



Е. А. Лапшина

Харьковский национальный медицинский университет

Новые подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при избыточной массе тела и ожирении

Цель — оценить влияние аффинно очищенных антител к СВ-1-рецепторам эндоканнобиноидной системы на снижение массы тела и частоту возникновения симптомов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) на фоне избыточной массы тела и ожирения I—II степени.

Материалы и методы. Обследованы 30 пациентов (13 мужчин и 17 женщин; средний возраст — $32,3 \pm 5,8$ года) с избыточной массой тела или ожирением I—II степени на фоне ГЭРБ.

Результаты. Через 12 нед лечения у 23 пациентов отмечено снижение массы тела на 5 % и более. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением I—II степени частота изжоги и регургитации снизилась в 2,5 и 2,2 раза соответственно, частота ночных кислотных прорывов — в 1,6 раза.

Выводы. Установлено благоприятное влияние аффинно очищенных антител к СВ-1-рецепторам эндоканнобиноидной системы на пищевое поведение пациентов, снижение их массы тела и, как следствие, на уменьшение частоты симптомов ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эндоканнобиноидная система, ожирение, избыточная масса тела.

Неуклонный рост ожирения населения отмечается практически во всех странах мира. По данным ВОЗ, в 2003 г. избыточную массу тела и ожирение имели около 1,7 млрд чел. Согласно прогнозам, к 2025 г. от ожирения будут страдать 40 % мужчин и 50 % женщин. С распространением ожирения увеличивается частота и тяжесть связанных с ним тяжелых соматических заболеваний (сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца, атеросклероз, онкологические заболевания и др.). В 2002 г. было зарегистрировано 115 млн лиц с заболеваниями, обусловленными ожирением. Средняя продолжительность жизни больных с ожирением на 8—10 лет меньше, чем лиц с нормальной массой тела. От заболеваний, связанных с ожирением, в мире ежегодно умирают в среднем 2,5 млн человек, из них 320 тыс. в Европе, 280 тыс. в США [3].

Данные эпидемиологического исследования, проведенного в Украине в 2009 г., свидетельствуют о том, что нормальную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) $< 25 \text{ кг/м}^2$ ($18,5\text{—}24,9 \text{ кг/м}^2$)) в обследованной популяции имели только 29,3 % лиц, суммарная доля лиц с избыточной массой тела и ожирением составила 70,1 % (69,6 % мужчин и 71,0 % женщин). Причем в популяции преобладали лица с избыточной массой тела (25,0—29,9 кг/м^2), выявленной у 42,3 % мужчин и 36,4 % женщин, в то время как ожирение I, II и III степени зафиксировано соответственно у 20,0; 6,3 и 1,0 % мужчин и 23,4; 8,7 и 1,4 % женщин [4].

Одним из широко изучаемых в последнее время гастроэнтерологических заболеваний является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). К факторам, влияющим на эпидемиологию ГЭРБ, относят увеличение продолжительности жизни, пандемию ожирения, коморбидные состояния, способствующие развитию ГЭРБ (диабет, неврологические расстройства), широко-

кое применение препаратов, расслабляющих нижний пищеводный сфинктер и замедляющих опорожнение желудка. По данным ряда авторов, распространенность ГЭРБ достигает среди взрослого населения 50 %. Проведенные в развитых странах Европы и Северной Америки эпидемиологические исследования частоты и интенсивности изжоги показали, что симптомы ГЭРБ испытывают ежедневно 4–10 % населения, еженедельно — 20–30 %, ежемесячно — 50 %, заболеваемость неуклонно возрастает. По результатам исследования, проведенного в США (опрошено 1 тыс. лиц), установлено, что у 20 % респондентов серьезные проблемы из-за изжоги возникали ежедневно. Из них 81 % связывали возникновение изжоги с употреблением определенной пищи, 49 % страдали из-за этого от бессонницы, 58 % — от недомогания, 41 % жаловались на упадок сил, 55 % — на раздражительность, 55 % — на нервные расстройства [1].

Пациенты с ГЭРБ являются основными потребителями ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые в настоящее время используют приблизительно 5 % населения развитых стран, и годовой объем продаж которых превышает 10 млрд дол. США. Таким образом, проблема своевременной диагностики и лечения ГЭРБ остается актуальной. В последние годы разрабатываются и обновляются международные соглашения по этому вопросу [3].

Одним из важнейших факторов, способствующих развитию ГЭРБ, в настоящее время признают ожирение. Многие популяционные исследования, изучавшие взаимосвязь ГЭРБ и избыточной массы тела, в том числе и ожирения, выявили прямую зависимость между увеличением частоты симптомов ГЭРБ и увеличением ИМТ [12, 14]. Установлено увеличение частоты симптомов ГЭРБ, эрозивного эзофагита и аденокарциномы пищевода у больных с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела [13]. Исследование, проведенное в США, продемонстрировало взаимосвязь между избыточной массой тела и наличием симптомов ГЭРБ. Его авторы рассматривали снижение массы тела как потенциальную терапию ГЭРБ [9]. Установлена взаимосвязь не только ожирения и избыточной массы тела с симптомами ГЭРБ, но и увеличения массы тела при нормальном ИМТ у женщин [12]. Обзор 9 эпидемиологических исследований, проведенный Н. El-Serag, выявил 1,5– 2,0-кратное увеличение риска симптомов ГЭРБ при ожирении и уменьшение его в случае нормализации массы тела [11].

Полученные результаты исследований стали поводом для дальнейшего изучения симптомов

ГЭРБ при снижении массы тела. Ряд исследований подтвердили гипотезу об уменьшении симптомов при снижении массы тела. Так, S. Mandeep и соавт. опубликовали данные об уменьшении выраженности симптомов ГЭРБ у 81 % пациентов при среднем снижении массы тела у большинства обследованных (97 %) на $(13 \pm 7,7)$ кг за 6 мес. Исследование, проведенное Л. А. Звенигородской и соавт., продемонстрировало не только уменьшение частоты симптомов ГЭРБ при уменьшении массы тела, но и уменьшение отека и гиперемии дистальной части пищевода, нормализацию эндоскопической картины и гистологической структуры слизистой оболочки пищевода [2, 15].

Основные направления лечения избыточной массы тела и ожирения — подбор адекватной диеты, физических нагрузок, модификация пищевого поведения, психологическая и социальная поддержка, фармакотерапия и хирургическое лечение. Предпочтение следует отдавать комплексному подходу к лечению ожирения. При этом часто наряду с назначением диеты и физических нагрузок используют фармакотерапию. Медикаментозную терапию рекомендуют проводить пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м². При наличии факторов риска, часто сопутствующих ожирению (артериальная гипертензия, дислипидемия и др.), возможно использование лекарственных средств и при ИМТ ≥ 27 кг/м². Это позволяет не только повысить приверженность пациента к немедикаментозному лечению, но и более эффективно снизить массу тела и поддерживать достигнутые результаты в течение длительного времени [5].

Одним из новых направлений фармакотерапии избыточной массы тела и ожирения является воздействие на систему эндоканнобиноидов (ЭК). Активация ЭК-системы увеличивает потребление пищи и массу тела через стимуляцию каннабиноидных рецепторов 1 и 2 типа (CB-1, CB-2). Установлено, что CB-1-рецепторы участвуют в контроле массы тела и энергетического баланса. Их стимуляция приводит к повышенному потреблению пищи, а также стимулирует липогенез в адипоцитах. Нарушение регуляции ЭК-системы приводит к ее гиперактивации в органах, участвующих в гомеостазе энергии, в частности, в абдоминальной жировой ткани. Это способствует чрезмерному накоплению висцерального жира и уменьшению выработки адипонектина в упомянутой ткани и является фактором риска ожирения и сахарного диабета 2 типа. Ряд исследований показали, что отложение жира по абдоминальному типу коррелирует с нарушением регуляции периферической ЭК-системы при

ожирении, которая играет ключевую роль в развитии и поддержании ожирения [8, 10].

Полученные данные способствовали разработке препаратов для снижения массы тела, механизм действия которых основан на блокаде СВ-1-рецепторов.

В эксперименте выявлена способность антагонистов СВ-1-рецепторов снижать массу тела мышей, находящихся на высококалорийной диете [16].

Исследование V. di Marzo и соавт., включавшее 3400 пациентов, которые получали антагонист СВ-1-рецепторов в комплексе с диетотерапией и физическими нагрузками, показало снижение массы тела более чем на 5 % у 62 % пациентов и более чем на 10 % у 32 % после 1 года терапии [10]. R. Bergholm и соавт. выявили не только снижение массы тела при приеме антагониста СВ-1-рецепторов, но и пропорциональное уменьшение жировых отложений в печени [7].

Наше внимание привлек препарат, содержащий аффинно очищенные антитела к СВ-1-рецепторам. В доклинических исследованиях установлена его способность снижать прирост массы тела у крыс, находящихся на высококалорийной диете. Эффективность и безопасность применения препарата подтверждены в рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с избыточной массой тела и ожирением I–II степени. Прием препарата сопровождается уменьшением потребления пищи и снижением массы тела, не оказывая тормозящего или стимулирующего влияния на высшую нервную деятельность. Аффинно очищенные антитела к СВ-1-рецептору («Диетресса») не имеют побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы при длительном (2–3 мес) применении, не вызывают привыкания, лекарственной зависимости, не оказывают наркотического действия и не обладают другими потенциально опасными механизмами [6].

Цель исследования — оценить влияние аффинно очищенных антител к СВ-1-рецепторам на снижение массы тела и частоту симптомов ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением I–II степени.

Материалы и методы

Обследованы 30 пациентов (13 мужчин и 17 женщин, средний возраст — $(32,3 \pm 5,8)$ года) с избыточной массой тела или ожирением I–II степени.

Схема обследования пациентов предусматривала: опрос и осмотр больного, оценку ведущих

клинических синдромов ГЭРБ (степень выраженности клинического признака оценивали по следующей шкале: 0 — отсутствие признака, 1 балл — слабая степень выраженности, 2 балла — умеренная степень выраженности, 3 балла — значительная степень выраженности), эндоскопическое исследование пищевода, антропометрические измерения (масса тела, ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение окружностей талии и бедер (ОТ/ОБ)), усредненную самооценку степени выраженности чувства голода по сравнению с исходными показателями по визуальной аналоговой шкале, оценку пищевого поведения по суммарному баллу опросника DEBQ, клинико-лабораторные исследования.

Всем больным ГЭРБ диагноз был установлен на основании клинической картины и данных эндоскопического исследования как минимум 1 год назад. В исследовании участвовали пациенты с ГЭРБ без эзофагита.

Избыточную массу тела или ожирение I–II степени диагностировали на основании ИМТ и величины ОТ/ОБ.

Аффинно очищенные антитела к СВ-1-рецепторам (антитела к каннабиноидным рецепторам I типа, аффинно очищенные: смесь гомеопатических разведений C12, C30 и C200 — 6 мг) назначали по 1 таблетке 3 раза в сутки за 15 мин до еды. Длительность лечения — 90 дней. Пациенты во время исследования продолжали принимать препараты базовой терапии ГЭРБ — ингибитор протонной помпы пантопразол в дозе 40 мг и/или прокинетики итоприд в дозе 50 мг в режиме «по требованию».

Критерии исключения: преобладание нетипичных симптомов (боль в животе, длительный кашель), обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, инфекционные или воспалительные заболевания тонкого или толстого кишечника, нарушение кишечного всасывания, обструкция кишечника, злокачественные заболевания желудочно-кишечного тракта или хирургические вмешательства на желудке или кишечнике в анамнезе, операции на пищеводе или желудке в анамнезе, 2–5-я стадия рефлюкс-эзофагита, стриктура пищевода, стеноз привратника или другое состояние, вызывающее дисфагию, тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек и печени, психические заболевания, злокачественные заболевания или ВИЧ-инфекция, беременность или планирование беременности во время данного исследования, регулярный прием нестероидных противовоспалительных препара-

тов, пероральных стероидных гормонов или ацетилсалициловой кислоты (325 мг/сут).

Контроль за соблюдением гипокалорийной диеты и выполнением физических нагрузок не проводили.

Математическая обработка результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Excel. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Проведена оценка влияния снижения массы тела на течение ГЭРБ. Оценивали динамику частоты изжоги, регургитации и наличия ночных кислотных прорывов до лечения и через 3 мес лечения.

Результаты исследования показали, что у пациентов с ГЭРБ и повышенной массой тела при контрольном визите через 1 мес после лечения средний показатель изжоги составлял ($5,8 \pm 0,3$) эпизода в месяц, регургитации — ($6,3 \pm 0,4$), ночных кислотных прорывов — ($3,501,15$).

Степень выраженности чувства голода начала снижаться практически у всех пациентов. У пациентов с ожирением I степени выраженность чувства голода в течение дня была существенно меньше, чем у лиц с ожирением II степени. Снижение чувства голода сопровождалось значительным уменьшением количества обычно потребляемой пищи, а также частотой ее употребления.

У 16,7% обследованных через 2–3 недели приема аффинно очищенных антител к СВ-1-рецепторам отмечено повышение аппетита. Однако, начиная с 4-й недели, у этих пациентов снижался аппетит, а чувство насыщения возникало при употреблении небольшой порции пищи.

По сумме баллов опросника DEBQ установлена тенденция к нормализации экстернального пищевого поведения в динамике лечения. На 12-й неделе наблюдения зафиксировано снижение этого показателя до ($2,80 \pm 0,25$) балла по сравнению с ($3,50 \pm 0,22$) балла до начала лечения. Результаты свидетельствовали о существенном уменьшении желания принимать пищу. При этом не было выявлено существенной разницы между показателями до и после лечения по рубрикам эмоциогенного и ограничительного пищевого поведения (рис. 1).

Динамика антропометрических параметров на фоне лечения свидетельствовала о том, что прием аффинно очищенных антител к СВ-1-рецепторам у 25 пациентов способствовал достоверному снижению массы тела, у 3 — установлена тенденция к снижению массы тела.

У пациентов с избыточной массой тела и ожирением на фоне фармакотерапии наблюдалось уменьшение ОТ и ОБ (рис. 2).

Эффективность аффинно очищенных антител к СВ-1-рецепторам была подтверждена уменьшением доли пациентов со снижением массы тела на 5 % и более через 12 нед лечения — 23 из 30.

У пациентов с ГЭРБ на фоне избыточной массы тела или ожирения после проведения 3-месячного курса комплексного лечения отмечена положительная динамика основных симптомов ГЭРБ. Частота изжоги и регургитации снизилась в 2,5 и 2,2 раза соответственно. Обращает внимание снижение в 1,6 раза ночных кислотных прорывов. Существенное уменьшение частоты ночных эпизодов кислотного прорыва улучшило качество жизни пациентов (рис. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что положительную динамику изучаемых

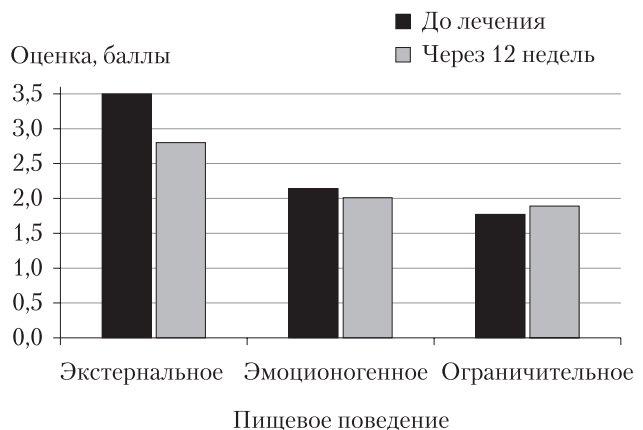


Рис. 1. Оценка по опроснику DEBQ

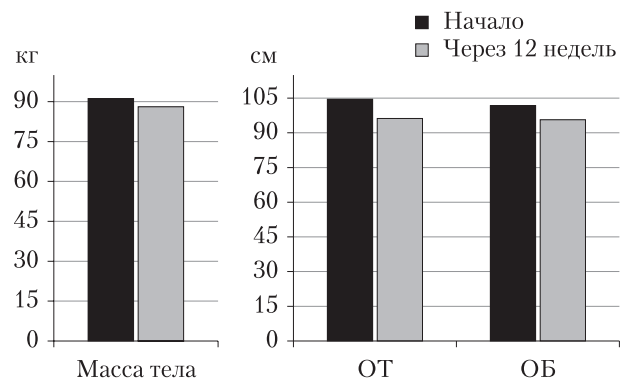


Рис. 2. Динамика антропометрических показателей у пациентов, принимавших аффинно очищенные антитела, к СВ-1-рецепторам (n = 30)

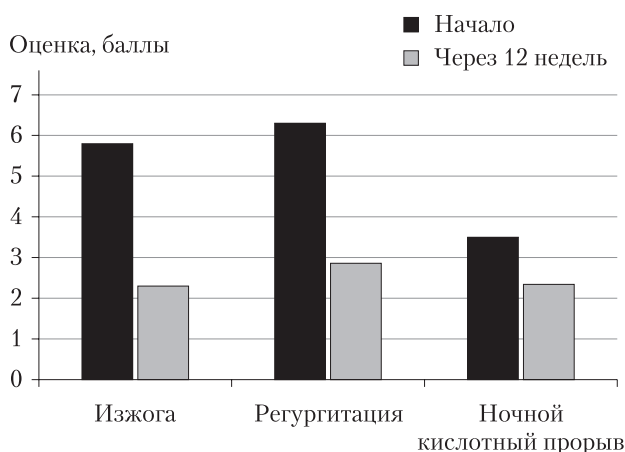


Рис. 3. Динамика среднемесячного показателя симптомов ГЭРБ (n = 30)

симптомов у пациентов с ГЭРБ на фоне избыточной массы тела или ожирения I–II степени можно объяснить приемом аффинно очищенных антител к СВ-1-рецепторам. Этот препарат путем блокирования СВ-1-рецепторов оказывает благоприятное влияние на пищевое поведение пациентов, снижение их массы тела и, как следствие, частота симптомов ГЭРБ уменьшается.

Все пациенты отметили хорошую переносимость терапии аффинно очищенными антителами к СВ-1-рецепторам. Не выявлено случаев развития каких-либо нежелательных явлений.

Выводы

После проведения трехмесячного курса терапии аффинно очищенными антителами к СВ-1-рецепторам у пациентов с ГЭРБ на фоне избыточной массы тела или ожирением I–II степени отмечена положительная динамика основных симптомов заболевания. Частота изжоги и регургитации снизилась более чем в 2 раза, ночных кислотных прорывов — в 1,6 раза, существенно улучшалось качество жизни пациентов.

Применение аффинно очищенных антител к СВ-1-рецепторам в течение 12 нед существенно уменьшило желание принимать пищу, что позволило 76 % пациентов снизить массу тела, уменьшить окружность талии и бедер.

Результаты исследования показали клиническую эффективность аффинно очищенных антител к СВ-1-рецепторам у пациентов с ГЭРБ на фоне избыточной массы тела или ожирения I–II степени.

ГЭРБ протекает тяжелее у больных с ожирением, поэтому требует комплексного лечебного подхода, включающего модификацию образа жизни и в частности снижение массы тела. Учитывая полученные результаты, пациентам с ГЭРБ и избыточной массой тела или ожирением целесообразно добавлять в комплексную терапию аффинно очищенные антитела к СВ-1-рецепторам по 1 таблетке 3 раза в сутки за 15 мин до еды, курс — 90 дней.

Список литературы

1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Статистика заболеваемости в США, Европе и России [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.nedug.ru>.
2. Звенигородская Л.А., Бондаренко Е.Ю. Клинико-морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с абдоминальным ожирением // Consilium medicum Ukraina. — 2012. — Т. 7, № 6. — С. 3–7.
3. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
4. Митченко Е.И., Мамедов М.Н., Колесник Т.В. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины // Материалы XIV Нац. конгресса кардиологов Украины. — К., 2013. — С. 76–83.
5. Мкртумян А.М. Эндоканнабиноидная система как терапевтическая мишень диетрессы — нового препарата для лечения ожирения // Эндокринология. — 2011. — № 5. — С. 3–10.
6. Решетова Т.В., Жигалова Т.Н. Алиментарное ожирение и расстройство приема пищи // Лечащий врач [Электронное издание]. № 3/2013. — Режим доступа: www.lvrach.ru.
7. Bergholm R., Sevastianova K. CB₁-blockade-induced weight loss over 48 weeks decreases liver fat in proportion to weight loss in humans // Int. J. Obesity. — 2013. — Vol. 37. — P. 699–703.
8. Bluher M., Engeli S. Disregulation of the peripheral adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity // Diabetes. — 2006. — Vol. 55 (11). — P. 3053–3060.
9. Corley D.A., Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 108. — P. 2619–2628.
10. Di Marzo V. The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes // Diabetologia. — 2008. — N 51. — P. 1356–1367.
11. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence // Dig. Dis. Sci. — 2008. — N 53 (9). — P. 2307–2312.
12. Jacobson B.C., Somers S.C. Association between body mass index and gastroesophageal reflux symptoms in both normal weight and overweight women // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354 (22). — P. 2340–2348.
13. Hampel G., Abraham N.S. Meta-analysis: obesity and the risk of gastroesophageal reflux disease and its complications // Ann. Int. Med. — 2005. — Vol. 143, N 3. — P. 199–211.
14. Malnick S.D.H., Knobler H. The medical complications of obesity // Q. J. Med. — 2006. — 99. — P. 565–579.
15. Mandeep S., Jochoon L. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective intervention trial // Obesity. — 2013. — Vol. 21. — P. 284–290.
16. Osei-Hyaman D., Depettrillo M. Endocannabinoid activation at hepatic CB₁ receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet — induced obesity // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115. — P. 1298–1305.

К. А. Лапшина

Харківський національний медичний університет

Нові шляхи у лікуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби при надлишкової масі тіла та ожирінні

Мета — оцінити вплив афінно очищених антитіл до СВ-1-рецепторів ендоканнобіноїдної системи на зниження маси тіла і частоту виникнення симптомів у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння I—II ступеня.

Матеріали та методи. Обстежено 30 пацієнтів (13 чоловіків і 17 жінок; середній вік — $(32,3 \pm 5,8)$ року) з надлишковою масою тіла або ожирінням I—II ступеня на тлі ГЕРХ.

Результати. Через 12 тиж лікування у 23 пацієнтів відзначено зниження маси тіла на 5 % і більше. У пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням I—II ступеня частота печії і регургітації знизилася в 2,5 і 2,2 рази відповідно, частота нічних кислотних проривів — в 1,6 рази.

Висновки. Встановлено сприятливий вплив афінно очищених антитіл до СВ-1-рецепторів ендоканнобіноїдної системи на харчову поведінку пацієнтів, зниження їх маси тіла і, як наслідок, на зменшення частоти симптомів ГЕРХ.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, ендоканнобіноїдна система, ожиріння, надлишкова маса тіла.

К. А. Lapshyna

Kharkiv National Medical University

The novel approaches to the treatment of gastroesophageal reflux disease with overweight and obesity

Objective — to evaluate the effects of the affinity-purified antibodies to the CB-1 receptor of the endocannabinoid system on the weight loss and symptoms reducing in gastroesophageal reflux disease (GERD) patients with overweight and obesity of 1—2 degrees.

Materials and methods. 30 GERD patients with overweight and obesity of 1—2 degrees, with average age of (32.3 ± 5.8) years were examined (13 males and 17 females).

Results. After 12 weeks of treatment, 23 of 30 patients had a weight loss of 5 % or more. In GERD patients with increased body weight or obesity after a three-month course of complex treatment heartburn and regurgitation frequency decreased in 2.5 and 2.2 times, respectively. The night acid breakthroughs were reduced in 1.6 times.

Conclusions. It has been found beneficial effect of affinity-purified antibodies to the CB-1 receptor of the endocannabinoid system on patient's eating behavior, reducing their weight and, as a consequence, reducing the symptoms of GERD.

Key words: gastroesophageal reflux disease, endocannabinoid system, obesity, overweight.

Контактна інформація

Лапшина Катерина Аркадіївна, магістр медицини
E-mail: chernyak.ekaterina@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 2 березня 2015 р.