

Глава 1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее осложнения

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из наиболее распространенных кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) и желудочно-кишечных расстройств, встречающихся в практике гастроэнтерологов. ГЭРБ возникает в результате продолжительного воздействия кислого желудочного содержимого, пепсина и желчных кислот на слизистую оболочку пищевода (Mejia, Kraft, 2009). Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) является нормальным, физиологическим процессом, обычно возникающим у людей любого возраста после приема пищи. В отличие от него, ГЭРБ диагностируют, когда вследствие хронического рефлюкса желудочного содержимого в пищевод возникают настолько тяжелые симптомы, что возникает потребность в медицинской помощи (Руководство NICE, 2015). К развитию ГЭРБ приводит хронический ГЭР в результате анатомических и функциональных взаимодействий, вовлекающих желудок, зону желудочно-пищеводного перехода, несостоятельный нижний пищеводный сфинктер (НПС) и нервную систему. В связи с этим Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG) определяет ГЭРБ как заболевание, характеризующееся симптомами или осложнениями, которые возникают в результате заброса желудочного содержимого в пищевод или за его пределы, в полость рта (включая гортань) или в легкое (Katz et al., 2013). На **рисунке 1.1** приводится анатомический обзор верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а на **рисунке 1.2** показано, как хронический ГЭР может вызвать ГЭРБ и сопутствующие симптомы, такие как изжога (лат. *pyrosis*).

Рисунок 1.1. Анатомический обзор верхних отделов ЖКТ

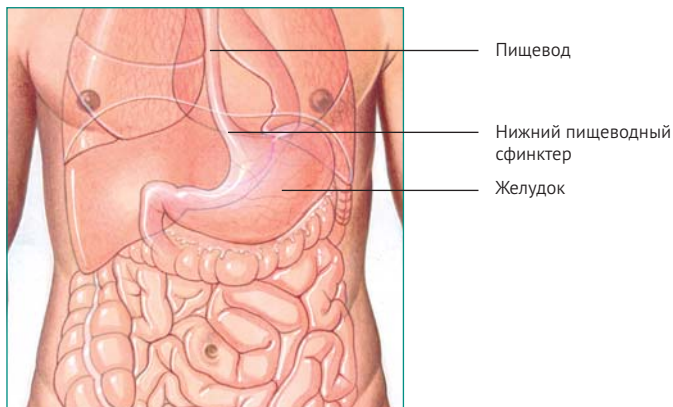
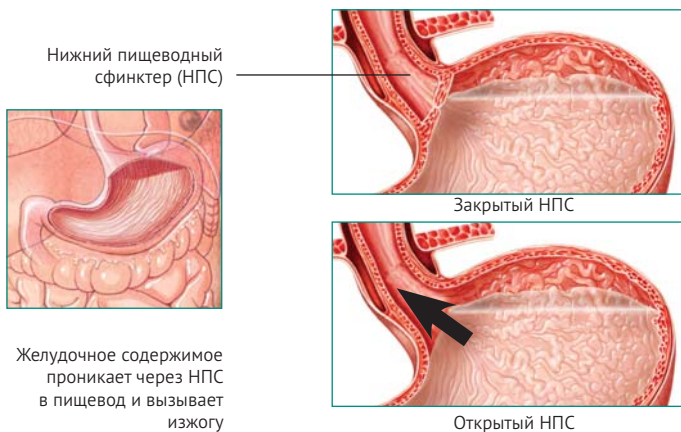


Рисунок 1.2. Желудочно-кишечный рефлюкс, вызывающий ГЭРБ



При ГЭРБ возникают повреждения слизистой пищевода и рефлюкс-эзофagit (РЭ). В зависимости от обнаружения эрозий при эндоскопическом исследовании выделяют два типа заболевания: неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) и эрозивную рефлюксную болезнь (ЭРБ) (Katz et al., 2013).

За последние несколько десятилетий рекомендуемые методы диагностики и лечения изменились в связи с более глубоким пониманием патогенеза ГЭРБ. Была также пересмотрена роль отдельных факторов риска осложнений ГЭРБ. В данной главе приводятся современные представления о патогенезе ГЭРБ, а также рекомендации из международно признанных руководств по диагностике и лечению ГЭРБ и сопутствующих осложнений, таких как диспепсия, эрозивный эзофagit, пептические стриктуры, пищевод Барретта (ПБ) и аденокарцинома пищевода. Также обсуждаются новые достижения в лечении ГЭРБ.

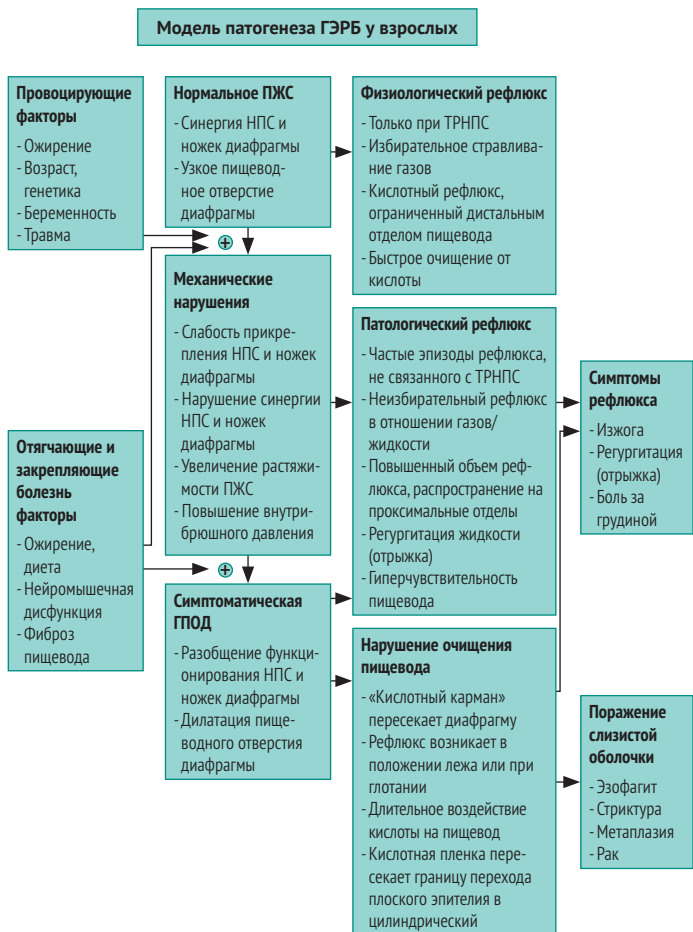
ПАТОГЕНЕЗ ГЭРБ

Патогенез ГЭРБ многофакторный. Огромное число доказательств подтверждает значимую роль в ее развитии факторов образа жизни и средовых факторов, патофизиологии и генетики, а также возраста, ожирения, беременности и травмы. Важно, что все эти факторы могут вносить вклад в возникновение хронического ГЭР и сопутствующих симптомов (Voeckxstaens, Rohof, 2014). Эти и другие факторы также включены в модель патогенеза ГЭРБ, представленную на **рисунке 1.3**.

ФАКТОРЫ ОБРАЗА ЖИЗНИ И СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ

В патогенезе ГЭРБ была установлена роль ряда факторов образа жизни и средовых факторов, таких как стресс, индекс массы тела (ИМТ) и ожирение, беременность, потребление алкоголя, курение, неправильное питание, а также прием некоторых лекарств (Jirholt et al., 2011; Fuchs et al., 2014).

Рисунок 1.3. Факторы, которые могут вносить вклад в патогенез ГЭРБ (Voeckxstaens et al., 2014).



ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиологические факторы, лежащие в основе патогенеза ГЭРБ, изучены недостаточно. Тем не менее некоторые из механизмов хорошо описаны, в т. ч. несостоятельность НПС, ТРНПС, недостаточная перистальтика пищевода, снижение резистентности слизистой пищевода, замедленное опорожнение желудка, а также нарушения антродуоденальной моторики с патологическим дуодено-гастроэзофагеальным рефлюксом (Fuchs et al., 2014; Mikami and Muraуama, 2015). К другим факторам патогенеза относят постпрандиальный «кислотный карман» в проксимальном отделе желудка сразу за НПС, который представляет собой слой недавно секретированной концентрированной соляной кислоты, расположенный над менее агрессивным желудочным содержимым, а также продольный мышечный слой под эпителием в слизистой оболочке пищевода, который препятствует закрытию НПС и вызывает симптомы рефлюкса (Voeckxstaens et al., 2014). Наконец, нарушения анатомии пищеводного отверстия диафрагмы и желудочно-пищеводного перехода, в частности, ГПОД, непосредственно вызывают ГЭРБ и/или ухудшают все патофизиологические факторы, вносящие вклад в ее развитие (Voeckxstaens et al., 2014).

РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТ (РЭ)

РЭ – это воспаление слизистой оболочки пищевода в результате продолжительного воздействия желудочного содержимого, попадающего в пищевод при рефлюксе. ГЭР – обычное физиологическое явление у человека, которое может возникнуть после приема пищи. Помимо антирефлюксных анатомических барьеров в защите пищевода и его слизистой от повреждений участвуют такие механизмы, как «клиренс пищевода», или способность к самоочищению посредством пропульсивных сокращений, и тканевая резистентность

слизистой оболочки. Наиболее вероятно, что РЭ возникает в результате частых эпизодов ГЭР, а также взаимодействия между кислотным, желчным и смешанным кислотно-желчным рефлюксом (Wang, 2015).

ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА ГЭРБ

Генетические факторы

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что генетические факторы вносят вклад в предрасположенность к развитию ГЭРБ, при этом вклад наследственности в развитие заболевания составляет, по оценкам, 31% (Jirholt et al., 2011). К настоящему времени выявлено несколько локусов предрасположенности к заболеванию, включающих однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в генах АВАТ (кодирует 4-аминобутират аминотрансферазу, или трансаминазу γ -аминомасляной кислоты), COL3A1 (кодирует альфа-1 цепь коллагена III типа) (Jirholt et al., 2011) и IL1 (кодирует интерлейкин [IL] 1) (Ek et al., 2013; Izakovicova-Holla et al., 2013), а также некоторые семейные регионы сцепления генов в хромосомах 5, 6, 16, 16 и 18 (Jirholt et al., 2011). Интересно, что ОНП в генах, кодирующих матриксные металлопротеиназы (ММП-1 и ММП-3), ассоциируются с повышенным риском развития аденокарциномы пищевода у лиц с ГЭРБ (Cheung et al., 2012).

Другие исследования показали, что ОНП в генах, опосредующих воспалительный ответ организма, метаболизм лекарств, регуляцию клеточного цикла, пути ксенобиотиков, репарацию ДНК, возникновение мутаций, сенсорную функцию пищевода и выключение генов (подавление экспрессии, или сайлесинг), ассоциируются с риском развития ГЭРБ и потенциальных осложнений, таких как ПБ и аденокарцинома пищевода (Ghoshal and Chourasia, 2011). Тем не менее необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Эпигенетические факторы

Под эпигенетикой подразумевают изучение модификаций геномной ДНК и изменений экспрессии генов, вызванных врожденными механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК (Matsusaka et al., 2014). К таким механизмам относят метилирование ДНК, модификацию гистонов и изменение экспрессии микро-РНК (малых некодирующих РНК). Метилирование ДНК и экспрессия микро-РНК вносят вклад в выключение генов, тогда как ацетилирование гистонов активирует экспрессию генов, а деацетилирование гистонов подавляет экспрессию целевых генов.

Недавно были установлены эпигенетические механизмы, регулирующие экспрессию специфических генов, которые ассоциируются с развитием ГЭРБ. В частности, у пациентов с ГЭРБ, по сравнению со здоровыми контрольными лицами, в слизистой пищевода была выявлена патологическая экспрессия ряда молекул микро-РНК (miR-143, miR-145 и miR-205) (Smith et al., 2013). Кроме того, была обнаружена связь между разными паттернами метилирования ДНК и гистоновыми модификациями и развитием такой патологии, как ПБ и аденокарцинома пищевода (Wang et al., 2011; Li and Cao, 2014; Kaz et al., 2015).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ГЭРБ составляет приблизительно 10–20% в западных странах и меньше в странах Азии. В общей популяции частая регургитация (отрыжка) была описана у 16% лиц, периодические симптомы рефлюкса – у 55% лиц, а клинически беспокоящая изжога – у 6% лиц (Katz et al., 2013). По оценкам, у 50–70% пациентов с ГЭРБ имеется неэрозивная форма (НЭРБ), и у них никогда не возникает РЭ (Katz et al., 2013). ГЭРБ может проявиться в любом возрасте, при этом данным заболеванием страдают как дети, так и взрослые. Популяционное исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной

болезни в России» (МЭГРЕ), проведенное по международной методике в 6 городах России, показало, что распространенность ГЭРБ составляет 13,3% [1].

СИМПТОМЫ

Типичные симптомы ГЭРБ представлены в **рамке 1.1**. У пациента также может иметься боль за грудиной, в связи с чем вначале необходимо исключить сердечные причины боли, прежде чем обсуждать ее связь с ГЭРБ. Хотя затруднение глотания пищи (дисфагия) может быть связано с неосложненной ГЭРБ, при его наличии необходимо провести исследование с целью исключения подлежащего нарушения моторики, стриктуры, кольцевидного сужения или злокачественного новообразования пищевода (Katz et al., 2013).

Тревожные сигналы, которые могут указывать на осложненное заболевание и требовать более пристального внимания, перечислены в **рамке 1.2**.

Рамка 1.1. Типичные симптомы ГЭРБ

1. Изжога (лат. *pyrosis*)
2. Регургитация
3. Кислый вкус во рту

Рамка 1.2. Тревожные сигналы при оценке ГЭРБ (DeVault, Castell, 2005)

1. Хронический кашель
2. Ощущение удушья
3. Затруднение дыхания во сне
4. Затруднение проглатывания
5. Боль в горле
6. Кровотечение
7. Снижение массы тела
8. Анемия
9. Рецидивы пневмонии
10. Хронический синусит

ДИАГНОЗ

Диагноз ГЭРБ устанавливают на основании наличия типичных симптомов, данных объективного исследования с помощью эндоскопии, амбулаторного мониторинга рефлюкса и ответа на антисекреторную терапию (подавление секреции кислоты) (Katz et al., 2013). Список возможных методов исследования пищевода при ГЭРБ приводится в **таблице 1.1**. В рекомендациях ACG отмечается, что симптомы изжоги и регургитации – наиболее надежные признаки для установления предварительного диагноза на основании только анамнестических данных, при этом у пациентов с типичными симптомами диагноз ГЭРБ подтверждается при наличии ответа на эмпирическое лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) (Katz et al., 2013).

Амбулаторная рН-метрия пищевода может помочь подтвердить ГЭР у пациентов со стойкими симптомами. Эндоскопия рекомендуется у пациентов, не отвечающих на эмпирическое лечение и имеющих симптомы, которые указывают на осложненное заболевание, либо длятся достаточно долго, чтобы считать пациентов имеющими высокий риск развития ПБ. Биопсия слизистой пищевода позволяет подтвердить наличие ПБ (Hirano and Richter, 2007; DeVault and Castell, 2005).

Несмотря на то, что диагностика проводится на основании клинических проявлений, эндоскопическое исследование показано всем пациентам при первичном обращении (обследовании) как для установления формы болезни (эрозивная, неэрозивная), так и для исключения эрозивно-язвенных изменений в желудке и ДПК, существенно влияющих на частоту рефлюксов; а также для исключения опухолевых процессов в пищеводе, желудке, ДПК [2].

Необходимость проведения биопсии при РЭ остается спорной. По мнению одних авторов [3], она является показанной, по мнению других [4], в острой фазе она не показана. Мы [2] скорее склонны к проведению биопсии с последующим гистологическим исследованием, т. к. у больных с эндоскопически негативной формой болезни можем получить расширение межклеточных

Таблица 1.1. Возможные методы исследования пищевода при ГЭРБ (Katz et al., 2013)

Метод	Показания	Наивысший уровень доказательности	Рекомендация
Пробное лечение ИПП	Классические симптомы, нет тревожных признаков	Метаанализ	Отрицательный результат не исключает ГЭРБ
Рентгенологическое исследование пищевода с барием	Не подходит для диагностики ГЭРБ. Используют для оценки дисфагии и проходимости пищевода	Исследования по типу «случай – контроль»	Использовать только в диагностике осложнений (стриктура, кольцевидное сужение)
Эндоскопическое исследование (ЭГДС)	Наличие тревожных признаков; скрининг у пациентов с высоким риском; при болях за грудиной	Рандомизированное контролируемое исследование	Проводят в ранние сроки у пожилых людей; лиц с риском развития пищевода Барретта, с болью за грудиной несердечного генеза; у пациентов, не реагирующих на терапию ИПП
Биопсия слизистой пищевода	Для исключения другой этиологии симптомов, кроме ГЭРБ	Исследования по типу «случай – контроль»	Не показана для диагностики ГЭРБ
Манометрия пищевода (эзофагоманометрия)	Обследование перед операцией	Наблюдательные исследования	Не рекомендуется для диагностики ГЭРБ. Для исключения ахалазии, предоперационного обследования при склеродермии пищевода
Амбулаторный мониторинг рефлюкса	Обследование перед операцией по поводу неэрозивного заболевания; при рефрактерных симптомах ГЭРБ, при сомнениях в диагнозе ГЭРБ	Наблюдательные исследования	Сопоставление симптомов с рефлюксом, документальное подтверждение патологического воздействия кислоты или частоты рефлюкса

Сокращения: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ИПП – ингибитор протонной помпы; ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия.

пространств в базальном слое эпителия слизистой оболочки пищевода, гиперплазию клеток базального слоя эпителия и удлинение соединительно-тканых сосочков, выявленных при электронной микроскопии. Кроме того, при ПБ устанавливается его форма; при опухоли определяется ее тип. А путем одновременного проведения иммуногистохимического исследования можно определить наличие вирусов (герпетическая группа, 1-, 2-, 3-, 4-й типы) с последующим противовирусным лечением при неэффективной стандартной терапии (блокаторы секреции, регуляторы моторики).

ЛЕЧЕНИЕ

Стратегия лечения ГЭРБ сфокусирована на: устранении симптомов путем предотвращения воздействия кислоты и уменьшения ее выработки в желудке, стимуляции заживления и поддержания ремиссии при эрозивном эзофагите, профилактике осложнений и улучшении связанного со здоровьем качества жизни (СЗКЖ) (Maradey-Romero et al., 2014). Обычно требует проведения долгосрочной фармакотерапии. Другие стратегии лечения включают: изменение образа жизни и коррекцию диеты, правильное положение тела в пространстве, эндоскопическую терапию и хирургическую операцию (**рамка 1.3**) (DeVault, Castell, 2005).

Фармакотерапия

В качестве средств для фармакотерапии ГЭРБ можно использовать ИПП и блокаторы (антагонисты) H_2 -гистаминовых рецепторов для подавления секреции кислоты в желудке, а также прокинетики (средства, улучшающие моторику ЖКТ) или комбинированный препарат домперидон модифицированного высвобождения 30 мг с омепразолом 20 мг. Для нейтрализации имеющейся в желудке кислоты используют антацидные средства.

Рамка 1.3. Стратегии лечения ГЭРБ

1. Изменение образа жизни

- а) снижение избыточной массы тела;
- б) отказ от курения;
- с) обучение методам релаксации

2. Коррекция диеты

- а) ограничение потребления в пищу провоцирующих продуктов (т. е. кислых продуктов, специй, алкоголя, газированных напитков)

3. Правильное положение тела в пространстве

- а) подъем головы в покое, исключение наклонов вперед (сгибания в пояснице), исключение ношения обтягивающей одежды

4. Уменьшение воздействия кислоты

- а) антацидные препараты;
- б) ИПП (эзомепразол, омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол)

5. Прокинетики

- а) цизаприд и домперидон
- б) комбинированный препарат домперидон модифицированного высвобождения 30 мг и омепразол 20 мг

6. Эндоскопическая терапия

7. Антирефлюксные хирургические операции

Ингибиторы протонной помпы

ИПП блокируют работу протонных насосов в париетальных (обкладочных) эпителиальных клетках желудка, которые секретируют ионы водорода и хлора (компоненты соляной кислоты) в желудке. Эти препараты доступны в формах для перорального или внутривенного применения.

Эмпирическое лечение ИПП рекомендуется начинать до подтверждения диагноза. ИПП также рекомендуются для лечения изжоги, заживления эрозий и поддержания ремиссии при эрозивном эзофагите. Этот класс препаратов продемонстрировал в РКИ выдающуюся эффективность по сравнению с блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов. ИПП с замедленным всасыванием

наиболее эффективны в регуляции внутрижелудочного водородного показателя (рН), если их принимать до еды, и в целом они менее эффективны, если их принимать вечером перед сном (Katz et al., 2013). В одном из исследований рекомендовалось устранять с помощью ИПП экстрапищеводные симптомы у пациентов, также имеющих типичные симптомы ГЭРБ (Katz et al., 2013).

На **рисунке 1.4** приводится алгоритм фармакотерапии ГЭРБ, в **таблице 1.2** перечисляются отдельные лекарственные формы ИПП, утвержденные Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), а в **таблице 1.3** приводятся эквивалентные дозы перорально назначаемых ИПП (Mejia and Kraft, 2009; Katz et al., 2013).

В РФ Научным обществом гастроэнтерологов – X съездом, состоявшимся 5 марта 2010 г., были приняты стандарты диагностики и лечения КЗЗ. В обсуждении и принятии этого документа приняли участие ведущие (главные) гастроэнтерологи всех регионов РФ. Хотелось бы подчеркнуть, что предложенные классификации соответствуют международным, а препараты, которые обсуждаются и рекомендуются, зарегистрированы и имеются в РФ.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (российские рекомендации)

Шифр по МКБ-10: К 21 (Гастроэзофагеальный рефлюкс – ГЭР)

ГЭР с эзофагитом – К 21.0, ГЭР без эзофагита – К 21.9

Рисунок 1.4. Алгоритм фармакотерапии при ГЭРБ (Badillo and Francis, 2014)

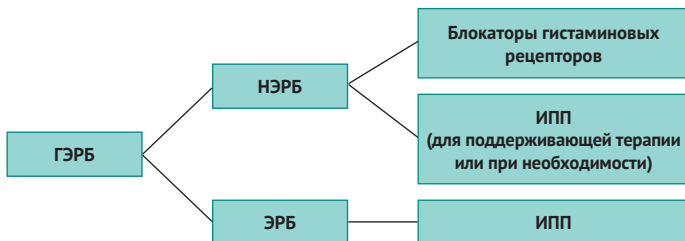


Таблица 1.2. Отдельные лекарственные формы ИПП, утвержденные FDA

Торговое название	Международное непатентованное наименование	Лекарственная форма
Ацифекс	Рабепразол натрия	Таблетки с замедленным высвобождением
Дексилант	Декслансопразол	Капсулы с замедленным высвобождением
Нексиум	Эзомепразол магния	Капсулы / пероральная суспензия с замедленным высвобождением
Нексиум в/в	Эзомепразол магния	Для инъекций
Превацид	Лансопразол	Капсулы/таблетки, растворяющиеся во рту, с замедленным высвобождением
Прилосек Омез*	Омепразол	Капсулы / пероральная суспензия с замедленным высвобождением
Протоникс	Пантопразол натрия	Пероральная суспензия / таблетки с замедленным высвобождением
Протоникс	Пантопразол натрия	Для инъекций
Вимово	Напроксен/эзомепразол магния	Таблетки с замедленным высвобождением

*Омез зарегистрирован на территории России и в 15 странах мира (IMS) и внесен в Оранжевую книгу FDA

Таблица 1.3. Эквивалентные дозы перорально назначаемых ИПП (модифицировано из руководства NICE, 2014)

Препарат	Полная/ стандартная доза	Низкая доза (для приема при необходимости)	Высокая/ двойная доза
Эзомепразол	40 мг ^а 1 р/сут	20 мг ^а 1 р/сут	40 мг ^а 1 р/сут
Лансопразол	30 мг 1 р/сут	15 мг 1 р/сут	30 мг ^б 1 р/сут
Омепразол	40 мг ^а 1 р/сут	20 мг ^а 1 р/сут	40 мг ^а 1 р/сут
Пантопразол	40 мг 1 р/сут	20 мг 1 р/сут	40 мг ^б 1 р/сут
Рабепразол (Рабиег [®])	20 мг 1 р/сут	10 мг 1 р/сут	20 мг ^б 1 р/сут

Примечание: ^а специально при тяжелом эзофагите; ^б при лечении ГЭРБ доза не является рекомендованной в инструкции по применению.

Определение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросами (рефлюксом) в пищевод желудочного или дуоденального содержимого,

возникающими вследствие нарушений моторно-эвакуаторной функции эзофагогастроуденальной зоны, которые проявляются симптомами, беспокоящими больного, и/или развитием осложнений. Наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация, а наиболее распространенным осложнением – РЭ.

Классификация ГЭРБ ¹			
Пищеводные синдромы		Внепищеводные синдромы	
Синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами (при отсутствии структурных повреждений пищевода)	Синдромы с повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ)	Синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена	Синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается
Классический рефлюксный синдром Синдром боли в грудной клетке	Рефлюкс-эзофагит Стриктуры пищевода Пищевод Барретта Аденокарцинома	Кашель рефлюксной природы Ларингит рефлюксной природы Бронхиальная астма рефлюксной природы Эрозии зубной эмали рефлюксной природы	Фарингит Синуситы Идиопатический фиброз легких Рецидивирующий средний отит

¹ Согласно международному научно обоснованному соглашению (Монреаль, 2005).

Методы диагностики ГЭРБ

- Клинический. Наиболее распространен классический рефлюксный синдром (эндоскопически негативная форма ГЭРБ), проявляющийся исключительно симптомами (наличие изжоги и/или регургитации, беспокоящих больного). Диагноз ставится клинически и базируется на верификации и оценке жалоб больного, поэтому важна одинаковая трактовка симптомов врачом и больным. Изжога – чувство жжения за грудиной и/или «под ложечкой», распространяющееся снизу вверх, индивидуально возникающее в положении сидя, стоя, лежа или при наклонах туловища вперед, иногда сопровождающееся ощущением кислоты и/или горечи в глотке и во рту, нередко связанное с чувством

переполнения в эпигастрии, возникающее натощак или после употребления какого-либо вида твердых или жидких пищевых продуктов, алкогольных или неалкогольных напитков или акта табакокурения (национальное определение изжоги, одобрено VII съездом НОГР, 2007 г.). Под регургитацией следует понимать попадание содержимого желудка вследствие рефлюкса в ротовую полость или нижнюю часть глотки (Монреальское определение, 2005 г.).

- Терапевтический тест с одним из ИПП в стандартных дозировках в течение 5–10 дней.
- Эндоскопическое исследование позволяет выявить и оценить изменения в дистальном отделе пищевода, прежде всего РЭ. При подозрении на метаплазию пищевода (ПБ) и злокачественное поражение проводятся множественная биопсия и морфологическое исследование.
- Суточный рефлюкс-мониторинг пищевода (рН-мониторинг, комбинированный многоканальный импеданс-рН-мониторинг) для выявления и количественной оценки патологического ГЭР, определения его связи с симптомами болезни, а также для оценки эффективности терапии. Суточный рН-мониторинг позволяет выявить патологический кислый рефлюкс ($\text{pH} < 4,0$). Импеданс-рН-мониторинг наряду с кислыми дает возможность выявлять слабокислые, щелочные и газовые рефлюксы.
- Манометрия пищевода – для оценки моторики пищевода (перистальтика тела, давление покоя и расслабление нижнего и верхнего пищеводных сфинктеров), дифференциальной диагностики с первичными (ахалазия) и вторичными (склеродермия) поражениями пищевода. Манометрия помогает правильно расположить зонд при рН-мониторинге пищевода (на 5 см выше проксимального края НПС).
- По показаниям проводится рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ: для диагностики и дифференциальной диагностики пептических язв и/или пептической стриктуры пищевода.
- По показаниям – оценка нарушений эвакуаторной функции желудка (электрогастрография и другие методы).

- При выявлении внепищеводных синдромов и определении показаний к хирургическому лечению ГЭРБ – консультации специалистов (кардиолог, пульмонолог, ЛОР, стоматолог, психиатр и др.).

Медикаментозная терапия ГЭРБ

Для контроля симптомов и лечения осложнений ГЭРБ (РЭ, ПБ) наиболее эффективны ИПП (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг или эзомепразол 20 мг), назначаемые 1–2 р/сут за 20–30 мин до приема пищи. Длительность основного курса терапии составляет не менее 6–8 нед. У пожилых больных с эрозивным РЭ, а также при наличии внепищеводных синдромов его продолжительность увеличивается до 12 нед. Эффективность всех ИПП при длительном лечении ГЭРБ сходна. Особенности метаболизма в системе цитохромов P450 обеспечивают наименьший профиль лекарственных взаимодействий пантопразола, что делает его наиболее безопасным при необходимости приема препаратов для лечения синхронно протекающих заболеваний (клопидогрел, дигоксин, нифедипин, фенитоин, теофиллин, R-варфарин и др.).

Для ИПП характерен длительный латентный период, что не позволяет их использовать для быстрого купирования симптомов. Для быстрого облегчения изжоги следует использовать антациды и препараты альгиновой кислоты (альгинаты). В начале курса терапии ГЭРБ рекомендуется комбинация ИПП с альгинатами или антацидами до достижения стойкого контроля симптомов (изжоги и регургитации). На территории США зарегистрирован и используется омепразол немедленного высвобождения Зегерид®, в России омепразол немедленного высвобождения представлен единственным дженерическим препаратом Омез® Инста.

При классическом рефлюксном синдроме (эндоскопически негативной ГЭРБ), а также при неэффективности ИПП возможна монотерапия альгинатами продолжительностью не менее 6 нед.

При выявлении нарушений эвакуаторной функции желудка и выраженном дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе показано назначение прокинетики

(метоклопрамид, домперидон, итоприда гидрохлорид (Итопра)), или комбинированного препарата домперидон модифицированного высвобождения 30 мг с омепразолом 20 мг.

По показаниям (непереносимость, недостаточная эффективность, рефрактерность к ИПП) возможно применение антагонистов H-рецепторов гистамина (фамотидин).

Критерии эффективности терапии – достижение клинико-эндоскопической ремиссии (отсутствие симптомов и/или признаков РЭ при ЭГДС).

Необходимо отметить, что течение ГЭРБ, как правило, непрерывно рецидивирующее и у большинства больных при отмене антисекреторной терапии симптомы и/или РЭ быстро возвращаются.

Варианты ведения больных ГЭРБ после стойкого устранения симптомов и РЭ:

- при рецидивирующем эрозивно-язвенном РЭ, ПБ – непрерывная поддерживающая терапия ИПП (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг (Рабиег®) или зомепразол 20 мг) 1–2 р/сут;
- при часто рецидивирующей эндоскопически негативной ГЭРБ, ГЭРБ с РЭ, ГЭРБ у пожилых больных – непрерывная поддерживающая терапия ИПП в минимальной, но эффективной дозе (подбирается индивидуально);
- при классическом рефлюксном синдроме (эндоскопически негативной форме ГЭРБ) – терапия альгинатами, комплексными средствами с антацидными свойствами или ИПП «по требованию», под контролем симптомов. На территории США используется омепразол немедленного высвобождения Зегерид®, в России омепразол немедленного высвобождения представлен препаратом ОмеЗ® Инста.

ГЭРБ и Helicobacter pylori

- Распространенность *H. pylori* у больных ГЭРБ ниже, чем в популяции, однако характер этой отрицательной взаимосвязи неясен.
- В настоящее время принята точка зрения, что инфекция *H. pylori* не является причиной возникновения ГЭРБ, эрадикация *H. pylori* не ухудшает течение ГЭРБ.

- На фоне значительного и длительного подавления кислотопродукции происходит распространение *H. pylori* из антрального отдела на тело желудка (транслокация *H. pylori*). При этом могут ускоряться процессы потери специализированных желез желудка, ведущие к развитию атрофического гастрита и, возможно, рака желудка. Поэтому больным ГЭРБ, нуждающимся в длительной антисекреторной терапии, необходимо провести диагностику *H. pylori*, при выявлении – провести эрадикацию (см. раздел «Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*»).

Хирургическое лечение ГЭРБ

Рекомендуется дифференцированный отбор больных ГЭРБ для проведения хирургического лечения – лапароскопической фундопликации. Точные показания для хирургического лечения ГЭРБ остаются спорными, а отдаленные результаты не гарантируют полного отказа от ИПП.

Предоперационное обследование должно включать ЭГДС (при подозрении на ПБ – с множественной биопсией и морфологическим исследованием), рентгенологическое исследование пищевода, желудка и ДПК, манометрию пищевода и 24-часовой рН-мониторинг. Оптимально принятие решения об операции консилиумом, включающим гастроэнтеролога, хирурга, при необходимости – кардиолога, пульмонолога, ЛОР, психиатра и других специалистов.

Показания к хирургическому вмешательству:

- Сохраняющиеся или постоянно возникающие симптомы, несмотря на оптимальную терапию.
- Отрицательное воздействие на качество жизни из-за зависимости от приема медикаментов или в связи с их побочными эффектами.
- Наличие осложнений ГЭРБ (ПБ, РЭ III или IV степени, стриктура, язва пищевода).
- Снижение качества жизни или наличие осложнений, связанных с ППОД [5].

Изменение образа жизни и диеты

В прошлом меры по изменению образа жизни и питания включали снижение избыточной массы тела, подъем головного конца кровати, исключение приема пищи в ночное время, исключение приема провоцирующих продуктов, таких как шоколад, кофе, алкоголь. Тем не менее недавно полученные в РКИ данные продемонстрировали, что только снижение избыточной массы тела и подъем головного конца кровати улучшают значение рН в пищеводе и/или симптомы ГЭРБ (Kaltenbach et al., 2006). Что касается симптомов рефлюкса в ночное время, то пациентам рекомендуется приподнять головной конец кровати и избегать лежачего положения в течение 3 ч после приема пищи (Badillo and Francis, 2014).

Открытая и эндоскопическая хирургия

Открытое хирургическое вмешательство – одна из возможностей лечения у некоторых пациентов с ГЭРБ, однако оно в целом не рекомендуется у пациентов, не отвечающих на терапию ИПП (Katz et al., 2013). В рекомендациях ACG отмечается, что у пациентов без признаков эрозивного эзофагита обязательной является предоперационная амбулаторная рН-метрия, и все пациенты также должны пройти предоперационную манометрию для исключения ахалазии или склеродермоподобного поражения пищевода (Katz et al., 2013). У пациентов с ожирением, у которых обсуждается проведение хирургической операции по поводу ГЭРБ, следует вначале рассмотреть целесообразность проведения бариатрического хирургического вмешательства (Katz et al., 2013). Показания к открытому хирургическому лечению у пациентов с ГЭРБ перечислены в **таблице 1.4**. Хирургическую операцию в целом не следует проводить с целью устранения экстрапищеводных симптомов ГЭРБ у пациентов, не отвечающих на антацидное лечение с применением ИПП (Katz et al., 2013). Важно, что эндоскопическую терапию или безразрезную трансоральную фундопликацию

нельзя рекомендовать в качестве альтернативы медикаментозному или традиционному (открытому) хирургическому лечению (Katz et al., 2013).

Таблица 1.4. Показания к хирургическому лечению у пациентов с ГЭРБ (Badillo and Francis, 2014)

Нежелание оставаться пожизненно на медикаментозной терапии
Непереносимость медикаментозной терапии
Рефрактерные к лекарствам симптомы при наличии объективных признаков ГЭРБ
ГЭРБ в условиях крупной ГПОД
Рефрактерная к лекарствам ГЭРБ в условиях патологического ожирения

Отечественные рекомендации к хирургическому лечению мало отличаются от представленных. Следует согласиться с рекомендацией, касающейся нежелания оставаться на пожизненном медикаментозном лечении и непереносимости медикаментозного лечения, которые у нас мало обсуждаются, и внести в показания к операции «короткий пищевод», который, как правило, не корригируется медикаментозным лечением [2].

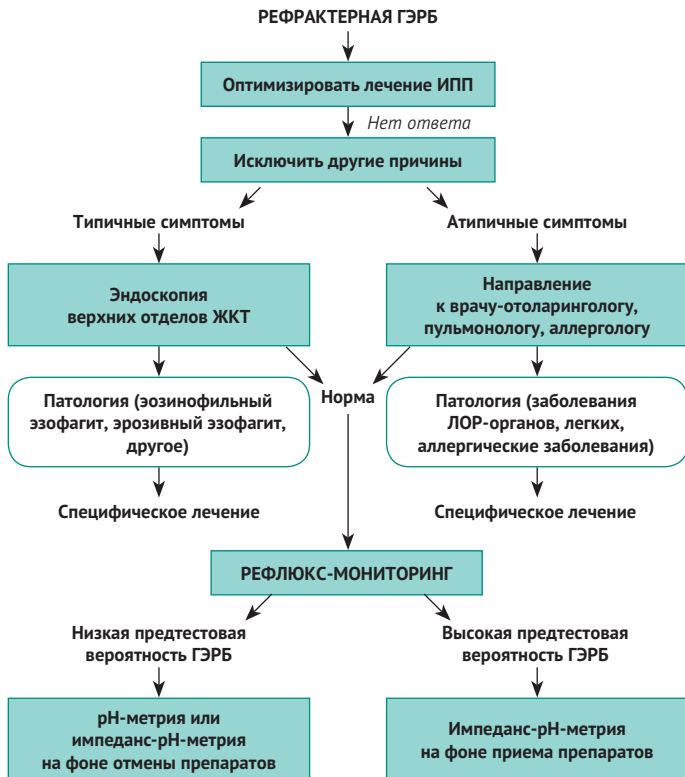
НАБЛЮДЕНИЕ

Повторная эндоскопия у пациентов с ГЭРБ, у которых не имеется новых симптомов, не рекомендуется (Katz et al., 2013).

Рефлюкс-мониторинг на фоне отмены препаратов можно проводить любым доступным способом, а исследование на фоне приема препаратов следует сочетать с импеданс-рН-метрией, позволяющей измерить некислотный рефлюкс (Katz et al., 2013).

У пациентов с рефрактерной ГЭРБ, имеющих признаки продолжающегося рефлюкса как причины симптомов, следует рассмотреть возможность проведения дополнительных антирефлюксных методов лечения, которые могут включать открытое хирургическое лечение или прием ингибиторов ТРНПС (Katz et al., 2013). Алгоритм лечения рефрактерной ГЭРБ представлен на **рисунке 1.5.**

Рисунок 1.5. Алгоритм лечения рефрактерной ГЭРБ (Katz et al., 2013)



ПРОГНОЗ

Число пациентов, у которых можно ожидать облегчения симптомов, достигает 60%. Сообщалось, что частота заживления эрозий на фоне приема ИПП составляет от 78% до 83%, тогда как на фоне приема блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов – около 50% (Mejia and Kraft, 2009). Установлено, что после стандартного 8-недельного курса лечения ИПП симптомы ГЭРБ частично устраняются у 30–40% пациентов, причем независимо от того, получают ли пациенты ИПП 1 или 2 р/сут (Maradey-Romero et al., 2014).

Для различных фенотипов ГЭРБ характерна неодинаковая степень ответа на лечение. В частности, прием ИПП ассоциируется с большей частотой облегчения симптомов у пациентов с ЭРБ (приблизительно у 70–80%), по сравнению с пациентами с НЭРБ (50–60%); при этом полное устранение симптомов достигается у 70–80% пациентов с ЭРБ, по сравнению с 60% пациентов с НЭРБ. До 40% пациентов отмечают сохранение симптомов на фоне приема стандартных доз ИПП (1 р/сут) (Maradey-Romero and Fass, 2014).

Факторами риска отсутствия контроля симптомов являются: большая давность заболевания, наличие ГПОД, экстрапищеводных симптомов, а также низкая приверженность соблюдению режима лечения (Maradey-Romero et al., 2014). У подавляющего большинства пациентов с ГЭРБ при адекватном лечении кислотного рефлюкса тяжелые осложнения не возникают. Тем не менее в пищеводе могут образовываться язвы в результате разъедания слизистой оболочки желудочной кислотой. Вызванные кислотой повреждения могут приводить к рубцовой деформации пищевода и его стриктуре (сужению) и, как следствие, обструкции. При рефлюксе кислоты в гортань могут возникнуть воспаление голосовых связок, боль в горле, а также охриплость голоса. При вдыхании кислота может попасть в легкие и вызвать аспирационную пневмонию или симптомы бронхиальной астмы. Хронический рефлюкс кислоты в легкие может в конечном счете привести к стойкому повреждению легких (легочный фиброз или бронхоэктазы). Повторное повреждение выстилки

пищевода способно привести к формированию ПБ (DeVault and Castell, 2005; Hirano and Richter, 2007).

Наибольшие перспективы в лечении ГЭРБ ожидаются от изучения ее этиологии. Уже имеющиеся данные свидетельствуют о том, что группа герпетических вирусов (ЦМВ, ВЭБ, ИГ 1-2) часто обнаруживается в клетках слизистой пищевода. Это особенно наглядно демонстрируется у больных, получающих «адекватную» терапию без ответа на нее. Об этом свидетельствует и тот факт, что персистенция вирусов в пищеводе не сопровождается компонентами воспаления, а характеризуется очагами гиперплазии. С нашей точки зрения [2], вирусная этиология ГЭРБ на сегодняшний день представляется наиболее перспективной и в понимании болезни, и в ее лечении.

ОСОБЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Если лечение ИППП оказывается неэффективным, диагноз следует пересмотреть (Voeckxstaens et al., 2014).

Лечение ИППП может быть одним из факторов риска развития инфекции *Clostridium difficile*, и его следует проводить с осторожностью у пациентов с высоким риском инфекции. Кроме того, кратковременное использование ИППП может увеличить риск внебольничной пневмонии (Katz et al., 2013).

У ряда пациентов прием ИППП 2 р/сут может оказаться недостаточным для подавления секреции на протяжении всего ночного периода. В таком случае диагностируют так называемый «ночной кислотный прорыв» (НКП; Nocturnal Gastric Acid Breakthrough), если значение внутрижелудочного pH составляет <4 в течение более чем 1 ч подряд. В периоде НКП воздействие кислоты на пищевод происходит у 30–50% пациентов, причем этого может быть достаточно, чтобы вызвать ночные симптомы и повреждение слизистой у пациентов с тяжелым эрозивным эзофагитом, ПБ и экстрапищеводными проявлениями ГЭРБ (Maradey-Romero et al., 2014). У пациентов, принимающих

ИПП 1 р/сут перед завтраком, НКП обычно возникает рано вечером, тогда как у пациентов, получающих ИПП перед ужином, данный феномен проявляется через 6–7 ч после принятия дозы (Maradey-Romero et al., 2014).

К экстрапищеводным проявлениям ГЭРБ относят атипичные симптомы, такие как охриплость голоса, боль в горле, астма, хронический кашель или боль за грудиной несердечной этиологии. ГЭРБ является причиной хронического кашля у 10–40% пациентов (Mejia and Kraft, 2006).

Имеющиеся на данный момент клинические доказательства свидетельствуют о том, что эрадикация (ликвидация) инфекции *H. pylori* не влияет на частоту рецидивов ГЭРБ или воздействие кислоты на пищевод. В частности, не было получено подтверждения того, что тестирование с целью выявления инфекции *H. pylori*, а также ее ликвидация дают какие-либо преимущества пациентам с ГЭРБ (Mejia and Kraft, 2009).

ГЭРБ У ДЕТЕЙ

Диагностика и лечение ГЭРБ у детей затруднительны ввиду разнообразия симптомов и сложности их интерпретации (NICE, 2015). Североамериканское и Европейское общества специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHAN и ESPGHAN) определяют ГЭР как нормальное физиологическое прохождение содержимого желудка в пищевод, тогда как рефлюкс при ГЭРБ сопровождается беспокоящими симптомами или осложнениями.

ГЭР – нормальное явление у детей и проявляется в виде срыгивания (пассивной регургитации) после кормления. В международно признанных руководствах подчеркивается важность проведения различий между ГЭР и ГЭРБ у всех пациентов детского возраста, поскольку дети с ГЭРБ могут получить пользу от последующего обследования и лечения, при этом единственным методом лечения, показанным таким лицам с неосложненным

физиологическим рефлюксом, является консервативная терапия (Vandenplas et al., 2009).

Дети, которые чаще всего заболевают ГЭРБ, в остальных отношениях являются здоровыми детьми, либо у них имеются идентифицируемые факторы риска, либо это подростки, у которых механизм развития данной патологии такой же, как и у взрослых (Vandenplas, 2014). Если регургитация возникает часто (> 4 раз за день) и приводит к дистрессу у ребенка, обычно родители начинают обращаться за медицинской помощью (Vandenplas, 2014). У детей в возрасте от 2 до 10 лет обычно считается, что ГЭРБ вызывает экстрапищеводные симптомы (Vandenplas, 2014). Факторы риска развития ГЭРБ и ее осложнений у детей приводятся в **таблице 1.5**. Важно отметить, что особенно высокому риску развития ГЭРБ подвергаются недоношенные младенцы и дети со сложными и тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями нервной системы (Vandenplas, 2014).

Таблица 1.5. Факторы риска развития ГЭРБ у детей (Lightdale et al., 2013)

Неврологическое нарушение
Ожирение
Атрезия пищевода в анамнезе (с проведенной пластикой)
ГПОД
Ахалазия пищевода
Хронические респираторные заболевания
Бронхолегочная дисплазия
Идиопатический интерстициальный легочный фиброз
Муковисцидоз
Трансплантация легких в анамнезе
Недоношенность

В отечественной литературе ГЭРБ у детей рассматривают с позиции инфекционной патологии. Группа авторов [6] нацеливает нас на такую позицию. Так, дети переносят начало болезни как инфекционный процесс: имеются вирусемия, интоксикация, повышение температуры, признаки местных изменений со стороны других зон верхних дыхательных путей, зева, кожи. При инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, начало острое, при цитомегаловирусной

(ЦМВ) инфекции – менее острое, т. к. ЦМВ обладает более медленной репликацией, сравнительно низкой вирулентностью и наблюдается, как правило, у «иммунокомпромированных» больных [7]. При рецидивах вирусной инфекции поражение пищевода может уходить на второй план.

В период между детским и более поздним возрастом рефлюксная болезнь пищевода не возникает, и это дает основание рассматривать вирусные изменения пищевода у детей как реактивные состояния у больных, переносящих острую вирусную инфекцию (или обострение).

Эпидемиология

Частый ГЭР возникает более чем у двух третей младенцев, здоровых в остальных отношениях (Lightdale et al., 2013). Считается, что заболеваемость ГЭРБ у младенцев достигает максимальных значений около 50% в возрасте 4-х мес., а затем снижается до всего 5–10% к возрасту 12 мес. (Lightdale et al., 2013). По сообщениям, ГЭРБ возникает реже у младенцев на грудном вскармливании, чем у младенцев, находящихся на искусственном вскармливании, при этом она более частая у детей и подростков с бронхиальной астмой (Lightdale et al., 2013; NICE, 2015).

Симптомы

Описано несколько беспокоящих симптомов и осложнений ГЭРБ у детей (Vandenplas et al., 2009). Эти симптомы перечисляются в **таблице 1.6**. В рекомендациях Американской академии педиатрии (AAP) проводится различие между манифестациями ГЭРБ у доношенных детей (в возрасте до 1 года) с таковыми у детей старше 1 года и подростков (Lightdale et al., 2013).

У большинства пациентов детского возраста данные анамнеза и объективного исследования при отсутствии тревожных признаков являются достаточными

для надежного установления диагноза неосложненного ГЭР и начала лечения (Lightdale et al., 2013). Тревожные признаки, которые могут указывать на другие серьезные заболевания, сопровождающиеся рефлюксом и рвотой, приводятся в **таблице 1.7**.

Другими симптомами, которые могут указывать на потенциальные осложнения ГЭР, требующие медицинского внимания у пациентов детского возраста, являются РЭ, рецидивирующая аспирационная пневмония, частые эпизоды отита среднего уха (> 3 за 6 мес.), патологическая стираемость зубов у ребенка или молодого человека с инвалидизирующим заболеванием нервной системы (NICE, 2015).

Таблица 1.6. Симптомы ГЭРБ у детей (Lightdale et al., 2013)

Младенцы	Дети и подростки
Отказ от кормления	Боль в животе / изжога
Повторная рвота	Повторная рвота
Плохая прибавка массы тела	Дисфагия
Раздражимость	Астма
Нарушения сна	Повторная пневмония
Респираторные симптомы	Симптомы поражения верхних дыхательных путей (хронический кашель, хриплый голос)

Таблица 1.7. Тревожные признаки у пациентов детского возраста (Lightdale et al., 2013)

Рвота желчью
Кровотечение из ЖКТ
Кровавая рвота (гематемезис)
Кровавый стул (гематохезия)
Стойкая рвота с усилием
Лихорадка
Сонливость
Гепатоспленомегалия
Выбухание родничка
Макро-/микроцефалия
Судороги
Чувствительность живота при пальпации или вздутие живота
Подтвержденный или предполагаемый генетический/метаболический синдром
Сопутствующее хроническое заболевание

Диагноз

Не существует какого-либо симптома (или симптомов), патогномичного для ГЭРБ у младенцев и детей ясельного возраста. У детей постарше и подростков, имеющих типичные симптомы ГЭРБ, для диагностики этого заболевания могут быть достаточными данные анамнеза и объективного исследования (Vandenplas et al., 2009). Некоторые методы помогают диагностировать ГЭРБ у детей, такие как рН-метрия пищевода, манометрия пищевода, эндоскопия с биопсией, а также рентгенологическое исследование пищевода с барием (Vandenplas et al., 2009).

Лечение

Стратегия лечения детей с ГЭРБ заключается в том, чтобы успокоить родителей или опекунов, в изменении образа жизни и позиционных мерах, а также, возможно, в фармакотерапии и хирургическом лечении. Важно отметить, что в любых случаях требуются обучение родителей, их сопровождение и поддержка; этого обычно бывает достаточно, чтобы ухаживать за здоровым, растущим младенцем с симптомами, вероятно, вызванными нормальным физиологическим ГЭР (Vandenplas et al., 2009). Разработанные ААР алгоритмы лечения ГЭРБ у детей в различных популяциях приводятся на **рисунках 1.6, 1.7 и 1.8**.

Изменение образа жизни

Рекомендации по изменению образа жизни у детей с ГЭРБ заключаются в соблюдении диеты и правильном позиционировании тела. Дети на искусственном вскармливании, у которых имеется повторная рвота, могут получить пользу от применения в течение 2–4 нед. смеси на основе глубокого гидролизата белка, а использование загущенной питательной композиции (или коммерчески доступных смесей с противосрыгивающими свойствами) может уменьшить видимую

Рисунок 1.6. Алгоритм лечения младенцев с повторной регургитацией и рвотой (Lightdale et al., 2013)

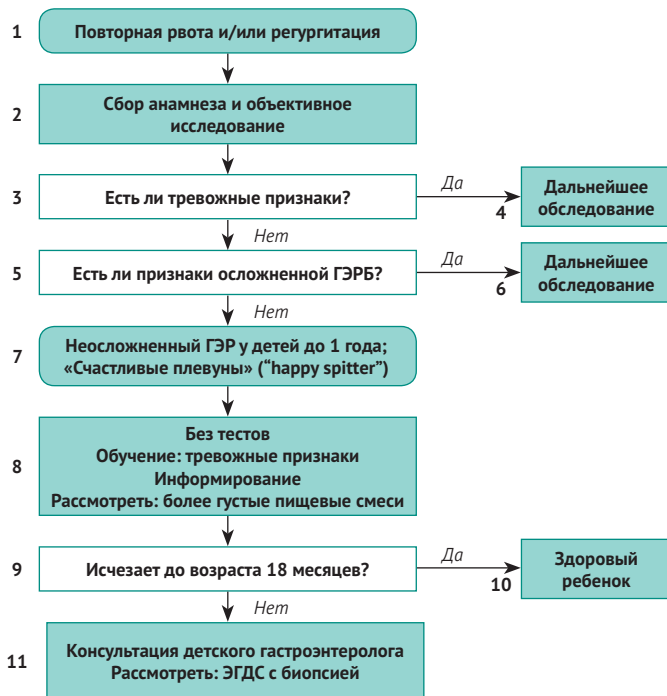


Рисунок 1.7. Алгоритм лечения младенцев с повторной регургитацией и снижением массы тела (Lightdale et al., 2013)

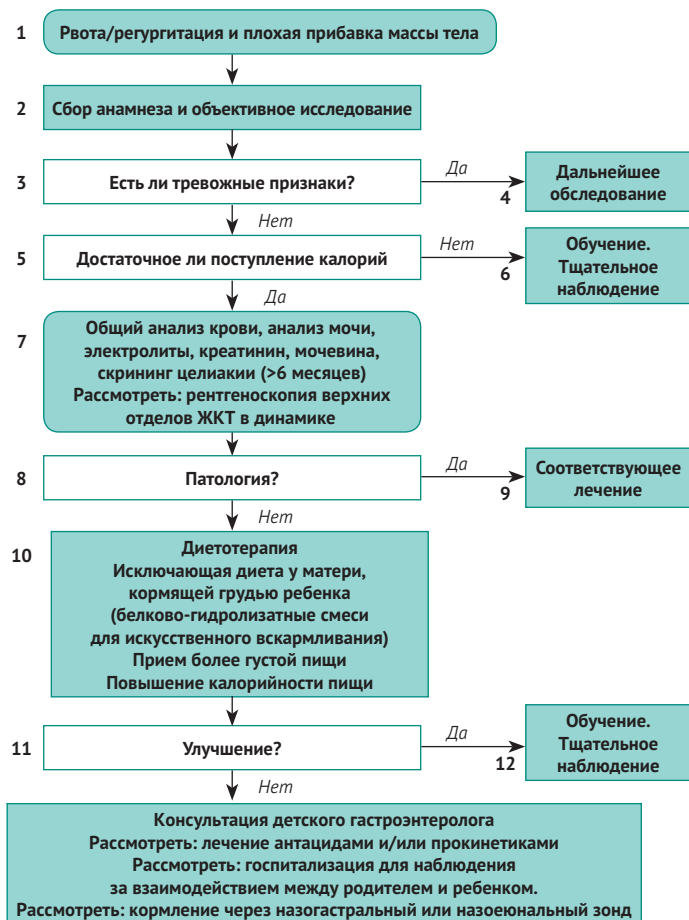
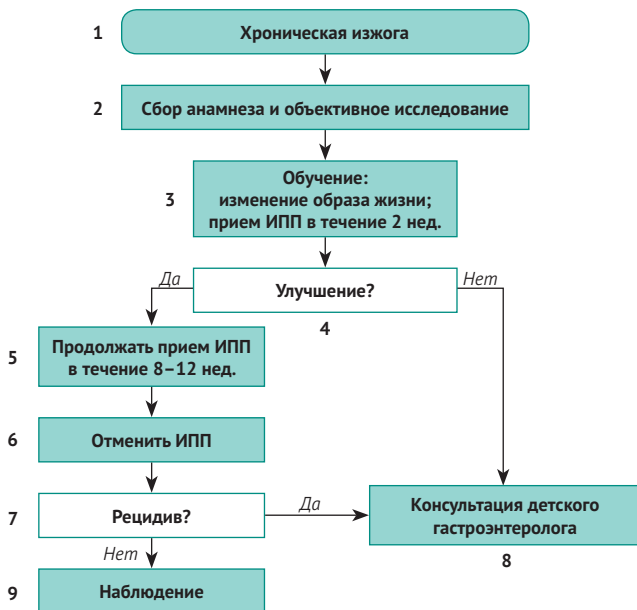


Рисунок 1.8. Алгоритм лечения детей и подростков (Lightdale et al., 2013).



регургитацию; тем не менее такие меры не приведут к существенному урежению эпизодов ГЭР (Vandenplas et al., 2009). У ряда пациентов также могут рассматриваться другие изменения режима питания или применение энтерального питания (см. подробнее NICE, 2015). В положении лежа на животе уровень воздействия кислоты на пищевод, по данным рН-метрии, меньше, чем в положении лежа на спине. Однако положение лежа на животе или на боку ассоциируется

с повышенной частотой возникновения синдрома внезапной детской смерти (СВДС). Поскольку риск СВДС перевешивает выгоды нахождения в положении лежа на животе или на боку в отношении ГЭР, детей в возрасте от рождения до 12 мес. рекомендуется на время сна укладывать на спину (Vandenplas et al., 2009). У детей постарше выраженность ГЭР можно уменьшить путем их укладывания на время сна в положение тела лежа на животе или на левом боку и/или подъема головного конца кровати (Vandenplas et al., 2009).

Фармакотерапия

У детей с ГЭРБ фармакотерапия, при наличии показаний, заключается в назначении препаратов, подавляющих секрецию желудочной кислоты – блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов или ИПП. Сравнительно недавно было продемонстрировано, что ИПП более эффективны, чем блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (Lightdale et al., 2013). У детей старшего возраста и подростков с типичными симптомами, свидетельствующими о наличии ГЭРБ, обоснованным считается эмпирическое лечение ИПП в течение периода до 4 нед. Однако уменьшение изжоги на фоне лечения вовсе не подтверждает диагноз ГЭРБ, поскольку симптомы могут улучшиться спонтанно или в результате эффекта плацебо (Vandenplas et al., 2009). У младенцев, детей и подростков с эндоскопически подтвержденным РЭ следует обсуждать лечение ИПП или блокатором H_2 -гистаминовых рецепторов; при необходимости для коррекции лечения проводят повторные эндоскопические исследования (NICE, 2015). Рекомендуемые ААР дозировки блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов и ИПП приводятся в **таблице 1.8**.

Хирургическое лечение

Лапароскопическая операция показана детям с жизнеугрожающими симптомами или в случае лекарственной зависимости (Vandenplas, 2014). У младенцев,

Таблица 1.8. Рекомендуемые дозировки блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов и ИПП у детей с ГЭРБ (Lightdale et al., 2013)*

Препарат	Дозы	Лекарственные формы	Возраст, одобренный FDA
Циметидин	30–40 мг/кг/сут в 4 приема	Сироп	≥16 лет
Ранитидин	5–10 мг/кг/сут в 2–3 приема	Мятный сироп; таблетки для приготовления шипучего напитка	1 мес. – 16 лет
Фамотидин	1 мг/кг/сут в 2 приема	Пероральная суспензия со вкусом вишни, банана, мяты	1–16 лет
Низатидин	10 мг/кг/сут в 2 приема	Раствор со вкусом жевательной резинки	≥12 лет
Омепразол	0,7–3,3 мг/кг/сут	Высыпать содержимое капсулы в мягкую пищу	2–16 лет
Лансопризол	0,7–3 мг/кг/сут	Высыпать содержимое капсулы в мягкую пищу или некоторые соки	1–17 лет
		Содержимое капсулы, добавленное в сок, вводят через назогастральный зонд	
		Таблетка для рассасывания со вкусом земляники	
		Таблетка для рассасывания растворяется и вводится внутрь через шприц или назогастральный зонд (>8 френч)	
Эзопрепризол	0,7–3,3 мг/кг/сут	Высыпать содержимое капсулы в мягкую пищу. Содержимое капсулы, добавленное в сок, вводят через назогастральный зонд	1–17 лет
Рабеппризол (Рабипет®)	20 мг/сут	Таблетки для перорального приема	12–17 лет
Декслансопризол	30–60 мг/сут	Таблетки для перорального приема	У детей не применяется
Пантопризол	40 мг/сут (доза для взрослых)	Таблетки для перорального приема	У детей не применяется

*В России не все ИПП официально разрешены для применения у детей, необходимо следовать инструкции по медицинскому применению.

детей и подростков следует провести эндоскопию верхних отделов ЖКТ с биопсией пищевода перед тем, как решать вопрос по поводу фундопликации в связи с предполагаемой ГЭРБ. У младенцев, детей и подростков также следует предлагать рН-метрию пищевода (или сочетанную рН-метрию и мониторинг импеданса по возможности) и контрастную рентгенографию верхних отделов ЖКТ, прежде чем обсуждать проведение фундопликации (NICE, 2015).

Фундопликация рассматривается у младенцев, детей и подростков с тяжелой, не поддающейся лечению ГЭРБ, если оптимальное медикаментозное лечение оказалось неэффективным, и режимы кормления с целью устранения ГЭРБ доказали свою непрактичность (NICE, 2015).

Наблюдение

Все пациенты, получающие эмпирическое лечение в связи с ГЭРБ, должны находиться под наблюдением с целью коррекции лечения и оценки состояния (Lightdale, 2013).

Прогноз у детей с ГЭРБ

Приблизительно у 90% детей ГЭРБ прекращается к возрасту 1 года (Vandenplas, 2014).

Особые замечания у детей с ГЭРБ

Частый ГЭР лишь в крайне редких случаях вызывает апноэ или очевидные жизнеугрожающие осложнения. Тем не менее может потребоваться консультация у специалиста, если при общем педиатрическом обследовании возникают какие-либо подозрения (NICE, 2015).

Младенцев и детей со стойкой болью в пояснице или проявлениями синдрома Сандифера рекомендуется направить на обследование к специалисту (NICE, 2015). Запрещается назначение метоклопрамида, домперидона или эритромицина для лечения ГЭР или ГЭРБ у пациентов детского возраста без консультации со специалистом и учета возможных побочных эффектов (NICE, 2015).

Осложнения, связанные с ГЭРБ

К доброкачественным осложнениям, связанным с ГЭРБ у пациентов любого возраста, относят диспепсию, эрозивный эзофагит, кровотечение и пептические стриктуры пищевода. У пациентов с ГЭРБ могут возникать такие предопухольевые осложнения и опухоли, как ПБ и аденокарцинома пищевода (Parasa and Sharma, 2013).

Диспепсия

Диспепсия – это совокупность симптомов, возникающих при нарушении процессов переваривания пищи. Диспепсия является распространенной проблемой, часто связанной с ГЭРБ, гастритом, парезом желудка, панкреатитом, синдромом раздраженного кишечника или заболеванием щитовидной железы. Она может быть первым симптомом ЯБЖДПК, а также, в ряде случаев, – проявлением заболевания сердца или рака. В связи с этим необъяснимая, недавно возникшая диспепсия у человека в возрасте старше 55 лет, а также наличие других тревожных симптомов требуют проведения углубленного обследования. Функциональная диспепсия (ФД) – это диспепсия без признаков органического поражения, которые позволили бы объяснить симптомы. Она может быть вызвана неблагоприятными факторами образа жизни, такими как вредные привычки питания, непереносимостью отдельных продуктов, тревожностью, приемом ряда препаратов, таких как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и

антибиотики (Talley et al., 2005). Согласно Римским критериям IV, ФД рекомендуется рассматривать как широкое понятие, которое охватывает больных с постпрандиальным дистресс-синдромом, характеризующимся возникновением диспептической симптоматики, индуцированной приемом пищи; пациентов с эпигастральным болевым синдромом, при котором эпигастральная боль или эпигастральное жжение не возникают исключительно сразу после приема пищи, а могут появляться и во время еды или даже уменьшаться при приеме пищи; а также лиц с перекрестом признаков постпрандиального дистресс-синдрома и эпигастрального болевого синдрома (оверлэп-синдром), при котором отмечаются как диспептические симптомы, индуцированные приемом пищи, так и эпигастральная боль и/или жжение.

Патогенез ФД является комплексным и включает ряд этиопатогенетических факторов:

1. Нарушение эвакуаторной функции желудка (замедленное опорожнение у 25–35% больных и ускоренное менее чем у 5% пациентов с ФД).
2. Расстройства аккомодации желудка (способности фундального отдела расслабляться после приема пищи) наблюдаются примерно у 1/3 пациентов с ФД.
3. Гиперчувствительность желудка и ДПК к растяжению, а также по отношению к соляной кислоте и липидам.
4. Перенесенные инфекции – постинфекционная ФД возникает у 10–20% больных, перенесших острую желудочно-кишечную инфекцию.
5. Воспаление слизистой оболочки ДПК низкой степени активности, повышение ее проницаемости, в т. ч. связанные с *H. pylori*.
6. Дуоденальная эозинофилия – по мнению некоторых ведущих ученых (Talley N.J., 2005), с этим специфическим состоянием связаны до 40% случаев постпрандиального дистресс-синдрома и повышение риска последующего присоединения ГЭРБ.
7. Психосоциальные факторы: депрессия и повышенная тревога, невротические реакции, физическое и эмоциональное воздействие в детском возрасте (Stanghellini V. et al., 2016; Шептулин А.А. и соавт., 2016).

Симптомы

Симптомы диспепсии приводятся в **рамке 1.4**.

Рамка 1.4. Симптомы диспепсии

1. Боль в эпигастрии
2. Вздутие живота
3. Ощущение переполнения желудка
4. Диарея или запор
5. Кислый вкус во рту
6. Чувствительность (болезненность) при пальпации живота

Тревожные симптомы (**рамка 1.5**) заставляют подозревать язвенную болезнь (ЯБ) или злокачественное новообразование и требуют проведения экстренного обследования (Talley et al., 2005).

Рамка 1.5. Тревожные симптомы, требующие экстренного обследования пациента

1. Желудочно-кишечное кровотечение (кровь в рвотных массах)
2. Затруднения глотания
3. Потеря аппетита
4. Необъяснимое снижение массы тела
5. Абдоминальный отек
6. Упорная рвота

Эпидемиология

ФД, по оценкам, имеется примерно у 15% лиц в общей популяции в западных странах (Talley et al., 2005).

Диагноз

У пациентов в возрасте до 55 лет, не имеющих тревожных симптомов, лечение можно проводить без специального обследования. Однако в ряде случаев может потребоваться проведение исследования с целью исключения ЯБ, вызванной инфекцией *H. pylori*, либо может быть назначено эмпирическое лечение ИПП в течение 4–8 нед.

Пациенты в возрасте старше 55 лет с недавно возникшей диспепсией, у которых имеются какие-либо тревожные симптомы, должны срочно пройти обследование с проведением эндоскопии верхних отделов ЖКТ, рентгенографии верхних и нижних отделов ЖКТ, а также теста для определения степени опорожнения желудка (Talley et al., 2005).

Диагностические критерии ФД и ее субтипов (Stanghellini V. et al., 2016)

В1. Функциональная диспепсия

Диагностические критерии:

1. Один или более из следующих симптомов:
 - a. Надоедливое чувство переполнения после еды.
 - b. Надоедливое чувство раннего насыщения.
 - c. Надоедливая эпигастральная боль.
 - d. Надоедливое эпигастральное жжение.

А также:

Отсутствие доказательства структурной патологии (в т. ч. при проведении верхней эндоскопии), позволяющей объяснить имеющиеся симптомы.

В1а. Посттрандиальный дистресс-синдром

Диагностические критерии:

Должны включать один или оба следующих симптома по меньшей мере 3 раза в неделю:

1. Надоедливое чувство переполнения после еды (влияющее на повседневную активность).
2. Надоедливое чувство раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи).

Отсутствие доказательств органических, системных или метаболических заболеваний, позволяющих объяснить симптомы при проведении традиционных диагностических тестов, включая ЭГДС.

Поддерживающие признаки:

- постпрандиальная эпигастральная боль или жжение, вздутие в эпигастрии, чрезмерные отрыжка и тошнота также могут иметь место;
- персистирующая рвота предполагает наличие других расстройств;
- изжога не является диспептическим симптомом, хотя часто присутствует;
- симптомы, уменьшающиеся после дефекации или отхождения газов, не рассматриваются как часть диспепсии;
- другие симптомы, в частности, характерные для ГЭРБ или синдрома раздраженного кишечника (СРК), часто могут сопутствовать постпрандиальному дистресс-синдрому.

В1в. Эпигастральный болевой синдром

Диагностические критерии:

Должны включать один следующий симптом или более по меньшей мере 1 раз в неделю:

1. Надоедливая эпигастральная боль (влияющая на повседневную активность). и/или
2. Надоедливое эпигастральное жжение (влияющее на повседневную активность).

Отсутствие доказательств органических, системных или метаболических заболеваний, позволяющих объяснить симптомы при проведении традиционных диагностических тестов, включая ЭГДС.

Поддерживающие признаки:

- боль может быть индуцирована приемом пищи, облегчаться во время еды или отмечаться на всем протяжении принятия пищи;
- могут также наблюдаться постпрандиальное вздутие в эпигастрии, отрыжка и тошнота;
- персистирующая рвота предполагает наличие других расстройств;
- изжога не является диспептическим симптомом, хотя часто присутствует;
- боль не отвечает критериям функциональной билиарной боли;
- симптомы, уменьшающиеся после дефекации или отхождения газов, не рассматриваются как часть диспепсии;

- другие симптомы, в частности характерные для ГЭРБ или СРК, часто могут сопутствовать постпрандиальному дистресс-синдрому.

Примечание: а – критерии определяются в течение последних 3 месяцев при начале симптоматики не менее чем за 6 месяцев до постановки диагноза.

Лечение

Основные стратегии лечения диспепсии приводятся в **рамке 1.6.**

Рамка 1.6. Стратегии лечения диспепсии

1. Назначение ИПП при диспепсии, вызванной избытком желудочной кислоты, язвой, ГЭРБ, эзофагитом или гастритом
2. Антибиотики и ИПП при диспепсии, связанной с инфекцией *H. pylori*
3. Прокинетики при диспепсии, вызванной парезом желудка
- 3.1. Комбинированный препарат домперидон модифицированного высвобождения 30 мг с омепразолом 20 мг, увеличивающий приверженность пациентов терапии
4. Антидепрессанты при диспепсии, связанной с депрессией или тревогой
5. Коррекция образа жизни

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ИПП – ингибитор протонной помпы.

Используемые на сегодняшний день препараты, способные модулировать двигательную активность желудка (алосетрон, цезаприд, тогапред), на практике продемонстрировали серьезные побочные эффекты (ишемический колит, замедление сердечной проводимости, расстройство сердечного ритма). Также вынужденное применение нескольких препаратов приводит к увеличению стоимости лечения и снижению комплаентности со стороны пациентов. В связи с этим в Европе (Германия) стали разрабатывать концепцию многоцелевой (мультиадресной) терапии – использование одного препарата, но действующего на разные звенья патогенеза. Так, известно, что с помощью композиций растительных экстрактов можно достичь более эффективного действия, чем при применении больших доз отдельного лекарственного вещества. В то же время благодаря малым дозам отдельных компонентов риск побочных эффектов может быть значительно снижен или полностью устранен. Современная концепция многоцелевой терапии при использовании

фитопрепаратов базируется на преимущественном получении пациентом более мягкого воздействия на организм комплекса родственных соединений растений, чем синтетических средств, лучшей переносимости лечения, снижении риска аллергических реакций, отсутствии выраженных кумулятивных свойств (Ottillinger D. et al., 2013; Wagner H., 2006; Топчий Н.В. и соавт., 2015). Таким препаратом растительного происхождения является Иберогаст, который включен в группу А03 «Средства, применяемые при функциональных желудочно-кишечных расстройствах».

Препарат показал сродство к интестинальным 5-HT₃ и 5-HT₄, мускариновым M₃, опиоидным рецепторам. Эти эффекты включают гастропротективное, антисекреторное, противовоспалительное и антиоксидантное действие, антибактериальное действие в отношении *H. pylori*, прокинетическое действие для желудка (значительное повышение фазовой активности и амплитуды сокращений в антральном отделе, нормализация эвакуации из желудка при нарушении моторики), устранение запоров (увеличение секреции хлоридов в кишечнике), снижение висцеральной чувствительности (Wagner H., 2006; Топчий Н.В. и соавт., 2015).

Эти эффекты подтверждены четырьмя плацебо-контролируемыми исследованиями в лечении ФД (не только у взрослых, но и у детей). В настоящее время препарат появился на отечественном рынке и используется в лечении ФД. Также препарат может быть назначен как при верифицированном, так и предположительном диагнозе синдрома раздраженного кишечника и при его сочетании с ФД с целью купирования симптомов в момент обращения пациента до получения результатов полного обследования (Ивашкин В.Т. и соавт., 2016).

Терапевтическая эффективность и безопасность препарата доказаны в многочисленных клинических исследованиях, проведенных в соответствии с критериями надлежащей клинической практики. Хорошую переносимость и безопасность препарата подтверждают и результаты крупномасштабных обсервационных исследований (Ottinger B. et al., 2013; Плотникова Е.Ю. и соавт., 2016; Шептулин А.А. и соавт., 2015).

Прогноз

Поскольку диспепсия является синдромом, а не причиной, прогноз зависит от устранения причины. Если диспепсия вызвана факторами образа жизни, прогноз обычно хороший. Если диспепсия вызвана основным заболеванием или медицинским состоянием, прогноз варьирует и зависит от разрешения этого состояния (Talley et al., 2005).

Эрозивный эзофагит

Эрозивный эзофагит чаще всего возникает, когда чрезмерный рефлюкс кислоты и пепсина приводит к некрозу поверхностного слоя слизистой пищевода с развитием эрозий и язв (Parasa and Sharma, 2013). Коррозионно-активные вещества также могут разъедать стенку пищевода, будучи случайно или намеренно проглоченными, а некоторые таблетки (например, аспирин или другие НПВС, алендронат, доксициклин, тетрациклин и отдельные крупные таблетки препаратов железа и калия) могут вызвать болезненные эрозии при временном застревании в пищеводе (Marino, 2014a).

Эпидемиология

Эрозивный эзофагит возникает у небольшого числа пациентов с симптоматической ГЭРБ (Katz et al., 2013).

Симптомы

Эзофагит проявляется такими симптомами, как затрудненное и/или болезненное глотание, изжога, язвы во рту, тошнота и рвота.

Диагноз

«Золотым стандартом» в диагностике эрозивного эзофагита является эндоскопия верхних отделов ЖКТ. Степень тяжести поражения пищевода определяют по Лос-Анджелесской классификации (**таблица 1.9**; Parasa and Sharma, 2013), классифицируя заболевание от степени А (единичные, мелкие эрозии) до степени D (тяжелые и глубокие язвы, вызывающие значительное поражение

пищевода по окружности). Примеры эндоскопической картины эрозивного эзофагита степени А–D приводятся на **рисунке 1.9**.

В целом у большинства пациентов с эрозивным эзофагитом отмечается степень тяжести А или В по Лос-Анджелесской классификации, тогда как тяжелый эзофагит (степень С или D) более распространен среди пожилых (Katz et al., 2013).

Лечение

Стандартные стратегии лечения эрозивного эзофагита заключаются в назначении ИПП 1 или 2 р/сут в течение 8–12 нед. Результаты РКИ показали, что ИПП значительно более эффективны, чем блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, в заживлении поражений при эрозивном эзофагите (Parasa and Sharma, 2013).

Наблюдение

У пациентов с эрозивным эзофагитом степени С или D рекомендуется проведение контрольной эндоскопии после как минимум 8-недельного курса лечения ИПП; такой же подход можно рассматривать у пациентов со степенью тяжести А или В (Katz et al., 2013).

Прогноз

При тяжелом эрозивном эзофагите (степени С и D) достичь заживления гораздо труднее, чем при более легком заболевании (степени А и В); по сообщениям, уровни заживления составляют 40–50% соответственно, против более чем 90% в последнем случае (Parasa and Sharma, 2013).

Приблизительно у 10–15% пациентов с эрозивным эзофагитом не удастся достичь полного заживления через 8 нед. лечения (Maradey-Romero and Fass, 2014).

Пептические стриктуры

Пептические стриктуры – наиболее частый исход поражений при хронической ГЭРБ. Они в основном возникают в результате заживления и фиброза

Таблица 1.9. Лос-Анджелесская классификация эрозивного эзофагита (Parasa and Sharma, 2013)

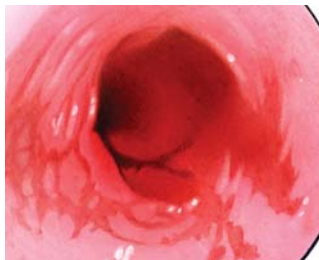
Степень	Характеристика поражения
A	Одно или несколько поражений слизистой, каждое из которых не более 5 мм, в пределах только одной складки слизистой оболочки
B	Одно или несколько поражений слизистой в пределах одной складки, но одно из поражений может выходить за пределы 5 мм
C	Поражение распространилось уже на 2 складки или больше, однако занимает не более 75% окружности
D	Поражение большей части пищевода, занимающее не менее 75% окружности

Рисунок 1.9. Эндоскопическая картина эрозивного эзофагита в зависимости от степени тяжести поражения пищевода (A–D) по Лос-Анджелесской классификации (Bredenoord et al., 2013)

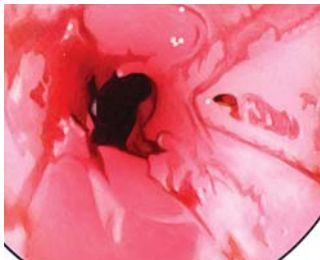
Степень A



Степень B



Степень C



Степень D



воспалительных поражений в дистальном отделе пищевода, вызванных кислотным рефлюксом. Реже они возникают при эозинофильном эзофагите, повреждениях при эндоскопии или длительном использовании назогастрального зонда.

Эпидемиология

Пептические стриктуры возникают у 7–23% пациентов с РЭ (Zouari et al., 2014). Вероятность их возникновения выше у лиц европеоидной расы, пожилых людей с длительно существующими нелечеными симптомами, а также у лиц с расстройствами моторики пищевода (Parasa and Sharma, 2013). Пептические стриктуры составляют около 90% всех доброкачественных стриктур пищевода (Parasa and Sharma, 2013). Их распространенность выше среди мужчин, чем среди женщин.

Симптомы

Пациенты с пептическими стриктурами могут испытывать затруднения или боли при глотании, у них может отмечаться необъяснимое снижение массы тела, а также возникать регургитация (отрыжка пищей). Кроме того, у них незаметно и иногда внезапно может появиться дисфагия при приеме твердой пищи с предшествующей изжогой. Тем не менее почти у 25% пациентов в анамнезе нет указаний на изжогу или другие симптомы, связанные с воздействием кислоты (Zouari et al., 2014).

Диагноз

Для установления диагноза пептической стриктуры, описания поражений и исключения злокачественной опухоли проводят комплексное исследование, включающее рентгенографию с бариевой взвесью, эндоскопию, манометрию пищевода и 24-часовую рН-метрию (Schlachta et al., 2001).

Пептические стриктуры обычно возникают в области перехода сквамозного эпителия желудка в цилиндрический эпителий пищевода и имеют в длину 1–4 см. Большинство пептических стриктур простые, однако у небольшой части

пациентов отмечаются сложные стриктуры. Простые стриктуры пищевода являются очаговыми, прямыми и симметричными либо концентрическими (диаметром >12 мм), тогда как сложные стриктуры удлиненные (>2 см), извитые, несимметричные и сочетаются с выраженным сужением просвета пищевода (<12 мм) (Parasa and Sharma, 2013). Значимыми предикторами формирования стриктуры у пациентов с ГЭРБ являются тонус НПС <8 мм рт. ст., нарушение моторики пищевода, а также рефлюкс. Эндоскопическая картина пептической стриктуры представлена на **рисунке 1.10**.

Лечение

Цели лечения пациентов с пептической стриктурой заключаются в устранении дисфагии и восстановлении функции глотания, а также в устранении подлежащего кислотного рефлюкса для облегчения заживления поражений и профилактики рецидивов (Schlachta et al., 2001). Стратегии лечения заключаются в дилатации, фармакотерапии и проведении хирургической операции. Алгоритм лечения при доброкачественной пептической стриктуре приводится на **рисунке 1.11**.

Дилатация

Дилатация пищевода является основным подходом к устранению доброкачественных пептических стриктур. В целом требуются 1–3 сеанса дилатации для облегчения дисфагии в связи с простыми стриктурами, при этом лишь у 25–35% пациентов требуются дополнительные сеансы – до 5 дилатаций (Parasa and Sharma, 2013).

У тщательно отобранных пациентов, нуждающихся в частой дилатации, одним из вариантов лечения является самостоятельная дилатация. В связи с дилатацией пищевода могут возникать такие осложнения, как перфорация стенки пищевода, кровотечение и бактериемия (Parasa and Sharma, 2013). В отечественной клинической практике выделяют 2 вида стриктур:

- кольцевая, протяженностью 1–3 см;
- воспалительная (соединительнотканый рубец).

Рисунок 1.10. Эндоскопическая картина пептической стриктуры (Parasa and Sharma, 2013)



В эндоскопическом лечении преимущественно используют баллонную гидродилатацию (диаметром 10–30 мм), которая проводится по струне ниже зоны сужения, стриктуру расширяют до 13–15 мм (провода 2–4 сеанса). Эндоскопическое вмешательство проводят под местной анестезией. В последующем проводится терапия ИПП. Если сеанс прошел без осложнений, то эндоскопический контроль проводится 2 раза в год, рентгенологический контроль – 1 раз в год.

Фармакотерапия

Фармакотерапия при пептических стриктурах заключается в назначении кортикостероидов и ИПП. У пациентов с пептическими стриктурами, не поддающимися дилатации, следует предусмотреть внутриячужное введение кортикостероида (40 мг триамцинолона в четырех аликвотах по 1 мл) по схеме четырех квадрантов.

Рисунок 1.11. Алгоритм лечения пациента с пептической стриктурой (Parasa and Sharma, 2013)



ИПП доказали свое превосходство перед блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов в лечении и профилактике пептической стриктуры, а также при использовании с целью уменьшения дисфагии, снижения потребности в повторных дилатациях и/или удлинении интервала между дилатациями (Katz et al., 2013). Важно отметить, что хотя ИПП позволяют уменьшить частоту формирования стриктур, у значительной части пациентов периодически требуется повторная дилатация (Parasa and Sharma, 2013). Для профилактики рецидива эзофагита и стриктуры назначают долгосрочную поддерживающую терапию ИПП в дополнение к коррекции образа жизни (Schlachta et al., 2001).

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство – один из методов лечения пациентов со сложными и множественными стриктурами, он обычно заключается в эндоскопической дилатации в сочетании с фундопликацией с целью контроля рефлюкса (Lundell, 2006). Среди возможных хирургических методов следует отметить трансгастральную резекцию стриктуры при помощи эндоскопического сопровождения при сложной и толстокишечной или тонкокишечной интерпозиции (Parasa and Sharma, 2013).

Прогноз

Пептическая стриктура хорошо поддается лечению ИПП и методом эндоскопической баллонной дилатации. Ответ на дилатацию считается хорошим, если у пациента отмечается полное исчезновение или значительное уменьшение дисфагии, и пациент снова способен проглатывать твердую пищу (Lundell, 2006). Ответ на дилатацию считается плохим, если возникает потребность в повторных дилатациях в связи с рецидивом стриктуры, когда сложно увеличить просвет пищевода или когда просвет пищевода увеличен, однако вскоре вновь возникает стриктура, и пациент может проглатывать только жидкую или полужидкую пищу (Lundell, 2006).

Уровень смертности при доброкачественных стриктурах пищевода не увеличен, если только не возникает связанная с процедурой перфорация стенки пищевода (Lundell, 2006).

Пищевод Барретта

ПБ – одно из серьезных осложнений ГЭРБ с потенциалом трансформации в злокачественную опухоль. При этой патологии в эпителии слизистой оболочки пищевода при эндоскопии обнаруживается нехарактерный для нормы цилиндрический эпителий, а при биопсии слизистой пищевода подтверждается ее кишечная метаплазия (Wang and Sampliner, 2008).

Эпидемиология

По оценкам, распространенность данной патологии во всем мире составляет 1,6%. ПБ обнаруживается у 5–15% пациентов, у которых проводится эндоскопия в связи с симптомами ГЭРБ (Katz et al., 2013).

Симптомы

У пациентов с ПБ имеются симптомы, связанные с ГЭРБ.

Диагноз

ПБ диагностируют при эндоскопическом визуальном осмотре «в белом свете», усиленном эндоскопическом визуальном осмотре, по результатам эндоскопической биопсии по специальному или общему протоколам биопсийного исследования (Parasa and Sharma, 2013). В образцах ткани выявляется кишечная метаплазия (т. е. изменение нормального плоскоклеточного эпителия пищевода на специализированный цилиндрический эпителий) с положительным окрашиванием бокаловидных клеток реактивом Шиффа (Parasa and Sharma, 2013). На **рисунке 1.12** иллюстрируются некоторые диагностические признаки ПБ, а на **рисунке 1.13** приводится пример эндоскопического изображения «в белом свете».

Для точного описания ПБ и сопутствующей неоплазии требуется указание локализации мест забора биопсийного материала (расстояние до щипцов выше уровня складок желудка), внешнего вида слизистой в этих местах (наличие узелковых уплотнений или сосудистых аномалий); числа полученных биопсийных образцов и длительности эндоскопического исследования. На основании этих данных опытный патолог будет интерпретировать результаты подобным образом: дисплазии не выявлено; дисплазия имеется, степень дисплазии низкая или высокая либо дисплазия не может быть оценена (Parasa and Sharma, 2013).

К установленным факторам риска возникновения ПБ у пациентов с ГЭРБ относятся возраст, мужской пол, ожирение, особенности питания и курение. В связи с этим AGA рекомендует проводить скрининг ПБ у пациентов с несколькими факторами риска, связанными с аденокарциномой пищевода, такими как возраст ≥ 50 лет, мужской пол, европеоидная раса, ГЭРБ, ГПОД.

Лечение

У пациентов проводят медикаментозное и/или хирургическое лечение, в т. ч. с применением эндоскопических методов. Осуществляют наблюдение за пациентами (Katz et al., 2013).

Фармакотерапия

Фармакотерапия у пациентов с ПБ заключается в назначении ИПП и НПВС. При этом важно обеспечить подавление образования желудочной кислоты, поскольку у большинства пациентов с этой патологией имеются симптомы основного заболевания – ГЭРБ. Тем не менее AGA не рекомендует использовать ИПП в более высоких дозах, чем те, которые требуются для устранения симптомов.

Считается, что химиопрофилактика процесса канцерогенеза достигается путем предотвращения воздействия кислоты на пищевод на фоне приема

Рисунок 1.12. Патогистологические и эндоскопические признаки пищевода Барретта (Spechler and Souza, 2014)

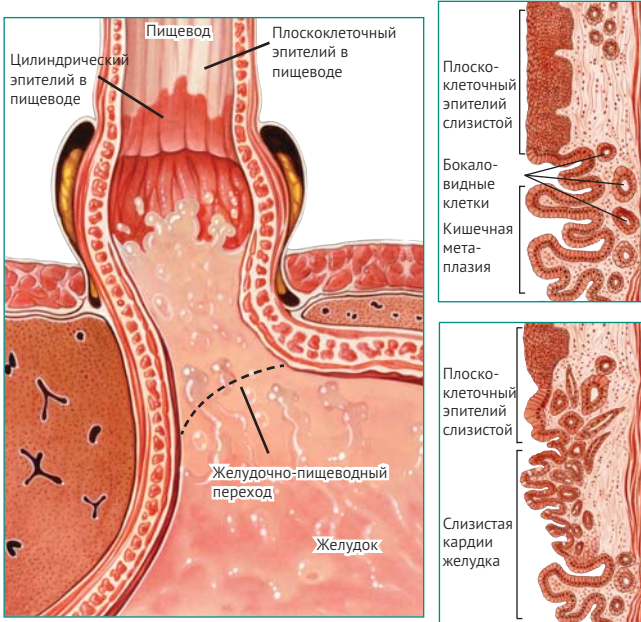


Рисунок 1.13. Эндоскопическая картина пищевода Барретта (Parasa and Sharma, 2013)



ИПП или путем модуляции провоспалительных механизмов. В этой связи клинические данные свидетельствуют о том, что пациенты, получающие НПВС, очевидно, подвергаются меньшему риску развития ПБ (Parasa and Sharma, 2013).

Хирургическое лечение

Антирефлюксная операция (фундопликация) устраняет рефлюкс кислоты и желчи более чем у 90% пациентов с ПБ. Клинические исследования показали, что фармакотерапия и антирефлюксная хирургия одинаково эффективны у пациентов с ПБ (Fiocca et al., 2012). Кроме того, AGA не рекомендует проводить антирефлюксную операцию или использовать аспирин исключительно с целью профилактики аденокарциномы пищевода.

Эндоскопическая терапия

К настоящему времени разработано множество эндоскопических методов абляции. В согласительных документах нескольких международно признанных ассоциаций у пациентов с ПБ с дисплазией высокой степени рекомендуется проведение радиочастотной абляции, фотодинамической терапии, химиотерапии и эндоскопической резекции слизистой (Bennett et al., 2012).

Наблюдение

У пациентов с ПБ осуществление наблюдения путем интервальной эндоскопии с биопсийным анализом позволяет обнаружить дисплазию высокой степени, а также аденокарциному пищевода на раннем этапе. Степень дисплазии, установленная при биопсийном анализе, определяет оптимальный интервал обследования, а результаты нуждаются в подтверждении опытным патологом (Sampliner et al., 2008). На **рисунке 1.14** приводится алгоритм, обобщающий лечение и наблюдение за пациентами с хронической ГЭРБ и ПБ.

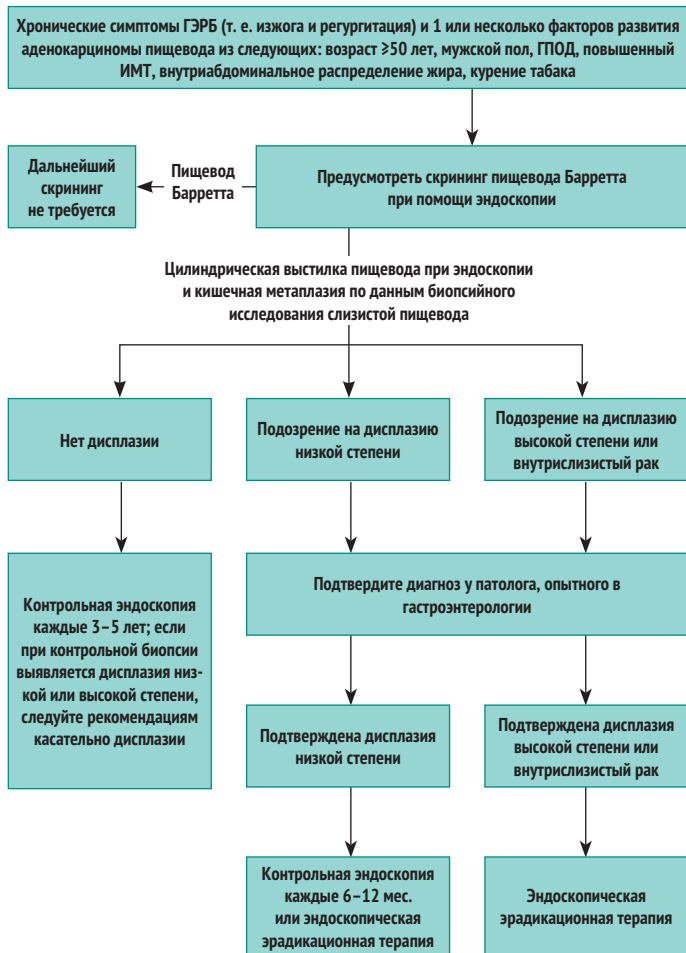
Прогноз

У пациентов с ПБ без дисплазии частота трансформации в аденокарциному составляет приблизительно 0,25–0,4% в год, тогда как у пациентов с дисплазией низкой степени она варьирует от 0,6 до 5% (Parasa and Sharma, 2013). В целом лечение и ведение больных с ПБ мало отличаются от представленных в рекомендациях. С национальными рекомендациями можно ознакомиться в работах [2, 5 – см. выше].

Аденокарцинома пищевода

Аденокарцинома пищевода – одно из злокачественных осложнений ГЭРБ, которое обычно протекает агрессивно и связано с неблагоприятными исходами. Аденокарцинома обычно обнаруживается в нижней части пищевода рядом с желудком.

Рисунок 1.14. Алгоритм лечения пищевода Барретта (Spechler and Souza, 2013)



Установлено, что ГЭРБ – наиболее сильный индивидуальный фактор риска развития аденокарциномы пищевода, при этом у пациентов с наиболее частыми симптомами кислотного рефлюкса риск заболевания значительно повышен. Тем не менее почти у 50% лиц с аденокарциномой пищевода, связанной с ГЭРБ, симптомы отсутствуют (Wu et al., 2011). По мере прогрессирования заболевания, однако, могут возникнуть такие симптомы, как затруднение при глотании, боль при глотании, боль за грудиной или в пояснице, снижение массы тела, изжога, а также охриплость голоса или кашель.

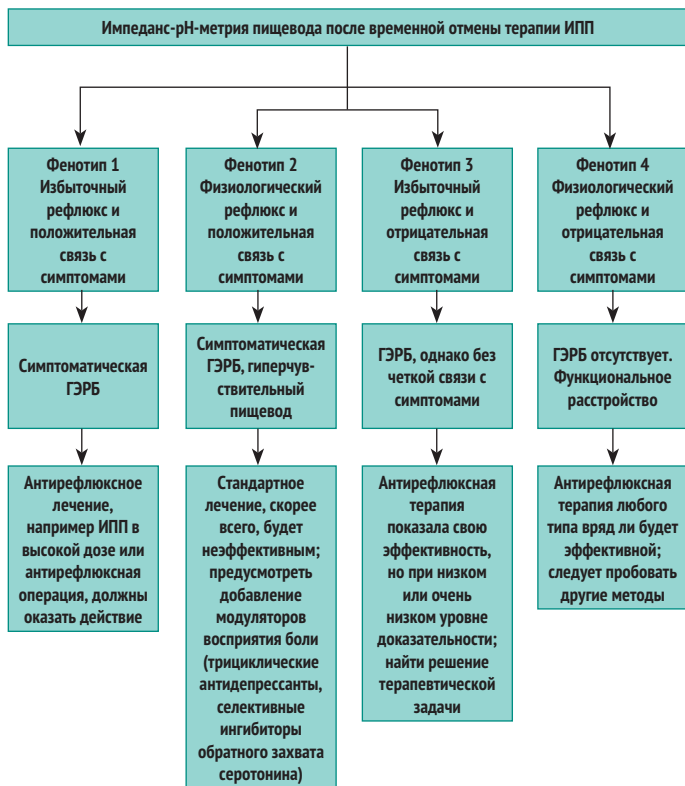
К настоящему времени опубликованы международно признанные руководства по диагностике и лечению аденокарциномы пищевода (Stahl et al., 2010; AGA, 2011; Stahl et al., 2013; Fitzgerald et al., 2014).

Новые достижения в лечении ГЭРБ

Новые достижения в лечении ГЭРБ заключаются в улучшении выявления и оценки рефлюкса, появлении новых лекарственных комбинаций, внедрении методов фармакогенетики, а также использовании новых и минимально инвазивных лапароскопических методов, в т. ч. магнитных устройств, усиливающих сфинктер.

Сочетанный внутрископический мониторинг pH и импеданса (импеданс-pH-мониторинг) позволяет обнаружить любые типы рефлюкса и определить pH рефлюксного содержимого. При помощи данного подхода выделяют четыре фенотипа пациентов, плохо реагирующих на лечение, для каждого из которых разработаны уникальные подходы (Voeckxstaens et al., 2014). На **рисунке 1.15** показано, каким образом импеданс-pH-мониторинг позволяет определить подтипы ГЭРБ и улучшить стратегии лечения пациентов (Voeckxstaens et al., 2014).

Рисунок 1.15. Усовершенствованные стратегии лечения при использовании импеданс-рН-мониторинга (Boeckxstaens et al., 2014)



Новые препараты и лекарственные комбинации для лечения ГЭРБ и ее осложнений, находящиеся на стадии клинических испытаний, приводятся в **таблице 1.10**. В настоящее время разрабатывают новые лекарственные

средства, в частности, более совершенные препараты ИПП, средства для уменьшения ТРНПС, специфично влияющие на пищевод модуляторы боли, а также средства для защиты слизистой оболочки (Maradey-Romero and Fass, 2014).

Таблица 1.10. Новые препараты и лекарственные комбинации для лечения ГЭРБ (Maradey-Romero and Fass, 2014)

Группа	Препарат	Фаза клинических испытаний
Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов	Лаволтидин	Фаза II. Рандомизированное исследование фармакокинетики и фармакодинамики Фаза I. Нерандомизированное исследование фармакодинамики
ИПП	Илапразол Тенатопразол	Фаза II. Рандомизированное многоцентровое исследование Фаза III
Комбинация ИПП	Векам OX17 Омепразол + лансопразол ИПП + альгинат NMI 826	Фаза II Фаза II Фаза I Фаза III Фаза II
Калий-конкурентные блокаторы кислоты	ТАК-438	Фаза II. Плацебо-контролируемое исследование
Прокинетики	Макролиды (азитромицин)	Фаза II. Рандомизированное исследование
Модуляторы боли	TRPV1 (AZD1386)	Фаза II. Рандомизированное клиническое исследование
Омепразол немедленного высвобождения	Зегерид (оригинальный) Омес Инста (джереник)	Phase III Study Comparing Zegerid® With Losec® for the Relief of Heartburn Associated With Gastroesophageal Reflux Disease

Сокращения: ИПП – ингибиторы протонной помпы; ТРНПС – транзиторная релаксация нижнего пищеводного сфинктера; TRPV1 – транзиторный рецепторный потенциал ваниллоидного типа 1 (transient receptor potential vanilloid 1).

Недавно были проведены исследования новых лапароскопических антирефлюксных методов. Один из них заключается в размещении гибкого браслета из титановых шариков с магнитным центром вокруг пищевода пациента прямо над ПЖС. Результаты долгосрочного исследования свидетельствуют о том, что данный подход обеспечивает достоверный и стойкий контроль рефлюкса при минимуме побочных эффектов и осложнений (Ganz et al., 2015). Кроме того, у пациентов с легкой или умеренной ГЭРБ магнитное усиление сфинктера оказывается сопоставимым по эффективности с фундопликацией (Reynolds et al., 2015).

Другие методы заключаются в электрической стимуляции НПС при помощи лапароскопически имплантируемых электродов. Предварительные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с РЭ, не имеющих ГПОД, такой подход увеличивает силу сжатия НПС, улучшает симптомы ГЭРБ и уменьшает воздействие кислоты на пищевод (Voeckxstaens et al., 2014).

Результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с ГЭРБ фармакогенетика способна улучшить ответ на лечение ИПП. В частности, плазменные уровни ИПП и их ингибирующее действие на кислоту зависят от активности цитохрома P450 (CYP) 2C19. Ген, кодирующий этот фермент, является полиморфным, в связи с чем были выделены три группы пациентов в зависимости от генотипа CYP2C19: «быстрые», «промежуточные» и «медленные» метаболитаторы. Эти зависящие от генотипа CYP2C19 различия по фармакокинетике и фармакодинамике ИПП влияют на заживление и рецидивы ГЭРБ во время лечения ИПП. В связи с этим исследователи предложили принимать во внимание фармакогенетику CYP2C19 при индивидуализированном лечении, основанном на ИПП (Furuta et al., 2012).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГЭРБ – это кислотозависимое заболевание, которое характеризуется хроническим кислотным рефлюксом и воздействием желудочного содержимого на

пищевода. В патогенезе ГЭРБ важную роль играет множество факторов, в т. ч. высокий ИМТ/ожирение, беременность, травма, особенности образа жизни, а также ГПОД. ГЭРБ обычно требует долгосрочного лечения, которое заключается в первую очередь в облегчении симптомов и подавлении секреции кислоты путем перорального приема ИПП. Пациентам также рекомендуются снижение избыточной массы тела и правильное позиционирование тела. Эпидемиологи сообщают о росте заболеваемости ГЭРБ и частоты развития ее осложнений (эрозивный гастрит, ПБ и аденокарцинома пищевода) во всем мире.

Представленные материалы показывают, что европейские и североамериканские исследователи рассматривают ГЭРБ как симптоматическое заболевание. В этом отношении отечественные исследователи на сегодняшний день в основном придерживаются той же точки зрения, но более активно изучают инфекционную (вирусную) концепцию болезни. Особенно успешно эта модель болезни рассматривается педиатрами. Персистенция герпетических вирусов у больных ГЭРБ подтверждена ведущими инфекционистами и гастроэнтерологами. Нам эта концепция кажется достаточно привлекательной в плане понимания как болезни, так и ее лечения.