

На правах рукописи

**Коновалова Мария Дмитриевна**

**Персонализация диетотерапии у больных различными формами  
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с использованием  
высокоразрешающей манометрии и рН-импедансометрии пищевода**

14.01.04 – Внутренние болезни

**Автореферат**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:**

**доктор медицинских наук, профессор**

**Исаков В.А.**

**Москва, 2016г.**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи».

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Исаков Василий Андреевич**

**Официальные оппоненты:**

**Бурков Сергей Геннадьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ФГБУ «Поликлиника № 3» Управления делами Президента Российской Федерации

**Бордин Дмитрий Станиславович** - доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы»

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_\_ на заседании Диссертационного Совета Д 001.002.01 при ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» по адресу: 109240, Москва, Устьинский проезд, 2/14

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного Совета,  
доктор биологических наук

**Шилина Н.М.**

## Общая характеристика работы

### Актуальность проблемы

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – хроническое заболевание, существенно снижающее качество жизни пациентов за счет нескольких факторов – характерных симптомов (изжоги и регургитации), внепищеводных проявлений и возможности таких осложнений течения болезни, как кровотечение из эрозий и язв пищевода, формирование пептических стриктур, пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода. У части пациентов заболевание имеет менее типичные проявления - рефлюкс-ассоциированные сердечные, легочные, со стороны ЛОР-органов и другие. Зачастую они недооцениваются, особенно при отсутствии специфических симптомов ГЭРБ, что может приводить к гиподиагностике и неправильной тактике ведения пациентов (Старостин Б.Д., 2014г). Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что симптомы заболевания с частотой не менее одного раза в неделю испытывают 15-20% взрослого населения развитых стран. Широкие эпидемиологические исследования в странах Западной Европы и США показали, что 40-50% населения испытывают изжогу постоянно (Vakil N, van Zanten S. K, Kahrilas P. et al., 2006г). Аналогичная ситуация наблюдается и в России – подобные жалобы предъявляют 63,6% женщин и 61,7% мужчин, причём 15,1% и 10,3% - часто и постоянно. Заболеваемость ГЭРБ неуклонно возрастает и не имеет тенденции к снижению, что дает основание многим гастроэнтерологам относить её к болезням XXI века (Морозов С.В., Ставраки Е.С., Исаков В.А., 2010г). Затраты только на антисекреторную терапию ГЭРБ в мире оценивается в 3 млрд. долларов в год (Engel L.S., Chow W.H., Vaughan T.L. et al., 2003г).

В патогенезе заболевания ведущую роль играет нарушение моторно-эвакуаторной функции пищевода и дисфункция НПС с развитием регулярно повторяющихся забросов кислого желудочного содержимого в пищевод, на которые может влиять спектр факторов. Степень влияния алиментарных факторов на механизм возникновения рефлюксов на сегодняшний день изучена недостаточно.

В облегчении симптомов болезни и предотвращении развития осложнений, несомненно, важную роль играет диетотерапия. Использование рациональной диеты подчас облегчает состояние пациента без лекарственных препаратов.

Нередко больные ГЭРБ прибегают к ограничениям в питании, которые, по их мнению, облегчают симптоматику, однако исследований, изучающих влияние отдельных продуктов

питания и диетических режимов на количество рефлюксов и клинические проявления ГЭРБ, практически не проводилось.

В современной литературе существуют указания на общие принципы диетотерапии ГЭРБ, однако, они не учитывают индивидуальный характер болезни, степень нарушения моторно-эвакуаторной функции пищевода, тяжесть и частоту рефлюксов у конкретных пациентов. В существующей номенклатуре стандартных диет ГЭРБ не рассматривается как самостоятельная нозология, а диетические рекомендации объединены с таковыми при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки.

### **Цель**

Разработать режимы персонализированной диетотерапии у больных с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на основании данных высокоразрешающей манометрии и рН-импедансометрии пищевода

### **Задачи**

- Оценить пищевой статус у пациентов с различными формами ГЭРБ
- Изучить характер нарушений моторики пищевода с использованием высокоразрешающей манометрии у пациентов с различными формами ГЭРБ
- Изучить частоту, вид и тяжесть рефлюксов у пациентов с ГЭРБ с использованием суточной рН-импедансометрии пищевода
- На основе анализа связи нарушений пищевого статуса и показателей моторной функции пищевода разработать принципы диетотерапии ГЭРБ и режимы персонализированной диетотерапии у больных с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
- Изучить эффективность персонализированных режимов диетотерапии у больных с различными формами ГЭРБ

### **Научная новизна**

Впервые проведена комплексная оценка нарушений пищевого статуса больных различными формами ГЭРБ, с использованием современных методов функциональной диагностики (высокоразрешающая манометрия и суточная рН-импедансометрия пищевода) и методов

оценки пищевого статуса (оценки фактического питания пациента, определения состава тела).

Впервые разработаны принципы персонализированной коррекции нарушений пищевого статуса и диетотерапии пациентов с различными формами ГЭРБ.

Проведена оценка эффективности стандартных рационов и персонализированной диетотерапии с включением препарата Мукофальк у пациентов с НЭРБ.

В результате проведенных исследований получены данные, отражающие эффективность персонализированной диетотерапии НЭРБ не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях.

### **Практическая значимость**

Предложен персонализированный подход к диетотерапии больных с различными формами ГЭРБ, включающий в себя эффективные методы коррекции рациона с использованием препарата Мукофальк для диетического (лечебного и профилактического) питания, сформулированы рекомендации по изменению образа жизни. Разработанные алгоритмы персонализации диетотерапии приводят к повышению эффективности комплексного лечения больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

### **Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Опубликованы методические рекомендации по диетотерапии пациентов, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

**Апробация работы:** Основные положения диссертации доложены и одобрены на:

- Конгресс нутрициологов и диетологов 2011г (Москва)
- Конгресс «Человек и лекарство» 2012г (Москва)
- Neurogastroenterology and motility congress 2012 (Италия, Болонья)
- European bridging meeting 2012 (Германия, Берлин)
- Конгресс нутрициологов и диетологов 2012г (Москва)
- European bridging meeting 2014 (Германия, Берлин)
- United European Gastroenterology week 2015 (Испания, Барселона)

- Региональная научно-практическая конференция «Лечебное питание: актуальные вопросы» (30-31 октября 2015г., г. Казань)
- Общеклиническая конференция клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» 18.05.2016г.
- Конгресс нутрициологов и диетологов 2016г (Москва)

**По теме диссертации опубликовано 13 работ**, из них 4 статьи в журналах, индексируемых ВАК, методические рекомендации, 8 тезисов.

### **Личный вклад автора**

В процессе работы над диссертацией автором лично проанализирована современная литература по изучаемой проблеме, сформулированы цели и задачи научной работы, разработан дизайн исследования. Автор лично проводила исследования: вопросник GERD-Q, высокоразрешающую манометрию пищевода, суточную рН-импедансометрию пищевода, оценку фактического питания, оценку состава тела, а также лично интерпретировала полученные данные. На основании полученных результатов автором проведены анализ и статистическая обработка данных, интерпретация полученного материала, подготовлены публикации по выполненной работе, сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы.

### **Объем и структура диссертации**

Работа состоит из трех глав, введения, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 40 отечественных и 88 зарубежных источников, изложена на 127 страницах машинописного текста, иллюстрирована 46 таблицами, 1 схемой и 13 рисунками.

## **Содержание работы**

### **Материалы и методы исследования**

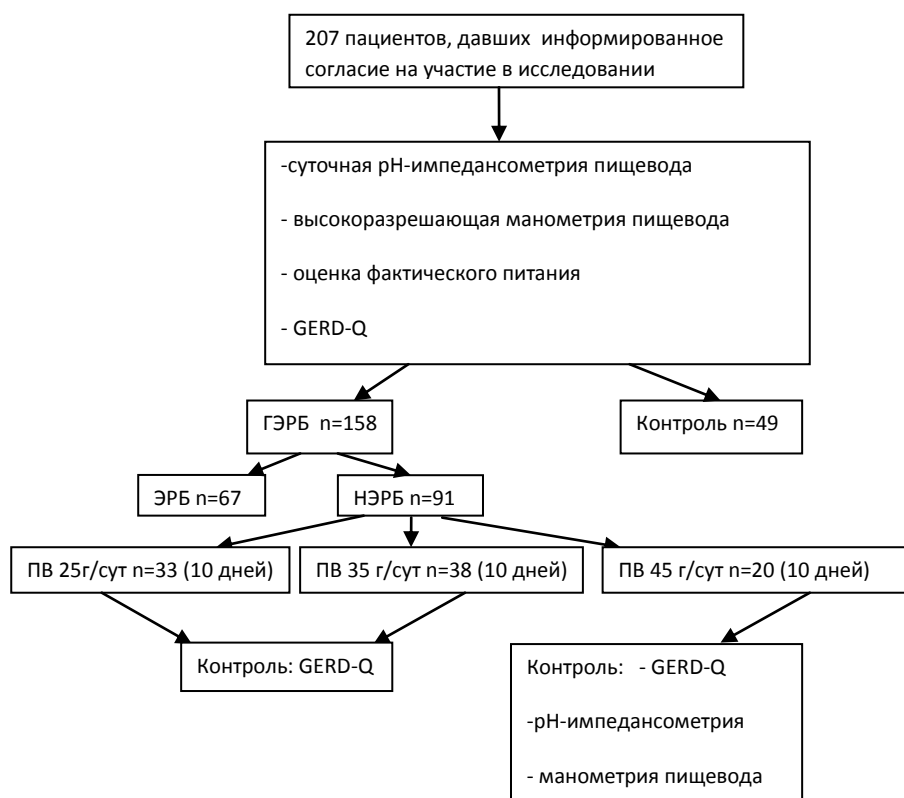
**Клиническая характеристика пациентов.** Работа выполнена на базе отделения гастроэнтерологии и гепатологии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в обследовании. Клиническое исследование в рамках выполнения диссертационной работы было одобрено комитетом по этике ФГБНУ «НИИ питания» РАМН (протокол №4 от 22.04.2013 года).

Комплексное обследование было проведено 207 испытуемым, давшим информированное согласие на участие в исследовании. Среди обследованных было 118 женщин и 89 мужчин в возрасте от 19 до 74 лет (средний возраст  $47 \pm 13,6$  лет).

В основную часть исследования было включено 158 испытуемых в возрасте от 21 до 72 лет (средний возраст  $46 \pm 17,7$ ), из них 86 женщин и 69 мужчин, с подтвержденным диагнозом ГЭРБ. Диагноз выставлен с учетом клинической картины (все пациенты оценивали наличие, длительность (более 6 месяцев), частоту, условия возникновения и интенсивность симптомов согласно вопроснику GERD-Q). Всем пациентам выполнена 24х-часовая рН-импедансометрия пищевода, высокоразрешающая манометрия пищевода и ЭГДС. Контрольную группу составили 49 практически здоровых испытуемых, которым было проведено комплексное обследование в полном объеме (схема 1.).

**Исследование пищевого статуса.** Оценку пищевого статуса проводили с использованием системы «Нутритест ИП-3», разработанной в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Для оценки фактического питания методом частотного анализа использовали компьютерную программу «Анализ состояния питания человека» НИИ питания РАМН, 2003-2005 гг.

Исследование антропометрических показателей (масса тела, ИМТ) и показателей состава тела проводили методом биоимпедансометрии с использованием программного обеспечения «Looking'Body» при помощи мультислотного анализатора «InBody 520» компании Biospace (Корея).



**Схема 1. Дизайн исследования.**

**Инструментальные исследования.** *Суточная рН-импедансометрия пищевода.* Измерения проводятся с помощью катетера диаметром около 2 мм, который вводится в пищевод через нос пациента на 24 часа, и автономного носимого регистрирующего блока. Спустя 24 часа производится извлечение катетера, перенос информации с регистрирующего блока в базу данных персонального компьютера и анализ результатов. Далее проводится анализ полученных данных. В нашей работе использовалась суточная рН-импедансометрия пищевода с помощью одноразовых сурьмяных рН-импеданс зондов с внутренним референсным электродом (2 канала рН, 6 каналов импеданс) (производство Unisensor AG, США), рН-импеданс рекордера Omega (MMS, Голландия) с использованием прикладной программы производителя. Исследование проводилось по стандартной методике.

*Высокоразрешающая манометрия пищевода.* Положение пищеводного датчика рН соответствовало 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера, определяемой при помощи высокоразрешающей манометрии пищевода (катетер для высокоразрешающей пищеводной манометрии UniTip, Unisensor AG, США; программное обеспечение Solar, MMS, Голландия).



При манометрии НПС измеряют давление покоя и оценивают расслабление НПС в процессе глотания небольшого количества воды (процент расслабления, остаточное давление, длительность расслабления). Определяют расположение НПС (расстояние до НПС от входа в наружный носовой проход) и общую длину НПС.

*ЭГДС.* Всем пациентам для эндоскопической верификации диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни проводили эзофагогастроуденоскопию панэндоскопом "Olympus Ehexa II CV-180" утром натощак. Диагностика эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной (ЭРБ) болезни с помощью эндоскопии проводилась в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией 1999г (Lundell L.R., Dent J., Blum A.L. et al.).

*Вопросник GERD-Q* в течение ряда лет успешно применяется для диагностики ГЭРБ за рубежом. Он состоит из 6 вопросов, которые были отобраны и валидированы в результате международного исследования DIAMOND, включавшего 308 пациентов, впервые обратившихся к врачу с симптомами заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Вопросник GERD-Q самостоятельно заполняется пациентом и передается врачу для оценки результата. В случае, если итоговый балл GERD-Q составляет 8 и выше, у пациента велика вероятность ГЭРБ. В 2012 году при поддержке "АстраЗенека" было проведено наблюдательное неинтервенционное исследования по применению вопросника GERD-Q уже в российской практике.

**Диетотерапия.** В данной работе анализировалась эффективность стандартного рациона, применяемого у пациентов с изучаемой патологией, модификация стандартного рациона по количеству пищевых волокон, а также предложенного индивидуализированного рациона, обогащенного препаратом содержащим пищевые волокна и проанализирована их эффективность.

**Рацион, содержащий 25 г ПВ в сутки.** Химический состав и энергетическая ценность диеты, применяемой у больных ГЭРБ согласно приказу МЗ РФ №330.

Вариант диеты с механическим и химическим щажением (ЩД) — при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и нестойкой ремиссии; остром гастрите; хроническом гастрите с сохраненной и высокой кислотностью в стадии нерезкого обострения; гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Больные с неэрозивной формой рефлюксной болезни получали данный рацион в течение 10 дней. Проводилась оценка

частоты и выраженности симптомов ГЭРБ (GERD-Q) – до назначения рациона и через 10 дней лечения.

**Модифицированный рацион, содержащий 35 г ПВ в сутки.** Химический состав и энергетическая ценность специального рациона с повышенным содержанием пищевых волокон, разработанный ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Больные с неэрозивной формой рефлюксной болезни получали данный рацион в течение 10 дней. Проводилась оценка частоты и выраженности симптомов ГЭРБ (GERD-Q) – до назначения рациона и через 10 дней лечения.

**Индивидуализированные рационы, содержащие 45 г ПВ в сутки.** В зависимости от количества потребляемых пищевых волокон, домашние рационы модифицировались по этому компоненту. С целью модификации рациона использовался препарат Мукофальк в суточной дозе 15-25 г (что соответствует 12,75-21,25 г растворимых пищевых волокон). Общее суточное потребление пищевых волокон при помощи препарата «Мукофальк» доводилось до 45 г/сут.

*Характеристика применяемого для модификации рационов лекарственного препарата.* Мукофальк является официально зарегистрированным лекарственным препаратом, действующее вещество – «оболочка семян подорожника овального», регистрационное удостоверение № 014176/01 выдано в 2002 году.

Препарат создан на основе растительных пищевых волокон из оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*), известных также как псиллиум (*psyllium*).

В нашем исследовании больные неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью получали индивидуализированный рацион с повышенным содержанием пищевых волокон. Препарат принимался в три приема за 15-20 минут до еды. Проводилась оценка частоты и выраженности симптомов ГЭРБ (GERD-Q) – до приема исследуемого препарата и через 10 дней лечения; высокоразрешающая манометрия пищевода до начала приема препарата и на 10 день лечения; суточная рН-импедансометрия пищевода до начала лечения и на 10 день терапии.

**Методы статистического анализа.** Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Statistica 10.0 Enterprise) для Windows и MS Excel (Microsoft Office, 2010). Результаты представлены в виде

средних величин и стандартной ошибки средней величины ( $M \pm m$ ). Оценка достоверности различий средних величин проведена с использованием простого непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Уровень значимости считали достоверным при  $p < 0,05$ . Для выявления корреляционной взаимосвязи использовался корреляционный коэффициент R по Спирмену.

## Результаты исследования и их обсуждение

По результатам ЭГДС среди больных ГЭРБ ( $n=158$ ) выделены 2 группы пациентов: с незрозивной формой ( $n=91$ ) гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) и с наличием эрозий в пищеводе ( $n=67$ ) (ЭРБ). Все полученные данные сравнивались с таковыми у обследованных контрольной группы. Антропометрические и демографические показатели представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Сравнительный анализ антропометрических и демографических показателей групп обследованных.**

	НЭРБ	ЭРБ	Контроль	p
Количество обследованных пациентов	91	67	49	-
Пол м/ж	41/50	28/39	22/27	-
Возраст, лет	50,1±6,8**	40,5±6,9*†	46,9±6,7*†	*p=0,048; *p=0,117; †p=0,418
Длительность заболевания, лет	3±0,18*	2±0,23*	0	*p=0,01
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,9±0,7**	29,0±0,7*†	24,2±1,2*†	*p=0,449; *p=0,001; †p=0,0001
Масса тела, кг (M±m)	88,6±3,2**	86,1±2,9*†	67,1±3,5*†	*p=0,348; *p=0,003; †p=0,0001
Жировая масса, %	31,4±1,4**	32,0±1,4*†	22,6±1,57*†	*p=0,214; *p=0,001; †p=0,0002
ОТ/ОБ	0,95±0,01**	0,95±0,01*†	0,89±0,01*†	*p=0,433; *p=0,0001; †p=0,0001

\*-сравнение групп НЭРБ/ЭРБ; \*\* - сравнение групп НЭРБ/Контроль; †-сравнение групп ЭРБ/Контроль

Исследуемые группы отличались по численности, однако были достаточно велики для использования стандартных методов статистической обработки для несвязных выборок. По половому составу группы НЭРБ и ЭРБ практически не различались (45% м /55% ж и 41% м /59% ж соответственно), в контрольной группе соотношение мужчин и женщин было 44%/56%, то есть исследуемые нами группы были однородны по половому составу.

Средний возраст в группе пациентов с НЭРБ был достоверно больше, чем в группе пациентов с ЭРБ (50,1±6,8 лет/40,5±6,9 лет,  $p=0,048$ ), при этом различий по возрасту с контрольной группой ни у группы с НЭРБ ни с ЭРБ выявлено не было.

Длительность заболевания была достоверно выше в группе больных НЭРБ, чем ЭРБ ( $3 \pm 0,18$  лет/ $2 \pm 0,23$  лет,  $p=0,01$ ). Это можно объяснить более быстрым обращением в лечебные учреждения пациентов с ЭРБ, так как обычно выраженность симптомов у этой группы пациентов более высокая по сравнению с пациентами с неэрозивной формой болезни.

Антропометрические показатели изучаемых групп такие как ИМТ, жировая масса %, ОТ/ОБ не различались между собой у больных ГЭРБ, однако имели статистически достоверные различия с контрольной группой (все  $p < 0,01$ ).

Исходя из проведенного нами анализа антропометрических показателей, можно сделать вывод о том, что для пациентов с НЭРБ и ЭРБ характерна избыточная масса тела и соответственно избыточное количество жировой ткани. Причину отклонений показателей состава тела пациентов с ГЭРБ можно выявить анализируя состав домашних рационов изучаемых групп. Показатели оценки фактического питания представлены в таблице №2.

Выявлены различия в нарушении пищевого статуса у больных НЭРБ и ЭРБ: для пациентов с НЭРБ характерна более высокая калорийность рациона ( $2751,8 \pm 89,4$  ккал/сут) по сравнению с ЭРБ ( $2451,0 \pm 76,2$  ккал/сут,  $p=0,038$ ) за счет большего потребления жиров ( $137,8 \pm 5,6$  г/сут и  $119,7 \pm 4,9$  г/сут соответственно,  $p=0,044$ ) и моно- и дисахаридов ( $124,6 \pm 5,5$  г/сут и  $94,0 \pm 4,45$  г/сут соответственно,  $p=0,0001$ ), а также алкоголя ( $3,1 \pm 0,56$  г/сут и  $0,92 \pm 0,25$  г/сут соответственно,  $p=0,003$ ).

Обращает на себя внимание тот факт, что в контрольной группе количество потребляемых пищевых волокон ( $11,4 \pm 0,87$  г/сут) было ниже рекомендуемого нормами физиологических потребностей (от 20 г/сут), однако статистически достоверно больше, чем в группе НЭРБ и ЭРБ ( $p=0,0001$ ).

При анализе фактического питания добровольцев без ГЭРБ отклонений от нормы в калорийности рациона питания выявлено не было. Однако при оценке потребления пищевых веществ выявлено избыточное употребление общего жира у мужчин, женщин и в среднем по группе.

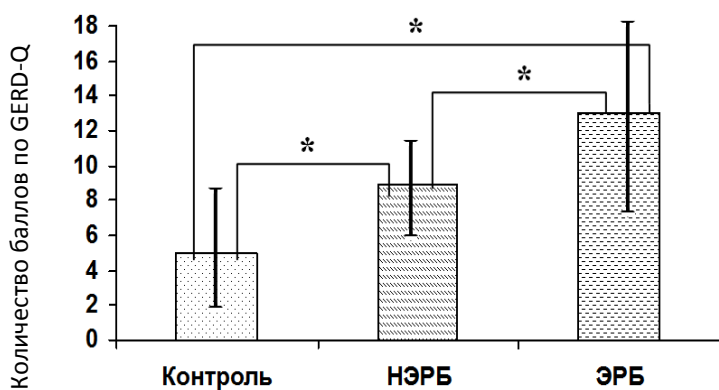
**Таблица №2 Оценка фактического питания**

	НЭРБ (n=91)	ЭРБ (n=67)	Контроль (n=49)	p
<b>Ккал/сут</b>	2751,8±89,4**	2451,0±76,2*†	2171,8±108,7*†	*p=0,038; *p=0,0001; †p=0,033
<b>Белок</b>	99,4±4,04**	85,6±3,4*†	77,8±4,0*†	*p=0,018; *p=0,003; †p=0,332
<b>Общ. жир</b>	137,8±5,6**	119,7±4,9*†	77,8±4,0*†	*p=0,044; *p=0,0001; †p=0,054
<b>Общ. углеводы</b>	244±9,24**	215±7,33*†	209±12,4*†	*p=0,002; *p=0,036; †p=0,801
<b>Моно-дисахариды</b>	124,6±5,5**	94,0±4,45*†	126,2±9,6*†	*p=0,0001; *p=0,746; †p=0,003
<b>Крахмал</b>	122,0±6,4**	116,5±6,0*†	97,7±82*†	*p=0,557; *p=0,004; †p=0,005
<b>Пищевые волокна</b>	7,2±0,39**	6,3±0,48*†	11,4±0,87*†	*p=0,084; *p=0,0001; †p=0,0001
<b>Алкоголь</b>	3,1±0,56**	0,92±0,25*†	0,48±0,26*†	*p=0,003; *p=0,0001; †p=0,061

\*-сравнение групп НЭРБ/ЭРБ; \*- сравнение групп НЭРБ/Контроль; †-сравнение групп ЭРБ/Контроль

Также характерным признаком, выявленным в ходе обследования здоровых лиц, вошедших в контрольную группу, явилось недостаточное потребление пищевых волокон. Выявленные нарушения структуры питания испытуемых оказались типичными для населения России в целом, о чем говорят проведенные эпидемиологические исследования (Тутельян.В.А., Батурин А.К, 2013г.). Наиболее характерными чертами отклонений в рационе россиян являются повышенное потребление общего жира за счет животного компонента и недостаточное потребление фруктов и овощей.

Проводился сравнительный анализ выраженности симптомов у групп обследованных (рис 1).



\*p=0,001

**Рис 1. Сравнение количества баллов по GERD-Q в группах обследованных.**

Значения среднего балла по вопроснику между всеми изучаемыми группами имели статистически достоверную разницу (все  $p=0,001$ ).

Проводился сравнительный анализ показателей высокоразрешающей манометрии пищевода в группах обследованных, данные представлены в таблице 3.

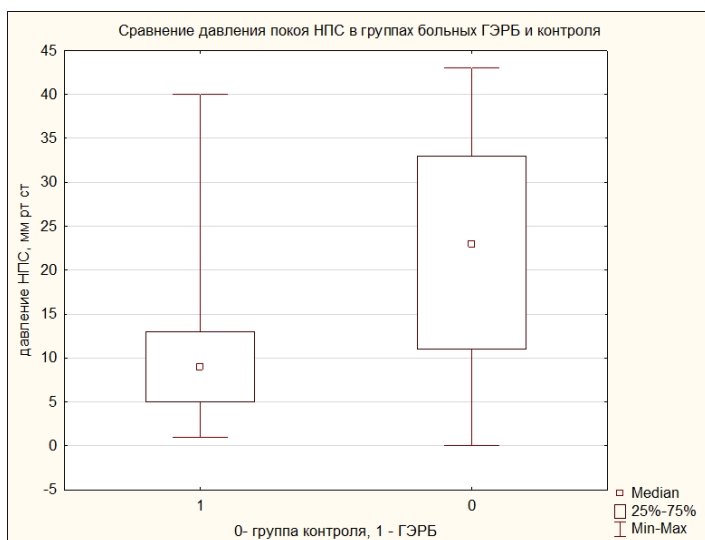
**Таблица 3. Сравнение показателей высокоразрешающей манометрии пищевода изучаемых групп**

	НЭРБ (n=91)	ЭРБ (n=67)	Контроль(n=49)	p
Длина ВПС, см	2,8±0,03	2,8±0,05	2,5±0,06	$p>0,05$ для всех групп
Давление покоя ВПС, mmHg	70±3,89**	101±4,2*†	95±4,4*†	* $p=0,001$ ; * $p=0,031$ ; † $p=0,051$
Минимальное давление ВПС, mmHg	44±1,6	46±1,6	45±3	$p>0,05$ для всех групп
Длина НПС, см	2,8±0,05	2,9±0,04	2,8±0,04	$p>0,05$ для всех групп
Давление покоя НПС, mmHg	8±0,68**	9±0,84*†	24±1,7*†	* $p=0,161$ ; * $p=0,0001$ ; † $p=0,0001$
Минимальное давление НПС, mmHg	0±0,5	-1±0,36	0±0,66	$p>0,05$ для всех групп

\*-сравнение групп НЭРБ/ЭРБ; \*- сравнение групп НЭРБ/Контроль; †-сравнение групп ЭРБ/Контроль

Обращает на себя внимание статистически достоверное различие в давлении покоя ВПС между группами пациентов с НЭРБ и ЭРБ. При этом выяснилось, что процент выявления внепищеводных симптомов (кашель, осиплость голоса, жжение языка) в анализируемых группах также был выше у пациентов с НЭРБ по сравнению с ЭРБ (61,5% и 31,3% соответственно).

Статистически достоверные различия также выявлены между пациентами с ГЭРБ и контрольной группой в давлении покоя НПС (9±0,53 mmHg и 24±1,7 mmHg,  $p=0,0001$ ), при этом давление покоя НПС между группами пациентов с НЭРБ и ЭРБ не различалось. Сравнение давления покоя НПС у больных ГЭРБ и группы контроля представлено на Рис 2. Исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что для всех больных ГЭРБ независимо от формы заболевания характерно выраженное снижение давления покоя НПС по сравнению со здоровыми испытуемыми.



**Рис 2. Сравнение давления покоя НПС в группах больных ГЭРБ с группой контроля.**

Немаловажным для анализа оказалось сравнение показателей суточной рН-импедансометрии пищевода изучаемых групп, данные представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Сравнение показателей суточной рН-импедансометрии пищевода групп обследованных**

	НЭРБ (n=91)	ЭРБ (n=67)	Контроль(n=49)	p
<b>Всего рефлюксов за сутки</b>	55±3,07**	55±4,7*†	17±1,3*†	*p=0,729; *p=0,0001; †p=0,0001
<b>Кислые рефлюксы</b>	27±2,2**	33±3,7*†	6±1,0*†	*p=0,040; *p=0,0001; †p=0,0001
<b>Слабокислые рефлюксы</b>	22±2,1**	15±2,3*†	7±0,93*†	*p=0,038; *p=0,0001; †p=0,0001
<b>Высокие рефлюксы</b>	15±1,4**	12±2,2*†	2±0,47*†	*p=0,347; *p=0,0001; †p=0,0001
<b>Индекс DeMeester</b>	13,3±2,0**	26,92±6,2*†	3,16±1,75*†	*p=0,0001; *p=0,0001; †p=0,0001

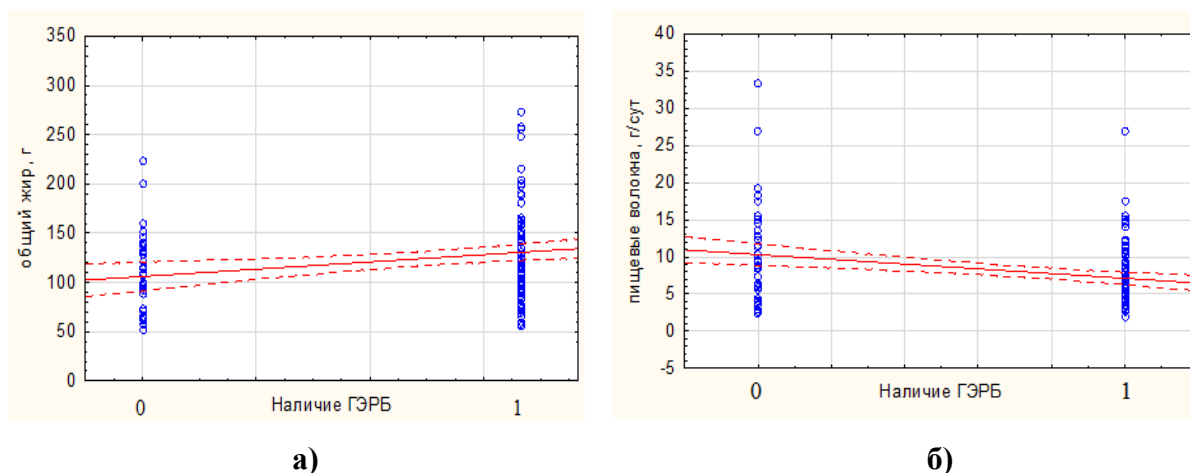
\*-сравнение групп НЭРБ/ЭРБ; \*- сравнение групп НЭРБ/Контроль; †-сравнение групп ЭРБ/Контроль

По данным суточной рН-импедансометрии пищевода у групп обследованных пациентов оказалось, что все анализируемые показатели контрольной группы соответствовали установленным нормальным значениям и статистически достоверно отличались от таковых в группах с НЭРБ и ЭРБ (все  $p=0,0001$ ). Установлены различия у пациентов с НЭРБ и ЭРБ по количеству кислых рефлюксов ( $27\pm 2,2$  и  $33\pm 3,7$ ,  $p=0,040$ ), слабокислых рефлюксов ( $22\pm 2,1$  и  $15\pm 2,3$  соответственно,  $p=0,038$ ) и индексу DeMeester ( $13,3\pm 2,0$  и  $26,9\pm 6,2$ ,  $p=0,0001$ ), при этом общее количество рефлюксов за сутки у больных НЭРБ и ЭРБ не различалось ( $55\pm 3,07$  и  $55\pm 4,7$ ,  $p=0,729$ ).

Получив и сравнив данные комплексного обследования изучаемых подгрупп, мы провели корреляционный анализ между полученными показателями для установления связи инструментальных данных с пищевыми факторами.

С целью выявления факторов питания, влияющих на основной компонент патогенеза ГЭРБ – патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, проведен корреляционный анализ между показателями фактического питания и количеством эпизодов рефлюксов, их кислотностью и длительностью.

Была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между наличием ГЭРБ и энергетической ценностью рациона (корреляционный коэффициент R по Спирмену 0,23,  $p < 0,05$ ), общим количеством жиров в рационе ( $R=0,21$ ,  $p < 0,05$ ). Аналогично, достоверная прямая корреляционная зависимость средней силы была выявлена между уровнем закисления нижней трети пищевода (доля времени суток с  $pH < 4$ ) и количеством потребляемого общего жира и энергетической ценностью рациона. Обратная корреляционная взаимосвязь средней силы была выявлена между количеством потребляемых пищевых волокон и наличием ГЭРБ ( $R=-0,23$ ,  $p < 0,05$ ). (Рис 3)



**Рис 3. Корреляционный анализ между потреблением общего жира (а) и потреблением пищевых волокон в сутки (б) и наличием ГЭРБ.**

Как общее количество рефлюксов, так и количество кислых рефлюксов (по данным рН-импедансометрии) были тесно взаимосвязаны с энергетической ценностью рациона, количеством белка и общего жира. В то же время, несмотря на наличие обратной взаимосвязи между потреблением пищевых волокон и общего количества рефлюксов, аналогичной тенденции не было выявлено в отношении кислых рефлюксов. Ни один из



анализируемых параметров функционального исследования пищевода не был взаимосвязан с потреблением моно- и дисахаридов.

Полученные данные свидетельствуют о влиянии структуры питания на патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и должны учитываться при составлении рациона больным данным заболеванием, в частности, необходимость уменьшения количества потребляемых жиров и алкоголя, увеличения в рационе количества пищевых волокон.

Кроме того, в литературе имеются данные о положительном влиянии пищевых волокон на давление покоя НПС, которое было снижено у всех больных ГЭРБ, обследованных в рамках данной работы.

В результате этого анализа оказалось, что выраженная корреляция, как прямая, так и обратная имела место между очень небольшим числом факторов, которые с нашей точки зрения, и должны являться основными в формировании специализированных лечебных и профилактических рационов питания для больных с различными формами ГЭРБ, а также лежать в основе создания диетических (лечебных и профилактических) пищевых продуктов для этой категории пациентов. Среди факторов связанных с возникновением и прогрессированием болезни оказались: гиперкалорийность рационов, избыточное потребление общего жира и в меньшей степени углеводов. Протективным фактором оказался только один – потребление пищевых волокон. Более того оказалось, что существует зависимость между недостаточным потреблением ПВ и тяжестью болезни. Так наименьшее потребление ПВ было выявлено у больных с наиболее тяжелой формой болезни – ЭРБ, и оно было достоверно меньше чем у больных с НЭРБ и в контроле. Интересно, что потребление ПВ в контрольной группе было примерно на 30% меньше от рекомендуемого уровня, в то время как больные рефлюксной болезнью потребляли в среднем в 4 раза меньше ПВ, чем рекомендуется.

Исходя из вышеперечисленных результатов, было принято решение модифицировать рационы по количеству пищевых волокон, так как их влияние на НПС и количество рефлюксов оказалось наиболее очевидным из всех изучаемых нами факторов питания.

### **Оценка эффективности предложенных рационов у больных НЭРБ**

В соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению эрозивной формы ГЭРБ (Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Шептулин А.А. и др., 2013г), больным помимо диетотерапии назначались антисекреторные препараты

согласно утвержденной схеме лечения. Следовательно, изучение результатов влияния стандартных и модифицированных рационов у таких больных не проводилось. Применение и оценка эффективности рационов проводилось в группе больных НЭРБ.

Все пациенты с НЭРБ (n=91) были поделены на 3 группы. Первая группа пациентов (n=33) получала стандартный рацион рекомендуемый при ГЭРБ в соответствии с приказом №330 "О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации" (ЩД) в течение 10 дней, до и после назначения рациона проводился контроль выраженности симптомов при помощи вопросника GERD-Q.

Вторая группа пациентов (n=38) получала модифицированный по количеству пищевых волокон рацион разработанный «НИИ питания» в течение 10 дней, до и после назначения рациона проводился контроль выраженности симптомов при помощи вопросника GERD-Q.

Остальные пациенты (n=20) получали индивидуализированный рацион с использованием препарата Мукофальк, с помощью которого домашние рационы модифицировались по количеству пищевых волокон индивидуально в зависимости от исходных данных фактического питания – количество пищевых волокон в индивидуализированных рационах было 45 г/сут. В течение 10 дней пациенты соблюдали предложенный рацион, до и после назначения рациона проводилась рН-импедансометрия пищевода, высокоразрешающая манометрия пищевода, оценка выраженности симптомов с помощью вопросника GERD-Q.

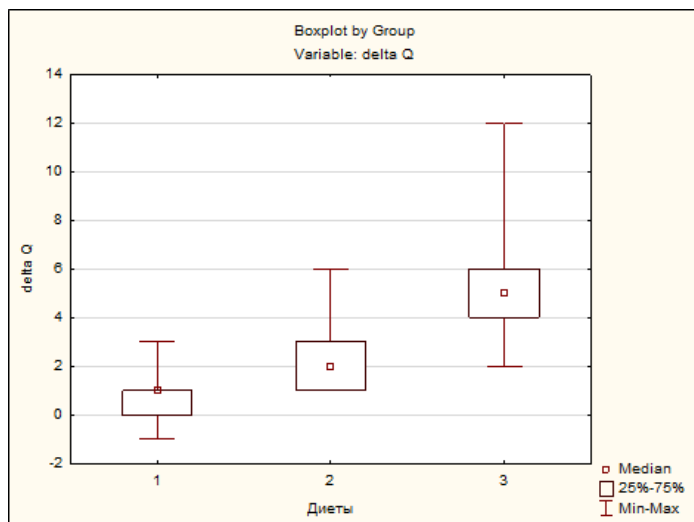
Динамические показатели выраженности симптомов до и после получения изучаемых рационов представлены в таблице 5.

**Таблица 5. Динамика выраженности симптомов у пациентов с НЭРБ, получающих изучаемые рационы до и после их назначения, (M±m)**

Количество	ПВ	в	GERD-Q До	GERD-Q После	p
25 г/сут			10±0,25	9±0,18	0,002
35 г/сут			10±0,23	7,5±0,18	0,0001
45 г/сут			10±0,56	5±0,14	0,002

В результате использования рационов показатель выраженности симптомов достоверно снижался во всех изучаемых группах, однако при использовании стандартного рациона выраженность симптомов оставалась достаточно высокой, чтобы оценить его использование как неэффективное в отношении проявлений ГЭРБ.

Для более детального анализа динамики выраженности симптомов использовался показатель дельта для всех изучаемых рационов. Данные сравнения этого показателя представлены на рис 4.



**Рис 4. Сравнительный анализ показателя дельта эффективности изучаемых рационов.**

При анализе эффективности диетотерапии у больных с НЭРБ стандартного рациона (ЩД), содержащего 25 г пищевых волокон в сутки, модифицированного рациона с повышенным содержанием пищевых волокон (35 г/сут) и персонализированных рационов, разработанных на основе анализа фактического питания и данных суточной рН-импедансометрии пищевода пациентов (ПВ 45 г/сут), оказалось, что на 10 день применения рационов дельта выраженности симптомов (по вопроснику GERD-Q) была наибольшей в группе, получающей персонализированный рацион по сравнению с модифицированным и стандартным рационами ( $\Delta = -5$ ;  $-2,5$ ; и  $-1$  соответственно,  $p = 0,0001$  во всех случаях).

Больным НЭРБ, получающим индивидуализированный рацион, помимо вопросника GERD-Q была проведена высокоразрешающая манометрия пищевода и суточная рН-импедансометрия пищевода в динамике. Данные, полученные при обследовании пациентов до назначения рациона и на 10-й день его использования, представлены в таблице 6.

Оказалось, что динамика инструментальных показателей также была статистически достоверно выражена при применении индивидуализированных рационов.

**Таблица 6. Динамика показателей высокоразрешающей манометрии пищевода и суточной рН-импедансометрии пищевода у пациентов с НЭРБ, получающих индивидуализированный рацион**

(M±m)	До	После	P
Давление покоя НПС	14±1,02	24±3,13	0,002
Min давление покоя НПС	4±1,2	5±1,4	0,427
Общее количество рефлюксов	64±6,03	42±4,64	0,003
Количество кислых рефлюксов	41±4,66	24±4,73	0,071
Количество слабокислых рефлюксов	20±3,56	15±2,25	0,009
Время рН<4, %	4,1±1,57	3±0,95	0,308
Индекс De Meester	12,8±4,8	8,04±1,4	0,003

У больных НЭРБ использование персонализированной диетотерапии приводило к достоверному изменению следующих показателей: повышению давления покоя НПС (с 14±1,02 mmHg до 24±3,13 mmHg, p=0,02); снижению общего числа рефлюксов (с 64±6,03 до 42±4,63, p=0,003); снижению числа слабокислых рефлюксов (с 20±3,56 до 15±2,25, p=0,009), которые являются ведущими в патогенезе заболевания.

## Выводы

1. Нарушение пищевого статуса у больных ГЭРБ характеризуется: избыточной массой тела (ИМТ=28,4±0,5 кг/м<sup>2</sup>); избыточным количеством жировой ткани (31,8±1,12%); избыточным потреблением жиров (161%±9,3%), недостаточным потреблением углеводов (67%±5,3%) и выраженным недостатком пищевых волокон (37%±8%) в домашних рационах по сравнению с нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах.
2. Выявлены различия в нарушении пищевого статуса у больных НЭРБ и ЭРБ: для пациентов с НЭРБ характерна более высокая калорийность рациона (2751,8±89,4 ккал/сут) по сравнению с ЭРБ (2451,0±76,2 ккал/сут) за счет большего потребления жиров (137,8±5,6 г/сут и 119,7±4,9 г/сут соответственно, p=0,044) и моно- и дисахаридов (124,6±5,5 г/сут и 94,0±4,45 г/сут соответственно, p=0,0001), а также алкоголя (3,1±0,56 г/сут и 0,92±0,25 г/сут соответственно, p=0,003).
3. По данным высокоразрешающей манометрии пищевода установлено, что для больных ГЭРБ характерно значительное снижение давления покоя НПС по сравнению с контрольной группой (9±0,53 mmHg против 24±1,7 mmHg, p=0,0001).
4. По данным суточной рН-импедансометрии пищевода установлены различия у пациентов с НЭРБ и ЭРБ по количеству кислых рефлюксов (27±2,2 и 33±3,7, p=0,040), слабокислых рефлюксов (22±2,1 и 15±2,3 соответственно, p=0,038) и индексу DeMeester (13,3±2,0 и 26,9±6,2, p=0,0001), при этом общее количество рефлюксов за сутки у больных НЭРБ и ЭРБ не различалось (55±3,07 и 55±4,7, p=0,729).
5. При анализе эффективности диетотерапии у больных с НЭРБ стандартного рациона (ЩД), содержащего 25 г пищевых волокон в сутки, модифицированного рациона с повышенным содержанием пищевых волокон (35 г/сут) и персонализированных рационов, разработанных на основе анализа фактического питания и данных суточной рН-импедансометрии пищевода пациентов (ПВ 45 г/сут), оказалось, что на 10 день применения рационов дельта выраженности симптомов (по вопроснику GERD-Q) была наибольшей в группе, получающей персонализированный рацион по сравнению с модифицированным и стандартным рационами ( $\Delta$ =-5; -2,5; и -1 соответственно, p=0,0001 во всех случаях).
6. У больных НЭРБ использование персонализированной диетотерапии приводило к достоверному изменению следующих показателей: повышению давления покоя НПС (с 14±1,02 mmHg до 24±3,13 mmHg, p=0,02); снижению общего числа рефлюксов (с 64±6,03 до 42±4,63, p=0,003); снижению числа слабокислых рефлюксов (с 20±3,56 до 15±2,25, p=0,009), которые являются ведущими в патогенезе заболевания.

## **Практические рекомендации**

- Индивидуализация диетотерапии при ГЭРБ должна осуществляться на основе комплексной оценки пищевого статуса (показатели фактического питания, состава тела), позволяющей определить характер и провести эффективную коррекцию выявленных отклонений.
- Применение современных методов исследования функции пищевода (высокоразрешающая пищеводная манометрия, суточная рН-импедансометрия пищевода) позволяет более точно определить форму и тяжесть течения ГЭРБ и индивидуализировать лечение.
- С целью оптимизации питания больных ГЭРБ необходимо проводить индивидуализацию рациона с учетом содержания в нем пищевых волокон.

## **Список сокращений**

ВПС – верхний пищеводный сфинктер

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибиторы протонной помпы

КРНПС – кратковременные расслабления нижнего пищеводного сфинктера

НПС – нижний пищеводный сфинктер

НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь

ПВ – пищевые волокна

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭРБ – эрозивная рефлюксная болезнь

## **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

### **А. Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК**

1. Кукушкина М.Д., Морозов С.В., Исаков В.А. Роль комбинированной 24-часовой рН-импедансометрии пищевода в диагностике различных клинических форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология №7, 2012г, стр. 91-96. (0,7 печ. л.)
2. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Кукушкина М.Д. Роль дефицита пищевых волокон в развитии проявлений и течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии - 2013. - Т.23. - №1. - С.6-13. (0,9 печ. л.)
3. Морозов С.В., Коновалова М.Д., Исаков В.А. Пищевые паттерны у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью как инструмент поиска компонентов для создания функциональных пищевых продуктов. Вопросы диетологии, 2016г., том 6, №2, с. 5-13. (1 печ. л.)
4. Коновалова М.Д., Морозов С.В., Исаков В.А. Особенности питания больных различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Вопросы питания, 2016г. №5. с. 35-45. (1,1 печ. л.)

### **Б. Материалы конференций**

5. Кукушкина М.Д. Клинико-диагностическое значение нового метода инструментальной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Комбинированная 24-часовая рН-импедансометрия пищевода. Материалы XIII Всероссийского Конгресса диетологов и нутрициологов с международным участием "Персоналифицированная диетология: настоящее и будущее" (Москва, 5-7 декабря 2011г.), стр. 53. (0,05 печ. л.)
6. Кукушкина М.Д. Новый метод инструментальной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и его клинико-диагностическое значение. Комбинированная 24-часовая рН-импедансометрия пищевода. XIX Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". Сборник материалов конгресса тезисы докладов (Москва 23-27 апреля 2012г), стр 131. (0,05 печ. л.)

7. Kukushkina M., Morozov S., Isakov V. Esophageal combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring and its clinical value in the diagnosis of various types of gastroesophageal reflux disease. Neurogastroenterology and Motility. Abstracts of the Joint international Neurogastroenterology and Motility meeting (6-8 September 2012. Bologna, Italy), p 96. (0,05 печ. л.)
8. Кукушкина М.Д. ГЭРБ с внепищеводными проявлениями и ее диагностика с помощью комбинированной 24-часовой топографической рН-импедансометрии пищевода. Сборник тезисов «XXXIX сессия «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам». 2013г. С. 34. (0,05 печ. л.)
9. Konovalova M.D., Morozov S.V., Isakov V.A. Nutritional pattern of Russian Gastroesophageal reflux disease patients. United European Gastroenterology journal Abstract Issue, October 2015 : Volume 3 : Supplement 1, A291. (0,05 печ. л.)
10. Morozov S.V., Konovalova M.D., Isakov V.A. Reflux type and number are related to nutritional patterns in GERD patients. United European Gastroenterology journal Abstract Issue, October 2015 : Volume 3 : Supplement 1, A292. (0,05 печ. л.)
11. Коновалова М.Д., Морозов С.В., Исаков В.А. Особенности питания пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в России. Вопросы питания Материалы региональной научно-практической конференции «Лечебное питание: актуальные вопросы» (30-31 октября 2015г., г. Казань). Стр. 45. (0,05 печ. л.)
12. Морозов С.В., Коновалова М.Д., Исаков В.А. Взаимосвязь показателей фактического питания с количеством и типом гастроэзофагеальных рефлюксов. Вопросы питания Материалы региональной научно-практической конференции «Лечебное питание: актуальные вопросы» (30-31 октября 2015г., г. Казань). Стр. 55-56. (0,06 печ. л.)

#### **В. Методические рекомендации.**

13. Морозов С.В., Пилипенко В.И., Кукушкина М.Д., Шаховская А.К., Исаков В.А. Методические рекомендации по диетотерапии пациентов, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.. – М: ФГБНУ «НИИ питания», 2014г. – 15с. (1,7 печ. л.)