ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Ю.С. Работягова, И.Л. Кляритская

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Для цитирования: Работягова Ю.С., Кляритская И.Л. Возможности прогнозирования эффективности антисекреторной терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 61–66. doi: 10.17816/mechnikov201810161-66

Поступила в редакцию: 09.10.2017

Принята к печати: 16.03.2018

♦ Для выявления факторов, оказывающих влияние на эффективность терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), был проведен корреляционный анализ, в который были включены показатели международного опросника GERD, госпитальной шкалы тревоги депрессии (HADS), а также данные о полиморфизме цитохрома P450 2C19 у 136 пациентов с различными вариантами ГЭРБ: рефлюкс-эзофагитом (РЭ), неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу (ГП). Было продемонстрировано наличие сильной отрицательной связи благоприятного исхода терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) и количества баллов по шкале GERD через 4 недели терапии в группах ГП, НЭРБ и РЭ ($p < 0,001$). При анализе связи показателей шкалы HADS и эффективности терапии было показано наличие сильной отрицательной корреляции только в группе РЭ ($p < 0,001$), скорость метаболизма ИПП умеренно коррелировала с благоприятным исходом терапии в группах ГП и НЭРБ ($p < 0,05$).

♦ **Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ингибиторы протонной помпы; опросник GERD; шкала HADS.

OPPORTUNITIES TO PREDICT EFFECTIVENESS OF ANTISECRETORY THERAPY IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Yu.S. Rabotyagova, I.L. Klyaritskaya

Medical Academy named after S.I. Georgievsky

For citation: Rabotyagova YuS, Klyaritskaya IL. Opportunities to predict effectiveness of antisecretory therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(1):61-66. doi: 10.17816/mechnikov201810161-66

Received: 09.10.2017

Accepted: 16.03.2018

♦ To determine the factors that affect the effectiveness of gastroesophageal reflux disease therapy, a correlation analysis was performed that included the international GERD questionnaire, the hospital anxiety and depression score (HADS), and data on the polymorphism of cytochrome P450 2C19 in 136 patients with different variants gastroesophageal reflux disease (GERD): reflux esophagitis (RE), non-erosive reflux disease (NERD) and reflux hypersensitivity (RH). The presence of a strong negative relationship between the favorable outcome of PPI therapy and the GERD score was demonstrated after 4 weeks of therapy in the RE, NERD and RH groups ($p < 0.001$). When analyzing the relationship between the HADS scale and the effectiveness of therapy, a strong negative correlation was found only in the RE group ($p < 0.001$), the fact that the metabolic rate of the PPI moderately correlated with the favorable outcome of therapy in the RH and NERD groups ($p < 0.05$).

♦ **Keywords:** gastroesophageal reflux disease; proton pump inhibitors; GERD-questionnaire; HADS.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относится к одним из широко распространенных болезней пищевода, значительно ухуд-

шающих уровень качества жизни пациентов [1]. На сегодняшний день ГЭРБ остается одним из наиболее часто встречающихся заболеваний

в амбулаторной гастроэнтерологической практике: по имеющимся данным, около 70 % женщин и 50 % мужчин страдают теми или иными симптомами заболевания [2]. Единственным эффективным методом лечения ГЭРБ и профилактики ее осложнений является максимально возможное и продолжительное подавление желудочной секреции. При этом первой линией лечения во всех случаях постулируется назначение адекватных доз современных ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые с момента их открытия остаются ведущей научно обоснованной терапией для лечения кислотозависимых заболеваний, к которым относится ГЭРБ [3]. Все препараты данной группы имеют одинаковый механизм действия, обеспечивающий сходство их клинических эффектов [4]. Критериями эффективности терапии ГЭРБ служит исчезновение симптоматики через 4 недели лечения [5]. Однако частота случаев клинической неэффективности терапии ГЭРБ составляет 10–40 %, а у 7–23 % пациентов изжога сохраняется даже при приеме ИПП 2 раза в сутки [6].

Механизмы недостаточной эффективности ИПП при подтвержденном диагнозе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни остаются неясными, в таких случаях играет роль комбинация различных факторов, что и явилось предпосылкой для проведения настоящего исследования.

Материалы и метод

Для выявления факторов, влияющих на эффективность терапии ГЭРБ, был проведен корреляционный анализ, в который были включены показатели международного опросника GERD, госпитальной шкалы тревоги депрессии (HADS), а также данные о полиморфизме цитохрома P450 2C19 у 136 пациентов с различными вариантами ГЭРБ: рефлюкс-эзофаги-

том (РЭ), неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу (ГП). Опросник GERD, состоящий из 6 вопросов, разделенных на три группы (А, В, С), использовался для быстрой оценки жалоб перед началом терапии (неделя 0) и на контрольном визите (неделя 4). Для оценки выраженности тревоги и депрессии у пациентов с ГЭРБ использовали шкалу HADS, которая состоит из 14 утверждений и двух подшкал: А — «тревога» и D — «депрессия». Каждому из них соответствует четыре варианта ответа, отражающие градации выраженности признака. Полиморфизм цитохрома P450 2C19 определялся методом полимеразной цепной реакции и был представлен генотипами *1/*1 и *1/*2.

Ниже приводятся значения коэффициента корреляции r , уровень значимости p , 95 % доверительный интервал (CI) для коэффициента корреляции, графики рассеяния объектов в координатах соответствующих значений показателей. Показатель эффективности терапии, или «Исход», при построении графиков кодировался как «0» — для неэффективной терапии, «1» — для эффективной терапии, показатель «Скорость метаболизма» кодировался «1» — для быстрого, «0» — для промежуточного типа метаболизма.

Результаты

В ходе проведенного анализа в группе РЭ были выявлены корреляционные связи отрицательного характера и различной силы между показателем «Исход» и данными GERD-Q (табл. 1).

Анализируя данные таблицы, видно, что показатели опросника GERD на неделе 0 не оказывали влияния на эффективность терапии. Напротив, в парах показателей «Исход» и «GERD-B₄», «Исход» и «GERD-C₄», «Исход»

Таблица 1 / Table 1

Корреляционный анализ показателей GERD-Q с исходом терапии в группе с рефлюкс-эзофагитом
Correlation analysis of GERD-Q parameters with the outcome of therapy in a group with reflux esophagitis

Пара показателей	r	p	95 % CI
Исход — GERD-B ₀	-0,37	0,01	-0,59; -0,09
Исход — GERD-суммарный ₀	-0,47	0,01	-0,66; -0,22
Исход — GERD-A ₄	-0,72	0,001	-0,84; -0,56
Исход — GERD-B ₄	-0,86	0,001	-0,92; -0,76
Исход — GERD-C ₄	-0,78	0,001	-0,87; -0,63
Исход — GERD-суммарный ₄	-0,83	0,001	-0,9; -0,72

Рис. 1. Взаимосвязь показателей «Исход» и «GERD-суммарный₄» в группе пациентов с рефлюкс-эзофагитом

Fig. 1. Interrelation of “Outcome” and “GERD-total₄” indices in the group of patients with reflux esophagitis

и «GERD-суммарный₄» были найдены сильные отрицательные корреляции: $r = -0,86$; $p = 0,001$; 0,95 % CI = $[-0,92; -0,76]$; $r = -0,78$; $p = 0,001$; 0,95 % CI = $[-0,87; -0,63]$; $r = -0,83$; $p = 0,001$; 0,95 % CI = $[-0,9; -0,72]$ соответственно. Таким образом, при меньшем количестве баллов опросника GERD через 4 недели эффективность анти-секреторной терапии ИПП возрастает (рис. 1).

В группе НЭРБ были выявлены отрицательные корреляции различной силы между показателем «Исход» и данными GERD-Q (табл. 2).

Таким образом, были обнаружены отрицательные корреляции слабой и средней силы между эффективным исходом терапии и показателями опросника GERD (общее количество баллов, баллы в блоках А и В ($r = -0,56$; $-0,26$; $-0,42$; соот.; $p < 0,05$)) на неделе 0.

Таблица 2 / Table 2

Корреляционный анализ показателей GERD-Q с исходом терапии в группе с неэрозивной рефлюксной болезнью
Correlation analysis of GERD-Q parameters with the outcome of therapy in a group with non-erosive reflux disease

Пара показателей	r	p	95 % CI
Исход — GERD-A ₀	-0,26	0,04	-0,48; -0,01
Исход — GERD-B ₀	-0,42	0,001	-0,61; -0,19
Исход — GERD-суммарный ₀	-0,56	0,001	-0,71; -0,35
Исход — GERD-A ₄	-0,79	0,001	-0,87; -0,67
Исход — GERD-B ₄	-0,78	0,001	-0,86; -0,65
Исход — GERD-C ₄	-0,64	0,001	-0,77; -0,46
Исход — GERD-суммарный ₄	-0,82	0,001	-0,89; -0,71

Рис. 2. Взаимосвязь показателей «Исход» и «GERD-суммарный₄» в группе с неэрозивной рефлюксной болезнью

Fig. 2. The relationship of indicators of “Outcome” and “GERD-total₄” in the group with non-erosive reflux disease

Сильные корреляционные связи отрицательной направленности были выявлены в паре показателей «Исход» и «GERD-A₄»: $r = -0,79$; $p = 0,001$; 0,95 % CI = $[-0,87; -0,67]$, «Исход» и «GERD-B₄»: $r = -0,78$; $p = 0,001$; 0,95 % CI = $[-0,86; -0,65]$, но наиболее сильная в паре «Исход» и «GERD-суммарный₄»: $r = -0,82$; $p = 0,001$; 0,95 % CI = $[-0,89; -0,71]$. Результаты можно трактовать как увеличение вероятности эффективной терапии при уменьшении количества баллов в блоках А, В, а также суммы баллов через 4 недели терапии (рис. 2).

В группе ГП были найдены сильные отрицательные корреляции для пар показателей «Исход» и «GERD-A₄» и «Исход» и «GERD-суммарный₄»: $r = -0,88$; $p = 0,001$; 95 % CI = $[-0,95; -0,76]$; $r = -0,95$; $p = 0,001$; 95 %

Рис. 3. Взаимосвязь показателей «Исход» и «GERD-A₄» в группе с гиперчувствительностью пищевода

Fig. 3. The relationship of indicators of “Outcome” and “GERD-A₄” in the group with hypersensitivity of the esophagus

$CI = [-0,97; -0,87]$ соответственно (табл. 3, рис. 3, 4).

Таким образом, при уменьшении количества баллов по проанализированным блокам опросника GERD в группе ГП следует ожидать увеличения шансов благоприятного исхода, в нашем случае — эффективной терапии.

Была проанализирована связь показателей шкалы HADS и вероятности купирования реф-

Рис. 4. Взаимосвязь показателей «Исход» и «GERD-суммарный₄» в группе с гиперчувствительностью пищевода

Fig. 4. Interrelation of indicators “Outcome” and “GERD-total₄” in the group with hypersensitivity of the esophagus

люксных симптомов через 4 недели антисекреторной терапии ИПП.

В группе с РЭ нами были выявлены отрицательные корреляционные связи исхода терапии с показателями шкалы HADS (табл. 5). Но только в паре показателей «Исход» и «HADS-A» была найдена сильная отрицательная корреляционная связь: коэффициент корреляции $r = -0,75$; $p = 0,001$; 95 % $CI = [-0,85; -0,6]$. Таким обра-

Таблица 3 / Table 3

Корреляционный анализ показателей опросника GERD с исходом терапии в группе с гиперчувствительностью пищевода
Correlation analysis of indicators of the questionnaire GERD with treatment outcome in the group with hypersensitivity of the esophagus

Пара показателей	r	p	95 % CI
Исход — GERD-A ₄	-0,88	0,001	-0,95; -0,76
Исход — GERD-B ₄	-0,73	0,001	-0,88; -0,53
Исход — GERD-суммарный ₄	-0,95	0,001	-0,97; -0,87

Таблица 4 / Table 4

Корреляционный анализ показателей шкалы HADS с исходом терапии в группе с рефлюкс-эзофагитом
Correlation analysis of indicators of the scale of the HADS with the outcome of therapy in the group with reflux esophagitis

Пара показателей	r	p	95 % CI
Исход — HADS-A	-0,75	0,001	-0,85; -0,6
Исход — HADS-D	-0,50	0,001	-0,68; -0,25
Исход — HADS-общая	-0,61	0,001	-0,76; -0,4

зом, терапия оказалась более эффективна у пациентов с меньшим значением показателя «HADS-A» (рис. 5).

В группе НЭРБ нами были обнаружены корреляции между исходом терапии как с подшкалой тревоги (HADS-A), так и подшкалой депрессии HADS-D, а также с суммой баллов по обеим подшкалам (HADS-общая) (табл. 5).

Как видно из табл. 5, корреляционные связи обладают отрицательной направленностью, но средней силой. Это означает, что предсказательная способность показателей шкалы HADS у пациентов с НЭРБ не очень высока.

В группе ГП нами не было найдено статистически значимых корреляций показателей шкалы HADS с исходом терапии.

Таким образом, корреляционный анализ показателей шкалы HADS с благоприятным исходом терапии при различных формах ГЭРБ продемонстрировал наличие сильной отрицательной связи только в группе РЭ ($p < 0,005$).

Таблица 5 / Table 5

Корреляционный анализ показателей шкалы HADS с исходом терапии в группе с неэрозивной рефлюксной болезнью
Correlation analysis of HADS scale indices with the outcome of therapy in a group with non-erosive reflux disease

Пара показателей	r	p	95 % CI
Исход — HADS-A	-0,67	0,001	-0,79; -0,51
Исход — HADS-D	-0,65	0,001	-0,78; -0,47
Исход — HADS-общая	-0,65	0,001	-0,78; -0,48

Рис. 6. Корреляционный анализ показателей «Исход» и «Скорость метаболизма» в группе с гиперчувствительностью пищевода

Fig. 6. Correlation analysis of “Outcome” and “metabolic Rate” indices in the group with esophageal hypersensitivity

Рис. 5. Корреляционный анализ показателей «Исход» и «HADS-A» в группе с рефлюкс-эзофагитом

Fig. 5. Correlation analysis of “Outcome” and “HADS-A” indices in the group with reflux esophagitis

Рис. 7. Корреляционный анализ показателей «Исход» и «Скорость метаболизма» в группе с неэрозивной рефлюксной болезнью

Fig. 7. Correlation analysis of “Outcome” and “metabolic Rate” indices in the group with non-erosive reflux disease

В ходе анализа связи скорости метаболизма с исходом терапии в группе ГП нами была найдена только одна корреляция отрицательной направленности и умеренной силы: $r = -0,56$; $p = 0,001$; $0,95\% \text{ CI} = [-0,77; -0,23]$. Таким образом, можно предположить, что вероятность благоприятного исхода антисекреторной терапии ИПП возрастает у пациентов с промежуточным или медленным типом метаболизма ИПП, так как на представленном графике большему значению показателя «Исход» соответствует меньшее значение показателя «Скорость метаболизма» (рис. 6).

В ходе аналогичного анализа, проведенного в группе НЭРБ, также была найдена отрицательная корреляция умеренной силы: $r = -0,45$; $p = 0,001$; $95\% \text{ CI} = [-0,63; -0,22]$. На графике, представленном на рис. 9, где большему значению показателя «Исход» соответствует меньшее значение показателя «Скорость метаболизма», что можно трактовать как увеличение эффективности антисекреторной терапии у пациентов с промежуточным и медленным типами метаболизма ИПП (рис. 7).

В группе пациентов с РЭ корреляционный анализ не обнаружил статистически значимых ассоциаций между скоростью метаболизма и благоприятным исходом терапии.

Выводы

Корреляционный анализ показателей шкалы GERD с исходом терапии продемонстрировал наличие сильной отрицательной связи благоприятного исхода и количества баллов по шкале GERD через 4 недели терапии в группах ГП, НЭРБ и РЭ ($p < 0,001$). При анализе связи показателей шкалы HADS и эффективности терапии было продемонстрировано наличие одной сильной отрицательной корреляции

только в группе РЭ ($p < 0,001$). Следовательно, можно сделать вывод, что субклиническая тревога и депрессия практически не оказывают влияния на эффективность антисекреторной терапии ИПП. А фактор скорости метаболизма ИПП умеренно коррелировал с благоприятным исходом терапии в группах ГП и НЭРБ ($p < 0,05$).

Литература

1. El-Serag H, Sweet S, Winchester C, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63:871-80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
2. Маев И.В., Белый П.А., Лебедева Е.Г. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Лечащий врач. – 2011. – Т. 7. – С. 93–95. [Maev IV, Belyj PA, Lebedeva EG. Vliyanie polimorfizma gena CYP2C19 na jeffektivnost' ispol'zovanija ingibitorov protonnoj pompy v lechenii gastroezofageal'noj refljksnoj bolezni. *Lechashhij vrach*. 2011;7:93-95. (In Russ.)]
3. Sachas G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(2):2-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x.
4. Бордин Д.С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? // Медицинский альманах. – 2010. – № 1 (10). – С. 127–130. [Bordin DS. Chto sleduet uchityvat' pri vybore ingibitora protonnoj pompy bol'nomu GJeRB? *Medicinskij al'manah*. 2010;1(10):127-130. (In Russ.)]
5. Bruley des Varannes S, Coron E, Galmiche JP. Short and long-term PPI treatment for GERD. Do we need more-potent anti-secretory drugs? *Best Practice and Research*. 2010;24(6):905-921.
6. Hunt RH, Yuan Y, Yaghhoobi M. GERD: new strategies and new failures. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(suppl. 2):72-77.

♦ Адрес автора для переписки (Information about the author)

Юлия Сергеевна Работягова / Yuliya S. Rabotyagova
Тел. / Tel.: +7(978)863-55-95
E-mail: yliyarabotyagova@gmail.com