поведения / И.Г. Малкина-Пых. – М.: «Эксмо», 2007. – 1040 с.
  16. Мартиросов, Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев. — М.: Наука, 2006. — 248 с. — ISBN 5-02-035624-7.

17. Мельниченко, Г.А. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова; под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2004. – 456 с.
18. Мишарина, Е.В. Ожирение и репродуктивная система женщины: пособие для врачей / Е.В. Мишарина, Н.В. Боровик, В.В. Потин. – СПб: Н-Л, 2010. – 68 с.
19. Новик, А.А., Ионова, Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.: Издательский Дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС» Звездный мир, 2002. – 320 с.
20. Новик, А.А., Ионова, Т.И., Кайнд, П. Концепция исследования качества жизни в медицине. – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – 140 с.
21. Осадчук, М.А. Терапия билиарного сладжа у больных с метаболическим синдромом. / М.А. Осадчук, Н.В. Киреева, Д.В. Балашов [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. - 2018. - № 2 (20). - С. 28-31.
22. Пасиешвили, Л. М., Железнякова Н. М., Пасиешвили Т. М. Генетические детерминанты сердечно-сосудистого риска у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 40–43.
23. Передерий, В.Г., Ткач, С.М., Кутовой, В.И., Роттер, М.М. Избыточный вес и ожирение: последствия для здоровья и жизни, современные рекомендации по достижению и поддержанию нормальной массы тела. – Киев: Старт-98, 2013. – 240 с.
24. Пустовит, Е.В. Пищевые предпочтения и нарушения пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом / Е.В. Пустовит, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // Дневник Казанской Медицинской Школы. – 2017. – №IV (XVII). – С. 119-123.

25. Родионов, Г.Г., Шантырь, И.И., Дударенко, С.В. / Результаты исследования пристеночной микробиоты кишечника пациентов при дислипидемии // Дневник казан. мед. школы. 2017. № 4 (18). С. 64-70.
26. Ротарь, О.П. Распространенность кардиометаболических нарушений, поражения органов-мишеней и механизмы их прогрессирования у офисных работников: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.05 / Ротарь Оксана Петровна. – СПб., 2016. – 36 с.
27. Свиряев, Ю.В. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна и метаболический сердечно-сосудистый синдром – есть ли связь? / Ю.В. Свиряев, О.П. Ротарь, Н.Э. Звартау [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2005. – Т. 12, №3. – С. 66-71.
28. Соусова, Я.В. Нарушение пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом / Я.В. Соусова, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // Медицина: теория и практика. - 2018. – Т. 3, №1. – М91-М92.
29. Сторонова, О.А., Трухманов А.С. Методика изучения двигательной функции пищевода. Пособие для последипломного образования / Под ред. Акад. РАМН, проф. В.Т. Ивашкина. – М. – 2011. – 36 с.
30. Титгат, Г. Эндоскопическое исследование при ГЭРБ / Г. Титгат // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2004. –№5. –С. 29-31.
31. Ткаченко, Е.И. Питание, микробиоценоз и интеллект человека / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский. – СПб.: Спецлит, 2006. – 590 с.
32. Трухманов, А.С. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов / А.С. Трухманов, И.В. Маев // РМЖ. –2004. – №23. –С. 1344 –1348.
33. Успенский, Ю.П., Балукова Е.В., Барышникова Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением. Поликлиника. 2015. № 1-1. С. 14-16.

34. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Раздел VII. / И.Е.Чазова; под ред. акад. РАМН Оганова Р.Г. // Национальные клинические рекомендации ВНОК. – М.: «МЕДИ Экспо», 2009. – С. 251-275.
35. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Артериальная гипертензия. – 2007. – № 3. – С. 197-198.
36. Шендеров, Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома / Б.А. Шендеров. –М.: Дели принт, –2008. – 318с.
37. Шишкин, А.Н. Ожирение, метаболический синдром и беременность / А.Н. Шишкин // Новые С.-Петербургские врачебные ведомости. – 2011. – № 2. – С. 44-51.
38. Шляхто, Е.В. К вопросу о критериях метаболического синдрома. Значение выбора критерия для оценки распространенности / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, О.П. Ротарь [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 409-412.
39. Шляхто, Е.В. Национальные клинические рекомендации. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний / Под ред. акад. РАН Е.В. Шляхто – СПб., 2017. – 164 с.
40. Шляхто, Е.В. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 95-112.
41. Яковенко, А.В. рН-метрия в клинической практике / А.В. Яковенко. –М.: Федеральный гастроэнтерологический центр МЗ РФ, 2001. –35 с.
42. Abdelkader, NA, Montasser, IF, Bioumy, EE, Saad, WE. Impact of anthropometric measures and serum leptin on severity of gastroesophageal reflux disease. Diseases of the Oesophagus. 2015; 28(7):691-98.
43. Agudelo, G.M., Bedoya, G., Estrada, A., et al. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for

- diagnosis: which definition should be chosen for this age group? *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2014; 12: 202-9. 10.1089/met.2013.0127.
44. Alberti, K.G., Zimmet, P., Shaw, J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24-30; 366(9491):1059-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
  45. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539–553.
  46. Andolfi, C., Plana, A., Furno, S., Fisichella, P.M. Paraesophageal hernia and reflux prevention: is one fundoplication better than the other? *World J Surg* 41(10):2573–2582.
  47. Ashwell, M. The health of the nation target for obesity / M. Ashwell // *International Journal of Obesity*. – 1994. – Vol. 18. – P. 837-840.
  48. Atkinson, M. Mechanisms protecting against gastro-oesophageal reflux: a review // *Gut*. 1962. Vol. 3, No. 1. P. 1–15.
  49. Avidan, B. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma / B. Avidan, A. Sonnenberg, T.G. Schnell, et al. // *Am J Gastroenterol*. –2002. –Vol.97. –P. 1930–1936.
  50. Backhed, G. Coordinated regulation of the metabolome and lipidome at the hostmicrobial interface / G. Backhed, P.A. Crawford // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2010. – Vol. 1801. – P. 240-245.
  51. Balkau, B. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) / B. Balkau, M.A. Charles // *Diabetic Medicine*. – 1999. – № 16. – P. 442-443.
  52. Balkau, B. Diabetes as a risk factor for sudden death / B. Balkau, X. Jouven, P. Ducimetière [et al.] // *The Lancet*. – 1999. – Vol. 9194, № 354. – P. 1968-1969.
  53. Barak, N., Ehrenpreis, E.D., Harrison, J.R., Sitrin, M.D. Gastroesophageal reflux disease in obesity: Pathophysiological and therapeutic considerations. *Obesity Reviews*. 2002;3(1):9-15.



54. Beaumont, H., Bennink, R.J., de Jong, J., et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010; 59:441-451.
55. Bello, B., Zoccali, M., Gullo, R., Allaix, M.E., Herbella, F.A., Gasparaitis, A. et al (2013) Gastroesophageal reflux disease and antireflux surgery-what is the proper preoperative work-up? *J Gastrointest Surg* 17(1):14–20.
56. Blaser, M.J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome / M.J. Blaser // *Science*. – 2016. – Vol. 352. – P. 544-545.
57. Blaser, M.J. What are the consequences of the disappearing human microbiota? / M.J. Blaser, S. Falkow // *Nature Reviews Microbiology*. – 2009. – №7. – P. 887-894.
58. Blaut, M. Intestinal microbiota and obesity / M. Blaut, S. Klaus // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2012. – № 209. – P. 251-273.
59. Bradlow, H.L. Obesity and the gut microbiome: pathophysiological aspects / H.L. Bradlow // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. – 2014. – №17. – P. 53-61.
60. Cani, P.D. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability / P.D. Cani, S. Possemiers, T. Van de Wiele [et al.] // *Gut*. – 2009. – Vol. 58. – P. 1091-1103.
61. Cani, P.D. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability / P.D. Cani, S. Possemiers, T. Van de Wiele [et al.] // *Gut*. – 2009. – Vol. 58. – P. 1091-1103.
62. Cani, P.D. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice / P.D. Cani, R. Bibiloni, C. Knauf [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 1470-1481.
63. Carr, D., Utschneider K., Hull R. et al. Intraabdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment

- Panel III criteria for the metabolic syndrome // *Diabetes*. 2004. V. 53 (8). P. 2087 – 2094.
64. Catanzaro, R., Calabrese, F., Occhipinti, S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increase risk for gastroesophageal reflux symptoms // *Dig. Dis. Sci*. 2014. V. 59. P. 1939 – 1945.
  65. Chassaing, B. Intestinal microflora, low-grade inflammation, and metabolic syndrome / B. Chassaing, A.T. Gewirtz // *Toxicologic Pathology*. – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 49-53.
  66. Chatila, A.T., Nguyen M.T., Krill T., et al. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *mUS1Ga*; October 12, 2019;14:0.
  67. Che, F., Nguyen, B., Cohen, A., Nguyen, N.T. Prevalence of hiatal hernia in the morbidly obese. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2013;9(6):920-24.
  68. Cho, I. The human microbiome: at the interface of health and disease / I. Cho, M.J. Blaser // *Nature Reviews Genetics*. – 2012. – V.13, №4. – P. 260-270.
  69. Chung, S., Kim, D., Park, M. et al Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups // *Gut*. 2008. V. 57 (10). P. 1360 – 1365.
  70. Clements, R.H., Gonzalez, Q.H., Foster, A., Richards, W.O., McDowell, J., Bondora A., et al. Gastrointestinal symptoms are more intense in morbidly obese patients and are improved with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity Surgery*. 2003;13(4):610-14.
  71. Cook, S., Weitzman, M., Auinger, P., Nguyen, M., Dietz, W.H., et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from NHANES-III, 1988-1994. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2003; 157: 821–7. doi: 10.1001/archpedi.157.8.821.
  72. Cummings, J.H. Influence of diets high and low in animal fat on bowel habit, gastrointestinal transit time, fecal microflora, bile acid, and fat excretion / J.H.

- Cummings, H.S. Wiggins, D.J. Jenkins [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1978. – № 61. – P. 953-963.
73. D'Aversa, F. Gut microbiota and metabolic syndrome / F.D'Aversa, A. Tortora, G. Ianiro [et al.] // *Internal and Emergency Medicine*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 11-15.
  74. Dent, J., Becher, A., Sung, J., et al. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. *Clin Gastro-enterol Hepatol* 2012; 10:863–873.e3
  75. Dent, J. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report/J. Dent, J. Brun, A. M. Fendrick//*Gut*. -1999. -Vol. 44. -S.1-16.
  76. Dent, J. From 1906 to 2006. A Century of Major Evolution of Understanding of Gastro-oesophageal Reflux // *Alim. Pharm. Ther.* 2006. Vol. 24, No. 9. P. 1269–1281.
  77. Dent, J., Holloway, R.H., Toouli, J., Dodds, O. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988; 29:1020-8.
  78. Devaraj, S. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes / S. Devaraj, P. Hemarajata, J. Versalovic // *Clinical Chemistry*. – 2013. – Vol. 59, № 4. – P. 617-628.
  79. Ducrotte, P., Zerbib, F. ReQuest: a new questionnaire for the simultaneous evaluation of symptoms and well-being in patients with gastro-oesophageal reflux. -2017. *Digestion* 75(Suppl 1):79–86.
  80. Eliasson, B. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits / B. Eliasson, S. Attvall, M.R. Taskinen [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1994. – Vol. 14. – P. 1946-1950.
  81. Emerenziani, S. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the link? / S. Emerenziani, J. Woald // *Gastroenterol*. –2013. –№ 19(39). –p.6536–6539.

82. Epifanio, L. Effect of cigarette smoking and of a transdermal nicotine delivery system on glucoregulation in type 2 diabetes mellitus / L. Epifanio, A. Di Vincenzo, C. Fanelli [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 1992. – Vol. 43. – P. 257–263.
83. Esteve, E. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota coevolve with insulin resistance? / E. Esteve, W. Ri-cart, J.M. Fernandez-Real // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2011. – V 14, №5. – P. 483-490.
84. Facchini, F.S. Hyperinsulinemia the missing link among oxidative stress and age – related diseases? / F.S. Facchini, N.M. Hua, G.M. Reaven [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2000. – № 29. – P. 1302–1306.
85. Facchini, F.S. Insulin resistance and cigarette smoking / F.S. Facchini, C.B. Hollenbeck, J. Jeppesen [et al.] // *Lancet*. – 1992. – Vol. 339. – P. 1128–1130.
86. Federico, A. Gut microbiota, obesity and metabolic disorders: [In book: Gut mi-crobiota and gastrointestinal tract, liver and pancreas. From physiology to pathol-ogy] / A. Federico, M. Dallio, R. Di Sarno [et al.]; ed. C. Loguercio – Edizioni Minerva medica, 2018. – P. 11-20.
87. Ferranti, de S., Gauvreau K., Ludwig D., Neufeld E.J., Newburger J.W., Rifai N.. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. *Circulation*. 2004; 110:2 494–7. doi: 10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7.
88. Fisichella, P.M., Schlottmann F., Patti M.G. Evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Updates in Surgery*. Vol. 70, -2018, P.309–313.
89. Fletcher, J., Wirz A., Young J., Vallance R., McColl K.E. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001;121(4):775-783.
90. Fock, K.M., Poh, C.H. Gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol* 2010; 45 (8): 808-15.
91. Fontana, L. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans / L. Fontana, J.C. Eagon, M.E. Trujillo [et al.] // *Diabe-tes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1010-1013.

92. Ford, E.S., Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *The Journal of Pediatrics*, 2008 February; 152: 160-4. 10.1016/j.jpeds.2007.07.056.
93. Frazier, T.H. Gut microbiota, intestinal permeability, obesity-induced inflammation, and liver injury / T.H. Frazier, J.K. Di Baise, C.J. McClain // *Journal of Par-enteral and Enteral Nutrition*. – 2011. – Vol. 35, № 5. – P. 14-20.
94. Friedman, S. Current diagnosis and treatment in gastroenterology / S. Friedman, J. Grendell, K. McQuaid. –Second edition. –USA: McGraw-Hill,2003. -p. 283-298.
95. Gasiorowska, A. The proton pump inhibitor (PPI) test in GERD: does it still have a role? / A. Gasiorowska., R. Fass// *J. Clin. Gastroenterol.* –2008. –Vol. 42(8). –P. 867-874.
96. Geslain Biquez, C. The metabolic syndrome in smokers. The D.E.S.I.R. study. / C. Geslain Biquez, S. Vol, J. Tichet [et al.] // *Diabetes and Metabolism*. – 2003. – Vol. 29. – P. 226-234.
97. Goetze, O., Treier, R., Fox, M. et al. The effect of gastric secretion on gastric physiology and emptying in the fasted and fed state assessed by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21: 725–742.
98. Goodman, E., Daniels, S.R., Meigs, J.B., Dolan, L.M. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*. 2007 April 9; 115: 2316–2322.
99. Goodman, E., Daniels, S.R., Morrison, J.A., Huang, B., Dolan, L. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the WHO and NCEP/ATP III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2004; 145: 445–51. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.04.059.
100. Granderath, F.A., Kamolz, T., Pointner, R. *Gastroesophageal Reflux Disease* // Wien: Springer-Verlag. 2006. 320 p.

101. Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., Gordon, D.J., Krauss, R.M., Savage, P.J., Smith, S.C. Jr., Spertus, J.A., Costa, F. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112: 2735–2752.
102. Grundy, S.M. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 2008 April; 28(4):629-36. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.151092.
103. Han, J.-L. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective / J.-L. Han, H.-L. Lin // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, №47. – P. 17737-17745.
104. Havemann, B.D., Henderson, C.A., El-Serag, H.B. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*. 2007; 56(12): 1654–1664.
105. Henao-Mejia, J. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity / J. Henao-Mejia, E. Elinav, C. Jin [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 482, № 7384. – P. 179-185.
106. Ianiro, G. Antibiotics as deep modulator of gut microbiota: between good and evil / G. Ianiro, H. Tilg, A. Gasbarrini // *Gut*. – 2016. – Vol. 65. – P. 1906-1915.
107. Johnson, L.F. Twenty-four-hour of ph monitoring in the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux / L.F. Johnson, T.R. DeMeester // *Am J Gastroenterol*. –1974. –Vol.62. –P. 325-3321.
108. Kahrilas, P.J. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia /196P.J. Kahrilas, G. Shi, M. Manka, R.J. Joehl//*Gastroenterology*. –2000. – Vol.118(4). –P. 688-695.

109. Kahrilas, P.J., McColl, K., Fox, M., O'Rourke, L., Sifrim, D., Smout, A.J., Boeckxstaens, G. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol.* 2013;108(7):1058-1064.
110. Kahrilas, P.J., Altman, K.W., Chang, A.B., et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016; 150(6):1341–1360.
111. Kallel, L. et al. // Dis Esophagus. Metabolic syndrome is associated with gastroesophageal reflux disease based on a 24-hour ambulatory pH monitoring. – 2011. – Vol. 24, N 3. – P. 53-159.
112. Karbasi, A., Ardestani, M.E., Ghanei, M., Harandi, A.A. The association between reflux esophagitis and airway hyperreactivity in patients with gastroesophageal reflux. *J Res Med Sci.* 2013;18(6):473–476.
113. Kizer, J.R. Adiponectin and Risk of Coronary Heart Disease in Older Men and Women. The Cardiovascular Health Study / J.R. Kizer, J.I. Barzilay, L.H. Kuller [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, № 2. – P. 837.
114. Ley, R.E. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity / R.E. Ley, P.J. Turnbaugh, S. Klein [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 444. – P. 1022-1023.
115. Lundell, L. Endoscopic assessment of esophagitis – clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification / L. Lundell, J. Dent, J.R. Bennett, et al. // *Gut.* –1999. –Vol.45(2). –P. 172-80.
116. Matsuzawa, Y. The metabolic syndrome and adipocytokines / Y. Matsuzawa // *FEBS Letters.* – 2006. – Vol. 580, № 12. – P. 2917-2921.
117. McNeill, A.M. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study / A.M. McNeill, W.D. Rosamond, C.J. Girman [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 385-390.
118. Minocci, A. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients / A. Minocci, G. Savia, R. Lucantoni [et al.] //

- International journal of obesity and related metabolic disorders. – 2003. – Vol. 24. – P. 1139-1144.
119. Modi, S.R. Antibiotics and the gut microbiota / S.R. Modi, J.J. Collins, D.A. Relman // *Journal of Clinical Investigation*. – 2014. – Vol. 124, №10. – P. 4212-4218.
  120. Moore, J.X., Chaudhary N., Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Preventing Chronic Disease journal*, 2017 March 16; Volume 14: 160287. DOI: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd14.160287>.
  121. Myers, M.G., Cowley, M.A., Münzberg, H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance // *Annu Rev. Physiol.* 2008. V. 70. P. 537 – 556.
  122. Nadal, I. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents / I. Nadal, A. Santacruz, A. Marcos [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2009. – Vol. 33. – P. 758-767.
  123. Nandurkar, S. Epidemiology and natural history of reflux disease / S. Nandurkar, N.J. Talley // *Baillieres. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2000. –Vol. 14(5). –P. 743-757.
  124. Orlando R.C. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease / R.C. Orlando // *Am. J. Med. Sci.* –2003. –Vol. 326. –P. 274-278.
  125. Pandolfino, J.E., Zhang, Q., Ghosh, S.K. et al. Acidity surrounding the squamocolumnar junction in GERD patients: “acid pocket” versus “acid film”. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2633 – 2641.
  126. Pittas, A.G. Adipocytokines and insulin resistance / A.G. Pittas, N.A. Joseph // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. –2004. –Vol. 89. –P. 447-452.
  127. Ponziani, F.R. How to modulate gut microbiota: diet, preprobiotics or antibiotics?: [In book: *Gut microbiota and gastrointestinal tract, liver and pancreas. From physiology to pathology*] / F.R. Ponziani, C. Binda, A. Gasbarini; ed. C. Loguer-cio – Edizioni Minerva medica, 2018. – P. 100-109.



128. Powell, J, O'Hara, J, Wilson, JA. Are persistent throat symptoms atypical features of gastric reflux and should they be treated with proton pump inhibitors? *BMJ*. 2014;349: g5813.
129. Rasouli, K. J. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity / K.J. Rasouli // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – Vol. 93. – P. 64-73.
130. Rey, E., Moreno-Elola-Olaso, C., Artalejo, F.R. et al. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population // *Am. J. Gastroenterol*. 2006. 101. P. 229–233.
131. Richter, J.E., Rubenstein, J.H. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018; -Vol. 154. Issue 2: 267–276.
132. Richter, J.E., Friedenberg, F.K. Gastroesophageal reflux disease. In: Feldman M., Friedman I.S., Brandt I., eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010; chap 43.
133. Robbins, T.W., Fray, P.J. // *Appetite*. - 1980. - vol. 1(2) - p. 103-133.
134. Rossetti, M.E. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: the 'Rossetti' modification of the Nissen fundoplication – technique and results // *Dis. Esophagus*. 1996. Vol. 9. P. 251–257.
135. Shaw, M., Dent, J., Beebe, T., Junghard, O., Wiklund, I., Lind, T. et al (2008) The Reflux Disease Questionnaire: a measure for assessment of treatment response in clinical trials. *Health Qual Life Outcomes* 6:31.
136. Shay, S. Direct comparison of impedance, manometry and pH probe in detecting reflux before and after a meal / S. Shay, J. Richter // *Dig Dis Sci*. – 2005. –Vol.50 (9). –P. 1584-1590.
137. Shimizu, H. The leptin-dependent and independent melanocortin signaling system: regulation of feeding and energy expenditure / H. Shimizu, K. Inoue, M. Mori // *Journal of Endocrinology*. – 2007. – Vol. 193. – P. 1-9.

138. Singh, S., Lee, J., Gupta, N. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity*. –2013. –№ 21. –p.284–290.
139. Stark, R., Ashley, S.E., Andrews, Z.B. AMPK and the neuroendocrine regulation of appetite and energy expenditure // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013. V. 366. P. 215 – 223.
140. Strowig, T. Inflammasomes in health and disease / T. Strowig, J. Henao-Mejia, E. Elinav [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 481, № 7381. – P. 278-286.
141. Stylopoulos, N., Rattner, D.W. // The history of hiatal hernia surgery. From Bowdich to laparoscopy // *Ann. Surg.* 2005. Vol. 24, No. 1. P. 185–193.
142. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–3421.
143. Tilg, H. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity / H. Tilg, A.R. Moschen // *Nature Reviews Immunology*. – 2006. – Vol. 6. – P. 772-783.
144. Tilg, H. Obesity and microbiota / H. Tilg, A.R. Moschen, A. Kaser // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136, № 5. – P. 1476-1483.
145. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1377–96.
146. Turnbaugh, P.J. A core gut microbiome in obese and lean twins / P.J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunenko [et al.] // *Nature*. – 2009. – Vol. 457. – P. 480-484.
147. Vaishnav, B., Bamanikar, A., Maske, P., Reddy A., Dasgupta S. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017 Apr, Vol-11(4): OC01-OC04.
148. Vakil, N, van Zanten, SV, Kahrilas, P et al. and the Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence–based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.

149. Wang, X. T., Zhang, M., Chen, C. Y., Lyu B. Helicobacter pylori eradication and gastroesophageal reflux disease: a Meta-analysis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2016 Sep 1;55(9):710-6.
150. Weiss, R., Bremer, A.A., Lustig, R.H. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2013 April; 1281: 123-40. 10.1111/nyas.12030.
151. Xie, T., Cui, X., Zheng, H., Chen, D., He, L., Jiang, B. Metaanalysis: eradication of Helicobacter pylori infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25:1195–205.
152. Yatagai, T. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus / T. Yatagai, S. Nagasaka, A. Taniguchi [et al.] // *Metabolism*. – 2003. – Vol. 52. – P. 1274-1278.
153. Yucel, O. Interactions between Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. *Esophagus*. 2019 Jan;16(1):52-62.
154. Yudkin, S.J. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? / S.J. Yudkin, C.D. Stehouwer, J.J. Emeis [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1999. – Vol. 19. – P. 972-978.
155. Zachary, T. Bloomgarden. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2003 Mar; 26(3): 933-939. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.933>.
156. Zimmet, P., Alberti, G., Kaufman, F., Tajima, N., Arslanian, S., Wong, G., Bennett, P., Shaw, J., Caprio, S. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007; 369: 2059–2061. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60958-1.

## Приложение

### Паспортная часть

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

№ истории болезни \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_ Возраст \_\_\_\_\_ Пол: мужской/женский

Контактный телефон \_\_\_\_\_

*Семейное положение:* женат/замужем, холост (не замужем), в разводе, вдова/вдовец

Дети \_\_\_\_\_ здоровы: да, нет, укажите заболевание \_\_\_\_\_

Удовлетворённость семейным положением: да, нет

*Материально-бытовые условия:*

Уровень дохода в месяц на одного человека из семьи (руб.):

до 15 тыс. руб.

от 15 до 30 тыс. руб.

свыше 30 тыс. руб.

Удовлетворённость материально-бытовым положением: да, нет

*Трудовая деятельность:*

Образование: среднее, средне-специальное, высшее

Стаж работы \_\_\_\_\_ Характер трудовой деятельности: физический, умственный

Испытываете ли Вы стрессы на работе: да, нет

Удовлетворённость профессиональным положением: да, нет

### Жалобы

Изжога 1 раз в неделю и чаще.....	да	нет			
Изжога (выраженность).....	1	2	3	4	5
Отрыжка воздухом 1 раз в неделю и чаще.....	да	нет			
Отрыжка кислым 1 раз в неделю и чаще.....	да	нет			
Срыгивание 1 раз в неделю и чаще.....	да	нет			
Боль при прохождении пищи по пищеводу .....	да	нет			
Затруднение глотания 1 раз в неделю и чаще.....	да	нет			
Стойкий сухой кашель. ....	да	нет			
Хронический кашель (более 3 мес.).....	да	нет			
Затруднение дыхания в положении лежа.....	да	нет			
Чувство нехватки воздуха после обильной пищи.....	да	нет			
Приступы удушья.....	да	нет			
Боль за грудиной 1 раз в неделю и чаще.....	да	нет			
Перебои в работе сердца.....	да	нет			

Сердцебиение.....	да	нет			
Неприятный запах изо рта.....	да	нет			
Икота.....	да	нет			
Першение в горле.....	да	нет			
Осиплость голоса.....	да	нет			
Горечь во рту.....	да	нет			
Горечь во рту (раз в неделю).....	да	нет			
Горечь во рту (выраженность).....	1	2	3	4	5
Кислый привкус во рту.....	да	нет			
Сухость во рту.....	да	нет			
Метеоризм .....	да	нет			
Метеоризм (выраженность).....	1	2	3	4	5
Метеоризм.....	постоянно	периодически	редко		

### Метаболический синдром

Окружность живота (более 94 см у ♂; более 80 см у ♀).....	да	нет	
Артериальная гипертензия (АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст.).....	да	нет	
Повышение уровня общего холестерина ( $>5$ ммоль/л).....	да	нет	
Снижение уровня ЛПВП ( $<1,0$ ммоль/л у ♂; $<1,2$ ммоль/л у ♀).....	да	нет	
Повышение уровня ЛПНП ( $>3$ ммоль/л).....	да	нет	
Повышение уровня триглицеридов ( $\geq 1,7$ ммоль/л).....	да	нет	
Нарушенная толерантности к глюкозе.....	да	нет	
Нарушенная гликемия натощак.....	да	нет	
Сахарный диабет 2 типа.....	да	нет	
Прием статинов.....	да	нет	
Прием пероральных сахароснижающих препаратов.....	да	нет	
Прием гипотензивных препаратов.....	да	нет	
Физическая активность.....	низкая	средняя	высокая

Рост, см \_\_\_\_\_ Вес, кг \_\_\_\_\_ Индекс массы тела \_\_\_\_\_

Окружность: живота, см \_\_\_\_\_ талии, см \_\_\_\_\_ бедер, см \_\_\_\_\_

### Калиперометрия

Задняя поверхность плеча \_\_\_\_\_ см

Передняя поверхность плеча \_\_\_\_\_ см

Под лопаткой \_\_\_\_\_ см  
 Верхнеподвздошная \_\_\_\_\_ см  
 Грудь \_\_\_\_\_ см  
 Подмышечная область \_\_\_\_\_ см  
 На животе во зле пупка \_\_\_\_\_ см  
 На середине бедра сзади \_\_\_\_\_ см

### Особенности питания

Аппетит..... понижен норма повышен  
 Количество приемов пищи \_\_\_\_\_  
 Регулярность ..... регулярно нерегулярно  
 Преимущественный прием пищи ..... утро день вечер  
 Прием пищи перед сном..... да нет  
 Горизонтальное положение после приема пищи..... да нет  
 Хронический стресс..... да нет  
 Повышение аппетита в период стресса..... да нет  
 Объем выпитой жидкости за стуки \_\_\_\_\_  
 Изменение веса за последние 6 мес..... уменьшение без изменений увеличение

#### Употребление в пищу:

Кофе/крепкий чай	да	нет	чашек в день _____
Шоколад	да	нет	кол-во/объем/как часто _____
Жирная пища	да	нет	кол-во/объем/как часто _____
Цитрусовые	да	нет	кол-во/объем/как часто _____
Перец	да	нет	кол-во/объем/как часто _____
Мята	да	нет	кол-во/объем/как часто _____

### Вредные привычки

Алкоголь – нет, да (вид, слабый/крепкий, частота употребления, количество)

---

Наркотики – нет, да (вид) \_\_\_\_\_

Курение да нет

Стаж курения \_\_\_\_\_ Количество сигарет в сутки \_\_\_\_\_

Индекс курильщика \_\_\_\_\_

## Анамнез болезни

Длительность ГЭРБ, мес.

Лечение в анамнезе.....	проводилось	не проводилось
Применение ингибиторов протонной помпы.....	да	нет
Применение блокаторов H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов.....	да	нет
Применение антацидов.....	да	нет
Применение прокинетиков.....	да	нет
Эффективность терапии.....	эффективна	не эффективна
Продолжительность терапии, мес. _____		

## Анамнез жизни

### Профессиональный анамнез

Работник физического труда.....	да	нет
Работник умственного труда.....	да	нет
Работник умственного и физического труда.....	да	нет

### Наследственность

ГЭРБ у отца.....	да	нет
ГЭРБ у матери.....	да	нет
ГЭРБ у братьев, сестер.....	да	нет
Ожирение у отца.....	да	нет
Ожирение у матери.....	да	нет
Ожирение у братьев, сестер.....	да	нет
Сахарный диабет у отца.....	да	нет
Сахарный диабет у матери.....	да	нет
Сахарный диабет у братьев, сестер.....	да	нет
Сердечно-сосудистые заболевания у отца.....	да	нет
Сердечно-сосудистые заболевания у матери.....	да	нет
Сердечно-сосудистые заболевания у братьев, сестер.....	да	нет

### Аллергологический анамнез

Непереносимость лекарственных препаратов.....	да	нет
Каких _____		
Пищевая аллергия.....	да	нет

## Перенесенные заболевания

Рецидивирующий бронхит.....	да				нет
Эрозии эмали зубов.....	да				нет
Рецидивирующий кариес.....	да				нет
Афтозный стоматит.....	да				нет
Периодонтит.....	да				нет
Хронический ларингит.....	да				нет
Хронический синусит.....	да				нет
Хронический фарингит.....	да				нет
Хронический отит.....	да				нет
Синдром раздраженного кишечника.....	да				нет
Грыжа ПОД.....	да				нет
Хр. холецистит.....	да				нет
Жировой гепатоз.....	да				нет
Хр. гепатит.....	да				нет
Хр. гепатит – вирусный.....	нет	<b>В</b>	<b>С</b>	<b>Д</b>	
Хр. панкреатит.....	да				нет
Хр. пиелонефрит.....	да				нет
Мочекаменная болезнь.....	да				нет
Астено-невротический синдром.....	да				нет
Ожирение, алиментарно-конституциональное.....	да				нет
Ожирение – степень.....	0	1	2	3	
Гипертоническая болезнь.....	да				нет
ИБС.....	да				нет
Обструктивный бронхит.....	да				нет
Бронхиальная астма.....	да				нет
Сах. диабет 1 типа.....	да				нет
Сах. диабет 2 типа.....	да				нет
Диабетическая полинейропатия.....	да				нет
Подагра.....	да				нет

## Объективный статус

Белый налет на языке.....	да				нет
---------------------------	----	--	--	--	-----



Налет на языке (выраженность).....	1	2	3	4	5
Гипертрофия грибовидных сосочков языка.....				да	нет
Афты.....				да	нет
Боли в эпигастральной области.....				да	нет
Боли в околопупочной области.....				да	нет
Боли в правом подреберье.....				да	нет
Боли в левом подреберье.....				да	нет
Боли опоясывающие.....				да	нет
Боли в правой подвздошной области.....				да	нет
Боли в левой подвздошной области.....				да	нет
Боли при пальпации по Гроту.....				да	нет
Болезненность в точке Дежардена.....				да	нет
Болезненность в точке Майо-Робсона.....				да	нет
Болезненность в точке Шоффара.....				да	нет