



Сірчак Є.С.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Клінічна ефективність урсодезоксихолевої кислоти в комплексному лікуванні хворих на ожиріння й гастроезофагеальну рефлюксну хворобу

For cite: Gastroenterologia. 2018;52(4):207-215. doi: 10.22141/2308-2097.52.4.2018.154140

Резюме. Актуальність. Порушення в організмі хворих з ожирінням мають системний метаболічний характер, зокрема негативно впливають на стан органів шлунково-кишкового тракту. Установлено зв'язок ожиріння зі такими захворюваннями органів травлення, як стеатоз печінки й підшлункової залози, жовчнокам'яна хвороба, а також із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Призначення урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у складі комплексної терапії хворих на ожиріння та ГЕРХ є патогенетично обґрунтованим з огляду на її здатність впливати на метаболічні процеси в організмі, а також її протективну роль щодо слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту при дії агресивного рефлюкату. **Мета:** вивчити клінічну ефективність препарату УДХК (Урсофальк) у комплексному лікуванні хворих на ожиріння та ГЕРХ.

Матеріали та методи. Обстежено 94 хворі з ожирінням різного ступеня та ГЕРХ. Обстежених розподілено на дві клінічні групи: I група хворих (n = 44) на фоні зміни способу життя, дотримання дієтичних рекомендацій отримали стандартне лікування ГЕРХ із використанням інгібітору протонної помпи; II група хворих (n = 50), крім вищевказаного лікування, додатково отримали препарат УДХК Урсофальк («Др. Фальк Фарма ГмБХ», Німеччина) протягом 3 місяців. **Результати.** ГЕРХ у хворих на ожиріння з частотою до 40,9 % випадків проявляється позастравохідною симптоматикою. Призначення інгібітору протонної помпи в поєднанні з УДХК у хворих на ожиріння приводить до суттєвого зменшення печії, проявів дисфагії, а також позастравохідних проявів рефлюксної хвороби вже наприкінці 2–4 тижня лікування. Комплексна терапія з використанням УДХК у обстежених хворих також сприяла зменшенню маси тіла (до 5 кг за один місяць лікування), переважно при ожирінні I і II ступенів. **Висновки.** Використання Урсофальку в комплексному лікуванні хворих на ГЕРХ при ожирінні є патогенетично обґрунтованим засобом зменшення й нормалізації клінічних проявів захворювання, особливо їх позастравохідних форм. Комплексна терапія хворих на ГЕРХ та ожиріння на фоні модифікації способу життя й дієтичних рекомендацій має включати препарат УДХК для більш швидкої, ефективної й безпечної нормалізації маси тіла з тривалістю лікування мінімум 3 місяці.

Ключові слова: ожиріння; гастроезофагеальна рефлюксна хвороба; лікування; урсодезоксихолева кислота

Вступ

Ожиріння — це захворювання, що глобально поширене в усьому світі, причому кількість пацієнтів з ожирінням неухильно зростає, особливо в промислово розвинених країнах [1].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), понад 1,9 мільярда дорослих людей у світі мають надлишкову вагу, з них понад

600 мільйонів страждають від ожиріння [2], а до 2025 р. від ожиріння страждатимуть до 40–50 % населення планети [3]. Нині ожиріння — це не тільки медична, а й соціальна проблема [4], що обумовлено значним підвищенням ризику серйозних ускладнень, які виникають на фоні ожиріння й призводять до погіршення якості життя й передчасної смерті пацієнтів [5].

Ожиріння — це хронічне захворювання обміну речовин, що проявляється надлишковим розвитком жирової тканини, прогресує при природному перебігу й має певне коло ускладнень. При цій патології вміст жирової тканини в організмі перевищує 10–15 % від маси тіла в чоловіків і 20–25 % — у жінок. Більшу частину маси клітини жирової тканини — адипоциту — становить жир у формі тригліцеридів, що складаються з гліцерину і трьох молекул жирних кислот. Тепер жирова тканина вважається не просто різновидом сполучної тканини, а й ендокринним органом, тому що є місцем синтезу речовин, що чинять ендокринну, паракринну й аутокринну дію [6]. Отже, порушення в організмі хворих з ожирінням мають системний метаболічний характер і призводять до розвитку серйозних уражень з боку серцево-судинної, дихальної систем, метаболічного синдрому, онкологічних захворювань, лежать в основі розвитку цукрового діабету тощо [5]. Так само ожиріння негативно впливає на стан органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [4]. Установлено зв'язок між ожирінням і такими захворюваннями органів травлення, як стеатоз печінки й підшлункової залози, хронічний панкреатит, жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), холестероз жовчного міхура, а також між ожирінням і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) [3].

Згідно зі статистичними даними, поширеність ГЕРХ у США становить 21–27 % у популяції, у Японії — близько 16 %, у країнах Азії — 2–10 %. Епідеміологічні дослідження також продемонстрували більш високу поширеність ГЕРХ серед пацієнтів з ожирінням порівняно з такими, які не мають ожиріння [2]. При цьому ГЕРХ може призвести до симптоматичного навантаження пацієнта з поліморбідною патологією на фоні ожиріння, а також значного зниження якості життя, особливо при формуванні ускладнень, таких як ерозивний езофагіт, стравохід Барретта, аденокарцинома стравоходу, збільшуючи витрати на лікування таких хворих [7].

Проведені популяційні дослідження підтверджують виражену залежність між збільшенням маси тіла й прогресуванням симптомів та ускладнень ГЕРХ. В.С. Jacobson і співавт. вивчали вплив зміни ваги на симптоми ГЕРХ. Установлено, що збільшення індексу маси тіла (ІМТ) на $> 3,5 \text{ кг/м}^2$ пов'язане з підвищенням ризику прогресування симптомів рефлюксної хвороби. Ускладнення ГЕРХ, такі як ерозивний езофагіт, стравохід Барретта й аденокарцинома стравоходу, також тісно пов'язані з ожирінням. Результати D.J. Stein і співавт. свідчать, що збільшення ІМТ на кожні 5 одиниць підвищує на 35 % ризик формування стравоходу Барретта у хворих на ожиріння та ГЕРХ. Також доведено, що вісцеральне ожиріння є більш специфічним фактором ризику для стравоходу Барретта й ерозивного езофагіту, ніж відкладання жирової тканини на кінцівках. Узагальнений аналіз 12 загальносвітових епідеміологічних досліджень показав, що в пацієнтів з $\text{ІМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$ частіше виникає аденокарцинома стравоходу порівняно з пацієнтами з надлишковою масою тіла [8].

Патогенетичний зв'язок ожиріння з ГЕРХ можна пояснити кількома теоріями [4], а саме механічною й ендокринно-метаболічною [9]. Перш за все відбувається підвищення внутрішньошлункового тиску, що, у свою чергу, призводить до порушення роботи нижнього стравохідного сфінктера (НСС) [4]. Вісцеральне ожиріння, ймовірно, підвищує внутрішньочеревний тиск через передачу сили тяжіння жирової тканини до черевної порожнини. Перерозтягнення шлунка й рухові аномалії було запропоновано розглядати як інші механізми формування ГЕРХ у людей з ожирінням. Отже, патофізіологічні розлади при ожирінні включають рухові розлади стравоходу, зниження тонуусу НСС, тенденцію до розвитку кісти стравохідного отвору діафрагми, збільшення внутрішньошлункового тиску [8].

Інший запропонований механізм взаємозв'язку між ожирінням і ГЕРХ пов'язаний із дієтою. Вживання харчових продуктів із високим вмістом жиру сприяє секреції гормонів, таких як секретин і холецистокінін, що призводить до зниження релаксації НСС [7]. Ендокринно-метаболічна теорія, що пояснює коморбідність ГЕРХ і ожиріння, базується на даних про те, що жирова тканина є найбільшим ендокринним органом в організмі, який продукує велику кількість адипокінів: лептин, амелін, фактор некрозу пухлини альфа, прозапальні інтерлейкіни. Ці речовини здатні підтримувати запалення в дистальному відділі стравоходу, а також впливати на моторно-секреторну активність різних ділянок ШКТ [9]. Крім того, зміни в секреції адипонектину й лептину з адипоцитів запропоновано розглядати як ланку патогенезу між ожирінням і стравоходом Барретта й аденокарциномою стравоходу [8] (рис. 1).

Отже, поширеність ГЕРХ і пов'язаних із нею ускладнень, зокрема рефлюкс-езофагіту, стравоходу Барретта й аденокарциноми стравоходу, останніми десятиліттями неухильно зростає в країнах Західної Європи. Причина такого збільшення залишається не до кінця визначеною і може бути пояснена зміною характеру харчування в бік переважного вживання жирів, курінням, вживанням алкоголю, а також стрімкими темпами розвитку ожиріння серед населення розвинених країн [5].

Дослідження HUNT 3, проведене в Норвегії, що включало 44 997 пацієнтів за 2006–2009 рр., виявило, що зменшення маси тіла приводить до зниження симптомів ГЕРХ. Інше проспективне когортне дослідження, що включало 332 дорослих з ожирінням, які були підібрані для проведення спеціальної програми для зниження ваги (середня втрата ваги становила 13 кг), встановило, що поширеність ГЕРХ знизилася з 37 до 15 % на фоні зменшення маси тіла обстежених [8].

Очевидно, що підвищення ефективності лікування в таких пацієнтів може досягатися тільки завдяки паралельному впливу на харчову поведінку хворого для корекції патологічної ваги, а також через оптимізацію терапії ГЕРХ. Для отримання максимального ефекту в

терапії хворих на ожиріння та ГЕРХ має проводитись одночасне використання декількох методів впливу на організм: гіпокалорійна дієта, фізична активність і медикаментозне лікування.

Із сімдесятих років ХХ ст., коли почалося застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) для лізису каменів при жовчнокам'яній хворобі, простежується явна тенденція до розширення показань до її застосування. УДХК — третинна холева кислота, її вміст у загальному пулі жовчних кислот (ЖК) становить 1–3 %.

Із загальної кількості жовчних кислот 97–99 % є гідрофобними (ліпофільними). Ліпофільні властивості дозволяють відігравати провідну роль у процесі травлення — емульгування й гідроліз жирів, активація панкреатичних і кишкових ферментів, всмоктування й ресинтез тригліцеридів, участь у гідролізі й всмоктуванні білків і вуглеводів, асиміляції жиророзчинних вітамінів, холестерину, солей кальцію. Найважливішою функцією ЖК є створення умов для стабільності холестерину й бактерицидний ефект.

При дії несприятливих факторів (інфекції, токсичні ураження, хронічне запалення тощо) відбувається зміна адекватності реакції гепатоцитів, холангіоцитів на ЖК, виникає ситуація, при якій гідрофобні ЖК індукують апоптоз клітин печінки. Також гідрофобні ЖК можуть чинити патологічний вплив на слизову стравоходу й шлунка, викликаючи рефлюкс-езофагіт і рефлюкс-гастрит.

Гідрофобними є хенодесоксихолева, дезоксихолева, літохолева ЖК. УДХК, на відміну від інших ЖК, має максимальні гідрофільні й мінімальні ліпофільні властивості. Ця якість дозволяє бути конкурентом гідрофобних (токсичних) ЖК. При всмоктуванні в тонкій кишці в процесі ентерогапатичної циркуляції, а також при вбудовуванні в клітинні мембрани гепатоцитів, холангіоцитів і ентероцитів УДХК запобігає токсичному ефекту ліпофільних ЖК. Єдиний спосіб знизити токсичний вплив гідрофобних ЖК — змінити якісний склад циркулюючих ЖК [10, 11].

Певну роль у патогенезі ГЕРХ і стравоходу Барретта можуть відігравати гідрофобні ЖК, стимулюючи вироблення прозапальних цитокинів епітеліальними клітинами стравоходу, посилюючи апоптоз, а також сприяючи експресії генів, пов'язаних із розвитком метаблазії епітелію. У зв'язку з можливістю зміни складу ЖК у шлунковому соку на тлі прийому препаратів УДХК обговорюється можливість їх застосування для лікування ГЕРХ і стравоходу Барретта [10].

Доведено ряд позитивних ефектів УДХК: антихолестатичний, цитопротективний, гіпохолестеринемічний, літолітичний, холеретичний, імуномодулюючий, антиапоптотичний, антифібротичний, антипроліферативний, протипухлинний, антиоксидантний та інші, що дозволяє використовувати її при найширшому спектрі патології [12].

У фаховій науковій літературі активно обговорюються можливості використання УДХК при метаболічних розладах, а також у складі комплексної терапії, для нормалізації ваги тіла при ожирінні. Багато досліджень спрямовано на вивчення можливості використання УДХК для профілактики утворення каменів у жовчному міхурі на фоні зниження маси тіла [13, 14], а також для профілактики ЖКХ та ураження печінки в баріатричній хірургії [15–18].

Досягнення останніх років указують на безпосередній вплив УДХК на фактори, що стимулюють зниження ваги, нормалізацію ліпідного й вуглеводного профілів. Це стало можливим завдяки відкриттю нових факторів регуляції ліпідного й вуглеводного обмінів ЖК, зокрема фактора росту фібробластів шлунково-кишкового гормону 19 (FGF19). У дослідженні D. Friedrich і співавт. (2018) доведена роль порушення в сигнальній системі FGF19 у хворих із надмірною вагою й ожирінням при неалкогольній жировій хворобі печінки [19]. X. Liu і співавт. (2013) повідомляють, що УДХК можна вважати новим терапевтичним агентом для лікування зниженої біодоступності оксиду азоту через його вплив на ліганд фарнезоїд-рецептора X (farnesoid X receptor, FXR) для нормалізації глюкозоіндукованих метаболіч-

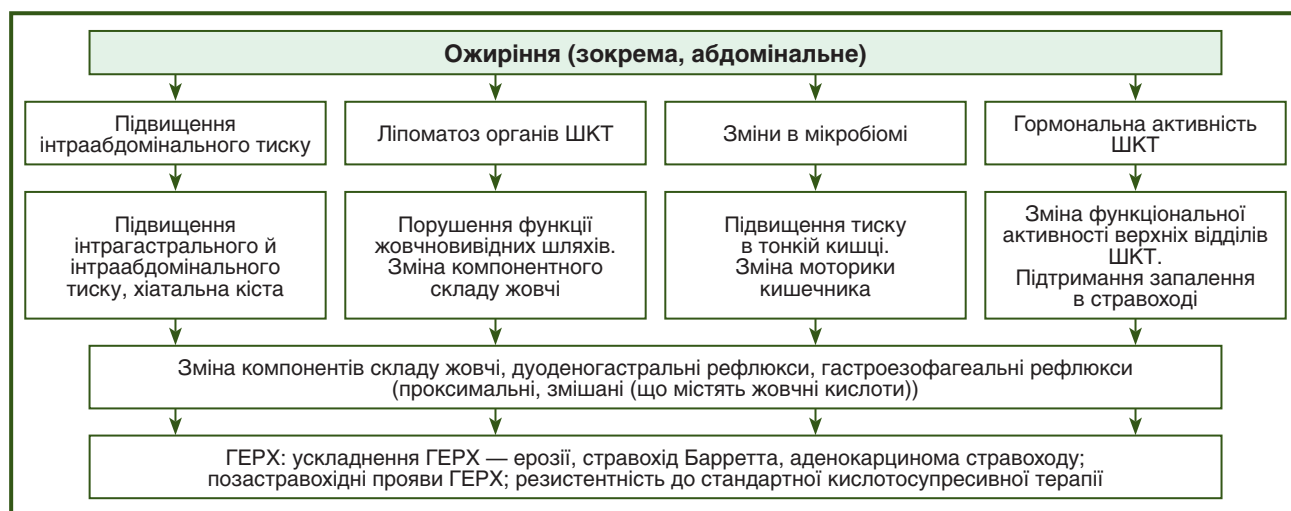


Рисунок 1 — Патогенез формування ГЕРХ при ожирінні [9]

них змін в організмі [6] і нормалізації ліпідного обміну й зниження рівня вісцеральної білої жирової клітковини в таких хворих [15, 16].

УДХК індукує секрецію первинних ЖК із печінки в кишечник через інгібування FXR у кишечнику. Секретовані ентеробактеріальною флорою первинні ЖК перетворюються на вторинні жовчні кислоти, які мають потужну агоністичну активність TGR5. TGR5 локалізується на клітинах нейронів міжм'язового сплетення кишечника, L-клітинах кишечника, печінки й спинного мозку. За допомогою L-клітин УДХК стимулює секрецію глюкагоноподібного пептиду-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) і нормалізує секрецію інсуліну [20, 21].

Японські вчені (Shima K.R. та співавт., 2018 р.) провели дослідження, у якому було встановлено, що лікування УДХК знижує рівень HbA1c і збільшує ранню секрецію GLP-1 у відповідь на високий вміст жиру в пацієнтів із діабетом 2 типу й хронічним захворюванням печінки [22]. Результат метааналізу A. Sánchez-García та співавт. (2018) також вказує на позитивний вплив УДХК на вуглеводний обмін, зниження рівня глюкози в плазмі крові, HbA1c і концентрації інсуліну [23].

В експериментальному дослідженні A.C. Franzoni та співавт. (2015) використовували УДХК як альтернативу замісної терапії для нормалізації метаболічних змін у період після менопаузи. Встановлено, що лікування УДХК корегує метаболічні зміни, які виникають у менопаузі, нормалізуючи при цьому масу тіла, зменшуючи стеатоз печінки й параметри ліпідного профілю плазми [24].

Епігенетичне дослідження, проведене V. Pataia та співавт. (2018), показало, що сімейний холестаз пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ожиріння, метаболічних і серцево-судинних захворювань у потомків чоловічої статі. Лікування батьків УДХК може запобігти розвитку ожиріння й пов'язаної з ним гіпертонії в потомків чоловічої статі [1].

Без сумніву, призначення препарату УДХК у складі комплексної терапії хворих на ожиріння та ГЕРХ є патогенетично обґрунтованим з огляду на її здатність впливати на метаболічні процеси в організмі, а також її протективну роль щодо слизової оболонки верхніх відділів ШКТ при дії агресивного рефлюкату.

Мета: вивчити клінічну ефективність препарату УДХК (Урсофальк) у комплексному лікуванні хворих на ожиріння та ГЕРХ.

Матеріали та методи

На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» за 2016–2018 рр. обстежено 94 хворі з ожирінням різного ступеня та ГЕРХ. Серед обстежених хворих чоловіків було 53 (56,4 %), жінок — 41 (43,6 %). Середній вік становив $(39,7 \pm 5,2)$ року. У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 11 (55,0 %), жінок — 9 (45,0 %)). Середній вік хворих становив $(41,4 \pm 7,3)$ року.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р.

Усі обстежені пацієнти підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, лабораторними й інструментальними методиками. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали індекс маси тіла, окружність талії й стегон. Відповідно до отриманих даних, згідно з рекомендаціями ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМТ: ІМТ 16,0 і менше відповідав вираженому дефіциту маси тіла; 16,0–18,5 — недостатній масі тіла; 18,0–24,9 — нормальній масі; 25,0–29,9 — надмірній масі; 30,0–34,9 — ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 — ожирінню II ступеня; 40,0 і більше — ожирінню III ступеня (морбідне ожиріння) [25].

Діагноз ГЕРХ установлювали згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 31.10.2013 № 943) із урахуванням скарг, даних ендоскопічного дослідження тощо. Для підтвердження діагнозу обстеженим хворим виконано фіброезофагогастроудоденоскопію (ФЕГДС) за допомогою обладнання для ендоскопії з відеопроцесором Pentax EPM-3300 із використанням гнучких фіброендоскопів фірми Pentax E-2430, GIF-K20, а також проведено добовий рН-моніторинг (за методикою професора В.Н. Черногобрового) [26]. Для ендоскопічної оцінки ступеня ураження стравоходу використовували Лос-Анджелеську класифікацію 1998 року (LA): ступінь А — поодинокі ерозії ≤ 5 мм; ступінь В — ≥ 1 ерозія довжиною > 5 мм, не займає цілої відстані між 2 сусідніми складками стравоходу; ступінь С — ≥ 1 ерозія, що займає цілий простір між ≥ 2 складками стравоходу, займає ≤ 75 % периметру стравоходу; ступінь D — ерозії або виразки, що займають ≥ 75 % периметру стравоходу. Інфекцію *Helicobacter pylori* (HP) діагностували за допомогою швидкого уреазного тесту (CLO-test), а також C^{13} -уреазного дихального тесту (IZINTA, Угорщина).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: ожиріння різного ступеня, наявність клінічних симптомів (типових і атипових) ГЕРХ, виявлення при ФЕГДС змін слизової оболонки стравоходу, характерних для ГЕРХ.

Критерії виключення з дослідження: функціональні або органічні захворювання стравоходу, шлунка й дванадцятипалої кишки, неерозивна форма ГЕРХ, HP-позитивні хворі з ожирінням і ГЕРХ.

Надання медичної допомоги обстеженим хворим проводили згідно з клінічним протоколом лікування МОЗ України (наказ № 943 від 31 жовтня 2013 року) і відповідно до локальних протоколів. На фоні дієтичних рекомендацій і модифікації способу життя обстеженим хворим на ожиріння та ГЕРХ призначено інгібітор протонної помпи (пантопразол по 40 мг 1 раз на добу зранку за 1 годину до їжі) протягом 3 місяців. За необхідності кратність прийому пантопразолу подвоювали до досягнення позитивної динаміки клінічної симптоматики. Для нормалізації роботи верхніх відділів шлунково-киш-

кового тракту призначено ітоприду гідрохлорид по 50 мг 3 рази на добу протягом 3 місяців. Хворих на ожиріння та ГЕРХ розподілено на дві клінічні групи залежно від проведеного лікування, а саме: у I групу ввійшли 44 хворі, які на фоні зміни способу життя, дотримання дієтичних рекомендацій отримали вищенаведені препарати, а також при виявленні змішаного рефлюкстату їм призначено сорбенти протягом 10 днів; II групу становили 50 хворих, яким, крім вищевказаного лікування, додатково призначено препарат УДХК Урсофальк («Др. Фальк Фарма ГмбХ», Німеччина) із розрахунку 20 мг/кг маси тіла. Лікування УДХК продовжували протягом 3 місяців.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалися за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати

У всіх обстежених 94 хворих до лікування при оцінці показників антропометричного дослідження виявлено ожиріння різного ступеня, що проявлялося збільшенням ІМТ (табл. 1).

При цьому в обстежених хворих до лікування (як у I, так і в II групі) частіше діагностовано ожиріння II ступеня (у 47,7 і 46,0 % хворих відповідно). Розподіл обстежених пацієнтів наведено в табл. 2.

На фоні комплексної терапії з використанням УДХК у хворих на ожиріння та ГЕРХ (II група обстежених) встановлено виражений позитивний вплив препарату на динаміку показника ІМТ (табл. 1). Уже наприкінці 1-го місяця лікування із застосуванням УДХК у обстежених пацієнтів з ожирінням II і I ступенів встановлено зменшення маси тіла, що становило до 5 кг. 3-місячний курс лікування Урсофальком позитивно вплинув на антропометричні показники в осіб з ожирінням. Перерозподіл обстежених хворих залежно від зміни ІМТ і ступеня вираженості ожиріння наведено в табл. 2.

Провідним клінічним проявом ураження верхніх відділів травної системи в обстежених хворих на ожиріння та ГЕРХ була відрижка кислим, клубок у горлі й печія (стравохідні клінічні прояви ГЕРХ). У значній кількості обстежених хворих на ожиріння ГЕРХ клінічно проявляється атипово: кардіологічна форма, що проявлялась загрудинними болями по ходу стравоходу

Таблиця 1 — Динаміка показників антропометричного дослідження в обстежених хворих з ожирінням і ГЕРХ на фоні проведеного лікування

Показник	Контрольна група (n = 20)	Хворі на ожиріння та ГЕРХ					
		До лікування		Після лікування			
		I група (n = 44)	II група (n = 50)	через 1 міс.		через 3 міс.	
				I група (n = 44)	II група (n = 50)	I група (n = 44)	II група (n = 50)
ІМТ, кг/м ²	21,58 ± 2,48	36,71 ± 5,82*	36,53 ± 3,04*	36,05 ± 6,11	34,20 ± 4,23	34,53 ± 5,56	30,22 ± 1,30

Примітки: * — різниця між показниками хворих до лікування й осіб із контрольної групи вірогідна, $p < 0,05$; ■ виражений позитивний ефект; ■ позитивна динаміка; ■ незначна позитивна динаміка.

Таблиця 2 — Розподіл обстежених хворих з ожирінням і ГЕРХ залежно від ІМТ до і після комплексного лікування з використанням УДХК

Показник	Хворі на ожиріння та ГЕРХ, %					
	До лікування		Після лікування			
	I група (n = 44)	II група (n = 50)	через 1 міс.		через 3 міс.	
			I група (n = 44)	II група (n = 50)	I група (n = 44)	II група (n = 50)
Нормальна вага (ІМТ: 18,0–24,9)	–	–	–	–	–	12,0* ⁺
Надмірна вага (ІМТ: 25,0–29,9)	–	–	2,3	14,0* ⁺	11,4	36,0** ⁺⁺
Ожиріння I ст. (ІМТ: 30,0–34,9)	38,7	38,0	40,9	36,0	40,9	42,0
Ожиріння II ст. (ІМТ: 35,0–39,9)	47,7	46,0	43,2	34,0	36,3	10,0** ⁺⁺
Ожиріння III ст. (ІМТ: 40,0 і більше)	13,6	16,0	13,6	16,0	11,4	–

Примітка: відмінності показників у хворих II групи до і після лікування вірогідні: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; відмінності показників у хворих I і II груп після лікування вірогідні: + — $p < 0,05$; ++ — $p < 0,01$; ■ виражений позитивний ефект; ■ позитивна динаміка; ■ незначна позитивна динаміка; ■ без змін; ■ негативна динаміка.

й перебоями в роботі серця, встановлена в 55,6 і 52,6 % хворих I і II груп, а також спостерігалися отоларингологічні зміни (першіння в горлі, сухий кашель, охриплість голосу) у 44,4 і 47,47 % відповідно (табл. 3).

Призначення антисекреторної терапії в поєднанні з ітопридом гідрохлориду й УДХК у хворих на ожиріння позитивно вплинуло на клінічну картину ГЕРХ (II група). Слід зауважити суттєве зниження проявів дисфагії, клубка в горлі, а також позастравохідних проявів рефлюксної хвороби, таких як першіння в горлі, перебої в роботі серця й за грудинні болі, уже наприкінці 2–4 тижня комплексного лікування (табл. 3). Слід відзначити незначні позитивні зміни клінічних проявів у хворих I групи, особливо серед обстежених, у яких ГЕРХ до лікування проявлялася позастравохідною симптоматикою. Отже, комплексна терапія з використанням Урсофальку на фоні зміни способу життя й дієтичних рекомендацій є більш ефективною порівняно з лікуванням на основі інгібітору протонної помпи й прокінетика у хворих на ГЕРХ при ожирінні.

До лікування ФЕГДС у всіх обстежених нами хворих підтвердила діагноз ГЕРХ. При ендоскопічному обстеженні в усіх 94 хворих на ожиріння спостерігали рефлюкс-езофагіт різного ступеня вираженості (табл. 4). Привертає увагу висока частота виявлення під час ФЕГДС дуоденогастрального рефлюксу (ДГР)

в обстежених хворих на ожиріння та ГЕРХ до проведеного лікування (у 36,7 і 38,6 % хворих I і II груп відповідно).

Проведення кореляційного аналізу встановило до лікування сильну залежність між ДГР і вираженістю ожиріння, а саме II ступеня, у хворих обох груп ($r = 0,82$; $p < 0,05$ у хворих I групи та $r = 0,76$; $p < 0,05$ у хворих II групи).

Після проведеного лікування при контрольній ФЕГДС привертає увагу виражена позитивна динаміка ендоскопічних проявів ГЕРХ у хворих II групи (комплексна терапія з використанням УДХК). У жодного хворого II групи при повторному ендоскопічному дослідженні не виявлено ДГР, тоді як у хворих I групи встановлено, навпаки, збільшення частоти ДГР (на 1,9 %). Також у хворих II групи після лікування спостерігали зменшення частки й вираженості рефлюкс-езофагіту наприкінці обстеження. Після лікування частка неерозивної форми рефлюксної хвороби у хворих II групи зросла на 10,6 %.

Обговорення

У хворих на ожиріння ГЕРХ часто проявляється атипово (до 38,0–40,9 % випадків), під маскою ураження верхніх відділів органів дихальної й серцево-судинної систем, що узгоджується з результатами D.В. Jones (2016) [27].

Таблиця 3 — Динаміка клінічних ознак ГЕРХ в обстежених хворих на ожиріння під впливом комплексної терапії з використанням Урсофальку

Симптоми ГЕРХ	Хворі на ожиріння та ГЕРХ, %							
	До лікування		На фоні лікування					
	I група (n = 44)	II група (n = 50)	через 4 тижні		через 8 тижнів		через 12 тижнів	
		I група (n = 44)	II група (n = 50)	I група (n = 44)	II група (n = 50)	I група (n = 44)	II група (n = 50)	
Стравохідні прояви	(n = 26) 59,1	(n = 31) 62,0						
Печія	53,8	54,8	42,3	41,9	23,1*	22,6*	11,5**+	3,2**
Відрижка кислим	84,6	83,9	65,4	67,7	30,7*	32,3*	15,4+	6,5**
Дисфагія	46,2	45,2	42,3+	25,8*	30,7+	16,1**	7,7+	—
Клубок у горлі	57,7	61,3	46,2	35,5*	34,6++	12,9**	7,7+	—
Позастравохідні прояви	(n = 18) 40,9	(n = 19) 38,0						
<i>Отоларингологічні</i>	(n = 8) 44,4	(n = 9) 47,4						
Першіння в горлі	87,5	88,9	75,0	77,8	62,5	44,4	50,0	22,2
Охриплість голосу	75,0	66,7	62,5	66,7	50,0	33,3	25,0	—
Сухий, гавкливий кашель	50,0	44,4	50,0	44,4	50,0	22,2	25,0	—
<i>Кардіологічні</i>	(n = 10) 55,6	(n = 10) 52,6						
За грудинні болі по ходу стравоходу	70,0	80,0	60,0	60,0	40,0	20,0	10,0	—
Перебої в роботі серця	70,0	60,0	60,0	40,0	50,0	30,0	20,0	—

Примітки: відмінності показників у хворих I і II груп до і після лікування вірогідні: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; відмінності показників у хворих I і II груп після лікування вірогідні: + — $p < 0,05$; ++ — $p < 0,01$; ■ виражений позитивний ефект; ■ позитивна динаміка; ■ незначна позитивна динаміка; ■ без змін.

Таблиця 4 — Динаміка ендоскопічних змін в обстежених хворих на ожиріння та GERX під впливом комплексної терапії

Ендоскопічні ознаки	Хворі на ожиріння та GERX, %			
	I група (n = 44)		II група (n = 50)	
	До лікування	Після лікування (через 3 міс.)	До лікування	Після лікування (через 3 міс.)
NERX	–	11,4*	–	22,0*
Рефлюкс-езофагіт (ступінь тяжкості відповідно до LA класифікації):				
LA-A	18,2	20,5 ⁺	22,2	34,0
LA-B	34,1	31,8	28,0	20,0
LA-C	38,6	36,3	38,0	24,0*
LA-D	9,1*	–	12,0	–
ДГР	36,7	38,6 ⁺⁺	38,0	–

Примітка: NERX — неерозивна форма рефлюксної хвороби; відмінності показників у хворих I та II груп до і після лікування вірогідні: * — $p < 0,05$; відмінності показників у хворих I і II груп після лікування вірогідні: + — $p < 0,05$; ++ — $p < 0,01$; ■ виражений позитивний ефект; ■ позитивна динаміка; ■ незначна позитивна динаміка; ■ без змін; ■ негативна динаміка.

Ендоскопічні зміни ерозивної форми GERX обстежених нами хворих на ожиріння частіше відповідають ступеням тяжкості B та C за LA, як було вказано і в повідомленні І.Л. Кляритьської (2017), при дослідженні групи пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, метаболічним синдромом і ожирінням у поєднанні з GERX.

Привертає увагу, що у 36,7–38,6 % обстежених нами пацієнтів із GERX при ендоскопічному дослідженні встановлено ДГР, що прямо залежить від ступеня вираженості ожиріння. І.Ю. Усанова та співавт. (2013) також вказують на превалювання лужних рефлюксів у хворих на ожиріння та GERX [28]. В.І. Симаненков та співавт. (2017 р.) у своїх дослідженнях пов'язують наявність змішаних рефлюксів, що містять жовчні кислоти, із більш тяжким перебігом рефлюксної хвороби при ожирінні, а також твердять, що саме це може лежати в основі зниженої ефективності стандартних схем кислотосупресивної терапії. Для більш ефективної терапії цього контингенту пацієнтів вважають за доцільне включати ітоприду гідрохлорид і препарат УДХК у схему лікування GERX при ожирінні [9].

Проведена нами комплексна терапія з використанням препарату УДХК більш ефективно вплинула на динаміку клінічних симптомів, а також ендоскопічних змін у хворих із GERX на фоні ожиріння. У жодного хворого II групи при повторній ФЕГДС не виявлено ДГР, тоді як у хворих I групи (лікування без препарату УДХК), навпаки, встановлено збільшення ДГР до 38,6 %.

Слід відзначити ще одну, на нашу думку, позитивну сторону комплексної терапії із УДХК у цих пацієнтів, а саме вірогідне зниження ваги тіла хворих, переважно II групи. У пацієнтів на фоні дієтичних рекомендацій, зміни способу життя й використання високих доз УДХК (20 мг/кг маси тіла) вже наприкінці першого місяця лікування досягнуто зниження ваги до 5 кг, особливо у хворих з ожирінням I і II ступенів.

Отже, для хворих на ожиріння та GERX є доцільним призначення лікарських препаратів, що впливають

одночасно на декілька патогенетичних ланок коморбідної патології й водночас сприяють зменшенню/нормалізації декількох клінічних та інструментальних проявів захворювання. Саме таким препаратом є УДХК, зокрема Урсофальк.

УДХК є унікальним лікарським засобом, що проявляє антифібротичну, антиапоптотичну, імуномодуючу, протизапальну, гіпохолестеринемічну, антиоксидантну, цитопротективну дію, має ефект нормалізації обмінних процесів [29]. Це дає можливість використовувати УДХК (Урсофальк) при терапії таких метаболічних розладів, як ожиріння, й асоційованої з ним GERX. Як показують проведені нами дослідження, комплексна терапія з використанням Урсофальку є безпечною й високоефективною при довготривалому застосуванні в цього контингенту пацієнтів.

Висновки

1. GERX у хворих на ожиріння з частотою до 40,9 % випадків проявляється позастравохідною симптоматикою (отоларингологічна, кардіологічна форми).
2. Характерною особливістю GERX у хворих на ожиріння є висока частота дуоденогастрального рефлюксу при ендоскопічному дослідженні (36,7–38,6 % відповідно).
3. Використання Урсофальку в комплексному лікуванні хворих на GERX при ожирінні є патогенетично обґрунтованим засобом зменшення й нормалізації клінічних проявів захворювання, особливо їх позастравохідних форм.
4. Комплексна терапія хворих на GERX та ожиріння на фоні модифікації способу життя й дієтичних рекомендацій має включати препарат УДХК (Урсофальк) для більш швидкої, ефективної й безпечної нормалізації маси тіла з тривалістю лікування мінімум 3 місяці.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Pataia V, Papacleovoulou G, Nikolova V, et al. Paternal cholestasis exacerbates obesity-associated hypertension in male offspring but is prevented by paternal ursodeoxycholic acid treatment. *Int J Obes (Lond)*. 2018 May 24. doi: 10.1038/s41366-018-0095-0.
2. Kliaritskaia IL, Moshko YA, Iskova IA, Kryvoy VV. GERD and obesity, clinical features. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2017;(33):45-49. (in Russian).
3. Osipenko MF, Kazakova EA, Bikbulatova EA, Shakalite IuD. The relationship between obesity and upper digestive tract diseases. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2014;3(2):36-38. (in Russian).
4. Lavryk AS, Dimitrenko EP. Gastroesophageal reflux disease in patients with morbid obesity. *Kharkiv Surgical School*. 2015;(75): 128-130. (in Ukrainian).
5. Kusnir IE. GERD in obese patients: pathophysiological mechanisms of development, features of the course and approaches to therapy. *Zdorov'ja Ukrainy. Gastroenterologija, Gepatologija, Koloproktologija*. 2013;(29):70-71. (in Russian).
6. Di Filippo C, Trotta MC, Maisto R, et al. Beneficial Effect of Ursodeoxycholic Acid on High Glucose-Induced Long QT Interval Arrhythmia in Isolated Rat Heart. *Diabetes Obes Int J*. 2016;1(6):000136.
7. Jones DB. Obesity and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Bariatric Times*. 2016;13(5):10-15.
8. Chang P, FriedenberG F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014 Mar;43(1):161-73. doi: 10.1016/j.gtc.2013.11.009.
9. Simanenkov VI, Tikhonov SV, Lishchuk NB. Gastroesophageal reflux disease and obesity: who is to blame and what to do? *Medical alphabet*. 2017;3(324):5-10. (in Russian).
10. Makhov VM, Volodina TV, Panferov AS, Turko TV. Polynological effects of ursodeoxycholic acid (UDCA). *Practice of using. Meditsinsky sovet*. 2016;(14):62-67. (in Russian).
11. Kim DJ, Yoon S, Ji SC, et al. Ursodeoxycholic acid improves liver function via phenylalanine/tyrosine pathway and microbiome remodeling in patients with liver dysfunction. *Sci Rep*. 2018 Aug 8;8(1):11874. doi: 10.1038/s41598-018-30349-1.
12. Stepanov YuM, Kosynska SV. Features of ursodeoxycholic acid use in various pathologies of hepatobiliary tract and other organs and systems. *Gastroenterologia*. 2014;(54):129-135. doi: 10.22141/2308-2097.4.54.2014.82088. (in Ukrainian).
13. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, et al. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2017 Nov;27(11):3021-3030. doi: 10.1007/s11695-017-2924-y.
14. Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul;12(7):1090-1100.e2; quiz e61. doi: 10.1016/j.cgh.2013.11.031.
15. Mueller M, Castro RE, Thorell A, et al. Ursodeoxycholic acid: Effects on hepatic unfolded protein response, apoptosis and oxidative stress in morbidly obese patients. *Liver Int*. 2018 Mar;38(3):523-531. doi: 10.1111/liv.13562.
16. Mueller M, Thorell A, Claudel T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol*. 2015 Jun;62(6):1398-404. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.034.
17. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, et al. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2017 Nov;27(11):3021-3030. doi: 10.1007/s11695-017-2924-y.
18. Pariente A, Erlinger S. Cholelithiasis and obesity: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and prevention. *Hépto-Gastro and Oncologie Digestive*. 2017;24(1):18-25. doi: 10.1684/hpg.2016.1395.
19. Friedrich D, Marschall HU, Lammert F. Response of fibroblast growth factor 19 and bile acid synthesis after a body weight-adjusted oral fat tolerance test in overweight and obese NAFLD patients: a non-randomized controlled pilot trial. *BMC Gastroenterol*. 2018 Jun 4;18(1):76. doi: 10.1186/s12876-018-0805-z.
20. Wang X, Liu H, Chen J, Li Y, Qu S. Multiple Factors Related to the Secretion of Glucagon-Like Peptide-1. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:651757. doi: 10.1155/2015/651757.
21. Tomkin GH, Owens D. Obesity diabetes and the role of bile acids in metabolism. *J Transl Int Med*. 2016 Jun 1;4(2):73-80. doi: 10.1515/jtim-2016-0018.
22. Shima KR, Ota T, Kato K, et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018 Mar 17;6(1):e000469. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000469.
23. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycaemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018 Sep;135:144-149. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.
24. Franzoni AC, Amorim AM, da Silva JVM, Storti JAP, de Oliveira MC. Use of Ursodeoxycholic Acid on Post-menopausal Obesity, Hepatic steatosis and Plasma Profile as an Alternative Treatment for Hormone Replacement Therapy. *Braz Arch Biol Technol*. 2015;58(6):898-904. doi: 10.1590/S1516-89132015060310.
25. World Health Organization. Global Database on Body Mass Index (BMI). Available from: <http://www.assessmentpsychology.com/icbmi.htm>. Accessed: November 17, 2006.
26. Hobzej MK, Harchenko NV, Lishhyshyna OM, et al. Gastroezofageal'na refljuzna hovoroba. Unifikovanyj klinichnyj protokol pervynnoi' ta vtorynnoi' (specializovanoi') medychnoi' dopomogy [Gastroesophageal Reflux Disease. Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care]. Kyiv; 2013. 32 p. (in Ukrainian).
27. Jones DB. Obesity and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Bariatric Times*. 2016;13(5):10-15.
28. Usanova IYu, Kozlova NM, Lyakh GP. Indices of 3-hour pH-metry in young overweighed patients with GERD. *Siberian Medical Journal*. 2013;(93):100-103. (in Russian).
29. Kazyulin AN, Goncharenko AYU, Kalyagin IE. Application of ursodeoxycholic acid for prevention and treatment of cholelithiasis in the practice of the first contact physicians. *RMJ. Medical Review*. 2017;(2):80-87. (in Russian).

Отримано 15.10.2018 ■

Сирчак Е.С.

Ужгородський національний університет, г. Ужгород, Україна

Клиническая эффективность урсодезоксихолевой кислоты в комплексном лечении больных ожирением и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Резюме. Актуальность. Нарушения в организме больных с ожирением носят системный метаболический характер, в том числе негативно влияют на состояние органов желудочно-кишечного тракта. Установлена связь ожирения с такими заболеваниями органов пищеварения, как стеатоз печени и поджелудочной железы, желчнокаменная болезнь, а также с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в составе комплексной терапии больных ожирением и ГЭРБ является патогенетически обоснованным с учетом ее способности влиять на метаболические процессы в организме, а также ее протективной роли в отношении слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при воздействии агрессивного рефлюктата.

Цель: изучить клиническую эффективность препарата УДХК (Урсофальк) в комплексном лечении больных ожирением и ГЭРБ. **Материалы и методы.** Обследовано 94 больных с ожирением различной степени и ГЭРБ. Обследованные разделены на две клинические группы: I группа больных (n = 44) на фоне изменения образа жизни, соблюдения диетических рекомендаций получила стандартное лечение ГЭРБ с использованием ингибитора протонной помпы; II группа больных (n = 50), кроме вышеуказанного лечения, дополнительно получила

препарат УДХК Урсофальк («Др. Фальк Фарма ГмбХ», Германия) в течение 3 месяцев. **Результаты.** ГЭРБ у больных ожирением с частотой до 40,9 % случаев проявляется внепищеводной симптоматикой. Назначение ингибитора протонной помпы в сочетании с УДХК у больных ожирением приводит к существенному снижению изжоги, проявлений дисфагии, а также внепищеводных проявлений рефлюксной болезни уже в конце 2–4 недели лечения. Комплексная терапия с использованием УДХК у обследованных больных также способствовала уменьшению массы тела (до 5 кг за один месяц лечения), преимущественно при ожирении I и II степеней. **Выводы.** Использование Урсофалька в комплексном лечении больных ГЭРБ при ожирении является патогенетически обоснованным средством уменьшения и нормализации клинических проявлений заболевания, особенно их внепищеводных форм. Комплексная терапия больных ГЭРБ и ожирением на фоне модификации образа жизни и диетических рекомендаций должна включать препарат УДХК для более быстрой, эффективной и безопасной нормализации массы тела с продолжительностью лечения минимум 3 месяца.

Ключевые слова: ожирение; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; лечение; урсодезоксихолевая кислота

Ye.S. Sirchak

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Clinical efficacy of ursodeoxycholic acid in the comprehensive treatment of patients with obesity and gastroesophageal reflux disease

Abstract. Background. Disorders in the body of patients with obesity have a systemic metabolic nature, including a negative impact on the state of the gastrointestinal tract. There was found a correlation between obesity and digestive diseases such as hepatic and pancreatic steatosis, gallstone disease, as well as gastroesophageal reflux disease (GERD). The administration of ursodeoxycholic acid (UDCA) as a part of comprehensive therapy of patients with obesity and GERD is pathogenetically justified, given its ability to influence metabolic processes in the body, as well as its protection of the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract when exposed to aggressive refluxate. **Objective:** to study the clinical efficacy of the UDCA preparation (Ursofalk) in the comprehensive treatment of patients with obesity and GERD. **Materials and methods.** Ninety four patients with obesity of different classes and GERD were examined. They were divided into two clinical groups: group I (n = 44) received a standard treatment of GERD using a proton pump inhibitor against the background of lifestyle changes, compliance with dietary recommendations; group II (n = 50) in addition to the above-mentioned treatment received UDCA preparation Ur-

sofalk (Dr. Falk Pharma GmbH, Germany) for 3 months. **Results.** GERD in patients with obesity is manifested by extraesophageal symptoms with an incidence of up to 40.9 % of cases. The prescription of proton pump inhibitor in combination with UDCA in obese patients leads to a significant reduction in heartburn, dysphagia, and extraesophageal manifestations of reflux disease by the end of weeks 2–4 of treatment. Comprehensive therapy using UDCA in the examined patients also contributed to a decrease in body weight (up to 5 kg per one month of treatment), mainly in obesity class I and II.

Conclusions. The use of Ursofalk in the comprehensive treatment of patients with GERD and obesity is a pathogenetically grounded mean for reducing and normalizing clinical manifestations of the disease, especially their extraesophageal forms. Comprehensive therapy of patients with GERD and obesity on the background of lifestyle modification and dietary recommendations should include UDCA preparation for faster, more effective and safe normalization of body weight with treatment duration of at least 3 months.

Keywords: obesity; gastroesophageal reflux disease; treatment; ursodeoxycholic acid