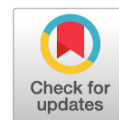


DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov63311>

糜烂性反流性食管炎患者饮食行为的矫正

© Sergey V. Tihonov, Vladimir I. Simanenkov, Natalya V. Bakulina, Nadezhda B. Lishchuk, Yuliya G. Topalova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

目的是比较在糜烂性食管炎、超重和肥胖患者中,使用 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂治疗1个月的有效性和6个月的饮食行为的纠正与最初的1个月和5个月的维持治疗使用 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂。

材料与方法。随机临床试验包括29例糜烂性食管炎A级患者(平均年龄为 54.8 ± 13.5 岁)。13例(45%)患者检测到超重,16例(55%)—肥胖,26例(90%)—腹部肥胖。患者被分为两组:对照组包括15例患者接受了4周奥美拉唑,剂量为20mg,每日2次,20周奥美拉唑,剂量为20mg,每日1次;干预组包括14名患者接受了4周的奥美拉唑,剂量为20mg,每天一次,并参加了24周饮食行为矫正计划。在评估焦虑、抑郁水平、生活质量、糜烂性食管炎愈合情况、食管24小时阻抗pH值监测时,比较治疗效果。

结果。4周治疗结束时,对照组的烧心(1.8 ± 0.08 比 2.4 ± 0.6 分)、烧心强度(1.13 ± 0.51 比 1.78 ± 0.89 分)的频率较低,糜烂性食管炎的愈合更为频繁[13例(86%)比5例(35%)]。以百分数表示,食管中轻度酸性(2.5 ± 1.6 比 0.8 ± 0.4)和轻度碱性(0.44 ± 0.3 比 0.15 ± 0.2)较多,碱性胃食管反流(9.1 ± 9.8 比 2.8 ± 3.9)较多。治疗6个月时,对照组的反流频率(3.46 ± 0.5 比 2.28 ± 0.7 分)和反流强度(1.6 ± 0.5 比 1.07 ± 0.26 分)高于对照组;食道轻度酸性(2.32 ± 1.86 比 0.89 ± 0.57)和轻度碱性时间(0.54 ± 0.72 比 0.22 ± 0.28)越长,SF-36问卷GH和RE量表的生活质量越低。

结论。研究表明,在糜烂性食管炎和超重和肥胖患者中,纠正饮食行为比使用 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂治疗更具优势。体重减轻对烧心和糜烂性食管炎的作用与 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂治疗相似,对反流的作用更显著,并改善上消化道的运动性。

关键词:胃食管反流性疾病;腐蚀性食管炎;超重;肥胖;阻抗pH值监测; H^+/K^+ -ATP酶抑制剂;质子泵抑制剂;减肥。

To cite this article:

Tihonov SV, Simanenkov VI, Bakulina NV, Lishchuk NB, Topalova YuG. 糜烂性反流性食管炎患者饮食行为的矫正. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(1):71–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov63311>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov63311>

Correction of eating behavior in patients with erosive reflux esophagitis

© Sergey V. Tihonov, Vladimir I. Simanenkov, Natalya V. Bakulina, Nadezhda B. Lishchuk, Yuliya G. Topalova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

AIM: To compare the efficacy of 1-month inhibitors of H^+,K^+ -ATPase therapy and eating behavior correction over 6 months with initial 1-month and 5-month maintenance inhibitors of H^+,K^+ -ATPase therapy in overweight and obese patients with erosive esophagitis.

MATERIALS AND METHODS: The randomized clinical study included 29 patients 54.8 ± 13.5 years with erosive esophagitis. 13 (45%) patients were overweight, 16 (55%) — obese, 26 (90%) had abdominal obesity. The patients were randomized into 2 groups: control group — 15 patients received 20 mg of omeprazole twice a day during 4 weeks and 20 mg of omeprazole once a day during 5 months; intervention group — 14 patients participated in the eating behavior correction program and received 20 mg of omeprazole once a day for 4 weeks initially. Clinical symptoms, the endoscopic and histological data, anxiety, depression and quality of life, motor disorders were under investigation.

RESULTS: At the end of the 4-week therapy, the control group had a lower frequency of heartburn (1.8 ± 0.08 vs 2.4 ± 0.6 points), intensity of heartburn (1.13 ± 0.51 vs 1.78 ± 0.89 points), healing of erosive esophagitis was more common (13 (86%) vs 5 (35%) patients), more % weakly acidic (2.5 ± 1.6 vs 0.8 ± 0.4) and % weakly alkaline time (0.44 ± 0.3 vs 0.15 ± 0.2) in the esophagus, more alkaline gastroesophageal refluxes (9.1 ± 9.8 vs 2.8 ± 3.9). By the end of the sixth month, the control group had higher frequency (3.46 ± 0.5 vs 2.28 ± 0.7 points) and the intensity of regurgitation (1.6 ± 0.5 vs 1.07 ± 0.26 points), more % weakly acidic (2.32 ± 1.86 vs 0.89 ± 0.57) and % weakly alkaline time (0.54 ± 0.72 vs 0.22 ± 0.28), lower quality of life according to GH scale and RE scale SF-36 questionnaire.

CONCLUSIONS: The superiority of an eating behavior correction strategy over inhibitors of H^+,K^+ -ATPase therapy was demonstrated in this study. Weight loss leads to fewer symptoms of gastroesophageal reflux disease and improved gastroesophageal motility.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; erosive esophagitis; overweight; obesity; esophageal pH-impedance; inhibitors of H^+,K^+ -ATPase; proton pump inhibitors; eating behavior correction; weight loss.

To cite this article:

Tihonov SV, Simanenkov VI, Bakulina NV, Lishchuk NB, Topalova YuG. Correction of eating behavior in patients with erosive reflux esophagitis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(1):71–84. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov63311>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov63311>

Коррекция пищевого поведения у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом

© С.В. Тихонов, В.И. Симаненков, Н.В. Бакулина, Н.Б. Лищук, Ю.Г. Топалова

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Цель — сравнить эффективность одномесечной терапии ингибиторами H^+,K^+ -АТФазы и коррекции пищевого поведения на протяжении 6 мес. с инициальной одномесечной и пятимесечной поддерживающей терапией ингибиторами H^+,K^+ -АТФазы у пациентов с эрозивным эзофагитом и избыточным весом и ожирением.

Материалы и методы. В рандомизированном клиническом исследовании участвовали 29 пациентов (средний возраст — $54,8 \pm 13,5$ года) с эрозивным эзофагитом степени А. Избыточный вес выявлен у 13 (45 %) пациентов, ожирение — у 16 (55 %), абдоминальное ожирение — у 26 (90 %). Больных распределили в две группы: группу контроля — 15 пациентов, получавших 4 нед. омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки, 20 нед. омепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки; группу вмешательства — 14 пациентов, получавших 4 нед. омепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки и 24 нед. участвовавших в программе по коррекции пищевого поведения. Эффективность терапии сравнивали при оценке симптомов; уровня тревожности, депрессии, качества жизни; заживления эрозивного эзофагита; показателей суточной рН-импедансометрии.

Результаты. На момент окончания четырехнедельной терапии в группе контроля была меньше частота изжоги ($1,8 \pm 0,08$ vs $2,4 \pm 0,6$ балла), интенсивность изжоги ($1,13 \pm 0,51$ vs $1,78 \pm 0,89$ балла), чаще отмечалось заживление эрозивного эзофагита [13 (86 %) vs 5 (35 %) пациентов], было больше слабокислое ($2,5 \pm 1,6$ vs $0,8 \pm 0,4$ %) и слабощелочное время ($0,44 \pm 0,3$ vs $0,15 \pm 0,2$ %) в пищеводе в течение суток (выраженное в процентах), больше количество щелочных гастроэзофагеальных рефлюксов ($9,1 \pm 9,8$ vs $2,8 \pm 3,9$). К 6-му месяцу терапии в группе контроля была больше частота ($3,46 \pm 0,5$ vs $2,28 \pm 0,7$ балла) и интенсивность регургитации ($1,6 \pm 0,5$ vs $1,07 \pm 0,26$ балла), больше слабокислое ($2,32 \pm 1,86$ vs $0,89 \pm 0,57$ %) и слабощелочное время ($0,54 \pm 0,72$ vs $0,22 \pm 0,28$ %) в пищеводе в течение суток, ниже качество жизни по шкале GH и RE опросника SF-36.

Заключение. В исследовании продемонстрировано преимущество коррекции пищевого поведения перед терапией ингибиторами H^+,K^+ -АТФазы у пациентов с эрозивным эзофагитом и избыточным весом и ожирением. Снижение веса характеризуется схожей с терапией ингибиторами H^+,K^+ -АТФазы эффективностью по влиянию на изжогу и эрозивный эзофагит, более выраженно воздействует на регургитацию, улучшает моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; эрозивный эзофагит; избыточная масса тела; ожирение; рН-импедансометрия; ингибиторы H^+,K^+ -АТФазы; ингибиторы протонной помпы; снижение веса.

Как цитировать:

Тихонов С.В., Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Лищук Н.Б., Топалова Ю.Г. Коррекция пищевого поведения у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 13. № 1. С. 71–84.
DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov63311>

绪论

肥胖与胃食管反流病(GERD)是共病[1-3]。根据世界卫生组织,肥胖的流行[身体质量指数(BMI) $>30\text{ kg/m}^2$]在过去二十年中增加了两倍,这可被视为一种流行病[4]。在大多数国家,30—80%的成年人超重(BMI $>25\text{ kg/m}^2$) [4,5]。胃食管反流病是上消化道最常见的疾病。流行病学研究显示,北美成年人中有18.1-27.8%患胃食管反流病,欧洲成年人中有8.8-25.9%患胃食管反流病,国内至少有13.3%患胃食管反流病[6,7]。

超重和肥胖被认为是非糜烂性反流病、糜烂性食管炎、巴雷特食管和食管腺癌的主要危险因素。这些疾病的发病风险与BMI和腰围成正比[8-10]。这种共病的基础是食道体水平的肥胖、食道下括约肌、横膈膜食道口疝、腹内和胃内压力增加、胃十二指肠运动能力受损等运动障碍[11-13]。代谢活跃的内脏脂肪组织除了具有机械作用外,还具有全身促炎作用,这种作用也在食道层面实现,导致微观和宏观的黏膜损伤发展[14-16]。

在胃食管反流病和肥胖患者中,减肥的有效性已经在一些临床研究中进行了评估。挪威HUNT 3人群研究共涉及44.997人,研究发现体重减轻与胃食管反流临床表现减少和抑酸治疗有效性增加相关。体重下降的同时,酸性颗粒(pH <4)暴露于食道的时间从5.6-8.0减少到3.7-5.5%[17]。

在一项涉及332例肥胖患者的前瞻性队列研究中,37%的患者被诊断为胃食管反流病。体重平均减少13公斤有助于81%的患者反流疾病症状的强度下降,胃食管反流疾病的频率下降到15%[18]。Fraser-Moodie等人证实,27例BMI $>23\text{ kg/m}^2$ 的患者中,体重减轻4kg与胃食管反流病临床表现的严重程度降低75%相关[19]。

2015年,Nicola de Bortoli等人发表了一项涉及101例糜烂性食管炎患者的前瞻性非随机研究的结果。据作者称,低卡路里饮食和定期锻炼比传统的酸抑制疗法有许多优点。因此,体重减少10%或更多,腰围和臀围减少导致烧心和反流的减少、糜烂性食管炎愈合、减少剂量或取消 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂[20]。

相反,在其他一些研究中,没有发现体重减轻对胃食管反流的影响。在Kjellin等人的一项研究中,20例使用 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂治疗的胃食管反流性疾病和肥胖患者被随机分为两组:低热量饮食组和对照组。6个月后,干预组体重减轻10.8 kg,对照组体重增加0.6 kg。同时,各组食管24小时阻抗PH值监测结果和胃食管反流病症状严重程度无差异。随后,对照组患者也被要求低热量饮食,这导致9.7 kg的体重减轻,但没有减少胃食管反流疾病的表现和改善上消化道的运动[21]。Frederiksen等人也未能检测到15例病态肥胖患者(平均BMI为43 kg/m^2) 在极低

热量饮食的第14天或纵向胃切除后的3周内食管中酸块暴露的变化[22]。

因此,尽管胃食管反流病与肥胖共病的问题十分紧迫,在科学的医学文献中,关于减肥对各种形式的胃食管反流疾病的疗效的临床研究数量不足,其结果往往是相互矛盾的。此外,没有随机临床研究比较体重减轻和经典治疗与 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂在初始和维持阶段的有效性,包括临床评估,心理测试,内镜和pH检查。

目的是比较在糜烂性食管炎、超重和肥胖患者中,使用 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂治疗1个月的有效性和6个月的饮食行为的纠正与最初的1个月和5个月的维持治疗使用 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂。

材料与方法

这项随机临床试验涉及29例患者[13例(45%)男性和16例(55%)女性],患者均为糜烂性食管炎A级(根据洛杉矶内镜分类),体重超重(BMI $>25\text{ kg/m}^2$)或肥胖(BMI $>30\text{ kg/m}^2$)。本研究未纳入冠心病、糖尿病、胆石症、胃溃疡和十二指肠溃疡等可影响胃食管反流疾病病程的患者。

该临床试验于2019年1月24日在国家预算卫生机构第二十六人民医院的地方伦理委员会第1号会议上获得批准。所有患者均签署当地伦理委员会批准的知情同意书。

研究参与者随机(使用随机数字表随机化),他们被分为两组:对照组为15例,干预组为14例。随访期间为6个月。本研究设计如表1所示。

参与饮食行为矫正计划的患者,另外在前12周每2周到研究中心参观一次;从第16周到第24周每4周评估体重减轻的动态,如有必要,饮食和体育活动的纠正。对照组患者在研究开始后的第4周、第12周、第24周按来访日程到研究中心就诊。

体格检查时测量身高(m)、体重(kg)、腰围(cm)、BMI(kg/m^2)。

所有研究参与者都进行了食道、胃、十二指肠镜检查(EGD),并根据1994年洛杉矶内镜分类评估食管的变化[23]。该研究包括糜烂性食管炎A级患者:存在一个或多个长度不超过5 mm的病变,局限于食管黏膜的一摺。

胃食管反流病(胃灼热和反流)的主要症状的频率和严重程度如下。

- 抱怨次数: 0分—无抱怨; 1分—每周少于1次; 2分—每周1次; 3分—每周2次或以上; 4分—每日; 5分—一天几次。
- 抱怨强度: 0分—没有抱怨; 1分—弱强度; 2分—中等强度; 3分—激烈强度; 4分—极度强烈的抱怨。

表1 研究设计

Table 1. Study design

观察1	随机选择	
观察2	对照组 15例患者	干预组 14例患者
基础治疗	奥美拉唑剂量是20mg, 一天两次	奥美拉唑剂量是20mg, 一天一次 纠正饮食行为
观察2 (4周)	收集抱怨, 体格检查, 心理测试, EGD, 食管24小阻抗PH值监测	
维持疗法	奥美拉唑剂量是20mg, 一天一次	纠正饮食行为
观察4 (12周)	抱怨收集, 身体检查, 心理测试	
维持疗法	奥美拉唑剂量是20mg, 一天一次	纠正饮食行为
观察5 (24周)	收集抱怨, 体格检查, 心理测试, EGD, 食管24小阻抗PH值监测	

注: EGD—食道、胃、十二指肠镜检查。

采用了IAM-01《Gastroscan-IAM》阻抗酸监测仪进行食管24小阻抗PH值监测, 研究上消化道的功能活动。为了评估阻抗PH值探针的正确设置(远端食管传感器的位置高于膈肌水平5 cm), 在胃食管交界处进行了X线检查。

在第1次、第3次、第4次和第5次就诊时, 对所有患者都进行了实验性心理测试, 使用Spielberger-Hanin(反应性和个人焦虑水平)、Beck(抑郁水平)和SF-36(生活质量)问卷[24]。

干预组的患者参与了一项饮食行为矫正计划, 其中包括增加体育活动和节食。

在填写10天的饮食日记时, 患者通常的每日热量含量在经过筛选后确定, 限制在30%。平均而言, 男性患者每日限制热量含量为 1650 ± 137 , 女性患者为 1357 ± 117 千卡/天。研究参与者被推荐大量营养素均衡的饮食: 蛋白质—15–25%, 脂肪—20–40%, 碳水化合物—35–65%。此外, 患者的身体活动增加到至少300分钟的中等强度有氧运动或至少150分钟的剧烈运动, 均匀分布在整个星期。该治疗方案符合临床推荐[25]。

患者的每日卡路里含量和身体活动通过基于健身手环和智能手机的电子应用程序独立监测(计算食物及体力活动热量含量的软件)。

前3个月每2周复诊一次, 第4个月到第6个月每4周复诊一次, 研究医生分析了患者过去2周的饮食日记和身体活动水平(每日热量含量, 饮食中蛋白质, 脂肪和碳水化合物的比例)。当发现不正常的依从性建议时, 患者讨论了这些不正常的潜在原因, 行为策略将有效地防止未来类似的情况。

在研究过程中获得的信息被输入到个人登记卡中, 患者被分配一个个人号码, 这个号码同时作为电子数据库中的密码。所得数据采用Statistica 10.0软件包进行参数统计和非参数统计处理。原统计假设(关于不存在显著差异或因于影响)的临界显著性水平(p)假定为0.05。

研究成果

本研究共纳入29例患者[男性13例(45%), 女性16例(55%)], 平均年龄为 54.8 ± 13.5 岁。

研究对象的平均BMI为 $30.9 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$; 腰围 $104 \pm 14.8 \text{ cm}$; 阻抗测量中测定的脂肪质量比例为 $31.8 \pm 4.5\%$ 。13例(45%)患者检测到超重(BMI 25–29.9 kg/m^2); 12例(41%)为一级肥胖(BMI 30–34.99 kg/m^2); 4例(14%)为二级肥胖(BMI 35–39.99 kg/m^2)。26例(90%)患者出现腹型肥胖(女性腰围 $>80 \text{ cm}$, 男性腰围 $>94 \text{ cm}$)。

19例(66%)患者发现内镜下食管裂孔疝征象。

患者胃食管反流病平均病程 8.1 ± 7.18 年。患者纳入本研究时主要主诉的严重程度和频率如下: 胃灼热的频率为 3.5 ± 1.3 分; 烧心强度位 2.1 ± 1.9 分; 反流频率位 4.1 ± 1.9 分; 返流强度为 1.5 ± 0.98 分。14例(48%)患者有胃食管反流性疾病的食管外表现(反流性咳嗽、咽痛)。

对所有29名研究参与者在筛选阶段都进行了上消化道食管24小阻抗PH值监测。25例(86%)患者的DeMeester指数高于参考值(14.7), 根据2018年里昂共识, 21例(72%)患者确定了食管酸暴露的病理时间(占白天的6%) [26]。阻抗PH值分析的平均值如表2所示。

心理测试结果如下。根据Beck问卷为 8.7 ± 7.5 分(正常)。根据Spielberger-Hanin问卷: 反应性焦虑为 47.0 ± 9.1 分(高度焦虑), 个人焦虑为 36.6 ± 13.7 分(中度焦虑)。根据SF-36问卷: 身体功能量表(PF)为 79.5 ± 17.2 分; 身体条件作用功能量表(RP)为 53.7 ± 45.2 分; 疼痛强度量表(BP)为 61.9 ± 26.4 分; 一般健康量表(GH)为 51.2 ± 22.5 分; 生命活动量表(VT)为 59.4 ± 20.0 分; 社会功能量表(SF)为 70.3 ± 20.4 分; 由情绪状态引起的角色功能量表(RE)为 68.2 ± 36.4 分; 心理健康量表(MH)为 63.7 ± 16.9 分。

在研究开始时, 患者的BMI与年龄0.4相关(直接弱反馈); 存在胃食管反流性疾病的食管外表现为

表2 纳入本研究时29例糜烂性食管炎患者上消化道阻抗PH值监测结果

Table 2. Baseline data of 24h-pH-impedance monitoring of the upper gastrointestinal tract of 29 patients

阻抗PH值监测的指标	平均值	最小值	最大值	标准差
酸性胃食管反流, 量	57.3	23	99	16.1
轻微酸性胃食管反流, 量	48.5	4	101	22.1
弱碱性胃食管反流, 量	11.1	0	40	12.7
近端酸性胃食管反流, 量	16.7	0	53	12.4
近端轻微酸性胃食管反流, 量	17.8	2	37	8.7
近端轻度碱性胃食管反流, 量	3.8	0	19	5.8
最长的胃食管反流量, 分钟	13.7	1.4	55.3	13.4
食道的酸性时间, %	4.8	2.3	8.1	0.8
食道的微酸性时间, %	2.1	0.3	8.2	2.0
食道的弱碱性时间, %	0.5	0	3.5	0.7
DeMeester指标	18.3	9.7	29.7	5.8

0.44 (直接弱反馈); 食道弱碱性时间 (%) 为0.40 (直接弱反馈)。腰围与胃食管反流病的临床表现无相关性, 食管24小阻抗PH值监测和心理测试的数据。

对照组患者6个月的动态状态

对照组患者6个月的病情动态见表3和图1。在初始和支持性抑酸治疗的背景下, 对照组患者的BMI和腰围在研究第6个月时显著增加。最初一个

表3 对照组患者6个月的动态人体测量数据及胃食管反流病的主要症状

Table 3. Dynamics of anthropometric data and the main symptoms of GERD in the patients of the control group within 6 months

指标	观察2 (n = 15)	观察3 (n = 15)	观察4 (n = 15)	观察5 (n = 15)
体重指数, kg/m ²	30.8 ± 3.2	30.2 ± 3.1	31.16 ± 3.0	31.2 ± 2.8
与观察2数据比较		p > 0.05	p > 0.05	p = 0.01
腰围, cm	102.8 ± 12.7	101.3 ± 11.6	103.13 ± 13.8	104.0 ± 12.7
与观察2数据比较		p > 0.05	p > 0.05	p = 0.009
胃灼热, 频率	3.46 ± 1.3	1.8 ± 1.08	2.26 ± 1.4	2.4 ± 1.3
与观察2数据比较		p = 0.0008	p = 0.003	p > 0.05
胃灼热, 强度	1.66 ± 1.1	1.1 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.2 ± 0.6
与观察2数据比较		p = 0.04	p > 0.05	p > 0.05
返流, 频率	4.2 ± 1.0	2.8 ± 1.4	3.0 ± 1.6	3.4 ± 1.4
与观察2数据比较		p = 0.0044	p = 0.01	p > 0.05
返流, 强度	1.26 ± 0.88	1.06 ± 0.25	1.4 ± 0.5	1.6 ± 0.5
与观察2数据比较		p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05

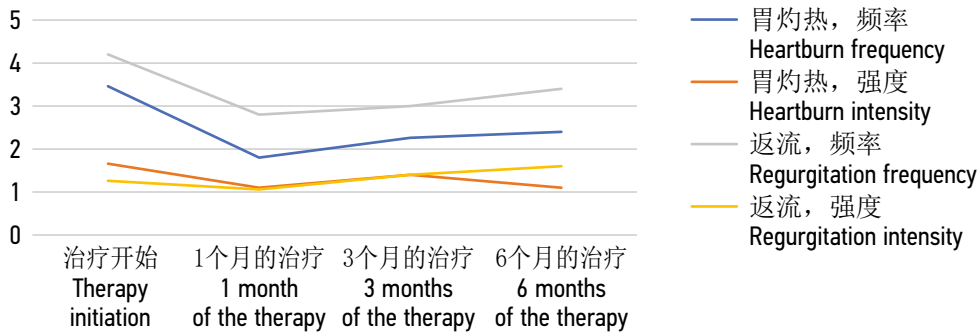


图1 动态观察胃食管反流病患者的主要临床表现, 对照组随访6个月

Fig. 1. Dynamics of the main symptoms of GERD in the patients of the control group during 6 months of observation

表4 干预组患者6个月的动态人体测量数据和胃食管反流病的主要症状

Table 4. Dynamics of anthropometric data and the main symptoms of GERD in the patients of the intervention group within 6 months

指标	观察2 (n = 14)	观察3 (n = 14)	观察4 (n = 14)	观察5 (n = 14)
体重指数, kg/m ²	31.13 ± 5.3	30.47 ± 5.0	27.77 ± 4.1	27.98 ± 5.1
与观察2数据比较		p = 0.02	p = 0.0005	p = 0.001
腰围, cm	106.64 ± 17.1	103.0 ± 15.5	93.21 ± 10.8	94.28 ± 11.6
与观察2数据比较		p = 0.015	p = 0.003	p = 0.002
胃灼热, 频率	3.71 ± 1.3	2.92 ± 0.8	2.85 ± 0.66	3.0 ± 0.96
与观察2数据比较		p = 0.03	p = 0.04	p > 0.05
胃灼热, 强度	2.35 ± 1.2	2.0 ± 0.87	2.1 ± 0.55	1.35 ± 0.63
与观察2数据比较		p = 0.04	p > 0.05	p = 0.01
返流, 频率	3.78 ± 1.4	3.0 ± 1.17	1.78 ± 0.57	2.28 ± 0.72
与观察2数据比较		p > 0.05	p = 0.005	p = 0.009
返流, 强度	1.78 ± 1.05	1.57 ± 0.75	1.0 ± 0.11	1.07 ± 0.26
与观察2数据比较		p > 0.05	p = 0.02	p = 0.04

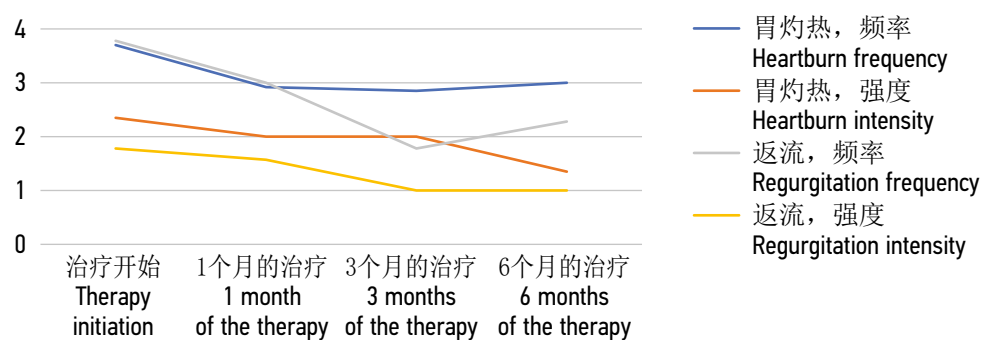


图2 干预组患者6个月期间胃食管反流病的主要临床表现动态

Fig. 2. Dynamics of the main symptoms of GERD in the patients of the intervention group within 6 months

月的治疗对烧心的频率和强度, 反流的频率有显著的积极作用。然而, 在5个月的维持治疗疗程结束时, 这些症状的强度和频率增加了。末次访视时, 胃食管反流性疾病主要临床表现的严重程度与首次访视资料无明显差异。

干预组患者6个月的动态状态

干预组患者6个月的状态动态见表4和图2。

对照组和一个月治疗后干预的比较

在研究开始时, 对照组和干预组在生理、阻抗PH值和心理测量参数方面没有统计上的差异。在治疗四周的背景下, 组间差异有统计学意义, 如表5所示。

根据一个月治疗后的BMI、腰围和心理测试数据, 两组之间没有差异。

表5 对照组和干预组在四个星期的治疗后的差异

Table 5. Differences between the control and intervention groups after 4 weeks of the therapy

指标	对照组, (n = 15)	干预组, (n = 14)	p
胃灼热的频率, 分	1.8 ± 0.08	2.4 ± 0.6	0.008
胃灼热强度, 分	1.13 ± 0.51	1.78 ± 0.89	0.01
个人焦虑, 分	39.4 ± 7.2	46.5 ± 7.0	0.01
轻度碱性胃食管反流, 量	9.1 ± 9.8	2.8 ± 3.9	0.04
食道的微酸性时间, %	2.5 ± 1.6	0.8 ± 0.4	0.007
食道的弱碱性时间, %	0.44 ± 0.3	0.15 ± 0.2	0.005
上皮形成的侵蚀	13例患者 (85%)	5例患者 (35%)	0.005

表6 对照组和干预组在三个月的治疗后的差异

Table 6. Differences between the control and intervention groups after 3 months of the therapy

指标	对照组 (n = 15)	干预组 (n = 14)	p
体重指数, kg/m ²	31.2 ± 3.07	27.7 ± 4.9	0.017
腰围, cm	103.13 ± 13.8	93.2 ± 10.8	0.017
胃灼热强度, 分	1.26 ± 0.6	2.0 ± 0.55	0.006
返流的频率, 分	3.0 ± 1.25	1.8 ± 0.57	0.04
返流强度, 分	1.4 ± 0.5	1.0 ± 0.0	0.009
反应性焦虑, 分	19.6 ± 9.2	30.0 ± 8.3	0.004
SF-36问卷RE量表, 分	86.5 ± 24.7	60.4 ± 28.9	0.017

对照组和三个月治疗后干预的比较

到第4次就诊时, 由于SF-36问卷的情绪状态, 两组患者的BMI、腰围、烧心强度、反流频率和强度、反应性焦虑水平、角色功能量表得分存在显著差异 (表6)。

6个月治疗后对照组和干预措施的比较

根据SF-36一般健康问卷 (表7), 到第5次访问时, 各组腰围、BMI、食管反流的频率和强度、个人焦虑、微酸性和微碱性时间 (%)、情绪状态而在角色功能量表上的得分存在显著差异。

第5次就诊时, 对照组糜烂性食管炎患者中2例 (13%) 检测到食道、胃、十二指肠镜检查 (EGD), 干预组中—4例 (28%)。对照组有4例 (26%) 患者出现食管外胃食管反流性疾病, 干预组有3例 (21%)。两组间存在腐蚀性食管炎和食管外临床表现的差异在统计学上是不可靠的。

研究进行到第6个月, 对照组中33%的患者没有定期服用H⁺/K⁺-ATP酶抑制剂, 13%的患者在第5个月的治疗中完全拒绝服药。

治疗6个月后, 食管糜烂患者 (6例) 和食管未糜烂患者 (23例) 的腰围有差异: 糜烂性食

管炎患者110.5 ± 4.9 cm, 非糜烂性食管炎患者96.4 ± 12.9 cm ($p=0.012$); 根据BMI: 糜烂性食管炎患者34.5 ± 3.0 kg/m², 非糜烂性食管炎患者28.3 ± 3.7 kg/m² ($p=0.003$); 根据反应性焦虑: 糜烂性食管炎患者35.3 ± 9.7分, 非糜烂性食管炎患者24.7 ± 8.2分 ($p=0.017$); 根据SF-36问卷VT量表得分: 糜烂性食管炎患者47.5 ± 21.0分, 非糜烂性食管炎患者59.5 ± 12.6分 ($p=0.017$)。

第5次就诊时, 患者腰围与个人焦虑—0.51 (直接弱反馈)、SF-36问卷GH得分—0.43 (返回弱反馈)、有无胃食管反流病食管外表现—0.56 (直接弱反馈) 显著相关。第5次就诊时, 患者的BMI与个人焦虑相关—0.66 (直接中度反馈); SF-36问卷MH量表—0.42分 (返回弱反馈); 食管轻度碱性时间 (%) —0.52 (直接中度反馈); 食管糜烂—0.67 (直接中度反馈) 和胃食管反流病食管外表现—0.72 (直接中度反馈)。

讨论成果

根据食管24小时阻抗PH值监测初步分析结果, 25例 (86%) 患者确定了病理DeMeester指数, 根据2018年里昂共识, 21例 (72%) 患者检测到食管酸暴露的病

表7 对照组和干预组在六个月的治疗后的差异

Table 7. Differences between the control and intervention groups after 6 months of the therapy

指标	对照组 (n = 15)	干预组 (n = 14)	p
体重指数, kg/m ²	31.2 ± 2.8	27.9 ± 5.02	0.02
腰围, cm	104.06 ± 12.7	94.3 ± 1.6	0.04
返流的频率, 分	3.4 ± 1.4	2.28 ± 0.7	0.02
返流强度, 分	1.6 ± 0.5	1.07 ± 0.26	0.01
个人焦虑, 分	45.0 ± 8.05	33.1 ± 13.01	0.01
SF-36问卷GH量表, 分	43.46 ± 21.4	61.15 ± 15.05	0.02
SF-36问卷RE量表, 分	53.13 ± 32.9	82.0 ± 32.3	0.02
食道的微酸性时间, %	2.32 ± 1.86	0.89 ± 0.57	0.01
食道的弱碱性时间, %	0.54 ± 0.72	0.22 ± 0.28	0.03

理时间[26]。在我们之前的研究中,我们证实了超重患者胃食管反流病的发病机制的特点是混合反流占优势[3]。列出的诊断胃食管反流疾病的标准是pH值,只关注pH<4的酸性胃食管反流的存在。对于微酸性和微碱性胃食管反流的诊断意义有待进一步研究,特别是对于超重或肥胖患者。

在研究开始时,患者的BMI与年龄、胃食管反流病食管外表现、食管轻度碱性时间相关(%)。提供的数据与第一次就诊时确定的腰围指标没有相关性。既往研究发现,超重和肥胖会对胃食管反流病的病程产生不利影响,引起症状和食管黏膜损伤[8-10,27]。V.T. Ivashkina等人报道了肥胖与食管24小时阻抗pH值监测和食道测压的主要指标之间的关系。因此,在pH<4的情况下,肥胖程度与食管内时间(%)直接相关,与食管下括约肌的张力呈负相关[28,29]。同时,在我们之前的研究中,腰围与各种阻抗pH值,包括碱性胃食管反流量、微酸性和食道总注射时间相关,而不是BMI和体脂含量(%) [27]。这是由于腹部肥胖与腹内、胃内压力的增加、十二指肠胃反流和混合胃食管反流的发生有关。在本研究中,由于90%的患者有腹型肥胖,可能没有发现上述模式。

胃食管反流病治疗的主要目标是迅速缓解疾病症状,糜烂完全愈合,预防或消除并发症,防止复发,提高患者的生活质量[30,31]。目前,治疗胃食管反流病的基本药物是 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂。尽管这些药物具有很高的疗效和安全性,但胃食管反流症状减少不足或完全保留的频率达到10%,在超重和肥胖患者中为40%[32-34]。

在对照组中,最初一个月的治疗对烧心的频率和强度有显著的积极影响,烧心的频率,但对反流的强度没有影响。然而,在用 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂维持治疗的5个月疗程结束时,这些症状的强度和频率增加了。末次访视时,胃食管反流性疾病主要临床表现的严重程度与首次访视时无明显差异。在接受 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂治疗的患者中,BMI和腰围逐渐增加。6个月后,这些指标明显高于纳入研究时的指标。显然,在长期使用 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂治疗的背景下,胃食管反流病和消化不良症状的控制导致了饮食的扩大,这最终会导致体重逐渐增加,并可能增加复发的风险。

H^+/K^+ -ATP酶抑制剂治疗肥胖患者的有效性低于正常体重的人。根据A.S. Trukhmanov等人获得的数据,对于BMI<25kg/m²的患者,可以在第三天停止胃灼热,而对于超重的患者,只有在开始治疗的第9天才有可能停止胃灼热[35]。在另一项国内队列研究中,研究显示,超重和胃食管反流病患者更有可能对标准治疗有不完全反应,与无肥胖症患者相比,他们的生活质量指标增长幅度较低[36]。对于超重、肥胖和胃食管反流病患者,抑酸治疗无效的潜在原因可能是

十二指肠胃食管反流,其导致食管中除了含有盐酸和胆汁酸外,还存在混合反流;运动障碍,包括十二指肠运动障碍和胃运输缓慢,食道下括约肌张力下降;胃食管交界区解剖结构的改变;横膈膜食管口疝;心理问题;食管黏膜上皮前、上皮和上皮后水平的病变[27,37-39]。

研究参与者中 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂的疗效不足也可能与治疗依从性降低有关。研究进行到第6个月,对照组中33%的患者没有定期服用药物,13%的患者在第5个月的治疗中完全拒绝服用药物。我们之前的研究证实了胃食管反流病患者维持治疗依从性的动态下降现象[31]。

饮食行为纠正组患者在1、3、6个月后BMI和腰围有统计学意义的下降。烧心的频率在第1个月和第3个月显著降低,但随后增加,到第6个月与原来没有显著差异。烧心的强度在研究的第1个月和第6个月显著降低,反流的频率在研究的第3个月和第6个月显著降低。因此,纠正饮食行为和减肥对胃食管反流病的主要症状有积极影响,对反流症状的影响更大。积极效果取决于体重减轻的严重程度,并在研究的第6个月达到最大。

接受奥美拉唑治疗的剂量20mg/天2次组患者最初的四周治疗的临床和内窥镜相比接受剂量奥美拉唑治疗20mg/天1次(并参加了饮食行为矫正项目)有效性较高。在对照组中,烧心的频率和强度、个人焦虑明显较低,糜烂性食管炎的愈合频率更高,这可能与在使用双倍剂量的 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂的背景下,胃中pH值更明显和更持久的下降有关。与此同时,一个月后体重减轻显然不足以对上消化道的运动和症状的改变产生显著的积极影响。干预组患者虽然参与了减肥计划,但BMI和腰围与对照组患者没有差异。对照组患者1个月后BMI下降0.6 kg/m²,腰围下降1.5 cm;干预组BMI下降0.65 kg/m²,腰围下降3.6 cm(组间差异不可靠)。对照组患者在接受 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂治疗的第一个月体重减轻可能是由于患者接受了标准的饮食建议,其中包括需要改变食物的份量,限制高脂肪食物的摄入量,以及减少每日热量的信息。一般说来,只有在最初阶段,才能保持对这些建议的充分遵守。

与对照组相比,纠正饮食行为组在治疗一个月后的唯一优势是胃食管和十二指肠胃带的功能改变,通过食管24小时阻抗pH值监测。在体重减轻组中,白天食管轻度酸性和轻度碱性时间(%)显著减少。这些显著的差异可以用以下事实来解释:体重和腰围的最初减少与食道与胃交界处和十二指肠-胃带的运动改善、减少十二指肠胃反流,以及混合胃食管反流有关。然而,这些变化尚未如此明显,以显示自己的临床。

治疗3个月结束时,干预组患者BMI和腰围明显降低,反流频率和剧烈程度降低。与此同时,SF-36问

卷显示,在角色功能量表上,对照组因情绪状态导致的烧心和反应性焦虑强度较低,生活质量较好(反映情绪状态对工作或其他日常活动的影响程度)。尽管胃中酸的产生减少, H^+/K^+ -ATP酶抑制剂对反流症状的影响不那么显著,并且在更大程度上减轻了烧心的强度。同时,在体重校正的背景下,腹内和胃内压力的降低明显与食道压力梯度的降低和胃食管反流容量的减少有关。

6个月后,饮食行为矫正组患者BMI、腰围显著降低,反流症状强度和频率显著降低,个人焦虑水平显著降低,一般健康和角色功能方面的生活质量因情绪状态而改善。参与饮食行为矫正计划的患者在食管24小时阻抗PH值方面也有所不同:在一天中轻度酸性和轻度碱性时间(%)较少。6个月后进行对照内镜检查时,对照组发现食道侵蚀的频率较低,但两组之间的差异并不可靠。

因此,在糜烂性食管炎和超重和肥胖患者中,饮食行为的纠正比使用 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂的经典疗法有许多优势,这可以通过食物定型的标准化(减少食物摄入量,避免有害产品)、体重减轻对胃食管反流的主要致病机制的影响来解释。

在本研究的背景下,与使用 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂的经典维持疗法相比,减重的更大有效性可能与其他因素有关。因此,干预组患者在前3个月每2周到研究中心就诊一次,然后每月评估减肥的有效性和安全性,此外,患者经常进行电话咨询医生的体育活动和饮食。同时,对照组患者按照就诊日程到研究中心就诊。这种方法与标准的临床实践是一致的,但它与治疗依从性的减少有关。所以在研究的第6个月,33%的患者在使用 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂的维持治疗组中承认他们没有定期服用药物,13%的患者在第5个月的治疗中完全拒绝服用药物。

结论

肥胖与胃食管反流病是共病。肥胖患者胃食管反流病的发病特点在于腹内压和胃内压升高,食管下括约肌张力下降,胆汁、十二指肠反流和混合胃食管反流的流变学和动力学异常。

减肥对肥胖患者和胃食管反流疾病是一种有效的策略。 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂的初始和支持性治疗缓解了临床表现,并导致糜烂性食管炎的愈合,但不影响上消化道的运动,尤其对胃食管混合反流有不良影响,这在肥胖患者中起着重要作用。考虑到这一事实,以及治疗依从性的问题, H^+/K^+ -ATP酶抑制剂治疗在超重和肥胖患者中往往不够有效。此外,终止 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂的维持治疗与持续性运动障碍导致的复发高风险相关。

纠正不良的饮食行为和体重正常化是胃食管反流性疾病患者的有效方法。 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂对胃灼热和糜烂性食管炎有类似的作用,同时对反流症状的作用更为明显,在很大程度上减少了非酸性和微酸性的丸剂在食道内的时间。纠正饮食行为并降低BMI对胃食管反流病病程的积极作用出现的时间较晚。

纠正饮食行为是糜烂性食管炎患者的有效策略。应当认识到,减肥方案对患者和医务人员来说都是一项耗时的活动,因此有必要进一步评估这一方法的经济组成部分。解决这个问题一个可能的方法是评估体重减轻对其他肥胖共病(动脉高血压、糖尿病、高胆固醇血症等)病程的额外积极影响。为胃食管反流病和肥胖患者组织学校,积极利用现代通讯技术,可能会增加这种方法的经济可行性。

利益冲突。作者没有利益冲突。

REFERENCES

1. Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(1):161–173. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009
2. Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(6):340–370. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.73
3. Simanenkova VI, Tikhonov SV, Lishchuk NB. Gastroesophageal reflux disease and obesity: who is to blame and what to do? *Medical alphabet*. 2017;3(27(324)):5–10. (In Russ.)
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19–7; 2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377–1396. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X
5. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012;307(5):491–497. DOI: 10.1001/jama.2012.39
6. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269
7. Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. Results of a multicenter trial “epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia” (MEGRE). *Therapeutic Archive*. 2011;83(1):45–50. (In Russ.)
8. El-Serag HB. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci*. 2008;53(9):2307–2312. DOI: 10.1007/s10620-008-0413-9
9. El-Serag HB, Hashmi A, Garcia J, et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. *Gut*. 2013;63(2):220–229. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304189
10. Lazebnik LB, Zvenigorodskaya LA. *Metabolicheskiy sindrom i organi pishcevareniya*. Moscow: Anaharsis; 2009. P. 146–170. (In Russ.)

11. Suter M, Dorta G, Giusti V, Calmes JM. Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2004;14(7):959–966. DOI: 10.1381/0960892041719581
12. Koppman JS, Poggi L, Szomstein S, et al. Esophageal motility disorders in the morbidly obese population. *Surg Endosc.* 2007;21(5):761–764. DOI: 10.1007/s00464-006-9102-y
13. Ayazi S, Hagen JA, Chan LS, et al. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(8):1440–1447. DOI: 10.1007/s11605-009-0930-7
14. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer.* 2006;94(9):1221–1225. DOI: 10.1038/sj.bjc.660305
15. Rubenstein JH, Dahlkemper A, Kao JY, et al. A pilot study of the association of low plasma adiponectin and Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1358–1364. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01823.x
16. Kendall BJ, Macdonald GA, Hayward NK, et al. Leptin and the risk of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2008;57(4):448–454. DOI: 10.1136/gut.2007.131243
17. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):376–382. DOI: 10.1038/ajg.2012.466
18. Singh M, Lee J, Gupta N, et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(2):284–290. DOI: 10.1002/oby.20279
19. Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornall C, et al. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34(4):337–340. DOI: 10.1080/003655299750026326
20. Bortoli N, Tolone S, Savarino EV. Weight loss is truly effective in reducing symptoms and proton pump inhibitor use in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(11):2023. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.05.034
21. Kjellin A, Ramel S, Rossner S, Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(11):1047–1051. DOI: 10.3109/00365529609036885
22. Frederiksen SG, Johansson J, Johnsson F, Hedenbro J. Neither low-calorie diet nor vertical banded gastropasty influence gastro-oesophageal reflux in morbidly obese patients. *Eur J Surg.* 2000;166(4):296–300. DOI: 10.1080/110241500750009122
23. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45(2):172–180. DOI: 10.1136/gut.45.2.172
24. Ware JE, Snow KK, Kosinski MA, Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. *The Health Institute, New England Medical Center.* Boston: Mass;1993.
25. Shlyakht EV, Nedogoda SV, Konradi AO. Diagnostica, lechenie, profilactica ogireniya i associirovannih s nim zabolevaniy (nacionalnye clinicheskie recomendacii). Saint Petersburg, 2017. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. Accessed: Apr 24, 2021. (In Russ.)
26. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351–1362. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722
27. Maev IV, Bakulin IG, Bordin DS, et al. Clinical and endoscopic characteristics of GERD in obese patients. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2021;17(4):12–20. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-12-20
28. Storonova OA, Dghahaya NL, Truhmanov AS, Ivashkin VT. Correlyaciya pokazateley dvigatelnoy funkcii pischevoda i indexa massi tela. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;20(5):152. (In Russ.)
29. Ivashkin VT, Trukhmanov AS. Evolution of concept of esophageal motor disturbances in pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010;20(2):13–19. (In Russ.)
30. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1383–1391. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.045
31. Simanenkov VI, Tikhonov SV, Lischuk NB. Treatment compliance at initial and maintenance therapy at gastro-esophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(1):29–34. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-29-34
32. Naik RD, Meyers MH, Vaezi MF. Treatment of refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology Hepatology.* 2020;16(4):196–205.
33. Lishchuk NB, Simanenkov VI, Tikhonov SV. Differentiation therapy for non-acidic gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Archive.* 2017;89(4):57–63. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201789457-63
34. Evsjutina JuV, Truhmanov AS. Vedenie pacientov s refrakternoj formoj GJeRB. *Russian Medical Journal.* 2015;(28):1684–1688. (In Russ.)
35. Truhmanov AS, Evsjutina JuV. Izhoga pri gastroesophagealnoy refluxnoy bolezni – mehanizm razvitiya i podhody k terapii. *Russian Medical Journal.* 2017;10:707–710. (In Russ.)
36. Lapteva IV, Livzan MA. Therapy optimization gastroesophageal reflux disease in obese and overweight. *Modern problems of science and education.* 2016;(2). (In Russ.)
37. Mermelstein J, Chait Mermelstein A, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:119–134. DOI: 10.2147/ceg.s121056
38. Yurenev GL, Mironova EM, Andreev DN, Yureneva-Tkhorzhenskaya TV. Clinical and pathogenetic parallels gastroesophageal reflux disease and obesity. *Pharmateka.* 2017;(13(346)):30–39. (In Russ.)
39. Bakulina NV, Tikhonov SV, Lishuk NB. Alfazox is an innovative medical product with proven esophago-protective potential. *Gastroenterology. Surgery. Intensive Care. Consilium Medicum.* 2019;2:17–23. (In Russ.). DOI: 10.26442/26583739.2019.2.190404

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chang P., Friedenberg F. Obesity and GERD // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2014. Vol. 43, No. 1. P. 161–173. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009
2. Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 8, No. 6. P. 340–370. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.73
3. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение. Кто виноват и что делать? // *Медицинский алфавит.* 2017. Т. 3, № 27(324). С. 5–11.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19–7; 2 million participants // *Lancet.* 2016. Vol. 387, No. 10026. P. 1377–1396. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X
5. Flegal K.M., Carroll M.D., Kit B.K., Ogden C.L. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010 // *JAMA.* 2012. Vol. 307, No. 5. P. 491–497. DOI: 10.1001/jama.2012.39
6. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* 2014. Vol. 63, No. 6. P. 871–880. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-30426
7. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЭ) // *Терапевтический архив.* 2011. Т. 83, № 1. С. 45–50.
8. El-Serag H.B. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence // *Dig. Dis. Sci.* 2008. Vol. 53, No. 9. P. 2307–2312. DOI: 10.1007/s10620-008-0413-9
9. El-Serag H.B., Hashmi A., Garcia J. et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study // *Gut.* 2013. Vol. 63, No. 2. P. 220–229. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304189
10. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. *Метаболический синдром и органы пищеварения.* М.: Анахарсис, 2009. С. 146–170.
11. Suter M., Dorta G., Giusti V., Calmes J.M. Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients // *Obes. Surg.* 2004. Vol. 14, No. 7. P. 959–966. DOI: 10.1381/0960892041719581
12. Koppman J.S., Poggi L., Szomstein S. et al. Esophageal motility disorders in the morbidly obese population // *Surg. Endosc.* 2007. Vol. 21, No. 5. P. 761–764. DOI: 10.1007/s00464-006-9102-y
13. Ayazi S., Hagen J.A., Chan L.S. et al. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms // *J. Gastrointest. Surg.* 2009. Vol. 13, No. 8. P. 1440–1447. DOI: 10.1007/s11605-009-0930-7
14. Kelesidis I., Kelesidis T., Mantzoros C.S. Adiponectin and cancer: a systematic review // *Br. J. Cancer.* 2006. Vol. 94, No. 9. P. 1221–1225. DOI: 10.1038/sj.bjc.660305
15. Rubenstein J.H., Dahlkemper A., Kao J.Y. et al. A pilot study of the association of low plasma adiponectin and Barrett's esophagus // *Am. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 103, No. 6. P. 1358–1364. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01823.x
16. Kendall B.J., Macdonald G.A., Hayward N.K. et al. Leptin and the risk of Barrett's oesophagus // *Gut.* 2008. Vol. 57, No. 4. P. 448–454. DOI: 10.1136/gut.2007.131243
17. Ness-Jensen E., Lindam A., Lagergren J., Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108, No. 3. P. 376–382. DOI: 10.1038/ajg.2012.466
18. Singh M., Lee J., Gupta N. et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial // *Obesity (Silver Spring).* 2013. Vol. 21, No. 2. P. 284–290. DOI: 10.1002/oby.20279
19. Fraser-Moodie C.A., Norton B., Gornall C. et al. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight // *Scand. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 34, No. 4. P. 337–340. DOI: 10.1080/003655299750026326
20. Bortoli N., Tolone S., Savarino E.V. Weight loss is truly effective in reducing symptoms and proton pump inhibitor use in patients with gastroesophageal reflux disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 13, No. 11. P. 2023. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.05.034
21. Kjellin A., Ramel S., Rossner S., Thor K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction // *Scand. J. Gastroenterol.* 1996. Vol. 31, No. 11. P. 1047–1051. DOI: 10.3109/00365529609036885
22. Frederiksen S.G., Johansson J., Johnsson F., Hedenbro J. Neither low-calorie diet nor vertical banded gastroplasty influence gastro-oesophageal reflux in morbidly obese patients // *Eur. J. Surg.* 2000. Vol. 166, No. 4. P. 296–300. DOI: 10.1080/110241500750009122
23. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification // *Gut.* 1999. Vol. 45, No. 2. P. 172–180. DOI: 10.1136/gut.45.2.172
24. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M.A., Gandek B. *SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide* // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass, 1993.
25. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf. Дата обращения: 24.03.2021.
26. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus // *Gut.* 2018. Vol. 67, No. 7. P. 1351–1362. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722
27. Маев И.В., Бакулин И.Г., Бордин Д.С. и др. Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением // *Эффективная фармакотерапия.* 2021. Т. 17, № 4. С. 12–20. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-12-20
28. Сторонова О.А., Джахая Н.Л., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Корреляция показателей двигательной функции пищевода и индекса массы тела // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010. Т. 20, № 5. С. 152.

29. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20, № 2. С. 13–19.
30. Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135, No. 4. P. 1383–1391. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.08.045
31. Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Приверженность к инициальной и поддерживающей терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27, № 1. С. 29–34. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-29-34
32. Naik R.D., Meyers M.H., Vaezi M.F. Treatment of refractory gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology & Hepatology*. 2020. Vol. 16, No. 4. P. 196–205.
33. Лищук Н.Б., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 4. С. 57–63. DOI: 10.17116/terarkh201789457-63

34. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Ведение пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ // Российский медицинский журнал. 2015. № 28. С. 1684–1688.
35. Трухманов А.С., Евсютина Ю.В. Изжога при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — механизм развития и подходы к терапии // Российский медицинский журнал. 2017. № 10. С. 707–710.
36. Лаптева И.В., Ливзан М.А. Оптимизация терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у лиц с ожирением и избыточной массой тела // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 2.
37. Mermelstein J., Chait Mermelstein A., Chait M.M. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions // *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2018. Vol. 11. P. 19–134. DOI: 10.2147/ceg.s121056
38. Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Андреев Д.Н., Юренева-Тхоржевская Т.В. Клинические и патогенетические параллели гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ожирения // Фарма-тека. 2017. № 13(346). С. 30–39.
39. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. Альфаокс — инновационное медицинское изделие с доказанным эзофаго-протективным потенциалом // Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. 2019. № 2. С. 17–23. DOI: 10.26442/26583739.2019.2.190404

AUTHORS INFO

***Sergey V. Tikhonov**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>;
eLibrary SPIN: 6921-5511; e-mail: sergeyvt2702@gmail.com

Vladimir I. Simanenkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>;
eLibrary SPIN: 8073-2401; e-mail: visimanenkova@mail.ru

Natalya V. Bakulina, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>;
eLibrary SPIN: 9503-8950; Scopus Author ID: 7201739080;
ResearcherID: N-7299-2014; e-mail: natalya.bakulina@szgmu.ru

Nadezhda B. Lishchuk, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0703-9763>;
eLibrary SPIN: 4346-8011; e-mail: lishchuk.nadezhda@mail.ru

Yuliya G. Topalova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>

ОБ АВТОРАХ

***Сергей Викторович Тихонов**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>;
eLibrary SPIN: 6921-5511; e-mail: sergeyvt2702@gmail.com

Владимир Ильич Симаненков, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>;
eLibrary SPIN: 8073-2401; e-mail: visimanenkova@mail.ru

Наталья Валерьевна Бакулина, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>;
eLibrary SPIN: 9503-8950; Scopus Author ID: 7201739080;
ResearcherID: N-7299-2014; e-mail: natalya.bakulina@szgmu.ru

Надежда Биржановна Лищук, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0703-9763>;
eLibrary SPIN: 4346-8011; e-mail: lishchuk.nadezhda@mail.ru

Юлия Геннадьевна Топалова;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-6848>