

Каримов М.М.,
Собирова Г.Н.,
Сайтов З.З.,
Рустамова С. Т.,
Ахматходжаев А.М.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ XXI ВЕКА

ОАО «Республиканский Специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации»

Резюме

На статью Каримова М.М. и соавторов «Медико-социальное значение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в гастроэнтерологии XXI века»

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, антациды, альгинаты, прокинетики

В статье проводится обзор проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как актуальной патологии в области гастроэнтерологии. Описываются мировой опыт достижений в формулировке патологии, современных алгоритмов диагностики, лечения и профилактики заболевания и его осложнений имеющие доказательную базу на основании международных соглашений и консенсусов.

Каримов М.М. ва ҳаммуалифларнинг «Гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг XXI аср гастроэнтерологиясидаги тиббий социал аҳамияти»

Резюме

Калитли сўзлар: гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги, протон помпаси ингибиторлари, антацидлар, алгинатлар, прокинетиكلар

Мақолада гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг гастроэнтерология соҳасидаги долзарб муаммолари кўрсатилган. Хасталикни исботларга асосланган замонавий таъхис ва даволаш алгоритмлари, касалликнинг ва унинг асоратларини олдини олишда халқара келишувлар ва консенсуслар хулосалари кўрсатилган.

Rezume of

the article of Karimov, M.M. and co-authors of «Medical and social significance of gastroesophageal reflux disease in gastroenterology of the XXI century»

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, antacids, alginates, prokinetics

The article gives an overview of the problems of gastroesophageal reflux disease as actual pathology in the field of gastroenterology. It describes the world experience and achievements in the formulation of pathology, modern algorithms of diagnostics, treatment and prevention of disease and its complications have evidence base on the basis of international agreements and consensus.

Активный рост социально-экономической структуры современного общества, проявляющийся стремительной урбанизацией, нарастанием темпа жизни и негативного стрессорного влияния окружающей среды, нарушением образа жизни, неправильным и нездоровым питанием, заметно сказывается на состоянии здоровья людей, и вносит свои коррективы в общую картину заболеваемости. В общей картине заболеваемости отмечается рост частоты гастроэнтерологических заболеваний, среди которых особое место занимает - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) - ведущая патология, как, по частоте, так и по спектру осложнений.

Актуальность проблемы ГЭРБ заключается в ее высокой распространенности, наличием симптомов, значительно ухудшающих качество жизни больных. Наряду с типичными проявлениями ГЭРБ отягощают и ухудшают качество жизни больных её нетипичные экстрапищеводные синдромы, которые затрудняют диагностику ГЭРБ, приводят к гипердиагностике некоторых болезней. Особую значимость ГЭРБ приобрела в последние

годы, когда пристальное внимание было обращено на пищевод Баррета - осложнение ГЭРБ, которое увеличивает риск развития аденокарциномы пищевода. Выявление пищевода Баррета является значимым и достаточным основанием для проведения эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта всем больным с хронической изжогой. Рост частоты ГЭРБ и ее осложнений требует активного изучения данной проблемы, необходимости внедрения современных алгоритмов диагностики, лечения и профилактики заболевания и его осложнений.

По данным ряда авторов, распространенность ГЭРБ достигает среди взрослого населения 50%. В странах Западной Европы и США широкие эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 40-50% лиц постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу - основной симптом ГЭРБ. Среди тех, кому было проведено эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, в 12-16% случаев выявляется эзофагит различной степени выраженности. Развитие стриктур пищевода отмечено в

7-23%, кровотечения - в 2% случаев эрозивно-язвенного эзофагита. Пищевод Баррета развивается у 15-20% больных с эзофагитом. Аденокарцинома - у 0,5% больных с пищеводом Баррета в год при низкой степени дисплазии эпителия, у 6% в год - при дисплазии высокой степени [19].

ГЭРБ относят к группе кислото-зависимых заболеваний, поскольку основным патогенетическим фактором ее возникновения является хлористоводородная кислота желудочного сока. В норме pH в пищеводе составляет 5,5-7,0. Таким образом, с патофизиологической точки зрения ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, возникающим на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного канала.

Согласно традиционной классификации выделяют три фенотипические манифестации ГЭРБ - неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), эрозивную ГЭРБ и пищевод Баррета [11].

НЭРБ, которая встречается наиболее часто (примерно в 65% случаев), при отсутствии визуальных эндоскопических изменений в пищеводе характеризуется как типичным рефлюксным синдромом

(изжога и кислая регургитация), так и синдромом некардиальной боли в груди. Кроме изжоги и регургитации, рефлюксный синдром может сопровождаться болью в эпигастрии и расстройствами сна примерно у 75 % больных ГЭРБ.

Эрозивная ГЭРБ, проявляющаяся рефлюкс-эзофагитами разной степени тяжести (примерно в 35% случаев), может осложняться развитием пептических язв, кровотечений или стриктур в 5-10% случаев. Градация рефлюкс-эзофагитов по степеням тяжести (A, B, C, D) в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией имеет большое значение в определении тактики и сроков их лечения.

Одним из осложнений ГЭРБ, встречающимся в среднем в 5 % случаев, является пищевод Баррета, который рассматривается как облигатный предрак пищевода. Диагностика пищевода Баррета в настоящее время основывается на критериях Пражской классификации 2004 г., оценивающих уровень и распространенность циркулярной и максимальной кишечной метаплазии в дистальном отделе пищевода [17]. Последние исследования показали, что пищевод Баррета примерно одинаково часто встречается среди пациентов с мягко выраженными симптомами рефлюкса или без симптомов вообще [13]. На основании этих данных некоторые ученые высказывают предположение, что эрозивная ГЭРБ и пищевод Баррета могут быть самостоятельными нозологическими формами [16].

В диагностике ГЭРБ в первую очередь необходимо выявить и оценить типичные симптомы данного заболевания - изжогу и регургитацию, так как данные проявления служат не только диагностическим критерием ГЭРБ, но и показателями эффективности проводимой терапии.

В 1999 году в Бельгийском городе Генваль прошла конференция, где собрались международные эксперты для разработки современной концепции собственно ГЭРБ и концепции ведения больных ГЭРБ с точки зрения медицины, основанной на доказательствах [8]. На данной конференции было принято решение, что кардинальным симптомом ГЭРБ является изжога, которому было дано определение - ощущение дискомфорта или жжения за грудиной, миологических исследованиях. Ретроспективный анализ когорты из 236 пациентов показал, что частота развития дисплазии в течение 10 лет после постановки диагноза пищевода Баррета

распространяющегося кверху от эпигастральной (подложечной) области, иногда отдающего в область шеи. Участники конференции пришли к согласию, что наличие ГЭРБ можно предположить, если изжога возникает в течение 2-х или более дней в неделю.

В настоящее время при эпидемиологических исследованиях ГЭРБ рекомендовано придерживаться количественных критериев диагностики ГЭРБ клиники Мэйо, получивших широкое распространение: наличие изжоги и/или регургитации, как минимум, 1 раз в неделю на протяжении последних 12 мес. [11].

Диагноз ГЭРБ может быть поставлен не только по наличию характерных симптомов (изжога и регургитация), но и на основании результатов исследований, демонстрирующих наличие рефлюкса содержимого желудка (pH-метрия, импедансометрия) или его повреждающее влияние (эндоскопия, гистологическое исследование, электронная микроскопия) [21]. «Золотым стандартом» в диагностике ГЭРБ является эндоскопия с биопсией. Биопсия при ГЭРБ является одним из важнейших исследований для диагностики одного из серьезнейших осложнений заболевания - пищевода Баррета.

В последние годы гастроэнтерологи в качестве диагностического теста рекомендуют пробное лечение (терапевтический тест), которое проводится пациентам с вероятной ГЭРБ. Однако пробное лечение не должно назначаться при атипичных симптомах болезни и подозрении на опухоль пищевода (сочетание дисфагии и снижения массы тела). Наиболее желательно назначение пробной терапии пациентам с сочетанием ГЭРБ и ишемической болезни сердца (ИБС) либо ГЭРБ и бронхиальной астмы, у которых затруднительно суточное мониторирование пищевода или эндоскопическое исследование [2].

Согласно международным рекомендациям, независимо от выраженности изжоги и эндоскопической картины, лечению подлежат все пациенты с ГЭРБ [7,11]. Практический опыт и многочисленные доказательные исследования свидетельствуют о том, что на сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения обострений ГЭРБ и предупреждения ее

среди пациентов, длительно получавших ИПП, достоверно ниже, чем у пациентов, не получавших антисекреторные препараты (соответственно 21 и 58%, $p < 0,00001$) [9]. Результаты исследования

рецидивов является уменьшение агрессивности рефлюксата, то есть подавление выработки или связывание кислоты. Чем меньше кислоты ретроградно забрасывается в дистальный пищевод, тем быстрее и полнее купируются рефлюксные симптомы и заживают эрозивные изменения пищевода. Поэтому современное лечение ГЭРБ основывается на принципе подавления кислоты: «чем сильнее, тем лучше».

Основное терапевтическое направление лечения ГЭРБ - использование антисекреторной терапии, золотым стандартом которой, согласно Генвальскому консенсусу, являются ингибиторы протонной помпы (И! П!), снижающие желудочную секрецию путем угнетения активности желудочной Н+/К+АТФазы. В клинике широко применяются пять основных ИПП - омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол [18]. Имеется множество данных об эффективности и преимуществах того или иного препарата.

ИПП эффективны и безопасны как для минимизации симптомов и заживления эзофагита, так и для профилактики эволюции паранеопластической метаплазии в дисплазию и аденокарциному пищевода. Существующее мнение о том, что ИПП могут уменьшать риск рака, основано на наблюдении, что частичная регрессия метапластической слизистой оболочки может быть индуцирована путем подавления кислотного рефлюкса с помощью ИПП. Промежуточные данные у пациентов с пищеводом Баррета, у которых интраэзофагеальный pH был нормализован с помощью ИПП, свидетельствуют об уменьшении клеточной пролиферации и повышении дифференциации. Наоборот, неполное подавление кислоты, при котором сохранялся риск закисления пищевода, приводило к изменениям эпителия, увеличению количества низкодифференцированных клеток с высоким пролиферативным потенциалом [12].

То, что у пациентов с пищеводом Баррета без наличия дисплазии длительное применение ИПП способно снижать вероятность ее развития, продемонстрировано в эпиде

показали, что для длительного лечения пищевода Баррета необходимо использовать эффективные дозы ИПП, позволяющие полностью контролировать необходимый интра-агастральный и

интраэзофагеальный pH [14, 15]. Агрессивная антисекреторная терапия с помощью ИПП, резко снижая продукцию кислоты и устраняя ее патологическое воздействие на слизистую оболочку пищевода, способна нивелировать указанные патологические изменения и должна стать рутинной частью лечения этого состояния.

Основной критерий эффективности терапии ГЭРБ - быстрое и надежное устранение симптомов заболевания и обусловленное этим повышение качества жизни пациентов. Изжога является крайне неприятным ощущением, которое подлежит быстрому устранению. К сожалению, при лечении даже самыми современными представителями класса ИПП для достижения анти-секреторного эффекта необходимо время, в среднем максимальный эффект наступает на 2-3 сутки. Поэтому возникает вопрос о назначении препаратов с быстрым эффектом, способных купировать изжогу за несколько минут, что является прерогативой антацидов. Кроме того, существует категория пациентов, которым нельзя назначать ИПП в связи с беременностью, индивидуальной непереносимостью и развитием побочных эффектов [19], у них антациды - единственное средство лечения ГЭРБ [2].

В 2008 г. в Гштаде (Швейцария) состоялось международное собрание экспертов-гастроэнтерологов, в процессе которого обсуждались вопросы тактики ведения и лечения пациентов с ГЭРБ. Согласно достигнутому консенсусу, начальная терапия ГЭРБ должна больше ориентироваться на симптоматический подход, нежели на патогенетический. Если выраженность симптомов уменьшается при назначении антисекреторной терапии, роль кислотного рефлюкса считается доказанной; отсутствие эффекта антисекреторных средств указывает на участие других факторов в патогенезе ГЭРБ. Эксперты пришли также к выводу, что если развитие симптомов ГЭРБ зависит не только от секреции хлористоводородной кислоты, то ИПП не должны быть единственными средствами лечения. Антациды могут быть дополнительной группой средств, используемых у пациентов с симптомами рефлюкса на первом этапе лечения или у пациентов с сохранением симптомов ГЭРБ на фоне применения антисекреторных средств [1,20].

Новый европейский алгоритм основан на Гштадском руководстве по лечению ГЭРБ [4, 20]. В нем, в отличие от предыдущих рекомендаций, выделено 3 уровня оказания помощи пациентам с

ГЭРБ: самолечение; первичная медицинская помощь (врач-терапевт); специализированная медицинская помощь (гастроэнтеролог). Согласно этому алгоритму, наряду с ИПП, поддерживающими интрагастральный pH в течение суток на уровне >4 , признано целесообразным применять антациды как необходимый компонент терапии у больных с эндоскопически позитивной ГЭРБ на всех 3 уровнях ее лечения.

Общезвестно, что больные предпочитают препараты, быстро купирующие тягостные для них симптомы. Здесь антацидные средства - вне конкуренции. Однако не следует впадать и в крайность, заменяя эффективную патогенетическую терапию кислотозависимой патологии с помощью ИПП пусть и быстрым, но кратковременным облегчением симптомов болезни антацидами. Современный врач должен рационально комбинировать лекарственные средства, учитывая их фармакологические особенности и характер заболевания [5].

Современные антациды являются лекарственными средствами, которые вызывают химические реакции, нейтрализующие имеющуюся в желудке кислоту, или оказывают на нее буферное действие, не влияя при этом на ее продукцию. Те же реакции нейтрализуют хлористоводородную кислоту, находящуюся в пищеводе, приводя к повышению уровня внутрипищеводного pH и снижая (нейтрализуя) активность пепсина. Помимо этого, антациды оказывают цитопротективное действие. Стимулируя синтез простагландинов, они повышают секрецию бикарбонатов, увеличивают выработку защитной слизи, связывают эпителиальный фактор роста и фиксируют его в области эрозивно-язвенных дефектов, стимулируя пролиферацию клеток, развитие сосудистой сети и регенерацию тканей. Это заметно отличает их от «чистых» блокаторов секреции и характеризует как препараты комбинированного действия, влияющие на разные патогенетические механизмы эрозивно-язвенных повреждений слизистых оболочек верхних отделов пищеварительного тракта [6].

В настоящее время на фармацевтическом рынке широко представлены комбинированные невсасывающиеся антациды, содержащие в своем составе сбалансированные соединения алюминия и магния. Они в высокой степени обладают способностью нейтрализовывать кислоты и быстро дают клинический эффект. Гидроксид магния обладает и антипептической

активностью, угнетая высвобождение пепсина. Гидроксид алюминия отличается лучшим терапевтическим эффектом в связи со своим более длительным действием и выраженным адсорбирующим, обволакивающим и цито-протективным эффектами. Кроме того, соединения алюминия умеренно снижают перистальтическую активность и повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, препятствуя возникновению гастроэзофагеального рефлюкса [5].

В последние годы следствием быстрого развития фарминдустрии являются разработки новых форм антацидов - препаратов альгиновой кислоты (альгинаты). Альгинаты по сравнению с обычными антацидами обладают принципиально отличающимся механизмом действия. Антациды химически нейтрализуют соляную кислоту, инактивируют пепсин, адсорбируют желчные кислоты и т.д., поэтому способны быстро, но не длительно уменьшать выраженность или купировать изжогу. Препараты альгиновой кислоты (от лат. *alga* - морская трава, водоросль) при приеме внутрь оказывают скорее физическое, чем химическое воздействие. Они являются натуральными полисахаридными полимерами, выделенными из бурых водорослей, главным образом, *Laminaria hyperborea*. В кислой среде желудка альгиновые кислоты преципитируются, в результате чего в течение нескольких минут образуется невсасывающийся альгинатный гель. Об-

разующийся при взаимодействии для комбинированной терапии. входящего в состав препарата бикарбоната. С учетом важной роли нарушений натрия с соляной кислотой углекислый газ моторики пищевода и желудка в завершает формирование рафта патогенезе ГЭРБ существенное место в («альгинатного плота»), который плавают в таких больных отводится на поверхности содержимого желудка в прокинетикам - препаратам, качестве подвижного нейтрального нормализующим двигательную наполнителя и избирательно входит в функцию желудочно-кишечного тракта. пищевод до или вместо содержимого. Представители этой группы желудка во время эпизодов лекарственных веществ (метоклопрамид, гастроэзофагеального рефлюкса [10]. домперидон, цизаприд) обладают

Структура рафта может оставаться в антирефлюксным действием, а также в желудке до 4 ч при условии приема усиливают высвобождение препарата через 30 мин после еды. Таким образом, ацетилхолина в желудочно-кишечном тракте, стимулируя моторику желудка, противорефлюксные препараты действуют тонкой кишки и пищевода. Они столь же быстро, как антациды, но повышают тонус НПС, ускоряют продолжительность их эффекта эвакуацию из желудка, оказывают значительно больше. Альгиновая кислота положительное влияние на пищеводный не имеет системного действия и специфических побочных эффектов. Считается, что альгинаты не оказывают существенного влияния на внутри-желудочный pH и ГЭРБ является широко распространенной патологией, с многофакторным патогенезом. Однако в первую очередь и в основном ГЭРБ - взаимодействие альгинатов и ИПП, что позволяет при необходимости использовать их

давяющего большинства больных. Соблюдение строгого алгоритма диагностики и лечения ГЭРБ, правильный выбор лекарственного препарата и метода лечения позволяют достичь значительных успехов в терапии этого распространенного заболевания и профилактике его осложнений. Различные формы болезни (НЭРБ, ГЭРБ и пищевод Баррета) имеют свои патогенетические особенности, которые необходимо учитывать как при построении программы обследования, так и назначении терапии.

Использование ИПП позволяет адекватно контролировать изжогу и улучшать качество жизни пациентов. Это доказывают как патофизиологические исследования, так и превосходные результаты лечения больных ГЭРБ ИПП. Следует помнить о возможности использования в лечении ГЭРБ современных антацидов и альгинатов, прокинетиков. При наличии соответствующих показаний эффективность их может быть велика.

Заключение

ГЭРБ является широко распространенной патологией, с многофакторным патогенезом. Однако в первую очередь и в основном ГЭРБ - кислото-зависимое заболевание и изжога является кардинальным симптомом данной патологии у по

Литература

1. Глазова А.В. Место антацидов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // РМЖ. - 2010; 13:830-4.
2. Джулай Г.С., Секарева Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы. Методические рекомендации для врачей // Под ред. В.В. Чернина. - Тверь. - М.: Медпрактика-М, 2010; С.47.
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Склианская О.А., Гурвич Р.Н., Коньков М.Ю. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. - М., 2002. - 20 с.
4. Маев И.В., Самсонов А.А., Белый П.А. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь - лидер кислото-зависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. - 2012; 1: 18-24.
5. Маев И.В., Самсонов А.А. Применение современных антацидных средств в терапии кислото-зависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта // Справочник поликлинического врача. - 2005; 5.
6. Мишушкин О.Н. Антацидные средства в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фармагека. - 2007; 6: 44-7.
7. Armstrong D., Talley N.J., Lauritsen K. et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2004. - Vol. 20. - P. 413-421.
8. Dent J, Brun J, Fendric AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. Gut 1999; 44(suppl.2):S1-16.
9. EljSera H.B., Aguirre T.V., Davis S. et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus // Am. J. Gastroenterol. - 2004. - Vol. 99. - P. 1877-1883
10. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14:669-90.
11. Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. - 2008. - Vol. 135. - P. 1383-1391
12. Klinkenberg Knol E. Can dysplastic mucosa develop under treatment? // Barrett's esophagus. - 2003. - Vol. 2. - P. 485-486.
13. Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T. et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study // Gastroenterology. - 2005. - Vol. 129. - P. 1825-1831.
14. Sampliner R.E. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus // Am. J. Gastroenterol. - 2002. - Vol. 97. - P. 1888-1895.
15. Scarpignato C., Pelosini I., Molina E. Acid suppression in Barrett's esophagus: why and how? // Barrett's esophagus. - 2003. - Vol. 2. - P. 437-456.
16. Shaheen N.J., Ransohoff D.F. Gastroesophageal reflux, Barrett's esophagus and esophageal cancer // JAMA. - 2002. - Vol. 287. - P. 1972-1981.
17. Sharma P., Dent J., Armstrong D. et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria // Gastroenterology. - 2006. - Vol. 131. - P. 1392-1399.
18. Stedman C.A.M., Barclay M.L. Review article: comparison of pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2000. - Vol. 14. - P. 963-978.
19. Tytgat G., Headings R., Muller-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: 291-301.
20. Tytgat G. et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2008; 27: 249-56.
21. Vakil N., van Zanten S., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. - 2006; 101: 1900-20.