

О.В. Крапивная<sup>1</sup>, С.А. Алексеенко<sup>2</sup>

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА С ЗАПОРОМ, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИТОПРИДОМ ГИДРОХЛОРИДОМ

<sup>1</sup>Дорожная клиническая больница ст. Хабаровск-1 ОАО "РЖД",  
680022, ул. Воронежская, 49, тел.: 8-(4212)-98-00-72;

<sup>2</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет,  
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@fesmu.mail.ru, г. Хабаровск

### Резюме

Обследовано 116 больных с синдромом раздраженного кишечника с запором (СРК-3) (III Римские критерии). Клинические симптомы оценили полуколичественным методом. Всем пациентам провели эзофагогастроуденоскопию (ЭГДС). 39 пациентам выполнили суточную рН-метрию. Диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) устанавливали с учетом жалоб пациента, данных ЭГДС и рН-метрии. На протяжении 18,6±3,5 дн. 10 больных с СРК-3 и ГЭРБ получали лечение итопридом гидрохлоридом (150 мг в день). Клиническую симптоматику, показатели рН-метрии оценивали до и после лечения итопридом гидрохлоридом. У 37,9% больных с СРК-3 диагностирована ГЭРБ, для которой характерно атипичное течение, частое сочетание с функциональной диспепсией (в 68,2%), высокая распространенность неэрозивной формы (70,5%), которая выявляется с помощью рН-метрии. Длительный анамнез СРК-3 являлся статистически значимым предиктором ГЭРБ (ОШ 2,26, 95% ДИ 1,05-4,87). Применение итоприда гидрохлорида для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с СРК-3 привело к уменьшению клинической симптоматики (p<0,01), нормализации уровня рН в пищеводе и желудке (p<0,001).

*Ключевые слова:* синдром раздраженного кишечника с запором, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, итоприда гидрохлорид.

O.V. Krapivnaya<sup>1</sup>, S.A. Alexeenko<sup>2</sup>

## FEATURES OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME PATIENTS WITH CONSTIPATION, EVALUATION OF THERAPY WITH ITOPRIDE HYDROCHLORIDE

<sup>1</sup>Railroad Clinical Hospital on Khabarovsk-1 Station of the JSC RR;

<sup>2</sup>The Far Eastern state medical university, Khabarovsk

### Summary

116 patients with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) (III Rome) were included in the study. Clinical symptoms were measured by semi-quantitative method. All patients had undergone upper gastrointestinal endoscopy. In 39 patients, a 24-h pH-metry was carried out. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) was confirmed by clinical presentation, endoscopic and pH-metric findings. 10 IBS-C patients with GERD were treated with itopride hydrochloride 150 mg per day for a 18,6 ± 3,5 days. Clinical symptoms, pH-metric findings were evaluated before and after the treatment with itopride hydrochloride. Out of IBS-C subjects, 37,9% also had GERD, characterized by atypical course, often combined with functional dyspepsia (68,2%), high prevalence of non-erosive forms (70,5%) were detected by pH-metry. A long history of IBS-C was a strong predictor of GERD (OR =2,26, 95% CI 1,05-4,87). Itopride hydrochloride used for the treatment of gastroesophageal reflux disease in patients with IBS-C resulted in reduction of clinical symptoms (p<0,01), normalization of pH value in the esophagus and stomach (p<0,001).

*Key words:* irritable bowel syndrome with constipation, gastroesophageal reflux disease, itopride.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и синдром раздраженного кишечника (СРК) - два очень распространенных заболевания. Около 10% населения ежедневно испытывают изжогу. Более 10% населения страдают от боли в животе и нарушений стула, связанных с СРК [5]. В последнее время описывают частое сочетание ГЭРБ и СРК в популяционных и клинических исследованиях. СРК выявляется у 30–50% больных ГЭРБ, что в 2–2,5 раза превышает его распространенность в популяции. В свою очередь, около 1/3 больных с СРК имеют симптомы сопутствующей ГЭРБ [3]. Особенности течения ГЭРБ у больных с СРК с запором (СРК-3) не изучены, подходы к терапии не определены.

*Цель работы* – изучить особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с СРК-3 на основании клинических, эндоскопических и рН-метрических данных; оценить эффективность терапии итопридом гидрохлоридом.

### Материалы и методы

Обследовано 116 больных с СРК-3 (95 женщин, 21 мужчина, средний возраст 38,9±1,1 лет). Диагноз СРК-3 устанавливали согласно III Римским критериям. Диагноз ГЭРБ устанавливали с учетом жалоб пациента, данных эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) и рН-метрии. Среди сопутствующей патологии наиболее часто отмечалась функциональная диспепсия

(III Римские критерии) — 65 (56%) пациентов. При включении больного в исследование оценивали следующие симптомы: абдоминальную боль, связанную с актом дефекации, запор, отрыжку воздухом, изжогу и/или кислую регургитацию. Частоту каждого симптома определяли следующим образом [4]: 0=не было симптома; 1=симптом отмечался один раз в течение последних двух недель; 2=симптом наблюдался более одного раза в каждую неделю; 3=симптом возник почти каждый день или ежедневно. Тяжесть симптома оценивали по следующей шкале [4]: 0=не было симптома; 1=легкая степень тяжести (симптом проходил самостоятельно); 2=средняя степень тяжести (симптом самостоятельно не проходил, эпизодически пациент принимал лекарственный препарат, но от ежедневного применения воздерживался); и 3=тяжелая степень (симптом самостоятельно не проходил, требовалось ежедневное применение лекарственного препарата). На основании оценки тяжести и частоты рассчитали общий балл боли, запора, отрыжки, изжоги (от 0 до 6) и суммарный показатель СРК-3 (от 0 до 18) у каждого пациента. Всем пациентам с СРК-3 выполнили ЭГДС. Пациентам с СРК-3 и эндоскопически неизменным пищеводом (n=39) провели суточное мониторирование внутрипищеводного и внутрижелудочного pH с помощью аппарата «Digitrapper Mk III, Synectics Medical». 24-часовая pH-метрия выполнялась с использованием 3-канального катетера с расстоянием между электродами 5 см. Катетер позиционировали таким образом, чтобы электроды находились на расстоянии 5 см проксимальнее нижнего пищеводного сфинктера (НПС), в зоне НПС и фундальном отделе желудка. После введения катетера в пищевод пациенту рекомендовали вести дневник с указанием времени приема пищи, сна, положения тела, а также отмечать появление симптомов. На протяжении 18,6±3,5 дн. 10 больных с СРК-3 и ГЭРБ получали лечение итопридом гидрохлоридом (Ганатон, Abbott, GmbH & Co. KG) по 50 мг 3 раза в день. Клиническую симптоматику, показатели pH-метрии оценивали до и после лечения итопридом гидрохлоридом. Качественные и количественные переменные анализировали с помощью критерия  $\chi^2$  и критерия Стьюдента соответственно. В случае повторных измерений использовали парный критерий Стьюдента. Для исследования корреляции использовали критерий  $r_s$  Спирмена. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $X \pm m_x$ ).

### Результаты и обсуждение

У 44 (37,9%) пациентов с СРК-3 диагностирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клиническая картина ГЭРБ у больных с СРК-3 отличалась от традиционного течения заболевания. Жалобы на изжогу и кислую регургитацию встречались у 27 (61,4%) больных. Тяжесть изжоги составила 2,12±0,3 балла, частота — 2,07±0,2 балла. Интенсивность изжоги не коррелировала с тяжестью изменений в пищеводе. У 17 (38,6%) больных рефлюкс-эзофагит протекал бессимптомно. 14 (19,4%) пациентов с СРК-3 жаловались на изжогу (тяжесть изжоги 1,8±0,2 балла, часто-

та 1,8±0,2 балла), при этом ни эндоскопических, ни pH-метрических критериев ГЭРБ выявлено не было. Функциональная диспепсия (ФД) диагностирована у 30 (68,2%) пациентов с СРК-3 и ГЭРБ и у 35 (48,6%) больных с СРК-3. Достоверных различий в распространенности ФД между двумя группами не найдено ( $\chi^2=3,48$ ;  $p=0,062$ ). Данные анамнеза свидетельствовали о значительной продолжительности течения синдрома раздраженной кишки с запором. У 54 (46,6%) больных давность заболевания составила 5 лет и более. Длительный анамнез заболевания отмечался у 26 (59,1%) пациентов с СРК-3 и ГЭРБ и у 28 (38,9%) больных с СРК-3. Сочетанная патология верхних и нижних этажей чаще наблюдалась у больных с длительным анамнезом СРК-3 ( $\chi^2=3,70$ ;  $p=0,054$ ) (рис. 1). Длительный анамнез СРК-3 являлся статистически значимым предиктором ГЭРБ (отношение шансов (ОШ) 2,26, 95% доверительный интервал (ДИ) 1.05-4.87).

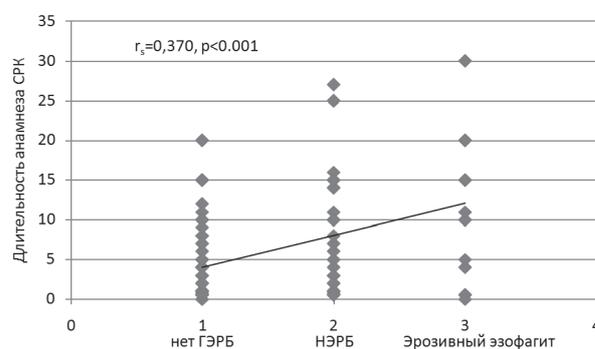


Рис. 1. Длительность анамнеза СРК-3 и степень тяжести ГЭРБ у обследованных пациентов: кривая линейной регрессии

По данным ЭГДС, патология пищевода выявлена у 25 (56,8%) пациентов с СРК-3 и ГЭРБ. Эрозивный эзофагит диагностирован у 13 (29,5%) больных (эзофагит градации А в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией). У 12 (27,3%) пациентов обнаружен катаральный эзофагит, у 19 (43,2%) пациентов диагноз ГЭРБ диагностирован на основании данных pH-метрии. Установлена статистически значимая корреляционная связь между тяжестью ГЭРБ и выраженностью основных клинических проявлений СРК-3: боли,  $r_s=0,370$ ,  $p < 0,001$ ; запора,  $r_s=0,242$ ,  $p=0,009$ ; суммарного показателя СРК-3,  $r_s=0,265$ ,  $p=0,004$ . Таким образом, анализ клинической и эндоскопической картины позволяет сделать вывод о некоторых особенностях течения ГЭРБ у больных с СРК-3, связанных с отсутствием типичных для ГЭРБ жалоб у каждого третьего пациента, частым сочетанием с ФД практически у 70% больных, высокой распространенностью неэрозивной формы ГЭРБ у более 70% пациентов. Длительный анамнез СРК-3 повышал вероятность развития ГЭРБ (ОШ 2,26; 95% ДИ 1.05-4.87).

Пациентам с СРК-3 (n=39) без клинико-эндоскопических проявлений ГЭРБ проведено суточное мониторирование внутрипищеводного и внутрижелудочного pH. У 20 (51,3%) пациентов с СРК-3 патологии не выявлено, у 19 (48,7%) больных диагностирована неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (табл. 1). По данным суточной pH-метрии, у больных с СРК-3 и ГЭРБ зарегистри-

стрирована гиперсекреторная активность (рН желудка  $1,4 \pm 0,03$ ). Уровень рН желудка у пациентов с СРК-3 и ГЭРБ был достоверно ниже соответствующего показателя у больных с СРК (табл. 1). У 16 (84,2%) пациентов с патологическими показателями рН-мониторинга основной жалобой была отрыжка воздухом. Тяжесть отрыжки составила  $2,9 \pm 0,2$  балла, частота –  $3,0 \pm 0,1$  балла. У 13 (68,4%) больных отрыжка воздухом возникла в периоды гастроэзофагеального рефлюкса. Среднее значение индекса симптома –  $63,4 \pm 0,03\%$ . Выявлена прямая, высокая степени достоверности корреляция между положительным индексом симптома и наличием отрыжки ( $r_s = 0,608$ ,  $p = 0,004$ ) (рис. 2). Таким образом, сопоставление клинической картины и показателей рН-метрии показывает, что отрыжка воздухом является клиническим проявлением неэрозивной рефлюксной болезни у больных с СРК-3. Увеличение секреции соляной кислоты желудка является одним из механизмов развития ГЭРБ у пациентов с СРК-3.

Таблица 1

Показатель	Время с рН<4		Общее число рефлюксов	Индекс DeMeester	рН желудка
	%	минуты			
Больные с СРК-3 (n=20)	$0,9 \pm 0,2$	$25,4 \pm 11,3$	$27,7 \pm 4,5$	$4,6 \pm 0,7$	$2,0 \pm 0,1$
Больные с СРК-3 и ГЭРБ (n=19)	$19,2 \pm 4,6^*$	$294,9 \pm 17,3^*$	$104,4 \pm 2,9^*$	$69,3 \pm 3,2^*$	$1,4 \pm 0,03^*$

Примечание. \* -  $p < 0,001$  по сравнению с показателями у больных с СРК.

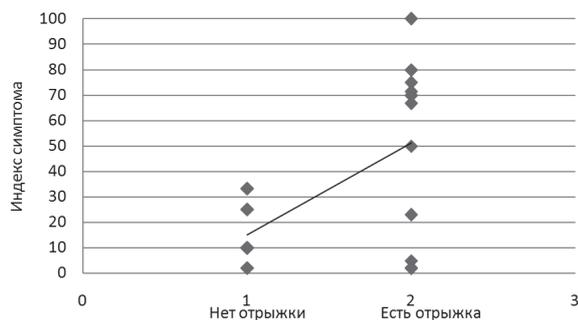


Рис. 2. Индекс симптома у больных с ГЭРБ и СРК-3 в зависимости от эпизодов отрыжки

Влияние итоприда гидрохлорида в дозе 150 мг в день на выраженность гастроэзофагеального рефлюкса было оценено по изменению клинической симптоматики и показателям рН-метрии у 10 пациентов с СРК и ГЭРБ. У 9 (90%) больных достоверно снизилась частота отрыжки с  $16,3 \pm 3,7$  до  $5,7 \pm 1,8$  эпизодов в сутки ( $p = 0,003$ ), уменьшилось время регистрации рН<4 в дистальном отделе пищевода, снизился индекс DeMeester, повысился базальный уровень рН желудка (табл. 2). Существенных различий в частоте стула до и после лечения выявлено не было.

По современным представлениям, ГЭРБ формируется под влиянием многих факторов, причем основны-

ми механизмами являются нарушения двигательной функции нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и грудного отдела пищевода, обеспечивающие доступ агрессивных субстанций из желудка и двенадцатиперстной кишки в пищевод [2]. Частое сочетание ГЭРБ с СРК-3 не является случайным, а обусловлено общностью патофизиологических механизмов данных заболеваний. Высокая частота ГЭРБ при СРК с запором может быть связана с действием ректогастрального ингибиторного рефлекса, который закрывается в замедлении моторики желудка в результате задержки опорожнения прямой кишки и последующем повышении вследствие этого внутрижелудочного давления [3].

Таблица 2

Показатели рН-метрии у 9 пациентов с СРК-3 и ГЭРБ до и после лечения итопридом гидрохлоридом

Показатель	До лечения итопридом гидрохлоридом (n=9)	После лечения итопридом гидрохлоридом (n=9)	р
Время с рН<4 (%)	$11,7 \pm 2,1$	$0,3 \pm 0,1$	$= 0,005$
Общее число рефлюксов	$89,4 \pm 17,2$	$15,6 \pm 4,5$	$< 0,001$
Индекс DeMeester	$45,9 \pm 8,2$	$1,5 \pm 0,1$	$< 0,001$
рН желудка	$1,7 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,1$	$< 0,001$

Полученные результаты свидетельствуют, что с помощью итоприда гидрохлорида можно успешно контролировать клинические симптомы ГЭРБ у больных с СРК с запором, а также уровень рН в пищеводе и желудке, количество гастроэзофагеальных рефлюксов. Как продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях, итоприда гидрохлорид усиливает пропульсивную моторику пищевода и желудка и ускоряет опорожнение желудка [6].

По результатам Российского многоцентрового клинического исследования было отмечено, что у больных с изжогой применение итоприда гидрохлорида в течение 4 нед. привело к полному устранению симптома в 60,4%, значительно уменьшению ее выраженности – в 27,8%, отрыжка исчезла полностью у 48,1%, значительно уменьшилась у 34,7% пациентов, регургитация (срыгивание) – соответственно у 88,1 и 11,9% [1].

## Выводы

У 37,9% больных с СРК с запором диагностирована ГЭРБ, для которой характерно атипичное течение, частое сочетание с ФД (в 68,2%), высокая распространенность неэрозивной формы (70,5%) и которая выявляется с помощью рН-метрии.

Длительный анамнез СРК-3 (более 5 лет) являлся статистически значимым предиктором ГЭРБ (ОШ 2,26; 95% ДИ 1.05-4.87)

Применение итоприда гидрохлорида для лечения ГЭРБ у больных с СРК-3 привело к уменьшению клинической симптоматики ( $p < 0,01$ ), нормализации уровня рН в пищеводе и желудке ( $p < 0,001$ ).

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2009. - Т.19, № 6. - С.17-22.

2. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2011. - Т.21, № 4. - С.4-13.

3. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: есть ли какая-то связь? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2010. - Т.20, №4. - С. 44-48.

4. Bennett E.J., Tennant C.C., Piesse C. et al. Level of chronic life stress pre-dicts clinical outcome in irritable bowel syndrome // Gut. – 1998. – Vol. 43. – P. 256-261.

5. Jung H.-K. et all. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population // Aliment Pharmacol Ther. - 2007 Aug. - Vol. 26, №3. - P. 453-461.

6. Scarpellini E. et all. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man // Aliment Pharmacol Ther. - 2011 Jan. - Vol.33, №1. - P. 99-105.

**Координаты для связи с авторами:** *Крапивная Оксана Владимировна* – зав. гастроэнтерологическим отделением ДКБ на ст. Хабаровск-I ОАО «РЖД», тел.: 8-(4212)-98-00-72, e-mail: ovkrapivnaya@gmail.com; *Алексеенко Сергей Алексеевич* – профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии ДВГМУ, тел.: 8-(4212)-98-05-36; e-mail: alexeenko@mail.fesmu.ru.

