



О.В. Томаш, Н.Н. Руденко

Донецкий национальный медицинский университет  
имени Максима Горького

## Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: традиционный взгляд и новые подходы к лечению

### Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, антисекреторная терапия, ингибиторы протонной помпы, фамотидин.

Актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) не только в гастроэнтерологической, но и в общей медицинской практике не вызывает сомнений. Так, только в течение 2008 г. был обновлен Азиатско-Тихоокеанский консенсус по ведению этой патологии [18], опубликованы пересмотренные рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации [3], а ведущие международные эксперты предложили новый алгоритм лечения ГЭРБ [49].

ГЭРБ в силу распространенности и нерешенности проблемы излечения по праву заслужила статус болезни XXI века. Согласно эпидемиологическим данным, до 50 % взрослого населения с различной частотой испытывают те или иные симптомы ГЭРБ, причем 30 % — не реже раза в неделю, а 10 % — ежедневно. И, к сожалению, распространенность не только самой этой патологии, но и ее осложнений за последние два десятилетия продолжает увеличиваться [13]. Так, по данным Loiano-Monghidoro study (2008), частота рефлюксных симптомов составила 44,3 %. При этом 23,7 % популяции испытывали эти симптомы не менее 2 раз в 1 нед, что расценивается как частая симптоматика [54]. Высокая распространенность ГЭРБ отмечается в США (13–29 %), Швеции (17 %), Великобритании (10 %), Испании (10 %) [10]. При этом менее года изжога длилась у 15 % респондентов, более 10 лет — у 29 % [49]. Следует отметить, что ГЭРБ достаточно серьезно ухудшает качество жизни пациентов вне зависимости от расы и континента [14, 24, 52].

К тому же ГЭРБ является достаточно серьезной экономической проблемой для системы здравоохранения. Так, в США суммарные расходы на ведение пациентов с ГЭРБ занимают первое (!) место среди всей гастроэнтерологической патологии.

Хотя общепринятого определения ГЭРБ не существует, чаще всего она рассматривается как симптомокомплекс пищеводных и/или внепищеводных проявлений, в основе которых лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), в ряде случаев сочетающийся с дуоденогастральным (ДГР). В соответствии с Монреальскими дефинициями 2006 года, диагноз ГЭРБ правомочен при наличии ассоциированных с патологическим ГЭР симптомов, беспокоящих пациента (прежде всего изжоги, возникающей не реже 2 раз в 1 нед), и/или повреждений пищевода [50].

Ключевая «фигура» ГЭРБ — нижний пищеводный сфинктер (НПС). Как известно, в норме внутрижелудочное давление выше внутрипищеводного. Поэтому для предотвращения рефлюкса желудочного содержимого в пищевод необходим антирефлюксный барьер. На 90 % антирефлюксную защиту обеспечивает НПС (и только на 10 % — ножки диафрагмы, оказывающие давление на дистальный отдел пищевода извне). Эта циркулярная мышца практически всегда должна находиться в сомкнутом состоянии, рефлекторно раскрываясь только в двух ситуациях — при прохождении пищевого комка в желудок и при выходе из желудка избытка воздуха

(постпрандиальная воздушная отрыжка, считающаяся физиологической нормой).

Основным патогенетическим механизмом, приводящим к ГЭР, является спонтанное расслабление НПС. При этом у подавляющего большинства пациентов с ГЭРБ нет структурных нарушений НПС и снижения его базального (то есть в сомкнутом состоянии) тонуса. Таким образом, пусковым фактором данной патологии правомочно считать функциональные нарушения НПС в виде его нефизиологических спонтанных расслаблений.

Одним из факторов, провоцирующих/усугубляющих такое расслабление, может быть прием препаратов, влияющих на тонус НПС. К ним, в частности, относятся нитраты, миотропные спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов [23].

Гастроэзофагеальному рефлюксу способствуют состояния, сопровождающиеся повышением внутрибрюшного и/или внутрижелудочного давления: переедание (особенно жирная пища, значительно замедляющая желудочную эвакуацию), метеоризм, асцит, нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка вследствие стеноза (пептические гастродуоденальные язвы, рак антрального отдела желудка), необходимость в чрезмерном натуживании (запор), хронический кашель. Роль ожирения (прежде всего абдоминального типа) оценивают неоднозначно. Многочисленные исследования показали его значимость как фактора риска ГЭРБ [18]. При этом подчеркивается необходимость в дифференцированном подходе к оценке избыточной массы тела/ожирения как фактора риска ГЭРБ на основании изучения различных популяций [8]. Так, Loiano-Monghidoro study не обнаружило такой связи в итальянской популяции [54].

Курение повышает внутрижелудочное давление, замедляя эвакуацию из желудка и стимулируя секрецию (последний эффект повышает также и агрессивные свойства самого рефлюктата). Еще одним клинически значимым фактором риска развития ГЭРБ является грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Ее наличие повышает как частоту самого рефлюкса, так и его осложнение эрозивным эзофагитом [43].

Достаточно часто патологический ГЭР возникает при беременности. При этом ведущим фактором патогенеза является снижение тонуса гладких мышц (в т. ч. НПС и пищевода), индуцируемое женскими половыми гормонами, прежде всего, прогестероном [17]. Теоретически этому способствует также повышение внутрибрюшного давления, хотя роль этого фактора, очевидно, менее значима. Так, проспективное исследование E. Rey и соавторов показало, что частота изжоги

в I, II и III триместрах была примерно одинаковой (25,8, 24,3 и 25,5 % соответственно) [39]. Осложненное течение ГЭРБ (рефрактерная форма или ЭРБ) для беременных нехарактерно [17]. Частота изжоги у беременных была выше при наличии симптоматики ГЭРБ до беременности; в III триместре она ассоциировалась с физиологическим увеличением массы тела [39]. При отсутствии анамнеза ГЭРБ до беременности симптомы ГЭР обычно полностью проходят вскоре после родоразрешения [5, 17], однако увеличение массы тела во время беременности рассматривается как фактор риска персистенции ГЭРБ в течение года после родов [39]. В целом точной статистики исходов ГЭРБ у беременных после родоразрешения нет.

Следует особо подчеркнуть опасность ГЭР у больных с циррозом печени (ЦП), т. к. он может приводить к тяжелому кровотечению при повреждении рефлюктатом варикозно расширенных вен пищевода, локализованных обычно в дистальном отделе пищевода, то есть в зоне традиционного контакта с рефлюктатом. В связи с этим при ЦП необходимы мониторинг рефлюксных симптомов и их адекватная терапия [32].

В физиологических условиях существуют определенные механизмы защиты слизистой оболочки пищевода (СОП) от повреждения при контакте с агрессивным желудочным рефлюктатом. Они представлены двумя клиренсами: объемным, или механическим (усиление перистальтики пищевода в зоне контакта с рефлюктатом, что способствует возвращению последнего в желудок), и химическим (повышение выделения слюны, имеющей щелочной уровень рН и способной отчасти нейтрализовать кислый рефлюктат). Кроме того, защитная функция обеспечивается нормальной регенерацией эпителия при адекватном состоянии микроциркуляторного русла.

При высокой частоте спонтанных расслаблений НПС и/или высокой агрессивности рефлюктата (гиперацидный статус, наличие желчных кислот при ДГР) повреждающий потенциал превышает возможность защитных механизмов. Это приводит к патологическим изменениям СОП и/или появлению характерных симптомов.

Клинические проявления ГЭРБ принято делить на пищеводные и внепищеводные. К пищеводным относится прежде всего изжога, являющаяся ведущим (кардинальным) симптомом. Ее частота при ГЭРБ превышает 80 %. Обычно изжогу определяет пациент как чувство жжения или жара, локализованное за нижней третью грудины. Характер и локализация симптома требует его дифференциальной диагностики со стенокардией. В отличие от последней изжога возник-

кает, как правило, через 30–40 мин после еды, не имеет характерной для стенокардии иррадиации и купируется антацидными или антисекреторными препаратами. Часто она носит позиционный характер — усиливается при наклонах (симптом завязывания шнурков) или в горизонтальном положении, а также в определенных позах при половом акте (рефлюксная диспареуния).

К сожалению, существует порочная практика отождествления изжоги с повышенной секрецией HCl. Поэтому многие врачи воспринимают ее как симптом язвенной болезни или гиперацидного гастрита, не устанавливая при этом диагноз ГЭРБ. Это представление абсолютно неверное. Хотя выраженность изжоги (при прочих равных условиях) действительно выше у лиц с гиперсекреторным статусом, однако сама изжога все же является клиническим проявлением патологического ГЭР. При отсутствии последнего она не возникает независимо от уровня солянокислой секреции. Поскольку и язвенная болезнь (пептическая язва), и ГЭРБ являются кислото-зависимыми, зачастую они сочетаются у одного и того же пациента. Следует помнить, что повреждение СОП происходит, как правило, в тот момент, когда пациент ощущает изжогу. Поэтому любой ее эпизод необходимо купировать, не ожидая, пока он пройдет самостоятельно.

Вторым по частоте симптомом (до 50 % пациентов) является отрыжка. Отрыжка может быть воздухом («пустая»), пищей, кислым, горьким (при наличии в рефлюктате примеси желчи). При этом она может возникать в любое время (в отличие от физиологической постпрандиальной).

Пищеводная дисфагия (ощущение затрудненного и/или дискомфортного прохождения пищи по пищеводу) у пациентов с ГЭРБ может сочетаться с одинофагией (болью по ходу пищевода при глотании). Это может быть связано как с нарушением моторики пищевода (его спазм вследствие стимуляции механического клиренса), так и с реакцией на пищу СОП при ее воспалительных или эрозивно-язвенных изменениях (особенно если пища холодная, горячая или химически раздражающая), а также пониженным порогом восприятия боли. Прогрессирующая дисфагия с одинофагией могут свидетельствовать в пользу стриктуры пищевода, особенно если при этом одновременно уменьшается выраженность изжоги (стриктура не только нарушает эвакуацию пищевода содержимого в желудок, но и препятствует забросу рефлюктата в пищевод). Возникновение дисфагии и одинофагии при отсутствии в анамнезе других симптомов ГЭРБ (прежде всего, изжоги) подозрительно в отношении опухоли пищевода, в связи с чем в дан-

ной ситуации требуется срочное эндоскопическое исследование.

Более редким, но патогенетически объяснимым симптомом является избыточное слюноотделение (следствие усиления химического клиренса). Описаны ситуации, когда оно было единственным клиническим проявлением эрозивной формы ГЭРБ (ЭРБ).

Внепищеводные проявления ГЭРБ весьма разнообразны. Прежде всего, следует помнить о бронхолегочной патологии, ассоциированной с патологическим ГЭР [21]. Возможно возникновение бронхоспазма (чаще рефлекторно вследствие раздражения рефлюктатом рецепторов СОП, реже в связи с непосредственным проникновением рефлюктата в верхние дыхательные пути). Первый механизм может приводить к возникновению рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы (БА). В связи с этим у пациентов с БА рекомендуют проводить мониторинг симптомов патологического ГЭР, поскольку при них адекватная антирефлюксная/антисекреторная терапия позволяет улучшить астма-контроль [21]. Высокий уровень рефлюкса (до полости рта или ротоглотки), особенно ночью, может сопровождаться аспирацией рефлюктата с развитием аспирационной пневмонии. К другим обычно упоминаемым внепищеводным проявлениям ГЭРБ относятся хронический непродуктивный кашель, осиплость голоса, гранулема голосовых складок, ларингит [38]; фарингит, кариес, нарушения сердечного ритма. Возможны ситуации, когда в отсутствие традиционных пищеводных симптомов вышеперечисленная патология может быть единственным проявлением ГЭРБ, что значительно затрудняет своевременную постановку правильного диагноза.

На сегодняшний день связь ГЭРБ с хроническим кашлем, бронхиальной астмой, ларингитом, эрозиями зубной эмали считается доказанной; предполагается связь с фарингитом, синуситом, хроническим средним отитом, идиопатическим фиброзом легких [50].

Перфорации и кровотечения как осложнения эрозивно-язвенных форм ГЭРБ возникают достаточно редко (по сравнению с эрозиями и язвами гастродуоденальной локализации).

Длительно существующий ГЭР может приводить к серьезному осложнению — пищеводу Барретта (ПБ). Истинная распространенность ПБ, очевидно, выше, чем принято считать. Так, в европейских популяционных исследованиях его частота составила 1,3–1,6 % [42, 54]. Показано, что на каждый случай диагноза ПБ приходится не менее 5 недиагностированных [7]. При ПБ нормальный многослойный плоский неорогове-

вающий эпителий СОП замещается метаплазированным — тонкокишечным цилиндрическим. В основе этого процесса лежит большая устойчивость цилиндрического эпителия к повреждению рефлюккатом, в связи с чем выраженность изжоги у таких пациентов может уменьшиться. Однако метаплазированный эпителий легче подвергается диспластической и неопластической трансформации с формированием рака пищевода (аденокарцинома Барретта). Во многочисленных исследованиях показано, что частота рака пищевода у пациентов с ПБ увеличивается в 30–125 раз [11]. К сожалению, характерных клинических и эндоскопических признаков при синдроме Барретта, которые отличали бы его от таковых при ГЭРБ, нет. Более того, у 46–60 % пациентов эта патология может быть полностью асимптомной [42, 54], хотя в случае рефлюксных симптомов их продолжительность у пациентов с ПБ обычно больше, чем у больных без метаплазии СОП. Именно поэтому всем пациентам с анамнезом ГЭРБ более 5 лет целесообразно проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) с биопсией [18]. Диагноз устанавливается гистологически при обнаружении тонкокишечного цилиндрического эпителия в биоптатах из 4 участков СОП. Согласно международным стандартам, дисплазия должна подтверждаться двумя независимыми патоморфологами, имеющими опыт исследований в гастроэнтерологии. Для облегчения визуализации метаплазированного эпителия предложена доступная методика прижизненной окраски СОП во время ФЭГДС метиленовым синим (хромоскопия). Он обладает способностью избирательно окрашивать участки метаплазированного эпителия, что позволяет визуализировать их, оценивать объем метаплазии и прицельно брать биопсию.

Постановка предварительного диагноза у большинства пациентов с «классическими» симптомами патологического ГЭР, как правило, не вызывает затруднений. Для этого достаточно адекватно оценить жалобы в сочетании с данными анамнеза. Физикальное исследование и рутинная лабораторная диагностика не в состоянии ни подтвердить, ни опровергнуть диагноз ГЭРБ. Он верифицируется посредством инструментальных исследований.

Рентгенологическое исследование пищевода с барием позволяет установить факт наличия ГЭР как такового, оценить моторно-эвакуаторную функцию пищевода, а также выявить ГПОД.

Приоритетным является эндоскопическое исследование, которое позволяет разделить ГЭРБ на эндоскопически позитивную (наличие клинических симптомов в сочетании с признаками по-

ражения СОП — воспаление, эрозии, язвы) и негативную (наличие симптомов без признаков поражения СОП). Это дает дополнительные ориентиры при лечении — купирование симптомов с обязательным достижением эндоскопической ремиссии в первом случае или только оценка клинической эффективности во втором. Еще раз следует обратить внимание на то, что отсутствие признаков рефлюкс-эзофагита не исключает ГЭРБ как таковую. Наличие при этом характерной симптоматики позволяет говорить об эндоскопически негативной форме заболевания. Отметим также, что и эзофагит как таковой не обязательно должен быть связан с патологическим ГЭР. Это нашло отражение в МКБ-10, где эзофагит представлен в качестве самостоятельной нозологической единицы под кодом K20. Кроме того, эндоскопия дает возможность провести биопсию с последующим морфологическим исследованием биоптата.

Для верификации снижения рН менее 4, характерного для кислого (кислотного) рефлюкса, используют внутрипищеводное суточное рН-мониторирование. Диагностическим критерием ГЭРБ является уровень внутрипищеводного рН < 4, фиксируемый на протяжении более 5 % суток. Данное исследование позволяет уточнить диагноз ГЭРБ, когда последний не является очевидным (отсутствие характерных пищеводных симптомов, неопределенный характер загрудинной боли/дискомфорта, наличие внепищеводных симптомов, которые принципиально могут быть связаны с патологическим ГЭР и т. д.). Если указанные проявления возникают в тот момент, когда регистрируется уровень пищеводного рН менее 4, диагноз можно считать установленным. Следует отметить, что не существует корреляции между выраженностью клинических симптомов и степенью поражения СОП [36]. Так, доказано, что частота и тяжесть симптоматики и связанное с этим снижение качества жизни при ЭРБ и неэрозивной ГЭРБ (НЭРБ) не имеют достоверных различий [30]. При этом эндоскопически негативная ГЭРБ или ГЭРБ с катаральным эзофагитом может сопровождаться выраженными симптомами, в то время как при эрозивно-язвенном эзофагите они могут быть минимальными или вовсе отсутствовать [16]. Напротив, доказана четкая связь между тяжестью эзофагита и общей продолжительностью внутрипищеводного рН менее 4. Кроме того, выраженность симптомов может зависеть от уровня рефлюкса — высоты заброса рефлюктата в пищевод [22].

Другие инструментальные методы диагностики (сцинтиграфия пищевода; эзофаготонометрия — оценка тонуса пищевода и НПС;

билиметрия — определение в рефлюктате билирубина) в силу ограниченной доступности используют лишь в научных целях.

Итак, основным методом инструментальной диагностики ГЭРБ является эндоскопический, дополняемый при необходимости рентгенисследованием с барием и/или внутривнутрипищеводным рН-мониторированием.

Лечение ГЭРБ традиционно рекомендуют начинать с модифицирующих мероприятий. Они направлены на исключение/ограничение ситуаций, приводящих к повышению внутрижелудочного и/или внутрибрюшного давления (уменьшение избыточной массы тела; ограничение подъема тяжести до 10 кг на обе руки; избегание работы «в наклон» и с напряжением брюшного пресса, особенно после еды; исключение переедания, еды перед сном и лежания после еды; подъем головного конца кровати на 15–20 см; отказ от тугих поясов и бандажей). Следует прекратить курение, а также исключить/ограничить прием продуктов, снижающих тонус НПС, повышающих внутрижелудочное давление и/или обладающих способностью повреждать СОП: алкоголя, кофе, шоколада, цитрусов, томатов, газированных напитков, пряностей и специй [3, 18]. «Поздняя» еда (перед сном) особенно негативно сказывается при ожирении, ГПОД и эндоскопически позитивной при ГЭРБ [37].

Вследствие снижения тонуса НПС или прямого повреждения СОП могут ухудшить течение ГЭРБ спазмолитические, холинолитические средства, нитраты, антагонисты кальция, бета-блокаторы, теofilлин, доксициклин, нестероидные противовоспалительные препараты.

Однако многочисленные модифицирующие мероприятия, сколь бы патогенетически обоснованными при ГЭРБ они ни были, сами по себе способны снизить качество жизни, заставляя отказываться от привычных «радостей», что не способствует приверженности таким рекомендациям. Хотя в японской популяции модификация образа жизни у пациентов, получающих ИПП, повышает ее качество [28]. Кроме того, эффективность ряда традиционных мероприятий не подтверждается данными клинических исследований [49]. Поэтому приоритетной является медикаментозная терапия.

Лечение проводят принципиально по двум направлениям. Традиционная оценка ГЭРБ как кислотозависимой патологии обосновывает использование антацидов, алгинатов и антисекреторных препаратов, уменьшающих повреждающий потенциал рефлюктата, обусловленный соляной кислотой и пепсинами. Невсасывающиеся антациды, чаще всего представленные гидроокисями

магния и алюминия, приемлемы в качестве монотерапии только при нетяжелых формах в отсутствие выраженного эзофагита. Их способность нейтрализовать любые кислоты (в т. ч. желчные) делает антациды препаратами выбора при желчном рефлюксе, когда антисекреторные средства оказываются малоэффективными. Антациды традиционно используют и для быстрого купирования изжоги. Однако следует помнить, что эффект антацидов непродолжительный, что исключает возможность монотерапии этими препаратами при частых рефлюксных симптомах.

Частая (два раза и более в неделю) и/или выраженная симптоматика, а также эрозивно-язвенный эзофагит требуют не столько нейтрализации уже выделенной соляной кислоты антацидами, сколько подавления ее секреции антисекреторными препаратами. Последние представлены блокаторами рецепторов гистамина 2-го типа ( $H_2$ -блокаторами) и ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Следует заметить, что м-холинолитики (пиренцепин) позиционируются исключительно как спазмолитические средства, а не как антисекреторные препараты. Кроме того, их использование при ГЭРБ противопоказано, поскольку они снижают тонус НПС.

$H_2$ -блокаторы (ранитидин, фамотидин) подавляют гистаминопосредованный путь стимуляции париетальных клеток, выделяющих HCl. ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомепразол) блокируют выделение HCl путем необратимой инактивации фермента париетальных клеток  $H^+/K^+$ -АТФазы (протонной помпы) вне зависимости от пути стимуляции париетальных клеток (гистаминовый, ацетилхолиновый или гастриновый). Указанные различия в механизмах действия патогенетически обосновывают традиционное позиционирование ИПП как препаратов выбора в лечении кислотозависимых заболеваний, в т. ч. и ГЭРБ [3, 18, 25]. Этому способствует и так называемый классический взгляд на ГЭРБ (classical view on GERD), постулирующий следующее: кислотный рефлюкс — единственный наиболее значимый фактор патогенеза; кислотная супрессия — главная цель терапии; ИПП — главные средства терапии.

Однако до 40 % пациентов «не отвечают» на лечение ИПП в стандартных дозах (PPI-nonresponders) [15]. У них сохраняются клинические симптомы и уровень внутрипищеводного рН менее 4. В подобной ситуации правомочен диагноз так называемой рефрактерной ГЭРБ. О ней принято говорить, если рефлюксные симптомы персистируют, несмотря на прием ИПП 2 раза в 1 сут на протяжении 4–8 нед [40]. Причины этого весьма

многообразны: от недостаточно адекватной терапии до постановки ошибочного диагноза.

«Мнимая» рефрактерность может быть связана с неправильным режимом приема ИПП. Напомним, что для максимальной эффективности их следует принимать за 30–60 мин до завтрака. В ряде случаев проблема может быть решена удвоением начальной (стандартной) дозы или выбором препарата более поздней генерации. Если и это не приносит желаемого результата, тогда речь может идти об «истинной» рефрактерной ГЭРБ.

Здесь уместно вспомнить, что клиническая эффективность ИПП, являющихся пролекарствами, зависит от их биотрансформации печеночными ферментами (система цитохрома P450). Активность этих ферментов может варьировать в зависимости от полиморфизма генов, кодирующих их структуру, что впервые было продемонстрировано 15 лет назад [9]. Многочисленные исследования последних лет демонстрируют, что у так называемых экстенсивных метаболитаторов ИПП их эффективность в лечении кислото-зависимых заболеваний снижается. В этой ситуации может быть полезной комбинация ИПП с H<sub>2</sub>-блокаторами или монотерапия последними [12]. Общеизвестно, что H<sub>2</sub>-блокаторы особенно эффективны для купирования ночных «прорывов» солянокислой секреции (nocturnal gastric acid breakthrough, NAB) [40]. Показано, что в лечении и профилактике NAB комбинация фамотидина со стандартными дозами омепразола и рабепразола была более эффективной, чем монотерапия этими ИПП в более высоких дозах [45, 46].

Кроме того, в ряде случаев эффективность ИПП именно у больных с ГЭРБ может снижаться при их позитивном *Helicobacter pylori*-статусе, в то время как H<sub>2</sub>-блокаторы (в частности, фамотидин) оказываются более эффективными у *Helicobacter pylori*-позитивных пациентов [1, 19, 29].

Новый подход к стартовому лечению ГЭРБ предполагает приоритет симптоматической (symptom-based) терапии над патогенетической (pathogenesis-based) [49].

С этих позиций использование антацидов, алгинатов и особенно H<sub>2</sub>-блокаторов, названных антацидами третьего тысячелетия [44], как средств адьювантной терапии, направленной на быстрое и эффективное купирование симптомов (прежде всего, изжоги), считается приемлемым на всех уровнях оказания помощи пациентам с ГЭРБ и при любом ее варианте. Подчеркивается необходимость в дальнейшем изучении эффективности H<sub>2</sub>-блокаторов в качестве препаратов self-care (самопомощи), primary care (первичной помощи врачами общей практики) и/или при недостаточном ответе на лечение ИПП [49]. При

достижении клинико-эндоскопической ремиссии целесообразен переход на меньшие (минимальные, но эффективные) дозы H<sub>2</sub>-блокаторов или ИПП (поддерживающая терапия). Показано, что при НЭРБ (наиболее частый вариант ГЭРБ — до 70 %) H<sub>2</sub>-блокаторы и ИПП сопоставимо эффективны как средства поддерживающего лечения «по требованию» (наиболее приемлемый в реальной клинической практике подход) и одинаково неэффективны в таком режиме приема при ЭРБ. Последняя требует постоянной поддерживающей терапии анисекреторными препаратами [51, 53]. При этом весьма полезными свойствами фамотидина («Квамател») являются: быстрота наступления эффекта (38 мин), позволяющая использовать его не только для плановой терапии, но и для купирования изжоги; независимость эффекта от приема пищи (следует помнить, что изжога обычно возникает после еды, в то время как ИПП рекомендуют принимать натощак); высокий профиль общей безопасности (побочные эффекты менее 1 %), а также дополнительные терапевтические свойства.

Полное прекращение антисекреторной терапии, к сожалению, зачастую приводит к обострению ГЭРБ. Проблема ее излечения не решена.

Сохранение симптомов ГЭРБ на фоне интенсивной антисекреторной терапии (двукратный прием высоких доз ИПП в сочетании с адьювантными средствами) требует проведения внутрипищеводного рН-мониторирования для верификации кислотного рефлюкса как такового. При сохранении рН менее 4 (для выявления которого более эффективно не 24-, а 48-часовое мониторирование) речь идет об истинной рефрактерности. Ее выявляют у 1–7 % пациентов, которые в связи с этим могут нуждаться в дополнительной медикаментозной терапии (см. ниже) или в антирефлюксных хирургических вмешательствах.

Если у «рефрактерных» пациентов рефлюксная симптоматика возникает на фоне внутрипищеводного рН 4–7, речь может идти о других патогенетических механизмах либо вообще о другой патологии.

Прежде всего следует помнить о возможном некислотном рефлюксе (nonacid reflux), ассоциированном не с соляной, а с желчными кислотами (ЖК). Было установлено, что неконъюгированные ЖК, особенно в присутствии пепсинов, обладают выраженным повреждающим действием на СОП [47].

Как показали клинические исследования, у более 50 % пациентов выявляют сочетанные факторы повреждения СОП (кислотно-пептический и желчный). Верифицировать дуодено-гастрально-эзофагеальный рефлюкс позволяет малодос-

тупная в нашей стране суточная билиметрия (bilitec monitoring) [26]. Наш скромный личный опыт указывает, что косвенно в пользу желчного рефлюкса могут свидетельствовать такие неспецифические признаки: горечь во рту и отрыжка горьким; примесь желчи в желудке и ее заброс из двенадцатиперстной кишки, выявляемые при ФЭГДС; нарушение «запирательной» функции привратника (его зияние и ДГР при ФГДС); холецистэктомия в анамнезе.

В этой ситуации обсуждается потенциальная эффективность прокинетиков, баклофена, мукоспротекторов (алгинатов) [47]. Высказывается предположение о возможности снижения агрессивности желчного рефлюктата при назначении урсодезоксихолиевой кислоты.

При отсутствии патологических рефлюксов (как кислотного, так и желчного) рефлюксоподобная симптоматика может быть связана с нарушением моторики самого пищевода (а не НПС) и его гиперсенситивностью. Изжога, возникающая без патологического ГЭР, может носить функциональный характер. Критерии функциональной изжоги (ФИ): ретростеральная боль или дискомфорт при доказанном отсутствии желчного или кислотного рефлюкса (внутрипищеводный pH менее 4 допустим в течение не более 5 % времени суток) и морфологических признаков других заболеваний пищевода с нарушением его моторики — ахалазии кардиальной части, поражения пищевода в рамках системных заболеваний соединительной ткани и т. п. [20]. Некоторая эфемерность критериев ФИ затрудняет постановку этого диагноза в условиях реальной клинической практики (особенно национальной) и дифференциальную диагностику с НЭРБ. В качестве причины ФИ называют пищеводную гиперсенситивность. Косвенно это подтверждается ее более высокой (по сравнению с общей популяцией) распространенностью у пациентов с синдромом раздраженного кишечника — СРК [22]. Доказано, что именно висцеральная гиперсенситивность — один из ведущих механизмов патогенеза СРК [33].

Новый алгоритм лечения ГЭРБ (2008) комментирует эту ситуацию следующим образом: «Становится ясно, что симптомы ГЭРБ не являются полностью кислотозависимыми. В связи с этим ИПП не могут считаться единственными препаратами выбора при ГЭРБ» [49].

Кроме того, рефрактерность симптомов ГЭРБ к адекватной (особенно интенсивной) антисекреторной терапии может быть достаточным основанием для пересмотра диагноза ГЭРБ в пользу альтернативной патологии: синдрома Золлингера — Эллисона, атипичного варианта ахалазии карди-

альной части желудка, эозинофильного и лекарственно-индуцированного эзофагита, гастропареза [15]. Так, показано, что ГЭРБ может сочетаться с гастропарезом. Оригинальная методика лечения последнего (эндоскопические инъекции ботулотоксина в пилорический отдел) улучшала не только симптомы, ассоциированные с гастропарезом, но и рефлюксную симптоматику [35].

Второе направление медикаментозной терапии ГЭРБ связано с ее ведущим патогенетическим механизмом — спонтанным расслаблением НПС. Это обосновывает применение прокинетиков — препаратов, нормализующих моторику пищеварительного канала. Использование традиционного метоклопрамида нежелательно из-за его способности проникать через гематоэнцефалический барьер, что приводит к побочным эффектам, особенно при длительном лечении (а именно таковым оно является при ГЭРБ). В национальной практике предпочтение обычно отдают домперидону. Однако следует отметить, что домперидон не зарегистрирован в США именно в связи с риском развития побочных эффектов.

Также в настоящее время не рекомендован из-за риска побочных эффектов (удлинение QT) цизаприд. Относительно новым на фармрынке Украины является агонист 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторов мосаприд, продемонстрировавший позитивное влияние на пищеводную моторику у здоровых добровольцев [6, 34].

В целом эффективность прокинетической терапии при ГЭРБ на сегодняшний день оценивается как невысокая [27]. Именно поэтому в современных консенсусах западных стран эти средства не упоминают. Однако перспективность такого направления терапии не вызывает сомнений. В связи с этим разрабатывают и активно исследуют новые прокинетические агенты, способные снизить частоту спонтанных расслаблений НПС. К ним относятся баклофен и другие агонисты ГАВА(В)-рецепторов, а также антагонисты глутамат-рецепторов 5-го типа (metabotropic GluR5) [4, 31]. Особенно нуждаются в этих препаратах, называемых «ингибиторами рефлюкса», пациенты, «не ответившие» на лечение ИПП [4].

Кроме того, прокинетики при ГЭРБ оправданы для купирования отрыжки и ДГР (при наличии в рефлюктате желчи эффективность антисекреторных средств снижается).

Лечение симптомов ГЭРБ (прежде всего изжоги) у беременных имеет свои особенности, поскольку препараты следует оценивать прежде всего с позиций безопасности для матери и плода/ребенка [2]. Первым шагом должны быть модифицирующие мероприятия (включая диетические ограничения) и использование антацидов, не

содержащих алюминия (Al). Вопреки бытующему мнению, доказана способность соединений Al (в т. ч. и наименее растворимого — гидроокиси) к всасыванию, особенно в присутствии слабых органических кислот, в связи с чем их не рекомендуют беременным [48]. Возможно также применение сукральфата [17]. При неэффективности антацидов и сукральфата следует использовать H<sub>2</sub>-блокаторы. ИПП (исключая относящийся к категории С омепразол, который продемонстрировал эмбрио- и фетотоксические эффекты в исследованиях на животных) допустимы только в случаях рефрактерности к терапии антацидами и H<sub>2</sub>-блокаторами и/или при эрозивном эзофагите [17, 48]. Прокинетики принципиально допустимы, хотя используют их значительно реже [2]. Возможности медикаментозной терапии ГЭРБ у кормящих ограничены использованием тех же не содержащих Al антацидов и H<sub>2</sub>-блокаторов (исключая низатидин). Все ИПП в этой ситуации противопоказаны [41].

В случае морфологического подтверждения пищевода Барретта рекомендованы постоянный прием ИПП в высоких дозах (при дисплазии низкой степени), либо эндоскопическая (лазерная, фотодинамическая) коагуляция участков метаплазированного эпителия, или хирургическая резекция пищевода (при дисплазии высокой степени).

Таким образом, ГЭРБ является самой частой патологией пищевода и одной из наиболее распространенных в гастроэнтерологической и общемедицинской практике. Разнообразие симптомов негативно влияет на качество жизни пациентов и делает ГЭРБ объектом внимания врачей разных специальностей. Сочетание различных патогенетических механизмов не позволяет оценивать эту патологию исключительно как кислотозависимую. Вариабельность ответа на антисекреторную терапию требует индивидуального подхода к ее выбору. Кроме того, необходим учет многообразных дополнительных факторов патогенеза ГЭРБ в целях их последующей коррекции.

## Список литературы

- Adachi K., Hashimoto T., Komazawa Y. et al. Helicobacter pylori infection influences symptomatic response to anti-secretory therapy in patients with GORD — crossover comparative study with famotidine and low-dose lansoprazole // *Dig. Liver. Dis.* — 2005. — 37 (7). — P. 485—490.
- Ali R.A., Egan L.J. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — 21 (5). — P. 793—806.
- American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Gastroenterology.* — 2008. — 135. — P. 1383—1391.
- Boeckxstaens G.E. Reflux inhibitors: a new approach for GERD? // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2008. — 8 (6). — P. 685—689.
- Bor S., Kitapcioglu G., Dettmar P., Baxter T. Association of heartburn during pregnancy with the risk of gastroesophageal reflux disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — 5 (9). — P. 1035—1039.
- Cho Y., Choi M., Han H. et al. The effect of mosapride on esophageal motility and bolus transit in asymptomatic volunteers // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — 40. — P. 286—292.
- Conio M., Cameron A.J., Romero Y. et al. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota // *Gut.* — 2001. — 48 (3). — P. 304—309.
- Corley D.A., Kubo A. Body Mass Index and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — 101 (11). — P. 2619—2628.
- De Moraes S., Wilkinson G., Blaisdell J. et al. The major genetic effect responsible for the polymorphism of S-mefenytol metabolism in humans // *J. Biol. Chem.* — 1994. — 269 (22). — P. 15419—15422.
- Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.-A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* — 2005. — 54. — P. 710—717.
- Di Pietro M., Peters C.J., Fitzgerald R.C. Clinical puzzle: Barrett's oesophagus // *Dis. Model. Mech.* — 2008. — 1. — P. 26—31.
- Donnellan C., Sharma N., Preston C., Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — 18 (2). — CD003245.
- El-Serag H.B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — 5 (1). — P. 17—26.
- Eslick G.D., Talley N.J. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Risk Factors, and Impact on Quality of Life — A Population-based Study // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2008. — 3 [Epub ahead of print].
- Fass R., Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2008. — 10 (3). — P. 252—257.
- Fennerty M.B., Johnson D.A. Heartburn Severity Does Not Predict Disease Severity in Patients With Erosive Esophagitis // *Medscape General Medicine.* 2006. — 8 (2). — P. 6.
- Fill S., Malfertheiner M., Costa S.D., Mönkemüller K. Handling of the gastroesophageal reflux disease (GERD) during pregnancy — a review // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* — 2007. — 211 (6). — P. 215—223.
- Fock K.M., Talley N.J., Fass R. et al. Asia-Pacific Consensus on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Update // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — 23 (1). — P. 8—22.
- Fujiwara Y., Higuchi K., Nebiki H. et al. Famotidine vs. omeprazole: a prospective randomized multicentre trial to determine efficacy in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — 21, suppl. 2. — P. 10—18.
- Galmiche J.P., Clouse R.E., Balint A. et al. Functional Esophageal Disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — 130. — P. 1459—1465.
- Galmiche J.P., Zerbib F., Bruley Des Varannes S. Review Article: Respiratory Manifestations of Gastro-Oesophageal Reflux Disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — 27 (6). — P. 449—464.
- Hershovici T., Zimmerman J. Functional heartburn vs. non-erosive reflux disease: similarities and differences // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — 27 (11). — P. 1103—1109.
- Hughes J., Lockhart J., Joyce A. Do calcium antagonists contribute to gastro-oesophageal reflux disease and concomitant noncardiac chest pain? // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2007. — 64 (1). — P. 83—89.
- Jeong J.J., Choi M.G., Cho Y.S. et al. Chronic gastrointestinal symptoms and quality of life in the Korean population // *World J. Gastroenterol.* 2008. — 7. — 14 (41). — P. 6388—6394.
- Kahrilas P.J. Gastroesophageal Reflux Disease // *NEJM.* — 2008. — 359. — P. 1700—1707.
- Karamanolis G., Sifrim D. Developments in Pathogenesis and Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2007. — 23 (4). — P. 428—433.
- Khan M., Santana J., Donnellan C. et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — 18 (2). — CD003244.



28. Kinoshita Y., Ashida K., Miwa H., Hongo M. The impact of lifestyle modification on the health-related quality of life of patients with reflux esophagitis receiving treatment with a proton pump inhibitor // *Am. J. Gastroenterol.*— 2009.— 104 (5).— P. 1106—1111.
29. Koike T., Ohara S., Sehine H. et al. Effect of Helicobacter pylori status on intragastric pH during administration of lafutidine or famotidine // *Hepatogastroenterology.*— 2007.— 54 (76).— P. 1280—1284.
30. Kovács Z., Kerékgyártó O. Psychological factors, quality of life, and gastrointestinal symptoms in patients with erosive and non-erosive reflux disorder // *Int. J. Psychiatry Med.*— 2007.— 37 (2).— P. 139—150.
31. Lehmann A. Novel treatments of GERD: focus on the lower esophageal sphincter // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*— 2008.— 12, suppl. 1.— P. 103—110.
32. Lodato F., Azzaroli F., Di Girolamo M. et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: tradition or evidence based practice? // *World J. Gastroenterol.*— 2008.— 14 (19).— P. 2980—2985.
33. Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders // *Gastroenterology.*— 2006.— 130.— P. 1480—1491.
34. Madan K., Ahuja V., Kashyap P., Sharma M. Comparison of efficacy of pantoprazole alone versus pantoprazole plus mosapride in therapy of gastroesophageal reflux disease: a randomized trial // *Dis. Esophagus.*— 2004.— 17.— P. 274—278.
35. Mirbagheri S.A., Sadeghi A., Amouie M. et al. Pyloric injection of botulinum toxin for the treatment of refractory GERD accompanied with gastroparesis: a preliminary report // *Dig. Dis. Sci.*— 2008.— 53 (10).— P. 2621—2626.
36. Okamoto K., Iwakiri R., Mori M. et al. Clinical symptoms in endoscopic reflux esophagitis: evaluation in 8031 adult subjects // *Dig. Dis. Sci.*— 2003.— 48.— P. 2237—2241.
37. Piesman M., Hwang I., Maydonovitch B.S., Wong R.K.H. Nocturnal Reflux Episodes Following the Administration of a Standardized Meal. Does Timing Matter? // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007.— 102 (10).— P. 2128—2134.
38. Qua C.S., Wong C.H., Gopala K., Goh K.L. Gastro-oesophageal Reflux Disease in Chronic Laryngitis: Prevalence and Response to Acid-suppressive Therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2007.— 25 (3).— P. 287—295.
39. Rey E., Rodriguez-Artalejo F., Herraiz M.A. et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007.— 102 (11).— P. 2395—2400.
40. Richter J.E. How to manage refractory GERD // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— 4 (12).— P. 658—664.
41. Richter J.E. Review Article: The Management of Heartburn in Pregnancy // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— 22 (9).— P. 7497—7457.
42. Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T. et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study // *Gastroenterology.*— 2005.— 129.— P. 1825—1831.
43. Savas N., Dagli U., Sahin B. The effect of hiatal hernia on gastroesophageal reflux disease and influence on proximal and distal esophageal reflux // *Dig. Dis. Sci.*— 2008.— 53 (9).— P. 2380—2386.
44. Scarpignato C., Hunt R.H. Proton pump inhibitors: the beginning of the end or the end of the beginning? // *Curr. Opin. Pharmacol.*— 2008.— 24 [Epub ahead of print].
45. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Comparison of an increased dosage regimen of rabeprazole versus a concomitant dosage regimen of famotidine with rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotypes // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2005.— 77 (4).— P. 302—311.
46. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Initial 48-hour acid inhibition by intravenous infusion of omeprazole, famotidine, or both in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2006.— 80 (5).— P. 539—548.
47. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2006.— 24, suppl. 2.— P. 10—16.
48. Tytgat G., Heading R., Mueller-Lissner S. et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— 18 (3).— P. 291—301.
49. Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al. New Algorithm for the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2008.— 27 (3).— P. 249—256.
50. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GERD) — a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— 101.— P. 1900—1920.
51. Wada T., Sasaki M., Kataoka H. et al. Efficacy of famotidine and omeprazole in healing symptoms of non-erosive gastro-oesophageal reflux disease: randomized-controlled study of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— 21, suppl. 2.— P. 2—9.
52. Wahlqvist P., Karlsson M., Johnson D. et al. Relationship between symptom load of gastro-oesophageal reflux disease and health-related quality of life, work productivity, resource utilization and concomitant diseases: survey of a US cohort // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2008.— 27 (10).— P. 960—970.
53. Zaczyn J., Zamakhshary M., Sketris I., Veldhuyzen van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— 21 (11).— P. 1299—1312.
54. Zagari R.M., Fuccio L., Wallander M.-A. et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study // *Gut.*— 2008.— 57.— P. 1354—1359.

O.V. Томаш, М.М. Руденко

## Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба:

### традиційний погляд та нові підходи до лікування

В оглядовій статті детально розглянуто питання патогенезу, діагностики і лікування гастрозофагеальної рефлюксної хвороби. Особливу увагу приділено раціональним підходам до антисекреторної терапії.

O.V. Tomash, N.N. Rudenko

## Gastroesophageal reflux disease:

### traditional concepts and new approaches to the treatment

This review article gives the detailed examination of the issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. The particular attention is paid on the rational approaches to antisecretory therapy.

#### Контактна інформація

Томаш Олег Вікторович, к. мед. н., доцент кафедри  
83003, м. Донецьк, вул. М. Ульянової, 62А, кв. 10. Тел. (0622) 95-09-77

Стаття надійшла до редакції 21 травня 2009 р.