

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Гулунов Заурбек Хазбиевич

**Клинико-патогенетические особенности гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни при метаболическом синдроме**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Успенский Юрий Павлович

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....	15
1.2. Современные представления о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	16
1.3. Этиология и патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....	19
1.4. Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	24
1.5. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....	27
1.6. Проблема метаболического синдрома и адекватной оценки его распространенности. Эпидемиология метаболического синдрома	30
1.7. Этиология метаболического синдрома	36
1.8. Патогенез метаболического синдрома.....	42
1.9. Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и метаболического синдрома	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	54
2.1. Общая характеристика пациентов.....	54
2.2. Критерии отбора пациентов.....	57
2.3. Клиническое обследование	59
2.4. Физикальное обследование	60
2.5. Лабораторное обследование.....	61
2.6. Инструментальное обследование	61
2.7. Методы оценки психологического статуса, пищевого поведения и качества жизни.....	63
2.8. Оригинальный опросник	68
2.9. Статистическая обработка данных.....	69

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА	70
3.1. Данные наследственного анамнеза пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.....	70
3.2. Социально-экономические особенности пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.....	71
3.3. Особенности образа жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.....	73
3.4. Особенности питания пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.	74
3.5. Пищевые предпочтения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.	76
3.6. Особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.	77
3.7. Данные объективного обследования пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.....	79
3.8. Лабораторные данные пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.	81
3.9. Результаты инструментального обследования пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома.....	83
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ, ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СФОРМИРОВАННЫХ ГРУППАХ.....	86
4.1. Оценка пищевого поведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в группах обследования.....	86

4.2. Особенности психологического статуса пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в группах обследования	88
4.3. Оценка качества жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в группах обследования	89
ГЛАВА 5. ДАННЫЕ МНОГОМЕРНОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА	91
5.1. Корреляционные взаимосвязи различных диагностически значимых факторов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	91
5.2. Регрессионный анализ данных у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью	93
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	97
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Оригинальный опросник	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Метаболический синдром – это симптомокомплекс, который характеризуется абдоминальным ожирением в сочетании с формированием нарушений липидного, углеводного, пуринового обмена и развитием артериальной гипертензии. Основными составляющими метаболического синдрома являются 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 почти 40% 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 роста его распространенности.

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

метаболического синдрома, ГЭРБ и сочетания данных патологий в последние десятилетия.

Степень разработанности темы исследования

Взаимосвязь ГЭРБ и метаболического синдрома представляет интерес в виду широкой и повсеместной распространенной данных патологических состояний. Ряд исследований демонстрирует связь между отдельными компонентами метаболического синдрома и возникновением, как типичных диспептических симптомов ГЭРБ, так и атипичных. Более подробно изучено влияние ожирения на развитие гастроэзофагеального рефлюкса и формирования ГЭРБ. Абдоминальное ожирение оказывает механическое воздействие на желудок, вызывает повышенную склонность к ГЭР и симптомам диспепсии. Слизистая оболочка пищевода у пациентов с ожирением и длительным течением ГЭРБ более чувствительна к забросу кислого содержимого желудка в пищевод. Влияние ожирения на ГЭРБ подтверждается в том числе и при эндоскопической диагностике.

Однако в настоящее время недостаточно данных о влиянии метаболического синдрома, а не только ожирения, являющегося его основным компонентом, на особенности клинической картины и патогенез развития ГЭРБ.

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 ГЭРБ, обуславливающей как формирование, так и более тяжелое течение данной гастроэнтерологической патологии.

Указанные обстоятельства обуславливают необходимость дальнейших исследований взаимосвязи ГЭРБ и метаболического синдрома.

Цель исследования

Целью исследования является изучение клинико-патогенетических особенностей ГЭРБ при метаболическом синдроме.

Задачи исследования

1. Определить и детализировать роль метаболического синдрома как одного из факторов, способствующих развитию ГЭРБ. Определить особенности клинической картины у пациентов с ГЭРБ при наличии метаболического синдрома.
2. Определить какая форма ГЭРБ, неэрозивная (НЭРБ) или эрозивная (ЭРБ), преобладает у пациентов при наличии метаболического синдрома.
3. Выявить особенности показателей многоканального импеданс-рН-мониторинга у больных с ГЭРБ при наличии метаболического синдрома.
4. Оценить психологический статус и его влияние на качество жизни и клиническое течение ГЭРБ у пациентов с метаболическим синдромом.
5. Сравнить результаты обследования пациентов с ГЭРБ при наличии метаболического синдрома до и через 12 мес. после изменения образа жизни и характера питания.

Научная новизна

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

Впервые охарактеризованы особенности клинического течения ГЭРБ и особенностей психологического статуса пациентов с метаболическим синдромом при синтропии указанных заболеваний. Установлена роль тревожных состояний и депрессии, как факторов, которые могут способствовать развитию не только ожирения, но и прогрессированию ГЭРБ.

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

Впервые проведен анализ результатов наблюдения в течение 12 месяцев пациентов с ГЭРБ, получавшим не только базисную антирефлюксную и/или антисекреторную терапию, но и модифицировавшим образ жизни и соблюдающим гипокалорийную диету, что продемонстрировало положительный результат как в отношении регрессии проявлений ГЭРБ, так и выраженности метаболического синдрома.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы определяется тем, что впервые комплексно изучены клинические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, протекающей на фоне метаболического синдрома; уточнены причинно-следственные связи между данными патологическими состояниями, что

позволило расценить гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь в качестве нового гастроэнтерологического проявления метаболического синдрома.

Практическая значимость определяется включением в программу обследования пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при наличии метаболического синдрома расширенного объективного обследования с калиперометрией и расчетом процента жира массы тела, выполнением многоканального импеданс-рН-мониторинга, а также проведением психологического тестирования. Также при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома необходимо формировать приверженность к немедикаментозной терапии ожирения для улучшения проводимой стандартной терапии.

Методология и методы исследования

Исследование 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» [48] с 2018г. по 2020г.

Методология исследования включала теоретическую и практическую составляющие. Теоретическая часть работы преследовала собой цель обобщить результаты исследований, направленных на изучение метаболического синдрома и возможных механизмов его влияния на развитие и течение ГЭРБ, а также возможности коррекции клинического течения ГЭРБ, оценка данных инструментальных исследований, психологического статуса на фоне снижения или нормализации массы тела в проспективном наблюдении.

Практическая часть работы включала в себя обследование 200 пациентов с ГЭРБ, которые были поделены на две группы: основную группу, которая

включала 130 пациентов с сочетанием ГЭРБ и метаболического синдрома и группу сравнения, состоящую из 70 пациентов с изолированной ГЭРБ. В главе 2 «Материалы и методы исследования» более подробно представлена характеристика пациентов, участвующих в данном исследовании.

Положения, выносимые на защиту

1. При наличии метаболического синдрома целесообразно выделение самостоятельного гастроэнтерологического проявления в виде формирования ГЭРБ. Метаболический синдром, который протекает продолжительное время в тяжелой форме, сам по себе является независимым фактором, способствующим развитию и прогрессированию ГЭРБ.

2. Симптоматика ГЭРБ при ассоциации с метаболическим синдромом определяется как свойствами патологического ГЭР, на основании результатов импеданс-рН-мониторинга (частота, длительность рефлюксов, химический состав рефлюксата), так и особенностями психологического статуса пациентов, связанными с влиянием симптомов ГЭРБ на качество их жизни.

3. Течение ГЭРБ у пациентов с метаболическим синдромом характеризуются преобладанием рефлюксов смешанного и щелочного характера по данным импеданс-рН-мониторинга за счет наличия в рефлюксате желчи и ферментов поджелудочной железы, что отражает вовлеченность патологии панкреато-гепатобилиарной системы в развитие и прогрессирование метаболического синдрома.

4. При сочетании метаболического синдрома и ГЭРБ требуется проведение комплексного лечения: терапия ГЭРБ должна включать не только стандартную антирефлюксную и/или антисекреторную терапию, но также ряд мероприятий режимно-ограничительного характера и специализированную диету, направленные на коррекцию проявлений метаболического синдрома.

Личный вклад автора

На всех этапах проведения диссертационного исследования автор принимал непосредственное участие. Автор самостоятельно провел аналитический обзор зарубежной и отечественной литературы по изучаемой 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 оригинального опросника, оценку социально-бытовых условий с оценкой удовлетворенностью материально-бытовым, профессиональным и семейным положением. Автором проводилась оценка результатов клинического, лабораторно-инструментального, психологического тестирования, оценка качества жизни, выраженности гастроэнтерологической симптоматики, пищевого поведения, уровня тревоги и депрессии. Автор проводил физикальное обследование, антропометрию, калиперометрию. Автор выполнял обследуемым пациентам импеданс-рН-мониторинг. Автор лично проводил систематизацию и анализ полученных результатов исследования с дальнейшей статической обработкой данных. По результатам проведенной работы опубликован 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 СПб ГБУЗ «Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы». Основные положения и результаты проведенной диссертационной работы используются в учебном процессе при

обучении студентов лечебного и педиатрического факультетов, лекционном материале кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ СПбГПМУ МЗ РФ.

Степень достоверности и апробация результатов

Дизайн исследования, репрезентативность выборки, применение валидных опросников и шкал, разрешённых в Российской Федерации методов обследования, а также использование актуальных методов статистической обработки данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов проведенного исследования. Основные положения диссертации были приняты без критики и опубликованы в нескольких рецензируемых научных изданиях. Результаты исследования были представлены в виде докладов на научно-практических конференциях.:

- Устное выступление на гастроэнтерологическом конгрессе «Гастроэнтерология России с рождения до старости» в г. Санкт-Петербург (2018), научном симпозиуме «Полиморбидность в гастроэнтерологии» в г. Санкт-Петербург (2018),
- Устное выступление на II Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости (неонатологические, педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты)»,
- Устное выступление на конгрессе «Герiatricкие чтения: избранные вопросы терапии людей старших возрастных групп» в г. Санкт-Петербург (2019), на IX Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты проблемы» в г. Санкт-Петербург (2019),

- Устное выступление на X юбилейном Российском конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные аспекты проблемы» в г. Санкт-Петербург (2020),
- Устное выступление на VI-м Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике» (2022).

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.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, а именно:

- п.4 – Состояние органов пищеварения при других заболеваниях;
- п.6 – Диагностические методики при заболеваниях органов пищеварения
- п.7 – Лечебные и профилактические методы при заболеваниях органов пищеварения
- п.8 – Заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки

Публикации по теме диссертации

По теме исследования опубликовано 9 научных работы, из них 6 научных статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ / Перечня Университета, 2 научные статьи, опубликованные в иных изданиях, 1 патент на изобретение по теме диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения, включающего в себя оригинальный опросник. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 5 рисунками. Список литературы включает 172 источников из них 56 отечественных и 116 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

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

На основании результатов популяционных исследований, проводившихся во всем мире, общая распространенность еженедельных симптомов ГЭРБ, как критерия диагностики согласно рекомендациям Монреальского консенсуса, 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 (наблюдается не более чем в 10% случаев) [142].

По данным обзора 15-ти 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% [18]. Симптомы ГЭРБ характеризовались наличием изжоги и/или регургитации, возникающей по крайней мере 1 раз в неделю в течение 12 месяцев [51].

В многоцентровом исследовании «Эпидемиология ГЭРБ в России» (исследование МЭГРЕ) были получены данные, согласно которым распространенность ГЭРБ составила 23,6% [21]. 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 испытывали 22,7% респондентов [2]. Представленные данные свидетельствуют о том, что распространенность ГЭРБ в России сопоставима с ее 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 [46, 82]. Прогрессирование ГЭРБ, в свою очередь, влияет не только на качество жизни больного, но может способствовать инвалидизации и снижению продолжительности жизни за счет развития осложнений. Кровотечение из пептических язв наблюдается у 2% больных рефлюкс-эзофагитом, развитие пищевода Барретта – у 12-20%, развитие стриктуры пищевода – у 7-23% [66]. При этом следует подчеркнуть, что пищевод Барретта является предраковым состоянием, при котором может наблюдаться развитие в 6% случаев аденокарциномы высокой степени дисплазии эпителия и 0,5% – низкой степени.

1.2. Современные представления о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Основные симптомы ГЭРБ – изжога и отрыжка кислым, известны давно. Описания данных симптомов можно найти еще 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 описал картину эрозивных повреждений пищевода в атласе основных заболеваний [66]. Carl von Rokitansky в 1855 г. сформулировал теорию развития дистального эзофагита и ввел термин «рефлюкс» в медицинскую практику [150].

В 1879 г. Henrich Quincke описал 3 клинических случая больных с наличием язв терминального отдела пищевода [100].

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 [144]. 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, что позволило улучшить понимание патогенеза развития патологического ГЭР и повысили точность его диагностики [84].

ГЭРБ стала рассматриваться как самостоятельное заболевание в октябре 1997 года по решению междисциплинарного конгресса, проходившего в бельгийском городе Генваль. Годом ранее заболевание было включено в международную классификацию болезней 10-го пересмотра. На основании итогов междисциплинарного конгресса в 1999 году были опубликованы первые рекомендации по диагностике и лечению ГЭРБ [83].

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» [31].

Согласно определению, принятому на конгрессе в Генвале, самым часто встречающимся характерным симптомом ГЭРБ была указана изжога, которая наблюдается у 75% и более больных. К осложнениям 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.) [83].

Существует несколько эндоскопических классификаций, но наиболее часто используется Лос–Анжелесская (1994). В основе этой классификации лежит оценка охвата окружности просвета и протяженности повреждений пищевода [89]. В связи с тем, что часть пациентов с типичной клинической картиной заболевания может не иметь изменений по результатам эндоскопического исследования, была выделена эрозивная рефлюксная болезнь (ЭРБ) и эндоскопически негативная (не эрозивная рефлюксная болезнь, НЭРБ). В 2002 г. в Лос-Анджелесе состоялся Всемирный конгресс гастроэнтерологов, согласно которому к НЭРБ отнесли следующие состояния: наличие клинических данных при отсутствии эндоскопических изменений; катаральный рефлюкс-эзофагит; наличие эритемы, отека и повышенной ранимости слизистой, которые характеризуют как «малые изменения», при отсутствии явных повреждений слизистой оболочки пищевода [5, 47].

В 2005 г. состоялся Международный конгресс гастроэнтерологов Монреале, по результатам работы которого было опубликовано определение, классификация и обновленное соглашение [127]. 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» [31]. «Изжога и регургитация являются наиболее важными симптомами ГЭРБ» [31], в то время как рефлюкс-эзофагит считается наиболее распространенным осложнением этого заболевания.

Если у пациента обнаруживаются типичные симптомы или изменения в слизистой оболочке пищевода, которые подтверждают ГЭРБ по данным инструментального исследования, то в соответствии с определением, принятым на конгрессе в Монреале, может быть поставлен 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 синдром грудной боли, вызванный рефлюксом. Также больного могут беспокоить боли в эпигастральной области или нарушения сна. Наличие изменений говорит о пищеводном синдроме с повреждением пищевода (то есть с развитием осложнений, таких как «рефлюкс-эзофагит, стриктуры, пищевод Барретта и аденокарцинома») [5].

«Эрозии слизистой оболочки пищевода являются наиболее распространенным» [5] видом повреждений у пациентов с ГЭРБ. Вследствие длительного течения 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 напрямую связаны с риском ее развития аденокарциномы [67]. Предраковым состоянием для дальнейшего формирования аденокарциномы является пищевод Барретта с фокусами кишечной метаплазии.

Представления о гастроэзофагеальном рефлюксе, а в дальнейшем и о ГЭРБ претерпевали изменения с течением времени и по мере накопления данных об этиологии и патогенезе данного заболевания.

1.3. Этиология и патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

ГЭРБ - это заболевание, развитие которого обусловлено несколькими патофизиологическими механизмами, и оно имеет многофакторную природу.

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 интраабдоминального давления, 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, а также анатомические особенности гастроэзофагеального соединения, выступающие в роли антирефлюксных барьеров: 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 [31, 92, 80, 142].

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 [142].

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 [95].

Механизмы резистентности слизистой 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 включает водный слой, слизь и бикарбонаты. 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 [130].

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), кофеин-содержащих напитков, алкоголя, а также курение, ожирение, беременность, поднятие тяжестей. Однако в 50-80% эпизодов патологического ГЭР может приводить преходящая релаксация нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС), при этом их длительность и частота коррелируют с тяжестью возникающего эзофагита [84, 142].

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, уровень тонуса при этом имеет меньшие величины, а формы импедансных кривых похожи друг на друга при пищеводной импедансометрии в отличие от ПРНПС [13].

Для патологического ГЭР характерно следующее: частые эпизоды рефлюкса, не связанного с ПРНПС; неизбирательный рефлюкс в отношении газов/жидкости; повышенный объем рефлюкса, распространение на проксимальные отделы пищевода; регургитация жидкости(отрыжка); гиперчувствительность пищевода [132].

ГПОД может выступать в роли одного из факторов, приводящих к развитию ГЭРБ и ухудшению его течения. В процессе формирования ГПОД происходит перемещение НПС из области с высоким внутрибрюшным давлением в область с низким внутригрудным давлением. Это происходит, когда длина НПС уменьшается до менее 2 см, внутрибрюшная часть пищевода становится короче 1

см, а давление покоя снижается ниже 6 мм рт. ст. Если у пациента есть ГПОД, то пищеводный клиренс замедляется, что приводит к более частым ПРНПС. [7, 6, 119].

В среднем, внутрижелудочное значение рН на голодный желудок составляет 1,4, но после приема пищи рН повышается до 4,4. Однако в области перехода от пищевода к желудку, рН может сохраняться на уровне 1,6. Этот феномен известен как «кислотный карман». «Кислотный карман» служит источником кислоты, которая попадает в дистальную часть пищевода, и представляет собой слой небуферизованной кислоты на поверхности пищи в желудке. [7, 166]. 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 [7, 111].

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» [156].

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» включает в себя две части: кислотный резервуар, который находится дистально от перехода от пищевода к желудку (ПЖП), и зону подкисления слизистой оболочки пищевода, которая расположена проксимально. [7, 132]. Расположение «кислотного кармана» относительно ПЖП играет важную роль в образовании кислотного рефлюкса. Для ГЭРБ характерно не только наличие «кислотного кармана», но также миграция верхней его границы через ПЖП. Данный вывод подтвержден исследованием, при проведении которого было обнаружено, что 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% [160].

Определенный интерес в патогенезе ГЭРБ представляет инфекция *H. pylori*. 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. Следовательно, результаты многочисленных исследований демонстрируют защитную роль микроорганизма *Helicobacter pylori* в течении ГЭРБ. Присутствие *H. pylori*, особенно *cagA*-положительных штаммов (*cytotoxin-associated gene* – цитотоксин-ассоциированный ген), редко наблюдается при наличии эрозивного эзофагита и развитии пищевода Барретта за счет атрофии желудка и снижения продукции кислоты. Вследствие атрофии желудка и снижения кислотопродукции, уменьшается воздействие кислоты на пищевод [123, 170].

По данным мета-анализа, основанном на изучении 6575 случаев сочетания ГЭРБ и инфекции *Helicobacter pylori*, существует положительная связь между проведенной эрадикацией *H. pylori* и наличием рефлюкс-эзофагита 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 [106].

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 на эпителий пищевода и ухудшению симптомов. Атрофический гастрит, как уже было упомянуто выше, наоборот, играет своего рода защитную роль для слизистой оболочки пищевода. В том

числе 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 [123].

Таким образом, патогенез ГЭРБ включает в себе несколько патофизиологических механизмов, которые оказывают различный вклад в развитие заболевания и обуславливают особенности патогенеза у разных пациентов.

1.4. Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Двумя классическими симптомами ГЭРБ 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 [64]. Данные жалобы приводят к ухудшению самочувствия и снижению качества жизни пропорционально частоте и выраженности изжоги.

Менее распространенные симптомы ГЭРБ включают в себя отрыжку, дисфагию, одинофагию, 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 проведения эндоскопии верхних отделов ЖКТ. Дисфагия обычно возникает у пациентов с длительной существующей изжогой. Наиболее частыми причинами дисфагии являются язвенная стриктура и выраженное воспаление, затруднение прохождения твердой пищи при этом может прогрессировать медленно. Потеря веса встречается редко, потому что снижение аппетита не характерно. 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 считается более частой причиной некардиальной боли в груди, чем нарушения двигательной функции пищевода.

К внепищеводным проявлениям ГЭРБ относят атипичные симптомы – бронхиальную астму (приступы удушья), хронический кашель, ларингит. В систематическом обзоре, состоящем из 28 исследований, была продемонстрирована более частая распространенность симптомов ГЭРБ у больных астмой по сравнению с контрольной группой: 59,2% против 38,1%. Также отмечено, что антирефлюксная терапия купирует 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 [120].

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 [131]. 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 [152].

Ларингит и осиплость являются менее частыми внепищеводными проявлениями ГЭРБ, возникающими вследствие раздражения слизистой оболочки дыхательных путей кислым рефлюксом и называются также ларингофарингеальным рефлюксом. Ларингит может быть отдельным и отличительным признаком, вовлекающим верхний сфинктер пищевода в отсутствие ГЭРБ. При ларингофарингеальном рефлюксе наблюдается осиплость, легкая дисфагия, ощущение «кома в горле». Отмечено, что около 35% больных с подтвержденным ларингофарингеальным рефлюксом жалуются на изжогу [131]. 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 рефлексы, 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 [135].

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 в отношении развития пищевода Барретта [64].

В настоящее время не вызывает сомнения, что ГЭРБ проявляется не только изжогой и отрыжкой кислым, но и различными внепищеводными проявлениями, а также может протекать бессимптомно. Подобная широта клинических проявлений ГЭРБ обуславливает особенности диагностики.

1.5. Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Первым шагом в диагностике ГЭРБ является оценка клинической симптоматики с целью выявления длительности и выраженности типичных и атипичных проявлений заболевания. Для этой цели существуют различные опросники, однако все они имеют не очень высокую чувствительность и специфичность (около 65-75%) [86, 144]. По этой причине 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 обратить внимание на то, что могут использоваться различные описания терминов, характеризующих те или иные симптомы заболевания, что 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» [5]. Под термином «регургитация» согласно Монреальскому определению понимают ощущение, при котором «содержимое желудка попадает обратно в ротовую полость или нижнюю часть глотки» [5, 127]. 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 [96]. Такой метод не является достаточным и болезной в любом случае требует дальнейшего обследования. Такое пробное лечение может оказаться эффективным при наличии у пациента язвенной болезни или злокачественных новообразований и в конечном итоге привести к ошибочному диагностированию ГЭРБ.

Эндоскопическое исследование является наиболее распространенным методом инструментальной 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%. [44] Ограничением эндоскопии в диагностике заболевания является то, что у 50-60% пациентов с ГЭРБ, особенно если они уже получали ИПП, при эндоскопии не будет выявлено признаков повреждения слизистой оболочки [91]. Следовательно, обнаружение эндоскопических изменений в пищеводе дает возможность поставить диагноз ГЭРБ, 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 [56]. Суточное мониторирование рН позволяет оценить ряд показателей – общее время и процент времени с $\text{pH} < 4,0$ клиренс пищевода, общее количество рефлюксов и количество длительных (более 5 мин) рефлюксов и ряд других. Результаты этих показателей учитываются при составлении индекса DeMeester. Ключевыми критериями ГЭР является процент времени с $\text{pH} < 4,0$ (нормальный показатель $< 4,2\%$) и индекс DeMeester (нормальный показатель $< 14,72$) [5, 109].

Так как в основе развития ГЭРБ могут быть не только кислые рефлюксы с $\text{pH} < 4,0$ но и слабокислые с рН от 4,0 до 7,0 и слабощелочные с $\text{pH} > 7,0$ был разработан метод комбинированной рН-импедансометрии. Этот метод исследования основан на том, что измеряется сопротивление окружающей среды переменному электрическому току, который проходит между двумя электродами. Эти электроды образуют измерительный сегмент и находятся на расстоянии 2 см друг от друга. При сравнении импедансометрии, манометрии и рН-метрии для обнаружения рефлюкса до и после приема пищи было показано, что многоканальная комбинированная рН-импедансометрия обнаруживает 96% всех рефлюксов, которые были выявлены с помощью других методов. В то время как рН-метрия обнаруживает 76% рефлюксов, манометрия пищевода обнаруживает только 28%. [5, 161].

Манометрия пищевода дает возможность измерить не только числовые значения внутриполостного давления, но и качественные характеристики. Это включает в себя координацию двигательной активности тела пищевода, а также верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров. Манометрия пищевода является «золотым стандартом» в диагностике нарушений моторной активности данного органа. В настоящее время обычно применяют водно-перфузионную манометрию пищевода [5]. Методика предполагает три последовательных этапа: определение

базального давления в желудке, измерение давления покоя НПС, определение расслабления НПС в ответ на акт глотания [42]. 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 мониторингования рН [91]. Результаты манометрии у больных с ГЭРБ учитываются при определении тактики хирургического лечения [133].

Рентгеновское контрастирование пищевода с барием имеет ограниченное значение в диагностике ГЭРБ, так как наличие рефлюкса не коррелирует с данными, полученными с помощью рН-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, колец Шацкого, язв и стриктур пищевода, аденокарциномы пищевода [97].

Существуют различные методы диагностики ГЭРБ с различной чувствительностью и специфичностью, однако это не решает все проблемы диагностики данной патологии и связанных с ней заболеваний и осложнений.

1.6. Проблема метаболического синдрома и адекватной оценки его распространенности. Эпидемиология метаболического синдрома

Первые исследования влияния ожирения на организм человека проводились ещё в конце V века до нашей эры, тем не менее, проблема метаболического синдрома как совокупности патологических состояний была выделена около четырёх веков назад, и с течением времени ее значимость неуклонно возрастает пропорционально увеличивающейся в мире распространенности ожирения [1].

Несмотря на то, что метаболический синдром активно изучается специалистами в различных областях медицины, в наши дни все еще существует множество нерешенных вопросов, связанных с этим состоянием.

Критерии для диагностики метаболического синдрома являются предметом обсуждения. Первые диагностические критерии были предложены экспертами ВОЗ в 1998 году, согласно которым инсулинорезистентность (ИР) рассматривалась как основная причина формирования метаболического синдрома. Наличие ИР предлагалось определять посредством эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста (ЭГК), который весьма трудоёмок и экономически невыгоден при использовании в клинической практике [1, 60]. 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 [1, 68]. Такой подход показал свою несостоятельность, когда при дальнейшем изучении данной темы стала очевидной роль абдоминального ожирения в развитии метаболического синдрома, в результате сформировались два направления в изучении метаболического синдрома: патофизиологический и клинико-эпидемиологический. Последнего направления придерживаются специалисты Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP-АТР III), которыми 2001 году были разработаны критерии, ставящие в основу необходимость оценки окружности талии для определения наличия метаболического синдрома [1, 162]. В 2003 году эти критерии были пересмотрены представителями Американской ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ), опубликовавшими новый вариант диагностических рекомендаций. Особенностью данных рекомендаций стало возвращение к патофизиологическому взгляду на проблему метаболического синдрома и исключение сахарного диабета из списка диагностических критериев, но в практическом применении они оказались не пригодными, так как представляют собой перечисление факторов риска [1, 171]. Через два года

Международной диабетической федерацией (IDF) была предпринята попытка разработать критерии, учитывающие этнические особенности [1, 61]. 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 АГ, однако эти различия исчезают при сравнении представителей старших возрастных групп. Большой восприимчивостью к ИР, прямо пропорциональной тяжести ожирения, обладают коренные американцы. Особенностью 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 [1, 62]. В 2005 году представителями Американской ассоциации сердца (АНА), NCEP и IDF была предпринята попытка прийти к консенсусу: переработаны существующие критерии, на базе которых были созданы новые рекомендации, призванные уравновесить два описанных ранее подхода в диагностике метаболического синдрома [1, 100]. На данный момент существует более 10-ти различных вариантов интерпретации диагностических критериев. Тем не менее, как показывает практика, данные о распространенности метаболического синдрома разнятся в зависимости от выбранных в исследовании определений. К примеру, при сравнении данных о распространенности метаболического

синдрома среди населения США в период с 2001 по 2002 годы, представленных Национальной программой проверки здоровья и питания (NHANES), частота метаболического синдрома в соответствии с NCEP-АТР III составила 25,0%, а при использовании критериев IDF – 41,3% [1, 126].

К вышеуказанному, так как генетическая предрасположенность и специфические аспекты пищевого поведения, закладываемые в семье, являются значимыми предикторами метаболического синдрома, 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 постановку диагноза «метаболический синдром» при отсутствии данного заболевания [1, 115]. При этом доказан высокий риск развития с течением времени метаболического синдрома и сопутствующих патологий среди лиц данных возрастных групп, страдающих ожирением [1, 127].

При систематическом обзоре 85-ти 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 [1, 167].

Опубликовано около 40 различных вариантов диагностических критериев, однако единого соглашения касательно их использования не существует, что затрудняет сбор эпидемиологических данных среди детского населения [1, 93]. Первое определение метаболического синдрома, разработанное по результатам 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 метаболического синдрома в данной популяции составило 4,2%, а при учёте наличия только ожирения – 28,7% [114]. Вторым вариантом 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 метаболического синдрома оказалась незначительно выше и составляла 31% [1, 139]. В следующем варианте критериев, разработанных Weiss et al., ИМТ рассматривался как основной показатель, на их основании синдром диагностировался у 38,7% детей с умеренным и 49,7% с выраженным ожирением [1, 169]. 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 метаболической синдром определялся по окружности талии (\geq 90-го перцентилья) 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 [1, 117].

Существование различных критериев метаболического синдрома связано со спецификой образа жизни питания различных этнических групп изучаемых популяций больных. Также имеет значение различие в генетической предрасположенности к ожирению, нарушению липидного обмена, АГ и др. [15, 55].

Эксперты ВОЗ в 2003 году дали такую оценку распространенности метаболического синдрома: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространенность метаболического синдрома в два раза превышает встречаемость сахарного диабета, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%» [49].

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 [48]. Предполагается, что к 2025 году у каждого второго взрослого будет избыточный вес, а у каждого пятого будет диагностировано ожирение [1, 165].

Вопрос ожирения и избыточного веса также актуален среди детей. 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) [48]. За этот же период количество детей в возрасте от 5 до 19 лет, страдающих ожирением, увеличилось в десять раз. 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 не только экономически развитых, но и развивающихся государств. В частности, с 2000 года количество детей младше 5 лет с ожирением увеличилось примерно на 50% [48]. Оправдался прогноз, что к 2022 г. в возрастной группе от 5 до 19 лет, стало больше страдающих ожирением, чем со сниженной массой тела [1, 165].

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 [1, 165].

На основании данных эпидемиологических исследований, проведенных в США, ВОЗ в 1978 г. подтвердила зависимость между ожирением и ранней смертью. Исследования показали, что у людей с избыточным весом средняя продолжительность жизни уменьшается на 7 лет. Это сокращение особенно

заметно, когда индекс массы тела увеличивается более чем на 30% по сравнению со средним нормальным значением. Смертность среди людей с избыточным весом на 35-42% выше среди мужчин и на 25-35% среди женщин [49]. 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 привела бы к увеличению средней продолжительности жизни всего лишь на 1 год [1, 63].

1.7. Этиология метаболического синдрома

Этиология метаболического синдрома включает различные аспекты, на развитие влияют различные взаимосвязанные между собой факторы. В связи с этим целесообразно говорить не о конкретной этиологии, а об этиологических факторах. Первостепенным фактором является генетическая предрасположенность, которая реализуется за счет изменчивости различных генов. По данным исследований описано более 50 мутаций гена к инсулиновым рецепторам, который располагается на 9-й хромосоме, что может быть одной из причин более частого распространения ожирения в отдельных семьях [32, 28]. Вероятность развития ожирения у потомства при нормальной массе тела обоих родителей равна 10%, при наличии тучности у одного из родителей равна 50%, а наличии ожирения у обоих родителей – может достигать 80% [15]. Об-ген (ген ожирения) отвечает за синтез лептина, локализуемого в адипоцитах белой жировой ткани, его мутации могут играть роль в этиологии метаболического синдрома. «Регуляция пищевого поведения осуществляется посредством лептиновых рецепторов, при воздействии на центр насыщения в

вентромедиальном ядре гипоталамуса» [49]. Кроме того, лептин оказывает опосредованное влияние на центр голода, снижая производство нейропептида Y в латеральной зоне гипоталамуса, а также в паравентрикулярных и дорсомедиальных ядрах гипоталамуса [49]. 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, 24, 27, 43].

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 питания, неадекватный баланс по содержанию питательных веществ, микроэлементов и витаминов, также относятся к этиологическим факторам, способствующим развитию метаболического синдрома. Регулярное переедание приводит к избытку поступления энергии и является причиной повышенных уровней инсулина и лептина в крови, что сопровождается развитием относительного снижения чувствительности центра насыщения к нормальному уровню указанных гормонов, 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 рассматривается как модифицируемый фактор. Само понятие пищевого поведения является совокупностью индивидуальных пищевых предпочтений, особенности режима и стиля питания.

Создана модель мотивации нарушения питания, состоящая из четырех компонентов. Эта модель была разработана, исходя из принципов химической зависимости, как, например, при алкоголизме. В модель входят следующие элементы: необходимость принять негативные эмоции, стремление к получению

удовольствия, желание социализироваться и стремление соответствовать общественным ожиданиям [40].

Традиционно при анализе пищевого поведения выделяют 5 видов аддиктивных мотиваций: атарактическая, гедонистическая, субмиссивная, псевдокультурная и псевдокоммуникативная. Атарактическая мотивация 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 мотивация проявляется в обществе через демонстрацию изысканного вкуса или показ материального благосостояния. Индивиды с псевдокоммуникативной мотивацией замещают общение повышенным потреблением пищи. Проблемы с мотивацией к приему пищи могут вызывать патологические изменения в адаптационных процессах, становясь основой для развития психологической зависимости [40].

Важно подчеркнуть, что в последние годы нарушение пищевого поведения у человека признается одним из ключевых факторов развития метаболического синдрома. Выделяют три типа нарушений пищевого поведения: экстернальное, эмоциогенное, ограничительное [22, 34, 41].

Экстернальное пищевое поведение наблюдается при чрезмерном отклике на внешние стимулы, в первую очередь, на вид и доступность пищи. В той или иной степени, в реакции на внешние стимулы участвуют не только зрительные раздражители, но и обонятельные, вкусовые, слуховые и осязательные. У большинства пациентов, страдающих алиментарным ожирением, в той или иной мере присутствует экстернальный тип пищевого поведения. Отсутствие полноценного чувства насыщения и увеличенный аппетит могут быть основой для усиленной реакции на внешние стимулы к еде [49]. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением чувство насыщения возникает позже в сравнении со

здоровыми людьми и ощущается в виде механического переполнения желудка [22, 41].

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. Основные эмоциональные состояния, которые могут привести к перееданию, включают тревогу, страх, грусть, скуку и чувство одиночества. 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 демонстрируют, что предпочтение отдается в этом состоянии продуктам с высоким содержанием жиров и легкоусвояемых углеводов [22, 41].

У 60% людей, предрасположенных к ожирению, наблюдается гиперфагическая реакция [22]. На фоне продолжительного действия фактора, вызвавшего стресс, может наблюдаться избыточное потребление пищи в течение длительного периода и 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 периода ограничения в приеме пищи 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 [22, 41].

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 [22].

Еще одним фактором внешней среды, предрасполагающим к развитию ожирения и метаболического синдрома, является гиподинамия. Когда физическая активность снижается, процессы липолиза и использования триглицеридов в мышечной и жировой тканях замедляются, а также уменьшается активность глюкозы в мышцах [49]. В конечном счете это приводит к развитию ИР, которая принимает непосредственное участие в патогенезе ожирения и метаболического синдрома [32, 51].

Согласно результатам нескольких исследований, у курильщиков отмечаются нарушения углеводного обмена за счет развития ИР [157, 87, 116, 159]. Также в ряде публикаций показано, что никотин приводит к дисфункции эндотелия и вызывает прогрессирование ИР [60, 69, 107, 116]. Интенсивность курения напрямую связана с выраженностью инсулинорезистентности и проявлениями метаболического синдрома. В то же время, чем сильнее курение, тем ниже уровень липопротеинов высокой плотности и основных апопротеинов. [49, 159].

В последние десятилетия большое значение уделяют роли микробиоты для нормального функционирования различных органов и систем. В настоящее время установлена роль микроорганизмов в патогенезе развития целого ряда болезней, гастроэнтерологических, ревматологических, сердечно-сосудистых, кожных и аутоиммунных [103]. Антибактериальное лечение - это один из ключевых факторов, который негативно влияет на микрофлору. [49, 71, 112, 121, 134], приводит к развитию эндотоксемии, повышению количества воспалительных

маркеров, связанных с ожирением и диабетом [45, 72, 101, 112, 121]. 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 метаболическим синдромом [105, 149].

Подтверждено влияние микрофлоры на липидный обмен: преобразование холестерина в кишечнике ведет к синтезу копростанола и нейтральных стерinov, тормозит синтез холестерина в печени. Микрофлора также участвует в метаболизме стероидных молекул, включая желчные кислоты и гормоны. В углеводном обмене микрофлора стимулирует синтез инсулина и влияет на чувствительность инсулиновых рецепторов через микробные метаболиты [67, 102, 90, 103, 94, 136].

У пациентов с ожирением на 50% снижено количество бактерий рода *Bacteroides*, при этом отмечается двукратный рост бактерий рода *Firmicutes*. В различных исследованиях было показано, что у лиц с ожирением увеличивается количество бактерий рода *Bacteroides* при уменьшении ИМТ. Схожие изменения отмечаются при соблюдении гипокалорийной диеты с ограничением углеводов и жиров [75, 76, 142, 141, 143, 144]. 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 [35].

У молодых пациентов ведущую роль в развитии АГ играют роль механизмы нарушения регуляции АД и реактивности сосудов, функция резистивных сосудов, а также почечные механизмы. Для пожилых людей с артериальной гипертензией особое значение имеют изменения в свойствах стенок крупных артерий, такие как уменьшение их эластичности и увеличение жесткости [19, 49].

Самым часто встречающимся и ранним сердечно-сосудистым критерием метаболического синдрома является артериальная гипертензия [7, 25]. 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 ИР. Следовательно, длительное течение неконтролируемой АГ может выступать в роли первичного этиологического фактора ИР [52, 49].

У 50% людей с ожирением отмечается «синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), вызывающий хроническую гипоксию во время сна» [49]. Это сопровождается отсутствием ночного увеличения уровня соматотропина, что в свою очередь способствует развитию ИР. В научной литературе есть работы, подтверждающие связь между «уровнем глюкозы натощак и тяжестью апноэ, а также между ИР» [49] и ухудшением состояния при СОАС [36, 38, 49]. Представленные результаты находят подтверждение среди многих отечественных и зарубежных исследователей [53, 73, 74, 75, 77, 78, 114, 102, 85, 90, 101].

1.8. Патогенез метаболического синдрома

Метаболический синдром формируется на фоне увеличения массы абдоминального жира, гиперинсулинемии, ИР, хронического системного воспаления. Помимо этого, составными компонентами синдрома являются наличие АГ, нарушение липидного, углеводного и пуринового обмена. Наблюдается потеря альбумина с мочой, повышение в крови уровня фибриногена, С-реактивного белка (СРБ).

Абдоминальное ожирение развивается за счет переедания, повышенного потребления жиров животного происхождения, содержащих насыщенные жирные кислоты. Эти факторы вызывают структурные изменения в фосфолипидах мембран клеток и нарушают функционирование генов, которые отвечают за передачу сигнала от молекул инсулина внутрь клетки. Это является основной причиной развития и прогрессирования ожирения [28, 40].

В случае метаболического синдрома наблюдается нарушение внутриклеточного обмена и транспорта кислорода эритроцитами. Это связано с изменением структуры клеточных мембран под воздействием «биологически активных метаболитов иммунного воспаления» [49] и гормонов [12, 39, 49].

Липокиновая патогенетическая теория развития метаболического синдрома в настоящее время является одной из ключевых и активно изучается [53]. 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, 17]. К числу адипокинов относят большое количество веществ, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей β , лептин, резистин, адипонектин, ангиотензиноген, гаптоглобин, пантофизин, простаглицлин (Pgl₂), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, тромбоцитарный фактор роста β и др. Наиболее изученными адипокинами в настоящее время являются интерлейкин-6, лептин и адипонектин [4, 17, 89].

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 ИР реализуется за счет ингибирования инсулиновой мРНК и секреции инсулина. Также лептин защищает периферические ткани от эктопического накопления липидов [158]. 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 грелина – 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 передает информацию о массе тела и состоянии жирового обмена, воздействуя на гипоталамус (нейропептид Y) [49].

Лептин взаимодействует с рецепторами гипоталамуса, ответственными за регуляцию аппетита, и активирует их. В условиях ожирения часто возникает центральная селективная резистентность к лептину, в то время как его периферическое действие остается неизменным. Это может привести к увеличению уровня лептина в крови [49, 145]. Некоторые авторы рассматривают, повышенный уровень лептина обязательным состоянием у пациентов с метаболическим синдромом [49, 136, 145].

За счет стимуляции симпатической нервной системы, лептин способствует повышению АД, развитию тахикардии, усилению термогенеза [49]. 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 метаболическим синдромом связан с развитием и прогрессированием различных сердечно-сосудистых заболеваний.

Белая жировая ткань, помимо лептина, продуцирует также адипонектин. Также функцию продукции адипонектина берет на себя плацента в период беременности [136]. Секреция адипонектина стимулируется инсулином. Отмечается обратная зависимость между уровнем адипонектина в крови и ИМТ: концентрация адипонектина снижается по мере увеличения ИМТ [108].

Адипонектин считается основным протективным фактором в отношении развития метаболического синдрома [153]. Предполагается, что адипонектин замедляет процесс развития атеросклероза, гипергликемии, ИР, влияет на гомеостаз глюкозы за счет повышения чувствительности клеток к инсулину. «Фактор некроза опухоли α , ИЛ-6, глюкокортикоиды, катехоламины оказывают отрицательное воздействие на уровень адипонектина» [49]. При ожирении уровень этих веществ может быть повышен, что приводит к уменьшению производства и выделения адипонектина [49, 113]. Существуют исследования, которые подтверждают, что у пациентов с диабетом 2 типа наблюдаются сниженные уровни адипонектина в крови по сравнению с контрольной группой, имеющей такой же ИМТ, но не страдающей диабетом. [113]. В связи с этим, адипонектин рассматривается как один из самых надежных биохимических индикаторов сахарного диабета (СД) 2 типа.

Одним из основных медиаторов воспаления является интерлейкин-6. Одним из его эффектов является стимуляция выработки белков острой фазы гепатоцитами. Он 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, ИР, 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 [81]. У пациентов с морбидным ожирением отмечалось выраженное увеличение средней концентрации интерлейкина-6, что соотносилось с повышением уровня СРБ в плазме крови [168], что в свою очередь, является основой взаимосвязи метаболического синдрома и различных форм ИБС [122].

Одним из веществ, участвующих в контроле потребления пищи, является грелин. Грелин является антагонистом лептина и имеет белковое строение и состоит из 28 аминокислот, вырабатывается P/D₁-клетками, располагающимися в области дна желудка и β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы.

Также вырабатывается в почках, сердце и щитовидной железе, но в меньшем объеме.

Также грелин также влияет на гедонистический аспект питания: когда рецепторы чувств получают информацию о характеристиках пищи, в разных частях мозга возникает реакция, которая приводит к увеличению работы вегетативной нервной системы и усилению перистальтики кишечника. Это вызывает активацию центральных процессов в гипоталамических и дофаминергических центрах, отвечающих за питание [49]. Таким образом, посредством регулирования выработки грелина оказывается влияние на мотивацию к употреблению пищи.

При ИР, гипертензии и сахарном диабете 2 типа определяются низкие уровни грелина в плазме. Грелин оказывает влияние на аппетит, моторику и секрецию желудка. Концентрация грелина в крови увеличивается в два раза перед приемом пищи, а затем снижается в течение часа после еды [49]. 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 метаболическим синдромом. 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 АГ у пациентов с метаболическим синдромом [58].

Патогенез метаболического синдрома включает в себя изменение соотношения биологически активных веществ, секретируемых жировой тканью, обуславливающих метаболические нарушения в организме, оказывающие влияние на пищевое поведение, чувствительность рецепторов к инсулину и т.д.

Такая неоднородность патогенеза метаболического синдрома способствует ухудшению течения существующих заболеваний, таких как АГ, СД, ГЭРБ, а в ряде случаев приводит к их развитию.

1.9. Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и метаболического синдрома

Ввиду частой встречаемости как ожирения и метаболического синдрома, так и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в настоящее время представляет интерес их взаимосвязь, и в первую очередь, влияние метаболического синдрома 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 [18, 87], и зачастую расценивается как независимый фактор риска развития ГЭРБ, при этом риск возрастает пропорционально увеличению ИМТ. Так, наличие ожирения может способствовать повышению внутрижелудочного давления и градиента давления между желудком и пищеводом, помимо этого происходит растягивание проксимального отдела желудка [18, 147]. Однако между этими двумя патологиями существует и обратная тесная связь, которая ставит под сомнение правильность существующего подхода к проблеме [18]. В ряде случаев метаболический синдром не просто является фактором, ухудшающим течение ГЭРБ, но и может приводить к его развитию у пациентов, у которых ранее не было данной патологии [18].

В ряде исследований показана 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. Также у пациентов с ГЭРБ ожирение может способствовать учащению эпизодов ночного рефлюкса и ухудшению симптоматики СОАС [49]. Это связано с тем, что при ожирении происходят функциональные изменения в желудочно-кишечном тракте, которые включают более медленный пищеводный транзит, повышение внутрибрюшного давления, наличие ГПОД, увеличение времени клиренса пищевода от кислого содержимого [57]. При этом, при уменьшении массы тела, как с помощью консервативных методов, так и хирургических, симптомы СОАС и ГЭРБ уменьшаются [99].

Различия в клинических проявлениях ГЭРБ среди пациентов при наличии или отсутствии ожирения имеют патофизиологическую основу. Абдоминальное ожирение оказывает механическое воздействие на желудок, вызывает повышенную склонность к ГЭР 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 ГПОД у пациентов с избыточной массой тела, что само по себе является фактором риска развития и прогрессирования ГЭРБ [138].

Симптомы ГЭРБ более выражены у лиц с ожирением вследствие двух 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 [70].

Помимо более тяжелых клинических проявлений ГЭРБ, в исследовании N.A. Abdelkader и соавт. была продемонстрирована статистически значимая взаимосвязь между ожирением и тяжестью ГЭРБ по данным эндоскопического обследования [11, 110].

Изучение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) продемонстрировало, что при сочетании ГЭРБ и ожирения, протекающих на фоне

патологических гомозигот СС гена eNOS, развивается эндотелиальная дисфункция и тканевая гипоксия, на фоне которых повышается риск внепищеводной кардиальной симптоматики. Эти же факторы могут способствовать формированию атипичных форм заболевания с малой эффективностью терапии, его прогрессированию и возникновению осложнений [18, 33].

Различные эпидемиологические исследования показали корреляцию между увеличением индекса массы тела и повышенным риском развития ГЭРБ, подтверждая связь между ожирением и ГЭРБ [49]. В исследовании, проведенном Enrique Rey и соавт., которое оценивало связь между увеличением веса и симптомами ГЭРБ в общей популяции, было выявлено, что кратковременное увеличение веса может привести к увеличению риска ГЭРБ в три-четыре раза. [140].

Представляется вероятным, что у пациентов с ожирением чаще формируются диафрагмальные грыжи, а также отмечаются механические повреждения гастроэзофагеального соединения за счет увеличения интрагастрального давления и повышенного градиента давления между желудком и пищеводом, а также из-за растяжения проксимального отдела желудка [18]. У пациентов с ожирением и метаболическим синдромом частота постпрандиальных ПРНПС увеличивается, даже если нет диафрагмальных грыж и рефлюкс-эзофита [20]. Данный факт свидетельствует о том, что ожирение следует считать одним из ключевых факторов риска развития ГЭРБ и его осложнений [18, 32, 14].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что «висцеральная жировая ткань играет ключевую роль в развитии» [20] резистентности к инсулину, что является одним из основных факторов в патогенезе метаболического синдрома [20]. Висцеральная жировая ткань является источником свободных жирных кислот и активирует процессы липолиза [118]. 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 выброс свободных жирных кислот, происходящий при активации липолиза, снижают тонус НПС и замедляют скорость клиренса рефлюксных масс из пищевода [20, 124].

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, агути-подобный пептид), влияет на нейроны ядер гипоталамуса и приводит к перееданию [148].

Лептин, гормон, который, как мы уже упоминали, производится адипоцитами, играет ключевую роль в регулировании приема пищи и выполнении некоторых эндокринных функций, а также участвует в поддержании гомеостаза. Лептин передает в центральную нервную систему сигналы о степени насыщения, что стимулирует катаболические процессы и снижает потребление 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 [128].

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. В настоящее время известны случаи ожирения, которые не влекут за собой уменьшения концентрации лептина в крови. 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 [128].

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, 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 [110].

Одним из протективных адипоцитокинов является адипонектин. Источником его образования служит висцеральная жировая ткань. Снижение уровня адипонектина может наблюдаться при некоторых состояниях, которые являются компонентами метаболического синдрома, например, при нарушении толерантности к глюкозе, СД 2-го типа и АГ.

Резистин – адипонектин, открытый в 2001 г. и секретируемый адипоцитами. При ожирении и ИР 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 β -адреномиметики стимулируют синтезирование ИЛ-6, что может представлять практический интерес [163].

Таблица 1 – Влияние адипоцитокинов на иммунную систему и связанные с ней заболевания

Адипоцитокины	Воспалительный эффект	Влияние на иммунитет		Ассоциированные заболевания
		Врожденный	Приобретенный	
Адипонектин	Противовоспалительный	↓ эндотелиальная адгезия молекул ↓ нуклеарный фактор κB ↓ ФНО ↓ ИЛ-6 ↓ ФНО γ ↑ ИЛ-10 ↑ антагониста рецептора ИЛ-1 ↓ фагоцитоз	↓ В-клеточный лимфопоз ↓ Т-клеточный ответ	<ul style="list-style-type: none"> • Инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа • Атеросклероз • экспериментально индуцированная алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени; фиброз печени; экспериментально индуцированный гепатит • Повреждение миокарда • Рак • Воспалительные заболевания кишечника • Ревматоидный артрит
	Провоспалительный	↑ легандахемокина в присутствии липополисахарида	Не определено	
Лептин	Провоспалительный	↑ ФНО ↑ ИЛ-6 ↑ ИЛ-12 ↑ Активация нейтрофилов ↑ ROS ↑ Хемоаттаксис ↑ функцию НК клеток	↑ лимфопоз ↑ Выживаемость тимоцитов ↑ Т-клеточная пролиферация ↑ Т-хелперный ответ 1 типа (ИЛ-2 и интерферон- γ) ↓ Т-хелперный ответ 2 типа (ИЛ-4)	<ul style="list-style-type: none"> • Инсулинорезистентность • Экспериментально индуцированный гепатит • ЭАЭ и антиген-индуцированный артрит • Экспериментально индуцированный колит • Астма • Рак
Резистин	Провоспалительный	↑ ФНО ↑ ИЛ-1 β ↑ ИЛ-6 ↑ ИЛ-12 ↑ нуклеарный фактор κB ↑ эндотелиальная адгезия молекул	Не определено	<ul style="list-style-type: none"> • Инсулинорезистентность • Сахарный диабет 2 типа • Неалкогольная жировая болезнь печени • Атеросклероз • Хроническая болезнь почек • Ревматоидный артрит

В Таблице 1 обобщены эффекты адипоцитокинов на иммунную систему и связанные с ней заболевания. 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 ангиотезин-П, являющийся сильным вазоконстриктором. Есть предположение, что ангиотезин-П 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 [164].

По результатам ряда исследований избыточная масса тела, ожирение и метаболический синдром способствуют увеличению количества патологических ГЭР. У пациентов с ожирением и отсутствием симптомов ГЭРБ может регистрироваться повышенное количество кислых рефлюксов. В группах пациентов с ожирением, вне зависимости от наличия изжоги, не было зарегистрировано значимой разницы в количестве кислых рефлюксов [79].

Накопленной к настоящему времени научной литературы позволяет с уверенностью говорить о том, что факт более тяжелого течения ГЭРБ у пациентов с метаболическим синдромом и ожирением, не вызывает сомнения. Также при таком сочетании заболеваний менее эффективна стандартная антирефлюксная терапия. При этом ситуация, когда ГЭРБ может не просто более тяжело протекать на фоне метаболического синдрома, а является ее следствием, недостаточно описана в литературе. Это обуславливает необходимость для дальнейших научных исследований в данном направлении.

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 [48].

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 [48] и соответствовал Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки, Финляндия, 1964 г., исправленная и дополненная версия – Форталеза, Бразилия, 2013 г.) [48].

Диагноз «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» и «метаболический синдром» устанавливался на основании анамнестических данных, клинических данных, результатов лабораторной и инструментальной диагностики [48].

Было обследовано 200 пациентов, из которых у 130 отмечалось сочетание ГЭРБ и метаболического синдрома, 70 больных с ГЭРБ без ожирения и

метаболического синдрома. Возраст обследованных пациентов был от 21 года до 75 лет. Средний возраст больных составил $51,9 \pm 13,9$ лет [48]. Общая характеристика пациентов представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Распределение больных ГЭРБ 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)

В группе из 200 человек (92 мужчины и 108 женщины) соотношение мужчин к женщинам было 1 к 1,17. Большинство мужчин были моложе 60 лет, в то время как большинство женщин были в возрасте от 60 до 75 лет.

Пациенты с ГЭРБ были разделены на две группы: основная группа пациентов – с метаболическим синдромом [48] (с наличием основного критерия в виде абдоминального ожирения в сочетании с двумя дополнительными критериями) и группа сравнения – без метаболического синдрома. Таблица 3 показывает распределение пациентов, страдающих ГЭРБ, в зависимости от пола и возраста, а также наличия у них метаболического синдрома [48].

Таблица 3 – 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)

Продолжение Таблицы 3

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 3 видно, что метаболический синдром 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 ГЭРБ, у 96 больных (48,0%) наследственность отягощена по ожирению. У 28 обследованных наследственность отягощена одновременно по ГЭРБ и метаболическому синдрому.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1. Научная работа представляет собой открытое, проспективное, сравнительное исследование в параллельных группах

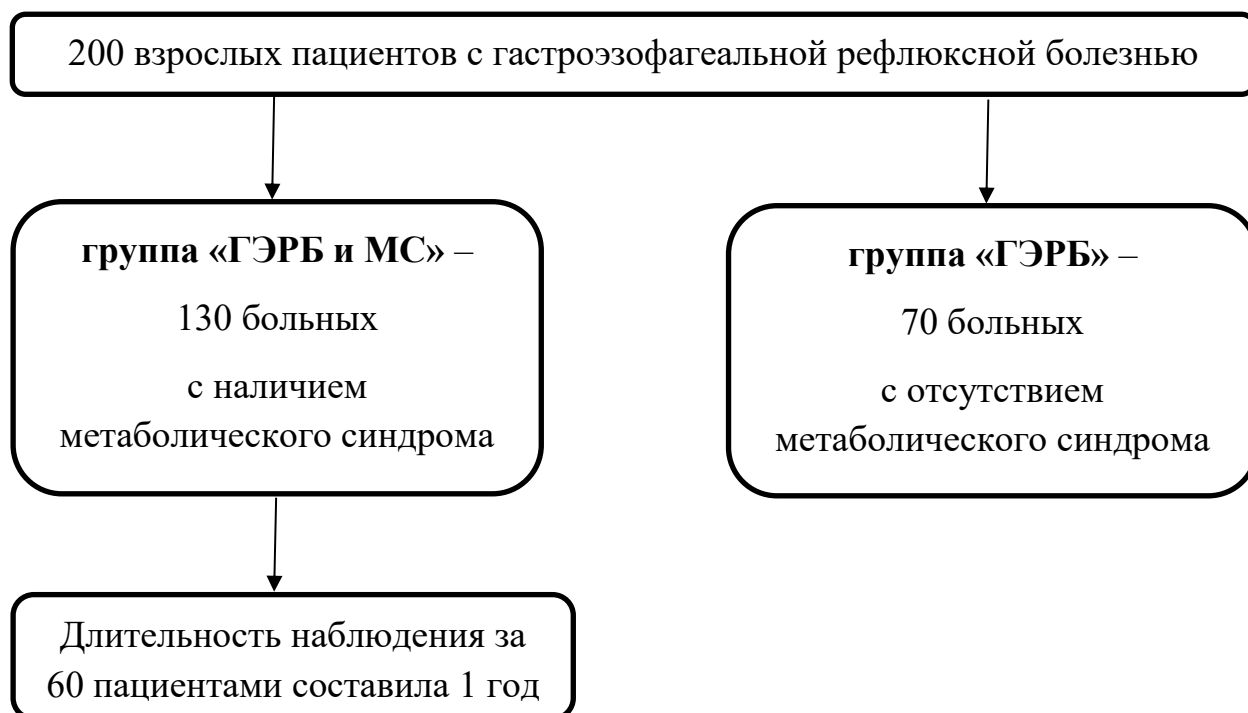


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдение в течение 12 месяцев за 60 пациентами с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома 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 [48].

После проведения первичного обследования исследуемым пациентам в сформированных группах были даны рекомендации по изменению образа жизни и характера питания в рамках лечебного процесса помимо стандартной антирефлюксной терапии согласно клиническим рекомендациям. По прошествии 12 месяцев пациенты повторно отвечали на вопросы оригинальной анкеты, опросники для оценки качества жизни и психологического статуса, проводилось объективное обследование, выполнены инструментальные исследования (ЭГДС, многоканальный импеданс-рН-мониторинг).

2.2. Критерии отбора пациентов

Критерии включения в исследование основной группы пациентов:

- «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 ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) или ИМТ ≥ 30 кг/м² [40].

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» [40].

- Наличие ГЭРБ.

Диагноз ГЭРБ у пациентов, включенных в исследование был установлен с учетом клинической картины, по результатам ФГДС (наличие рефлюкс-эзофагита) и суточного рН-мониторинга (индекс DeMeester выше 14,72 или процент времени рН в пищеводе менее 4 – более 4,2%). На момент включения в исследование средняя продолжительность анамнеза ГЭРБ составляла 7,3+- 5,9 лет.

Для включения в группу сравнения необходимо было соответствовать следующим критериям: быть в возрасте от 18 до 75 лет, подписать информированное согласие на участие в исследовании, иметь диагноз ГЭРБ, а также не иметь метаболического синдрома и ожирения.

Критерии исключения из исследования:

- Болезни эндокринной системы, приводящие к развитию ИР (синдром Иценко–Кушинга, тиреотоксикоз, гипотиреоз, акромегалия, феохромоцитома, первичный гиперальдостеронизм, синдром поликистозных яичников);

- Состояния, которые могут привести к развитию симптоматической АГ (кардиоваскулярные патологии, заболевания почек, поражение ЦНС и т. д.);
- Наличие злокачественных новообразований любой этиологии.
- Осложненные формы ГЭРБ (кровотечение, стриктуры пищевода, стенозы пищевода, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода).
- Сопутствующая терапия препаратами, снижающими тонус нижнепищеводного сфинктера: нитраты, α - и β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, теofilлин, транквилизаторы, барбитураты, холинолитики.

При представлении результатов исследования основная группа пациентов обозначается как «ГЭРБ с МС», группа сравнения как «ГЭРБ без МС». При представлении данных проспективного наблюдения пациенты разделены на две группы, обозначаемые «приверженность к лечению» и «отсутствие приверженности» [48].

2.3. Клиническое обследование

Клиническое обследование пациентов включало в себя уточнение характера жалоб, сбор анамнеза заболевания и жизни [48]. В процессе сбора информации о жалобах, истории заболевания и жизни пациента, особое внимание уделялось уникальным характеристикам развития болезни и наличию факторов, способствующих ее возникновению. 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 [48].

2.4. Физикальное обследование

В рамках полного объективного обследования пациентов обследование всех пациентов выполнялась антропометрия и калиперометрия с целью определения толщины кожно-жировых складок различных участков тела.

Масса тела измерялась в килограммах с помощью откалиброванных электронных медицинских весов модели ВЭМ-150 «Масса-К» [40]. Измерение роста проводилось при помощи ростомера медицинского РМ-1 «Диакомс».

Измерение толщины кожно-жировых складок проводились с помощью калиперометра Slim Guide Skinfold Fat Caliper (Creative Health Products, США) [23, 40, 49]. Все измерения проводились на правой стороне тела. Для оценки использовано измерение следующих кожно-жировых складок согласно стандартной методике [23, 40]:

- «на передней поверхности плеча – вертикальная складка над двуглавой мышцей посередине между акромиальным и локтевидным отростками;
- на задней поверхности плеча – вертикальная складка над трёхглавой мышцей посередине между акромиальным и локтевидным отростками;
- под лопаткой – диагональная складка (сверху вниз, изнутри наружу), расположенная под углом 45°, на расстоянии 2 см вниз от нижнего угла лопатки;
- верхнеподвздошная – диагональная складка, взятая над подвздошным гребнем, вдоль его естественной линии» [23, 40];

Оценка %ЖМТ по четырем складкам (на передней и задней поверхности плеча, под лопаткой, верхнеподвздошная) проводилась «по формуле для женщин и мужчин (Durnin, Womersley, 1974) [23, 40]:

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

где S_4 – сумма четырех указанных выше складок (мм)» [23, 40].

2.5. Лабораторное обследование

Лабораторные исследования проводились в центральной лаборатории СПб ГБУЗ «Городская больница имени святой мученицы Елизаветы» на приборе «Спектрум» («Abbot», США) [40] и аппарате «Technicon» [49]. Исследования осуществлялись согласно стандартным методам [3].

В рамках общего анализа крови проводились измерения уровней гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, определялся цветовой показатель и анализировалась формула лейкоцитов. Для выполнения этого исследования использовалась стандартная методика [37] с использованием счетной камеры Горяева. Скорость оседания эритроцитов определялась с помощью микрометра Панченкова.

Исследование липидного профиля сыворотки крови включало определение следующих показателей: общий холестерин, липопротеины низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды [37, 49].

Биохимический анализ крови включал определение следующих показателей: содержание электролитов (калия, натрия, кальция), уровней глюкозы, общего билирубина и его фракций, креатинина, общего белка, амилазы, щелочной фосфатазы.

2.6. Инструментальное обследование

Стандартная методика эндоскопического исследования (ЭГДС) была применена с использованием эндоскопов фирмы Olympus (Olympus Medical Systems Corp., Япония). В ходе исследования определялись эндоскопически негативная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и рефлюкс-

эзофагит. Степень выраженности последнего оценивалась в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией [5, 24].

Суточный рН-импедансмониторинг проводился с помощью комбинированного внутрипросветного многоканального импедансоацидомонитора «Гастроскан-ИАМ» (ЗАО НПП «Исток-система», Россия). Зонд для проведения импедансометрии представлял собой полимерную трубку, не проводящей электрический ток. Конструкция зонда предусматривала наличие 3-х рН-датчиков для определения уровня кислотности: один для определения рН в желудке и два датчика в пищеводе – в 5 и 15 см от НПС. Для регистрации импеданса (сопротивления) предусмотрено наличие 7-ми пар металлических электродов, расположенных на расстоянии 2 см друг от друга.

Осуществлялось измерение кислотности желудка (процент времени, когда рН в теле желудка превышает 4) и степени кислотного гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) (рН меньше 4). В качестве показателей патологического кислотного ГЭР использовались индекс DeMeester (нормальное значение - менее 14,72) и процент времени, когда рН в пищеводе был ниже 4 (нормальное значение - менее 4,2%) [5]. Комбинация рН-датчиков и датчиков для определения импеданса позволяла классифицировать регистрируемые рефлюксы по уровню рН. При значениях $\text{pH} < 4$ выявлялись кислые, при рН от 4 до 7 - слабокислые рефлюксы, а при $\text{pH} > 7$ – слабощелочные рефлюксы.

Зонд вводился пациенту через нос. С целью контроля точности расположения датчиков относительно НПС проводилось рентгеновское исследование. В процессе исследования пациент на приборе отмечал наличие боли, изжоги, тошноты, состояние голода, положение стоя, лежа, сон, а также прием пищи, лекарств и курение. Вся информация по исследованию записывалась на карту памяти с последующим переносом на персональный компьютер с установленным специальным программным обеспечением. Соответствующее программное обеспечение позволяет обработать и продемонстрировать результаты в виде таблиц и графиков.

Для оценки сердечного ритма, выявления нарушений ритма и проводимости сердца, признаков гипертрофии миокарда, перенесенного инфаркта миокарда пациентам, включенным в исследование, проводилась электрокардиография в 12-ти отведениях. Исследование осуществлялось после пяти минут отдыха в лежачем положении, при этом скорость перемещения бумаги была установлена на 50 мм/с [40]. Также, помимо электрокардиографии, для исключения патологии сердечно-сосудистой системы и с целью проведения дифференциальной диагностики симптомов ишемической болезни сердца и внепищеводных проявлений ГЭРБ и обнаружения критериев исключения, применялась эхокардиография сердца с оценкой размеров и объемных показателей камер сердца; также оценивалась сократительная способность миокарда с оценкой фракции выброса миокарда.

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, 1982) [40, 155].

Тест заполнялся самими пациентами, перед началом теста больные были ознакомлены с принципами работы со шкалой. Согласно принятой методике ответы оцениваются следующим образом: «3 балла присуждаются за ответы, которые наиболее соответствуют «симптоматическому» направлению; 2 балла – за ближайший к нему ответ; 1 балл – для следующего смежного ответа; 0 баллов – за три ответа, которые наиболее соответствуют «бессимптомному» направлению» [49].

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 4.

Таблица 4 – 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
Школа орального контроля (контроля приема пищи): 2, 5, 8, 13	5
Общее число ЕАТ	20

«Сумма баллов по всем пунктам использовалась для расчета общего балла. Если общий балл превышает 20 (в соответствии со шкалами 5 и 110), это, скорее всего, указывает на наличие пищевых нарушений» [40, 49].

Оценка пищевого поведения пациентов осуществлялась с использованием **Голландского опросника пищевого поведения (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ, 1986)** [154]. Этот тест включает: «33 вопроса, каждый из

которых предлагает 5 вариантов ответа: «никогда», «редко», «иногда», «часто», «очень часто». Ответы оцениваются по шкале от 1 до 5, за исключением третьего вопроса, где значения обратны. Для расчета баллов по каждой шкале необходимо сложить значения ответов по каждому пункту и разделить полученную сумму на количество вопросов по данной шкале» [40, 49].

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 [40, 49].

Вопросы с 11 по 23 отражают эмоциональный аспект пищевого поведения, когда потребность в пище возникает в ответ на негативные эмоции [49]. Средний показатель составляет 1,8. Если среднее значение увеличивается, это указывает на склонность человека к увеличению аппетита в стрессовых ситуациях [40].

Вопросы 24-33 составляют шкалу экстернального пищевого поведения. Средний балл составляет – 2,4, 1,8 и 2,7 соответственно. Если показатель превышает средний уровень, то пациент склонен реагировать на внешние стимулы при еде. То есть, желание есть вызывается «не реальным чувством голода, а внешним видом пищи, ее запахом или видом других людей» [49], которые едят.

Психологическое обследование пациентов проводилось с помощью **госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)** [172]. 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 [48].

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 [48].

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)» [37].

«Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому уровню качества жизни» [37, 49].

Опросник для оценки качества жизни SF-36. Определение уровня КЖ проводилось с помощью опросника SF-36 [48]. Опросник SF-36 включает 36 вопросов, которые представляют 8 шкал [40, 48, 49]:

- «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)» [48, 49]

Все шкалы опросника объединены в два суммарных измерения – физический компонент здоровья (1-4 шкалы) и психический (5- 8 шкалы) [29, 30].

Результаты по всем шкалам опросника оценивались в баллах и пересчитывались в соответствии с существующей процедурой обработки баллов,

представленной в Таблице 5. Каждая шкала выражалась значением в диапазоне от 0 до 100 баллов [26, 48].

Таблица 5 – 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)	$4a+4c+4e+4d$	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

Таблица 6 – Нормальные показатели качества жизни по шкале SF-36, баллы

Показатель	Норма
Физическое функционирование (PF)	83,4±7,4
Ролевое 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
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	58,8±15,8
Психологическое здоровье (MH)	64,5±9,1

Нормальные показатели качества жизни» [26, 40] представлены в Таблице 6.

2.8. Оригинальный опросник

Все пациенты заполняли специально разработанный оригинальный опросник (Приложение), включающий в себя паспортные данные, жалобы, данные анамнеза жизни и заболевания, социально-экономические данные, особенности питания, вредные привычки, объективный статус.

2.9. Статистическая обработка данных

Полученные данные подвергались математической обработке на персональном компьютере с помощью программы SPSS Statistics 17.0 для Windows OS [48].

Критерий статистической значимости (p) установлен на уровне вероятности ошибки 0,05 [48].

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 ГЭРБ на фоне метаболического синдрома

На основании данных, представленных в Таблице 7, у пациентов в основной группе отмечается более частое наличие отягощенной наследственности по ожирению, сердечно-сосудистой патологии и ГЭРБ, однако статистически значимые различия между группами сравнения отсутствуют.

Таблица 7 – Особенности наследственного анамнеза больных с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома, n (%)

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без 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

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

На основании данных, представленных в Таблице 8 можно сделать вывод об отсутствии статистических значимых различий по многим социально-экономическими показателям среди пациентов с ГЭРБ в группах «ГЭРБ с МС» и «ГЭРБ без МС». Пациенты в группе «ГЭРБ с МС» статистически значимо чаще находились в разводе и были холостыми (уровень $p < 0,05$).

Таблица 8 – Социально-экономические особенности пациентов с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома, n (%)

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без МС n=70	Уровень p
Образование			
Среднее	12(9,2)	6(8,6)	0,484
Средне-специальное	40(30,8)	14(20,0)	0,122
Высшее	78(60,0)	50(71,4)	0,511
Характер трудовой деятельности			
Умственная	94(72,3)	50(71,4)	0,926
Физическая	36(27,7)	20(28,6)	0,878
Стаж работы			
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
Доход на 1 члена семьи			
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

Продолжение таблицы 8

Семейный анамнез			
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)	0,42
Наличие детей	104(80,0)	52(74,3)	0,548
Удовлетворенность семейным положением	104(80,0)	54 (77,1)	0,738

* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

При легком уровне стресса отмечается 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 снижение аппетита и снижение массы тела [132]. Поэтому, из представленных выше результатов можно сделать вывод, что различия между группами сравнения 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. Статистически значимых различий в уровне стресса на работе среди сформированных групп не выявлено. Пациенты, пережившие смерть супруга, испытывают более выраженный стресс 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.

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

В Таблице 9 представлены данные, характеризующие образ жизни пациентов. При тщательном рассмотрении можно сделать заключение об отсутствии статистически значимых различий между группами «ГЭРБ с МС» и «ГЭРБ без МС».

Пациенты с ГЭРБ 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 «ГЭРБ с МС» и 2,9 дринка в неделю в группе «ГЭРБ без МС».

Употребление крепкого чая и кофе чаще наблюдалось среди пациентов с ГЭРБ в группе «ГЭРБ без МС», но, как уже упоминалось ранее, без статистически значимой разницы между сформированными группами.

Таблица 9 – Особенности образа жизни пациентов с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома, n (%), (Q1; Q3)

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без 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
Употребление алкоголя	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

Термин «дринк» или «стандартная доза» подразумевает под собой количество алкогольного напитка, в котором содержится согласно ВОЗ, 10 г чистого этилового спирта. Такое количество чистого спирта содержится в 150 мл сухого вина или 50 мл крепкого алкоголя.

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

Проанализированы результаты особенностей питания пациентов в сформированных группах и представлены в Таблице 10. Выявлен статистически более частый прием пищи вечером и перед отходом ко сну среди пациентов в группе «ГЭРБ с 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).

Таблица 10 – Особенности питания пациентов с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома, n (%)

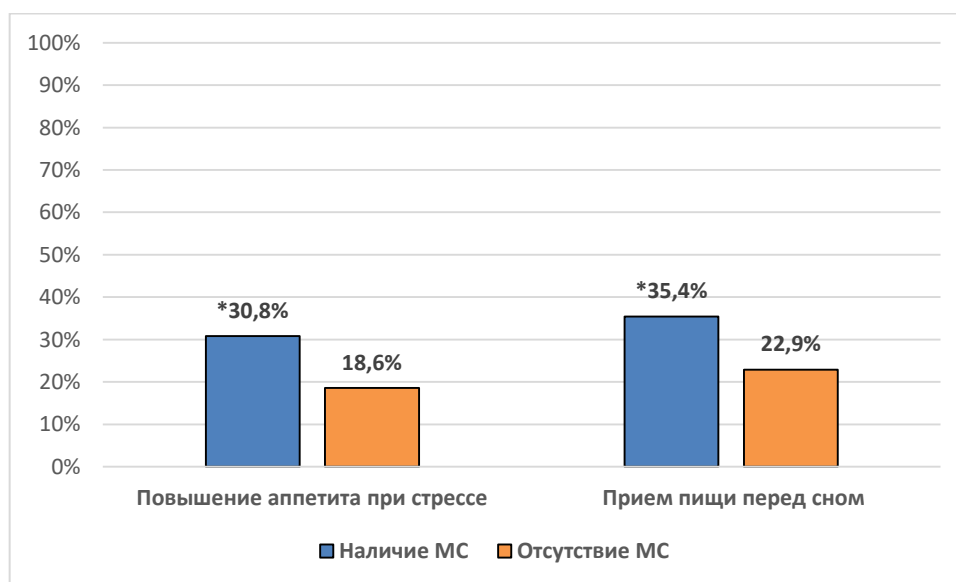
Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без МС n=70	Уровень p
Регулярный прием пищи	84(64,6)	53(75,7)	0,055
Горизонтальное положение после еды	68(52,3)	32(45,7)	0,529
Повышение аппетита при стрессе	40(30,8)	13(18,6)	0,024 *
Прием пищи перед сном	72(55,4)	21(30,0)	0,023 *
Аппетит			
Понижен	8(6,2)	4(5,7)	0,742
Норма	98(75,4)	58(82,9)	0,146
Повышен	24(18,5)	8(11,4)	0,036*
Количество приемов пищи			
≤ 3	62(47,7)	36(51,4)	0,721

Продолжение Таблицы 10

>3	68(52,3)	34(48,6)	0,754
Преимущественный прием пищи			
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 *
Изменение массы тела за последние 6 мес.			
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 значимы

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

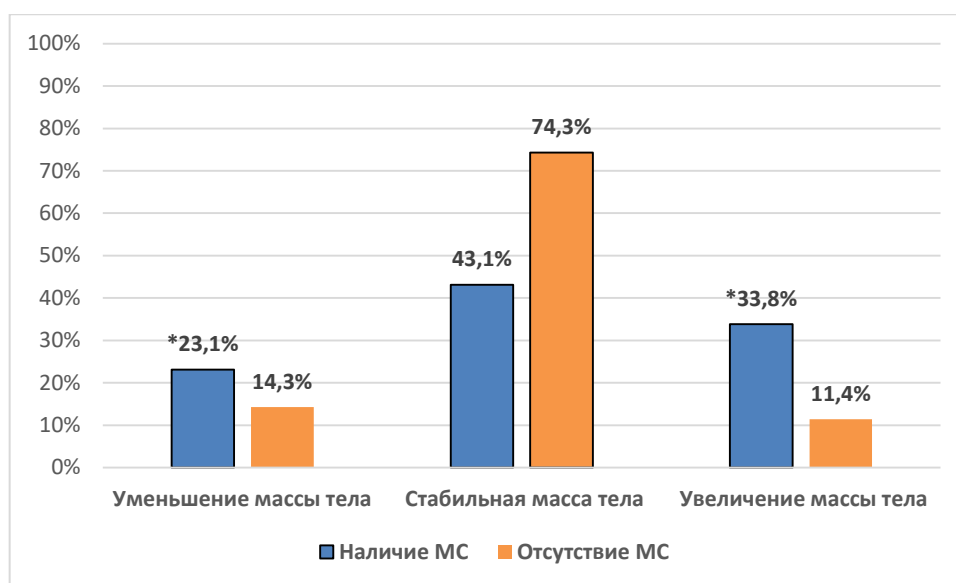


* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

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

Пациенты в группе «ГЭРБ с МС» статистически чаще отмечали снижение массы тела за последние 6 мес. В тоже время на высоком уровне статистической значимости показано увеличение массы тела пациентов в группе «ГЭРБ с 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).



* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

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

В Таблице 11 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 «ГЭРБ с МС» статистически выше в сравнении с пациентами в группе «ГЭРБ без МС».

Употребление перца, мяты и цитрусовых чаще отмечают пациенты в группе «ГЭРБ без МС», но различие статистически не значимо.

Таблица 11 – Пищевые предпочтения пациентов с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома, n (%)

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без МС n=70	Уровень p
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 значимы

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

При сравнении симптомов, в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома у пациентов с ГЭРБ, можно отметить, что статистически значимо чаще наблюдаются ключевые характерные для ГЭРБ жалобы – изжога и регургитация в группе «ГЭРБ с МС» (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 (Рисунок 4).

В основной группе пациентов среди внепищеводных симптомов заболевания статистически 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 (Рисунок 4).

Остальные симптомы, указанные в Таблице 12, как пищеводные, так и внепищеводные чаще встречались у пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома, но без значимого различия между группами сравнения.

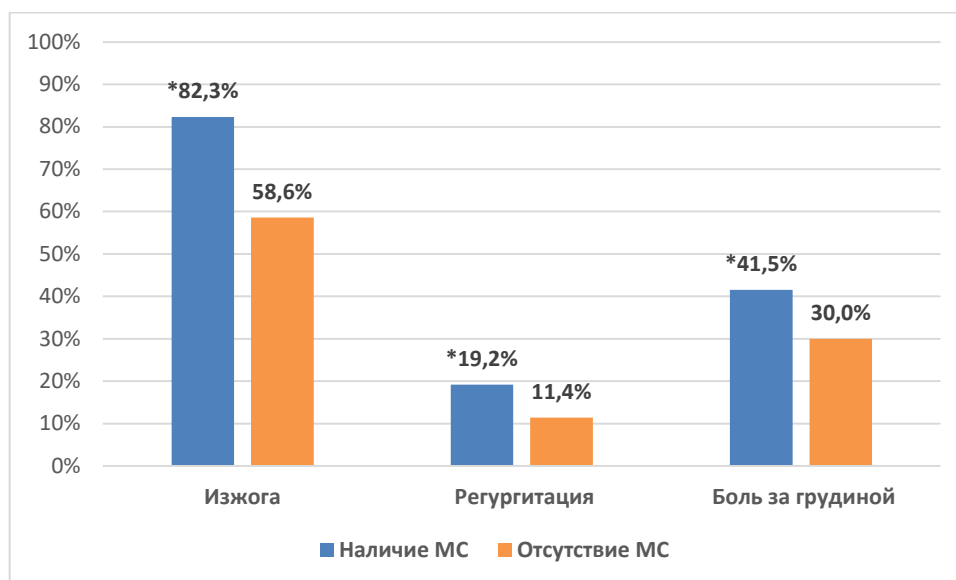
Таблица 12 – Клинические проявления у больных с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома, n (%)

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без МС n=70	Уровень p
Пищеводные			
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
Внепищеводные			
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

Продолжение Таблицы 12

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 значимы



* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

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

В Таблице 13 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 статистически значимо выше, что также соотносится с наличием у пациентов основной группы метаболического синдрома, одним из критериев которого является артериальная гипертензия (уровень $p < 0,05$).

Таблица 13 – Объективные данные больных с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома, (Q1; Q3)

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без 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 *
Толщина кожно-жировой складки			
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 ***

Продолжение Таблицы 13

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 ***
Процент жировой массы тела			
Процент ЖМТ (Dumin, Womersley)	43,11 (40,50; 46,42)	31,70 (29,65; 33,75)	<0,001 ***

* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

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

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

При сравнении показателей клинического анализа крови статистически значимых различий в сформированных группах не обнаружено (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели клинического анализа крови больных с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома, (Q1;Q3)

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без 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

В Таблице 15 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 значимых различий в сформированных группах обнаружено не было. Различия в биохимических показателях связаны с наличием у пациентов основной группы различных компонентов метаболического синдрома – дислипидемии, ИР и нарушенной гликемии натощак.

Таблица 15 – Показатели биохимического анализа крови больных с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома, (Q1;Q3)

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без 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 значимы

3.9. Результаты инструментального обследования пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне наличия/отсутствия метаболического синдрома

В Таблице 16 представлены результаты внутрипросветного многоканального импеданс-рН-мониторинга. У пациентов в группе «ГЭРБ без МС» статистически выше процент времени с рН<4, что может свидетельствовать о преобладании кислых и слабокислых рефлюксов. В то же время у пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома статистически выше процент времени с рН 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 рН<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 – Результаты многоканального импеданс-рН-мониторинга пациентов с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома, (Q1; Q3)

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без 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
Кардиа макс рН	6,30 (5,82; 6,65)	7,10 (6,82; 7,40)	0,774
Кардиа 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 *

Продолжение Таблицы 16

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 *

* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

В Таблице 17 представлена характеристика рефлюксата по физическим свойствам по результатам внутрипросветного многоканального импеданс-рН-мониторинга. У пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома статистически значимо чаще (уровень $p < 0,05$) наблюдается смешанный (жидкость+газ) характер рефлюксата.

Таблица 17 – Физическая характеристика рефлюксата по результатам многоканального импеданс-рН-мониторинга пациентов с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома, n (%)

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без МС n=70	Уровень p
Жидкость	18 (13,9)	11 (15,7)	0,17
Газ	23 (17,7)	22 (31,4)	0,35
Смешанный	89 (68,4)	37 (52,9)	0,018*

* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

По результатам эндоскопического исследования наблюдалось статистически значимое преобладание в частоте выявления неэрозивной формы

ГЭРБ у пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома. В то же время у пациентов группы сравнения статистически чаще отмечалась эрозивная форма ГЭРБ (Таблица 18).

Таблица 18 – Частота выявления эрозивного эзофагита у больных с ГЭРБ при наличии/отсутствии метаболического синдрома по результатам эзофагогастродуоденоскопии, n (%)

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без МС n=70	Уровень p
Эрозивный эзофагит	53 (40,8)	39 (55,7)	0,02*
НЭРБ	77 (59,2)	31 (44,3)	0,04*

* –p<0,05 различия статистически значимы

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ, ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СФОРМИРОВАННЫХ ГРУППАХ

4.1. Оценка пищевого поведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в группах обследования

Результат оценки пищевого поведения с использованием опросника EAT-26 продемонстрировал повышение показателей шкалы диеты у 40 больных с ГЭРБ, из которых на группу «ГЭРБ с МС» приходилось 23 пациента, а на группу «ГЭРБ без МС» – 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 ГЭРБ, 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 ГЭРБ без метаболического синдрома. Шкала булимии и пищевой озабоченности, шкала орального контроля и общее число баллов преобладало у пациентов с метаболическим синдромом (Таблица 19).

Таблица 19 – Сравнение показателей отношения к приему пищи в сформированных группах больных с помощью опросника EAT-26, M±S

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без МС n=70	Уровень p
Шкала диеты, баллы	4,7±5,0	5,2±4,8	0,26

Продолжение Таблицы 19

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

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 «ГЭРБ с МС» и 36 – «ГЭРБ без МС». С эмоциогенным типом пищевого поведения было 50 пациентов (25,0%), среди которых было 22 и 28 исследуемых в группах «ГЭРБ с МС» и «ГЭРБ без МС» соответственно. Экстернальный тип пищевого поведения определялся у 44 пациентов с гастроэзофагельной рефлюксной болезнью (22,0% исследуемых), из них 24 исследуемых из группы «ГЭРБ с МС» и 20 – «ГЭРБ без МС».

У пациентов с ГЭРБ и метаболическим синдромом (группа «ГЭРБ с МС») статистически чаще определялся ограничительный тип пищевого поведения (2,0±1,2 баллов, при $p < 0,05$), чем в группе «ГЭРБ без МС» (Таблица 20).

Таблица 20 – Сравнение показателей пищевого поведения в сформированных группах больных с помощью опросника DEBQ, М±S

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без 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

4.2. Особенности психологического статуса пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в группах обследования

Исходя из результатов, полученных при использовании опросника HADS и представленных в Таблице 21, 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 ГЭРБ в сочетании с метаболическим синдромом и у 2 пациентов (1,0%) без метаболического синдрома [48].

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 «ГЭРБ с МС» и «ГЭРБ без МС» соответственно. Клинически выраженная депрессия (>11 баллов) среди них выявлена у 4 исследуемых (2,0%), при этом оба случая среди пациентов с метаболическим синдромом [48].

Среди больных ГЭРБ при наличии метаболического синдрома чаще наблюдалась тенденция к более частой встречаемости, как тревоги, так и депрессии [48].

Таблица 21 – Сравнение распространенности депрессии и тревожности в сформированных группах больных при помощи опросника HADS, $M \pm S$

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без 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

4.3. Оценка качества жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в группах обследования

В Таблице 22 представлены результаты сравнения качества жизни у больных ГЭРБ в группах, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома.

По результатам данных опросника SF-36, представленных в таблице 22, 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 «ГЭРБ с МС» и «ГЭРБ без МС». Среди показателей психологического компонента качества жизни не было статистически значимых изменений в сформированных группах исследования [48].

Таблица 22 – Качество жизни пациентов по данным опросника SF-36 с ГЭРБ в группах пациентов при наличии и без метаболического синдрома, $M \pm S$

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без МС n=70	Уровень 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

Продолжение Таблицы 22

Психологическое здоровье, баллы	64,4±10,4	59,7±12,2	0,32
---------------------------------	-----------	-----------	------

* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

Выраженность симптомов со стороны ЖКТ по шкале GSRS, представлена в Таблице 23. Показатель рефлюкс-синдрома различается на высоком уровне статистической значимости (уровень $p < 0,01$). Показатели шкалы диспепсического синдрома статистически значимо выше в группе «ГЭРБ с МС» по сравнению с группой «ГЭРБ без МС» (уровень $p < 0,05$). По показателям «абдоминальная боль», «диарейный синдром» и «синдром запоров» достоверных различий не обнаружено. Данные изменения также находят отражение в шкале суммарного измерения качества жизни – у пациентов с метаболическим синдромом отмечаются более высокие значения, что и характеризует опосредованно более выраженную клиническую симптоматику.

Таблица 23 – Выраженность симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта по данным опросника GSRS с ГЭРБ в группах пациентов при наличии и без метаболического синдрома, $M \pm S$

Показатель	ГЭРБ с МС n=130	ГЭРБ без МС n=70	Уровень 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 значимы

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

ГЛАВА 5. ДАННЫЕ МНОГОМЕРНОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

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

Был проведен корреляционный анализ для установления характера взаимосвязей между клиническими проявлениями ГЭРБ и результатами инструментального обследования в исследуемых группах (таблица 24, 25).

Зависимость данных импеданс-рН-мониторинга и наличием у пациентов с ГЭРБ метаболического синдрома

По полученным данным (Таблица 24) наблюдается прямая корреляционная связь между наличием у пациента метаболического синдрома и некоторыми показателями импеданс-рН-мониторинга: количеством ГЭР длительностью более 5 мин, самым длительным ГЭР, пищеводным клиренсом и индексом DeMeester. Показатель пищеводного клиренса и самого длительного ГЭР также были изменены по данным 2-го пищеводного датчика, что свидетельствует о забросе желудочного содержимого в верхние отделы пищевода.

Таблица 24 – 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***

Продолжение Таблицы 24

Пищеводный клиренс	0,312	0,004**
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*

* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

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

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

Зависимость клинической симптоматики и данных многоканального импеданс-рН-мониторинга у пациентов с ГЭРБ

По полученным данным, представленным в таблице 25 можно отметить, что ряд жалоб, встречающихся при ГЭРБ 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 рН < 4 ($r=0,258$, $p=0,019$), пищеводным клиренсом ($r=0,257$, $p=0,02$) и индексом DeMeester ($r=0,292$, $p=0,008$). 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 ГЭРБ. Многоканальный импеданс-рН-мониторинг необходимо использовать совместно с эндоскопическими методами

исследования, с целью ранней диагностики и повышения частоты выявления патологического рефлюкса.

Таблица 25 – Корреляционные взаимосвязи между клинической симптоматикой ГЭРБ и результатами многоканального импеданс-рН-мониторинга

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

* – показатели с пищевода датчика, располагающегося в 5 см от пищевода-желудочного перехода

5.2. Регрессионный анализ данных у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Исходя из результатов ретроспективного анализа, была сформулирована «гипотеза о возможности предсказания развития патологического ГЭР на основе ряда предикторов, представленных в виде количественных и категориальных переменных. Для оценки вклада выбранных факторов в развитие целевого исхода использовался линейный регрессионный анализ [40]. Полученные данные представлены в таблице 26, где «В» обозначает коэффициент регрессионного уравнения для включенного фактора, а «exp(B)» - экспоненту В, которая отражает

изменение отношения шансов при изменении предиктора на единицу измерения. Рассчитанный коэффициент детерминации R^2 составил 0,779, что означает, что 77,9% вариабельности целевой переменной обусловлено факторами, введенными в модель. Общий процент правильно предсказанных исходов составил 92,4%, что указывает на высокую прогностическую способность построенной модели» [40]. (рисунок 5).

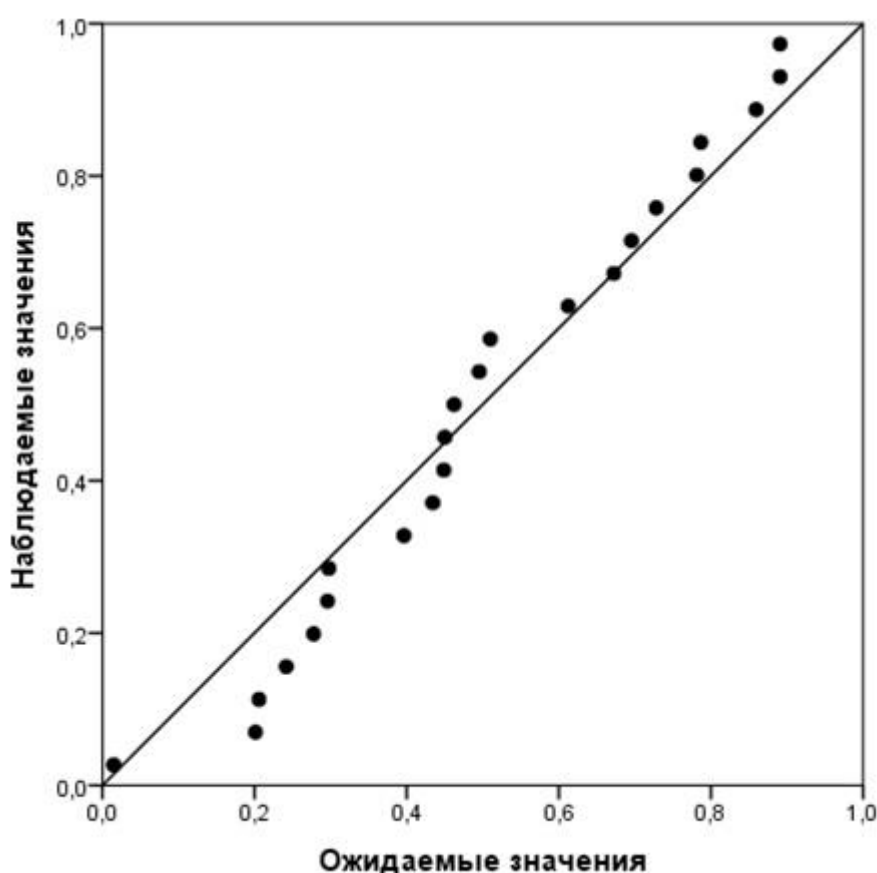


Рисунок 5 – Наблюдаемые (реальные) и предсказанные с помощью регрессионной модели значения для показателя «Патологический ГЭР»

Значения «экспоненты коэффициентов линейной регрессии, учитывая 95% доверительный интервал, интерпретировались как отношение шансов на вероятность развития патологического ГЭР при одинаковом воздействии

факторов, указанных в таблице 26. 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. Одновременно с этим увеличение систолического артериального давления указывало на то, что вероятность достижения целевого исхода возрастает более чем в полтора раза» [40].

Таблица 26 – 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

Результаты регрессионного анализа были представлены в форме «уравнения, отражающего влияние независимых факторов, выраженных в виде количественных переменных. В этом уравнении Z представляет собой сумму константы и произведения значений независимых переменных на их коэффициенты, что рассчитывается с использованием линейной регрессии.

Уравнение регрессионной модели:

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

На основе данных, полученных из регрессионного уравнения, можно вычислить вероятность (p) обнаружения патологического ГЭР у пациента с

использованием следующей формулы, где e - это основание натурального логарифма (равное 2,72)» [40].

Формула расчета вероятности наступления события:

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

На основании полученных результатов можно прийти к выводу, что метаболический синдром является состоянием, способствующим возникновению патологического ГЭР и в дальнейшем формированию ГЭРБ. 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**

При сравнении различных симптомов в зависимости от приверженности к модификации образа жизни и характера питания [48] можно отметить статистически значимое уменьшение частоты жалоб на изжогу, отрыжку кислым и отрыжку воздухом (Таблицы 27, 28 и 29) среди пациентов группы «приверженность к лечению» ($p < 0,05$).

Таблица 27 – Сравнение частоты симптома изжоги у больных с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания [48], n (%)

	До лечения	После лечения	Уровень p
Приверженность к лечению	25 (83,3)	9 (30,0)	0,046*
Отсутствие приверженности	26 (86,7)	21 (70,0)	0,093

* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

Таблица 28 – Сравнение частоты симптома отрыжки кислым у больных с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания [48], n (%)

	До лечения	После лечения	Уровень p
Приверженность к лечению	17 (56,7)	4 (13,4)	0,042*
Отсутствие приверженности	18 (60,0)	13 (43,3)	0,084

* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

Таблица 29 – Сравнение частоты симптома отрыжки воздухом у больных с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания [48], n (%)

	До лечения	После лечения	Уровень p
Приверженность к лечению	22 (73,3)	8 (26,7)	0,031*
Отсутствие приверженности	20 (66,7)	19 (63,3)	0,062

* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

На основании данных многоканального импеданс-pH-мониторинга, представленных в Таблицах 30, 31 и 32, определяется положительная динамика на статистически значимом уровне у пациентов в группе «приверженность к лечению» по следующим показателям: процент времени с рН менее 4,0; количество ГЭР 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 30 – Сравнение процент времени с рН <4 по результатам импеданс-pH-мониторинга пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания [48]

	До лечения	После лечения	Уровень p
Приверженность к лечению	14,21 (1,19; 25,78)	3,88 (1,87; 14,12)	0,035*
Отсутствие приверженности	13,92 (1,23; 26,17)	5,04 (4,00; 21,52)	0,071

* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

Таблица 31 – Сравнение количества ГЭР длительностью >5 мин по результатам импеданс-pH-мониторинга пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания [48]

	До лечения	После лечения	Уровень p
Приверженность к лечению	12 (7; 20)	5 (4; 12)	0,042*
Отсутствие приверженности	11(7; 18)	12 (6; 20)	0,151

* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

Таблица 32 – Сравнение индекса DeMeester по результатам импеданс-pH-мониторинга пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания [48]

	До лечения	После лечения	Уровень p
Приверженность к лечению	34,87 (16,12; 64,36)	18,16 (11,68; 42,48)	0,041*
Отсутствие приверженности	35,09 (15,92; 65,21)	33,27 (14,34; 61,11)	0,115

* – $p < 0,05$ различия статистически значимы

Исходя из результатов, полученных при использовании опросника HADS и представленных в Таблицах 33 и 34 можно отметить статистически значимое снижение тревожности и депрессии у пациентов с ГЭРБ и метаболического синдрома в группе «приверженность к лечению» (уровень $p < 0,05$) [48].

Клинически выраженная тревога выявлена у 3 пациентов в группе «отсутствие приверженности» и не была обнаружена среди пациентов группы «приверженность к лечению» [48].

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 [48].

Таблица 33 – Сравнение распространенности тревожности в сформированных группах больных при помощи опросника HADS, M±S

	До лечения	После лечения	Уровень p
Приверженность к лечению	4,7±4,1	3,2±2,9	0,033*
Отсутствие приверженности	4,6±4,1	4,4±3,8	0,727

* –p<0,05 различия статистически значимы

Таблица 34 – Сравнение распространенности депрессии в сформированных группах больных при помощи опросника HADS, M±S

	До лечения	После лечения	Уровень p
Приверженность к лечению	4,0±3,4	2,8±2,4	0,032*
Отсутствие приверженности	4,1±3,5	3,9±3,2	0,773

* –p<0,05 различия статистически значимы

Исходя из результатов оценки выраженности симптомов со стороны ЖКТ по опроснику GSRС, которые представлены в таблице 35, шкала рефлюкс-синдрома, статистически значимо (уровень p<0,05) ниже в группе «приверженность к лечению» по сравнению с группой «отсутствие приверженности».

Таблица 35 – Сравнение симптомов по шкале рефлюкс-синдрома по данным опросника GSRС у пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома в зависимости от модификации образа жизни и характера питания [48], M±S

	До лечения	После лечения	Уровень p
Приверженность	7,2±2,3	5,6±2,2	0,032*
Отсутствие приверженности	7,2±2,4	7,0±2,4	0,781

* –p<0,05 различия статистически значимы

Таким образом, пациентам с ГЭРБ 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.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В научной литературе за последние десятилетия достаточно широко освещены различные аспекты проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что отражает высокую степень ее актуальности с учетом высокой распространенности данного заболевания по результатам различных популяционных исследований. Вместе с тем заболевание активно продолжают изучать во всем мире, на постоянной основе проводятся исследования с целью оценки нарастающей распространенности, пересмотр и дополнение классификаций по мере поступления новых данных эпидемиологических, клинических, инструментальных исследований (эзофагогастродуоденоскопии, суточной рН-метрии, импеданс-рН-мониторинга, манометрии пищевода и др.). Совершенствуются представления о патогенезе, дифференциальной диагностике, методах медикаментозного и немедикаментозного лечения. Всё это находит отражение в международных и национальных рекомендациях.

Также крайне важной является оценка сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с другими патологическими состояниями, приносящими весомый вклад в парадигму данного страдания. В этих условиях одним из наиболее значимых с клинической и прогностической точек зрения ассоциированных патологических состояний является метаболический синдром. Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и метаболического синдрома с позиций уточнения патогенеза, прогноза и подходов к терапии послужила объектом нашего.

При оценке клинических данных нами были получены данные о более частом наличии жалоб на изжогу и регургитацию среди пациентов как в группе «ГЭРБ с МС», так и в группе «ГЭРБ без МС».

С другой стороны, жалобы пациента были прямо связаны с качеством его жизни. Это подтверждается оценкой качества жизни по шкале SF-36 - у пациентов

из основной группы были замечены более низкие показатели по сравнению с пациентами из группы сравнения.

У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и метаболическим синдромом статистически чаще определялся ограничительный тип пищевого поведения чем в группе сравнения. Это связано с наличием избыточной массы тела и ожирения у пациентов основной группы и попытками снизить массу тела путем соблюдения диеты.

Согласно шкале GSRS для оценки выраженности симптомов со стороны ЖКТ, показатель рефлюкс-синдрома и общая шкала измерения статистически значимо выше у пациентов основной группы. Эти данные могут быть связаны с более ярко выраженной клинической симптоматикой у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с метаболическим синдромом.

Среди больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при наличии метаболического синдрома наблюдалась отчетливая тенденция к более частой встречаемости проявлений психопатологических синдромов, как тревоги, так и депрессии, однако статистически значимых различий в сформированных группах по искомым показателям психологического статуса не наблюдалось [48].

У пациентов с изолированным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни статистически чаще отмечалась ее эрозивная форма, а у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и метаболическим синдромом – неэрозивная. Описанные выше результаты соответствуют литературным данным, в том числе клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (2020) об эндоскопических проявлениях классического рефлюксного синдрома при эрозивной форме заболевания

В тоже время по результатам проведенного нами исследования получены некоторые результаты отличные от данных литературы. Так, например, среди внепищеводных клинических проявлений преобладали кардиологические симптомы у пациентов основной группы. Причинами такого результата может

более частое наличие кардиологической патологии у пациентов с метаболическим синдромом, а также особенности патогенеза патологического рефлюкса с учетом наличия метаболического синдрома.

По результатам внутрипросветного многоканального импеданс-рН-мониторинга у пациентов в группе «ГЭРБ без МС» статистически выше оказался процент времени с рН <4, что связано с преобладанием кислых и слабокислых рефлюксов. В то же время у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома статистически выше процент времени с рН более 7,0; больше количество гастроэзофагеальных рефлюксов, в том числе длительностью более 5 мин и в конечном итоге выше индекс DeMeester. Представленные данные демонстрируют преобладание щелочных рефлюксов у пациентов основной группы. По результатам внутрипросветного многоканального импеданс-рН-мониторинга у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне метаболического синдрома статистически значимо чаще наблюдается смешанный характер рефлюксата, содержащий в себе жидкость и газ.

По результатам корреляционного анализа определяется связь между различными жалобами, характерными для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и показателями импеданс-рН-мониторинга. С учетом этих результатов многоканальный импеданс-рН-мониторинг необходимо использовать совместно с эзофагогастродуоденоскопией для улучшения дифференциальной диагностики и более ранней постановки диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что обуславливает практическую ценность данного метода исследования в клинике гастроэнтерологии.

Исходя из полученных в ходе проведения исследования данных на основе многомерного статистического анализа была построена регрессионная модель предикторов развития заболевания. Согласно ей, основной вклад в развитие заболевания (по проценту объясняемой дисперсии зависимой переменной) привносит основной компонент метаболического синдрома – абдоминальное

ожирение. Вместе с тем существенное значение имеют другие компоненты – нарушенная гликемия натощак, дислипидемия в виде повышение уровня ЛПНП и артериальная гипертензия, что и было показано при построении регрессионной модели. В ходе проведения нашего исследования были получены результаты, которые позволяют сделать заключение о том, что метаболический синдром является состоянием, способствующим возникновению патологического гастроэзофагеального рефлюкса и в дальнейшем формированию и прогрессированию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Особенно важно, что в оптимизации образа жизни и характера питания пациентов, снижении массы их тела, коррекции других компонентов метаболического синдрома кроются колоссальные резервы повышения эффективности их лечения, позволяющие уменьшить бремя медикаментозной составляющей комплексной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках исследования было выполнено сравнение течения ГЭРБ 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 ГЭРБ 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 ГЭРБ, в первую очередь изжога и регургитация, снижают 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 ГЭРБ с метаболическим синдромом.

По результатам эзофагогастродуоденоскопии у пациентов основной группы статистически чаще выявлялся неэрозивная форма эзофагита, в то время как в группе сравнения статистически чаще отмечалась эрозивная форма ГЭРБ.

Однако проведение многоканального импеданс-рН-мониторинга, позволило выявить зависимость между наличием жалоб и выраженностью патологического гастроэзофагеального рефлюкса. Ключевые показатели рН-метрии у пациентов в основной группе на статистически значимом уровне отличаются от группы сравнения. Характерно большее количество и более длительные гастроэзофагеальные рефлюксы, замедленный клиренс пищевода и более высокие уровень индекса DeMeester. При этом стоит отметить, что у пациентов с ГЭРБ при

наличии метаболического синдрома статистически чаще отмечались слабощелочные рефлюксы, в то время как у пациентов с изолированным течением ГЭРБ отмечались кислые рефлюксы. Показатели импеданс-рН-мониторинга демонстрируют статистически более высокое представительство смешанных, содержащих жидкость и газ, рефлюксов у пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома. 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, ГЭРБ. В основе патогенеза лежит повышение внутрижелудочного давления и градиента давления между желудком и пищеводом, а также приводит к растяжению проксимального отдела желудка [18] 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. Эти результаты указывают на то, что у пациентов с метаболическим синдромом кардиологические заболевания встречаются чаще, чем у 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 [48], однако, также выявлялись и клинически выраженные состояния среди пациентов с метаболическим синдромом, которые требуют медикаментозной терапии.

Исходя из результатов ретроспективного анализа, была выдвинута гипотеза о возможности предсказания развития патологического ГЭР на основе ряда факторов. К таким факторам относятся окружность талии, процентное содержание жира в теле, ИМТ, нарушенная гликемия натощак, повышенный уровень ЛПНП и уровень систолического АД. Это дало возможность построить регрессионную модель, которая позволяет сделать заключение о том, что метаболический синдром является состоянием, способствующим возникновению патологического ГЭР и в дальнейшем формированию ГЭРБ. Вклад в развитие заболевания делает как абдоминальное ожирение, как основной компонент метаболического синдрома, так и дополнительные компоненты – нарушенная гликемия натощак, дислипидемия в виде повышение уровня ЛПНП и артериальная гипертензия.

Важно отметить, что при проведении проспективного наблюдения за пациентами, отмечалось статистически значимое снижение тревожности ($3,2 \pm 2,9$ у пациентов с приверженностью к немедикаментозным мероприятиям по снижению массы тела и изменения характера питания против $4,7 \pm 4,1$ в группе

сравнения группе при уровне $p < 0,05$) и депрессии ($2,8 \pm 2,4$ против $3,9 \pm 3,2$ при уровне $p < 0,05$). Данный факт позволяет судить об этом, не как о замене психофармакотерапии, а лишь как о методе лечения, потенцирующим 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 [48].

ВЫВОДЫ

1. Наличие метаболического синдрома является независимым фактором, способствующим формированию и ухудшающим течение ГЭРБ. 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. У пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома по результатам эндоскопического исследования наблюдалось статистически более частое выявление неэрозивной формы ГЭРБ (59,2% при $p < 0,05$), в то время как у пациентов группы сравнения статистически чаще отмечалась эрозивная форма ГЭРБ (55,7% при $p < 0,05$).
3. Для пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома имеет место статистически более высокое представительство щелочных ГЭР (62,41% времени с $pH > 7$ в основной группе против 41,17% в группе сравнения, $p < 0,05$), замедленный клиренс пищевода после эпизодов кислых рефлюксов, большее количество ГЭР (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-pH-мониторинга. В тоже время у пациентов с изолированным ГЭРБ преобладают кислые рефлюксы (30,04% времени с $pH < 4$ в основной группе против 14,0% в группе сравнения, $p < 0,05$). При оценке импеданса выявлено более высокое представительство смешанных, жидкостно-газовых, рефлюксов (89 при $p < 0,05$) у пациентов с ГЭРБ при наличии метаболического синдрома.
4. У пациентов с ГЭРБ на фоне метаболического синдрома чаще наблюдаются тревожные и депрессивные состояния, в том числе клинически значимые,

которые оказывают влияние на снижение показателей физического компонента качества жизни.

5. Приверженность к модификации образа жизни и изменение характера питания с целью снижения массы тела на фоне стандартной терапии способствует более значимому уменьшению выраженности пищеводной клинической симптоматики у пациентов с ГЭРБ при наличии метаболического синдрома по сравнению с пациентами, получающими медикаментозную терапию: изжоги (30,0% и 83,3%, $p < 0,05$), отрыжки воздухом (26,7% и 73,3%, $p < 0,05$), отрыжки кислым (6,7% и 56,7%, $p < 0,01$), что соотносится с положительной динамикой показателей (процент времени с рН менее 4,0, количество ГЭР длительностью более 5 мин, индекс DeMeester) многоканального импеданс-рН-мониторинга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Программа обследования пациентов с ГЭРБ 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. Инструментальная диагностика пациентов с ГЭРБ при наличии метаболического синдрома должна включать выполнение многоканального импеданс-рН-мониторинга для оценки физико-химического состава рефлюксата.
3. При наличии метаболического синдрома больным ГЭРБ необходимо проводить психологическое тестирование с помощью шкалы тревоги и депрессии HADS, а также оценку качества жизни с помощью опросников SF-36, GSRS.
4. Пациентам с ГЭРБ 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, а также рационального пищевого поведения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 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
- ИР – инсулинорезистентность
- ИПП – ингибитор – протонной помпы
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- НПС – нижний пищеводный сфинктер
- ПЖП – пищеводно-желудочный переход
- ПРНПС – преходящая релаксация нижнего пищеводного сфинктера
- %ЖМТ – процент жировой массы тела
- 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-АТPIII – 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. Актуальные проблемы метаболического синдрома и ассоциированных с ним клинических состояний / Ю.П. Успенский, Я.В. Соусова, З.Х. Гулунов [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2018. – Т. 3. – №21. – С. 182-187.
2. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) / В.А. Исаков, С.В. Морозов, Е.С. Ставраки [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – С. 20-29.
3. Базарнова, М.А. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М.А. Базарновой. – Киев: Б.и., – 1981. – 234 с.
4. Бокарев, И.Н. Метаболический синдром / И.Н. Бокарев // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92. – № 8. – С. 71-76.
5. Бордин, Д. С. Клинико-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их дифференцированная терапия : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук : 14.01.28 / Бордин Дмитрий Станиславович. – Москва, 2010. – 207 с.
6. Бордин, Д.С. Клинико-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их дифференцированная терапия: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.28 / Бордин Дмитрий Станиславович // – М., – 2010. – 40 с.
7. Бордин, Д.С. Патогенетически обоснованное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: доказательная база / Д.С. Бордин, Ю.В. Эмбутниекс // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 16. – С. 8-13.
8. 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.

9. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на стоматологические симптомы / Р.А. Айвазова, Е.Н. Поликанова, А.А. Самсонов [и др.] // Фарматека. – 2017. – № 13. – С. 48-52.
10. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с метаболическим синдромом / Ю.А. Фоминых, И.А. Горбачева, Ю.П. Успенский, З.Х. Гулунов // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2. – № 20. – С. 48-51.
11. Гастроэнтерологические проявления метаболического синдрома / Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гулунов З.Х. [и др.] // Врач. – 2018. – Т.29. – №12. – С. 3-8.
12. 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.
13. Ивашкин, В.Т. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов // РЖГГК. – 2010. – Т. 20. – № 2. – С. 13-9.
14. Избыточный вес и ожирение: последствия для здоровья и жизни, современные рекомендации по достижению и поддержанию нормальной массы тела / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, В.И. Кутовой, М.М. Роттер // – Киев: Старт-98. – 2013. – 240 с.
15. 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.
16. Кардиология: национальное руководство / Ю.Н. Беленков, С.Г. Горохова, С.А. Шальнова [и др.]; под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. // – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2008. – 1232 С.
17. 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.

18. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы / Ю.А. Фоминых, Ю.П. Успенский, Я.В. Соусова, З.Х. Гулунов // *University Therapeutic Journal*. – 2019. – Т4. – №3. – С. 14-19.
19. Конради, А.О. Молодой и пожилой пациент с артериальной гипертензией: особенности лечения / А.О. Конради // *Артериальная гипертензия*. – 2014. –Т. 20. – № 5. – С. 406-414.
20. Ксенева, С.И. Дискоординация вегетативного обеспечения функций в патогенезе метаболического синдрома : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук : 14.03.03 / Ксенева Светлана Игоревна. – Томск, 2020. 284 с.
21. Лазебник, Л.Б. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЭ) / Л.Б. Лазебник, А.А. Машарова, Д.С. Бородин // *Тер.архив*. – 2011. – № 1. – С.5-25.
22. Малкина-Пых, И.Г. Терапия пищевого поведения / И.Г. Малкина-Пых // – М.: «Эксмо», – 2007. – 1040 с.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Мирзоев, О.С. Особенности дифференцированного подхода к диагностике и лечению больных с сочетанием синдрома раздраженного кишечника и

функциональной диспепсии : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук : 3.1.18 / Мирзоев Олимбек Саидбекович. – СПб, 2021. – 147 с.

27. 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.

28. Национальные клинические рекомендации. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний / Под ред. акад. РАН Е.В. Шляхто // – СПб., – 2017. – 164 с.

29. Новик, А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова, П. Кайнд // – СПб.: ЭЛБИ, – 1999. – 140 с.

30. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова // – СПб.: Издательский Дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС» Звездный мир, – 2002. – 320 с.

31. Одинцова, А. Н. Динамика показателей качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне длительной поддерживающей терапии препаратом рабепразол : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.04 / Одинцова Анастасия Николаевна. – Москва, 2010. – 186 с.

32. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с метаболическим синдромом / Ю.П. Успенский, Ю.В. Петренко, З.Х. Гулунов [и др.] // Медицина: теория и практика. – 2017. – Т. 2. – № 2. – С. 14-20.

33. Пасиешвили, Л. М. Генетические детерминанты сердечно-сосудистого риска у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением / Л.М. Пасиешвили, Н.М. Железнякова, Т.М. Пасиешвили // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2017. – Т. 142. – № 6. – С. 40–43.

34. 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.

35. Родионов, Г.Г. Результаты исследования пристеночной микробиоты кишечника пациентов при дислипидемии / Г.Г. Родионов, И.И. Шантырь, С.В. Дударенко // Дневник казан. мед. школы. – 2017. – № 4 (18). – С. 64-70.
36. 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.
37. Серкова, М.Ю. Клинико–лабораторные особенности нарушений кишечного микробиоценоза у больных раком легкого, получающих иммуносупрессивную терапию, и пути их коррекции : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.04 / Серкова Маргарита Юрьевна. – СПб, 2016. – 132 с.
38. 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.
39. 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.
40. Соусова, Я.В. Клинико-психологическая характеристика больных с метаболическим синдромом с учетом факторов питания : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.04 / Соусова Яна Вячеславовна. – СПб, 2021. – 170 с.
41. 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. – С 91-92.

42. Сторонова, О.А. Методика изучения двигательной функции пищевода. Пособие для последипломного образования / О.А. Сторонова, А.С. Трухманов; под ред. Акад. РАМН, проф. В.Т. Ивашкина // – М. – 2011. – 36 с.
43. 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.
44. Титгат, Г. Эндоскопическое исследование при ГЭРБ / Г. Титгат // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – №5. – С. 29-31.
45. Ткаченко, Е.И. Питание, микробиоценоз и интеллект человека / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский // – СПб.: Спецлит, – 2006. – 590 с.
46. Трухманов, А.С. Изжога при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – механизм развития и подходы к терапии / А.С. Трухманов, Ю.В. Евсютина // РМЖ. – 2017. – № 10. – С. 707-710.
47. Успенский, Ю.П. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением / Ю.П. Успенский, Е.В. Балукова, Н.В. Барышникова // Поликлиника. – 2015. – № 1-1. – С. 14-16.
48. Успенский, Ю.П. Психологический статус и качество жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и метаболическим синдромом / Ю.П. Успенский, З.Х. Гулунов // University Therapeutic Journal. –2022. –Т4. – №3. – С. 14-19
49. Фоминых, Ю. А. Двигательные расстройства и нарушение микробиоты кишечника как гастроэнтерологический кластер метаболического синдрома: патогенетическое и клиническое значение : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук : 14.01.04 / Фоминых Юлия Александровна. – СПб, 2019. – 285 с.
50. Фоминых, Ю. А. Двигательные расстройства и нарушение микробиоты кишечника как гастроэнтерологический кластер метаболического синдрома: патогенетическое и клиническое значение : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.01.04 / Фоминых Юлия Александровна. – СПб, 2019. – 45 с.

51. 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.
52. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Артериальная гипертензия. – 2007. – № 3. – С. 197-198.
53. Шендеров, Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома / Б.А. Шендеров // – М.: Дели принт, –2008. –318с.
54. Шишкин, А.Н. Ожирение, метаболический синдром и беременность / А.Н. Шишкин // Новые С.-Петербургские врачебные ведомости. – 2011. – № 2. – С. 44-
55. 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.
56. Яковенко, А.В. рН-метрия в клинической практике / А.В. Яковенко // –М.: Федеральный гастроэнтерологический центр МЗ РФ. – 2001. – 35 с.
57. A core gut microbiome in obese and lean twins / P.J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunencko [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 457. – P. 480-484.
58. Acidity surrounding the squamocolumnar junction in GERD patients: “acid pocket” versus “acid film” / J.E. Pandolfino, Q. Zhang, S.K. Ghosh [et al.] // Am J Gastroenterol – 2007. – Vol. 102. – P. 2633 – 2641.
59. 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.
60. Alberti, K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // Diabet Med. – 1998. – Vol. 15. – P. 539–553.

61. Alberti, K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Lancet*. – 2005. – P. 24-30; 366(9491):1059-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
62. 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 / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 2735–2752.
63. Ashwell, M. The health of the nation target for obesity / M. Ashwell // *International Journal of Obesity*. – 1994. – Vol. 18. – P. 837-840.
64. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population / E. Rey, C. Moreno-Elola-Olaso, F.R. Artalejo [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 229-233.
65. Atkinson, M. Mechanisms protecting against gastroesophageal reflux: a review / M. Atkinson // *Gut*. – 1962. – Vol. 3. – № 1. – P. 1–15.
66. 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.
67. Backhed, G. Coordinated regulation of the metabolome and lipidome at the hostmicrobial interface / G. Backhed, P.A. Crawford // *Biochimicaet Biophysica Acta*. – 2010. – Vol. 1801. – P. 240-245.
68. 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.
69. 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.
70. Barak, N. Gastroesophageal reflux disease in obesity: Pathophysiological and therapeutic considerations / N. Barak, E.D. Ehrenpreis, J.R. Harrison, M.D. Sitrin. *Obesity Reviews*. – 2002. – Vol. 3. – № 1. – P. 9-15.

71. Blaser, M.J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome / M.J. Blaser // *Science*. – 2016. – Vol. 352. – P. 544-545.
72. 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.
73. Blaut, M. Intestinal microbiota and obesity / M. Blaut, S. Klaus // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2012. – № 209. – P. 251-273.
74. Bradlow, H.L. Obesity and the gut microbiome: pathophysiological aspects / H.L. Bradlow // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. – 2014. – №17. – P. 53-61.
75. 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.
76. 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.
77. Chassaing, B. Intestinal microflora, low-grade inflammation, and metabolic syndrome / B. Chassaing, A.T. Gewirtz // *Toxicologic Pathology*. – 2014. – Vol. 42. – № 1. – P. 49-53.
78. 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.
79. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST guideline and expert panel report / P.J. Kahrilas, K.W. Altman, A.B. Chang [et al.] // *Chest*. – 2016. – Vol. 150. – № 6. – P. 1341–1360.
80. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the WHO and NCEP/ATP III definitions of metabolic syndrome among adolescents / E. Goodman, S.R. Daniels, J. A. Morrison [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2004. – Vol. 145. – P. 445-51. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.04.059.
81. 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.

82. 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. – P.1 -16.

83. Dent, J. From 1906 to 2006. A Century of Major Evolution of Understanding of Gastroesophageal Reflux / J. Dent // *Alim. Pharm. Ther.* – 2006. – Vol. 24. – №. 9. – P. 1269-1281.

84. Dent, J. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux / J. Dent, R.H. Holloway, J. Toouli, O. Dodds // *Gut*. – 1988. – Vol. 29. – P. 1020-8.

85. 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.

86. Ducrotte, P. ReQuest: a new questionnaire for the simultaneous evaluation of symptoms and well-being in patients with gastroesophageal reflux / P. Ducrotte, F. Zerbib // *Digestion* – 2017. – Vol. 75. – № 1. – P. 79-86.

87. 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.

88. Emerenziani, S. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the link? / S. Emerenziani, J. Woold // *Gastroenterol.* – 2013. – № 19 (39). – P. 6536–6539.

89. 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.

90. Esteve, E. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota coevolve with insulin resistance? / E. Esteve, W. Ricart, J.M. Fernandez-Real // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2011. – V 14. – №5. – P. 483-490.

91. Fisichella, P.M., Schlottmann F., Patti M.G. Evaluation of gastroesophageal reflux disease / P.M. Fisichella, F. Schlottmann, M.G. Patti // *Updates in Surgery*. – 2018. – Vol. 70. – P.309-313.
92. Fock, K.M., Poh, C.H. Gastroesophageal reflux disease / K.M. Fock, C.H. Poh // *Gastroenterol* – 2010. – Vol. 45. – № 8. – P. 808-815.
93. Ford, E.S. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? / E.S. Ford, C. Li // *The Journal of Pediatrics*, – 2008. – Vol. 152. – P. 160-4. 10.1016/j.jpeds.2007.07.056.
94. 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.
95. Friedman, S. Current diagnosis and treatment in gastroenterology / S. Friedman, J. Grendell, K. McQuaid // –Second edition. –USA: McGraw-Hill,2003. -p. 283-298.
96. 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.
97. Gastroesophageal reflux disease and antireflux surgery-what is the proper preoperative work-up? / B. Bello, M. Zoccali, R. Gullo [et al.] // *J Gastrointest Surg*. – 2013. – Vol. 17. – № 1. – P. 14–20.
98. Gastroesophageal Reflux Disease and its Association with Body Mass Index: Clinical and Endoscopic Study / B. Vaishnav, A. Bamanikar, P. Maske [et al.] // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2017 Apr. – Vol. 11. – № 4. – P. 01-04.
99. Gastrointestinal symptoms are more intense in morbidly obese patients and are improved with laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. R.H. Clements, Q.H. Gonzalez, A. Foster [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2003. – Vol. 13. – № 4. – P. 610-14.
100. Granderath, F.A. Gastroesophageal Reflux Disease / F.A. Granderath, T. Kamolz, R. Pointner // – Wien: Springer-Verlag. – 2006. – P. 320.

101. Grundy, S.M. Metabolic syndrome pandemic / S.M. Grundy // *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. – 2008. – Vol. 28. – № 4. – P. 629-36. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.151092.
102. 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.
103. Gut microbiota, obesity and metabolic disorders: [In book: Gut microbiota and gastrointestinal tract, liver and pancreas. From physiology to pathology] / A. Federico, M. Dallio, R. Di Sarno [et al.]; ed. C. Loguercio – Edizioni // *Minerva medica*, – 2018. – P. 11-20.
104. 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.
105. Havemann, B.D. The association between gastroesophageal reflux disease and asthma: a systematic review / B.D. Havemann, C.A. Henderson, H.B. El-Serag // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – № 12. – P. 1654–1664.
106. Helicobacter pylori eradication and gastroesophageal reflux disease: a Meta-analysis / X.T. Wang, M. Zhang, C.Y. Chen, B. Lyu // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2016. – Vol. 55. – № 9. – P. 710-6.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Impact of anthropometric measures and serum leptin on severity of gastroesophageal reflux disease / N.A. Abdelkader, I.F. Montasser, E.E. Bioumy, W.E. Saad // *Diseases of the Oesophagus*. – 2015. – Vol. 28. – № 7. – P. 691-98.

111. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia / P.J. Kahrilas, G. Shi, M. Manka, R.J. Joehl // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118. – № 4. – P. 688-695.
112. Inflammation-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.
113. Inflammasomes in health and disease / T. Strowig, J. Henao-Mejia, E. Elinav [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 481. – № 7381. – P. 278-286.
114. 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.
115. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents / E. Goodman, S.R. Daniels, J.B. Meigs, L.M. Dolan // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 2316–2322.
116. Insulin resistance and cigarette smoking / F.S. Facchini, C.B. Hollenbeck, J. Jeppesen [et al.] // *Lancet*. – 1992. – Vol. 339. – P. 1128-1130.
117. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes The metabolic syndrome in children and adolescents / P. Zimmet, G. Alberti, F. Kaufman [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 2059–2061. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60958-1.
118. Intraabdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome / D. Carr, K. Utzschneider, R. Hull [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – № 8. – P. 2087-2094.
119. 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.

120. Kallel, L. Metabolic syndrome is associated with gastroesophageal reflux disease based on a 24-hour ambulatory pH monitoring / L. Kallel // *Dis Esophagus*. – 2011. – Vol. 24. – № 3. – P. 53-159.
121. 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.
122. Matsuzawa, Y. The metabolic syndrome and adipocytokines / Y. Matsuzawa // *FEBS Letters*. – 2006. – Vol. 580. – № 12. – P. 2917-2921.
123. Metaanalysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease / T. Xie, X. Cui, H. Zheng [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2013. – Vol. 25. – P. 1195–205.
124. Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a crosssectional case-control study of 7078 Koreans undergoing health check-ups. S. Chung, D. Kim, M. Park [et al.] // *Gut*. – 2008. – Vol. 57. – № 10. – P. 1360-1365.
125. 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.
126. 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.
127. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // *Am J Gastroenterol* – 2006. – Vol. 101. – P. 1900-20.
128. Moore, J.X. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012 / J.X. Moore, N. Chaudhary, T. Akinyemiju // *Preventing Chronic Disease journal*, – 2017. – Vol. 14. – P. e24. DOI: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd14.160287>.
129. Myers, M.G. Mechanisms of leptin action and leptin resistance / M.G. Myers, M.A. Cowley, H. Münzberg // *Annu Rev. Physiol*. – 2008. – Vol. 70. – P. 537 – 556.

130. 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.
131. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease / A.T. Chatila, M.T. Nguyen, T. Krill [et al.] // *Dis Mon.* – 2020. – Vol. 66. – № 1. – P. e100848. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.001
132. Orlando, R.C. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease / R.C. Orlando // *Am. J. Med. Sci.* – 2003. – Vol. 326. – P. 274-278.
133. Paraesophageal hernia and reflux prevention: is one fundoplication better than the other? / C. Andolfi, A. Plana, S. Furno, P.M. Fisichella // *World J Surg.* – 2017. – Vol. 41. – № 10. – P. 2573–2582.
134. 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.
135. Ponziani, F.R. How to modulate gut microbiota: diet, preprobiotics or antibiotics? / F.R. Ponziani, C. Binda, A. Gasbarini // *Minerva Gastroenterol Dietol.* – 2017. – Vol. 63. – № 4. – P. 411-419.
136. 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? / J. Powell, J. O’Hara, J. A. Wilson // *BMJ.* – 2014. – Vol. 349. – P. e5813.
137. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from NHANES-III, 1988-1994. S. Cook, M. Weitzman, P. Auinger [et al.] // *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine.* – 2003. – Vol. 157. – P. 821-7. doi: 10.1001/archpedi.157.8.821.
138. Prevalence of hiatal hernia in the morbidly obese. F. Che, B. Nguyen, A. Cohen, N.T. Nguyen // *Surgery for Obesity and Related Diseases.* – 2013. – Vol. 9. – № 6. – P. 920-24.

139. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. S. de Ferranti, K. Gauvreau, D. Ludwig [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – № 2. – P. 494-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7.
140. 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.
141. Richter, J.E. Gastroesophageal reflux disease. / J.E. Richter, F.K. Friedenberg // Saunders Elsevier. – 2007. – Vol. 21. – P. 609-31.
142. Richter, J.E. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease / J.E. Richter, J.H. Rubenstein // *Gastroenterology* –2018. –Vol. 154. – P. 267–276.
143. Robbins, T.W. Stress-induced eating: Fact, fiction or misunderstanding? / T.W. Robbins, P.J. Fray // *Appetite*. – 1980. – Vol. 1. – № 2. – P. 103-133.
144. Rossetti, M.E. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: the ‘Rossetti’ modification of the Nissen fundoplication – technique and results / M.E. Rossetti // *Dis. Esophagus*. – 1996. – Vol. 9. – P. 251-257.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. Singh, S. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial / S. Singh, J. Lee, N. Gupta // *Obesity*. – 2013. – № 21. – P. 284–290.

149. Stark, R. AMPK and the neuroendocrine regulation of appetite and energy expenditure / R. Stark, S.E. Ashley, Z.B. Andrews // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2013. – Vol. 366. – P. 215-223.
150. Stylopoulos, N. The history of hiatal hernia surgery. From Bowditch to laparoscopy / N. Stylopoulos, D.W. Rattner // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 24. – № 1. – P. 185-193.
151. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. J. Dent, A. Becher, J. Sung [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol* – 2012. – Vol. 10. – P. 863–873.
152. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? / P.J. Kahrilas, K. McColl, M. Fox [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108. – № 7. – P. 1058-1064.
153. The association between reflux esophagitis and airway hyperreactivity in patients with gastro-esophagealreflux / A. Karbasi, M.E. Ardestani, M. Ghanei, A.A. Harandi // *J Res Med Sci.* – 2013. – Vol. 18. – № 6. – P. 473–476.
154. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior / T. Strien, J. Frijters, G. P. Bergers, P. Defares // *International Journal Eating Disorders.* – 1986. – Vol. 5. – P. 295-315
155. The Eating Attitudes Test: Psychometric features and clinical correlates / D. M. Garner, M. P. Olmsted, Y. Bohr, P. E. Garfinkel // *Psychological Medicine,* – 1982. – Vol. 12. – №4. – P. 871–878.
156. The effect of gastric secretion on gastric physiology and emptying in the fasted and fed state assessed by magnetic resonance imaging / O. Goetze, R. Treier, M. Fox [et al.] // *Neurogastroenterol Motil* – 2009. – Vol. 21. – P. 725–742.
157. 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.

158. 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.
159. The metabolic syndrome in smokers. The D.E.S.I.R. study. / C. GeslainBiquez, S. Vol, J. Tichet [et al.] // *Diabetes and Metabolism*. – 2003. – Vol. 29. – P. 226-234.
160. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD / H. Beaumont, R.J. Bennink, J. de Jong [et al]. *Gut* – 2010. – Vol. 59. – P. 441-451.
161. The Reflux Disease Questionnaire: a measure for assessment of treatment response in clinical trials / M. Shaw, J. Dent, T. Beebe [et al.] // *Health Qual Life Outcomes*. – 2008. – Vol. 6. – P. 31.
162. 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). FinalReport // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 3143–3421.
163. Tilg, H. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity / H. Tilg, A.R. Moschen // *Nature Reviews Immunology*. – 2006. – Vol. 6. – P. 772-783.
164. Tilg, H. Obesity and microbiota / H. Tilg, A.R. Moschen, A. Kaser // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136. – № 5. – P. 1476-1483.
165. 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 / M. Di Cesare, J. Bentham, G.A. Stevens [et al.] // *Lancet* – 2016. – Vol. 387. – P. 1377–96.
166. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal / J. Fletcher, A. Wirz, J. Young [et al.] // *Gastroenterology*. –2001. – Vol. 121. – № 4. – P. 775-783.
167. 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? / G.M. Agudelo, G. Bedoya, A. Estrada [et al.] // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, – 2014. – Vol. 12. – P. 202-9. 10.1089/met.2013.0127.
168. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans / L. Fontana, J.C. Eagon, M.E. Trujillo [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1010-1013.
169. Weiss, R., Bremer, A.A., Lustig, R.H. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? / R. Weiss, A.A. Bremer, R.H. Lustig // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2013. – Vol. 1281. – P. 123-40.
170. Yucel, O. Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease / O. Yucel // *Esophagus*. – 2019. – Vol. 16. – №1. – P. 52-62.
171. Zachary, T.B. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome / T.B. Zachary // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – № 3. – P. 1297-303. doi: 10.2337/diacare.26.4.1297.
172. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiatr Scand*. – 1983. – Vol. 67. – № 6. – P. 361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Оригинальный опросник**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 ($AD \geq 140/90$ 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 сутки _____
 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 ₂ -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 В С D

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			