



Ю.П. Успенский, Е.И. Ткаченко

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова

## Патогенетические основы дифференцированной тактики лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

### Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изжога, ингибиторы протонной помпы, «Пепсан».

Согласно общемировой статистике, в последние десятилетия отмечается значимый рост количества больных, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) — наиболее ярким хрестоматийным примером кислотозависимой патологии органов пищеварения [6, 54]. Общность патогенетических механизмов формирования последних вытекает из положения, выдвинутого австрийским ученым К. Schwarz (1910), которое гласит: «Без кислоты нет язвы», что с современных позиций развития гастроэнтерологии позволяет утверждать: «Без кислоты нет не только язвы, но и других кислотозависимых заболеваний органов пищеварения». Среди данной группы заболеваний наиболее распространены в популяции: ГЭРБ; язвенная болезнь; неязвенная (функциональная) диспепсия; гастропатия, индуцированная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов; синдром Золлингера — Эллисона. При этом, если мало какое заболевание может сравниться, в частности, с язвенной болезнью, по частоте обращаемости к данной проблеме за последние 100 лет, сделавшей ее поистине притчей во языцах, то ГЭРБ долгое время оставалась «золушкой» клинической гастроэнтерологии, по крайней мере в осознании ее как заболевания целостного организма.

Распространенность ГЭРБ у взрослого населения составляет до 40 %. В странах Западной Европы и США широкие эпидемиологические ис-

следования свидетельствуют о том, что 40 % лиц постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу — основной симптом ГЭРБ. Ежедневно в промышленно развитых странах симптомы ГЭРБ испытывают 4–10 % населения, еженедельно — 30 %, ежемесячно — 50 % [26]. В США и Бельгии только эндоскопически позитивную ГЭРБ выявляют у 21–27 % популяции, в Японии — у 16,5 %, а в ряде стран Азии — около 3–6 % [6, 21]. В некоторых регионах России изжогу, по данным выборочных исследований, периодически испытывают до 48,5 % мужчин и 51,4 % женщин [7, 17]. Однако следует признать, что первое в России популяционное эпидемиологическое исследование было инициировано президентом Научного общества гастроэнтерологов России директором ЦНИИ гастроэнтерологии Л.Б. Лазебником в рамках реализации программы МЭГРЕ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России»). В результате были получены поистине поразительные результаты: оказалось, что распространенность ГЭРБ (изжога и/или отрыжка кислым раз в неделю и чаще в течение последних 12 мес) составила 23,6 % [9].

Исследования последних лет свидетельствуют об устойчивой тенденции к более широкому распространению ГЭРБ как в европейских странах, так и в Азии [5, 8, 54]. Однако истинный уровень заболеваемости, по всей видимости, еще выше,

если учесть, что значительная часть больных длительно наблюдается другими специалистами по поводу внепищеводных проявлений ГЭРБ [1, 4, 15]. Все это позволило еще в 1997 г. на VI объединенной европейской гастронеделе в Бирмингеме провозгласить лозунг о том, что XXI век является веком ГЭРБ [18]. В 1998 г. ГЭРБ была отнесена к 5 состояниям, которые в наибольшей мере ухудшают качество жизни пациентов [59]. В настоящее время ГЭРБ является одной из наиболее часто встречающихся заболеваний в амбулаторной гастроэнтерологической практике [23].

Между тем история формирования представлений о данном заболевании уходит своими корнями в античные времена, а упоминание о подобном симптомокомплексе содержится еще в трудах Авиценны. В 1879 г. впервые Н. Quincke описал на трех посмертных случаях эрозивно-язвенные поражения в нижних отделах пищевода как «язвы пищевода, вызванные перевариванием» и указал на их связь с переваривающим действием желудочного сока [32]. W. Tileston в 1906 г. подтвердил наблюдения Н. Quincke, определив «пептическую язву пищевода» как самостоятельное заболевание [32]. За последние 100 лет терминология данного страдания динамично менялась, отражая преобладание функционального (сам по себе гастроэзофагеальный рефлюкс может являться физиологическим феноменом и встречаться у абсолютно здоровых людей) или морфологического подходов к оценке природы заболевания: пептический эзофагит, рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит и др.

Термин «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» впервые был предложен М. Rossetti в 1966 г., а в октябре 1997 г. на междисциплинарном конгрессе в Генвале (Бельгия) было оформлено признание ГЭРБ в качестве самостоятельной нозологической единицы и предложено выделять две формы заболевания: с эндоскопическими изменениями пищевода (собственно ГЭРБ) и без видимых повреждений слизистой оболочки (эндоскопически негативная форма (НЭРБ), то есть ГЭРБ без эзофагита) [33]. В 1999 г. ГЭРБ официально вошла в Международную классификацию болезней X пересмотра (рубрика К 21) и подразделяется на ГЭРБ с эзофагитом (К 21.0) и ГЭРБ без эзофагита (К 21.1). Тогда же было принято первое руководство по диагностике и лечению этого заболевания, основанное на принципах доказательной медицины. Наиболее частым симптомом заболевания была признана изжога, наблюдаемая, как минимум, у 75 % пациентов [33]. Важным этапом в истории ГЭРБ стало также выделение одного из осложнений длительно существующего рефлюкс-

эзофагита — пищевода Барретта, который рассматривается как болезнь, ведущая к развитию аденокарциномы.

Согласно классификации ВОЗ, ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным и/или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода [8, 12]. В отечественном определении заболевания обращается внимание на существование иных факторов в его формировании и прогрессировании. Так, в рамках «первого московского соглашения по терапии кислотозависимых заболеваний» было предложено более полное определение ГЭРБ как «хронического, как правило, постепенно прогрессирующего заболевания, в основе которого лежат различные факторы (нарушение двигательной функции пищевода и желудка, продолжительное и периодически возникающее воздействие желудочного и дуоденального содержимого на слизистую оболочку пищевода, нервно-трофические и гуморальные нарушения), приводящие к возникновению воспалительно-дегенеративных поражений пищевода» [10].

К факторам, помимо кислотно-пептического, приносящим свой вклад в развитие ГЭРБ, следует отнести снижение резистентности слизистой оболочки пищевода и изменения тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Резистентность слизистой оболочки пищевода, как известно, обуславливается защитной системой, состоящей из трех основных частей: преэпителиальная защита, включающая муцин, немучиновые протеины, гидрокарбонаты, простагландин E<sub>2</sub>, эпидермальный фактор роста; эпителиальная защита — нормальная регенерация слизистой оболочки пищевода (клеточные мембраны, межклеточные соединительные комплексы, внутриклеточные и внеклеточные буферные системы; клеточная пролиферация и дифференцировка); постэпителиальная защита (нормальные кровотоки и тканевой кислотно-основной баланс). При развитии ГЭРБ потенциально возможным является парциальное или сочетанное снижение всех компонентов резистентности. В свою очередь, патофизиологические механизмы возникновения спонтанного (или преходящего) расслабления НПС активно изучают [15]. Транзиторные релаксации НПС могут быть ответом на незаконченное глотание, вздутие живота, поэтому рефлюксные эпизоды часто возникают после приема пищи. Среди причин, приводящих к

учащению эпизодов спонтанной релаксации (расслабления) НПС, важно отметить: нарушение перистальтики пищевода; торопливую, быструю и обильную еду, во время которой проглатывается большое количество воздуха (аэрофагия); метеоризм; язвенную болезнь; дуоденостаз любой этиологии; а также избыточное употребление в пищу жирного мяса, тугоплавких жиров, мучных изделий, острых приправ, жареных блюд, поскольку эти виды пищи способствуют длительной задержке пищевых масс в желудке и повышению внутрибрюшного давления.

Существенную роль в развитии и прогрессировании ГЭРБ играет качественный состав рефлюксата, количество в нем хлористоводородной кислоты, пепсина, желчных кислот, трипсина, лизолецитина и других ингредиентов. Установлено, что воспалительно-деструктивные изменения слизистой оболочки пищевода при щелочном (желчном) рефлюксе более выражены, чем при изолированной кислотной агрессии [14]. Кроме того, присутствие желчи в рефлюксате повышает риск развития цилиндроклеточной метаплазии (пищевода Барретта) и малигнизации в пищеводе [34].

Можно отметить ряд других механизмов, способствующих формированию ГЭРБ. Выявлены повышение количества тучных клеток в слизистой оболочке и ускоренная дегрануляция этих клеток с выделением провоспалительных медиаторов (в первую очередь гистамина) [25]. Некоторые ученые обращают внимание на то, что сенсбилизация рецепторов слизистой оболочки пищевода и формирование симптомов заболевания могут быть обусловлены не только путем воздействия на них соляной кислоты, но и посредством выделения именно провоспалительных медиаторов [13]. Роль оксидантного стресса в патогенезе ГЭРБ также не вызывает сомнений. Достаточно давно установлено, что свободные радикалы играют ключевую роль в повреждениях слизистой оболочки при воспалительной реакции [57].

Важную роль в инициации клинических проявлений заболевания играет повышенная чувствительность (гиперсенситивность) слизистой оболочки пищевода, характерная для функциональной патологии [32]. И, наверное, отнюдь не случайно в работах последних лет регулярно отмечается высокая частота ассоциации ГЭРБ с различной функциональной патологией органов пищеварительного канала, преимущественно с синдромом раздраженного кишечника [56]. При этом подчеркивается, что подобное сочетание характеризуется снижением эффективности антисекреторной терапии ГЭРБ.

В этих условиях проблема дисфункции центральной нервной системы в инициации гастроэзофагеального рефлюкса в последние годы приобретает все большую актуальность. Так, R. Fass и соавторы [39] отмечают, что стресс, индуцированный психологическим воздействием, приводит к снижению порога восприятия и увеличивает интенсивность восприятия инфузии кислоты в пищевод независимо от степени повреждения слизистой оболочки. В работе В. Avidan и соавторов [24] показано, что пациенты с психическими расстройствами достоверно чаще, чем в контроле, предъявляли жалобы на изжогу, кашель и дисфагию. Получены [16] очень показательные данные о связи функциональной эзофагеальной боли в области грудной клетки и моторных нарушений пищевода, включая и больных с рефлюксной болезнью, различными психическими нарушениями, в числе которых встречаются депрессивные расстройства (52 %), соматизированные нарушения (20 %), чувство страха (36 %). Важно подчеркнуть, что в этих случаях отмечены недостаточная эффективность терапии прокинетиками и положительный эффект психотропных препаратов.

Также показано [2], что в клиническую картину ГЭРБ (особенно эндоскопически негативной ее формы) несомненный вклад вносят компоненты психосоматической детерминации. Авторы исследовали двигательную функцию пищевода методом внутриволокнистой импедансометрии, а также оценивали психологический статус и качество жизни пациентов. При эндоскопических изменениях в пищеводе не отмечено нарушений психологического статуса, тогда как у пациентов с эндоскопически негативной ГЭРБ выявляли повышенные уровни личностной и реактивной тревожности, депрессии, социально-психологической дезадаптации. При оценке качества жизни выявлены более низкие показатели при эндоскопически негативных вариантах ГЭРБ, чем при наличии эрозий (в последнем случае у пациентов чаще выявляли изменения моторики пищевода в виде нарушения его вторичной перистальтики на фоне удлинения общего времени внутрипищеводного рН < 4 более 1 ч в сутки).

Исходя из всего вышеизложенного, можно утверждать, что ГЭРБ по взятой с определенным приближением аналогии с язвенной болезнью возникает вследствие нарушения равновесия между агрессивными факторами рефлюксата и факторами защиты, развивающегося на фоне нарушения сенсомоторной функции верхних отделов пищеварительного канала.

Основным терапевтическим направлением лечения ГЭРБ является использование анти-

секреторной терапии, «золотым стандартом» которой, согласно Генвальскому консенсусу, считаются ингибиторы протонной помпы (ИПП), занимающие стойкие лидирующие позиции в лечении кислотозависимых заболеваний органов пищеварения в целом. В настоящее время принципы лечения ГЭРБ, разработанные и сформулированные в Генвальских рекомендациях 1999 г. и в рекомендациях 2005 г. Монреаля, отражают основные тактические и стратегические направления лечения. При этом тактической целью является уменьшение выраженности клинических симптомов и улучшение качества жизни пациентов [32, 58]. Стратегические цели долгосрочного лечения — предупреждение эрозивного повреждения слизистой оболочки пищевода, его прогрессирования и развития осложнений, в т. ч. пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [27, 32].

Первой линией лечения во всех случаях ГЭРБ постулируется назначение адекватных доз ИПП, дозировку которых постепенно снижают до поддерживающей с последующим назначением в режиме «по требованию» — т. н. терапия *step-down* (от англ. шаг вниз — терапия с понижением интенсивности), которая рекомендована как наиболее эффективная и рентабельная для всех форм рефлюксной болезни [32]. Для достижения успешности лечения и устойчивости ремиссии заболевания этими соглашениями рекомендуют длительный (месяцами и в некоторых случаях — годами) прием антисекреторных препаратов в постоянном, интермиттирующем режиме или режиме «*on demand*» (по требованию). Многочисленные рекомендации и обзоры вплоть до настоящего времени свидетельствуют о несомненных, с точки зрения доказательной медицины, успехах антисекреторной терапии пациентов с ГЭРБ в отношении как кратко-, так и долгосрочных перспектив [5, 11, 49]. Указанные обстоятельства способствовали поистине лавинообразному увеличению объема продаж ИПП во всем мире. Так, за последние 5 лет в Великобритании ИПП стали принимать почти в 2 раза чаще (рисунок) [60].

Вместе с тем, согласно данным [63], длительность и системность применения ИПП во многом определяется социально-экономическим и образовательным уровнем пациентов. Так, лица с низким образовательным цензом и социальным статусом используют ИПП чаще и длительней, а наблюдаются у врача реже, тогда как пациенты с высокими уровнем образования и социально-экономическим положением не склонны к постоянному применению данных лекарственных средств.

Более того, несмотря на Генвальские рекомендации, в последние годы все чаще высказывают мнение против назначения антисекреторной терапии всем категориям больных ГЭРБ [51, 56, 62]. Данное обстоятельство обусловлено рядом причин. Во-первых, учитывая различные аспекты как клинического течения, так и диагностического поиска ГЭРБ, Международная рабочая группа гастроэнтерологов в 2005 г. в Монреале пересмотрела определение заболевания, описание симптомов и классификацию ГЭРБ. В качестве оптимизированного было предложено следующее определение: «ГЭРБ — это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. При этом наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация (срыгивание, кислая отрыжка), а наиболее распространенным осложнением — рефлюкс-эзофагит». Для оценки выраженности симптомов, в отличие от Генвальского определения, было принято решение ориентироваться на самочувствие пациента, а не на качество жизни. Концептуально новый подход Монреальского определения ГЭРБ акцентирует особое внимание на эпизодической изжоге, которая часто скрывается под зонтиком неэрозивной ГЭРБ. При этом различия между неэрозивной ГЭРБ и эпизодической изжогой при отсутствии эзофагита определяются термином *troublesome* (трудные, хлопотные, беспокоящие больного симптомы).

Во-вторых, результаты лечения ИПП различных клинических форм ГЭРБ остаются неоднозначными, что в большей мере относится к эндоскопически негативной ГЭРБ [23, 56]. Так, стратегия эмпирической терапии ИПП ограничена наблюдениями, согласно которым она не столь сильна в разрешении симптомов ГЭРБ, как эзофагита [23]. Действительно, при лечении ГЭРБ использование ИПП в стандартных терапевти-

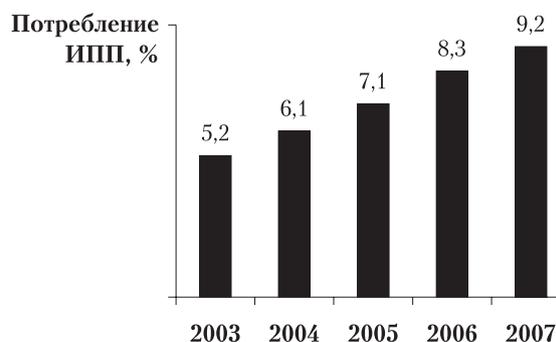


Рисунок. Рост потребления ИПП в Великобритании  
Данные 10-миллионной исследовательской базы

ческих или, если это необходимо, удвоенных дозах позволяет добиваться заживления эрозий и язв в пищевод практически у всех пациентов в течение 4–8 нед. При этом поддерживающая терапия в дальнейшем с ежедневным приемом стандартной (или половинной) дозы ИПП обеспечивает ремиссию более чем у 80 % пациентов в течение года независимо от исходной тяжести эзофагита [10, 27]. Гораздо сложнее обстоит ситуация с эндоскопически негативной ГЭРБ, превалирование которой в структуре ГЭРБ по сравнению с ЭРБ достигает 60–70 % [12] и которая у определенной части пациентов не отвечает должным образом на терапию стандартными или даже удвоенными дозами ИПП [43, 56]. Данное обстоятельство зачастую связано с отсутствием кислых рефлюксов, наличием нормальных показателей закисления дистального отдела пищевода у значительной части пациентов с НЭРБ [13, 38]. Важно отметить, что при исследовании кислотности в пищевод между лицами, ответившими и не ответившими на терапию ИПП, не получено достоверных различий ( $p > 0,05$ ) [29, 38]. В этих условиях попытки усилить терапию путем увеличения кратности приема антисекреторных препаратов, подключения  $H_2$ -блокаторов к ИПП зачастую не демонстрируют положительного влияния на время экспозиции кислоты в пищеводе [22, 47].

Вместе с тем, отмечая недостаточную эффективность ИПП и кислотосупрессивной терапии в целом при НЭРБ (на 10–30 % ниже, чем при эрозивной форме заболевания) [13, 43], требующую, как порой предлагают, еще более длительного (годами) и интенсивного (в удвоенных-утроенных дозах) ее применения, нельзя не задаться вопросом: какова возможная цена столь активной и продолжительной кислотосупрессии?

Для ответа на данный вопрос следует обратиться к основным функциям и физиологическим свойствам соляной кислоты, включающим, как известно, инициацию переваривания белков, денатурацию потенциально иммуногенных белков, участие в абсорбции железа и кальция, витамина  $B_{12}$ , инактивацию потенциально патогенных микроорганизмов, поступивших *per os*, и многое другое.

В первую очередь при угнетении кислотопродукции на фоне длительного применения антисекреторных средств в результате значительного снижения барьерных свойств желудочного сока создаются условия для развития условно-патогенной флоры как в проксимальных (пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка), так и более дистальных отделах пищеварительного канала. Этот факт нашел отражение во многих рабо-

тах. В условиях гипо- и ацидности выявлены колонизация слизистой оболочки желудка микроорганизмами ротоглотки [45], избыточный бактериальный рост в проксимальных отделах тонкой кишки [3]. Кроме того, увеличивается риск возникновения кишечных инфекций [31, 50], в том числе вызванной *Clostridium difficile* [31, 36]. М. Choudry и соавторы сообщили, что из 138 случаев острой клостридиальной инфекции, подтвержденной наличием токсина *C. difficile* в кале, зафиксированных авторами в течение 4 мес, 88 эпизодов (64 %) возникли на фоне лечения ИПП [30]. Исследование [44] случай – контроль (122 эпизода острой клостридиальной инфекции и 244 контроль, соответствующий по возрасту, полу и терапии) подтверждает эти данные. Авторы выявили четкую взаимосвязь между развитием *C. difficile*-ассоциированной диареи и приемом ИПП – ОР 2,75 (1,68–4,25), но не  $H_2$ -блокаторов – ОР 0,95 (0,39–2,34).

Одной из наиболее крупных работ, демонстрирующей значение данной проблемы, явилось эпидемиологическое исследование [20]. За 9-летний период авторы собрали информацию о 640 больных с установленным диагнозом клостридиальной диареи. 576 (90 %) из этих пациентов получали антибиотики, 35 (5 %) – химиотерапию. Сформировав соответствующую по полу и возрасту контрольную группу из 650 больных, получавших аналогичную терапию (83 % антибиотиков, 6 % химиотерапию), исследователи выявили явное отличие в частоте использования ИПП. Их получали 45 % больных с клостридиальной диареей и лишь 29 % больных контрольной группы (ОР 2,0; 1,6–2,6). S. Dial и соавторы [34], наблюдавшие когорту из 1187 больных, получавших антибиотики, выявили 81 (6,8 %) эпизод диареи, вызванной клостридиями. Мультивариантный анализ показал, что использование ИПП удваивало риск развития этого осложнения – ОР 2,1 (1,2–5,5). Авторы, проведя в 2005 г. метаанализ всех доступных источников, суммировали риск инфекции *C. difficile* у получавших ИПП – ОР составил 2,9 (2,4–34), то есть, по мнению авторов, взаимосвязь абсолютно очевидна. Отмечен любопытный факт, что с началом эры повсеместного использования ИПП – за последние 10–15 лет – суммарная частота клостридиальной диареи в популяции резко возросла [35]. Так, если в 1994 г. отмечался 1 эпизод этого опасного осложнения на 100 тыс. жителей, то в 2004 – 22 на 100 тыс. (!). Очевидно, что ответственность за это не может быть возложена на широкое применение антибиотиков, которые вошли в повсеместную клиническую практику гораздо раньше – еще в 40–50-е годы прошлого

века. Тяжелые нарушения микробного равновесия в пищеварительном канале, возникающие на фоне приема ИПП, не исчерпываются, rozumeeтся, только инфекцией *C. difficile*. Показана также взаимосвязь с активацией других патогенов — в частности, сальмонеллой и кампилобактером. Так, J. Leonardo и соавторы [52] провели метаанализ 12 исследований (всего 2948 больных), в которых изучали взаимосвязь между приемом ИПП и инфекции *C. difficile*, и 6 работ (всего 11280 больных), посвященных влиянию антисекреторной терапии на развитие кишечной инфекции иной этиологии, в т. ч. сальмонеллеза и кампилобактериоза. Риск развития последних оказался достаточно высок — ОР 3,33 (1,84–6,02), даже выше, чем клостридиальной диареи, — ОР 1,96 (1,28–3,0). Это также подтверждает более позднее масштабное исследование случай-контроль [40], включавшее 6414 больных с острым бактериальным гастроэнтеритом и 50 тыс. лиц в качестве соответствующего контроля. Было установлено, что ИПП ассоциировались с существенным нарастанием опасности развития сальмонеллеза и кампилобактериоза — ОР 2,9 (2,5–3,5). Еще выше был риск при использовании высоких доз ИПП — ОР 5,0 (2,7–9,3). Интересно, что прием H<sub>2</sub>-блокаторов не ассоциировался с нарастанием частоты гастроэнтерита. Нельзя не отметить и факт повышенного риска развития кандидозной инфекции брюшной полости на фоне длительного применения ИПП [29].

Кроме того, в условиях медикаментозно индуцированной гипо-, ахлоргидрии меняется (расширяется) эволюционно выработанная среда естественного обитания микроорганизма *H. pylori*. Гастроэнтерологам хорошо известна проблема миграции *H. pylori* из антрального отдела в область тела желудка с быстрым развитием воспалительных изменений и атрофии на фоне длительной терапии ИПП. Даже кратковременный прием ИПП, по данным ряда исследователей [41, 55], сопровождается экспансией микроорганизма за пределы антрального отдела желудка, развитием воспалительных изменений тела желудка, сохраняющихся до 2 лет после отмены антисекреторной терапии. Примером этого является работа [48], основанная на многолетнем (в среднем 5 лет) наблюдении за когортой из 179 больных ГЭРБ, перенесших фундопликацию или непрерывно получавших ИПП. После операции ни у кого из инфицированных *H. pylori* больных не отмечалось нарастания активности и атрофии слизистой оболочки фундального отдела. В то же время активный гастрит тела желудка с атрофией слизистой оболочки был выявлен у 18 из 59 па-

циентов, имевших *H. pylori* и получавших ИПП. Через 8 лет E. Kuipers и соавторы представили данные проспективного исследования, в котором 231 больной ГЭРБ, исходно инфицированный хеликобактером, в течение 12 мес получал омепразол по 20 мг/сут. При этом в начале исследования 111 больным была проведена эрадикация *H. pylori*, а 120 — нет. Соответственно в первой подгруппе отмечалось явное снижение выраженности как антрального гастрита, так и гастрита тела желудка. Напротив, во второй подгруппе активность гастрита тела желудка явно нарастала ( $p < 0,01$ ). Следовательно, на фоне длительного (более 7 лет) приема ИПП примерно у трети пациентов (35 %) формируется атрофический гастрит, который, как известно, является первой ступенью каскада прогрессивного развития неопластических изменений Корреа. Другим вероятным механизмом развития онкопатологии может быть выработка канцерогенов микроорганизмами, неинaktivированными желудочным соком [28, 45]. Благодаря этим данным многие западные эксперты придерживаются той точки зрения, что все больные ГЭРБ, нуждающиеся в длительном приеме ИПП, должны быть обследованы на наличие *H. pylori* и при выявлении этого микроорганизма пройти курс эрадикационной терапии. Это положение было зафиксировано в последней редакции Маастрихтского соглашения. Однако, к чему это пожелание привело на практике, учитывая огромное количество людей, страдающих ГЭРБ, и возможные осложнения, связанные с применением стандартных эрадикационных режимов (прежде всего связанных с нарушением микробного равновесия), пока неизвестно.

Еще одним нежелательным эффектом длительной кислотосупрессивной терапии является более частое возникновение инфекций дыхательной системы. При этом крайне неприятным сюрпризом оказалось наличие взаимосвязи между приемом ИПП и развитием внебольничной пневмонии [50]. Так, у лиц, длительно принимающих антисекреторные препараты, пневмония развивается в 4,47 раза (4,63 — ИПП; 4,24 — H<sub>2</sub>-блокаторы) чаще, чем у тех, кто их не принимает (2500 и 600 пациенто-лет соответственно). Кроме того, у пациентов, продолжающих принимать ИПП, риск развития пневмонии в 1,89 раза выше, чем у прекративших их прием [28, 50]. В то же время S. Gulmez и соавторы [42] провели исследование случай-контроль в плане приема антисекреторных препаратов 7642 больными пневмонией и у 34 176 лиц без этого заболевания. Риск был значимо повышен для ИПП — ОР 1,5 (1,3–1,7), но не H<sub>2</sub>-блокаторов.

Объяснений этому феномену может быть несколько. С одной стороны, нарушаются защитные свойства желудочного сока, что имеет большее значение для тяжелых больных пожилого возраста. С другой стороны, ИПП способны блокировать  $H^+/K^+$ -АТФазу нейтрофилов, угнетая их фагоцитарную активность, способность к деградации [61].

В ряде исследований показано также, что при длительном приеме ИПП возрастает риск переломов, обусловленных остеопорозом, который, вероятно, связан с нарушением всасывания кальция и торможением остеокластогенеза. Так, прием ИПП длительностью более 5 лет ведет к значимому росту риска переломов шейки бедра, а более 7 лет — сопровождается ростом общего количества переломов. Прием высоких доз ИПП больше года в 1,9 раза увеличивает риск перелома шейки бедра (ОР составляет 2,7 и 1,4 соответственно) [62].

Побочные эффекты ИПП, помимо связанных с глубоким подавлением кислотообразующей функции желудка, могут иметь и совершенно иную природу. Несомненно, что фармакологическая мишень ИПП —  $H^+/K^+$ -АТФаза париетальных клеток — является органоспецифическим ферментом. Однако в цитоплазме многих клеток локализуется близкий по биохимическому строению фермент — вакуолярная  $H^+$ -АТФаза, активность которого в той или иной степени может быть подавлена при использовании ИПП. М. Suzuki и соавторы [61] суммировали возможные побочные эффекты ИПП, определяемые этим механизмом (таблица). Как видно, могут пострадать такие важнейшие функции, как фагоцитарная активность лейкоцитов, костная резорбция (процесс, необходимый для восстановления нормальной костной ткани) и ацидофикация мочи.

Важно подчеркнуть и ревизию представлений о превентивном влиянии ИПП в отношении развития пищевода Барретта и рака пищевода, от-

меченную в обзоре Американской ассоциации гастроэнтерологов за 2008 г. [23].

Таким образом, можно утверждать, что кислотосупрессивная терапия, несмотря на несомненную ее эффективность для больных с эрозивной рефлюксной болезнью, способна оказывать значительное негативное воздействие на здоровье человека. При этом следует признать, что она воздействует далеко не на все патогенетические механизмы ГЭРБ.

Существующие проблемы в лечении ГЭРБ, в первую очередь ее эндоскопически негативной формы, стимулируют поиск оптимальных подходов к ведению таких больных. К ним относятся, в частности, использование средств на основе альгиновой кислоты, препятствующих рефлюксу желудочного содержимого в пищевод. Кроме того, появляются принципиально новые, комбинированные препараты, способные оказывать комплексное воздействие на различные пути патогенеза, прежде всего неэрозивной формы заболелания, ибо концепция об оптимальности выбора ИПП для лечения эрозивного эзофагита на нынешнем уровне знаний и накопленного клинического опыта пересмотру не подлежит.

В качестве одного из примеров такого дифференцированного подхода можно рассмотреть появившийся относительно недавно на фармацевтическом рынке препарат «Пепсан», сочетающий свойства антацида, противовоспалительного препарата и пеногасителя. Основными действующими компонентами данного лекарственного средства являются гвайазулен (вещество растительного происхождения) и диметикон.

Гвайазулен ингибирует высвобождение гистамина из тучных клеток в слизистой оболочке пищевода [19], уменьшает образование тромбосана  $A_2$  и активных форм кислорода в слизистой оболочке верхних отделов пищеварительного канала [46]. В результате достигается снижение местной воспалительной реакции, несколько угнетается выработка соляной кислоты, улучшается трофика слизистой оболочки пищевода и желудка. При этом, учитывая местное противовоспалительное действие «Пепсана», важно подчеркнуть отсутствие системного эффекта данного препарата, что проявляется в его хорошей переносимости. Данное обстоятельство позволяет использовать «Пепсан» у беременных и кормящих женщин с изжогой (эти возможности трудно переоценить, т. к. до половины беременных отмечают в 3-м триместре беременности изжогу, увеличивающую в последующем риск развития ГЭРБ). Кроме того, нельзя не отметить и отсутствие лекарственного взаимодействия с другими препаратами. Вто-

Таблица. **Виды и локализация  $H^+$ -АТФазы в организме**

Вид $H^+$ -АТФазы	Расположение	Физиологическая роль
Париетальная $H^+/K^+$ -АТФаза	Желудок (париетальные клетки)	Секреция HCl
Вакуолярная $H^+$ -АТФаза	Остеокласты Лейкоциты Эпителиальные клетки почек	Костная резорбция Фагоцитоз Ацидофикация мочи

рая составляющая, диметикон, содержится в каждой капсуле (или пакетике) препарата «Пепсан» в количестве 3 г. Механизм его действия основан на ослаблении поверхностного натяжения пузырьков газа в пищеварительном канале, что приводит к их разрыву и последующему выведению из организма. Это способствует уменьшению содержания газов в кишечнике, что обеспечивает снижение внутрибрюшного давления и улучшение функции нижнего пищеводного сфинктера.

Указанные преимущества «Пепсана», несомненно, могут позволить достичь положительных результатов в лечении эндоскопически негативного варианта ГЭРБ (НЭРБ), а также форм заболевания, рефрактерных к терапии антисекреторными средствами. При этом при необходимости возможно рассмотрение использования «Пепсана» как в варианте монотерапии, так и в комбинации с ИПП (в отношении категории больных с эрозивным эзофагитом) для достижения аддитивного эффекта. Особенно следует выделить перспективу использования «Пепсана» пациентами пожилого возраста, у которых нередко встречается атрофия слизистой оболочки желудка и преобладает, как правило, некислотный рефлюкс, когда коррозирующее действие на слизистую оболочку пищевода оказывают щелочные

компоненты рефлюксата (лизолецитин, желчные кислоты и др.). Принципиально важно, что преимущества «Пепсана» в лечении ГЭРБ, в т. ч. рентабельность и существенное повышение качества жизни больных, были доказаны в рамках проведения многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, выполненного в Европе [53].

Таким образом, учитывая возможность развития целого ряда неблагоприятных эффектов длительной кислотосупрессии и патогенетической неоправданности или недостаточности назначения ИПП значительному количеству больных ГЭРБ, следует признать, что необходим взвешенный и дифференцированный подход к назначению на длительный период мощных подавителей желудочной секреции на основе суммарной оценки потенциальных выгод и рисков данной терапии и соблюдения принципа «не навреди». Требуется выработка принципиально новых подходов к лечению кислотозависимой патологии с применением препаратов местного воздействия, которые не обладают нежелательными эффектами системного уровня (например, «Пепсана» или антирефлюксных препаратов на основе альгиновой кислоты), что отвечает нуждам практической медицины и должно явиться предметом последующего изучения.

## Список литературы

1. Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н. Эзофагеальные и экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ: основы диагностики и лечения. — Харьков: Харьк. гос. мед. ун-т, 2005.
2. Гриневич В.Б., Саблин О.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: современные представления о диагностике и лечении. — СПб: Береста, 2004. — 172 с.
3. Добровольский О.В., Сереброва С.Ю. Терапия язвенной болезни и проблемы сохранения микроэкологии желудочно-кишечного тракта // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 16. — С. 1—7.
4. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. — М.: Триада-Х, 2000. — 180 с.
5. Исаков В.А. Новая парадигма ГЭРБ и длительная терапия ингибиторами протонного насоса // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2006, № 4. — С. 53—58.
6. Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: восток и запад // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 5. — С. 2—6.
7. Курилович С.А., Решетников В.О. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. — Новосибирск, 2000. — 165 с.
8. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генова к Монреалу // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 5. — С. 4—10.
9. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. Общество против изжоги // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 4. — С. 5—10.
10. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Григорьев П.Я. и др. Терапия кислотозависимых заболеваний (проект) // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 4. — С. 1—15.
11. Лапина Т.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: изменчивая и консервативная позиция // Болезни органов пищеварения. — 2009. — Т. 9, № 1. — С. 1—4.
12. Маев И.В., Трухманов А.С. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 23. — С. 1344—1348.
13. Пасечников В.Д. Функциональная изжога — проявление неэрозивной рефлюксной болезни или нарушение висцерального восприятия в пищеводе? // Consilium Medicus. — 2003. — Т. 5, № 6. — С. 312—318.
14. Пасечников В.Д., Ивахненко О.И., Слинько Е.Н. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с атипичными клиническими проявлениями // Гедон Рихтер в СНГ. — 2000, № 3. — С. 36—40.
15. Саблин О.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: клинико-диагностическое значение двигательных дисфункций верхних отделов пищеварительного тракта: Дис. ...д-ра мед. наук. — СПб, 2004. — 316 с.
16. Фролькис А.В. Современная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — СПб: СпецЛит, 2000. — 190 с.
17. Цуканов В.В., Гаркун О.Л. Клинико-морфологические особенности Н. рурог-ассоциированных заболеваний у сельского населения Тывы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 5 (прил. 17). — С. 41.
18. Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 7. — С. 32—37.
19. Akagi M., Matsui N., Mochizuki S. et al. Inhibitory effect of egua-len sodium: a new stable derivative of azulene on histamine release from mast cell-like cells in the stomach // Pharmacology. — 2001. — Vol. 63 (4). — P. 203—209.

20. Akhtar A.J., Shaheen M. Increasing incidence of clostridium difficile-associated diarrhea in African-American and Hispanic patients: association with the use of proton pump inhibitor therapy // *J. Natl. Med. Assoc.*— 2007.— Vol. 99 (5).— P. 500—504.
21. Allescher H.D. Diagnosis of gastroesophageal reflux // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.*— 2002.— Bd. 91, N 18.— S. 779—790.
22. American gastroenterological association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 135.— P. 1383—1391.
23. American gastroenterological association technical review on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 135.— P. 1392—1413.
24. Avidan B., Sonnenberg A., Giblovich H., Sontag S.J. Reflux symptoms are associated with psychiatric disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— Vol. 15.— P. 1907—1912.
25. Barclay R.L., Dinda P.K., Morris G.P. et al. Morphological evidence of mast cell degranulation in an animal model of acid-induced esophageal mucosal injury // *Dig. Dis. Sci.*— 1995.— Vol. 40 (8).— P. 1651—1658.
26. Bohmer C.J., Klinkenberg-Knol E.C., Niezen-de-Boer R.C. et al. The prevalence of gastro-oesophageal reflux disease based on non-specific symptoms in institutionalized, intellectually disabled individuals // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1997.— Vol. 9 (2).— P. 187—190.
27. Bytzer P. Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 98, N 3.— S. 31—39.
28. Canani R.B., Cirillo P., Roggero P. et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia // *Pediatrics.*— 2006.— Vol. 117.— P. 817—820.
29. Cat T.B. // *Ann. Pharmacother.*— 2008.— Vol. 42, N 2.— P. 185—191.
30. Choudhry M., Soran H., Ziglam H. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease // *QJM.*— 2008.— Vol. 101 (6).— P. 445—448.
31. Cunningham R. Proton pump inhibitors as a risk factor for Clostridium difficile disease: further evidence from the community // *Can. Med. Assoc. J.*— 2006.— Vol. 175.— P. 757—758.
32. Dent J. From 1906 to 2006 — a century of major evolution of understanding of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Therapeut.*— 2006.— Vol. 24 (9).— P. 1269—1281.
33. Dent J., Brun J., Fendrick A.M. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval Workshop Report // *Gut.*— 1999.— Vol. 44.— S.1—16.
34. Dial S., Alrasadi K., Manoukian C. et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies // *CMAJ.*— 2004.— Vol. 171 (1).— P. 33—38.
35. Dial S., Delaney J., Barkun A., Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease // *JAMA.*— 2005.— Vol. 294 (23).— P. 2989—2995.
36. Dial S., Delaney J.A.C., Schneider V., Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy // *Med. Assoc. J.*— 2006.— Vol. 175.— P. 745—748.
37. Dixon M.F., Axon A.T.R. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? // *Gut.*— 2001.— Vol. 49.— P. 359—363.
38. Fass R. Distinct phenotypic presentations of Gastroesophageal reflux disease: a new view of the natural history // *Dig. Dis.*— 2004.— Vol. 22 (22).— P. 100—107.
39. Fass R., Malagon I.B., Naliboff B. et al. // *Gastroenterology.*— 2000.— Vol. 118 (4).— A637.
40. Garcia Rodriguez L., Ruigomez A., Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 5 (12).— P. 1418—1423.
41. Graham D.Y., Opekun A.R., Yamaoka Y. et al. Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 17 (2).— P. 193—200.
42. Gulmez S., Holm A., Frederiksen H. et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study // *Arch. Intern. Med.*— 2007.— Vol. 167 (9).— P. 950—955.
43. Ishino Y., Sugano K. Acid-suppressive strategy against gastroesophageal reflux diseases and non-erosive reflux diseases: the alternative of proton-pump inhibitors or H<sub>2</sub> receptor antagonists // *Nippon Rinsho.*— 2007.— Vol. 65 (5).— P. 891—894.
44. Jayatilaka S., Shakov R., Eddi R. et al. Clostridium difficile infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors // *Ann. Clin. Lab. Sci.*— 2007.— Vol. 37 (3).— P. 241—247.
45. Kokkola A., Sipponen P., Arkkila P. et al. Does the eradication of Helicobacter pylori delay the diagnosis of gastric cancer? // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 43 (12).— P. 1456—1460.
46. Kourounakis A.R., Rekkas E.A., Kouroumakis P.N. Antioxidant activity of gualazulene and protection against paracetamol hepatotoxicity in rats // *J. Pharm. Pharmacol.*— 1997.— Vol. 49 (9).— P. 938—942.
47. Kromer W., Kruger U., Huber R. et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates // *Pharmacology.*— 1998.— Vol. 56.— P. 56—70.
48. Kuipers E.Y., Lundell L., Klinkenberg-Knol E.C. et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication // *N. Engl. J. Med.*— 1996, N 16.— Vol. 334.— P. 1018—1022.
49. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A. et al. Symptomatic Gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // *New Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 340, N 11.— P. 825—831.
50. Laheij R., Sturkenboom M., Hassing R.-J. et al. Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid-Suppressive Drugs // *J. Am. Med. Assoc.*— 2004.— Vol. 292.— P. 1955—1960.
51. Laine L., Ahnen D., McClain C., Solcia E. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol. 14.— P. 651—668.
52. Leonard J., Marshall J., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 102 (9).— P. 2047—2056.
53. Leplege A., Mackenzie-Schliacowsky N., Eacute Cosse E., Ruszniewski P. Quality of life scale and impact of a topical treatment on symptoms of gastro-esophageal reflux without severe esophagitis // *Gastroenterol. Clin. Biol.*— 2005.— Vol. 29 (6—7).— P. 676—681.
54. Lim L.G., Ho K.Y. Gastroesophageal reflux disease at the turn of millennium // *World J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 9 (10).— P. 2135—2136.
55. Meining A., Bossekert H., Caspary W.F. et al. H<sub>2</sub>-receptor antagonists and antacids have an aggravating effect on Helicobacter pylori gastritis in duodenal ulcer patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1997.— Vol. 11 (4).— P. 729—734.
56. Monnikes H., Dorfler H. et al. Does the presence of IBS-like symptoms influence the response of GERD patients to PPI therapy // *Gut.*— 2008.— Vol. 57 (suppl. II).— A101.
57. Oh T.Y., Lee J.S., Ahn B.O. et al. Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment // *Free Radic. Biol. Med.*— 2001.— Vol. 30 (8).— P. 905—915.
58. Quigley E.M. Factors that influence therapeutic outcomes in symptomatic gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 4 (3).— P. 218—224.
59. Revicki D.A., Wood M., Maton P.N. et al. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life // *Am. J. Med.*— 1998.— Vol. 104.— P. 252—258.
60. Shonde A., Vinogradova Y., Leighton M. et al. Use of aspirin and proton pump inhibitors in 10 million patient database // *Gut.*— 2008.— Vol. 57 (suppl. II).— A14.
61. Suzuki M., Suzuki H., Hibi T. Proton pump inhibitors and gastritis // *J. Clin. Biochem. Nutr.*— 2008.— Vol. 42 (2).— P. 71—75.
62. Targownik L.E., Lix L.M., Prior H.J. et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures // *Can. Med. Assoc. J.*— 2008.— Vol. 179.— P. 319—326.
63. Van Boxel O.S., Hagens M.P., Smout A.J., Siersema P.D. The influence of socioeconomic status on proton pump inhibitor use in a large population in the Netherlands // *Gut.*— 2008.— Vol. 57, suppl. 2.— P. 14—15.

Ю.П. Успенський, Є.І. Ткаченко

## Патогенетичні засади диференційної тактики лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

У статті розглянуто питання гетерогенності патогенезу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), дано критичну оцінку уніфікованих у рамках Генвальського консенсусу підходів до лікування захворювання, заснованих на використанні виключно інгібіторів протонної помпи. Продемонстровано, що недиференційне призначення інгібіторів протонної помпи не враховує особливостей патогенезу ГЕРХ і внаслідок цього не завжди є ефективним, а також пов'язане з розвитком широкого спектра серйозних побічних ефектів. Обґрунтовано доцільність як безпечної й ефективної альтернативи інгібіторам протонної помпи у хворих з епізодичною печією й неерозивною формою ГЕРХ призначення антирефлюксної терапії й препарату з місцевим комплексним механізмом дії «Пепсан».

Yu.P. Uspenskiy, Ye.I. Tkachenko

## Pathogenetic ground of the differentiated strategy of treatment of gastroesophageal reflux disease

The paper examines issues of the heterogeneity in the pathogenetics of gastroesophageal reflux disease (GERD). Moreover it presents the critical assessment of the approaches to the GERD treatment, unified within the Genval Consensus and based on the use of exclusively proton pump inhibitors. It has been shown that non-differentiated administration of the PPI does not take into account pathogenesis of GERD, resulting in the lack of efficacy in some cases, and in the development of a broad spectrum of side effects. The advisability has been grounded for the use of anti-reflux therapy and Pepsan preparation providing the local complex mechanism of action as an effective and safe alternative of the PPI in patients with the occasional heartburn and non-erosive GERD form.

---

### Контактна інформація

Успенський Юрій Павлович, д. мед. н., проф., проф. кафедри  
E-mail: [uspenskiy65@mail.ru](mailto:uspenskiy65@mail.ru)

*Стаття надійшла до редакції 11 лютого 2010 р.*