

**А.А. Калугин*, А.А. Степченко, М.А. Степченко**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФЕНОТИПА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА И АКЦЕНТУАЦИИ СВОЙСТВ ТЕМПЕРАМЕНТА С ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

A.A. Kalugin*, A.A. Stepchenko, M.A. Stepchenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kursk State
Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia

Relationship of Clinical Picture, Phenotype of Oxidative Metabolism, Accentuation of Temperament Properties and Compliance in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease

Резюме

Цель исследования. Установить взаимосвязь акцентуации свойств темперамента, клинической картины заболевания и приверженности к терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с различным фенотипом окислительного метаболизма. **Материалы и методы.** Для реализации поставленной цели было проведено исследование в дизайне «случай-контроль» 156 пациентов обоих полов в возрасте от 21 до 55 лет (101 мужчина и 55 женщин, средний возраст 38 лет (IQR 29-46)) с верифицированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с оценкой клинической картины, сопутствующей патологии, выраженности симптомов с помощью визуально-аналоговой шкалы, приверженности к терапии, фенотипа окислительного метаболизма с помощью препарата-маркера эуфиллина, определением личностных психофизиологических особенностей с использованием теста акцентуации свойств темперамента. Статистический анализ проводился согласно целям исследования и особенностям совокупности данных. **Результаты.** У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью были выделены три основных типа личности: гипертимный (29;19%), смешанный (61;39%) и эмоционально-нестабильный тип (66;42%). По фенотипу окислительного метаболизма 156 пациентов подразделялись на быстрые (51; 33%), промежуточные (82; 52%) и медленные метаболизаторы (23; 15%). Мультиномиальный логистический регрессионный анализ показал, что у пациентов с быстрым метаболизмом, в отличие от промежуточных и медленных метаболизаторов, следует ожидать низкую интенсивность болевого синдрома ($p=0,014$). Влияния на клиническую картину свойств темперамента не выявлено ($p=0,063$). При изучении с помощью мультиномиальной логистической регрессии зависимости приверженности к терапии от свойств темперамента и уровня метаболизма пациента, у пациентов с гипертимным типом акцентуации свойств темперамента вероятность высокой приверженности к терапии составила более 65% у быстрых и промежуточных метаболизаторов и 100% у медленных метаболизаторов ($p=0,006$), у пациентов со смешанными типами вероятность высокой приверженности к терапии наблюдается только у медленных метаболизаторов ($p=0,006$), у пациентов с эмоционально-нестабильным типом высокая вероятность низкой приверженности к терапии вне зависимости от уровня метаболизма ($p=0,006$). **Заключение.** Для прогнозирования приверженности к терапии пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью целесообразно определять уровень окислительного метаболизма и тип акцентуации свойств темперамента.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, фенотип окислительного метаболизма, свойства темперамента, приверженность к терапии

*Контакты: Андрей Александрович Калугин, e-mail: dr.kalugin2010@yandex.ru

*Contacts: Andrei A. Kalugin, e-mail: dr.kalugin2010@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-3369>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.05.2021 г.

Принята к публикации 25.07.2022 г.

Для цитирования: Калугин А.А., Степченко А.А., Степченко М.А. ВЗАИМОСВЯЗЬ ФЕНОТИПА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА И АКЦЕНТУАЦИИ СВОЙСТВ ТЕМПЕРАМЕНТА С ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(6): 450-458. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-450-458. EDN: RFK0XS

Abstract

The purpose of the study is to establish the relationship between the accentuation of temperament properties, clinical picture of disease, and adherence to therapy in patients with gastroesophageal reflux disease with different phenotype of oxidative metabolism. **Materials and methods.** To achieve this goal, a case-control study was conducted in 156 patients aged 21 to 55 years (101 men and 55 women, mean age 38 years (IQR 29-46)) with verified gastroesophageal reflux disease with assessment of the clinical picture, assessment of the severity of symptoms using a visual analogue scale, concomitant pathology, adherence to therapy, phenotype of oxidative metabolism with the eufillin marker drug, determination of personal psychophysiological features using a temperament accentuation test. Statistical analyses were performed according to study objectives and data set features. **Results.** In patients with gastroesophageal reflux disease, 3 main personality types were identified: hyperthymic ($n = 29$; 19 %), mixed ($n = 61$; 39 %) and emotionally unstable type ($n = 66$; 42 %). By oxidative metabolism phenotype, 156 patients were divided into rapid ($n = 51$; 33 %), intermediate ($n = 82$; 52 %) and slow metabolizers ($n = 23$; 15 %). Analysis of multinomial logistic regression showed that in patients with rapid metabolism, in contrast to intermediate and slow metabolizers, low pain syndrome intensity should be expected ($p = 0.014$). There was no effect on the clinical presentation of temperament properties ($p = 0.063$). When studying the dependence of adherence to therapy on the properties of temperament and the patient's metabolic level by multinomial logistic regression in patients with a hyperthymic type of accentuation of temperament properties, the probability of high adherence to therapy was more than 65 % in fast and intermediate metabolizers and 100 % in slow metabolizers ($p = 0.006$), in patients with mixed types the probability of high adherence to therapy is observed only in slow metabolizers ($p = 0.006$), patients with emotionally unstable type have a high probability of low adherence to therapy regardless of metabolic level ($p = 0.006$). **Conclusion.** To predict adherence of patients with gastroesophageal reflux disease to therapy, it is advisable to determine the level of oxidative metabolism and the type of accentuation of temperament properties.

Key words: *gastroesophageal reflux disease, phenotype of oxidative metabolism, temperament properties, compliance*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2021

Accepted for publication on 25.07.2022

For citation: Kalugin A.A., Stepchenko A.A., Stepchenko M.A. Relationship of Clinical Picture, Phenotype of Oxidative Metabolism, Accentuation of Temperament Properties and Compliance in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(6): 450-458. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-450-458. EDN: RFK0XS

ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ВОЗ — всемирная организация здравоохранения, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, КОП-25 — количественная оценка приверженности, НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты, ОРЗ — острые респираторные заболевания, ТАСТ — тест акцентуации свойств темперамента, ХВГС — хронический вирусный гепатит С, ARD — acute respiratory disease, GERD — gastroesophageal reflux disease, GERD-Q — GastroEsophageal Reflux Disease Questionnaire, опросник по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, GIT — gastrointestinal tract, GSRS — Gastrointestinal Symptom Rating Scale, HetEM — замедленный генотип окислительного метаболизма, HomEM — быстрый генотип окислительного метаболизма, PM — медленный генотип окислительного метаболизма, VAS — visual analogue scale

Актуальность темы

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) варьирует в разных странах и регионах и остается достаточно высокой. Распространенность ГЭРБ в США составляет примерно 20 %, тогда как распространённость болезни в Российской Федерации — от 11 до 15 % [1].

Подходы к ведению пациентов с ГЭРБ достаточно полно описаны в клинических рекомендациях [2]. Патти М.Д. и соавторы (2015) на основании публикаций

в PubMed с 1985 по 2015 год показали, что изменение образа жизни, ингибиторы протонной помпы и лапароскопическая фундопликация представляют собой надежные методы лечения ГЭРБ. Авторами на основании обзора делается вывод, что ГЭРБ — очень распространенное заболевание, и после постановки диагноза наилучшие результаты достигаются многопрофильной командой, целью которой является индивидуальное лечение пациентов [3].

Однако существуют факторы, снижающие эффективность фармакотерапии, например, различия в ско-

рости метаболизма у пациентов, в тоже время встречаются единичные научные работы по изучению скорости метаболизма у пациентов с ГЭРБ. Маев И.В. и соавт. (2011) выявили, что среди обследованных 267 пациентов с ГЭРБ достоверно больше пациентов с быстрым генотипом окислительного метаболизма (НомЕМ) — 84 %, при этом достоверно реже встречались пациенты с замедленным метаболизмом (НетЕМ) — всего 14 % пациентов, с медленным метаболизмом (РМ) было выявлено четыре пациента. [4]. Персонализация терапии требует чаще знания не генотипа, а фенотипа окислительного метаболизма, так как корреляция между генотипом и фенотипом не является показательной, и сообщается о 50 % ошибочных прогнозах [5]. Одним из решений данной проблемы было бы определение индивидуальных различий в метаболизме лекарственных препаратов с использованием ксенобиотиков в качестве средств-маркеров [6].

Для оценки эффективности терапии ГЭРБ используются различные опросники и шкалы, которые позволяют объективизировать влияние лечения, как на клиническую картину, так и на качество жизни (оценки тяжести гастроэнтерологических симптомов Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), SF-36) [7, 8]. Следует отметить, что в клинической практике достаточно удобным является применение более простого способа для оценки клинической картины с использованием визуально-аналоговой десятибалльной шкалы (ВАШ).

Еще одним фактором, влияющим на эффективность лечения, является приверженность к терапии — добровольное следование пациента предписанному ему режиму лечения. В работе Циммермана Я.С. и соавторов (2015), посвященной кислотозависимым заболеваниям, отмечается важность соблюдения предписанных рекомендаций для повышения эффективности лечения, включая изменение образа жизни, отказ от порочных привычек, принятие диетических ограничений, избегание стрессовых ситуаций, а также соблюдения предписанных доз лекарств, режимов приема, длительность терапии. Авторы также уделяют внимание значимости сотрудничества врача и пациента при лечении кислотозависимых заболеваний (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь и т. д.) и путям его улучшения [9].

Одной из причин снижения приверженности к терапии и, тем самым ее неэффективности, могут являться

особенности темперамента пациента. Для изучения свойств темперамента разработаны модели темперамента и предложены несколько методик и (В.М. Русалова, Г. Айзенка и А. Томаса и С. Чесса, Я. Стреляю и др.) [10]. Распространенной методикой для исследования психофизиологических особенностей личности в обычной клинической практике у пациентов с соматическими расстройствами является тест акцентуации свойств темперамента (ТАСТ) (Плотников Д.В. и соавт., 2001) [11]. Следует отметить, что исследования влияния свойств темперамента на приверженность к терапии у пациентов с ГЭРБ в доступной литературе практически не встречаются.

В связи с вышеизложенным представляет интерес выявить взаимосвязь индивидуальных различий скорости окислительного метаболизма, обуславливающих антисекреторный эффект препаратов, и акцентуации свойств темперамента и их влияния на приверженности к терапии у пациентов с ГЭРБ.

Целью исследования явилось установление взаимосвязи акцентуации свойств темперамента, клинической картины заболевания и приверженности к терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с различным фенотипом окислительного метаболизма.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования. Для реализации цели работы проведено исследование в дизайне «случай-контроль», в результате которого в анализ были включены данные клинического обследования 156 пациентов гастроэнтерологического отделения Курской областной клинической больницы с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрасте от 21 до 55 лет (средний возраст составил 38 лет (IQR 29-46)) (табл. 1). Среди пациентов были 101 мужчина и 55 женщин (соотношение мужчин и женщин 2:1). Критериями включения пациентов в исследование были: наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с эзофагитом или без эзофагита, диагноз ГЭРБ подтверждался с помощью опросника GERD-Q [12], альгинатного теста и/или фиброэзофагогастродуоденоскопии (табл. 1). Критериями исключения пациентов из группы являлись: наличие пищевода Баррета, язвенный процесс в желудке и/или

Таблица 1. Распределение пациентов с ГЭРБ по полу и результатам эзофагогастродуоденоскопии
Table 1. Distribution of GERD patients by sex and esophagogastrroduodenoscopy findings

Нозология/ Nosology	Всего кол-во/ Total amount	Пол/ Sex	
		Мужчины, кол-во/ Men, amount	Женщины, кол-во/ Women, amount
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь без эзофагита/ Gastroesophageal reflux disease without esophagitis	129 (83 %)	88 (57 %)	41 (26 %)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом/ Gastroesophageal reflux disease with esophagitis	27 (17 %)	13 (8 %)	14 (9 %)
Итого	156 (100 %)	101 (65 %)	55 (35 %)

двенадцатиперстной кишке, в том числе, связанный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), отказ пациента от участия на любой стадии исследования, хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации. Пациенты с подозрением на острое респираторное заболевание (ОРЗ) включались в исследование, так как явления ларингита могут провоцироваться ГЭРБ.

Перед включением в исследование все пациенты заполняли добровольное информированное согласие, содержащее информацию о целях, задачах и содержании работы. Аннотация к исследованию с протоколом и содержанием информированного согласия была одобрена региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета.

Изучение сопутствующей патологии у обследуемого контингента выявило следующие закономерности (рис. 1). Из сопутствующих заболеваний чаще встречались пациенты с симптомами ринита и кашлем без температуры (острые респираторные заболевания) — у 28 пациентов (18%), ишемической болезнью сердца — у 27 пациентов (17%) и артериальной гипертензией — у 22 пациентов (14%). Среди сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, которые встречались у 20 пациентов (13%), наблюдались функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, жировой гепатоз, дискинезия желчевыводящих путей.

Пациенты проходили клиническое обследование в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ГЭРБ. Диагноз ГЭРБ устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ и рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [2].

Оценка клинической картины (выраженности изжоги и болевого синдрома) у пациентов с ГЭРБ проводилась с использованием визуально-аналоговой десятибалльной шкалы (ВАШ). 1 балл соответствовал минимальным проявлениям симптомов, 10 баллов — максимальному выявлению симптомов. При этом, менее 4 баллов по ВАШ определялось как слабая изжога или боль, 4–7 баллов — умеренная изжога или боль, от 8 баллов и выше — сильная изжога или боль. Результаты оценки клинической картины сравнивали у пациентов с ГЭРБ с различным метаболизмом и типом акцентуации свойств темперамента.

Для исследования приверженности к терапии был применен опросник, предложенный Колесниковой И.Ю. и соавт. (2005) [13] и состоящий из 5 вопросов: прием лекарств, назначаемых врачом; удовлетворенность лечением; соблюдение диеты; курение. Данные шкал опросника варьируют от 1 балла (отрицательное значение) до 3 (положительное значение и отсутствие вредных привычек). Также вычислялось суммарное значение, при этом низкой приверженностью считалась сумма баллов от 5 до 10, высокой приверженностью — от 11 до 15 баллов [13]. Данный опросник изначально является русскоязычным и валидизирован для пациентов кислотозависимыми заболеваниями. Другие опросники не использовались в связи с большим

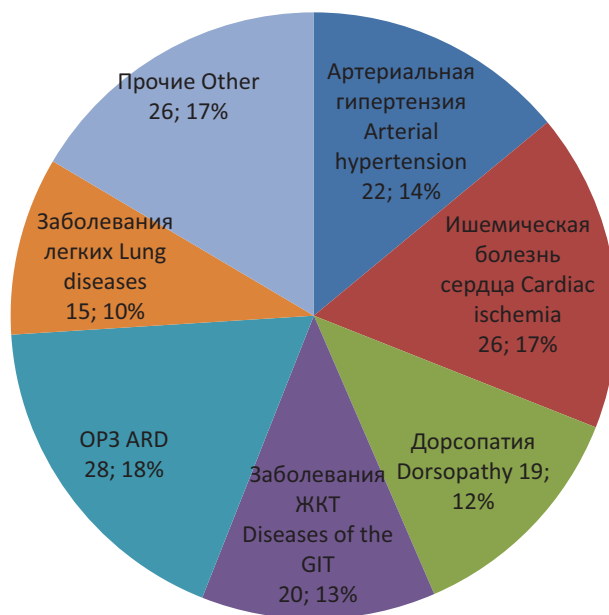


Рисунок 1. Сопутствующие заболевания у пациентов с ГЭРБ

Примечание: ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ОРЗ — острые респираторные заболевания, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

Figure 1. Comorbidities in GERD patients

Note: GERD — gastroesophageal reflux disease, ARD — acute respiratory diseases, GIT — gastrointestinal tract

количеством вопросов (КОП-25), а также из-за того, что валидизация опросников проходила в основном на пациентах с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом II типа, а не на пациентах с кислотозависимыми заболеваниями. Подсчет разницы между количеством выданного пациенту и возвращенного пациентом препарата не проводилось. Дополнительно в протокол пациента вносилась информация о принимаемых препаратах и вычислялась их средняя стоимость в аптеках г. Курска, кратности приема препаратов в сутки, суточная скорость и длительность действия препарата.

Фенотип окислительного метаболизма у обследованного контингента исследовался согласно методике фармакокинетической лаборатории Курского государственного медицинского университета [6]. В частности, пациентам перорально назначался эуфиллин в дозе 150 мг, концентрация которого определялась в слюне в течение суток с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Группы пациентов распределялись согласно методике на быстрых метаболизаторов (период полуэлиминации эуфиллина $T_{1/2} < 9$ час), промежуточных метаболизаторов ($T_{1/2} = 9–15$ час) и медленных метаболизаторов ($T_{1/2} > 15$ час).

Психофизиологические особенности личности пациентов с ГЭРБ исследовали с помощью опросника ТАСТ, состоящего из 125 вопросов, на которые испытуемому необходимо дать ответы «да» или «нет». Тип акцентуации свойств темперамента устанавливался на основе предшествующего факторного анализа шкал

ТАСТ следующим образом. Вначале на индивидуальном профиле каждого испытуемого выявлялись акцентуированные шкалы ТАСТ. Повышение шкалы до 8 стэнов расценивалась как умеренная акцентуация свойства, а три стэна — как умеренный дефицит измеряемого свойства. Оценки 9 и 2 стэна свидетельствовали о выраженной акцентуации или дефиците измеряемого свойства. Максимальная акцентуация или дефицит свойства получали оценки 10 и 1 стэн. Следует отметить, что у одного и того же пациента может встречаться акцентуация различных шкал. Затем выяснялось, в какой из обобщенных факторов темперамента входят акцентуированные шкалы. В соответствии с этим квалифицировался тип акцентуации: гипертимный, дистимный, тип эмоциональной нестабильности, инертный, гипертимно-нестабильный, дистимно-нестабильный, инертный смешанный [11].

Анализировалось, в какой из обобщенных типов темперамента входят акцентуированные шкалы, в соответствии с которыми квалифицировался тип акцентуации: гипертимный, дистимный, тип эмоциональной нестабильности, инертный, гипертимно-нестабильный, дистимно-нестабильный, инертный смешанный. Исследование проводилось однократно в начале курса терапии [11].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета IBM SPSS Statistics Standard Edition 17.0. Количественные и качественные порядковые признаки (с числом рангов более 5) были представлены медианами (Me) и квартилями (нижним, Q1, и верхним, Q3), качественные признаки — в виде абсолютного числа наблюдений (n) и доли (%) от общего числа пациентов в группе. В результате предварительной оценки данных с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, выявлено, что распределение совокупностей данных отличалось от нормального, поэтому для проведения анализа влияния на выраженность клинической картины уровня метаболизма и свойств темперамента, а также для оценки влияния на приверженность к терапии уровня метаболизма, стоимости лечения, кратности приема препаратов, быстроты и длительность действия препаратов, использовалась мультиномиальная логистическая регрессия [14].

Результаты исследования

При применении теста акцентуации свойств темперамента у 156 пациентов с ГЭРБ выявлено, что у 11 пациентов (71 %) встречается акцентуация шкалы «невротизм», «эмоциональная инертность» и «эмоциональная лабильность» (56; 36 % и 45; 29 % соответственно), в наименьшей степени представлены «агрессивность» (39; 25 %), «энергичность» (33; 21 %), «социальная активность» (36; 23 %), «сенситивность» (33; 21 %), «робость» (28; 18 %).

При анализе результатов опросника ТАСТ подтвердилась неоднородность личностных характеристик у обследуемого контингента: гипертимность с социальной и предметной активностью встречались (до 8–10 стэнов) у 29 пациентов (18,6 %). Эмоциональная

нестабильность выражалась ростом шкал ТАСТ «невротизм», «сенситивность», «робость», «агрессивность», «эмоциональная лабильность» у 66 пациентов (42,3 %). Гипертимно-нестабильный, дистимно-нестабильный, инертный смешанный и эмоциональный инертный типы встречались у 8 (5,1 %), 20 (12,8 %), 26 (16,7 %) и 1 (0,7 %) пациента соответственно. Дистимность, как противоположность гипертимности (1, 2, 3 стэна), наблюдалась у 6 (3,8 %) пациентов. Других совмещений шкал ТАСТ не обнаружено. Следует отметить, что у пациентов с ГЭРБ выявлено превалирование эмоциональной нестабильности.

Таким образом, по частоте встречаемости выделено 3 основных типа личности у пациентов с ГЭРБ: 1) гипертимный тип, характеризующийся акцентуацией шкал, отражающих социальную и предметную активность (29, 19 %); 2) смешанные типы, сочетающие усиление шкал, отражающих эмоциональную лабильность, и шкал, отражающих как социальную и предметную активность, так и пассивность, куда были отнесены все остальные пациенты с ГЭРБ (61, 39 %) 3) эмоционально-нестабильный тип с акцентуацией шкал астенических эмоций (66, 42 %).

На следующем этапе при изучении у 156 пациентов с ГЭРБ изменений суточной концентрации в слюне принятого перорально препарата-маркера зифиллина получены следующие результаты: у 51 пациента (33 %) определен быстрый фенотип окислительного метаболизма, у 82 пациентов (52 %) — промежуточный фенотип и у 23 пациентов (15 %) выявлен медленный фенотип окислительного метаболизма.

Среди обследованного контингента все 156 пациентов предъявляли жалобы на изжогу, а испытывали болевые ощущения в нижней трети грудины только 119 пациентов (76 %). Выраженность симптомов проверялась по шкале ВАШ (таблица 2).

Для проверки гипотезы о взаимосвязи выраженности клинических проявлений с фенотипом окислительного метаболизма и особенностями свойств темперамента у пациентов с ГЭРБ произведен анализ данных с применением мультиномиальной логистической регрессии. Зависимыми переменными были результаты восприятия изжоги и боли по шкале ВАШ в баллах, тип акцентуации свойств темперамента и уровень метаболизма у каждого пациента определялись как факторы и обозначались номинальными числительными.

В результате влияние уровня метаболизма ($p=0,662$) и типа акцентуации свойств темперамента ($p=0,069$) на выраженность изжоги по шкале ВАШ у пациентов с ГЭРБ не подтвердилось (значимость всей модели $p=0,163$). Однако при проведении процедуры мультиномиальной логистической регрессии для подтверждения гипотезы о влиянии уровня метаболизма и свойств темперамента на клиническую картину, подтверждено различие в оценке болевого синдрома у пациентов с различным фенотипом окислительного метаболизма (Хи-квадрат = 25,093, $p=0,014$), но не получено достоверных различий в восприятии болевого синдрома у пациентов с различным типом акцентуации свойств темперамента ($p=0,263$).

Таблица 2. Выраженность клинических симптомов у пациентов с ГЭРБ
Table 2. The severity of clinical symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease

Наименование показателя/ Name of indicator (n; MQR)	Количество пациентов с различной интенсивностью изжоги и болевого синдрома/ Number of patients with different intensity of heartburn and pain syndrome (n (%))		
	Низкая интенсивность/ Low intensity ≤4 баллов points	Средняя интенсивность/ Middle intensity 4-7 баллов points	Высокая интенсивность/ High intensity ≥8 баллов points
Выраженность изжоги по ВАШ/ The severity of heartburn according to the VAS (n=156, MQR 6-8 баллов)	3 (1,9 %)	81 (51,9 %)	72 (46,2 %)
Выраженность болевого синдрома по ВАШ/ Pain severity according to the VAS (n=119, MQR 3-6 баллов)	51 (42,9 %)	62 (52,1 %)	6 (5 %)

Таблица 3. Наблюдаемые и предсказанные частоты влияния уровня метаболизма на выраженность болевого синдрома
Table 3. Observed and predicted frequencies of the influence of the level of metabolism on the severity of pain syndrome

Уровень метаболизма/ Metabolic rate	Оценка боли по ВАШ/ Pain assessment on the VAS	Частота/ Frequency			Процент/ Percentage	
		Наблюдаемые/ Observed	Предсказанные/ Predicted	Остаток Пирсона/ Pearson residual	Наблюдаемые/ Observed	Предсказанные/ Predicted
Быстрый/ Quick	2,00	11	11	0	26,8 %	26,8 %
	3,00	6	6	0	14,6 %	14,6 %
	4,00	9	9	0	22,0 %	22,0 %
	5,00	12	12	0	29,3 %	29,3 %
	6,00	3	3	0	7,3 %	7,3 %
	7,00	0	0	0	0 %	0 %
	8,00	0	0	0	0 %	0 %
Промежуточный/ Intermediate	2,00	4	4	0	6,5 %	6,5 %
	3,00	6	6	0	9,7 %	9,7 %
	4,00	9	9	0	14,5 %	14,5 %
	5,00	16	16	0	25,8 %	25,8 %
	6,00	12	12	0	19,4 %	19,4 %
	7,00	9	9	0	14,5 %	14,5 %
	8,00	6	6	0	9,7 %	9,7 %
Медленный/ Slow	2,00	2	2	0	12,5 %	12,5 %
	3,00	1	1	0	6,3 %	6,2 %
	4,00	3	3	0	18,8 %	18,7 %
	5,00	6	6	0	37,5 %	37,5 %
	6,00	2	2	0	12,5 %	12,5 %
	7,00	2	2	0	12,5 %	12,5 %
	8,00	0	0	0	0 %	0 %

Следует отметить, что мультиномиальный регрессионный анализ при вычислении наблюдаемых и предсказанных частот (вероятности по ячейкам) (таблица 3), показал, что вероятность выявления у быстрых метаболизаторов болевого синдрома со слабой интенсивностью (ниже 4 баллов) составила 41,4%, вероятность встречаемости интенсивности боли 4-7 баллов по ВАШ — 58,6 % (p=0,014). В то же время, вероятность обнаружения болевого синдрома слабой интенсивности у пациентов с ГЭРБ с промежуточным и быстрым

метаболизмом составляет 16,2 % и 18,7 % соответственно, вероятность выявления боли умеренной интенсивности (4-7 баллов по ВАШ) составила 74,2 % и 81,2 % соответственно (p=0,014); интенсивный болевой синдром выше 7 баллов может встречаться только в группе промежуточных метаболизаторов в 9,7 % случаев (p=0,014). Для более глубокого понимания влияния на подверженность к терапии изучаемых факторов (тип акцентуации свойств темперамента, уровень метаболизма) и традиционных параметров (кратность приема

препаратов в сутки, быстрота и длительность действия, а также стоимость препарата за сутки терапии) был проведен анализ с применением мультиномиальной логистической регрессии (таблица 4). Зависимая переменная «приверженность к терапии» определялась в баллах по суммарному значению (низкая приверженность — сумма баллов от 5 до 10, высокая приверженность — от 11 до 15 баллов).

В результате анализа стоимость препаратов ($p=0,094$), кратность приема в сутки ($p=0,063$), быстрота ($p=0,316$) и длительность действия препарата ($p=0,068$) были исключены как статистически незначимые. Мультиномиальный логистический регрессионный анализ показал, что у пациентов с ГЭРБ имеется достоверная зависимость приверженности к терапии от уровня метаболизма пациента и свойств темперамента ($p=0,006$).

При вычислении наблюдаемых и предсказанных частот (вероятности по ячейкам), определена вероятность высокой или низкой приверженности к терапии в зависимости от уровня метаболизма и свойств темперамента:

- у пациентов с гипертимным типом акцентуации свойств темперамента вероятность высокой приверженности к терапии (11 и более баллов) составляет у быстрых метаболизаторов — 66,5 %, у пациентов с промежуточным метаболизмом — 65,3 %, у медленных метаболизаторов — 100 %;

- у пациентов со смешанными типами акцентуации свойств темперамента и быстрым метаболизмом вероятность высокой приверженности к терапии составляет 21,9 %, у пациентов с промежуточным метаболизмом — 29,0 %, у медленных метаболизаторов — 100 %;
- у пациентов с эмоционально-нестабильным типом акцентуации свойств темперамента вероятность низкой приверженности к терапии составила 100 % вне зависимости от уровня метаболизма.

Таким образом, высокой приверженности к терапии следует ожидать у пациентов с ГЭРБ с гипертимным типом акцентуации свойств темперамента с различным фенотипом окислительного метаболизма, а также со смешанными типами акцентуации свойств темперамента и медленным метаболизмом. В то же время, у пациентов с эмоционально-нестабильным типом акцентуации свойств темперамента высока вероятность низкой приверженности к терапии с любым уровнем метаболизма.

Обсуждение

В данной работе впервые изучались психофизиологических особенностей пациентов с ГЭРБ с использованием теста акцентуации свойств темперамента, а также

Таблица 4. Факторы, влияющие на приверженность к терапии.
Table 4. Factors affecting adherence to therapy

Название показателя/ Name of indicator	Данные/ Data		
Сумма баллов — приверженность к терапии/ Total points — adherence to therapy Me (MQR, min-max)	13 (IQR 11-13, min 9-max 13)	10 (IQR 9-10, min 8-max 12)	9 (IQR 6-9, min 5-max 12)
Тип акцентуации свойств темперамента Type of accentuation of temperament properties	Гипертимный тип/ Hyperthymic type 29 (19%)	Смешанные типы/ Mixed types 61 (42%)	Эмоционально-нестабильный тип/ Emotion allyunstable type 66 (39%)
Уровень метаболизма/Metabolic rate			
Быстрые метаболизаторы/ fast metabolizers n=51 (32,7%)	12 (7,7%)	23 (14,7%)	16 (10,3%)
Промежуточные метаболизаторы/ Intermediate metabolizers n=82 (52,6%)	9 (5,8%)	31 (19,9%)	42 (26,9%)
Медленные метаболизаторы/ Slow metabolizers n=23 (14,7%)	8 (5,1%)	7 (4,5%)	8 (5,1%)
*Суточная стоимость препарата, руб. The daily cost of the drug, rubles		от 3 до 50 Me 6 (IQR 3-10)	
Кратность приема в сутки, количество раз/ Frequency rate of admission per day, number of times		от 1 до 6 Me 2 (IQR 1-6)	
Быстродействие (кол-во человек, ответивших ДА)/ Performance (number of people who answered YES)		116 (74,3%)	
Эффективность и длительность действия препарата (кол-во человек ответивших ДА)/ The effectiveness and duration of the drug (number of people who answered YES)		121 (77,6%)	

Примечание: *рассчитывалась стоимость принимаемого препарата на одни сутки в течение месяца, предшествующего исследованию
Note: The cost of the administered drug product was calculated per one day during the month preceding the study.

исследовались влияние уровня метаболизма и свойств темперамента на клиническую картину и приверженность к терапии.

При исследовании клинической картины у пациентов с ГЭРБ с различными фенотипом окислительного метаболизма и типами акцентуации свойств темперамента, были выявлены следующие закономерности: установлена прямая зависимость уровня болевого синдрома от уровня метаболизма ($p=0,014$) — быстрые метаболизаторы ощущали болевой синдром, интенсивность которого оценивалась по шкале ВАШ, меньше, чем промежуточные и медленные метаболизаторы. Однако свойства темперамента обследуемого контингента не влияли на восприятие болевого синдрома ($p=0,263$).

Данные закономерности, могут быть объяснены тем, что у пациентов с ГЭРБ из-за хронического повреждения слизистой пищевода содержимым желудка, присутствует не только ноцицептивный, но и воспалительный компонент развития боли [2]. В ответ на воспаление клетки иммунной системы выбрасывают в кровь гистамин, который связывается со своими рецепторами, и следующий за этим каскад биохимических взаимодействий запускает деполяризацию мембраны и проведение болевого импульса. Гистамин может метаболизироваться двумя путями: путем окислительного дезаминирования с участием диаминооксидазы, вырабатываемой апикальной мембраной энтероцитов, и путем метилирования с участием гистамин-N-метилтрансферазы [15]. У быстрых метаболизаторов гистамин может быстрее разрушается в печени со снижением его концентрации в крови и, тем самым, что может приводить к уменьшению интенсивности болевого синдрома.

Следует отметить, что авторы методики ТАСТ людей с гипертимным типом акцентуации свойств темперамента описывают как индивидуумов со следующими проявлениями поведения: общительность, коммуникабельность, жизнерадостность, хорошее настроение большую часть времени, живые движения и активность, остроумие. Такие индивидуумы субъектны и обладают достаточным уровнем саморегуляции для того, чтобы следить за своим здоровьем [11]. В то же время проявления у пациентов с ГЭРБ эмоциональной нестабильности — психовегетативная неустойчивость, переживание соматического неблагополучия, агрессивные реакции и неуверенность в себе могут быть связаны с недостаточной саморегуляцией и низким самоконтролем, что может привести к невнимательности пациента по выполнению предписаний врача [11]. В связи с этим, в нашей работе, при проведении мультиномиального логистического регрессионного анализа, были выявлены следующие закономерности: у пациентов с гипертимным типом акцентуации свойств темперамента вне зависимости от метаболизма следует ожидать высокой приверженности к терапии (вероятность от 65 до 100 %, $p=0,006$), у пациентов с эмоционально-нестабильным типом акцентуации свойств темперамента наблюдается низкая приверженность к терапии у пациентов

с различным фенотипом окислительного метаболизма ($p=0,006$). Похожие данные по пациентам с эмоциональной нестабильностью и вирусным гепатитом С (ХВГС) получены Максимовой М.Ю. и соавт. (2014). В данной работе установлено, что 69,66 % обследованных пациентов ХВГС имеют выраженные личностные девиации, в 39,3 % случаев достигающие уровня расстройства личности, а у 30,33 % пациентов — соответствующие уровню акцентуаций. При этом с эмоциональной нестабильностью пациенты проявляли низкую приверженность к терапии, а в группе пациентов с ХВГС с тревожными расстройствами преобладали пациенты с высоким уровнем приверженности к терапии [16].

В нашем исследовании выявлено, что уровень метаболизма также влиял на приверженность к терапии: самую высокую приверженность к терапии можно ожидать у медленных метаболизаторов с гипертимным и смешанными типами акцентуации свойств темперамента. У промежуточных и быстрых метаболизаторов вероятность высокой приверженности к терапии наблюдается только при гипертимном типе акцентуации свойств темперамента ($p=0,006$). Это, по-видимому, связано с тем, что у медленных метаболизаторов эффективность стандартных доз препаратов была выраженной, и пациенты не отказывались от приема препарата.

Данные факторы (свойства темперамента и метаболизм) являются неизменяемыми факторами, но влияние темперамента возможно изменить психологическими методами, а дозировку ингибиторов протонной помпы можно увеличить для повышения эффективности. Данные предположения требуют дальнейшего изучения и подтверждения. Немаловажную роль может сыграть обучение врачей умению выстраивать доверительные взаимоотношения с пациентом.

Выводы

1. Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в виде болевого синдрома у пациентов с быстрым метаболизмом выражены меньше, чем у пациентов с ГЭРБ с промежуточным или медленным фенотипом окислительного метаболизма.

2. Высокую приверженность к терапии следует ожидать у пациентов с ГЭРБ с гипертимным типом акцентуации свойств темперамента с различным фенотипом окислительного метаболизма и смешанными типами акцентуации свойств темперамента с медленным метаболизмом вне зависимости от других факторов (стоимости препаратов, кратности приема, быстроты и продолжительности действия).

3. У пациентов с ГЭРБ с эмоционально-нестабильными типами акцентуации вне зависимости от уровня метаболизма следует ожидать снижение вероятности выполнений назначений врача.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Калугин А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-3369>): участие в разработке дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи к публикации, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы

Степченко А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5672-9341>): разработка дизайна исследования, математический анализ и интерпретация данных

Степченко М.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7105-7501>): участие в разработке дизайна, анализ и интерпретация данных

Author Contribution

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Kalugin A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-3369>): participation in design development, basic collection, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication, creation of critical intellectual content, willingness to accept responsibility for all aspects of the work

Stepchenko A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5672-9341>): design development, mathematical analysis and data interpretation

Stepchenko M.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7105-7501>): participation in design development, data analysis and interpretation

Список литературы / References:

- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» («МЭГРЕ»). Терапевтический архив. 2011; 83(1): 45-50.
Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S. et al. Results of a multicenter trial «Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia» («MEGRE»). Therapeutic archive. 2011; 83(1): 45-50 [In Russian].
- Ивашкин В.Т., Маев В.И., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(4): 75-95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
Ivashkin V.T., Mayev V.I., Trukhmanov A.S. et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017; 27(4): 75-95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95 [In Russian].
- Patti M.G. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. JAMA surgery. 2016; 151(1): 73-78. doi: 10.1001/jamasurg.2015.4233.
- Маев И.В., Белый П.А., Лебедева Е.Г. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Лечащий врач. 2011; 7: 93-95.
Maev I.V., Belyj P.A., Lebedeva E.G. Effect of CYP2C19 gene polymorphism on the efficacy of proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Lechashchij vrach. 2011; 7: 93-95. [In Russian].
- Waring R.H. Cytochrome P450: genotype to phenotype. Xenobiotica. 2020; 50(1): 9-18. doi: 10.1080/00498254.2019.1648911.
- Качмарская Л.М. Изучение индивидуальной variability биотрансформации теофиллина. В кн.: Актуальные вопросы экстренной специализированной медицинской помощи. Орел, 1996; 246-247.
Kachmarskaya L.M. Study of individual variability of theophylline biotransformation. Aktual'nyevoprosyekstrennojspecializirovannojmedicinskopomoshchi. Orel, 1996; 246-247 [In Russian].
- Mirijanyan G. Peculiarities of quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. Georgian medical news. 2018; (274): 88-92.
- Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г. Приверженность больных к соблюдению врачебных рекомендаций как действенный фактор повышения эффективности лечения. Клиническая медицина. 2015; 93(3): 5-13.
Tsimmerman Ya.S., Vologzhanina L.G. Compliance of patients with prescribed medication as an important factor of treatment efficiency. Klinicheskaja Meditsina. 2015; 93(3): 5-13 [In Russian].
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Москва, ОЛМА Медиа Групп. 2007; 315 с.
Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for Quality of Life Research in Medicine. Moscow, OLMA Media Grupp. 2007; 315 p. [In Russian].
- Лукацкий М.А., Остренкова М.Е. Психология: учебник. 2-е изд., испр. и доп. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2013; 262-312.
Lukackij M.A., Ostrenkova M.E. Psychology: Textbook. 2nd ed. Moscow, GEOTAR-Media. 2013; 262-312 [In Russian].
- Плотников В.В., Северьянова Л.А., Плотников Д.В., и др. Тест акцентуаций свойств темперамента (ТАСТ): методическое руководство. Изд. 3-е. Санкт-Петербург, ИМАТОН, сор. 2016; 74 с.
Plotnikov V.V., Sever'yanova L.A., Plotnikov D.V., et al. Temperament property accentuation test (TPAT): methodological guide. 3rd ed. St. Petersburg, IMATON, сор. 2016; 74p. [In Russian].
- Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2013; 23(5): 15-23.
Kajbysheva V.O., Kucheryavij Yu.A., Truhmanov A.S. et al. Results of a Multicenter Observational Study of the GerdQ International Questionnaire for the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2013; 23(5): 15-23 [In Russian].
- Колесникова И.Ю., Беляева Г.С., Леонтьева В.А. О соотношении между качеством жизни, комплаенсом пациентов и течением язвенной болезни. Клиническая медицина. 2005; 83(10): 33-36.
Kolesnikova I.Yu., Belyaeva G.S., Leont'eva V.A. The relationship between quality of life, patient compliance, and the course of peptic ulcer disease. Klinicheskaja Meditsina. 2005; 83(10): 33-36 [In Russian].
- Информатика и медицинская статистика, под ред. Г.Н. Царик. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2017; 304 с.
Computer science and medical statistics, ed. G.N. Carik. Moscow, GEOTAR-Media. 2017; 304 p. [In Russian].
- Obara I., Telezhkin V., Alrashdi I. et al. Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief. British Journal of Pharmacology. 2020; 177(3): 580-599. doi: 10.1111/bph.14696.
- Максимова М.Ю., Поддубная Т.В., Богомолов П.О. и др. Личностные характеристики и структура внутренней картины болезни как предикторы комплаенса пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом. Психиатрия. Психические расстройства в общей медицине. 2014; 03-04: 31-38.
Maximova M.Yu., Poddubnaya T.V., Bogomolov P.O., et al. Personality characteristics and the structure of the internal picture of the disease as predictors of compliance in patients with chronic viral hepatitis. Psihiatriya. Psihicheskie rasstrojstva v obshchej medicine. 2014; 03-04: 31-38 [In Russian].