

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ НЕЭРОЗИВНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Ключевые слова: неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, лечение, ингибиторы протонной помпы, эзомепразол.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — классическое кислотозависимое заболевание, возникающее вследствие недостаточности нижнего пищеводного сфинктера и в 25—50% случаев требующее применения кислотоснижающих препаратов в течение всей жизни [2, 4, 24, 31].

ГЭРБ относится к одному из наиболее частых хронических гастроэнтерологических заболеваний, распространенность которого в развитых странах мира достигает 30—40% среди взрослого населения и имеет тенденцию к увеличению [2, 10, 21]. Широкие эпидемиологические исследования, проведенные в странах Западной Европы и США, свидетельствуют о том, что 20—40% лиц постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу — основной симптом ГЭРБ [12]. Большое эпидемиологическое исследование, проведенное в 2005 г. в 12 крупнейших городах России, показало, что изжога периодически или постоянно отмечалась у 59,7% пациентов, достоверной разницы между мужчинами и женщинами выявлено не было. Частые изжоги (2—3 раза в неделю и чаще) были отмечены у 22,7% опрошенных (38,04% всех больных с изжогой) [13].

Каких-либо репрезентативных эпидемиологических данных о распространенности ГЭРБ в Украине нет, и официальная статистика по этому заболеванию в настоящее время не ведется. Частично это связано с тем, что оценка распространенности ГЭРБ является достаточно сложной вследствие отсутствия общепризнанного определения болезни и «золотых» диагностических критериев.

Симптомы ГЭРБ существенно влияют на качество жизни пациентов. Во время одного из опросов, проведенных в США, выявилось, что 40% больных были вынуждены ограничивать себя в характере питания, а 30% — в количестве пищи. Около 50% опрошенных сообщили, что отмечают общую слабость, а 21—25% — постоянную утомляемость и упадок сил [7, 9, 21, 27]. По данным российских исследователей, существенное снижение качества жизни вследствие изжоги испытывали 56,8% больных: 38% были вынуждены ограничивать себя в приеме любимой пищи, у 26% — была ограничена физическая активность, у 20% — наблюдались нарушения сна [13]. Несмотря на это, к сожалению, только незначи-

тельная часть больных с ГЭРБ обращается к врачу и принимает кислотоснижающие препараты. Так, по последним данным, лекарственные препараты (преимущественно антациды) в разных странах применяют 10—25% симптоматичных больных, а за медицинской помощью обращаются 5,5—23% пациентов [4, 5, 24, 25].

Среди тех, кому для подтверждения ГЭРБ проводится рутинное эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, видимые повреждения пищевода (эрозии или изъязвления) обнаруживаются только в 30—50% случаев [3—5, 9, 25]. Таким образом, у 50—70% пациентов с классическими клиническими признаками ГЭРБ достоверные изменения пищевода при рутинной эндоскопии не выявляются. Эти данные позволили еще в Генвальском консенсусе, до сегодняшнего дня являющимся основополагающим рекомендательным документом по диагностике и лечению ГЭРБ в Европе, выделить две ее основные формы: эндоскопически-позитивную (рефлюкс-эзофагит, ГЭРБ с эзофагитом, эрозивная ГЭРБ), склонную к осложнениям (язвы, кровотечения, стриктуры) и эндоскопически-негативную ГЭРБ (ГЭРБ без эзофагита, неэрозивная рефлюксная болезнь — НЭРБ), как правило, не склонную к прогрессированию [7, 9, 25, 31]. В качестве осложнения ГЭРБ отдельно выделяют пищевод Барретта (ПБ), который у больных с рефлюкс-эзофагитом развивается с частотой примерно 0,5—2% в год и является потенциально опасным предраковым состоянием. Конечным этапом спектра изменений в пищеводе является аденокарцинома [6, 7, 19].

Таким образом, традиционные взгляды на спектр ГЭРБ предполагают выделение трех клинических вариантов: НЭРБ, эрозивная ГЭРБ (рефлюкс-эзофагиты) и осложненная (пептические язвы, стриктуры, ПБ) ГЭРБ. Для классификации эрозивной ГЭРБ в настоящее время применяется Лос-Анджелесская классификация рефлюкс-эзофагитов, согласно которой выделяют четыре степени их тяжести — А, В, С и D [3, 7, 23]. Градация рефлюкс-эзофагитов по степени тяжести имеет большое значение для определения тактики и сроков их лечения. Диагностика ПБ в настоящее время основывается на критериях Пражской классификации 2004 г.

Практический опыт свидетельствует о том, что НЭРБ занимает особое положение, так как встречается чаще (в среднем в 60% случаев), чем рефлюкс-эзофагиты (в среднем в 35% случаев), зачастую труднее диагностируется и лечится, при этом существенно влияя на качество жизни больных. Считается, что если в основе развития эрозивной ГЭРБ лежит непосредственно патологическое воздействие кислоты на дистальный пищевод, то в основе НЭРБ лежит преимущественное повышение чувствительности слизистой пищевода к кислоте [2, 10, 25, 31]. В связи с этим, в последние годы появляются и новые взгляды на спектр ГЭРБ. Ряд ученых считают, что НЭРБ, эрозивная ГЭРБ и ПБ могут являться самостоятельными нозологическими формами [10, 25, 27, 31]. Это связано с тем, что до настоящего времени нет достоверных данных о том, прогрессирует ли НЭРБ в рефлюкс-эзофагит, а рефлюкс-эзофагит — в ПБ и аденокарциному пищевода.

Различить эрозивную ГЭРБ и НЭРБ только на основании симптомов невозможно. Для ГЭРБ вообще характерным является несоответствие между наличием или отсутствием симптомов и эндоскопическими изменениями в пищеводе. Так, популяционные исследования показывают достаточно высокую распространенность рефлюкс-эзофагита (5—10%) у взрослых бессимптомных пациентов [7, 23]. Исследования среди пациентов, которые были отправлены на эндоскопию с изжогой как основным симптомом, показали, что рефлюкс-эзофагит имеется только у 30—40% из них, то есть большинство пациентов имеют НЭРБ [16, 19, 25, 31]. Такие факторы, как курение, злоупотребление алкоголем, продолжительность симптомов, инфицирование *Helicobacter pylori*, в обеих группах больных встречаются без достоверных различий. Однако между эрозивной ГЭРБ и НЭРБ существуют и некоторые клинические различия. Как правило, НЭРБ не прогрессирует, хотя выраженность изжоги при ней не меньше, чем при эрозивной ГЭРБ. Установлено, что НЭРБ чаще встречается в молодом возрасте, у женщин, среди лиц с меньшей массой тела и меньшей частотой сопутствующих диафрагмальных грыж (примерно 24%), чем при эрозивной ГЭРБ (примерно 56%) [7, 23, 31]. При НЭРБ достоверно чаще встречаются экстраэзофагеальные и атипичные проявления, такие как ларингиты и осиплость голоса, кардиалгии, одышка, астма и хронический кашель, поражения зубной эмали [21, 31]. Все это дает возможность предположить, что эндоскопически негативная ГЭРБ и эзофагит по своей сути являются разными заболеваниями.

Предполагается, что больные с НЭРБ представляют собой патогенетически неоднородную группу, складывающуюся из подгрупп пациентов с повышенным кислотным рефлюксным воздействием, повышенным воздействием некислотных внутрипищеводных стимулов (некислотный рефлюкс, дисморфные явления), гиперсенситивным пищеводом (повышенная чувствительность к физиологическому воздействию кислоты) и др. [10, 25, 31].

Понятно, что ввиду неполной диагностики большая часть больных с НЭРБ может выпасть из поля зрения клиницистов. Как уже было сказано, к сожалению, рутинная эзофагоскопия в таких случаях не

только не оказывает диагностической помощи, но может являться фактором, негативно воздействующим на формирование правильного диагноза и соответствующее лечение. Поэтому чрезвычайно актуальным является подбор метода диагностики НЭРБ, который бы позволял с большой вероятностью и наименьшими сложностями для больного поставить диагноз и назначить соответствующее лечение.

Как известно, до настоящего времени «золотого стандарта» диагностики НЭРБ не существует [4, 9]. К сожалению, наряду с инвазивностью и определенными неудобствами для больного чувствительность точного внутрипищеводного pH-мониторинга, который приближается к «золотому стандарту» ГЭРБ, при НЭРБ оставляет желать лучшего. В среднем он бывает положительным только у 45—50% больных с НЭРБ, по сравнению с 75% — с эрозивной ГЭРБ и 95% — с ПБ [16, 18, 26]. При этом только 30—35% пациентов устанавливают четкую связь между эпизодами рефлюкса (фиксируемыми при pH-метрии) и появлением изжоги, позволяющими заподозрить гиперчувствительность пищевода даже к физиологическому воздействию кислоты [16]. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР), который, как правило, коррелирует с тяжестью воспаления в слизистой пищевода, при НЭРБ встречается в 50% случаев, тогда как при эрозивной ГЭРБ — в 79%, а при ПБ — в 95% случаев [16, 19, 26].

Более точные и обнадеживающие данные можно получить при радиотелеметрическом внутрипищеводном pH-мониторинге с помощью капсулы Браво, которая позволяет удлинить срок мониторирования до 48 часов и более комфортна для больного. Однако накопленных на сегодняшний день данных об информативности этого метода при НЭРБ пока недостаточно, а широкое внедрение данного метода сдерживает высокая стоимость исследования. Одним из новых методов, который может оказаться эффективным при НЭРБ, является внутрижелудочная и внутрипищеводная импедансометрия, позволяющая разграничивать кислотные и некислотные рефлюксы, однако данных о клиническом применении этого метода также пока недостаточно, и в нашей стране он не применяется [39].

Поскольку в рутинной клинической практике указанные методы диагностики пока не применяются, для косвенного подтверждения НЭРБ следует широко использовать тест на ингибиторы протонной помпы (ИПП-тест). В 1997 г. был предложен омепразоловый тест, заключающийся в эмпирическом назначении стандартной дозы омепразола (20 мг) и оценке результатов лечения *ex juvantibus* в течение двух недель [11, 15, 16, 30]. Последующие исследования показали, что чувствительность ИПП-теста в диагностике ГЭРБ составляет 68—80% и зависит от того, какой препарат, в какой дозе и как долго применяется [16, 38].

Нами проведено сравнительное исследование чувствительности ИПП-теста с использованием омепразола и его более эффективного изомера — эзомепразола («Нексиума») в дозе 20 и 40 мг. К 5-у дню на прием «Нексиума» в дозе 20 мг положительно отреагировали 78,6% больных, в дозе 40 мг — 85,7%, на прием омепразола — 70% пациентов. На 7-й день

приема количество больных с положительным терапевтическим ответом во всех группах не изменилось. Эффективность эзомепразола на 5-й день ИПП-теста проанализирована также в зависимости от того, какая форма ГЭРБ (эрозивная ГЭРБ или НЭРБ) отмечалась у больных. Терапевтический ответ на прием «Нексиума» на 5-й день отмечен у 7 из 9 больных (77,7%) с эрозивной ГЭРБ и 16 из 19 больных (84,2%) с НЭРБ ($P > 0,05$), то есть различия были статистически недостоверны. Таким образом, «Нексиум»-тест можно рассматривать как эффективный и чувствительный метод дополнительной диагностики как эрозивной ГЭРБ, так и НЭРБ, который по своей чувствительности достоверно превосходит омепразоловый тест и к тому же является неинвазивным и безопасным. В клинической практике при отсутствии рН-метрии «Нексиум»-тест можно рассматривать как первичный диагностический метод выбора при подозрении на НЭРБ [38]. Результаты этого теста с высокой диагностической информативностью можно оценивать уже на 5-й день, а чувствительность теста повышается при повышении дозы «Нексиума» до 40 мг.

Современное лечение ГЭРБ основывается на принципе подавления кислоты: «чем сильнее, тем лучше». Поэтому во всех случаях ГЭРБ препаратами выбора являются современные ИПП, способные стойко удерживать внутрижелудочный рН выше 4 в течение необходимого времени (не менее 18 ч в сутки). В настоящее время общепринятой является стратегия лечения «Step-down», при которой в качестве инициального лечения назначается одинарная или двойная стандартная доза ИПП (в зависимости от клинического варианта и степени тяжести ГЭРБ). Следует подчеркнуть, что базовый курс начального лечения ИПП должен составлять не менее одного месяца (в среднем — 8 недель) [2, 4, 5, 9]. Как правило, при НЭРБ и рефлюкс-эзофагитах степени А и В лечение начинается с одной стандартной дозы ИПП в день в течение месяца. При рефлюкс-эзофагитах степени С и D, а также при пищеводе Барретта обычно назначается двойная стандартная доза ИПП в течение 1—3 месяцев. После достижения клинической и эндоскопической (в случаях рефлюкс-эзофагита) ремиссии переходят на поддерживающее противорецидивное лечение стандартными или половинными дозами ИПП. Среди схем противорецидивного лечения наиболее популярными среди практических врачей являются терапия «по требованию», а также длительный прием обычной дозы ИПП один раз в три дня или длительный ежедневный прием ИПП в половинной дозе [4, 22, 32]. Если больному не назначено поддерживающее лечение, то вероятность рецидива эрозивного эзофагита в течение года составляет 80—90% [27, 32].

Наш собственный и международный практический опыт свидетельствует о том, что при НЭРБ добиться стойкого клинического эффекта нередко бывает намного тяжелее, чем при легких рефлюкс-эзофагитах (степени А и В). Предполагается, что это связано с патогенетической неоднородностью больных с НЭРБ, в эту группу могут попасть не только пациенты с повышенным кислотным рефлюксным воздействием, но и с повышенным воздействием неокислотных внутрипищеводных стимулов (некислотный

рефлюкс, дисмоторные явления), а также с так называемым гиперсенситивным пищеводом, для которого характерна повышенная чувствительность к физиологическому воздействию кислоты [39, 40]. Кроме того, в эту группу попадают больные с НЭРБ и экстраэзофагеальными проявлениями (ларингиты и осиплость голоса, кардиалгии, одышка, астма и хронический кашель, поражения зубной эмали). В таких случаях обычные стандартные дозы ИПП оказывают недостаточный эффект, в связи с чем приходится применять двойные дозы ИПП, дополнительно назначать на ночь H_2 -гистаминоблокаторы, антациды и/или препараты, повышающие тонус нижнего пищевода сфинктера (баклофен). В тех случаях, когда могут иметь место нерефлюксные причины изжоги (повышенная механочувствительность, продолжительные сокращения пищевода, эмоциональные факторы), применяют спазмолитики или антидепрессанты [9, 24, 25, 38].

По мнению большинства гастроэнтерологов, прокинетики (метоклопрамид, домперидон) ввиду своей низкой эффективности ни при эрозивной ГЭРБ, ни при НЭРБ применяться не должны. Исключение составляет наличие сопутствующего дуоденогастрального рефлюкса и доказанное снижением скорости желудочной эвакуации [24, 38].

Как известно, первый и наиболее изученный ИПП — это омепразол, являющийся «золотым стандартом» антикислотной терапии и широко применяющийся в клинике с 1989 г. В 2000 г. был синтезирован принципиально новый ИПП, представляющий собой левовращающий изомер омепразола — эзомепразол («Нексиум»), за технологию синтеза которого была присуждена Нобелевская премия по химии за 2001 г. По сравнению с омепразолом он обладает улучшенными фармакокинетическими характеристиками, позволяющими более продолжительно и стойко удерживать необходимый для эффективного лечения ГЭРБ интрагастральный рН (> 4). В настоящее время «Нексиум» рассматривается как один из наиболее эффективных ИПП [1, 8, 14, 17, 20, 28, 29, 33—37, 41, 42].

Нами проведено открытое сравнительное клиническое исследование эффективности омепразола в дозе 20 мг и эзомепразола («Нексиума») в дозе 40 мг в инициальном лечении НЭРБ, диагноз которой основывался на клинических проявлениях (ежедневные изжоги) и подтверждался при внутрипищеводном рН-мониторинге. Обследовано 75 пациентов (43 женщины, 32 мужчины в возрасте от 24 до 52 лет) с НЭРБ, у которых первоначальное лечение омепразолом в стандартной дозе 20 мг раз в сутки в течение 7 дней не оказывало достаточного клинического эффекта. У таких больных в первой группе (36 пациентов) назначался омепразол по 20 мг 2 раза в день, во второй (39) — «Нексиум» по 40 мг один раз в день в течение месяца. Эффективность лечения оценивалась клинически, в зависимости от частоты, скорости и полноты наступления клинического эффекта (исчезновение или значительное уменьшение изжоги). Безопасность и переносимость лечения оценивалась на основе изучения частоты возникновения побочных эффектов и изменения лабораторных показателей.

Проведенное исследование показало, что применение «Нексиума» в дозе 40 мг один раз в сутки в течение месяца у больных с резистентной НЭРБ является достоверно более эффективным и безопасным, чем лечение омепразолом в двойной дозе. Через месяц клиническая ремиссия была отмечена у 28 больных (77,7%) первой группы и 35 (89,7%) — второй ($P < 0,01$). Скорость наступления клинического эффекта также оказалась достоверно выше у больных, которым проводилось лечение «Нексиумом» в дозе 40 мг. Так, через 3 и 7 дней в группах пациентов, лечившихся «Нексиумом» в дозе 40 мг, клиническое улучшение отмечалось у 28 (71,8%) и 31 (79,5%) больного соответственно по сравнению с 20 (55,5%) и 25 (69,4%) пациентами, лечившимися омепразолом ($P < 0,01$). Побочные эффекты в виде головной боли и кратковременной диареи отмечены у 4 (11,1%) больных первой группы, у 2 (5,1%) — второй. В первой группе на фоне лечения омепразолом у 2 (5,5%) пациентов отмечалось кратковременное преходящее повышение уровня аланинаминотрансферазы и ГГТ. Во второй группе каких-либо патологических отклонений лабораторных показателей зафиксировано не было.

Таким образом, применение «Нексиума» в дозе 40 мг является эффективным и безопасным методом первой линии инициального лечения пациентов с НЭРБ в случаях, когда стандартные дозы ИПП недостаточно эффективны. Однократный прием 40 мг «Нексиума» позволяет повышать комплаенс со стороны пациентов и существенно улучшать результаты лечения и качество жизни этой категории больных. Клинические преимущества «Нексиума» связаны с тем, что он имеет лучший фармакокинетический профиль и преимущества в метаболизме, способствующие увеличению его доставки непосредственно к протонным помпам. В результате этого «Нексиум» осуществляет более выраженный, скорый и устойчивый контроль кислотной продукции, чем другие ИПП, который более предсказуем, что связано с меньшим гидроксигированием изоферментами системы цитохрома P450 [1, 29, 33, 36].

В конечном итоге, более совершенный антисекреторный эффект «Нексиума» приводит к лучшим и более предсказуемым клиническим результатам по сравнению с другими ИПП в лечении ГЭРБ вообще и в лечении резистентных к обычным дозам ИПП формам НЭРБ в частности.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Исаков В.А.* Фармакогенетический анализ метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонного насоса // *Клин. фармакол. и тер.*— 2003.— Т. 12, № 1.— С. 32—37.
2. *Трухманов А.С.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение // *БОП.*— 2001.— № 1, Т. 3.
3. *Armstrong D., Bennett J.R., Blum A.L. et al.* The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement // *Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 111.— P. 85—92.
4. *Boeckxstaens G.Y., Tytgat G.N.J.* Pathophysiology, diagnosis, and treatment of gastroesophageal reflux disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 1996.— 12.— P. 365—372.
5. *Brun J., Bengtsson L., Sorngard H.* Diagnostic test and treatment of acid related GERD in a general practice population (abstract) // *Gut.*— 1997.— Vol. 41 (Suppl. 3).— P. A63.
6. *Bytzer P., Christensen P., Damkier P. et al.* Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 94.— P. 86—91.
7. *Carlsson R., Frison L., Lundell L. et al.* Relationship between symptoms, endoscopic findings and treatment outcome in reflux esophagitis (abstract) // *Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 110.— P. A77.
8. *Castell D., Castell D.O., Kahrilas P.J. et al.* Esomeprazole provides more effective healing than lansoprazole in GORD patients with erosive oesophagitis (EO) // *Gut.*— 2001.— Vol. 49, Suppl III.— P. Abstract 3363.
9. *Dent J., Brun J., Fendrick A. et al.* An evidence-based appraisal of reflux disease management — Genval Workshop Report.— 1999.— Vol. 44, Suppl. 2.— P. 1—16.
10. *Fass R.* Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 98.— P. 2—7.
11. *Fass R., Fennerty B., Yalam J.M. et al.* Evaluation of the «omeprazole test» in patients with typical symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) (abstract) // *Gastroenterol.*— 1997.— Vol. 112.— P. A114.
12. *Glise H., Wiklund I.* Measurement of the impact of heartburn and dyspepsia on quality of life // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1997.— Vol. 11 (Suppl. 2).— P. 73—77.

13. *Isakov V., Morozov S., Stavaki E.* Prevalence of heartburn in Russia: preliminary results of nationwide study. European Bridging Meeting (Magdeburg, Germany, November 24—26, 2005), Abstract.— P. 2.
14. *Johnson D., Benjamin S., Vakil N. et al.* Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96.— P. 27—34.
15. *Johnsson F., Weywadt L., Solhaug J.H. et al.* One week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1998.— Vol. 33.— P. 15—20.
16. *Kahrilas P.* Disagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2003.— Vol. 98.— P. 15—23.
17. *Kahrilas P., Falk G., Johnson D. et al.* Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis patients: a randomized controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 14.— P. 1249—1258.
18. *Kahrilas P.J., Quigley E.M.M.* Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development // *Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 110.— P. 1982—1996.
19. *Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O.* Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 340.— P. 825—831.
20. *Lind T., Rydberg L., Kyleback A. et al.* Esomeprazole provides improved acid control vs omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000.— Vol. 14.— P. 861—867.
21. *Locke G.R., Talley N.J. et al.* Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota // *Gastroenterol.*— 1997.— Vol. 112.— P. 1448—1456.
22. *Lundell L.* New information relevant to long-term management of endoscopy-negative reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1997.— Vol. 11 (Suppl. 2).— P. 93—98.
23. *Lundell L., Dent J., Bennett J. et al.* Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification // *Gut.*— 1999.— Vol. 45.— P. 172—180.

24. *Mahmood Z., McNamara D.* Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe. The Burden of Gastrointestinal Disease in Europe, UEGF.— 2004.— P. 31—36.
25. *Martinez S., Malagon I., Garewal H. et al.* Nonerosive reflux disease (NERD) — is it really just a mild form of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 120 (Suppl.1).— P. A424.
26. *Masclee A., de Best C., de Graaf R. et al.* Ambulatory 24-hour pH-metry in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease — determination of criteria and relation to endoscopy // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1990.— Vol. 25.— P. 225—230.
27. *McDougall N.I., Johnston B.T., Kee F. et al.* Natural history of reflux oesophagitis: a 10-year follow-up of its effect on patient symptomatology and quality of life // *Gut.*— 1996.— Vol. 38.— P. 481—486.
28. *Richter J., Kahrilas P.J., Johanson J. et al.* Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 96.— P. 656—655.
29. *Sakai T., Aoyama N., Kita T. et al.* CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects // *Pharm. Res.*— 2001.— Vol. 18 (6).— P. 721—727.
30. *Schenk B.E., Kuipers E.J., Klinkenberg-Knol E.C. et al.* Omeprazole as a diagnostic tool in gastro-esophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.*— 1997.— Vol. 92.— P. 1997—2000.
31. *Smout A.J.P.M.* Endoscopy-negative acid reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1997.— Vol. 11, Suppl. 2.— P. 81—85.
32. *Spechler S.J., Lee E., Ahnen D. et al.* Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow up of a randomized controlled trial // *JAMA.*— 2001.— Vol. 285.— P. 2331—2338.
33. *Stedman C.A.M., Barclay M.L.* Review article: comparison of pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 14.— P. 963—978.
34. *Talley N., Lauritsen K., Tunturi-Hinjala H. et al.* Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of «on-demand» therapy for 6 months // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— Vol. 15.— P. 347—354.
35. *Thomson A., Claar-Nilsson C., Hasselgren G. et al.* Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than lansoprazole 30 mg during single and repeated administration // *Gut.*— 2000.— Vol. 47, Suppl. III.— P. A63.
36. *Tucker G.* The interaction of proton pump inhibitors with the cytochromes P450 // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1994.— Vol. 8.— P. 33—38.
37. *Vakil N., Shaker R., Johnson D. et al.* The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive esophagitis. A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— Vol. 15.— P. 926—935.
38. *Van Pinxteren B., Numans M.E., Bonis P.A., Lau J.* Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease like symptoms and endoscopy negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2004.— Vol. 18 (4).— P. CD002095.
39. *Vela M., Camacho L., Srinivasan H. et al.* Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole // *Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 120.— P. 1599—1606.
40. *Watson R.G., Tham T.C., Johnston B.T., et al.* Double-blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux — the «sensitive oesophagus» // *Gut.*— 1997.— Vol. 40.— P. 587—590.
41. *Wilder-Smith C., Rohss K., Claar-Nilsson C., Rydholm H.* Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than rabeprazole 20 mg // *Gut.*— 2000.— Vol. 47, Suppl. 3.— P. A63.
41. *Wilder-Smith C., Rohss K., Lundin C., Rydholm H.* Esomeprazole (E) 40 mg provides more effective acid control than pantoprazole (P) 40 mg // *Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 118.— P. A22-3.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ, ДІАГНОСТИКУ І ЛІКУВАННЯ НЕЕРОЗИВНОЇ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко

Наведено сучасні дані щодо основних клінічних форм гастроєзофагальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), методів її діагностики та ефективності різних методів лікування. Зроблено висновок про те, що неерозивна рефлюксна хвороба є особливою формою ГЕРХ, яка складніше діагностується і лікується. Кращою стратегією для лікування неерозивної рефлюксної хвороби є застосування сучасних інгібіторів протонної помпи, таких як езомепразол («Нексіум»).

THE MODERN VIEWS ON THE CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS AND OF TREATMENT OF NON-EROSIVE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

S.M. Tkach, Yu.G. Kuzenko

The data on the main clinical forms, diagnostic methods and treatment of GERD have been presented in the article. It has been concluded that non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD) is a specific form of GERD, which is more complicated for diagnostics and treatment. The best strategy for NERD treatment is the use of modern PPI, such as esomeprazole.