

ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА Й ОЖИРІННЯ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольок

Епізодичний рефлюкс, закид шлункового вмісту в стравохід, є фізіологічним явищем. Гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) визначають як стан, коли закид супроводжується симптомами та/або ускладненнями на слизовій оболонці стравоходу. Регургітація та печія – основні клінічні ознаки ГЕРХ. Інші симптоми класифікують як стравохідні (дисфагія, біль у грудях) і позастравохідні, або атипові (кашель, задишка). За результатами ендоскопії та біопсії ГЕРХ охоплює декілька підгруп: неерозивна рефлюксна хвороба (НЕРХ), ерозивний езофагіт і стравохід Барретта.

На сьогодні ГЕРХ – один із найпоширеніших діагнозів у щоденній клінічній практиці. За оцінками, на неї страждає 1,03 млрд людей у світі. Останні дані вказують на збільшення поширеності хвороби навіть у регіонах, де раніше вона була рідкісною, наприклад у Азійсько-Тихоокеанському регіоні. Збільшення поширеності ГЕРХ спричиняють надмірна маса тіла й ожиріння. Багато досліджень реєструють часте виявлення симптомів рефлюксу в цій когорті, що вказує на зв'язок між ожирінням і ГЕРХ. Установлено, що ожиріння підвищує ризики як симптомів рефлюксу, так і пошкодження слизової оболонки. Певну роль у виникненні ГЕРХ відіграє метаболічний синдром, незалежно підвищуючи ймовірність трансформації НЕРХ в ерозивний езофагіт. Зважаючи на значну поширеність обох станів, нижче обговорюватимуться патофізіологія та доступні методи лікування ГЕРХ в осіб з ожирінням.

ГЕРХ ПРИ ОЖИРІННІ

У світі ожиріння досягло масштабів епідемії. Цей стан діагностується, коли індекс маси тіла (ІМТ) становить ≥ 30 кг/м². Ожиріння класифікують на три класи за ступенем тяжкості: клас I (ІМТ – 30,0–34,9 кг/м²); клас II (ІМТ – 35,0–39,9 кг/м²); клас III (ІМТ $\geq 40,0$ кг/м²). За даними епідеміологічних досліджень, ожиріння є основним чинником ризику ГЕРХ, що пояснює збільшення її поширеності у світі. Між надмірною масою тіла та ГЕРХ встановлено причинно-наслідкові зв'язки. Споживання їжі не впливає на ефект ІМТ на ГЕРХ. Люди з ожирінням частіше повідомляють про епізоди печії порівняно з особами з нормальною

масою тіла (відношення шансів (ВШ) 2,91). Існує значущий зв'язок між ожирінням і відчуттям сильної печії (ВШ 1,19), а також зв'язок «доза – реакція» між частотою печії або регургітації та високим ІМТ. Особи з ерозивним езофагітом частіше мають надмір маси тіла чи ожиріння порівняно з особами без ерозій слизової оболонки.

■ Патофізіологія ГЕРХ при ожирінні

Оскільки ожиріння значною мірою спричиняє збільшення поширеності ГЕРХ, учені намагалися з'ясувати можливі механізми ГЕРХ при ожирінні. Типовими механізмами ГЕРХ у цій когорті є надмірний вплив кислоти та жовчних солей на слизову оболонку, гіперчутливість до рефлюксату, подовження періоду впливу шлункового вмісту на слизову оболонку та супутні порушення цілісності слизової оболонки. Важливим антирефлюксним бар'єром є структурно-функціональна цілісність езофагогастрального з'єднання. Особам із ГЕРХ притаманна недостатність езофагогастрального з'єднання, зумовлена зниженням тиску або тимчасовим розслабленням нижнього стравохідного сфінктера, а також анатомічними порушеннями, як-от грижа стравохідного отвору діафрагми. До механізмів загострення ГЕРХ відносять сповільнене спорожнення шлунка та подовження часу очищення (кліренсу) стравоходу. Серед пацієнтів з ожирінням частіше виявляють чинники, які збільшують час впливу кислоти на стравохід, аніж в осіб із нормальною масою тіла. Раніше вважалося, що виникнення ГЕРХ у цій когорті переважно є структурним: абдомінальний жир підвищує внутрішньочеревний тиск і збільшує ймовірність виникнення рефлюксу.

Проте останні дані вказують, що ожиріння змінює фізіологічну функцію нижнього стравохідного сфінктера (зниження тиску, збільшення частоти тимчасової релаксації) та/або гастроезофагеальну моторику (затримка часу очищення стравоходу, порушення спорожнення шлунка).

Виникнення грижі стравохідного отвору діафрагми є основним чинником, що порушує цілісність езофагогастрального переходу в пацієнтів із надмірною масою тіла. Поширеність грижі стравохідного отвору діафрагми серед осіб з ожирінням значно вища, ніж в осіб із нормальними показниками ІМТ. Фізіологічне пояснення взаємодії між ожирінням, ризиком грижі стравохідного отвору діафрагми та подальшим виникненням ГЕРХ ретельно вивчено в дослідженні з використанням манометрії. Виявлено зміни морфології тиску всередині та поперек езофагогастрального переходу в осіб з ожирінням, що посилює рух кислоти й жовчних солей до стравоходу. Ожиріння спричиняє більший осьовий розрив між нижнім стравохідним сфінктером і діафрагмою, що зрештою призводить до формування грижі. Проксимальне зміщення нижнього стравохідного сфінктера створює нижчий базальний тиск, зменшує приріст тиску під час напруження, а також збільшує частоту тимчасової релаксації нижнього стравохідного сфінктера під час розтягнення шлунка газом. Періодична релаксація нижнього стравохідного сфінктера – найважливіший механізм рефлюксу. В осіб із надмірною масою тіла значно частіше виникає тимчасове розслаблення нижнього стравохідного сфінктера після прийому їжі порівняно з особами з нормальним ІМТ. Також виявлено взаємозв'язки доза – ефект між ІМТ

і/або окружністю талії та тимчасовим розслабленням нижнього стравохідного сфінктера.

Певну роль у патогенезі ГЕРХ відіграє центральне ожиріння через підвищення внутрішньошлункового тиску, що згодом збільшує вплив шлункового вмісту на стравохід і порушує кліренс кислоти у стравоході. Крім того, вісцеральний жир є метаболічно активним органом, що виробляє інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлини- α , котрі впливають на нижній стравохідний сфінктер. Наслідком вісцерального ожиріння є резистентність до інсуліну, в умовах якої змінюється секреція адипокінів лептину й адипонектину. Адипокін має протизапальні й імунomodulatory властивості та стимулює апоптоз. В осіб з ожирінням секреція адипонектину знижена, що асоціюється з підвищеним ризиком розвитку стравоходу Барретта. Натомість лептин має мітогенну дію та може індукувати проліферацію, спричиняючи рак стравоходу. В осіб із гіперлептинемією ризик стравоходу Барретта істотно вищий (ВШ 4,6). Усі запропоновані механізми, які зумовлюють виникнення ГЕРХ при ожирінні, узагальнено на рисунку.

Традиційну теорію рефлюксу шлункового вмісту, що спричиняє пряме пошкодження слизової оболонки стравоходу, заперечують результати останніх досліджень у гризунів і людей, які продемонстрували, що кислота шлункового вмісту не призводить до прямого пошкодження стравоходу. Натомість відбувається стимуляція секреції цитокінів у слизовій оболонці, які зумовлюють проліферативні зміни в епітеліальних клітинах із залученням Т-лімфоцитів та інших прозапальних клітин, що зрештою спричиняє пошкодження



Рис. Патофізіологія ГЕРХ при ожирінні

слизової оболонки. Індукований гіпоксією фактор-2α (HIF-2α) – це фактор транскрипції, задіяний в індукції певної запальної відповіді. Ймовірно, це ключовий посередник, який ініціює опосередковане цитокинами пошкодження слизової. Вплив шлункового соку на епітеліальні клітини стравоходу призводить до утворення активних форм кисню, ключового субстрату стабілізації HIF-2α в умовах ГЕРХ. Стабілізований HIF-2α накопичується в ядрах клітин і стимулює секрецію запальних цитокинів, які спричиняють ГЕРХ. Така нова парадигма патогенезу ГЕРХ ще не вивчена з погляду поєднання з ожирінням. Нерозкритий зв'язок між опосередкованим цитокинами пошкодженням слизової оболонки й ожирінням у патогенезі ГЕРХ є предметом майбутніх досліджень.

МЕНЕДЖМЕНТ

Лікування ГЕРХ потребує комплексного підходу з урахуванням тяжкості симптомів, результатів ендоскопії та можливих фізіологічних відхилень. Методи лікування включають зміну способу життя, фармакотерапію та хірургічне втручання. Посилення уваги до проблем рефлюксу серед пацієнтів з ожирінням спонукало до численних досліджень щодо найефективніших варіантів терапії. Далі обговорюватимуться нещодавні докази, які підтверджують позитивний вплив окремих варіантів лікування в пацієнтів із ГЕРХ та ожирінням.

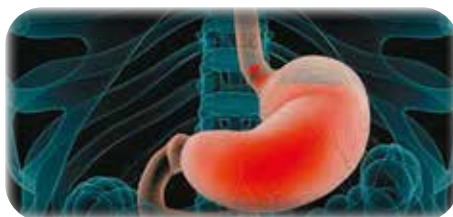
■ Зниження маси тіла

Першим кроком лікування ГЕРХ є зміна способу життя. Проте єдиним заходом, який виявився корисним для пацієнтів з ожирінням, була втрата маси тіла. Отже, для покращення симптомів рефлюксу пацієнтам із ГЕРХ і надмірною масою тіла чи ожирінням рекомендовано зниження маси тіла. Проспективне дослідження виявило, що в цій когорті пацієнтів схуднення зменшувало загальну поширеність ГЕРХ і суттєво покращувало загальну оцінку симптомів порівняно з початковим рівнем. Утім, значущого зниження загальних показників ГЕРХ досягнуто лише серед осіб із втратою маси тіла $\geq 5\%$ від початкового рівня. За результатами іншого дослідження, серед пацієнтів із ГЕРХ, які досягли зниження маси тіла, спостерігалось не тільки швидше покращення симптомів, а й можливість зменшення дози інгібіторів протонної помпи (ІПП) порівняно з групою пацієнтів, які не досягли зниження маси тіла. Для прискорення ефективності ІПП і полегшення симптомів ГЕРХ дослідники

рекомендують усім пацієнтам втрату маси тіла принаймні на 10% від початкового рівня (De Bortoli N. et al., 2014). Між зниженням маси тіла й покращенням симптомів ГЕРХ встановлено дозозалежний зв'язок (Ness-Jensen E. et al., 2013). В іншому дослідженні показано, що зниження маси тіла асоціюється із суттєвим покращенням симптомів ГЕРХ, але зв'язку з покращенням ерозивного езофагіту не виявлено (Park S.K. et al., 2016).

■ Фармакотерапія

Основним класом засобів для медикаментозного лікування ГЕРХ є ІПП. Спочатку їх призначають безперервно як терапію активної фази для покращення симптомів і загоєння ерозій слизової оболонки; надалі рекомендована підтримувальна фаза терапії за потреби. Проте дані щодо впливу ожиріння на відповідь на терапію ІПП у пацієнтів із ГЕРХ усе ще обмежені й суперечливі. В одному з досліджень встановлено, що ефективність терапії ІПП щодо зменшення частоти й тяжкості симптомів печії була подібною в усіх групах ІМТ, як у пацієнтів



із НЕРХ, так і в пацієнтів з ерозивним езофагітом (Peura D.A. et al., 2013). Натомість у дослідженні, де терапевтична мета початкової фази терапії ІПП ґрунтувалася на стійкій симптоматичній відповіді (ССВ), тобто відсутності симптомів рефлюксу впродовж остан-

ніх 7 днів, виявлено нижчі показники ССВ у групах із надмірною масою тіла й ожирінням порівняно з групою контролю. Під час підтримувальної терапії середня кількість використаних таблеток ІПП була значно вищою в групах із надмірною масою тіла й ожирінням, аніж у групі контролю (Sheu B.S. et al., 2007). Інше дослідження мало на меті визначити, чи може подвійна доза ІПП підвищити рівень ССВ у пацієнтів із надмірною масою тіла / ожирінням і чи впливають різні генотипи CYP2C19 на показники ССВ. Встановлено вищі показники ССВ у групі подвійної дози ІПП порівняно з групою стандартного дозування. Крім того, лікування подвійними дозами ІПП покращувало кумулятивні показники ССВ у групі інтенсивних метаболізаторів (Chen W.Y. et al., 2010).

Дотепер немає доступних даних, які описують вплив препаратів, рекомендованих для лікування ожиріння, на досягнення втрати маси тіла в пацієнтів із ГЕРХ. Окрім того, широке застосування ліків від ожиріння поки що обмежене через менше страхове покриття та високу вартість.

■ Хірургія

Настанови 2022 року з менеджменту ГЕРХ Американського коледжу гастроентерології (ACG)

розглядають антирефлюксну хірургію як альтернативу тривалому лікуванню пацієнтів із тяжким рефлюкс-езофагітом, великими грижами стравохідного отвору діафрагми та/або стійкими тривожними симптомами ГЕРХ. Лапароскопічну антирефлюксну хірургію (фундоплікація за Нісеном, фундоплікація за Тупе) розглядають як альтернативу довічному застосуванню ІПП. Однак ефективність і безпека цієї процедури в пацієнтів з ожирінням залишаються суперечливими. Тому останнім часом бariatричну хірургію (шунтування шлунка Roux-en-Y) дедалі частіше розглядають як процедуру вибору при ГЕРХ у пацієнтів із патологічним ожирінням, що забезпечує значуще зниження маси тіла та зменшення абдомінально-грудного градієнта тиску. Багато досліджень продемонстрували стаке покращення як симптомів рефлюксу, так і ускладнень ГЕРХ із боку слизової оболонки після бariatричної процедури в пацієнтів з ожирінням. Слід наголосити, що після бariatричної хірургії всі пацієнти потребують довічного мультидисциплінарного спостереження.

Одним із підходів до бariatричної процедури є лапароскопічна рукавна гастректомія (LSG), що заслуговує на увагу завдяки меншій технічній складності порівняно з лапароскопічним шунтуванням шлунка Roux-en-Y (LRYGB), нижчій частоті післяопераційних ускладнень на тлі значущої втрати маси тіла. Проте вплив LSG на ГЕРХ усе ще суперечливий щодо контролю рефлюксу та ймовірності виникнення ГЕРХ після процедури. Декілька досліджень вважають LSG рефлюксогенною процедурою (Oor J.E. et al., 2016; Mion F. et al., 2016; Daher H.B., Shahara A.I., 2019). Інше дослідження показало, що основними технічними проблемами, які визначають виникнення післяопераційної ГЕРХ, є відносне звуження рукава та грижа стравохідного отвору діафрагми (Rebecchi F. et al., 2017). Зрештою,

початкова тяжкість симптомів рефлюксу та пошкодження слизової оболонки є ключовими чинниками, що визначають доцільність хірургічного втручання. На думку фахівців Американського товариства метаболічної та бariatричної хірургії (ASMB), Товариства американських шлунково-кишкових і ендоскопічних хірургів (SAGES) й Американського товариства шлунково-кишкової ендоскопії (ASGE), відносним протипоказанням до операції є ерозивний езофагіт. Доступні варіанти лікування ГЕРХ після LSG включають фармакотерапію ІПП або LRYGB. Усі запропоновані варіанти терапії потрібно відкрито обговорювати з пацієнтами.

ВИСНОВКИ

Ожиріння є основним чинником ризику ГЕРХ і причиною збільшення поширеності ГЕРХ у світі. Основні механізми ГЕРХ частіше виявляються в осіб з ожирінням. Відповідно, поширеність симптомів рефлюксу й ускладнень ГЕРХ із боку слизової оболонки також вищі в цій когорті.

Результати сучасних досліджень підкреслюють переваги втрати маси тіла в пацієнтів із ГЕРХ та ожирінням не лише щодо зменшення симптомів, але й посилення відповіді на фармакотерапію ГЕРХ. Роль специфічних засобів для фармакотерапії ожиріння недостатньо вивчена в пацієнтів із ГЕРХ.

За відсутності ефекту від консервативної медикаментозної терапії для досягнення зниження маси тіла й полегшення симптомів ГЕРХ можна розглянути можливість проведення хірургічного втручання. Ключовими чинниками визначення користі від хірургічного втручання є тяжкість симптомів рефлюксу та наявність пошкоджень слизової оболонки. Слід відкрито обговорювати з пацієнтами доступні варіанти лікування та можливі післяопераційні ускладнення.

Література

Dewa Nyoman Wibawa I., Wayan Wina Dharmesti N. (2023). *Gastroesophageal reflux disease and obesity. Gastroesophageal reflux disease – a growing concern. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.106528.*