

# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: вызов времени

*По материалам конгресса «Человек и лекарство» и III Гастросаммита*

**Ю.В. Евсютина**

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

Одной из главных тем, обсуждаемых в рамках XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» и III Гастросаммита, являлась гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

ГЭРБ – это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка сопровождается появлением беспокоящих пациента симптомов и/или развитием осложнений. Симптомы ГЭРБ являются одной из самых частых причин обращения к врачу. Так, по данным российских исследований, наличие изжоги и/или регургитации 1 раз в неделю и чаще в течение последних 12 месяцев отмечают от 11,3 до 23,6% населения. По данным международных эпидемиологических исследований, распространенность ГЭРБ составляет от 8,8 до 25,9% в Европе, от 18,1 до 27,8% в Северной Америке, от 2,5 до 7,8% в Восточной Азии, от 8,7 до 33,1% в Средней Азии, 11,6% в Австралии и 23% в Южной Америке. В ближайшие годы распространенность ГЭРБ будет только расти, что связано с увеличением лиц с избыточной массой тела/ожирением, возрастом, снижением физической активности, курением, приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

ГЭРБ остается важной медицинской и социально-экономической проблемой. Так, в США на лечение ГЭРБ приходится 15–20 млрд \$, или 10–14% от всех затрат на лечение болезней желудочно-кишечного тракта. При этом больные ГЭРБ оценивают качество своей жизни даже ниже, чем пациенты с ИБС, особенно снижается качество жизни у пациентов с ночными симптомами. Учитывая медицинскую и социально-экономическую значимость ГЭРБ, гастроэнтерологическое направление традиционно является важным и авторитетным на конгрессе «Человек и лекарство».

Согласно Монреальской классификации, ГЭРБ подразделяют на пищеводные и внепищеводные синдромы. Пищеводные синдромы подразделяют на синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами (классический рефлюксный синдром и синдром боли в грудной клетке), и синдромы с возрождением пищевода (рефлюкс-эзофагит, стриктуры пищевода, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода). Внепищеводные синдромы, в свою очередь, классифицируют на синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена (кашель рефлюксной природы, ларингит рефлюксной природы, бронхиальная астма рефлюксной природы, эрозии зубной эмали рефлюксной природы), и синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается (фарингит, синуситы, идиопатический фиброз легких, рецидивирующий средний отит).

Основными звеньями патогенеза ГЭРБ выступают: гиперчувствительность пищевода, повышение внутрибрюшного давления и градиента давления «желудок – пищевод», замедление опорожнения желудка, снижение продукции и буферных свойств слюны, снижение моторики и клиренс пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), изменение угла Гиса, снижение давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС), переходящие расслабления НПС, наличие кислотного кармана.

Как известно, изжога является одним из основных симптомов ГЭРБ. Однако в последнее время увеличилось количество пациентов с так называемой функциональной изжогой и гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу. Функциональная изжога отмечается у 50% пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ), не отвечающих на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП). Согласно Римским критериям IV пересмотра, функциональная изжога – это ощущение жжения или боли за грудиной, рефрактерных к оптимальной терапии антисекреторными препаратами (удвоенная по сравнению со стандартной дозой, принимаемая ежедневно, до первого приема пищи); при отсутствии у пациента патоморфологических изменений слизистой оболочки пищевода, характерных для ГЭРБ, а также структурных и двигательных нарушений пищевода, способных объяснить эти жалобы. Частота гиперчувствительности пищевода к рефлюксу среди всех больных НЭРБ достигает 36%. Согласно Римским критериям IV пересмотра, гиперчувствительность пищевода к рефлюксу – это комплекс пищеводных симптомов (изжога, боль за грудиной), возникающий в ответ на физиологические гастроэзофагеальные рефлюксы при нормальной эндоскопической картине и при отсутствии патологической экспозиции кислоты в пищеводе при мониторинге рН.

Учитывая разнообразие проявлений заболевания, традиционно считалось, что диагноз «ГЭРБ» может быть выставлен на основании только характерных симптомов, вызывающих беспокойство пациента, или при изменениях со стороны слизистой оболочки пищевода (данные эндоскопического исследования, гистологического или электромикроскопического исследования биоптата слизистой оболочки пищевода), а также на основании инструментальных методов, подтверждающих рефлюкс содержимого желудка (к примеру, рН-метрия или рН-импедансометрия). Однако установление диагноза только на основании жалоб пациента нередко ставится под сомнение, ведь патогномичных симптомов для ГЭРБ не существует.

В 2018 г. был опубликован Лионский консенсус – алгоритм по современной диагностике ГЭРБ для практикующих врачей. Авторы консенсуса говорят о необходимости объективного подтверждения ГЭРБ в том случае, если только история заболевания гастроэнтерологом имеет 70%-ную чувствительность и 67%-ную специфичность.

Клиницисты подчас практикуют эмпирическое назначение ИПП у пациентов с предполагаемой ГЭРБ без проведения эндоскопического или функционального обследования. На самом деле, 69% пациентов с эзофагитом, 49% пациентов с НЭРБ и 35% пациентов с нормальной эндоскопической картиной и рН-метрией отмечают облегчение симптомов после назначения ИПП. Исходя из этого, у пациентов с изжогой тест с назначением ИПП будет иметь 71%-ную чувствительность и только 44%-ную специфичность по сравнению с комбинацией «эндоскопия + рН-метрия». Если же у пациента присутствуют атипичные симптомы (боль в груди, хронический кашель, ларингит и др.), то ответ на терапию ИПП будет намного ниже, чем у пациентов с изжогой, что снижает диагностическую значимость теста. Тем не менее, несмотря на низкую специфичность и выраженность эффекта плацебо, эмпирический подход к терапии ИПП является менее дорогостоящим, чем диагностические тесты, и одобрен многими международными сообществами. Это приводит к гипердиагностике ГЭРБ и чрезмерному использованию ИПП.

В случае отсутствия облегчения симптомов ГЭРБ в ответ на эмпирическую терапию ИПП, целесообразно провести эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Эндоскопическое исследование проводится с целью выявления как осложнений ГЭРБ, так и альтернативного диагноза. Надежным доказательством наличия ГЭРБ является обнаружение при эндоскопии эрозивного эзофагита высокой степени (степень С и D по Лос-Анджелесской классификации), пищевода Баррета или пептической стриктуры. Однако следует заметить, что эрозивный эзофагит находят только у 30% пациентов с изжогой, не получавших ИПП, и у менее 10% пациентов, уже принимавших ИПП. А вот эзофагит степени А и В по Лос-Анджелесской классификации авторы Лионского консенсуса и другие эксперты считают неспецифичным, ведь его можно обнаружить у 5–7,5% асимптомных лиц из контрольной группы.

Согласно Римскому консенсусу IV пересмотра рекомендовано производить забор биопсии во время ЭГДС для исключения эозинофильного эзофагита. Гистологическое исследование биоптатов из пищевода может быть также полезно для проведения дифференциального диагноза между НЭРБ (при наличии положительного результата рН-метрии), функциональной изжоги и гиперчувствительности пищевода. В частности, патологи оценивают наличие гиперплазии базальных клеток, расширенных межклеточных пространств, интраэпителиальных воспалительных клеток, некроза и эрозий.

Амбулаторная рН-метрия или рН-импедансометрия помогут подтвердить ГЭРБ у пациентов с нормальной эндоскопической картиной, атипичными симптомами и/

или при решении вопроса о проведении антирефлюксной хирургии. Самыми главными параметрами, оцениваемыми при рН-метрии, являются время экспозиции кислоты в пищеводе или эпизоды рефлюкса. Обычно мониторирование рН проводится на протяжении 24 часов, однако увеличение времени записи до 48 или даже 96 часов может повысить диагностическую ценность метода. Обращает на себя внимание, что по данным рН-метрии можно судить только о наличии кислых рефлюксов, тогда как у части пациентов рефлюксы могут быть некислыми. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ считают рН-импедансометрию. С помощью данного диагностического метода можно выявить все рефлюксы вне зависимости от кислотности. Несмотря на высокую диагностическую ценность, рН-импедансометрия не доступна повсеместно и интерпретация ее результатов достаточно трудоемка. По данным Лионского консенсуса, надежным доказательством наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса является обнаруженное при суточной рН-метрии или рН-импедансометрии пищевода длительное закисление пищевода (процент времени с рН < 4 в пищеводе на 5 см выше НПС > 6%). Следует отметить, что нормальная эндоскопическая картина, включая степени А и В по Лос-Анджелесской классификации, не исключает ГЭРБ, но в сочетании с отсутствием патологического закисления пищевода (процент времени с рН < 4 в пищеводе на 5 см выше НПС < 4%) и при числе эпизодов рефлюкса менее 40 за сутки при рН-импедансометрии без приема пациентом ИПП, скорее, указывает на отсутствие патологического рефлюкса.

В рамках III Гастросаммита на конгрессе «Человек и лекарство» были организованы практические лекции по рациональной терапии ГЭРБ.

В настоящее время существует несколько доказанных подходов к лечению ГЭРБ. Модификация образа жизни, а именно подъем головного конца кровати, отказ от приема пищи за 3 часа до сна и избегание сна на правом боку, показала свою эффективность только у пациентов с ночными симптомами ГЭРБ.

Учитывая, что при избыточной массе тела и ожирении повышается внутрибрюшное давление, снижается тонус НПС, увеличивается число преходящих расслаблений НПС, лицам, имеющим повышенный индекс массы тела (ИМТ), рекомендовано снизить массу тела. В крупном когортном исследовании, включавшем 10 545 женщин, показано, что снижение ИМТ на 3,5 Ед и более ассоциировано с 40%-ным снижением частоты симптомов ГЭРБ.

Результаты систематического обзора свидетельствуют, что отсутствуют доказательства или они совсем минимальны в отношении улучшения симптомов ГЭРБ после отказа от курения, алкоголя, шоколада, кофе, цитрусовых, мяты, острой пищи.

В настоящее время в арсенале клиницистов есть несколько классов препаратов для лечения ГЭРБ. Антациды нейтрализуют соляную кислоту для повышения рН желудка. Алгинаты формируют гель, который совместно с оксидом кальция образует пену, а также

флотируют на поверхности содержимого желудка, в области кислотного кармана, блокируя рефлюксы. H<sub>2</sub>-блокаторы подавляют базальную и стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты. ИПП необратимо блокируют активные формы H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы, тем самым подавляя продукцию соляной кислоты. Прокинетики уменьшают количество преходящих расстройств НПС за счет снижения внутрижелудочного давления и устраняют дуоденогастроэзофагеальные рефлюксы. Данные доказательной медицины свидетельствуют, что ИПП являются самыми эффективными препаратами в лечении симптомов ГЭРБ. При этом ИПП более эффективны в заживлении слизистой оболочки пищевода и профилактике рецидивов, чем H<sub>2</sub>-блокаторы, в том числе в сочетании с прокинетики.

Несмотря на разнообразие терапевтических методов лечения ГЭРБ, практически у 40–50% пациентов наблюдается рефракторное течение заболевания (отсутствие ответа на терапию ИПП в стандартной дозе на протяжении 8 недель). Причинами рефрактерной ГЭРБ являются отсутствие приверженности терапии, несоблюдение времени и кратности приема терапии, ГПОД, наличие неких рефлюксов, замедление моторно-эвакуаторной функции желудка, метаболизм ИПП, обусловленный наличием полиморфизма изофермента CYP2C19 цитохрома P450, присутствие ночного кислотного прорыва, функциональная изжога, гиперчувствительность пищевода к рефлюксу. Психологические и психиатрические коморбидные состояния, а именно тревога, повышенная бдительность, депрессия, соматизация, также играют важную роль в рефракторном течении заболевания.

В рамках конгресса «Человек и лекарство» прошла практическая школа гастроэнтерологов, в рамках которой обсуждались вопросы ведения пациентов с рефрактерной ГЭРБ. Согласно рекомендациям, первым этапом в ведении пациентов с рефрактерной ГЭРБ является оптимизация терапии ИПП. Она включает в себя изменение образа жизни, улучшение приверженности терапии, прием ИПП за 30 минут до приема пищи (касается большинства ИПП) и – при неэффективности этих мер – смену на другой ИПП.

Любопытно, что разделение полной дозы ИПП на несколько приемов может иметь положительный эффект. Так, M. Sugimoto и соавт. показали, что средний внутрижелудочный pH составляет 4,8, 5,7 и 6,6 на фоне приема 40 мг рабепразола однократно, 20 мг 2 раза в день и 10 мг 4 раза в день соответственно. Однако у такого дробного приема может быть обратная отрицательная сторона – снижение приверженности лечению.

Рекомендация по удвоению дозы ИПП в свете улучшения контроля симптомов при рефракторном течении ГЭРБ имеет ограниченные доказательства. А вот повышение частоты нежелательных явлений можно ожидать.

Побочные эффекты терапии ИПП обсуждаются на протяжении многих лет. В частности, в ряде публикаций продемонстрировано, что длительный прием ИПП потенциально ассоциирован с развитием дефицита магния, кальция, витамина B<sub>12</sub>, повышением риска инфекции

*Clostridium difficile*, остеопороза и переломов, внебольничной пневмонии, инсульта, хронической болезни почек, деменции. Следует отметить, что большинство таких исследований носят ретроспективный характер, что не позволяет судить о причинно-следственной связи. Однако при назначении антисекреторной терапии следует придерживаться нескольких правил: назначать наименьшую эффективную дозу препарата, регулярно оценивать необходимость продолжения терапии при длительном приеме ИПП. Отмену ИПП можно проводить, резко или постепенно снижая дозу. Некоторые клиницисты также практикуют переход на терапию ИПП «по требованию» или смену ИПП на H<sub>2</sub>-блокаторы с последующей отменой антисекреторной терапии.

Учитывая важность проблемы ГЭРБ, продолжается поиск эффективных лекарственных препаратов. Большие надежды возлагают на блокаторы калиевых каналов P-CABs. Отличительными особенностями данного класса препаратов являются их обратимость, связывание с K-участком H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФ, отсутствие необходимости активации в кислой среде, применение вне зависимости от приема пищи и быстрое всасывание.

«Золотым стандартом» хирургического лечения ГЭРБ является фундопликация по Ниссену. Показаниями для хирургического лечения ГЭРБ являются непереносимость медикаментозной терапии, плохая приверженность лекарственной терапии, желание отказаться от постоянной лекарственной терапии, симптомная ГЭРБ при наличии большой ГПОД (>5 см), корреляция симптомов с некими рефлюксами, несмотря на максимальную дозу ИПП. Всем пациентам, которым планируется антирефлюксное хирургическое вмешательство, следует провести pH-метрию или pH-импедансометрию, а также пищеводную манометрию высокого разрешения, чтобы исключить ахалазию кардии или другие двигательные нарушения пищевода (как, например, отсутствие сократимости пищевода). Лучшими кандидатами для антирефлюксной операции являются пациенты с типичными симптомами, которые полностью контролируются приемом ИПП, или те, у кого выявлена положительная корреляция между симптомами и рефлюксами при проведении pH-мониторинга. При этом больные с атипичными или внепищеводными симптомами ГЭРБ хуже отвечают на хирургическое лечение. Не стоит забывать, что частота рецидива заболевания после операции составляет 2–30%. Как правило, рецидив ГЭРБ возникает в первые 2 года после оперативного лечения, средний срок между операциями составляет 16 месяцев.

Помимо хирургического вмешательства, на протяжении последних лет начали внедрять в клиническую практику эндолуминальные методы лечения. Их можно в целом классифицировать на 4 типа: 1-й – фиксация; 2-й – абляция; 3-й – инъекции; 4-й – иссечение слизистой оболочки и наложение швов. Сегодня для лечения больных ГЭРБ доступны только две эндолуминальные методики – процедура Stretta и EsoPhyx<sup>®</sup>. Устройство EsoPhyx<sup>®</sup>, или трансоральная безразрезная фундопликация, используется для восстановления угла Гиса посред-

ством создания клапана на уровне гастроэзофагеального перехода. Эффективность такой процедуры подтверждена рядом клинических исследований. Второй эндолумиальной процедурой является Stretta. Устройство Stretta представляет собой четырехигольный катетер с баллонами на концах, который обеспечивает доставку радиочастотной энергии в гладкие мышцы гастроэзофагеального перехода. Результаты клинических исследований носят противоречивый характер, но большая часть из них свидетельствует об эффективности, в том числе долгосрочной, данного типа вмешательства.

Учитывая большой интерес клиницистов к проблеме ГЭРБ и появление новых технологий, помогающих

эффективно справляться с симптомами заболевания, на следующем конгрессе «Человек и лекарство» в апреле 2020 г. будет организован целый ряд мероприятий, в том числе школ и разборов сложных клинических случаев.

ГЭРБ представляет собой распространенное хроническое заболевание, лечение которого основано на комбинации изменения образа жизни, лекарственной терапии и подчас хирургического вмешательства. У пациентов с рефрактерным течением ГЭРБ требуется проведение дополнительных исследований, позволяющих исключить альтернативный диагноз.

#### Новости

### ЙОГУРТ УЛУЧШАЕТ ПОКАЗАТЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ, НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

100 женщин в возрасте 36–66 лет, страдающих ожирением с неалкогольным стеатозом печени и метаболическим синдромом, были рандомизированы на две группы. Участники первой группы потребляли 220 г йогурта в день, участники второй – 220 г молока в день в течение 24 недель. Ученые измерили антропометрические индексы, уровень глюкозы в сыворотке, инсулин, липиды и цитокины у всех участников в начале исследования и через 24 недели, а также оценили ожирение печени

и микробиоту кишечника у 20 рандомно выбранных участников в каждой группе. 48 участников, употреблявших йогурт, и 44 участника, употреблявших молоко, полностью прошли исследование. Йогурт значительно снижал индекс инсулинорезистентности, показатели инсулина натощак, инсулина через 2 часа после нагрузки глюкозой, аланинаминотрансферазы, внутрипеченочных липидов. Йогурт также снижал показатели ЛПС в сыворотке, фактор роста фибробластов 21, липиды и биомаркеры воспаления и окислительный стресс, а также менял состав микробиоты кишечника. Таким образом, по сравнению с молоком, потребление йогурта улучшает показатели инсулинорезистентности, снижая воспаление, окислительный стресс, ЛПС и концентрацию липидов в крови.