

Е.Ю. ПЛОТНИКОВА¹, д.м.н., профессор, Л.Г. ВОЛОЖАНИНА², к.м.н., О.А. ИГУМНОВА², к.м.н., Т.О. КОЛМОГорова³

¹ Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России

² Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России

³ Медико-санитарная часть «Центр здоровья», Кемерово

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

ХРОНИЧЕСКОГО ЭЗОФАГИТА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В статье описаны различные этиологические формы эзофагитов, такие как рефлюкс-индуцированный, инфекционный: вирусный, грибковый, бактериальный, аллергический, дисметаболический, при системных заболеваниях, лучевой, лекарственный, эозинофильный. Приводятся основные принципы лечения этих форм. Охарактеризована роль ингибиторов протонной помпы в лечении различных форм эзофагитов. Наиболее эффективен при лечении эзофагитов представитель этой группы рабепразол. Представлены результаты клинического наблюдения суточной рН-метрии с применением рабепразола.

Ключевые слова: эзофагит, рефлюкс-эзофагит, эозинофильный эзофагит, суточная рН-метрия, рабепразол.

E.Yu. PLOTNIKOVA¹, MD, Prof., L.G. VOLOGZHANINA², PhD in medicine, O.A. IGUMNOVA², PhD in medicine, T.O. KOLMOGOROVA³

¹ Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia

² Vagner Perm State Medical University E.A. of the Ministry of Health of Russia

³ Medical Unit of Health Center, Kemerovo

PRINCIPLES OF MANAGEMENT OF CHRONIC EZOPHAGITIS OF VARIOUS ETIOLOGIES

The article describes various etiological forms of esophagitis, such as reflux-induced, infectious: viral, fungal, bacterial, allergic, dysmetabolic, the one caused by systemic diseases, radiation, medicinal, eosinophilic. The main principles of management of these forms are provided. The paper defines a role of proton pump inhibitors in the treatment of various forms of esophagitis. Rabeprazole is the most effective agent of the group for the treatment of esophagitis. The results of clinical observation of daily pH-metry with the use of rabeprazole are presented.

Keywords: esophagitis, reflux esophagitis, eosinophilic esophagitis, daily pH-metry, rabeprazole.

Эзофагит представляет собой воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки пищевода с возможным развитием эрозивно-язвенных ее поражений и последующим вовлечением в патологический процесс глубоких слоев стенки органа. В Международной классификации болезней десятого пересмотра эзофагит определен под рубрикой K20. Под этой рубрикой помещены острые, хронические, инфекционные эзофагиты, ожоги пищевода. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) выделена в особую рубрику K21. Отдельно классифицируются поражения пищевода при других болезнях, классифицированных в других рубриках, туберкулезный эзофагит. Хронический эзофагит – воспаление слизистой оболочки пищевода, которое продолжается более 6 месяцев.

По этиологическому признаку выделяются эзофагиты [1]:

- Поражения при ГЭРБ (наиболее частая причина).
- Инфекционные – вирусные, грибковые, бактериальные.
- Алиментарные – из-за механического, химического, термического и других воздействий на пищевод. Является естественной реакцией на горячую, острую, плохо пережеванную пищу, крепкий алкоголь, сигаретный дым. Они встречаются у 90% больных алкоголизмом.
- Медикаментозные, обусловленные поражением слизистой оболочки лекарственными средствами.
- Профессиональные – из-за воздействия вредных веществ на производстве (паров кислот и щелочей, солей металлов и др.).
- Аллергические – развиваются на фоне изменений реактивности организма, особенно у детей (при пищевой аллергии, бронхиальной астме).

- Дисметаболические, возникающие при авитаминозах, недостаточности железа в организме (сидеропеническая дисфагия, или синдром Пламмера – Винсона), тканевых гипоксиях (застойная сердечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность).

- Застойные – обусловлены раздражением слизистой оболочки пищевода остатками скопившейся в нем пищи, что наблюдается при дивертикулах, стенозах пищевода различного происхождения, ахалазии кардии.

- Радиационные – развиваются при дозе поглощенного облучения > 30 Гр [2].

- Идиопатический язвенный эзофагит (особая форма хронического воспаления пищевода неясной этиологии, морфологически подобная язвенным колитам и гранулематозу пищевода (неспецифический регионарный стенозирующий эзофагит)).

- Эозинофильный эзофагит – хроническое иммуно-/антиген-опосредованное заболевание, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (дисфагией) [3, 4].

Инфекционный эзофагит. Причиной инфекционного эзофагита могут быть различные вирусы, специфические возбудители (туберкулез, сифилис), бактериальные и паразитарные инфекции, микозы. Инфекционные эзофагиты развиваются, как правило, у пациентов с ослабленной иммунной системой. Общими признаками инфекционных эзофагитов является наличие инфекционного процесса в других органах и системах. Характерно наличие таких признаков инфекции, как повышение температуры тела, кожная сыпь, язвы, афты в полости рта и др. В клини-

ческой симптоматике наблюдаются одинофагия, дисфагия, особенно боль и затруднение глотания при употреблении жидкой пищи, могут появиться жалобы на одышку и боли в груди. Реже инфекционный эзофагит может протекать бессимптомно. Чаще всего ограничивается поражением поверхностных слоев слизистой оболочки пищевода и только в исключительных случаях вызывает глубокое воспаление стенки пищевода, которое может привести к образованию стеноза или фистулы.

Кандидозный эзофагит – наиболее часто встречающаяся и наиболее изученная форма инфекционного эзофагита. Эзофагит, обусловленный возбудителями различных грибов, чаще всего рода *Candida*, наблюдается в 1–2% случаев среди больных общего профиля [5]. У больных с угнетением местного и общего иммунитета кандидозный эзофагит может являться первым клиническим проявлением. В частности, у больных СПИДом он наблюдается в 30–50% случаев. В клинической практике при выявлении кандидозного эзофагита у пациента необходимо провести диагностику на наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). У ВИЧ-инфицированных пациентов в результате сдвигов иммунитета снижается сопротивляемость к вторичным инфекциям и неоплазиям, и грибы рода *Candida* являются наиболее частым этиологическим агентом, вызывающим заболевания пищевода. Клинические проявления эзофагита (дисфагия, одинофагия, боли за грудиной) могут возникнуть на самых ранних стадиях ВИЧ. Однако эзофагиты, сопровождающиеся изменением эндоскопической картины пищевода, вплоть до изъязвлений и стриктур, описаны у больных в более поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Возникающая при этом дисфагия может приводить к серьезным проблемам в питании. Для кандидозных эзофагитов характерно сочетание с поражением полости рта, чаще в виде молочницы, отмечается дисфагия, которая может быть достаточно выраженной, могут иметь место боли при глотании. Выраженные боли за грудиной, не связанные с глотанием, встречаются довольно редко. При эндоскопии наблюдаются, как правило, диффузные изменения. Эндоскопические изменения слизистой пищевода при кандидозном эзофагите достаточно типичны [6]. Для них характерны гиперемия слизистой оболочки с наличием белесоватых наложений в виде бляшек на слизистой оболочке, как правило, средней трети пищевода, которые могут переходить в сливающиеся линейные или узловые налеты, с изъязвлением слизистой или без них. Без лечения могут развиваться пищеводные стриктуры, иногда приводящие к непроходимости пищевода. Обычно кандидозный эзофагит хорошо поддается специфической терапии препаратами с антимикотическим действием. Медицинская терапия грибковых заболеваний подразделяется на три категории [7]:

- Топические активные агенты – нистатин, клотримазол и оральные амфотерицин В.
- Пероральные абсорбируемые агенты – флуконазол и итраконазол.
- Парентеральные агенты – амфотерицин В, флуконазол и флуцитозин.

Герпетический эзофагит. Эзофагит, вызванный вирусом простого герпеса, встречается несколько реже – 2–5% в структуре всех эзофагитов. Простой герпетический эзофагит может быть результатом непосредственного распространения инфекции из ротовой полости и глотки в пищевод или возникнуть как осложнение в результате реактивации вируса. В этом случае вирус достигает слизистой оболочки пищевода по блуждающему нерву. Поражение пищевода происходит за счет прямого цитопатического действия вируса на слизистую оболочку пищевода или в результате опосредованного действия по средствам аутоиммунного механизма. В клинической картине эзофагита, обусловленного вирусом простого герпеса, характерно поражение других слизистых оболочек, в частности герпетические высыпания в полости рта. При отсутствии иммунодефицита диагностика основана на сочетании эзофагита с назолабиальным герпесом [8].

Инфекционные эзофагиты развиваются, как правило, у пациентов с ослабленной иммунной системой. Общими признаками инфекционных эзофагитов является наличие инфекционного процесса в других органах и системах. Характерно наличие таких признаков инфекции, как повышение температуры тела, кожная сыпь, язвы, афты в полости рта и др.

Доминирующими симптомами простого герпетического эзофагита являются дисфагия, загрудинные боли и снижение массы тела. В отличие от кандидозного эзофагита, при поражениях пищевода герпетической этиологии боли при глотании обычно достаточно интенсивны, характерны сильные загрудинные боли, не связанные с актом глотания. Поражения пищевода, визуально наблюдаемые при эндоскопическом исследовании, носят значительно более локальный характер. В процесс чаще вовлекается дистальный отдел пищевода, но по мере распространения эзофагита происходит диффузное повреждение всего пищевода. С помощью эндоскопии можно обнаружить множественные мелкие изъязвления овальной формы размерами до 1–2 см в диаметре. Для герпетических эзофагитов характерны тяжелые осложнения, такие как массивный некроз эпителия, разрыв пищевода, кровотечение, стриктуры, трахеобронхиальные фистулы. Для точной постановки диагноза необходимо исследование секрета из пищевода, получаемого при эндоскопии, цитологическими и культуральными методами. В ряде случаев возможно спонтанное разрешение вирусного процесса. Однако результаты отдельных наблюдений показывают, что системное введение противовирусных химиотерапевтических препаратов приводит к уменьшению выраженности симптомов герпетического эзофагита и не вызывает осложнений. Эффективность лечения зависит от сроков начала противовирусной терапии. Как можно более раннее начало введения препарата, в течение первых часов заболевания, гарантирует быстрое купирование симптомов. Эзофагит герпеса простого типа (HSV), диагностиро-

ванный при эндоскопии, обычно лечится ацикловиром, фоскарнетом (для ацикловирорезистентных случаев) или фамцикловиром (аналог ацикловира) [9, 10].

Другие вирусные эзофагиты. Этиологическим фактором развития вирусного эзофагита может стать инфекция – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус ветряной оспы (Varicella-zoster (VZV), вирус Эпштейна – Барр, вирус папилломы человека (ВПЧ). Наблюдается, как правило, у иммуноскомпрометированных больных. На первом плане – системные поражения органов – легкие, печень, мозг, что особенно характерно для вируса ветряной оспы. Диагноз устанавливается на основании иммуногистохимии щеточной биопсии слизистой оболочки пищевода. При эзофагите VZV рекомендован ацикловир, фамцикловир или фоскарнет (для случаев, устойчивых к ацикловиру). Эзофагит Эпштейна – Барр лечится ацикловиром. Длительная поддерживающая терапия может потребоваться для подавления волосистой лейкоплакии. Эзофагит ЦМВ обычно лечится ганцикловиром и фоскарнетом, которые являются мощными противовирусными агентами [11]. В отличие от эзофагита ЦМВ, при ВИЧ-эзофагите применяется пероральная терапия кортикостероидами, обычно более 1 месяца, в сочетании с антиретровирусной терапией для ВИЧ. Эзофагит ВИЧ часто протекает бессимптомно; таким образом, лечение вообще не требуется, при необходимости назначают системный интерферон альфа, блеомицин и этопозид с переменными результатами [12].

Туберкулезный эзофагит. Туберкулезный эзофагит наблюдается крайне редко, сочетается с поражением легких. Эзофагит может развиваться при проглатывании мокроты, инфицированной микобактериями, реже – у больных с иммунодефицитом, гематогенным или лимфогенным путем из легких и органов средостения. Эндоскопическая картина переменна, могут наблюдаться язвы, стриктуры, описаны объемные образования с изъязвлением, что требует дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями. Иногда выявляется смещение пищевода увеличенными лимфоузлами средостения. Осложнениями туберкулезного эзофагита могут быть перфорация пищевода, фистулообразование. Диагноз устанавливается по данным биопсии – обнаружение в биоптатах пищевода некротизирующих гранул, микобактерий туберкулеза. Лечение – комплексное назначение противотуберкулезных препаратов. В большинстве случаев наблюдается хороший ответ на лечение. У больных СПИДом может наблюдаться резистентность к проводимой терапии.

Эзофагит, вызванный сапрофитной флорой. Бактериальный эзофагит описан при гранулоцитопении и бесконтрольном приеме антисекреторных препаратов. Часто развивается у больных с бактериемией, септическим состоянием [13]. Может протекать бессимптомно, иногда дисфагия связана с ретрофарингеальным абсцессом. Микрофлора ротоглотки может стать причиной возникновения бактериального эзофагита. Эндоскопия пищевода выявляет ранимость слизистой, фибринозный налет, изъязвления. В биоптате наблюдаются скопления бактерий в

подэпителиальном слое без выраженной воспалительной реакции. При выделении культуры – сапрофиты (*Staph. aureus* или *Staph. epidermidis*, *Str. viridans*, бациллы). Бактериальный эзофагит лечится бета-лактамами антибиотиками широкого спектра действия, обычно в сочетании с аминогликозидами.

Клинически лекарственный эзофагит характеризуется следующими симптомами: затруднение глотания, особенно жидкой пищи, сопровождающееся повышенным слюноотделением, боль в груди; нарушение дыхательных функций пищевода, появление шумного тяжелого дыхания, связанного с отеком слизистой оболочки пищевода

Другие возбудители. Сифилитическая инфекция поражает пищевод при третичном сифилисе. При эндоскопическом исследовании наблюдаются гуммы, изъязвления, стриктуры. Дифтерия – редкое в настоящее время заболевание, однако также возможно поражение пищевода, распространяющееся из ротоглотки. Эндоскопически выявляется фибринозное воспаление.

Лекарственный эзофагит. Прием лекарственных препаратов является фактором риска развития лекарственного эзофагита. Воспалительные изменения пищевода могут возникнуть у людей любого возраста, принимающих химически агрессивные лекарственные средства [14]. В качестве четко определенных факторов риска следует выделить запивание таблеток недостаточным количеством воды, принятие горизонтального положения после принятия таблеток, а также нарушение моторной активности пищевода или его анатомические аномалии. Эрозии и язвы пищевода могут образоваться в результате воздействия препаратов с высокой химической активностью (антибиотики, аскорбиновая кислота, железо), которые способны вызывать локальные кислотные или щелочные ожоги слизистой оболочки пищевода [15]. В качестве других возможных механизмов лекарственного повреждения пищевода рассматриваются индукция гастроэзофагеального рефлюкса (теофиллин, антихолинергические препараты) и развитие локальной гиперосмолярности (хлорид калия). Некоторые медикаментозные препараты могут вызывать лекарственные повреждения пищевода за счет высоких тканевых концентраций – доксициклин, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [16]. Среди препаратов, наиболее часто поражающих пищевод, следует отметить антибактериальные (тетрациклин, доксициклин, клиндамицин), хинидин, НПВС, калия хлорид, сульфат железа. Клинически лекарственный эзофагит характеризуется следующими симптомами: затруднение глотания, особенно жидкой пищи, сопровождающееся повышенным слюноотделением, боль в груди; нарушение дыхательных функций пищевода, появление шумного тяжелого дыхания, связанного с отеком слизистой оболочки пищевода. Эндоскопическая картина данной формы эзофагита является наиболее переменной и характери-

зается одной или более одиночными язвами, как правило, достаточно больших размеров на фоне нормальной слизистой оболочки, прилегающей к изъязвлениям. Описано также наличие диффузного воспаления, обильного белесоватого экссудата, псевдоопухолей, фиброзных стриктур и даже развитие перфораций. Обычно поражается средняя треть пищевода, реже – нижние отделы. Наиболее частым местом повреждений является место перехода проксимальной части пищевода в среднюю, в котором амплитуда перистальтики относительно низкая, а пищевод сдавлен дугой аорты. Дистальный отдел пищевода может быть тоже вовлечен в патологический процесс, иногда с ограниченным поражением пищеводно-желудочного перехода, что позволяет дифференцировать этот вид эзофагита с рефлюкс-эзофагитом. Для адекватного лечения заболевания необходимо точно определить вещество, вызвавшее развитие эзофагита. Прекращение приема этих лекарств у большинства пациентов обеспечивает улучшение клинических симптомов и эндоскопическую ремиссию [17]. Лекарственные язвы, несмотря на свои крупные размеры, заживают очень быстро, иногда даже без дополнительного лечения, только лишь после элиминации повреждающего фактора. При необходимости могут быть назначены ингибиторы протонной помпы. Для профилактики лекарственных повреждений пищевода, в особенности пожилым пациентам, рекомендуется запивать лекарственные препараты достаточным количеством воды и не принимать горизонтальное положение тела в течение 1 ч после приема лекарств.

ПОРАЖЕНИЕ ПИЩЕВОДА ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Склеродермия. Классическое, хорошо известное клиницистам поражение пищевода при системной склеродермии и CREST-синдроме. Висцеральная патология, развивающаяся при склеродермии, нередко определяет тяжесть состояния и прогноз заболевания. Эзофагит может развиваться у 70–80% пациентов при первой степени активности заболевания. При третьей степени активности пищевод поражается у 100% больных [18]. Основным патогенетическим механизмом повреждения пищевода при склеродермии является нарушение его двигательной активности вследствие изменения структуры пищевода, замещение гладкой мускулатуры нижних двух третей пищевода плотной фиброзной тканью, что нарушает перистальтику и приводит к затруднению прохождения пищевого комка по пищеводу. В патологический процесс вовлекается и нижний пищеводный сфинктер, что способствует забросу желудочного содержимого в пищевод и еще большему повреждению слизистой оболочки пищевода. В клинической картине эзофагита наиболее яркий синдром – дисфагия, которая развивается в достаточно ранние сроки заболевания. Степень выраженности дисфагии зависит от стадии и тяжести основного заболевания. У части больных наблюдается выраженная дисфагия, неспособность употреблять твердую пищу, что заставляет пациентов переходить на прием еды только в

жидком виде [19]. Поражение пищевода диагностируется рентгенологически. При эндоскопическом исследовании могут наблюдаться явления рефлюкс-эзофагита; возможно развитие пептических язв, стриктур, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [18]. Терапия направлена на лечение основного заболевания. В качестве средств симптоматической терапии применяют прокинетики, ингибиторы протонной помпы.

Аутоиммунные эзофагиты. Различные заболевания кожи (приобретенный буллезный эпидермолиз, обыкновенная пузырчатка, рубцовый пемфигоид, плоский лишай) могут протекать с вовлечением в патологический процесс пищевода с развитием труднокупируемого эзофагита как синдрома чаще у женщин среднего возраста. Пузырчатка пищевода – редкое заболевание. Морфологически проявляется громадными буллами, после вскрытия которых образуются большие эрозированные поверхности, при адекватном лечении заживающие очень быстро [20]. У больных появляется дисфагия, обусловленная проксимальными стриктурами пищевода; при этом могут отсутствовать ассоциированные с этими заболеваниями поражения кожи, слизистой оболочки рта и аногенитальной области. При эндоскопическом обследовании отмечается диффузная эритема, образование пузырей в поверхностной слизистой оболочке, легко шелушащейся и отделяемой от подслизистого слоя, белесоватых узелков или бляшек, а также стриктуры в проксимальном отделе пищевода. Для установления диагноза требуется взятие биопсий, позволяющих при проведении гистологического исследования установить точный диагноз заболевания. Терапия этих заболеваний включает иммунодепрессанты (преднизон, азатиоприн, циклофосфамид или такролимус). У некоторых пациентов проводится дилатация стриктур пищевода, внутрислизистое введение кортикостероидов. При болезни Бехчета пищевод вовлекается в патологический процесс в 2–11% случаев. Эндоскопическая картина проявляется язвами, фистулами, стриктурами, слизистой пищевода. Для лечения применяют глюкокортикоиды.

В основе патогенеза развития поражения пищевода при сахарном диабете лежит нарушение висцеральной иннервации и вследствие этого нарушение моторной функции пищевода, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и расширение желудка, что приводит к развитию патологического гастроэзофагеального рефлюкса

Сахарный диабет. В основе патогенеза развития поражения пищевода при сахарном диабете лежит нарушение висцеральной иннервации и вследствие этого нарушение моторной функции пищевода, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и расширение желудка, что приводит к развитию патологического гастроэзофагеального рефлюкса [15]. Ведущей жалобой у пациентов является изжога. Также больных может беспокоить отрыжка воздухом, одинофагия. При эндоскопиче-

ском исследовании отмечается отек и контактная ранимость слизистой оболочки нижней трети пищевода, могут наблюдаться эрозии и язвы пищевода. При рентгенологическом исследовании наблюдается замедление моторной функции пищевода, часто выявляется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Лечение предполагает назначение прокинетики, с целью заживления эрозий, язв – ингибиторы протонной помпы.

Лучевой эзофагит возникает вследствие патологического воздействия на организм радиационного излучения. Часто развивается после лучевой терапии на область грудины [21]. Клинические проявления лучевого эзофагита неспецифичны. Для него характерны боли в груди при глотании, дисфагия, которая нарастает при формировании структуры пищевода. Эндоскопическое исследование обнаруживает повреждение верхней и средней трети пищевода. Диагноз основывается на данных анамнеза. Применение в качестве лечения лучевой терапии. Выздоровление может затянуться на несколько месяцев после прекращения лучевой терапии. В лечении применяются лидокаин и сукральфат. Формирование стриктур является распространенным осложнением и может потребовать эндоскопической дилатации.

Длительность курса лечения наиболее эффективным классом антисекреторных препаратов ингибиторами протонной помпы для эрозивного эзофагита составляет не менее 8 недель при наличии 2-й и большей стадии эзофагита и не менее 4 недель при наличии эзофагита 1-й стадии по Savary – Miller

Эозинофильный эзофагит (англ. eosinophilic esophagitis; EoE) – характеризуется увеличенным количеством эозинофилов в слизистой оболочке пищевода. Предполагают, что причиной такой формы эзофагита является пищевая или респираторная аллергия, и она требует иной тактики лечения, отличной от рефлюкс-эзофагита. Эозинофильный эзофагит является распространенной причиной рефрактерной терапии к ГЭРБ. Пациенты с эозинофильным эзофагитом – обычно молодые люди, имеющие в анамнезе указания на перемежающуюся дисфагию, появляющуюся после приема твердой пищи, и часто – на задержку пищи в пищеводе. Довольно частым ошибочным диагнозом при наличии эзофагита у этих больных является ГЭРБ. Верифицировать диагноз можно только при эндоскопическом исследовании с последующим морфологическим подтверждением. На предполагаемый диагноз эозинофильного эзофагита указывают эндоскопические проявления: множественные кольца в просвете пищевода, продольные бороздки или экссудат белого цвета. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой пищевода выявляются эозинофильная инфильтрация с участками Т-клеточной активации в слизистом и подслизистом слоях, гипертрофия папиллярной и базальной зоны. Морфологические изменения ограничиваются только пищеводом и не выявляются в желудке и двенадцатиперстной кишке. Эозинофилы в

норме присутствуют в слизистой оболочке пищевода. Эозинофильная инфильтрация иногда может отмечаться и при ГЭРБ, но ее уровень не превышает 5 эозинофилов в поле зрения, в то время как при эозинофильном эзофагите он достигает 15–25 в поле зрения.

В 2013 г. Американский колледж гастроэнтерологии (ACG) опубликовал руководящие принципы диагностики и лечения эозинофильного эзофагита [22]. Рекомендации по лечению включали следующее:

- Топические стероиды в течение 8-недельного периода – лечение первой линии.
- Элиминационные диеты с исключением продуктов, вызывающих аллергию, должны стать превентивным лечением для детей и взрослых пациентов.
- Пациенты должны быть проинформированы о том, что после прекращения лечения существует высокий риск рецидива эозинофильного эзофагита.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) 20–40 мг (в зависимости от выбранного препарата) 1–2 раза в день в течение 8–12 недель или 1 мг/кг на 1 прием дважды в день в течение 8–12 недель у детей значительно облегчают симптомы и приводят к нормализации гистологической картины у значительной группы пациентов. В ряде случаев при тяжелых и рефрактерных формах эозинофильного эзофагита возникает необходимость назначения системных кортикостероидов и даже иммунодепрессантов (азатиоприн) по жизненным показаниям [23].

В современных российских и зарубежных рекомендациях регламентированы схемы лечения эзофагита в острую фазу течения заболевания. Длительность курса лечения наиболее эффективным классом антисекреторных препаратов ингибиторами протонной помпы (ИПП) для эрозивного эзофагита составляет не менее 8 недель при наличии 2-й и большей стадии эзофагита и не менее 4 недель при наличии эзофагита 1-й стадии по Savary – Miller. Пациентам с типичным симптомокомплексом рефлюкса, которые не дают адекватного ответа на терапию ИПП в стандартной дозе один раз в день, может быть рекомендован прием ИПП дважды в день [24, 25]. Тактика поддерживающей терапии, определяющаяся расплывчатыми понятиями «по требованию» или «прерывистые курсы», представляет большие сложности как для врачей, так и для пациентов. Врачей, с одной стороны, беспокоит возможность развития побочных эффектов длительной терапией ИПП (более года), с другой стороны, высокая вероятность рецидива заболевания при преждевременной их отмене (80–100%). Пациенты же нередко прекращают прием ИПП при исчезновении симптомов заболевания, несмотря на рекомендуемые длительные курсы терапии [26].

Наилучшие результаты лечения при эзофагите в ряде исследований продемонстрировал представитель группы ИПП рабепразол [27]. Высокая эффективность рабепразола при всех формах ГЭРБ (осложненной или неосложненной) дала право Robinson M., Cheung E., Murthy A., Jokubaitis L. назвать лечение ГЭРБ рабепразолом кислотосупрессивной терапией будущего (*future of acid suppression therapy*) [28].

Marelli S. и Pasa F. опубликовали подробный обзор метаанализов по основным кислотозависимым заболеваниям, в котором сделали следующие выводы [29]:

■ Рабепразол является более быстрым и мощным ингибитором протонного насоса по сравнению с другими препаратами этого класса.

■ По результатам клинических исследований рабепразола этот препарат характеризуется быстрым развитием действия с более быстрым снижением симптоматики (часто даже в первый день терапии).

■ Рабепразол является безопасным и хорошо переносимым препаратом, и благодаря своему уникальному метаболизму при его применении ожидается снижение риска взаимодействия между препаратами.

■ При длительной поддерживающей терапии рабепразол подходит для применения «по требованию».

■ Рабепразол обладает клиническими преимуществами в некоторых подгруппах пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, например, у больных с полипрагмазией, а также у пациентов с избыточным весом/ожирением.

В конце 2016 г. на российском рынке был представлен препарат Рабиет® (рабепразол) производства АО «Фармацевтическое предприятие «Оболenskое». В марте 2010 г. было проведено исследование по биоэквивалентности. Значения концентраций рабепразола в сыворотке крови добровольцев, принимавших препараты Рабиет® и Париет®, статистически достоверно не различались. Характер фармакокинетических кривых, полученных после приема препаратов Рабиет® и Париет®, в целом был сходен, причем индивидуальная вариабельность концентрации рабепразола в обоих случаях получилась примерно одинаковая.

С целью оценки влияния однократного приема антисекреторного препарата на внутрижелудочный pH авторами статьи было проведено клиническое наблюдение с применением пероральной формы рабепразола (Рабиет®) 20 мг. От каждого пациента было получено информированное письменное согласие на обработку обезличенных медицинских данных.

Наблюдались 20 больных с кислотозависимыми заболеваниями, преимущественно гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Больным проводился 24-часовой pH-мониторинг по традиционной методике (прибор «Гастроскан-24», Россия). pH-сенсоры зонда располагали на 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера, в кардиальном отделе и теле желудка. Первые 2 ч исследования оценивалась исходная кислотопродукция желудка. Через 2 ч от начала pH-метрии все пациенты принимали 1 капсулу (20 мг) Рабиет®, после чего исследование продолжалось до 24 ч с определением латентного периода действия и максимального уровня pH желудка и пищевода на фоне приема препарата.

В результате исследования по данным суточной pH-метрии пищевода и желудка был отмечен антисекреторный эффект одной дозы 20 мг Рабиет® у 19 (95%) обследуемых. У 1 пациента была выявлена резистентность к рабепразолу. Исходно у всех обследуемых отмечалась либо нормаацидность, либо гиперацидность тела желудка

10 мг капс. №14, 20 мг капс. №14, 20 мг капс. №28



- ИПП с наименьшим риском лекарственных взаимодействий¹
- Биодоступность не зависит от приема пищи, времени суток, приема антацидных препаратов²
- Входит в стандарты лечения³

¹ Robinson M., Horn J. Drugs. 2003; 63 (24): 2739-54.

² Инструкция по медицинскому применению препарата.

³ Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при язве желудка и двенадцатиперстной кишки (обострение и ремиссия), стандарт первичной медико-санитарной помощи детям и взрослым при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, стандарт специализированной медицинской помощи детям при гастрите и дуодените.

Пер. удостоверение ЛСП-008784/10 от 06.04.2015

obc pharm

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Таблица. Данные суточной рН-метрии пищевода и желудка при оценке антисекреторного эффекта одной дозы Рабиет® (20 мг)

Средний рН, тело желудка до лечения	Максимальный рН, тело желудка после лечения	рН >5, тело желудка, пациентов	рН >6, тело желудка, пациентов	Латентный период (среднее время наступления антисекреторного эффекта, ч)
1,2 ± 0,6	7,2 ± 1,1	3 (15%)	16 (80%)	1,9 ± 1,4

в равных количествах по 10 пациентов (50%). При этом минимальный уровень рН тела желудка был достаточно низким у всех пациентов и составлял в среднем $1,2 \pm 0,6$. У 15 (75%) пациентов отмечались лишь кратковременные снижения рН < 4, недостаточные для верификации ГЭРБ. Однако мы, безусловно, понимаем, что такая низкая чувствительность метода прежде всего связана с кратковременностью мониторинга рН нижней трети пищевода, т. к. по условиям исследования ГЭР оценивался лишь первые 2 ч, затем пациенты принимали антисекреторный препарат, что доказывает необходимость проведения 24- или даже 48-часовой рН-метрии пищевода для верификации диагноза ГЭРБ. После принятия 20 мг Рабиет® антисекреторный эффект наступал в среднем через $1,9 \pm 1,4$ ч, при этом минимальное время, за которое рН тела желудка поднималось > 4,0, составило 0,5 ч, а максимальное – 6 ч. У всех обследуемых отмечалась достаточно быстрая скорость изменения кислотности, т. е. рН тела желудка нарастал в течение нескольких минут до необходимого уровня

>4,0. Максимальный уровень рН тела желудка на фоне приема первой дозы Рабиет® имел небольшой разброс и в среднем равнялся $7,2 \pm 1,1$. При этом у большинства пациентов (80%) рН >6,0. Как и следовало ожидать, с наступлением антисекреторного эффекта препарата ни у одного из пациентов не зафиксировано ни одного патологического ГЭР. Результаты рН-метрии представлены в таблице.

Таким образом, рабепразол является не только эффективным, но и безопасным препаратом для лечения эрозивного эзофагита различной этиологии. Рабепразол в основной дозе 20 мг и в дозе 10 мг эффективен и безопасен. На фоне приема препарата значительно повышается качество жизни пациентов с эзофагитом, что обусловлено высокой скоростью наступления клинического эффекта. У пациентов, применяющих препарат рабепразол, наблюдается существенная положительная динамика основных проявлений эзофагита. Рабиет® может являться препаратом выбора как эффективный, качественный и доступный по цене.



ЛИТЕРАТУРА

- Lee SP, Sung IK, Kim JH, Lee SY, Park HS, Shim CS. The clinical features and predisposing factors of asymptomatic erosive esophagitis. *Dig Dis Sci*, 2016 Dec, 61(12): 3522-9.
- Bradley J, Movsas B. Radiation esophagitis: Predictive factors and preventive strategies. *Semin Radiat Oncol*, 2004 Oct, 14(4): 280-6.
- Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009 Dec, 7(12): 1305-13.
- Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Кайбышева В.О. Эозинофильный эзофагит. Учебное пособие для врачей. М.: АИСПИ РАН, 2013. 80 с.
- Kliemann DA, Pasqualotto AC, Falavigna M, Giaretta T, Severo LC. Candida esophagitis: species distribution and risk factors for infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2008 Sep-Oct, 50(5): 261-3.
- Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol*, 2003, 98(3): S2-S7.
- Wilheim AB, Miranda-Filho Dde B, Nogueira RA, Rêgo RS, Lima Kde M, Pereira LM. The resistance to fluconazole in patients with esophageal candidiasis. *Arq Gastroenterol*, 2009 Jan-Mar, 46(1): 32-7.
- Голочевская В.С. Пищеводные боли: умеем ли мы их узнавать? *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 2001, 16(3): 43-46.
- Borowitz SM. Diagnosis: herpes simplex esophagitis. *Clin Pediatr (Phila)*, 2007 Jul, 46(6): 557-9.
- Amaro R, Poniecka AW, Goldberg RI. Herpes esophagitis. *Gastrointest Endosc*, 2000 Jan, 51(1): 68.
- Baroco AL, Oldfield EC. Gastrointestinal cytomegalovirus disease in the immunocompromised patient. *Curr Gastroenterol Rep*, 2008 Aug, 10(4): 409-16.
- Villanueva JL, Torre-Cisneros J, Jurado R, Villar A, Montero M, López F, et al. Leishmania esophagitis in an AIDS patient: an unusual form of visceral leishmaniasis. *Am J Gastroenterol*, 1994 Feb, 89(2): 273-5.
- Bytzer P. Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients. *Am. J. Gastroenterol*. 2003, 98(3): 31-39.
- Geagea A, Cellier C. Scope of drug-induced, infectious and allergic esophageal injury. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008 Jul, 24(4): 496-501.
- Schwartz DA, Pardi DS, Murray AJ. Use of montelukast as steroid sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis. *Dig. Dis. Sci*, 2001, 46: 1787-1790.
- Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 338: 719-726.
- Пампура А.Н., Хавкин А.И. Классификация и клинические проявления пищевой аллергии. *PMЖ*, 2003, 11(20): 1126-1130.
- Гусева Н.Г. Висцеральные проявления системной склеродермии. *Вестн. РАМН*, 2002, 12: 21-25.
- Suzuki J, Kawasaki Y, Nozawa R, et al. Oral disodium cromoglycate and ketotifen for a patient with eosinophilic gastroenteritis, food allergy and protein-losing enteropathy. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*, 2003, 21: 193-197.
- Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig. Dis.*, 2004, 22: 108-114.
- Sam JW, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I. The «foamy» esophagus: a radiographic sign of Candida esophagitis. *Am J Roentgenol*, 2000 Apr, 174(4): 999-1002.
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*, 2013 May, 108(5): 679-92.
- Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*, 2014 Dec, 147(6): 1238-54.
- Титтат Г. Эндоскопическое исследование при ГЭРБ. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Специальный выпуск*, 2004, 5: 29-31.
- Kinoshita Y, Hongo M, Kusano M, Furuhashi Y, Miyagishi H, Ikeuchi S. Therapeutic Response to Twice-daily Rabeprazole on Health-related Quality of Life and Symptoms in Patients with Refractory Reflux Esophagitis: A Multicenter Observational Study. *Intern Med*, 2017 May 15, 56(10): 1131-1139.
- Tytgat GN, Mccoll K, Tack J et al. New algorithm for the treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(3): 249-256.
- Плотникова Е.Ю., Сухих А.С., Грачева Т.Ю., Воложанина Л.Г. Клиническая эффективность рабепразола. *Медицинский алфавит*, 2017, 9(306): 40-46.
- Robinson M, Cheung E, Murthy A, Jokubaitis L. Rabeprazole efficacy in erosive GERD: subgroup analyses from the future of acid suppression therapy (F.A.S.T.) trial. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(1): S33-S34.
- Marelli S, Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders. *Expert Rev. Gastroenterology & Hepatology*, 2012, 6(4): 423-435.