

## Фенотип ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте коморбидности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

И.В. Маев, Г.Л. Юренев, Е.М. Миронова, Т.В. Юренева-Тхоржевская

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

### Аннотация

Актуальность проблем изучения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ожирения обусловлена их высокой распространенностью в развитых странах мира. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что ожирение является значимым фактором риска развития ГЭРБ за счет повышения внутрибрюшного давления и гастроэзофагеального градиента, замедления желудочной эвакуации и формирования грыжи пищеводного отдела диафрагмы. Абдоминальное ожирение повышает вероятность развития осложнений ГЭРБ: эрозивного эзофагита, пищевода Баррета, аденокарциномы пищевода. Это обусловлено, помимо прочего, гуморальными влияниями: увеличением выработки провоспалительных цитокинов и лептина, а также снижением секреции адипонектина. Лечение коморбидных больных требует более высоких дозировок и более длительных курсов антисекреторных лекарственных средств, а также дополнительного назначения препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, ГЭРБ, коморбидность, избыточная масса тела, ожирение, адипонектин, лептин.

*Для цитирования:* Маев И.В., Юренев Г.Л., Миронова Е.М., Юренева-Тхоржевская Т.В. Фенотип ожирения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте коморбидности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 126–133. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000099

## Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases

I.V. Maev, G.L. Yurenev, E.M. Mironova, T.V. Yureneva-Thorzhevskaya

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The relevance of studying such problems as gastroesophageal reflux disease (GERD) and obesity is caused by their high prevalence in the developed countries of the world. Epidemiological data indicate that obesity is a significant risk factor for developing GERD due to increased intra-abdominal pressure and gastroesophageal gradient, slowing of gastric evacuation and formation of hiatal hernia. Abdominal obesity increases the likelihood of complications of GERD: erosive esophagitis, Barrett's esophagus and adenocarcinoma. This fact is connected with humoral influences: increased production of pro-inflammatory cytokines and leptin, and decreased secretion of adiponectin. Treatment of comorbid patients requires higher dosages and longer courses of antisecretory medicines, and an additional prescription of ursodeoxycholic acid.

*Keywords:* GERD, comorbidity, overweight, obesity, adiponectin, leptin.

*For citation:* Maev I.V., Yurenev G.L., Mironova E.M., Yureneva-Thorzhevskaya T.V. Phenotype of obesity and gastroesophageal reflux disease in the context of comorbidity in patients with cardiovascular diseases. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (2): 126–133. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000099

АГ – артериальная гипертензия  
АКП – аденокарцинома пищевода  
ВЖ – висцеральный жир  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГПОД – грыжа пищеводного отдела диафрагмы  
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДИ – доверительный интервал  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИЛ – интерлейкин  
ИМТ – индекс массы тела  
ИПП – ингибиторы протонной помпы  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НПС – нижний пищеводный сфинктер

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
ОШ – отношение шансов  
ПБ – пищевод Баррета  
ПЖ – подкожный жир  
СД – сахарный диабет  
СРНПС – спонтанные расслабления нижнего пищеводного сфинктера  
ФНО-α – фактор некроза опухоли-α  
ФР – фактор риска  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭЭ – эрозивный эзофагит  
AUC – площадь под ROC-кривой (Area Under Curve)  
ROC – кривая операционных характеристик (Receiver Operating Characteristic)

### Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтан-

ным и регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений [1]. В патогенезе ГЭРБ немаловажную роль играют такие факторы, как увеличение продукции соляной кислоты и длительности экспозиции рефлюктата

Таблица 1. Моно- и многовариантный анализ ФР, ассоциированных с ГЭРБ (адаптировано из [9])

ФР	Монофакторный анализ, ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	Многофакторный анализ, ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Возраст >50 лет	0,594 (0,384–0,920)	0,020	0,556 (0,354–0,872)	0,011
Женский пол	1,728 (1,110–2,689)	0,015	1,928 (1,217–3,056)	0,005
Курение (>20 пачка/лет)	1,192 (0,628–2,264)	0,591		
Употребление алкоголя	1,095 (0,455–2,633)	0,840		
Хронический гастрит	0,706 (0,444–1,123)	0,141		
НТГ	0,498 (0,247–1,002)	0,051		
АГ	0,804 (0,455–1,420)	0,453		
НАЖБП	0,719 (0,389–1,331)	0,294		
Билиарная патология	0,747 (0,307–1,818)	0,520		
Цереброваскулярные события	0,211 (0,027–1,668)	0,140		
Азотемия	1,666 (0,565–4,913)	0,355		
Гиперлипидемия	1,148 (0,565–2,331)	0,703		
Ожирение*	1,274 (0,725–2,240)	0,400		
Центральное ожирение**	2,101 (1,244–3,548)	0,005	2,546 (1,472–4,405)	0,001

Примечание. НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, АГ – артериальная гипертензия; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени. \* – ожирение определяется как повышение индекса массы тела (ИМТ) >25 кг/м<sup>2</sup>; \*\* – центральное ожирение определяется при окружности талии ≥90 см у мужчин и ≥85 см у женщин.

в пищеводе, которые могут быть обусловлены генетическими факторами, дисфункцией центральной или вегетативной нервной системы, эндокринной патологией (в том числе ожирением), физиологическими состояниями (горизонтальное или длительное наклонное положение тела, беременность, запоры и т. д.), пищевыми привычками [2].

Утверждение ГЭРБ в качестве самостоятельной нозологической единицы состоялось в октябре 1997 г. в г. Генваль (Бельгия) благодаря усилиям международной рабочей группы из 35 экспертов (гастроэнтерологи, хирурги, врачи первичного звена и др.), представлявших 16 стран. Согласно Генвальским рекомендациям, наличие ГЭРБ вероятно, если изжога и другие клинические проявления гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) беспокоят пациента не менее 2 раз в неделю, вызывая клинически значимое нарушение состояния здоровья или снижение качества жизни, либо если они ассоциируются с повышенным риском осложнений [1]. На Международном конгрессе гастроэнтерологов в Монреале в 2005 г. уже другой группой экспертов, в состав которой вошли 44 специалиста из 18 стран Северной и Южной Америки, Европы, Азии и Австралии, еще раз подтверждено, что о наличии ГЭРБ уместно говорить, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает у больного причиняющие неудобство симптомы и/или приводит к развитию осложнений. Кроме того, при клинической диагностике ГЭРБ экспертами рекомендовано придерживаться количественных критериев Клиники Мэйо: наличие изжоги и/или регургитации (либо кислой отрыжки) не менее одного раза в неделю [3, 4]. Тогда же закреплена классификация с разделением клинических проявлений ГЭРБ на типичные пищеводные

(эзофагеальные) и внепищеводные (экстраэзофагеальные) синдромы.

К **пищеводным проявлениям** отнесены:

- типичный рефлюксный синдром (изжога, кислая отрыжка, регургитация, дисфагия, одинофагия и др.);
- синдром рефлюксной боли в грудной клетке;
- синдромы, связанные с органическим поражением пищевода (рефлюкс-эзофагит, пептическая стриктура, пищевод Баррета – ПБ, аденокарцинома пищевода – АКП).

**Внепищеводные проявления** подразделяются на:

- синдромы, связь которых с ГЭРБ точно установлена (кашель, ларингит, бронхиальная астма, эрозии зубной эмали);
- синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается, но нуждается в подтверждении (фарингит, синусит, идиопатический фиброз легких, рецидивирующий средний отит) [3, 5, 6].

Среди клинических форм заболевания наиболее часто встречается неэрозивная рефлюксная болезнь, когда при наличии типичных рефлюксных симптомов (изжога, кислая отрыжка или регургитация) у пациента отсутствуют эндоскопические признаки эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки пищевода, хотя может быть катаральный эзофагит (около 60% больных). Реже выявляется эрозивная рефлюксная болезнь, при которой субъективные ощущения пациента подтверждаются наличием эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода (до 37% больных). И у оставшихся 3% пациентов с ГЭРБ является ПБ – облигатное предраковое состояние, при котором многослойный плоский эпителий терминального отдела пищевода подвергается кишечной метаплазии [7, 8].

Факторы риска (ФР), с которыми может быть ассоциировано развитие ГЭРБ, представлены в **табл. 1**.

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – д.м.н., проф., академик РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Мироснова Екатерина Михайловна – клинический аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Юренива-Тхоржевская Тамара Владимировна – к.м.н., с.н.с. лаб. пульмонологии НИМЦИ

Контактная информация:

Юренив Георгий Леонидович – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; тел: +7(925)642-31-27; e-mail: yurenev@list.ru

**Таблица 2. Медицинские последствия ожирения (адаптировано из [13])****1. Метаболические нарушения:**

- дислипидемия
- СД
- подагра

**2. Дыхательные расстройства:**

- нарушение функции легких и гиповентиляция
- обструктивное апноэ сна

**3. Поражения сердца и сосудов:**

- ишемическая болезнь сердца
- АГ
- варикоз вен и тромбоз

**4. Поражения ЖКТ и гепатобилиарной системы:**

- ГЭРБ, ПБ, эрозивный эзофагит
- полипы толстой кишки, дивертикулярная болезнь
- НАЖБП (стеатоз, гепатит, цирроз печени)
- холецистит и желчнокаменная болезнь
- панкреатит

**5. Поражения мочевыделительной системы:**

- мочекаменная болезнь

**6. Нарушения репродуктивной системы:**

- расстройства менструального цикла
- импотенция
- бесплодие
- синдром поликистозных яичников

**7. Поражения опорно-двигательного аппарата и кожных покровов:**

- остеоартрит
- потливость, опрелости, дерматит

**8. Нарушения психики, ЦНС и органов чувств:**

- депрессия и низкая самооценка
- идиопатическая внутричерепная гипертензия
- инсульт
- катаракта

**9. Онкологические заболевания:**

- молочной железы
- шейки матки и эндометрия
- почек и простаты
- пищевода и желудка
- печени и поджелудочной железы
- колоректальный рак

**10. Полиорганная недостаточность**

*Примечание.* СД – сахарный диабет.

**Ожирение**

Ожирение – хроническое заболевание, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии и проявляющееся избыточным развитием жировой ткани. В настоящее время распространенность ожирения во взрослой популяции земного шара носит характер неинфекционной пандемии, поражающей до 50% населения развитых стран (исключая Японию, где распространенность ожирения составляет <10%) [10]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 1980 г. этой патологией на земном шаре страдали 857 млн человек, однако в соответствии с результатами эпидемиологических исследований 2013 г. число таких больных возросло до 2,1 млрд человек. Распространенность ожирения за последние 20 лет втрое увеличилась также и в развивающихся странах вследствие продолжающейся их урбанизации и в связи с употреблением их населением более калорийной пищи [10, 11].

Согласно рекомендациям ВОЗ 1998 г., нормативы массы тела человека определяются по ИМТ, который вычисляется путем деления массы тела в килограммах на рост, выраженный в метрах и возведенный в квадрат. В норме ИМТ взрослых людей находится в диапазоне 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>. ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> соответствует избыточной массе тела, а от 30 кг/м<sup>2</sup> и выше – ожирению. В свою очередь, при ожирении выделяют три степени: ИМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> соответствует 1-й степени ожирения, 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> – 2-й степени и свыше 40 кг/м<sup>2</sup> – 3-й степени.

Согласно этиопатогенетической классификации, предложенной И.И. Дедовым и Г.А. Мельниченко, выделяют следующие формы ожирения [12]:

- первичное, или экзогенно-конституциональное (т. е. развивающееся вследствие несоответствия между поступлением и расходом энергии), которое, в свою очередь, подразделяется на:
  - гиеноидное (ягодично-бедренное),
  - андронидное (абдоминально-висцеральное);

- вторичное (симптоматическое), среди которого выделяют:

- генетическое с установленным дефектом (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского–Пехранц–Фрелиха),
- церебральное (при заболеваниях головного мозга: воспалительный процесс, травма, опухоли и т. д.),
- эндокринное (при заболеваниях гипоталамуса, надпочечников, щитовидной железы и др.),
- ятрогенное (при приеме ряда лекарственных препаратов).

Последствиями ожирения являются нарушения в работе практически всех органов и систем организма. В том числе страдают центральная нервная система (ЦНС), сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), мочевыделительная система, опорно-двигательный аппарат, репродуктивная система и т. д. (табл. 2) [13].

Масса тела оказывает влияние на показатели не только заболеваемости, но и смертности. Так, по данным D.S. Graу, самый низкий относительный риск смертности имеют лица с ИМТ от 20 до 25 кг/м<sup>2</sup>. При белково-энергетической недостаточности (ИМТ <20), возрастает риск смертности вследствие заболеваний органов дыхательной системы и ЖКТ, а при избыточной массе тела и ожирении (ИМТ >25) – от патологии сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем, а также СД [14].

Кроме того, в ряде работ показано, что важную роль в развитии метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением, играет не только общее количество жировой ткани, определяемое с помощью ИМТ, но и распределение жировой массы в организме [15–17]. Например, наличие у пациентов висцерального (центрального, андрогенного) ожирения увеличивает риск развития СД 2-го типа в 1,87 раза, по сравнению с больными, у которых превалировала подкожная локализация жировой ткани. И наоборот, у лиц, страдающих периферическим (подкожным) ожирением, с преимущественным увеличением окружности бедер и ягодиц, отмечается более высокая толерант-

**Таблица 3. Тяжесть ЭЭ в зависимости от соотношения ВЖ/ПЖ (адаптировано из [15]), n (%)**

Показатель	Норма	LA-A*	LA-B*	LA-C и D*
Число пациентов	663 (91,1)	50 (6,9)	14 (1,9)	1 (0,1)
ВЖ/ПЖ <1,165	449 (94,1)	24 (5,0)	4 (0,9)	0 (0,0)
ВЖ/ПЖ >1,165	214 (85,3)	26 (10,3)	10 (4,0)	1 (0,4)
p для тренда	<0,001			

*Примечание.* \* – тяжесть ЭЭ по стадиям, согласно Лос-Анджелесской классификации (А, В, С, D).

ность к глюкозе и меньшая вероятность СД 2-го типа и метаболического синдрома [15]. Имеются данные также и о том, что такой показатель, как отношение висцерального жира (ВЖ) к подкожному (ПЖ) является важным прогностическим фактором в развитии ГЭРБ, а именно – эрозивного эзофагита (ЭЭ). По данным исследования, проведенного в Китае с участием 728 пациентов, отношение объемов ВЖ и ПЖ может быть предиктором развития эрозивной формы ГЭРБ. Показано, что от значений отношения ВЖ/ПЖ зависит как вероятность развития ЭЭ, так и его тяжесть (табл. 3) и что отношение ВЖ/ПЖ  $\geq 1,165$  с высокой долей вероятности позволяет прогнозировать развитие ЭЭ [15]. Пригодность отношения ВЖ/ПЖ в качестве предиктора ЭЭ была подтверждена с помощью построения «кривой операционных характеристик» (Receiver Operating Characteristic – ROC), которая позволяет судить о чувствительности и специфичности показателя; площадь под этой кривой (Area Under Curve – AUC) составила 0,643 [15].

Установлено, что ожирение сопровождается хроническим системным воспалением, в генезе которого ключевую роль играет жировая ткань, что опосредуется продукцией адипокинов (лептин, адипонектин) и провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-8 – ИЛ-8) [18–20]. Лептин секретируется адипоцитами и клетками желудка, обладает митогенными свойствами и способен индуцировать пролиферацию клеток, в том числе и неопластические процессы пищевода. При ожирении продукция лептина возрастает [12, 21]. Адипонектин представляет собой пептид, который обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами и стимулирует апоптоз [20]. Он циркулирует в трех мультимерных формах: низко-, средне- и высокомолекулярной [22], причем в наибольшей степени его протективные свойства выражены у низкомолекулярной фракции. При ожирении секреция адипонектина уменьшается [23]. Вместе с тем на сегодняшний день у исследователей нет единого мнения относительно патогенетических механизмов, связывающих обменные нарушения и проявления системного воспаления у лиц с избыточной массой тела [20, 22, 23].

### Роль пищевого поведения в развитии ожирения и ГЭРБ

Проблема избыточной массы тела и ожирения связана не только с эндокринными и метаболическими нарушениями. Существенная роль в прогрессирующем увеличении массы тела отводится также и неправильному пищевому поведению. Такое ожирение нередко возникает на фоне стресса, являясь маркером психической дезадаптации и неконструктивных попыток преодоления трудных жизнен-

ных ситуаций, поэтому с полным правом относится к психосоматической патологии [24, 25].

С другой стороны, значительное содержание в рационе жареной пищи, жирных и острых соусов, приправ и газированных напитков, поздний прием пищи (особенно если на него приходится основной объем дневного рациона) формируют неправильный стереотип пищевого поведения, способствующий прогрессирующему набору веса. Рассматривая поздний обильный прием пищи как одну из причин ожирения, можно вспомнить, что борцы сумо целенаправленно набирают вес путем использования своеобразной диеты – обильных поздних ужинов [26]. Возникающее после сытной трапезы чувство успокоения способствует формированию стойкой рефлекторной тяги к калорийной пище для купирования состояния душевного дискомфорта.

Кроме того, прием большого количества калорийной пищи приводит к растяжению желудка, повышению интрагастрального давления, что инициирует появление переходящих расслаблений нижнего пищевода сфинктера (НПС) и патологического ГЭР. С другой стороны, жареная пища, жирные и острые соусы повышают кислотность желудочного сока, стимулируя секрецию соляной кислоты фундаментальными железами, что также способствует развитию патологических ГЭР.

При обследовании больных с коморбидным течением ГЭРБ и ожирения следует учитывать возможное наличие у них расстройств пищевого поведения, так как без коррекции данного фактора невозможно выработать адекватную тактику лечения и добиться долгосрочного клинического эффекта. Однако осуществление контроля за пищевым поведением путем формирования лишь внутренней мотивации на его постоянную реализацию является малоэффективным. Это обусловлено тем, что в повседневных условиях уровень пищевого самоконтроля человека относительно высок только утром и снижается в течение дня. После полуночи чувство сытости практически заторможено, что существенно усложняет осуществление волевой нейтрализации вечерних пищевых рефлексов. А подобные пищевые стереотипы, как указано выше, наносят организму серьезный вред, способствуя развитию ожирения и ассоциированных с ним состояний, в том числе и ГЭРБ [24, 25].

### Коморбидное течение ГЭРБ и ожирения

С повышением ИМТ возрастают распространенность, частота и тяжесть симптомов ГЭРБ. Частота встречаемости эрозивного эзофагита также имеет тесную взаимосвязь с увеличением ИМТ [27].

Ряд физиологических нарушений, способных привести к увеличению времени клиренса пищевода, чаще встречаются при наличии повышенной массы тела, чем у лиц с нормальным весом [20]. Так, установлено, что у пациентов с ожирением чаще развиваются нарушения моторики пищевода. В исследовании M. Suter и соавт. показано, что примерно у 25% пациентов в группе из 345 человек, поступивших в стационар для выполнения бариатрических операций по поводу морбидного ожирения, выявлены патологические показатели давления в пищеводе по данным манометрии. Наиболее часто встречались неспецифические нарушения моторики (двигательные нарушения на фоне сохраненной перистальтики пищевода) и «пищевод щелкунчика», называемый также «сегментарный эзофагоспазм» (нарушение моторики пищевода с сокращениями высокой амплитуды и большой длительности дистальной его части при сохранении нормального тонуса НПС и его рефлекторного раскрытия во время глотания) [28].

Аналогичные результаты получены еще в нескольких работах, где при отсутствии постоянной симптоматики «пищевод щелкунчика», неспецифические расслабления моторики и гипотензия нижнего пищеводного сфинктера были наиболее частыми нарушениями внутриводного давления у лиц с избыточной массой тела и ожирением [20]. В исследовании E. Quijoga и соавт. с применением, наряду с манометрией пищевода, также и 24-часовой рН-импедансометрии пациенты разделены на три группы. В одну из исследуемых групп вошли 22 больных ГЭРБ без ожирения, в другую включены также 22 пациента, страдающих как ГЭРБ, так и ожирением. Контрольную группу составили 10 человек с нормальной массой тела и без симптомов ГЭРБ. В составе обеих исследуемых групп выявлено по пять пациентов с нарушениями моторики пищевода, в том числе по два человека с неспецифическими нарушениями эзофагеальной моторики и «пищеводом щелкунчика». Кроме того, в 1-й группе выявлен один больной с повышенным тонусом НПС (>50 мм рт. ст.), а во 2-й группе – один пациент с диффузным эзофагоспазмом. Лица контрольной группы имели нормальную моторику пищевода, клиренс пищевода и транзит болюса. Единственным достоверным различием между исследуемыми группами было меньшее число эпизодов полного транзита болюса (по данным импедансометрии) у пациентов с ожирением, по сравнению с лицами без ожирения (66 и 88%, соответственно;  $p=0,01$ ) [29]. Таким образом, в данной работе частота выявления нарушений моторики пищевода не зависела от массы тела, однако показано, что замедление объемного клиренса пищевода при ожирении встречается чаще.

Известно, что одним из важных факторов, предрасполагающих к развитию ГЭРБ, является снижение тонуса НПС. При рефлюксной болезни низкое давление в НПС редко достигает 10 мм рт. ст. [30, 31].

Однако то касается коморбидности ГЭРБ и ожирения, то результаты изучения взаимосвязи между ИМТ и базальным давлением НПС достаточно противоречивы. Так, в одних работах установлена обратная зависимость между ИМТ и давлением НПС по данным манометрического мониторинга ( $p<0,001$ ) [32]. При этом показано, что пациенты с высоким ИМТ имели достоверно более высокий индекс DeMeester (интегральный показатель, рассчитываемый при анализе результатов рН-метрии и характеризующий вероятность наличия у пациента патологических ГЭР) по данным 3-часового мониторинга рН пищевода. Помимо этого, у лиц с избыточной массой тела и ожирением более тяжелое течение ГЭРБ отмечалось в 5 раз чаще, чем у пациентов с нормальным весом [32]. С другой стороны, в процессе обследования тучных пациентов J.S. Коррман и соавт. выявили гипотонус НПС лишь у 3% больных, несмотря на высокие показатели распространенности среди них нарушений пищеводной моторики [33].

Спонтанные расслабления НПС (СРНПС) также достоверно чаще встречаются у лиц с ожирением. Патфизиологические механизмы возникновения СРНПС не до конца расшифрованы, определенную роль в этом процессе отводят постпрандиальному растяжению желудка. СРНПС могут быть ответом на незаконченное глотание, вздутие живота, поэтому рефлюксные эпизоды часто возникают после приема пищи. СРНПС могут быть связаны с глотанием, что опосредуется нарушенной перистальтикой пищевода [34–36]. В исследовании J.C. Wu и соавт. после комплексного обследования пациентов, распределенных на три равные группы ( $n=28$ ) в соответствии с ИМТ (нормальный вес – с ИМТ 20–24,9, избыточная масса тела – с ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение – с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и более) установле-

но, что больные с ожирением и избыточной массой тела имели значительно большее количество преходящих релаксаций НПС в течение 2 ч после приема пищи: в группе с ожирением – 17,3; при избыточной массе тела – 3,8; у пациентов с нормальной массой тела – 2,1 эпизода в час ( $p<0,001$ ). Общее время экспозиции кислоты в дистальном отделе пищевода, так же как и число преходящих расслаблений НПС во время кислого ГЭР также достоверно выше в группах с избыточной массой тела и ожирением [37].

Важную роль в патогенезе ГЭРБ играет наличие у пациента грыжи пищеводного отдела диафрагмы (ГПОД). ГПОД характеризуются смещением через пищеводное отверстие диафрагмы в грудную полость (заднее средостение) абдоминального отдела пищевода, кардии, верхнего отдела желудка. По данным разных авторов, ГПОД выявляется у 54–94% пациентов с ГЭРБ [30, 38], при этом происходит смещение НПС в проксимальном направлении, что ведет к снижению его давления и учащению СРНПС, предрасполагая к развитию ГЭРБ. В ряде работ изучалась распространенность ГПОД при ожирении. В цитируемом ранее исследовании M. Suter и соавт. отмечено, что из 345 пациентов с ожирением ГПОД выявлена у 52,6%. При этом больные с ГПОД достоверно чаще страдают эзофагитом по сравнению с лицами, не имеющими данной патологии [28]. J.E. Pandolfino и соавт. сообщают, что у пациентов с ожирением имеется высокий градиент давления вдоль эзофагогастрального перехода, что способствует развитию ГПОД [39].

Имеются данные о гендерных различиях в вопросах коморбидности ГЭРБ и ожирения. По данным популяционного исследования, проведенного M. Nilsson и соавт., выявлена значимая ассоциация между увеличением ИМТ и симптомами рефлюкса у обоих полов, с более сильной связью у женщин. Среди пациентов с тяжелым ожирением (ИМТ >35 кг/м<sup>2</sup>) риск возникновения ГЭРБ у мужчин выше в 3,3 раза (95% ДИ 2,4–4,7), а у женщин – в 6,3 раза (95% ДИ 4,9–8,0), по сравнению с лицами, имеющими ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>. После стратификации женщин по состоянию репродуктивной функции отмечено, что риск возникновения ГЭРБ выше у женщин в предменопаузе, по сравнению с женщинами в постменопаузе; при этом использование заместительной гормональной терапии способствовало увеличению вероятности симптомов ГЭРБ. Эти данные позволяют предположить, что эстрогены могут играть определенную роль в патогенезе рефлюксной болезни [40].

При опросе 453 сотрудников больницы H.V. El-Serag и соавт. установили, что такие симптомы ГЭРБ, как изжога и регургитация, по меньшей мере еженедельно испытывали 26% респондентов. После стратификации данной когорты по массе тела оказалось, что доля пациентов с симптомами ГЭРБ у лиц с ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>, от 25 до 30 кг/м<sup>2</sup>, и >30 кг/м<sup>2</sup> составляла 23,3; 26,7 и 50% соответственно. Проведенное эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительной системы подтвердило, что повышение ИМТ прямо коррелирует с увеличением частоты вероятности не только клинических симптомов ГЭРБ, но и морфологических признаков рефлюкс-эзофагита [41]. В работе В.С. Jacobson и соавт. на большой выборке пациентов женского пола ( $n=10545$ ) было показано, что вероятность клинических проявлений ГЭРБ неуклонно возрастает по мере увеличения ИМТ ( $p<0,001$ ) [42].

В крупномасштабных и эпидемиологических опросах населения Германии в рамках Национальной программы здравоохранения (German National Health Interview) определялась взаимосвязь между различными факторами образа жизни (ИМТ, курение, употребление алкоголя, физиче-

ская активность, пищевые привычки) и симптомами ГЭРБ. При анализе полученных данных выявлен повышенный риск возникновения симптомов ГЭРБ (изжога, регургитация) у лиц с избыточной массой тела (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,5–2,2) и ожирением (ОШ 2,6; 95% ДИ 2,2–3,2). Другими факторами развития ГЭРБ признаны курение, частое употребление алкогольных напитков, сладостей и мучных изделий [43]. Аналогичные результаты получены в ходе телефонного опроса 2500 респондентов в Испании, где установлено, что полные люди имеют повышенный риск развития ГЭРБ (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,30–2,32). При этом также отмечено, что у пациентов, страдающих ГЭРБ более 10 лет, чаще выявляется ожирение (ОШ 1,92; 95% ДИ 1,14–3,22) [20, 44].

Повышение вероятности развития ГЭРБ по мере увеличения массы тела прослеживается также и в Азии. Так, в Южной Корее М.С. Kang и соавт. провели ретроспективный анализ историй болезней 2457 пациентов, прошедших эндоскопическое обследование верхних отделов пищеварительного тракта. Выявлена прямая зависимость между абдоминальным ожирением и наличием эрозивного эзофагита (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,6–3,1), при этом показано, что именно объем талии, а не ИМТ является более важным фактором эрозивного эзофагита [45]. В Шанхайском исследовании случай-контроль с использованием специальных опросников также выявлено, что ожирение повышает риск развития ГЭРБ в 3,4 раза (95% ДИ 1,3–9,3). Другим важным фактором ГЭРБ является проживание в городской среде (ОШ 3,6; 95% ДИ 1,2–10,4) [46].

Вместе с тем ряд авторов подвергают сомнению роль ожирения как бесспорного фактора развития ГЭРБ. Так, в шведском исследовании с участием 820 человек такого рода прямой зависимости не выявлено. С учетом многовариантных комбинаций по полу, возрасту и ИМТ, скорректированное ОШ развития ГЭРБ у больных с ожирением, по сравнению с лицами без избыточной массы тела, составило 0,99 (95% ДИ 0,66–1,47). Кроме того, не обнаружено никакой зависимости между ожирением и тяжестью симптомов рефлюкса. Однако такие результаты могут быть обусловлены особенностями дизайна исследования: авторы учитывали как пациентов, страдающих ожирением на момент опроса, так и имевших повышенную массу тела в анамнезе на протяжении последних 20 лет до исследования [47].

Вероятность развития поздних осложнений ГЭРБ, таких как ЭЭ, ПБ и АКП, также зависит от наличия ожирения. Н.В. El-Serag и соавт., проведя эндоскопическое обследование 453 пациентов в США, установили, что ЭЭ чаще встречается у лиц с избыточной массой тела, чем при нормальном весе (39% против 26%); а у лиц с ожирением – чаще, чем при нормальной и избыточной массе тела (41% против 32%;  $p=0,04$ ) [41]. В южнокорейском исследовании Н.Л. Lee и соавт., охватившем 3000 человек, показано, что у тучных людей, по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела, риск развития ЭЭ выше в 3,3 раза (95% ДИ 1,792–6,107) [48]. Метаанализ Н. Hampel в 2005 г. также подтвердил повышение вероятности ЭЭ по мере увеличения ИМТ (ОШ 1,76; 95% ДИ 1,156–2,667) [49].

В ряде работ на основании данных компьютерной томографии брюшной полости продемонстрировано, что избыток именно висцеральной жировой ткани, а не подкожного жира является значимым фактором ПБ [50]. В то же время ягодично-бедренное ожирение является фактором, снижающим вероятность ПБ [51].

Вместе с тем следует отметить, что связь между ожирением и ПБ подтверждена не во всех публикациях. Австралийское популяционное исследование, посвященное изучению влияния образа жизни и различных факторов на частоту

возникновения ПБ, не подтвердило роль ИМТ в качестве независимого фактора в данном отношении. При этом авторами согласны, что наличие выраженной клинической симптоматики ГЭРБ на протяжении длительного времени повышает риск развития ПБ [52].

К сожалению, заболеваемость АКП по всему миру продолжает расти. В США этот показатель увеличился за период с 1975 по 2001 г. примерно в шесть раз [53]. В исследовании W.H. Chow и соавт. выявлена прямая связь между ростом показателей ИМТ и раком пищевода, особенно среди молодых некурящих лиц [54]. Метаанализ результатов 12 мировых эпидемиологических исследований продемонстрировал, что пациенты с морбидным ожирением (ИМТ  $\geq 40$ ) в 4,76 раза (95% ДИ 2,96–7,66) чаще страдают АКП по сравнению с больными с нормальной массой тела [55].

Говоря о механизмах высокого риска развития ПБ и АКП у больных с ожирением, следует принимать во внимание не только повышенную вероятность развития, тяжесть и продолжительность течения ГЭРБ за счет физических факторов, таких как ГПОД, повышение внутрибрюшного давления и гастроэзофагеального градиента, замедление желудочной и дуоденальной эвакуации и других. Важную роль играют также и гуморальные влияния. В частности, в обзоре Р. Chang и F. Friedenberg подчеркивается роль изменения секреции адипокинов: лептина и адипонектина [20].

В ряде исследований показано, что у больных с ПБ имеет место более высокое содержание лептина в плазме по сравнению со здоровыми лицами, при наиболее высоких уровнях лептина ОШ развития ПБ достигает 3,3 (95% ДИ 1,7–6,6) [19, 34]. Поэтому связь развития ПБ в большей мере с объемом талии, чем с ИМТ, может отчасти объясняться тем, что лептин достигает наиболее высоких значений именно при висцеральном ожирении [56].

В исследованиях «случай-контроль» установлена обратная зависимость между вероятностью ПБ и уровнем адипонектина в плазме [20, 57], причем при исследовании его фракций продемонстрирована наиболее важная роль в этом отношении именно низкомолекулярного адипонектина [22].

## Особенности лечения ГЭРБ при коморбидности с ожирением

Как известно, в лечении ГЭРБ ведущая роль отводится антисекреторной терапии, для которой обычно используются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако упомянутые выше патогенетические особенности развития ГЭРБ на фоне ожирения нередко обуславливают ее резистентность к стандартным схемам антисекреторных препаратов [58, 59], что требует увеличения дозировок и/или продолжительности курса лечения для достижения и поддержания ремиссии. А это, в свою очередь, повышает риски нежелательных явлений кислотосупрессивной терапии, таких как прогрессирование атрофии слизистой оболочки желудка (особенно при наличии инфекции *Helicobacter pylori*), ахлоргидрия, избыточный бактериальный рост, гипокальциемия, остеопороз и др.

Не следует также забывать о негативном влиянии ожирения на состояние панкреатобилиарной системы, в результате чего у пациентов развивается ее дисфункция, способствующая появлению дуодено-гастральных рефлюксов. Следствием этого является изменение состава факторов агрессии и рН попадающего в пищевод рефлюктата с увеличением количества слабых и щелочных ГЭР, которые столь же агрессивны в отношении слизистой оболочки

пищевода, но менее чувствительны к терапии ИПП. К тому же слабокислые и слабощелочные рефлюксы могут не выявляться при проведении обычной рН-метрии [36, 58, 59]. Данные обстоятельства требуют дополнительного назначения больным с ожирением препаратов урсодезоксихолевой кислоты для инактивации агрессивных желчных кислот.

Имеются данные об изменении фармакокинетики препаратов (включая антисекреторные) у пациентов с ожирением, но доказательная база в отношении этого пока недостаточна. Возможными причинами нарушения фармакокинетики могут являться особенности регионарного кровообращения, снижение активности печеночных ферментов при развитии НАЖБП, повышение скорости клубочковой фильтрации и канальцевой секреции [59–61].

## Заключение

Особенности патофизиологии ГЭРБ при ожирении определяются высоким внутрибрюшным давлением, повышенным гастроэзофагеальным градиентом и замедлением желудочной эвакуации. Кроме того, у таких больных чаще выявляется ГПОД. Эти рефлюксгенные факторы опосредуют также более высокую распространенность наруше-

ний моторики пищевода и увеличение количества СРНПС. Объем талии (характеризующий выраженность висцеральной ожирения) является лучшим предиктором риска метапластических и неопластических осложнений ГЭРБ, чем ИМТ, что, по-видимому, обусловлено гормональной активностью висцеральной жировой ткани. Вероятность развития ПБ и АКП имеет прямую корреляцию с избыточной выработкой лептина и обратно пропорциональна уровню адипонектина. Медикаментозное лечение ГЭРБ при ее коморбидности с ожирением часто требует более высоких дозировок и более длительных курсов ИПП, с обязательным дополнительным назначением препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости мультидисциплинарного подхода при наблюдении и лечении больных с коморбидным течением ГЭРБ и ожирения. Для выявления причины ожирения и коррекции массы тела пациента необходимы совместные усилия терапевтов, гастроэнтерологов, диетологов, а в ряде случаев – хирургов и клинических психологов.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dent J. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop report. *Gut*. 1999;(44):1-16. doi: 10.1136/gut.44.2008.s1
- Di Mario F, Goni E. Gastric acid secretion: changes during a century. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(6):953-65. doi: 10.1016/j.bpg.2014.10.006
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease (GERD) – a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;(101):1900-20. doi: 10.1093/pch/14.suppl.a.26a
- Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:539-47. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62245-9
- Юрнев Г.Л., Самсонов А.А., Юрнева-Тхоржевская Т.В. Современный взгляд на кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2015;17(12):44-9 [Yurenev GL, Samsonov AA, Yureneva-Tkhorzhevskaya TV. Modern look at cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2015;17(12): 44-9 (In Russ.)].
- Маев И.В., Бурков С.Г., Юрнев Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. М.: Литтерра, 2014. 352 с. [Maev IV, Burkov SG, Yurenev GL. *Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezni' i assotsirovannaya patologiya* [Gastroesophageal Reflux Disease and Associated Pathology]. Moscow: Litterra, 2014. 352 p. (In Russ.)].
- Маев И.В., Трухманов А.С. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов. *Русский медицинский журнал*. 2004;12(23):1344-8 [Maev IV, Trukhmanov AS. Non-erosive reflux disease from the standpoint of modern gastroenterology: clinical features and the impact on the quality of life of patients. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2004;12(23):1344-8 (In Russ.)].
- Tytgat GN. Recent developments in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: ANNO 2012. *J Dig Dis*. 2012;13(6):291-5. doi: 10.1111/j.1751-2980.2012.00598.x
- Rubenstein JH, Shaheen NJ. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2015;149(2):302-17. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.053
- Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(6):600-9.
- Haidar YM, Cosman BC. Obesity epidemiology. *Clin Colon Rectal Surg*. 2011;24(4):205-10. doi: 10.3390/ijerph110707425
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., редакторы. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2004 [Dedov II, Mel'nichenko GA, eds. *Ozhirenie: etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty: Rukovodstvo dlya vrachey* [Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects: A guide for physicians]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2004 (In Russ.)].
- Mehta T, Fontaine KR, Keith SW, Bangalore SS, de los Campos G, Bartolucci A, Pajewski NM, Allison DB. Obesity and mortality: are the risks declining? Evidence from multiple prospective studies in the United States. *Obes Rev*. 2014;15(8):619-29. doi: 10.1111/obr.12191
- Gray DS. Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin North Am*. 1989;73(1):1-13.
- Ze EY, Kim BJ, Kang H, Kim JG. Abdominal visceral to subcutaneous adipose tissue ratio is associated with increased risk of erosive esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(5):1265-71. doi: 10.1007/s10620-017-4467-4
- Vague P. The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. 1956. *Nutrition*. 1999;15(1):89-90. discussion 1.
- Peppas M, Koliaki C, Papaefstathiou A, Garoflos E, Katsilambros N, Raptis SA, Hadjidakis DI, Dimitriadis GD. Body composition determinants of metabolic phenotypes of obesity in nonobese and obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(9):1807-14. doi: 10.1002/oby.20227
- Slawik M, Vidal-Puig AJ. Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging. *Ageing Res Rev*. 2006;5(2):144-64. doi: 10.1016/j.arr.2006.03.004
- Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7(1):14-24. doi: 10.1007/s11684-013-0262-6
- Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(1):161-73. doi: 10.1016/j.gtc.2013.11.009
- Ogunwobi O, Mutungi G, Beales IL. Leptin stimulates proliferation and inhibits apoptosis in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells by cyclooxygenase-2-dependent, prostaglandin-E2-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor and c-Jun NH2-terminal kinase activation. *Endocrinology*. 2006;147(9):4505-16. doi: 10.1210/en.2006-0224
- Rubenstein JH, Kao JY, Madanick RD, Zhang M, Wang M, Spacek MB, Donovan JL, Bright SD, Shaheen NJ. Association of adiponectin multimers with Barrett's oesophagus. *Gut*. 2009;58(12):1583-9. doi: 10.1136/gut.2008.171553

23. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2006;94(9):1221-5. doi: 10.1038/sj.bjc.6603051
24. Исаченкова О.А. Пищевое поведение как важный фактор развития ожирения и коморбидных с ним заболеваний. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(4):14-7 [Isachenkova OA. Nutritional behavior as an important factor in the development of obesity and diseases comorbid with it. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2015;12(4):14-7 (In Russ.)].
25. Wadden TA, Phelan S. Assessment of quality of life in obese individuals. *Obes Res*. 2002 Nov;10 Suppl 1:50-7. doi: 10.1038/oby.2002.190
26. Yanagisawa M, Yu RK. The expression and functions of glycoconjugates in neural stem cells. *Glycobiology*. 2007 Jul;17(7):57-74. doi: 10.1093/glycob/cwm018
27. Vaishnav B, Bamanikar A, Maske P, Reddy A, Dasgupta S. Gastroesophageal reflux disease and its association with body mass index: clinical and endoscopic study. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(4):01-04. doi: 10.7860/JCDR/2017/24151.9562
28. Suter M, Dorta G, Giusti V, Calmes JM. Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004;14(7):959-66. doi: 10.1381/0960892041719581
29. Quiroga E, Cuenca-Abente F, Flum D. Impaired esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease: evaluation with multichannel intraluminal impedance. *Surg Endosc*. 2006;20(5):739-43. doi: 10.1007/s00464-005-0268-5
30. Трухманов А.С., Евсютина Ю.В. Изжога при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – механизм развития и подходы к терапии. *Русский медицинский журнал*. 2017;(10):707-10 [Trukhmanov AS, Evsyutina Yu V. Heartburn in gastroesophageal reflux disease – the mechanism of development and approaches to therapy. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2017;(10):707-10 (In Russ.)].
31. Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Гастроэнтерология и гепатология*. 2013;1(4):1-9 [Trukhmanov AS, Dzshahaja NL, Kajbysheva VO, Storonova OA. New aspects of treatment recommendations for patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastrojenterologija i Gepatologija*. 2013;1(4):1-9 (In Russ.)].
32. Kouklakis G, Moschos J, Kountouras J, Mpoumponaris A, Molyvas E, Minopoulos G. Relationship between obesity and gastroesophageal reflux disease as recorded by 3-hour esophageal pH monitoring. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14(2):117-21.
33. Koppman JS, Poggi L, Szomstein S, Ukleja A, Botoman A, Rosenthal R. Esophageal motility disorders in the morbidly obese population. *Surg Endosc*. 2007 May;21(5):761-4. doi: 10.1007/s00464-006-9102-y
34. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology*. 2000;118(4):688-95.
35. Fisher BL, Pennathur A, Mutnick JL, Little AG. Obesity correlates with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci*. 1999;44(11):2290-4. doi: 10.1023/A:1026617106755
36. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Многоликая ГЭРБ: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015; 386 с. [Maev IV, Yurenev GL, Burkov SG. *Mnogolikaya GERB: problemy i resheniya* [The Many Faces of GERD: problems and solutions]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 386 p. (In Russ.)].
37. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 2007;132(3):883-9. doi: 10.1053/j.gastro.2006.12.032
38. Bredenoord AJ. Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(1):8-15. doi: 10.1038/ajg.2011.286
39. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology*. 2006;130(3):639-49. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.016
40. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA*. 2003;290(1):66-72. doi: 10.1001/jama.290.1.66
41. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1243-50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41703.x
42. Jacobson BC, Somers S.C., Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*. 2006 Jun 1;354(22):2340-8.
43. Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(1):169-74. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02727.x
44. Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR 3rd, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(1):95-105.
45. Kang MS, Park DI, Oh SY, Yim HJ, Chun HJ, Lee HS. Abdominal obesity is an independent risk factor for erosive esophagitis in a Korean population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(10):1656-61. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04518.x
46. Ma XQ, Cao Y, Wang R, Yan X, Zhao Y, Zou D, Wallander M-A, Johansson S, Liu W, Gu Z, Zhao J, He J. Prevalence of, and factors associated with, gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Shanghai, China. *Dis Esophagus*. 2009;22(4):317-22. doi: 10.1111/j.1442-2050.2008.00904.x
47. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut*. 2000;47(1):26-9.
48. Lee HL, Eun CS, Lee OY. Association between GERD-related erosive esophagitis and obesity. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(6):672-5. doi: 10.1097/MCG.0b013e31806daf64
49. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199-211.
50. El-Serag HB, Hashmi A, Garcia J, Richardson P, Alsarraj A, Fitzgerald S, Vela M, Shaib Y, Abraham NS, Velez M, Cole R, Rodriguez MB, Anand B, Graham DY, Kramer JR. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. *Gut*. 2013. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304189
51. Rubenstein JH, Morgenstern H, Chey WD. Protective role of gluteofemoral obesity in erosive oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut*. 2013. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304103
52. Smith KJ, O'Brien SM, Smithers BM, Gotley DC, Webb PM, Green AC, Whiteman DC. Interactions among smoking, obesity, and symptoms of acid reflux in Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(11 Pt 1):2481-6. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0370
53. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(2):142-6. doi: 10.1093/jnci/dji024
54. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL, Dubrow R, Schoenberg JB, Mayne ST, Farrow DC, Ahsan H, West AB, Rotterdam H, Niwa S, Fraume JF Jr. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(2):150-5.
55. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, Brown LM, Risch HA, Ye W, Sharp L, Wu AH, Ward MH, Casson AG, Murray LJ, Corley DA, Nyrén O, Pandeya N, Vaughan TL, Chow WH, Gammon MD. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol*. 2012;41(6):1706-18. doi: 10.1093/ije/dys176
56. Weigle DS. Leptin and other secretory products of adipocytes modulate multiple physiological functions. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1997;58(2):132-6.
57. Rubenstein JH, Dahlkemper A, Kao JY, Zhang M, Morgenstern H, McMahon L, Inadomi JM. A pilot study of the association of low plasma adiponectin and Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1358-64. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01823.x
58. Ливзан М.А., Лагтева И.В., Кролевец Т.С., Киселев И.Е. Специфические особенности ГЭРБ, связанной с ожирением и избыточной массой тела. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):21-7 [Livzan MA, Lapteva IV, Krolevetv TS, Kiselev IE. Specific features of GERD associated with obesity and overweight. *Therapeutic Archive*. 2016;88(2):21-7 (In Russ.)].
59. Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010 Mar;39(1):39-46. doi: 10.1016/j.gtc.2009.12.002
60. Kotlyar M, Carson SW. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37(1):8-19.
61. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39:215-31.