



О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой
НАМН Украины», Харьков

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизмов развития заболевания к уменьшению клинических симптомов

Ключевые слова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, механизмы развития, рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, «Омез ДСР».

В последнее десятилетие практически во всех странах мира, как с развитой экономикой, так и с развивающейся, отмечается рост распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), что увеличивает частоту обращений пациентов в медицинские учреждения. Так, в Европе ГЭРБ имеет место у 50 млн человек, в США — у 20 млн, а в Украине распространенность в разных регионах составляет от 40 до 60 %. При этом 67 % пациентов отмечают основной симптом ГЭРБ — изжогу в дневное время, а 49 % — и днем, и ночью. Более 90 % больных оценивают выраженность симптомов заболевания как умеренную и значительную [3].

Значение ГЭРБ определяется не только ее распространенностью, но и нередко тяжелым прогрессирующим течением. За последние 10 лет в 2–3 раза чаще стали выявлять тяжелые рефлюкс-эзофагиты (РЭ). У 10–20 % больных с РЭ развивается пищевод Барретта (ПБ), который является предраковым заболеванием. Распространенность ПБ среди лиц с эзофагитом составляет 8–10 %. При ПБ риск развития аденокарциномы повышается в десятки раз: до 800 случаев на 100 тыс. населения в год.

Необходимость своевременного выявления ПБ обуславливает важность проведения эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта у всех больных с хронической изжогой. Кроме того, в генезе ряда ЛОР- и легочных заболеваний важное место занимает гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР).

Актуальность проблемы заключается в высокой распространенности ГЭРБ, наличии как типичных симптомов, значительно ухудшающих качество жизни больных, так и нетипичных клинических проявлений, которые затрудняют диагностику ГЭРБ, приводят к гипердиагностике некоторых болезней (например, ишемической болезни сердца), ухудшают течение бронхиальной астмы, чреваты тяжелыми осложнениями (стриктуры пищевода, кровотечения из язв пищевода).

В то же время практические врачи и сами пациенты недооценивают значение ГЭРБ. В большинстве случаев больные поздно обращаются к врачу за медицинской помощью и даже при выраженных симптомах лечатся самостоятельно. Врачи, в свою очередь, не всегда достаточно осведомлены о данном заболевании и недооценивают его последствия, не рационально проводят терапию РЭ. Крайне редко диагностируется такое серьезное осложнение, как ПБ.

Известно, что ГЭРБ как самостоятельная нозологическая единица получила официальное признание в материалах по ее диагностике и лечению, принятых в октябре 1999 г. на междисциплинарном конгрессе гастроэнтерологов и эндоскопистов в Генвале (Бельгия). И тогда же официально была занесена в Международную классификацию болезней X пересмотра.

Спустя 7 лет в международных рекомендациях (Монреальский консенсус, 2006) было предложено следующее определение заболевания, до

сих пор не потерявшее своей актуальности: ГЭРБ — это состояние, развивающееся тогда, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих больного симптомов и/или развитие осложнений [26].

Механизмы, ответственные за развитие ГЭРБ, являются многофакторными и не до конца понятными. Интенсивное развитие методов исследования, появление новых диагностических технологий способствовало в последние годы «новому» пониманию патогенеза ГЭРБ, ее диагностике и дифференциальной диагностике с заболеваниями, имеющими сходные клинические симптомы.

Результаты последних фундаментальных исследований позволяют констатировать, что патогенез ГЭРБ включает нарушения функции желудка, дисфункцию антирефлюксного барьера, расстройство автономной нервной системы, нарушения пищевода транзита и клиренса.

Результаты исследования R. Penagini позволили предположить, что растяжение проксимальной части желудка у пациентов с ГЭРБ может вызвать значительное количество постпрандиальных транзиторных релаксаций нижнего пищевода сфинктера (ТРНПС) и эпизодов кислотных рефлюксов [21]. Это стало поводом для исследования [17] функции проксимального отдела желудка и висцерального восприятия у тучных пациентов с абнормальной экспозицией кислоты в пищеводе. Обнаружены повышение восприятия растяжения желудка ноцицепторами и достоверная связь между тонусом желудка, его растяжимостью и чувствительностью. Исследование S. Gonlachanvit и соавт. [14] опорожнения желудка в проксимальном и дистальном отделах у 83 пациентов с ГЭРБ показало, что симптомы, обусловленные ГЭР, были связаны с задержкой содержимого в проксимальной части желудка. Это позволило предположить, что нарушение функции этого отдела желудка является важным фактором в патогенезе симптомов ГЭРБ.

J. Pandolfino и соавт. [20] исследовали морфологию и релаксационные характеристики пищевода-желудочного соединения (ПЖС), используя для этих целей высокоразрешающую манометрию (ВМ). Авторами исследования представлено исчерпывающее описание нормальных параметров, полученных с помощью ВМ у 75 здоровых субъектов, которые являются опорными пунктами для диагностики нарушений моторики у пациентов с дисфагией. A. Shafic и соавт. [24] изучили эффект растяжения пищевода и желудка на функцию ножек диафрагмы у субъектов, подвергшихся операции по поводу грыж живота. Они подтвердили, что ножки диафрагмы играют

важную активную роль в функционировании гастроэзофагеального механизма, опосредуемого ингибиторным (пищевод — ножки диафрагмы) и возбуждающим (желудок — ножки диафрагмы) рефлексом. К настоящему времени имеются многочисленные доказательства в пользу ТРНПС как наиболее частого механизма, обуславливающего развитие рефлюксов у здоровых субъектов и пациентов с ГЭРБ без больших грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Однако не все ТРНПС приводят к рефлюксам [20, 24]. Высказано предположение о том, что механические характеристики, связанные с феноменом ТРНПС при его развитии, такие как продолжительность, амплитуда релаксации, градиент давления, проходящий через НПС, могут быть факторами, которые определяют частоту и тип рефлюкса. Эти показатели были исследованы у 12 здоровых субъектов при использовании рН-импедансмониторирования [22]. Авторы не нашли различий в характеристиках ТРНПС у лиц с наличием рефлюксов газа или жидкости и без таковых. По их данным, частота и тип рефлюкса во время развития ТРНПС зависят от продолжительности периода после принятия пищи. Таким образом, авторы допускают, что желудочные факторы, а не только характеристики ТРНПС являются важными детерминантами, независимо от того, связано ли развитие феномена ТРНПС с рефлюксом или нет.

В другом исследовании при помощи ВМ и одновременной флуороскопии был изучен механизм, обуславливающий открытие ПЖС во время ТРНПС у 6 здоровых субъектов без ГПОД [7]. Исследователями продемонстрировано, что открытие ПЖС во время ТРНПС возникает под влиянием трех элементов: расслабления НПС, ингибирования мышечной деятельности ножек диафрагмы и феномена укорочения пищевода (сокращения продольных мышц в дистальном отделе). Четвертым критерием оказался градиент положительного давления между желудком и просветом ПЖС. Таким образом, ТРНПС, которые ассоциируются с открытием ПЖС, обусловлены проксимальной миграцией соединения между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием. Это полностью согласуется с данными, полученными при амбулаторном мониторингировании процесса разъединения диафрагмы и НПС у 16 пациентов с ГЭРБ, имевших небольшую ГПОД [8]. В этом ВМ-исследовании кислые и слабокислые рефлюксы развивались более часто в течение пространственного разъединения диафрагмы и НПС, чем во время уменьшения объема ГПОД. Наличие ГПОД связано с развитием симптомов ГЭРБ, увеличением

експозиції кислоти в пищеводі і більш тяжко протекаючим езофагітом. S. Emerenziani і соавт. [11] изучали влияние ГПОД на клиренс кислоты в проксимальном отделе пищевода у 37 пациентов с ГЭРБ. Они установили, что наличие ГПОД является стойким предиктором пролонгированной экспозиции кислоты в пищевод и ее нарушенного проксимального клиренса. Предполагается, что некоторые элементы западной диеты предрасполагают людей к развитию рефлюксов посредством снижения давления в НПС. N. Namoі і соавт. [16] показали, что давление в НПС и его длина были значительно меньше после употребления газированных напитков, но не после употребления простой водопроводной воды. Авторы предположили, что растяжение желудка приводит к нарушению функции НПС, и это может быть причиной развития рефлюксных эпизодов. ТРНПС позволяют заглатываемому в избытке воздуху выйти из желудка, но при этом создаются условия для поступления в пищевод жидких масс. Таким образом, отрыжка и ГЭР имеют один и тот же механизм, ответственный за развитие этих явлений.

A. Bredenoord і соавт. [6] изучали роль проглоченного воздуха и отрыжки в патогенезе ГЭРБ. Это исследование показало, что пациенты с ГЭРБ заглатывают воздух в большей степени, чем здоровые люди контрольной группы, индекс отрыжки у них примерно на 60 % выше, чем в сравниваемой группе. Высокая частота заглатывания воздуха и отрыжки, обнаруженная у пациентов с ГЭРБ, опосредованно увеличивает кислотные и слабокислотные рефлюксы.

В исследовании Y. Lee і соавт. [18] выявлена краткосрочная положительная корреляция между внутрипищеводным рН и изменениями параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР). Хотя у пациентов с эрозивным эзофагитом и неэрозивной рефлюксной болезнью не было различий в тяжести симптомов, функциональные параметры автономной нервной системы имели различия в этих двух группах. Это дало основание предполагать, что развитие ГЭРБ может быть ассоциировано с расстройствами автономной нервной системы, которые манифестируют нарушениями вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Высокая частота выявления аномальной моторной функции пищевода при ГЭРБ продолжает вызывать дискуссию о том, является ли аномальная перистальтика первичным расстройством, приводящим к развитию ГЭРБ, или же она возникает под воздействием на структуры пищевода повторных многочисленных эпизодов кислого рефлюкса? Y. Lee і соавт. [18]

изучали распространенность неэффективной моторики пищевода и связь между ней, развитием симптомов и экспозицией кислоты в просвете у 112 пациентов из Кореи с проявлениями заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Авторы не обнаружили связи между аномальной экспозицией кислоты и неэффективной моторикой пищевода, хотя неэффективная сократительная функция этого органа ассоциировалась с высокой распространенностью эрозивного эзофагита. Более того, у 40 % пациентов с ГЭРБ выявлен дефектный транзит пищевого комка. Это нарушение функции пищевода было более выражено у тучных пациентов, чем у пациентов с постоянной массой тела. Это позволило предположить, что пациенты с ГЭРБ, в особенности с избыточной массой тела, могут иметь риск развития аномалий моторики пищевода после антирефлюксных операций и бариатрической хирургии.

Кислотный рефлюкс. Основной причиной развития симптомов ГЭРБ является повреждение слизистой оболочки пищевода соляной кислотой и пепсином. Определенную роль играет уровень секреции соляной кислоты, повышение которого отмечается в 80–95 % случаев.

Избыточное кислотообразование способствует, с одной стороны, выраженности клинических симптомов заболевания, а с другой — высокой частоте рецидивов после прекращения лечения. Роль кислотнопептического фактора в развитии РЭ подтверждается высокой лечебной эффективностью антисекреторных препаратов.

Попадание водородных ионов в эпителиальные клетки приводит к повышению их концентрации в клеточной цитоплазме и нарушению насосных механизмов. Жидкость из межклеточного пространства устремляется внутрь клеток, в результате этого развивается отек и впоследствии наступает гибель клеток, что позволяет кислоте проникать в более глубокие слои эпителия, вызывая дальнейшие повреждения.

Щелочной рефлюкс. У 5–20 % больных РЭ забрасываемое в пищевод содержимое имеет щелочную реакцию, что связано с дуоденальным рефлюксом. В этих случаях патогенетическое значение имеет неблагоприятное воздействие желчных кислот и панкреатических ферментов на слизистую оболочку пищевода, приводящее к разрушению естественного муцинового барьера, увеличению обратной диффузии ионов водорода, формированию кишечной метаплазии и энтеролизации эпителия, а при длительном воздействии — к раковому перерождению.

Однако ведущую роль отводят не абсолютным показателям агрессивных компонентов желудоч-

ного и дуоденального содержимого, попадающих в пищевод, а снижению клиренса и резистентности слизистой оболочки пищевода. Установлено, что повреждение слизистой оболочки пищевода развивается при определенной экспозиции агрессивного фактора. Время контакта кислоты, пепсина, желчных кислот и других детергентов со слизистой оболочкой зависит от способности пищевода к удалению или нейтрализации рефлюксной жидкости.

Клиренс и резистентность слизистой оболочки пищевода. Пищевод снабжен весьма эффективным механизмом, позволяющим устранять сдвиги интраэзофагеальной pH в кислую сторону. Этот защитный механизм называют пищеводным клиренсом, под которым понимают скорость очищения от химического раздражителя полости пищевода. При этом эзофагеальное очищение происходит прежде всего за счет активной перистальтики органа и силы тяжести, а также ощелачивающего компонента слюны и слизи (химический клиренс). У больных ГЭРБ происходит замедление пищеводного клиренса более чем в 2–3 раза по сравнению со здоровыми лицами.

Нарушение перистальтики пищевода — один из важных патогенетических механизмов развития ГЭРБ. Пищеводные дискинезии у больных ГЭРБ проявляются в виде ослабленной или совсем отсутствующей первичной и вторичной перистальтики пищевода. Это может сопровождаться повышением частоты неперистальтических сокращений пищевода, появлением третичной перистальтики. У 25–50 % пациентов с эндоскопически позитивной ГЭРБ имеются выраженные двигательные расстройства пищевода.

Клиренс ухудшается в горизонтальном положении, так как при этом устраняется дренаж содержимого пищевода под действием силы тяжести.

Химический клиренс связан с нейтрализацией кислоты бикарбонатами, присутствующими в слюне и пищеводном секрете. В клинических экспериментах показано, что аспирация слюны снижает величину pH в пищеводе до уровня менее 4,0, резко увеличивая время контакта слизистой оболочки пищевода с содержимым рефлюксата.

Несвоевременно диагностированные проявления рефлюкс-эзофагита приводят к формированию таких осложнений, как пептические язвы пищевода, стенозирование пищевода и ПБ.

Основными целями лечения ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов заболевания, что обеспечивает улучшение самочувствия и качества жизни больных, лечение и предотвращение осложнений, прежде всего РЭ.

Существуют две стратегии лечения больных ГЭРБ. В западных странах чаще используют стратегию treat and test (терапия и последующая диагностика). В целях экономии всем больным с типичными проявлениями ГЭРБ (изжога и регургитация) назначают ингибиторы протонной помпы (ИПП) без предшествующего обследования. Другая стратегия — test and treat (диагностика патологического процесса и последующая терапия) — чаще используется в странах с развивающейся экономикой, включая Украину [1, 2]. Однако на практике в Украине часто ИПП назначают больным ГЭРБ по «симптоматическим» показаниям без уточнения диагноза, или же больные сами принимают ИПП по совету родственников и знакомых.

Для устранения и контроля за симптомами ГЭРБ, а также для лечения осложнений наиболее эффективны ИПП. Они превосходят блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и плацебо как по темпам заживления эрозий при РЭ, так и по эффективности контроля за симптомами заболевания [14, 17]. ИПП наиболее эффективно поддерживают эндоскопическую ремиссию ГЭРБ [10].

В последние годы большое внимание уделено изучению пациентов с так называемой рефрактерной ГЭРБ. Так, по данным R. Fass и соавт., у 10–42 % больных ГЭРБ не удается полностью купировать или уменьшить выраженность симптомов при назначении стандартной дозы ИПП [12]. Недавно проведенные исследования свидетельствуют о том, что у 5–17 % пациентов с ГЭРБ двойная доза ИПП является недостаточно эффективной, то есть имеет место «рефрактерность» [23]. Как правило, под рефрактерной ГЭРБ понимают заболевание, при лечении которого ИПП в двойной дозе или их комбинации с блокаторами H_2 -рецепторов гистамина не удается достичь купирования клинических симптомов [13]. Некоторые авторы к рефрактерным проявлениям ГЭРБ относят случаи, когда желудочный pH < 4 сохраняется более половины регистрируемого отрезка времени на фоне приема ИПП [23].

Появление больных, резистентных к проводимой антикислотной терапии, связывают с неадекватным подбором ингибиторов секреции кислоты и увеличением числа тучных больных. Так, если доля времени с желудочным pH < 4 составляет 7 % и более, то возникают условия для формирования рефрактерной ГЭРБ [19].

Предполагают, что причины невосприимчивой ГЭРБ многофакторные: гастропарез, ахалазия кардии, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточный контроль за pH в пищеводе по ночам (ночные рефлюксы), наличие у больно-

го генотипа CYP2C19, прием омепразола, доминирование желчного рефлюкса, особенно у лиц с CYP2C19 [5].

Считают, что одним из путей преодоления резистентности ГЭРБ к лечению ИПП, с учетом повышения числа эпизодов спонтанного расслабления НПС, является патогенетически обоснованное применение в лечении, помимо ИПП, прокинетиков в режиме add-on medication (добавочной терапии) [25]. Это обусловлено еще и тем, что лечебный эффект ИПП при ГЭРБ основан на подавлении кислотопродукции, следствием чего является уменьшение объема и снижение повреждающего эффекта содержимого, поступающего в пищевод (рефлюктанта), что создает условия для прекращения симптомов и заживления повреждений слизистой оболочки пищевода. Никакого существенного влияния на моторные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта, способствующие возникновению рефлюкса, ИПП не оказывают.

Врачу всегда приходится решать проблему выбора препарата ИПП. Известно, что между ИПП существуют различия в фармакокинетике и фармакодинамике с точки зрения влияния пищи и антацидов на биодоступность, потенциальных взаимодействий с другими препаратами, но далеко не всегда имеются доказательства того, что эти различия действительно являются клинически значимыми. Результаты метаанализов завершённых клинических исследований демонстрируют, что эффективность сопоставимых доз разных ИПП в курсовом лечении ГЭРБ примерно одинакова [10]. Эксперты Национального института высокого клинического качества (NICE; Великобритания) не делают различий между ИПП, за исключением цены и утвержденных показаний к применению [15].

В российском исследовании подтверждена одинаково высокая эффективность омепразола («Омеза»), рабепразола («Париет») и эзомепразола («Нексиум») при лечении РЭ, обеспечившая заживление дефектов слизистой оболочки в течение 4–8 нед [4].

Выбор клинициста в пользу одного ИПП по сравнению с другим скорее всего основывается на его личной интерпретации клинической важности небольших различий между ИПП и силе доказательств, основанных на качестве и количестве проведенных клинических исследований.

По данным Американской ассоциации производителей генериков, в 2004 г. их доля на рынке лекарственных средств в США составила 30 %. В 2006 г. 63 % выписанных докторами в США рецептов приходилось на генерики. По прогнозу экспертов, к 2012 г. доля генериков на рынке

США достигнет 70 %. Преимущество высококачественного генерика состоит в том, что его цена на 30 %, а иногда — даже на 80 % ниже, чем стоимость оригинального препарата, что делает генерик более доступным для населения.

В качестве примера можно привести предложенный итальянскими исследователями «Современный регламент проведения ИПП-теста» с использованием двойной стандартной дозы омепразола — 40 мг. Критерием позитивного ответа следует считать уменьшение на 75 % и более выраженности симптомов. Длительность теста — 7 дней (в отдельных случаях — 14 дней). Чувствительность омепразолового теста — 95,5–98,8 %.

Двойные дозы омепразола («Омез» 40 мг) показали свою эффективность у пациентов с тяжелым эрозивным эзофагитом, а также при других кислотозависимых заболеваниях, которые изначально не реагировали на ИПП в стандартной дозе [9].

Недавно на украинском фармацевтическом рынке появился новый комбинированный препарат «Омез ДСР» в капсулах, в состав которого входит 20 мг омепразола и 30 мг домперидона, производства международной группы фармацевтических компаний «Dr. Reddy's».

Доказано, что омепразол и его современные аналоги хорошо сочетаются со многими фармацевтическими средствами. Одним из примеров комбинации является сочетание ИПП омепразола и прокинетика домперидона, которая обладает аддитивным действием и позволяет в некоторых случаях использовать меньшие суточные дозы этих лекарств, что уменьшает риск возникновения побочных эффектов. В исследованиях, проведенных в 2007 г. Yifan Zhang и соавт. на здоровых добровольцах, не обнаружено каких-либо выраженных клинических проявлений взаимодействия домперидона и омепразола. Имеющиеся фармакокинетические данные свидетельствуют о возможности совместного использования этих двух соединений в терапии [27].

«Омез ДСР» — препарат, сочетающий ингибирование секреции соляной кислоты и регуляцию моторной функции пищеварительного канала, назначение которого патогенетически оправдано в терапии ГЭРБ и ее рефрактерных форм. Рекомендованная доза препарата — 1 капсула за час до приема пищи. При неэрозивной ГЭРБ и наличии РЭ стадии А или В по Лос-Анджелесской классификации длительность приема препарата составляет 4–8 нед, а при наличии стадии С или D — не менее 8 нед. В случаях диагностированной ГЭРБ, рефрактерной к высоким дозам антисекреторных препаратов, целесообразно ис-

пользовать комбинированный препарат «Омез ДСР». В клинических испытаниях «Омез ДСР» проявил себя эффективным и безопасным средством; побочные эффекты при лечении ГЭРБ комбинированным препаратом отмечены у 4,2 % больных по сравнению с терапией омепразолом (8,3 %). Имеющиеся данные позволяют утверждать, что препарат хорошо переносится больными, побочные эффекты наблюдаются достаточно редко. К ним можно отнести аллергические проявления (кожную сыпь, зуд, крапивницу, полиморфную эритему), иногда — расстройства пищеварительного канала (сухость во рту, диарея, запор, кишечная колика). Экстрапирамидные реакции, возникающие на фоне применения домперидона, не встречаются на фоне приема «Омеза ДСР» при использовании терапевтических доз препарата.

Препарат «Омез ДСР» позволяет оптимизировать терапию ГЭРБ и ее рефрактерных форм, что приводит к улучшению качества жизни пациентов.

Таким образом, если еще сравнительно недавно ГЭРБ практически врачами рассматривалась как безобидное заболевание с наиболее часто представленным симптомом — изжогой и ассоциировалась лишь с РЭ, то в последние десятилетия к ГЭРБ приковано повышенное внимание в связи с тенденцией к увеличению частоты тяжелых РЭ, развитию рефрактерных форм ГЭРБ, учащению рака дистальных отделов пищевода на фоне ПБ.

Новое осмысление патогенетических механизмов формирования ГЭРБ, анализ причин развития рефрактерности больных к терапии ИПП позволяют выбрать адекватный путь коррекции.

Список литературы

1. Булгаков С.А. Классический ингибитор протонной помпы препарат Омез (омепразол) в лечении язвенной болезни // Фарматека.— 2010.— № 13.— С. 28—32.
2. Ингибиторы протонной помпы в лечении гастродуоденальной патологии: критерии выбора препарата // Здоров'я України.— 2009.— № 6 (1).— С. 12—13.
3. Лазеник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2009.— № 6.— С. 4—12.
4. Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии.— 2008.— № 1.— С. 2—7.
5. Ткач С.М., Кузенко Ю.Г. Рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современные подходы к диагностике и лечению // Здоровье Украины.— 2007.— № 20 (1).— С. 37—39.
6. Bredenoord A.J., Weusten B.L.A.M., Timmer R., Smout A.J.P.M. Air swallowing, belching, and reflux in patients with gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101.— P. 1721—1726.
7. Bredenoord A.J., Weusten B.L.A.M., Timmer R., Smout A.J.P.M. Gastro-oesophageal reflux of liquids and gas during transient lower oesophageal sphincter relaxations // *Neurogastroenterol. Motil.*— 2006.— N 18.— P. 888—893.
8. Bredenoord A.J., Weusten B.L.A.M., Timmer R., Smout A.J.P.M. Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux // *Gastroenterology*.— 2006.— Vol. 130.— P. 334—340.
9. De Leone A., Tonini M., Dominici P. et al. The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: Optimal cut-off value and duration // *Dig. Liver. Dis.*— 2010.— Vol. 42, N 11.— P. 785—790.
10. Donnellan C., Preston C., Moayyedi P. et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*.— 2009.— N 2.
11. Emerenziani S., Habib F.I., Ribolsi M. et al. Effect of hiatal hernia on proximal oesophageal acid clearance in gastro-oesophageal reflux disease patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2006.— Vol. 23.— P. 751—756.
12. Fass R., Dickman R. Nonerosive reflux disease // *GI Motility online*.— 2006 doi:10.1038/gimo.42.
13. Fujiwara Y., Higuchi K., Yamamori K. et al. Pathogenesis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease in Japanese patients // *Nippon Rinsho*.— 2004.— Vol. 62 (8).— P. 1510—1515.
14. Gonlachanvit S., Maurer A.H., Fisher R.S., Parkman H.P. Regional gastric emptying abnormalities in functional dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease // *Neurogastroenterol. Motil.*— 2006.— N 18.— P. 894—904.
15. Guidance on the use of proton pump inhibitors in the treatment of dyspepsia: NICE, UK: Technology Appraisal Guidance № 7, 2000 [<http://www.NICE.org.uk>].
16. Hamoui N., Lord R.V., Hagen J.A. et al. Response of the lower esophageal sphincter to gastric distention by carbonated beverages // *J. Gastrointest. Surg.*— 2006.— N 10.— P. 870—877.
17. Iovino P., Angrisani L., Galloro G. et al. Proximal stomach function in obesity with normal and abnormal oesophageal acid exposure // *Neurogastroenterol. Motil.*— 2006.— N 18.— P. 425—432.
18. Lee Y.C., Wang H.P., Lin L.Y. et al. Circadian change of cardiac autonomic function in correlation with intra-esophageal pH // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— N 21.— P. 1302—1308.
19. Mattar S.G., Qureshi F., Taylor D. et al. Treatment of refractory gastroesophageal reflux disease with radiofrequency energy (Stretta) in patients after Roux-en-Y gastric bypass // *Surg. Endosc.*— 2006.— Vol. 20 (6).— P. 50—54.
20. Pandolfino J.E., Ghosh S.K., Zhang Q. et al. Quantifying EGJ morphology and relaxation with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*— 2006.— Vol. 290.— P. G1033—G1040.
21. Pandolfino J.E., Zhang Q., Ghosh S.K. et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry // *Gastroenterology*.— 2006.— Vol. 131.— P. 1725—1733.
22. Penagini R., Bianchi P.A. Effect of morphine on gastroesophageal reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation // *Gastroenterology*.— 1997.— Vol. 113.— P. 409—414.
23. Richter J. The refractory GERD patient // *World Gastroenterol. News*.— 2007.— Vol. 12.— P. 11—13.
24. Shafic A., Shafic I., El Sibai O., Mostafa R.M. The effect of esophageal and gastric distension on the crural diaphragm // *World J. Surg.*— 2006.— Vol. 30.— P. 199—204.
25. Tack J. Medical treatment: optimizing the old and introducing the new. 17 United European Gastroenterology Week // *Syllabus of the Postgraduate Teaching Programme*. London.— 2009.— P. 175—178.

26. Vakil N, van Zanden S.V., Kahrilas P. et al. The Monreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence Based Consensus // Am. J. Gastroenterol.— 2006.— N 101.— P. 1900—1920.
27. Zhang Y., Chen X., Dai X. et al. Influence of pharmacokinetics of domp-eridone given as free base and maleate salt in healthy Chinese patients // Acta Pharmacol. Sin.— 2007.— Vol. 28 (8).— P. 1243—1246.

О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: від розуміння механізмів розвитку захворювання до зменшення клінічних симптомів

Наведено сучасні уявлення щодо механізмів розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), основні стратегії терапії захворювання. Особливу увагу приділено формуванню рефрактних форм ГЕРХ. Представлено результати досліджень, присвячених оцінці ефективності різних способів терапії ГЕРХ. Обґрунтовано патогенетичну доцільність використання при різних варіантах перебігу ГЕРХ препарату «ОмеЗ ДСР».

О.Я. Babak, E.V. Kolesnikova

Gastroesophageal reflux disease: from understanding of mechanisms of disease development to the relief of clinical symptoms

The article presents analysis the current understanding of the mechanisms of gastroesophageal reflux disease (GERD), the basic strategy of treatment of this disease. Particular attention has been paid to the formation of refractory forms of GERD. The results of investigations for assessment of the different methods of GERD therapy have been presented. The pathogenetic substantiation has been given for the use of Omez DSR for the different variants of GERD course. □

Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф.
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 370-20-24. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 28 травня 2012 р.