



ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ И СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫЕ ДИСПЛАЗИИ В АСПЕКТЕ ПРЕМОРБИДНОСТИ И КОМОРБИДНОСТИ

Джулай Г.С., Секарева Е.В., Джулай Т.Е.

Gastroesophageal Reflux Disease And Connective Tissue Dysplasia
In Aspect Of Premorbid And Comorbid Disorders

Dzhulay G. S., Sekareva E. V., Dzhulay T. E.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тверская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России
Tver State Medical academy

Корреспондент:

Джулай Галина Семёновна — заведующая кафедрой факультетской терапии Тверской государственной медицинской академии

170001 г. Тверь-1, просп. Калинина, 14. кв. 22

E-mail: djoulai@mail.ru

Резюме

Цель. Изучение у больных ГЭРБ с разными типами рефлюкса в пищевод фенотипических и висцеральных проявлений соединительнотканых дисплазий и коморбидных заболеваний органов пищеварения в качестве предикторов формирования вариантов течения ГЭРБ.

Материал и методы. У 124 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) детально изучены клинические особенности, фенотипические и висцеральные признаки имеющих недифференцированных соединительнотканых дисплазий (СТД).

Результаты. У больных ГЭРБ, ассоциированной с гастроэзофагеальным (ГЭР) типом рефлюкса, в 82,0 % случаев обнаружена высокая частота фенотипических и, особенно висцеральных проявлений СТД, преимущественно в виде недостаточности кардии и грыж пищеводного отверстия диафрагмы. У больных с дуоденогастроэзофагеальным (ДГЭР) рефлюксом признаки СТД отмечены в 42,0 % наблюдений в основном в виде аномалий строения желчевыводящих путей. Риск развития ГЭРБ, ассоциированной с преобладанием ГЭР, в 11,9 раза выше при наличии диагностически значимого сочетания 6 и более проявлений СТД, чем у больных с ДГЭР. Реализация предикторов варианта с ГЭР происходит при пищевом предпочтении острых, кислых блюд, пряностей, приеме медикаментов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера. Ассоциированный с ДГЭР вариант ГЭРБ формируется при отягощенной наследственности по заболеваниям билиарного тракта и реализуется при пищевом предпочтении высококалорийных блюд.

Заключение. Изучение признаков СТД в качестве структурных предикторов развития ГЭРБ и ее вариантов перспективно для прогнозирования болезни, профессиональной ориентации и выработки пищевого поведения, в первую очередь, у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; гастроэзофагеальный и дуоденогастроэзофагеальный рефлюксы; соединительнотканые дисплазии; преморбидные и коморбидные состояния

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014;102 (2):16-20

Summary

Aim: to investigate the phenotypic and visceral signs of connective tissue dysplasia (CTD) and comorbid diseases of the digestive system in gastroesophageal reflux disease (GERD) patients with different types of esophageal reflux as the predictors of its variants.

Material and methods. In 124 patients with GERD the clinical features, phenotypic and visceral signs of undifferentiated CTD were studied in details.

Results. In 82.0 % of patients with GERD associated with gastroesophageal type of reflux (GER) phenotypic and especially visceral signs of STD were detected, mainly in the form of cardiochhalasia and hiatal hernia. In patients with duodenogastroesophageal reflux symptoms (DGER) the signs of STD were marked in 42.0 % of cases, mostly in the form of biliary tract structure abnormalities. The risk of GERD associated with prevalence of GER, was 11.9 times higher in the presence of diagnostically meaningful combination of 6 or more signs of STD than in patients with DGER. Realization of predictor's options in GER occurs in the preference of sharp, acidic foods, spices, taking medications that reduce lower esophageal sphincter tone. GERD, associated with DGER, is formed in patients with family history of diseases of the biliary tract and in the preference of food rich of calories.

Conclusion. Study of STD symptoms as predictors of structural development of GERD and its variants is prospective to predict disease, choice of profession and eating behavior, primarily in young adults.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; gastroesophageal and duodenogastroesophageal refluxes; connective tissue dysplasia; premorbid and comorbid disorders

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2014;102(2):16-20

Введение

Результаты оценки модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и особенностей ее коморбидных сочетаний должны стать основанием для персонализированных профилактических программ, направленных на выработку антирефлюксных механизмов. В первую очередь речь должна идти о выработке пищевого поведения и привычек, поструральных факторов в профессиональной деятельности, спортивной приверженности и быту. При этом стратификация рисков и оценка роли коморбидной патологии должна быть проведена еще в детском возрасте и положена в основу мер первичной и вторичной профилактики ГЭРБ [1–2].

Патологические гастроэзофагеальный (ГЭР) и дуоденогастроэзофагеальный (ДГЭР) рефлюксы определяются секреторными и моторно-тоническими расстройствами функционирования эзофагогастродуоденальной зоны [3–7], а также непосредственно связаны со структурными особенностями зоны пищеводно-желудочного перехода, в частности, наличием врожденного короткого пищевода,

грыж пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточности кардии, являющихся висцеральными проявлениями недифференцированной соединительнотканной дисплазии (СТД). Они обусловлены нарушением биомеханических свойств соединительнотканннх структур органов и тканей [8, 9]. В последние годы у детей и подростков доказана отчетливая связь частоты патологических состояний верхних отделов пищеварительного тракта с фенотипическими и соматическими проявлениями недифференцированной СТД [10–11]. У взрослых лиц с возрастом фенотипические стигмы СТД нивелируются или маскируются физиологическими возрастными изменениями, а соответственно большее диагностическое и прогностическое значение приобретают их висцеральные проявления.

Целью исследования явилось изучение у больных ГЭРБ с разными типами рефлюкса в пищевод фенотипических и висцеральных проявлений соединительнотканннх дисплазий и коморбидных заболеваний органов пищеварения в качестве предикторов формирования вариантов течения ГЭРБ.

Материал и методы исследования

В обсервационном одномоментном поперечном исследовании когорты больных с зонной процедурой выборки с участием жителей г. Твери, одобренном Этическим комитетом Тверской государственной медицинской академии, обследовано 63 женщины и 61 мужчина с ГЭРБ в возрасте от 18 до 60 лет ($44,0 \pm 12,3$ года). Критериями включения в группу обследования (при условии получения информированного согласия пациента) было наличие типичного для ГЭРБ симптомокомплекса (изжога, регургитация, дисфагия), явлений визуально различимого при эндоскопическом исследовании дистального эзофагита разной степени выраженности. Критерием исключения являлось наличие поражений органов пищеварения нерефлюксной природы и тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, болезни сердечно-сосудистой и нервной систем) с высокими степенями функциональной недостаточности по системам органов, а также предшествующего обследованию продолжительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Результаты исследования

У пациентов группы I классический рефлюксный синдром в 92,3 % случаев был представлен изжогой, причем у 44,4 % обследованных она являлась

Группы больных были сформированы в зависимости от преобладающего типа рефлюкса в пищевод (по данным pH-метрии на аппарате «Гастроскан-ГЭМ»). Группу I (78 человек) составили пациенты с патологическим ГЭР с эпизодами $pH < 4,0$ продолжительностью свыше 5 минут, группу II (46 человек) — пациенты с ДГЭР с наличием периодов с $pH > 8$ в пищеводе, стойким привкусом горечи, горькой отрыжкой, эндоскопически различимым забросом желчи в желудок и пищевод. Выраженность основных клинических проявлений оценивалась по оригинальной клинической шкале интенсивности изжоги [12].

Внешние фенотипические и висцеральные признаки СТД изучены в соответствии с рекомендованным набором клинических и инструментальных признаков [8].

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ *Microsoft Office Excel* и «Биостатистика» (версия 4.03). Использован однофакторный дисперсионный анализ, расчет рисков, критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

У пациентов группы II моносимптомом болезни. У пациентов группы II изжога также была основным признаком заболевания и тесно ассоциировалась с регургитацией,

Рис. 1.
Частота обнаружения фенотипических и висцеральных стигм СТД у больных ГЭРБ, ассоциированной с ГЭР и ДГЭР

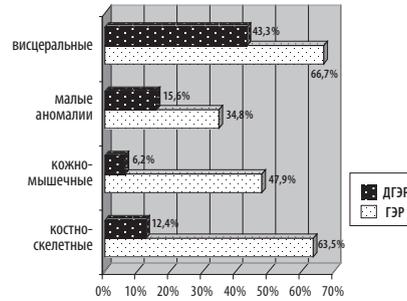
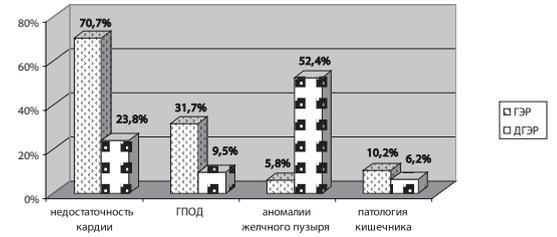


Рис. 2.
Характер и частота висцеральных стигм СТД у больных ГЭРБ, ассоциированной с ГЭР и ДГЭР



горькой отрыжкой и устойчивым горьким привкусом во рту (87,5 % случаев, $p = 0,001$), редко выступала единственным симптомом болезни. Эпизоды изжоги у больных с ДГЭР, как правило, были продолжительными, для их купирования требовался последовательный кратный прием нескольких доз антацидных средств или их комбинация, наиболее действенная у каждого конкретного пациента. Эмоциональный негативизм пациентов по отношению к изжоге определялся степенью тяжести РЭ и усугублялся при преобладании ДГЭР. Суммарные межгрупповые оценки также достоверно различались ($14,9 \pm 6,23$ при ГЭР и $17,7 \pm 5,97$ при ДГЭР, $p = 0,016$).

Экстраэзофагеальные симптомы отмечали 34,6 % пациентов группы I и 39,1 % — группы II. При этом у лиц с ГЭР в 40,7 % случаев они были представлены патологией лор-органов (хронический ларинготрахеит, утренняя осиплость голоса, риносинуситы) а при ДГЭР в 61,1 % наблюдений — проявлениями рефлюкс-зависимого бронхообструктивного синдрома, а также более частым жжением языка и стойким неприятным запахом изо рта. При наличии сопутствующей патологии органов пищеварения у обследованных пациентов отмечались симптомы желудочной, кишечной и билиарной диспепсии.

Исучение в качестве предикторов ГЭРБ признаков СТД показало (рис. 1), что у 82,0 % пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с ГЭР, в различных сочетаниях имелись стигмы СТД, при этом диагностически значимое сочетание 6 и более стигм отмечено

у 87,8 % из них. Фенотипические признаки СТД представлены краниоцефальными аномалиями (22,0–43,9 %), поражением опорно-двигательного аппарата (41,5 %), включая изменения кистей и стоп (19,5 %), грыжами передней брюшной стенки (24,4 %), варикозным расширением вен нижних конечностей (14,6 %), кожными стигмами (29,3 %) в виде стрий, множественных пигментных пятен, гипертрихоза, гемангиом. Висцеральные признаки СТД (рис. 2) были представлены у 70,7 % больных недостаточностью кардии, у 31,7 % — грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, у 5,8 % — аномалиями строения желчного пузыря, у 10,2 % — дивертикулами кишечника. Признаки СТД у больных с ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, отмечены в 42,0 % наблюдений, значимое их сочетание отмечено реже (23,8 %, $p < 0,05$). Разнообразные фенотипические стигмы СТД встречались существенно реже (всего у 19,0 % больных), преобладали висцеральные признаки в виде структурных аномалий желудочно-кишечного тракта — недостаточности кардии (23,8 % случаев), диафрагмальных грыж (9,5 %) и аномалий строения желчного пузыря (52,4 %), дивертикулами кишечника (6,2 %).

Расчет риска формирования ГЭРБ, ассоциированной с ГЭР, при наличии диагностически значимого сочетания признаков СТД, составил 87,5 %, относительный риск — 2,38, для формирования ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, — соответственно 12,5 % и 0,20.

В качестве коморбидных состояний пищеварительного тракта при ГЭРБ у больных с ГЭР

Таблица 1.
Частота выявления факторов риска развития ГЭРБ, ассоциированной с ГЭР и ДГЭР

Факторы риска	Частота выявления, абс.(%)		p
	группа I, n = 78	группа II, n = 46	
Не выявлено	3 (3,8)	3 (6,5)	0,812
Отягощенная наследственность по заболеваниям верхних отделов ЖКТ	22 (28,2)	4 (8,7)	0,056
Отягощенная наследственность по заболеваниям билиарного тракта	5 (6,4)	11 (23,9)	0,001
Пищевое предпочтение острых, пряных, кислых блюд	53 (67,9)	9 (19,6)	0,03
Пищевое предпочтение высококалорийных жирных и сдобных блюд	16 (20,5)	27 (58,7)	0,006
Ожирение	31 (39,7)	19 (41,3)	0,985
Профессиональные вредности	7 (9,0)	9 (19,6)	0,155
Курение	20 (25,6)	12 (26,1)	0,875
Употребление алкоголя	17 (21,8)	6 (13,0)	0,331
Прием лекарств, влияющих на тонус нижнего пищеводного сфинктера	10 (12,8)	0	0,028
Хронические заболевания ЖКТ, в том числе:			
— желудка и двенадцатиперстной кишки	31 (39,7)	10 (21,7)	0,063
— заболевания билиарного тракта	16 (20,5)	27 (58,7)	0,0001
— поджелудочной железы	4 (5,1)	3 (6,5)	0,938
— болезни кишечника	4 (5,1)	3 (6,5)	0,938
Жизненные стрессовые события	10 (12,8)	12 (26,1)	0,104

Примечание:
p — статистическая значимость различий между группами по критерию χ^2 , n — число больных в группах; выделены статистически значимые различия.

оценивались предшествующие гастриты и дуодениты с язвенноподобной симптоматикой, прием лекарственных препаратов, воздействующих на тонус нижнего пищеводного сфинктера (b-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, нитраты, миогенные спазмолитики, метилксантины), многолетнее пищевое предпочтение острых, кислых, пряных блюд (табл. 1). При такой модели пищевого поведения риск формирования ГЭРБ, ассоциированной с ГЭР, составил 85,5 %, относительный риск — 2,12.

Обсуждение полученных результатов

Коморбидность течения заболеваний систем органов человека продолжает оставаться недостаточно оцененным и соответственно малоизученным клинико-патогенетическим и прогностическим феноменом [13].

В настоящее время не проведена детальная оценка роли преморбидных и коморбидных состояний в развитии ГЭРБ и ее вариантов, ассоциированных с преобладающим типом рефлюкса — ГЭР и ДГЭР.

Обнаружение высокой частоты фенотипических и особенно висцеральных проявлений СТД у пациентов с ГЭРБ в виде недостаточности кардии и грыж пищеводного отверстия диафрагмы при ГЭР, а также аномалий строения желчевыводящих путей у больных с ДГЭР дает основание обсуждать их с точки зрения структурных предикторов заболевания, нарушающих синхронизированное функционирование зоны пищеводно-желудочного перехода.

Расчет рисков формирования и неформирования ГЭРБ и ее разных вариантов показал, что риск развития ГЭРБ, ассоциированной с преобладанием ГЭР, в 11,9 раза выше при наличии диагностически значимого сочетания 6 и более проявлений СТД,

У пациентов с ДГЭР заболевание развивалось на фоне предшествующих заболеваний желчевыводящих путей, отягощенной наследственности по желчнокаменной болезни и хроническому холециститу, пищевого предпочтения сдобных, жирных и высококалорийных блюд. Такой тип пищевого выбора увеличивает риск формирования ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, до 62,8 %, относительный риск — до 2,68.

Реализации предикторов варианта с ГЭР служит пищевое предпочтение острых, кислых блюд, пряностей, приеме медикаментов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера. Ассоциированный с ДГЭР вариант ГЭРБ формируется при отягощенной наследственности по заболеваниям билиарного тракта и реализуется при пищевом предпочтении высококалорийных блюд.

Реализация рисков развития ГЭРБ происходит при участии целого ряда индивидуальных профессиональных, бытовых, спортивных и иных факторов, связанными с повторяющимися эпизодами повышения внутрибрюшного давления, курением, избыточной массой тела, выработавшимися пищевыми предпочтениями и привычками. В большинстве случаев эти факторы являются модифицируемыми, для их устранения необходимо как минимум аргументированное, персонифицированное и своевременное информирование пациента. Совершенно очевидно, что такой подход будет действенным главным образом в отношении пациента молодого возраста, находящегося на этапе выработки моделей пищевого поведения и жизненного стиля.

Выводы

1. У больных ГЭРБ нередко регистрируется коморбидные фенотипические и висцеральные признаки недифференцированных СТД, чаще при варианте заболевания, ассоциированном с ГЭР.

2. Изучение проявлений СТД в качестве структурных предикторов развития ГЭРБ перспективно для прогнозирования заболевания ГЭРБ и ее вариантов.

3. Лица молодого возраста с наличием сочетания фенотипических и висцеральных стигм СТД нуждаются в персонифицированных профилактических программах, направленных на выработку антирефлюксного стиля жизни путем своевременной профессиональной, спортивной ориентации и выработки пищевого поведения и привычек.

Литература

1. Джулай Г. С., Секарева Е. В., Курицын В. М., Джулай Т. Е. Клинико-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: факторы риска и предикторы развития // Тер. арх. — 2013. — № 2. — С. 8–12.
2. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E. et al. Overweight is a risk factor for both erosive and non-erosive reflux disease // Dig. Liver Dis. — 2011. — Vol. 43, № 12. — P. 940–945.
3. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Машарова А. А. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 5. — С. 4–10.
4. Ducrotte P., Chaput U. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux // Hepato-Gastroenterologie. — 2005. — Vol. 2, № 4. — P. 362–369.
5. De Giorgi F., Palmiero M., Esposito J. et al. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease // Acta Otorhinolaryngol. Ital. — 2006. — Vol. 26, № 5. — P. 241–246.
6. Becher A., Dent J. Systematic review: Ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33, № 4. — P. 442–454.
7. Чернин В. В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2010.

8. *Кадурина Т.И., Горбунова В.Н.* Дисплазия соединительной ткани.— СПб.: Элби, 2009.
9. *Мозес К.Б., Осипова И.А., Солодовник А.Г.* Роль дисплазии соединительной ткани в формировании патологии верхних отделов пищеварительного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол.— 2002.— № 5.— С. 164.
10. *Николаева О.В., Ермолаев М.Н.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей и дисплазия соединительной ткани // Здоровье ребенка.— 2008.— № 1.— С. 9–13.
11. *Шихнабиева М.Д.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани у лиц подросткового возраста: распространенность и клиничко-эндоскопические особенности // С.Ф. Гнусаев, Т.И. Кадурина, Е.А. Николаева (ред.) Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы.— М., Тверь, СПб., 2013.— С. 146–151.
12. *Джулай Г.С., Секарева Е.В.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы.— М.: Медпрактика-М, 2010.
13. *Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С.* Коморбидность // Клин. мед.— 2012.— № 10.— С. 4–11.