

УДК 616.329/.33 – 008.17 – 036 – 08: [616.12 – 008.351.1+616.379 – 008.64]  
– 056.257

ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА У ОСІБ З  
МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ: ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА СУЧАСНІ  
ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Журавльова Л.В., Філоненко М.В.

*Харківський національний медичний університет*

Метаболічний синдром (МС) в сучасних умовах набуває все більшої актуальності як серйозна проблема медичної практики, багато аспектів якої є далекими від вирішення. В цілому світі цей стан привертає увагу широкого кола фахівців - сімейних лікарів, терапевтів, а також спеціалістів вузького профілю - ендокринологів, кардіологів, гастроентерологів.

Провідною клінічною ознакою МС є ожиріння, поширеність якого в світі набула характеру неінфекційної епідемії. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 1,7 млрд жителів планети є надлишкова маса тіла - індекс маси тіла (ІМТ)  $> 25 \text{ кг/м}^2$ , а 500 млн страждають на ожиріння ІМТ  $> 30 \text{ кг/м}^2$  [21]. За останні 10 років число людей з ожирінням в світі збільшилося майже на 75%.

Ожиріння є важливим фактором ризику виникнення серйозних медичних проблем, таких як цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), м'язово-скелетні розлади, розлади сну (синдром апное уві сні), окремі форми онкологічних захворювань. Ожиріння чітко асоціюється з підвищенням ризику загальної смертності (внаслідок всіх причин) [21].

В Україні поширеність МС за різними даними досягає 25 — 35 % і вище серед дорослого населення [11], у світі – 25% за даними Міжнародної діабетичної асоціації (IDF) і має тенденцію до зростання з віком [14].

Консенсус IDF, прийнятий у квітні 2005 р. із доповненнями 2009 р., наводить нові критерії для діагностики МС [14]: абдомінальне ожиріння (обвід талії: чоловіки > 94 см, жінки > 80 см); тригліцериди > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл), холестерин ліпопротеїнів високої щільності: чоловіки < 1,0 ммоль/л, жінки < 1,2 ммоль/л; артеріальний тиск (АТ) > 130/85 мм рт. ст.; глікемія > 5,6 ммоль/л або порушення толерантності до глюкози.

У науковій літературі МС частіше розглядають як фактор ризику захворювань серцево-судинної системи, про стан органів травлення за наявності МС клініцистам відомо мало [41].

Результати наукових досліджень свідчать про те, що тригерну роль в патогенезі гормонально-метаболічних порушень відіграють органи травлення, що призводить до розвитку ожиріння, інсулінорезистентності, атерогенної дисліпідемії, при цьому вони самі стають органами-мішенями і кінцевими етапами проявів дисліпідемії [3,4,7].

Надлишкова маса тіла і ожиріння як прояви МС є факторами ризику розвитку захворювань органів травлення, що представлені «метаболічної тріадою» [6], а саме:

- захворювання стравоходу, що включають в основному ендоскопічно негативну гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з частими позастравохідними проявами, недостатність кардії, грижі стравохідного отвору діафрагми;
- захворювання печінки і біліарного тракту (неалкогольна жирова хвороба печінки, холестероз жовчного міхура, жовчнокам'яна хвороба);
- захворювання товстої кишки (дивертикулез, гіпомоторна дискінезія, поліпоз).

За даними вітчизняних і зарубіжних вчених основні патогенетичні складові розвитку МС тісно пов'язані з дисфункцією гормонів харчової поведінки,

функціональним станом печінки як основного органу метаболізму, підшлункової залози, мікробної екологією кишечника [5].

Однією з найбільш досліджуваних патологій асоціації МС і окремих його компонентів з органами травлення є гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Так само, як і ожиріння, вона характеризується високою поширеністю і чіткою тенденцією до збільшення захворюваності в усіх країнах світу. Крім того, ГЕРХ відома труднощами діагностики, складністю лікування, високим рівнем рецидивування, суттєвим негативним впливом на якість життя пацієнтів [1, 22]. Можливий патогенетичний зв'язок між МС і ГЕРХ викликає великий інтерес у дослідників щодо пояснення механізмів, які обумовлюють цю асоціацію.

Ризик розвитку ГЕРХ зростає паралельно із збільшенням маси тіла. Встановлено, що збільшення ІМТ на  $3,5 \text{ кг/м}^2$  статистично значуще збільшує ризик частих симптомів рефлюксу [17]. Зростання поширеності ГЕРХ відбувається на тлі збільшення в популяції ожиріння. Європейське проспективне дослідження раку і харчування (ЕРІС) повідомило, що поширеність ожиріння склала 17% в 2005 р. і збільшилася з 13% в порівнянні з 1998 р., а поширеність ГЕРХ зазнала збільшення на 15% в 2005-2009 р.р. [38].

Висока розповсюдженість ГЕРХ серед осіб з ожирінням не може бути пояснена тільки механічними причинами [2]. Відомо, що ожиріння сприяє підвищенню внутрішньошлункового тиску з більш високим ризиком формування грижі стравохідного отвору діафрагми [8], а також збільшення частоти і тривалості спонтанних релаксації нижнього стравохідного сфінктера (НСС) як основного патогенетичного фактору ГЕРХ, навіть за відсутності діафрагмальних гриж [2, 9]. У патогенезі розвитку ГЕРХ у осіб з ожирінням також була відзначена важливість порушення моторики стравоходу, що за результатами манометрії було названо змінами за типом «стравоходу Лускунчика» [30, 37]. За даними зарубіжних досліджень, зниження тиску НСС також є сприятливим фактором

щодо розвитку GERX за наявності надмірної маси тіла. Автори спостерігали сильний зворотній зв'язок між ІМТ і даним показником [28]. В якості можливих механізмів пропонується розглядати вплив обсягу шлунку, який у огрядних осіб є більшим в порівнянні з таким у осіб з нормальною масою тіла, й уповільнення його спорожнення під впливом нейрональних і гуморальних механізмів [10, 16]. Певну роль відіграє також зниження стравохідного кліренсу [33], що призводить до збільшення експозиції з кислотою.

Ще один механізм, за допомогою якого ожиріння може привести до GERX, пов'язаний з вісцеральним компонентом абдомінального ожиріння. Вісцеральний жир є метаболічно активним [13]. При ожирінні спостерігається зниження вмісту сироваткових цитокінів, таких як адипонектин і обестатин; підвищення вмісту лептину, високий рівень прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкін- $1\beta$  та інтерлейкін-6.

Встановлено, що біологічно активні речовини (адипокіни), які продукуються вісцеральною жировою тканиною, впливають на харчову поведінку [32]. Так, лептин діє на центри голоду і насичення в гіпоталамусі, бере участь в мозковій регуляції енергетичного гомеостазу та контролює масу тіла шляхом зниження синтезу і вивільнення нейропептиду Y [19, 31], прямим чином впливає на смакові рецептори. Участь лептину в формуванні ерозивних форм GERX та стравоходу Барретта (СБ) може бути пов'язана з його прозапальною активністю, підвищенням проліферативного потенціалу епітелію стравоходу за рахунок індукції епідермального фактору росту, а також антиапоптичною дією [26, 34]. У свою чергу ожиріння має зворотний зв'язок з рівнем адипонектину, який захищає слизову оболонку стравоходу.

У дослідженні В. Cogley (2008) було показано, що серед хворих на GERX найбільш значне підвищення рівня прозапальних цитокінів спостерігалось у осіб з ерозивним езофагітом і СБ, який належить до передракових змін слизової

оболонки стравоходу [20]. Нещодавні дослідження свідчать про те, що ризик розвитку СБ і аденокарциноми стравоходу більшою мірою корелює з центральним (абдомінальним) ожирінням, ніж із загальною надмірною масою тіла. Співвідношення обвід талії / обвід стегон сильніше корелює з ризиком СБ, ніж ІМТ. Це може частково пояснити більш високу частоту СБ і аденокарциноми стравоходу у чоловіків, оскільки саме для них характерним є переважно абдомінальне ожиріння [24, 32]. Зростання ризику розвитку СБ та аденокарциноми стравоходу за наявності абдомінального ожиріння не залежить від виразності симптомів ГЕРХ. Тобто, ожиріння створює комплекс передумов, що приводить до підвищення ризику розвитку СБ внаслідок дії інших чинників, незалежних від ГЕРХ, таких як порушення метаболічної активності й запалення [24,25].

Видаються цікавими дослідження механізмів патогенезу розвитку різних форм ГЕРХ на клітинному і молекулярному рівнях. Так, серед захисних факторів епітелію стравоходу виділяють слизовий шар, сам багат шаровий плоский епітелій, роботу кислотних транспортерів та низку інших факторів, таких як адекватний кровоток і здатність до регенерації. Порушення кожного з цих захисних бар'єрів тягне за собою посилення симптомів ГЕРХ і тяжкості пошкодження слизової оболонки. Підтримання захисного бар'єру слизової оболонки стравоходу забезпечується продукцією слизу, що містить бікарбонати, простагландини, муцини, епідермальний і трансформуючий фактори росту,. Доведено, що секреція продуктів залоз слизової оболонки знижується за наявності ерозивних пошкоджень стравоходу, а відновлення їх продукції і утворення муцинів в поєднанні зі зміною їх якісного складу здатне запобігти пошкодженню, а також злоякісної трансформації.

Характер пошкодження епітелію стравоходу при ГЕРХ також залежить від цілісності самого епітелію, що в свою чергу досягається щільністю міжклітинних

контактів і десмосом, які, маючи позаклітинний домен на поверхні епітеліальної клітини, відповідають за швидкість перенесення іонів через вищезгадані контакти. За наявності ГЕРХ в умовах зниження щільності міжклітинних контактів і гіперпродукції соляної кислоти відбувається надлишкове дифундування іонів водню в глибокі шари епітелію, тим самим обумовлюючи глибокі виразкові ушкодження стравоходу [27].

Таким чином, клінічні прояви і патогенетичні механізми патології органів травлення при МС є надзвичайно різноманітними, характерним є розвиток перехресних синдромів, обумовлених поліорганною патологією [4].

Сучасні діагностичні та терапевтичні підходи до curaції пацієнтів з ГЕРХ визначені консенсусом з діагностики та веденню хворих з ГЕРХ, розробленою Американським коледжем гастроентерології з урахуванням даних доказової медицини [39]. Опорними точками терапії ГЕРХ є своєчасна діагностика захворювання з урахуванням ступеня езофагіту і позастравохідних проявів, а також коморбідних факторів. Важливим є підбір немедикаментозного і медикаментозного лікування з урахуванням індивідуальних особливостей та ефективності, а саме - швидкого і повного купірування симптомів, редукції структурних змін слизової оболонки стравоходу і профілактики ускладнень, а також безпеки: низького ризику побічних ефектів і лікарських взаємодій. Важливе значення серед немедикаментозного лікування мають зниження маси тіла, модифікація способу життя, корекція харчування.

З терапевтичних можливостей в даний час ми маємо у своєму розпорядженні препарати, що нормалізують моторику стравоходу і шлунку (прокінетики), що знижують секрецію або нейтралізують соляну кислоту і пепсин - інгібітори протонної помпи (ІПП), H<sub>2</sub>-гістаміноблокатори, антациди і алгірати. Патогенетично обґрунтованим є призначення прокінетиків, але їх застосування обмежується курсовим прийомом і наявністю побічних ефектів. Застосування H<sub>2</sub>-

гістаміноблокаторів на сучасному етапі також є обмеженим з огляду на їх низьку ефективність і велику кількість побічних ефектів. «Золотим стандартом» лікування хворих з ГЕРХ визнані ІПП. ІПП, зменшуючи швидкість і обсяг секреції соляної кислоти, знижуючи секрецію пепсину, сприяють відновленню складу слизу і ущільненню міжклітинних контактів. Зменшення обсягу і зміна складу рефлюктату сприяє відновленню слизової оболонки стравоходу і контролю за симптомами захворювання [40].

Результати метааналізу робіт, присвячених порівняльній оцінці ефективності використання блокаторів шлункової секреції, показали, що частота загоєння ерозій слизової оболонки стравоходу протягом 12 тижнів лікування становить при застосуванні ІПП більше 80%, а при використанні блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну - менше 50% [38]. Тривалість лікування залежить від варіанту ГЕРХ.

Ефективність ІПП перевищує як ефективність плацебо, так і H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів, прокінетиків також в профілактиці ускладнень і рецидивів захворювання. Прийом ІПП є асоційованим зі зниженням частоти формування дис- / неоплазії, асоційованої з СБ, а також зі зниженням частоти формування аденокарциноми, асоційованої з СБ [38].

Не дивлячись на спільні механізми і закономірності дії, що притаманні всім ІПП, існують розбіжності в фармакодинаміці та ефективності препаратів, що набувають особливого значення, коли мова йде про тривалу кислотознижувачу терапію у пацієнтів з ГЕРХ на тлі метаболічного синдрому. Значною мірою це обумовлено тим, що у переважної більшості хворих з ожирінням розвивається НАЖХП. Поширеність НАЖХП серед хворих з надмірною масою тіла становить 76%, а за наявності вираженого ожиріння та ІМТ більше 35 кг / м<sup>2</sup> - 91% [21].

Безперечним здобутком кількох нещодавніх досліджень є встановлення зв'язку між наявністю НАЖХП та зміною функціонування печінкової системи

цитохрому P450. Значну роль у цьому відіграє субодинаця CYP3A, що є медіатором метаболізму більш ніж 50% препаратів, які зазнають окисної біотрансформації в печінці, в тому числі ІПП [18, 23]. Результати кількох фармакокінетичних досліджень, метою яких було встановити активність ензиму CYP3A у хворих з ожирінням, незважаючи на деякі відмінності, свідчать про тенденцію до зниження активності CYP3A. Дані інших досліджень вказують на те, що у пацієнтів з стеатозом печінки відбувається зниження активності печінкового CYP3A, крім того, існує прямий зв'язок між тяжкістю стеатозу та зниженням активності CYP3A [29]. Цей взаємозв'язок не мав ознак залежності від прийому фармацевтичних препаратів, статі хворих та їх генотипу.

З огляду на те, що НАЖХП є найбільш поширеним ураженням печінки серед дорослих в сучасному світі, а печінкова система цитохрому P450 відіграє ключову роль в метаболізмі значної частини медичних препаратів, гормонів та вітамінів, вивчення даної проблеми є актуальним і важливим.

Оскільки МС за своєю суттю є поліморбідним станом з поліорганичним ураженням, особливого значення набувають питання лікарських взаємодій у разі сумісного застосування ІПП з іншими препаратами. Надзвичайно важливим є врахування фармакологічних ефектів та взаємодій різних засобів у випадках, коли є потреба в тривалому застосуванні ІПП. Ожиріння і НАЖХП мають чіткий зв'язок з розвитком дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності та цукрового діабету 2-го типу. Наявність цих захворювань часто вимагає лікування з використанням препаратів, які також метаболізуються за допомогою цитохрому P450 CYP3A, таких як пероральні цукрознижуючі препарати, антигіпертензивні засоби, статини [21]. За даними різних дослідників, пацієнти з МС в середньому приймають 3-8 медичних препаратів на день, серед яких є як призначені лікарем, так і ті, що застосовуються самовільно [12, 21]. Таке навантаження на ферментні системи організму значно підвищує ризик



виникнення небажаних лікарських взаємодій та зниження ефективності фармакологічних засобів.

Варто зазначити, що зниження активності печінкового CYP3A у хворих на GERX з супутнім ожирінням та НАЖХП, призводить до порушення кислотознижувачого ефекту ІПП, що метаболізуються за участю системи цитохрому P450 [23]. Проблема посилюється тим, що значна частина хворих вимушені тривалий час приймати препарати, що також метаболізуються в цитохромній системі печінки у зв'язку з наявністю супутньої патології. Тому для досягнення оптимального кислотознижувачого ефекту у хворих з GERX на тлі ожиріння доцільно використовувати ІПП, що має більш низьку афінність до печінкової системи цитохрому P450, що не впливає на її активність і не викликає клінічно значущих лікарських взаємодій з іншими препаратами. Саме до таких препаратів належить пантопразол (Золонт, «Кусум-фарма»), який має доведено високу ефективність, призводить до зменшення частоти ускладнень і поліпшення якості життя хворих з GERX [36]. Пантопразол є найбільш рН-селективним серед ІПП і тому вважається найкращим за переносимістю [35]. Незначні побічні ефекти спостерігаються тільки у 1,1% хворих, які приймають пантопразол. Відомо, що навіть легка і середньотяжка дисфункція печінки не впливає на фармакокінетику пантопразолу, що забезпечує стабільність його фармакологічного ефекту, а його фармакокінетика суттєво не відрізняється у молодих і літніх людей [22]. Крім того, оскільки пантопразол, на відміну від інших ІПП, зв'язується одразу з двома цистеїнами протонної помпи (813 і 822), він забезпечує найбільш тривалий кислотознижувачий ефект [36]. Пантопразол не вступає в конкурентні взаємодії з кларитроміцином - основним антибіотиком у складі антигелікобактерної терапії, який також метаболізується в цитохромній системі P450 CYP3A. Тому в тих випадках, коли за наявності СБ планують тривалу безперервну терапію ІПП і рекомендують ерадикацію інфекції *H. pylori*,

найкращим базисним препаратом також є пантопразол. Антигелікобактерна терапія з застосуванням пантопразолу знижує ймовірність виникнення побічних ефектів і підвищує ефективність лікування [12].

В останні роки гостро постало питання про лікарську взаємодію ІІІ і клопідогрелю, яке супроводжується зменшенням лікувальної та профілактичної дії антиагреганта, підвищенням реактивності тромбоцитів і схильності до артеріальних тромбозів у хворих груп ризику. ІІІ часто призначають таким хворим для запобігання медикаментозної гастропатії і кровотечі. Проліки клопідогрель перетворюється в активний метаболіт за участю CYP2C19 печінки. Оскільки більшість ІІІ пригнічує активність цієї субодиниці P450, це може зменшувати лікувальний та профілактичний ефект клопідогрелю. У 2011 р. вступили в дію нові рекомендації Європейського товариства кардіологів з лікування гострого коронарного синдрому, згідно з якими рекомендовано застосування нових антитромбоцитарних препаратів прасугреля та тікагрелора. Лікування клопідогрелем обґрунтовано тільки в тих випадках, коли призначення перших двох препаратів є неможливим. Хворим, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію, показано лікування інгібітором протонної помпи (переважно не омепразолом) за наявності шлунково-кишкової кровотечі або виразкової хвороби в анамнезі, а також за наявності декількох факторів ризику шлунково-кишкової кровотечі [15].

Таким чином, метаболічний синдром в сучасних умовах є значною проблемою медичної практики. Ожиріння, як провідна клінічна ознака МС, є самостійним фактором ризику і тісно пов'язане з розвитком ГЕРХ. Висока поширеність ГЕРХ серед осіб з ожирінням обумовлена механічними і гормональними чинниками, останні підвищують ризик розвитку не тільки ГЕРХ, але й її ускладнень – СБ та аденокарциноми. Лікування ГЕРХ у пацієнтів з МС має бути комплексним, з застосуванням медикаментозних та немедикаментозних

засобів. «Золотим стандартом» лікування хворих з ГЕРХ визнані ІПП. Наявність НАЖХП у хворих з МС може змінювати метаболізм лікарських засобів в печінковій системі цитохрому P450.

Пантопразол («Золопент») характеризується високою ефективністю в лікуванні кислотозалежних захворювань, що є співставною з ефективністю інших сучасних ІПП. Безсумнівною перевагою пантопразолу є низький потенціал взаємодії з іншими лікарськими речовинами внаслідок низької афінності до системи цитохрому P450, що є особливо важливим під час лікування пацієнтів з метаболічним синдромом, які можуть приймати кілька препаратів або отримувати ліки з вузьким «терапевтичним коридором». У хворих, які приймають клопідогрель, пантопразол зарекомендував себе як засіб, що істотно не впливає на дію антиагреганта. Висока селективність рН-опосередкованої активації пантопразолу передбачає меншу системну дію препарату. Препарат є безпечним для осіб похилого віку; не протипоказаний при тяжкій патології печінки і нирок, добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. Все вищезазначене дає змогу рекомендувати пантопразол («Золопент») для лікування ГЕРХ у пацієнтів з метаболічним синдромом.

#### Список літератури:

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизмов заболевания к уменьшению клинических симптомов // Сучасна гастроентерологія. – 2012. - №3. – С. 32-33.
2. Бондаренко Е.Ю. Клинико-эндоскопические и морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением: Автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 2010. - 23 с.

3. Бордин Д.С. Патогенетические основы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Диагностика и лечение // Вестник семейной медицины. – 2013. - №1. – С. 36–40.
4. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения. - М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. - М.: Мед. информ. агентство, 2011. – 220 с.
6. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2008. - №1. - С.26-35.
7. Красильникова Е.И., Быстрова А.А. Синдром инсулинорезистентности и печень // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. - 2011. - №2. - С.24-30.
8. Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Лаптева И.В. Гастроэзофагеальная болезнь у лиц с ожирением: особенности курации и лечения пациентов // Consilium Medicum. - 2016. - №2. - С.17-22.
9. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Лялюкова Е.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности течения у лиц с метаболическим синдромом // Вестник гастроэнтерологии. – 2015. - №3. – С. 16-19.
10. Палій І. Г., Заїка С. В., Примак О. С. Кислотозалежні захворювання у хворих на метаболічний синдром: невирішені проблеми і сучасні можливості лікування // Сучасна гастроентерологія. – 2014. - № 1 (75). - С. 83-92.
11. Соколова Л. К. Метаболический синдром: клиника, критерии диагностики, принципы терапии // Новости медицины и фармации (практикующему эндокринологу). - 2010. - № 1 (25). - С. 28 - 32.

12. Ткач С.М. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - № 1 (45). – С. 46-50.
13. Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation. - 2009. - N 120 (16). - P. 1640 - 1645.
14. A new worldwide definition of the metabolic syndrome. Consensus from the International Diabetes Federation could help stop the cardiovascular disease time bomb: (IDF Press Release, Berlin, 14 April 2005) [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.pitt.edu/~super1/Metabolic/IDF0.pdf>.
15. Angiolillo D.J., Gibson C.M., Cheng S. et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo–controlled, crossover comparison studies. Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2011. – N 89 (1). - P. 65–74.
16. Barak N., Ehrenpreis E.D., Harrison J.R., et al. Gastroesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutic considerations // Obesity Reviews. - 2002. - Vol. 3., №1. - P. 9-15.
17. Chang P, Friedenberг F. Obesity & GERD // Gastroenterology Clinics of North America. – 2014. - № 43 (1). – P. 161–173.
18. Chalasani N., Gorski J.C., Asghar M.S. et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. - 2003. – N 37. - P. 544—550.
19. Snop M., Landchild M.J., Vidal J., et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance

- and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments // *Oncogene*. - 2002. - Vol. 21. - P.6071-6081.
20. Corley D.A., Kubo A., Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. - 2008. - Vol. 17. - P. 352-358.
  21. De Alwis W., Day C. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears // *Journal of Hepatology*. - 2008. - 48. - P. 104-112.
  22. Dent J., Brun J., Fendrick A. et al. An evidence based appraisal of reflux disease management // *Genval Workshop Report*. - 1999. – Vol. 44, Suppl. 2. - P. 1—16.
  23. Donato M.T., Jimenez N., Serralta A. et al. Effects of steatosis on drug metabolizing capability of primary human hepatocytes // *Toxicology In Vitro*. - 2006. - Vol. 2. – P. 56-71.
  24. Edelstein Z., Farrow D., Bronner M. et al. Central Adiposity and Risk of Barrett’s Esophagus // *Gastroenterology*. - 2007. - N133. - P. 403-411.
  25. El-Serag H., Kvapil V., Hacken-Bitar J. Abdominal obesity and the risk of acid reflux in Barret's esophagus // *American Journal of Gastroenterology*. - 2005. - N100. - P. 2151-2156.
  26. Finucane M.M. Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with Barrett’s esophagus: a case – control study // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2014. – Vol. 12 (2). – P. 229–38.
  27. Günthera C., Neumanna H., Vieth M. Esophageal Epithelial Resistance // *Digestive Disorders*. – 2014. - N 32. – P. 6–10.
  28. Ierardi E., Rosania R., Zotti M. Metabolic syndrome and gastro-esophageal reflux: a link towards a growing interest in developed countries // *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. – 2010. - N 15.- Vol. 1 (3). – P. 91–96.
  29. Jacobson B., Somers S., Fucs C. Bodymass index and symptoms of GERD in women // *New England Journal of Medicine*. - 2006. – N 354. - P. 2340 - 3248.

30. Jaffin B., Knoepflmacher P., Greenstein R. High prevalence of asymptomatic esophageal motility disorders among morbidly obese patients // *Obesity Surgery*. – 1999. – Vol. 9 (4). P. 390–395.
31. MacInnes R., English D., Hopper J. et al. Body size and composition and the risk of gastric and oesophageal adenocarcinoma // *International Journal of Cancer*. - 2006. - N118. - P. 2628—2631.
32. Orlando R.C. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease // *American Journal of Medical Science*. - 2003. - Vol. 326. - P.274-278.
33. Quiroga E., Cuenca-Abente F., Flum D. et al. Impaired esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease: evaluation with multichannel intraluminal impedance // *Surgical Endoscopy*. - 2006. - Vol. 20. - P. 739 - 743.
34. Rubenstein J.H. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 145 (6). – P. 1237–44.
35. Sachs G., Shin J. Differential reversal of inhibition of gastric H/K-ATPase following pantoprazole or omeprazole administration // *American Journal of Gastroenterology*. – 2001. - N 96. - P. S71. Abstr. 223.
36. Scholten T. Long-term management of gastroesophageal reflux disease with pantoprazole // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2007. - Vol. 3(2). – P. 231–43.
37. Suter M., Dorta G., Giusti V. et al. Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients // *Obesity Surgery*. – 2004. – Vol. 14 (7). P. 959–66.
38. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. and the Global Consensus Group. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a

global evidence-based consensus // American Journal of Gastroenterology. – 2006. N101. – P. 1900-1920.

39. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // The American Journal of Gastroenterology. — 2013. — Vol. 108. — P. 308-328.
40. Tsuzuki T., Okada H., Kawahara Y. et al. Proton pump inhibitor step-down therapy for GERD: a multi-center study in Japan // World Journal of Gastroenterology. - 2011. – Vol. 17 (11). – P. 1480–1487.
41. Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S. et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. — 2005. - N 42. - P. 473 - 480.

### **Резюме**

Журавльова Л.В., Філоненко М.В.

### **ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА У ОСІБ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ: ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ**

У статті наведено дані щодо поширеності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та стравоходу Барретта у пацієнтів з метаболічним синдромом. Розглянуто основні етіопатогенетичні механізми формування та сучасні підходи до терапії гастроєзофагеального рефлюксу у хворих на метаболічний синдром. Висвітлено питання лікарських взаємодій, а також механізмів метаболізму фармакологічних препаратів за наявності метаболічного синдрому. Обґрунтовано призначення пантопризолу («Золонт»), як препарату, що має мінімум побічних впливів, не взаємодіє з іншими лікарськими засобами та придатний для тривалого лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та стравоходу Барретта у пацієнтів з метаболічним синдромом.



Ключові слова: метаболічний синдром, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, стравохід Барретта, пантопразол.

### **Резюме**

Журавлева Л.В., Филоненко М.В.

### **ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У ЛИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ**

В статье приведены данные по распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта у пациентов с метаболическим синдромом. Рассмотрены основные этиопатогенетические механизмы формирования и современные подходы к терапии гастроэзофагеального рефлюкса у больных метаболическим синдромом. Освещены вопросы лекарственных взаимодействий, а также механизмов метаболизма фармакологических препаратов при наличии метаболического синдрома. Обосновано назначение пантопразола («Золопент»), как препарата, имеющего минимум побочных воздействий, не взаимодействующего с другими лекарственными средствами и пригодного для длительного лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта у пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: метаболический синдром, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, пантопразол.

### **Summary**

Zhuravlyova L.V., Filonenko M.V.

### **GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME: THE PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE AND THE MODERN APPROACHES TO TREATMENT**

The article presents a data on prevalence of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus in patients with metabolic syndrome. The main etiopathogenetic mechanisms of formation and modern approaches to therapy of gastroesophageal reflux in patients with metabolic syndrome are considered. The issues of drug interactions, as well as the mechanisms of metabolism of pharmacological drugs in patients with metabolic syndrome are discussed. The use of pantoprazole (“Zolopent”) as a medical preparation which has a minimum of side effects, doesn't interact with other drugs and is suitable for the long-term treatment of gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus in patients with metabolic syndrome is substantiated.

Key words: metabolic syndrome, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, pantoprazole.