

Принципы диагностики и лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Лапина Т.Л.

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, омепразол, омез

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) - заболевание с развитием характерных симптомов и/или воспалительного поражения дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого.

Типичные симптомы ГЭРБ - изжога и кислая отрыжка, хотя встречаются большие с болями в эпигастральной области и симптомами поражения органов дыхания и носоглотки, болями в грудной клетке.

Диагноз ГЭРБ - это диагноз, который можно установить с высокой вероятностью и достоверностью уже по данным расспроса больного: на основании наличия характерного симптома - изжоги.

Из инструментальных методов исследования эндоскопия имеет относительно низкую чувствительность для диагностики ГЭРБ: около 50-60% больных, страдающих от симптомов рефлюкса, не имеют эрозивного эзофагита. Наличие признаков так называемого "катарального эзофагита" (например, отечность или гиперемия слизистой оболочки пищевода) по современным представлениям не должно быть отражено в протоколе эндоскопического исследования в силу крайне субъективного характера таких признаков. Два основных типа ГЭРБ, таким образом, могут быть определены, как:

- Рефлюкс-эзофагит, который характеризуется наличием эрозий слизистой оболочки пищевода, обнаруживаемых при эндоскопии.
- Эндоскопически негативная рефлюксная болезнь, при которой повреждения слизистой оболочки не могут быть видны при рутинной

эндоскопии. Морфологические основы эндоскопически негативной рефлюксной болезни могут быть определены при электронной или световой микроскопии, а также при специальных новейших методах эзофагоскопии.

Рефлюкс-эзофагит может быть подразделен на степени в соответствии с целым рядом классификационных систем. Наиболее предпочтительной следует назвать Лос-Анджелесскую классификацию, преимущество которой заключается в меньшей субъективности (различия в оценке разными наблюдателями менее выражены); она описывает протяженность эзофагита не зависимо от других признаков тяжести поражения, ясно, просто и воспроизводимо.

24-часовое мониторирование интрагастрального pH некоторые авторы рассматривают как "золотой стандарт" диагностики ГЭРБ. Тем не менее, этот метод имеет ряд практических недостатков:

- его доступность ограничена, особенно в учреждениях первичной медицинской помощи;
- он некомфортен для больного и требует времени (больные часто вынуждены брать выходной день для выполнения процедуры);
- он не позволяет врачу дифференцировать рефлюкс-эзофагит или ГЭРБ без эзофагита.

Назначение ингибитора протонной помпы у больных с подозрением на ГЭРБ эмпирически, чтобы определить, действительно ли симптомы являются кислотозависимыми, служит вполне оправданным методом для установления диагноза. В случае положительного ответа (ликвидации симптоматики) при применении короткого курса пробной терапии ингибитором протонной помпы диагноз ГЭРБ считают подтвержденным.

Ингибиторы протонной помпы признаны самым успешным классом для заживления эрозий пищевода, так как являются наиболее

Лапина Т.Л. - канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова

Таблица 1. Эффективность Омеза® при эрозивном эзофагите (результаты лечения 40 мг/сут в течение 4 недель)

Степени эзофагита (по Савари-Миллеру)	1	2	3	4	Всего
	степень	степень	степень	степень	
% больных с успешным результатом лечения (заживление эрозий)	91,7 %	81,8%	90,9%	100%	88,6 %

активными антисекреторными агентами. Стандартный курс лечения составляет 8-12 недель, хотя при использовании ингибиторов протонной помпы у большого числа больных можно добиться заживления эрозий пищевода и за 4 недели лечения.

Действительно, успехи инициальной терапии ГЭРБ впечатляют. Так при использовании наиболее широко известного в нашей стране ингибитора протонной помпы омепразола - Омеза® (Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.) в дозе 40 мг/сут у больных ГЭРБ с 0-4 степенями эзофагита (по классификации Савари-Миллера) в течение 4 недель заживление эрозий достигнуто в 88,6% случаев (Табл. 1) [1].

В этой же группе больных через 4 недели лечения Омезом® основной симптом ГЭРБ - изжога - была полностью купирована у 97,1% больных, из них у 77,1 % пациентов в течение 48 часов от начала лечения.

В observationalном одновременном исследовании опрошено 117 больных, с диагнозом ГЭРБ, подтвержденным, в том числе, с помощью рН-метрии, через 41 месяц после установления диагноза. 10% опрошенных провели операцию фундопликации, 21% больных продолжали регулярно принимать лекарственные средства по поводу ГЭРБ, 34% больных использовали лекарственные средства при необходимости, 39% не принимали лекарства [8]. На основании опроса проведенного спустя 10 лет после установления диагноза 152 больных ГЭРБ (диагноз установлен на основании характерных жалоб и подтвержден при эндоскопии и морфологическом исследовании биоптатов пищевода) удалось установить следующее: 47% ежедневно принимали антисекреторные препараты, 31% принимали лекарственные средства по необходимости, и только 22% не принимали медикаменты или ограничивались минимальным их количеством [6]. Следовательно, на основании длительного наблюдения за больными ГЭРБ очевидно, что большинство из них нуждаются в поддерживающем лечении.

Рассмотрим частоту рецидива эрозий в пищеводе без поддерживающего лечения. Можно составить достаточно точное представление исходя из данных мета-анализа N.Chiba, R.H.Hunt (1999) [3] по группе больных, получавших плацебо: процент рецидивов

составил 82% в течение года наблюдения (Табл. 2). И так, в течение 12 месяцев после прекращения инициального лечения у большинства больных ГЭРБ без лечения вновь возникнут эрозии пищевода. При неэрозивной форме рефлюксной болезни велик риск возобновления симптомов, что сопровождается ухудшением качества жизни.

Надо учитывать, чем опасны рецидивы эрозивного эзофагита. Именно повторные эпизоды эрозий в слизистой оболочке пищевода приводят к развитию осложнений ГЭРБ. К ним относят: стриктуру пищевода (сужение пищевода из-за воспаления и/или формирования рубцовой ткани, встречается у 1% больных ГЭРБ); язва пищевода (постоянный дефект слизистой оболочки пищевода, при котором воздействию рефлюкса подвержен подслизистый слой; язвы могут стать причиной кровотечения). Наибольшее значение в последние годы придано пищеводу Баррета - это состояние, при котором эпителий пищевода меняет свою структуру. В норме поверхностный слой состоит из многослойного плоского эпителия. Для пищевода Баррета характерно замещение многослойного плоского эпителия другим типом клеток, цилиндрическим эпителием (кишечная метаплазия). Пищевод Баррета возникает у 10-15% больных ГЭРБ и увеличивает риск аденокарциномы пищевода.

Следует сделать однозначный вывод о необходимости поддерживающей терапии ГЭРБ. Она необходима, так как ГЭРБ - хроническое заболевание с частыми рецидивами симптоматики или эрозий слизистой оболочки пищевода. Она необходима для предотвращения рецидивов, а значит осложнений ГЭРБ.

Исходя из уже приведенных выше данных 2-летнего и 10-летнего анамнеза ГЭРБ, ясно, что целому ряду больных будет необходима пожизненная поддерживающая терапия. Таким образом, речь идет о долгосрочном лечении. Как правило, после окончания курса инициальной терапии эрозивного эзофагита дальнейший курс назначают на 26-52 недели.

Наиболее успешными препаратами для инициальной терапии любой формы ГЭРБ стали ингибиторы протонной помпы, этот класс лекарственных средств продемонстрировал лучшие результаты и для поддерживающей терапии (Табл. 2).

Таблица 2. Поддерживающая терапия ГЭРБ (по N.Chiba, R.H.Hunt, 1999)

Лекарственный препарат	Число клинических исследований	Число больных	% больных с рецидивом в течение 1 года	Доверительный интервал для вероятности 95%
Омепразол 20 мг 1 раз в день	6	433	21	18-26
Омепразол 10 мг в день	3	323	40	35-46
Блокаторы H ₂ -рецепторов гистамина (все дозы)	5	301	63	58-69
Плацебо	3	295	72 (6 мес)	66-77
Плацебо	4	297	82	77-86

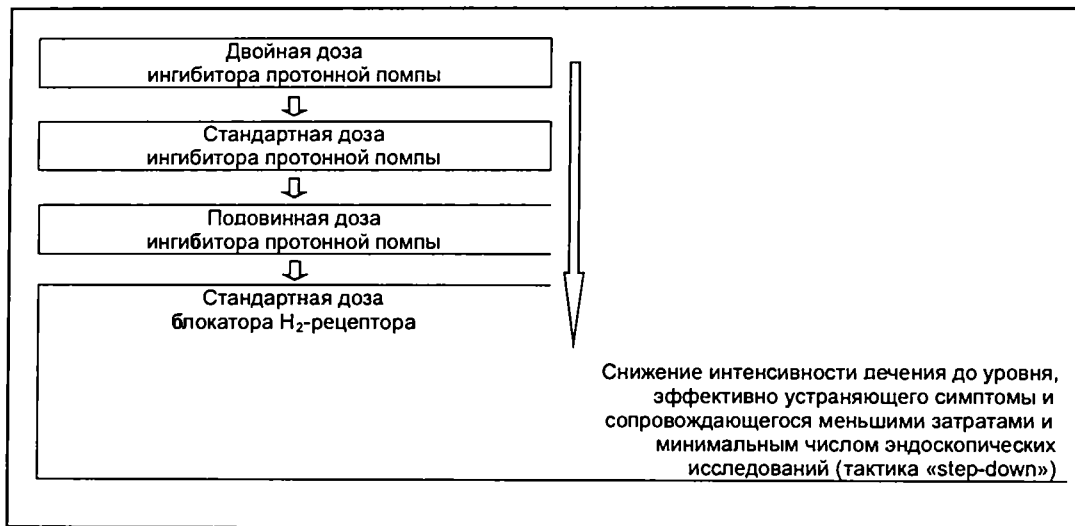


Рисунок 1. Иерархия антисекреторной терапии ГЭРБ по ее доказанной эффективности (по Dent J., et al, 1999)

Приведенные выше исследования показали, что характер поддерживающей терапии может быть разным. Он диктуется формой и тяжестью заболевания. Понятно, что подход к поддерживающей терапии эндоскопически негативной рефлюксной болезни и эрозивного эзофагита должен быть дифференцированным. Исходная степень тяжести эрозивного эзофагита, которую международные эксперты рекомендуют оценивать по Лос-Анджелесской классификации, определяет тактику поддерживающего лечения.

Лечение при ГЭРБ может быть начато с применения наиболее эффективной терапии с последующим уменьшением интенсивности лечебного воздействия (step-down - шаг вниз), либо с минимальной по эффективности терапии с последующим наращиванием воздействия (step-up - шаг вверх). Разработана иерархия антисекреторной терапии ГЭРБ по ее доказанной эффективности (Рис. 1) [4]. Преимущества и недостатки есть у обоих подходов (Табл. 3) [5]. Тем не менее, согласно решениям

авторитетной международной конференции, состоявшейся в г. Генваль (Бельгия) и определившей современные взгляды на ГЭРБ с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, рекомендуется начинать лечение с наиболее эффективных средств, а это ингибиторы протонной помпы [5]. Выбор тактики "step-down" определяет и дальнейшую поддерживающую терапию.

Основным принципом поддерживающей терапии служит снижение интенсивности лечения до уровня, эффективно устраняющего симптомы и сопровождающегося меньшими затратами и минимальным числом эндоскопических исследований (тактика "step-down"). При эрозивном эзофагите степеней А и В по Лос-Анджелесской классификации (единичные эрозии) это доказано оправданная тактика лечения. Так, после инициальной терапии стандартной дозой ингибитора протонной помпы, поддерживающее лечение половиной стандартной дозы, скорее всего, окажется эффективным.

К сожалению, больных эрозивным эзо-

Таблица 3. Достоинства и недостатки различных подходов к лечению ГЭРБ (по Dent J., Jones R., Kahrilas P., Talley N.J., 2001)

	Достоинства	Недостатки
тактика «step-down»	Быстрое устранение симптомов Высокая эффективность по оценке врача Возможность избежать чрезмерного числа инструментальных исследований и связанных с этим затрат	Вероятность избыточного лечебного воздействия Более высокие затраты на этапе инициальной терапии
тактика «step-up»	Возможность избежать избыточного лечебного воздействия Более низкие затраты на этапе инициальной терапии	Более позднее устранение симптомов Большая продолжительность лечения Низкая эффективность по оценке врача Возможность проведения ненужных инструментальных исследований Неопределенность конечного результата (неполное облегчение симптомов)

Таблица 4. Предотвращение возникновения эрозий пищевода у больных с I степенью эзофагита по Савари-Миллеру в течение 12 месяцев наблюдения

Результат поддерживающей терапии	Режим поддерживающей терапии			
	Омез® 20 мг/сут ежедневно	Омез® 20 мг/сут через день	Омез® 20 мг «по требованию»	Без поддерживающей терапии
% больных в состоянии ремиссии	100%	100%	66,6%*	0

Примечание: * Этот режим поддерживающей терапии не рекомендуется при эрозивном эзофагите даже минимальной степени выраженности

Таблица 5. Предотвращение возникновения изжоги у больных с 0-I степенью эзофагита по Савари-Миллеру через 12 месяцев наблюдения

Результат поддерживающей терапии	До начала терапии обострения ГЭРБ	Режим поддерживающей терапии			
		Омез® 20 мг/сут ежедневно	Омез® 20 мг/сут через день	Омез® 20 мг «по требованию»	Без поддерживающей терапии
% больных с изжогой	100%	20%	30%	100%*	100%
Количество дней в неделю с изжогой	4,7	0,35	1,4	2,4	2,8

Примечание: *Омез® в дозе 20 мг/сут "по требованию" оказался эффективным для поддержания симптоматической ремиссии только у больных эндоскопически негативной рефлюксной болезнью, но не при эрозивном эзофагите (I степень эзофагита по Савари-Миллеру)

фагитом степеней С и D по Лос-Анджелесской классификации (степень D - эрозии, которые занимают как минимум 75% окружности пищевода и более) следует сразу же исключить, как кандидатов на тактику "step-down". Вероятность того, что на фоне снижения дозы ингибитора протонной помпы можно будет поддержать клинко-эндоскопическую ремиссию, невелика. Скорее всего, потребуются продолжать лечение той дозой ингибитора протонной помпы, на которой был достигнут

успех инициальной терапии. Для больных со степенью эрозивного эзофагита С и D может потребоваться более частое проведение эндоскопических исследований для контроля состояния слизистой оболочки пищевода [5].

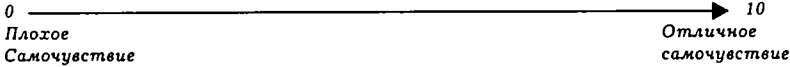
Критериями эффективности терапии при эндоскопически негативной ГЭРБ является исчезновение симптоматики. Оптимальный результат можно получить при назначении ингибиторов протонной помпы, которые, как правило, принимают ежедневно в первые 4

Таблица 6. Качество жизни (по визуально-аналоговой шкале) у больных с 0-I степенью эзофагита по Савари-Миллеру в течение 12 месяцев наблюдения

Результат поддерживающей терапии	До начала терапии обострения ГЭРБ	Режим поддерживающей терапии			
		Омез® 20 мг/сут ежедневно	Омез® 20 мг/сут через день	Омез® 20 мг «по требованию»	Без поддерживающей терапии
Баллы по визуально-аналоговой шкале*	5,7	9,7	9,3	9,0	7,1

Примечание:

* Визуально-аналоговая шкала



недели лечения, а затем переводят пациента на режим приема "по требованию", то есть при возникновении симптомов.

Так 424 больных с неэрозивной рефлюксной болезнью были рандомизированы на 3 группы с разным режимом поддерживающей терапии: омепразол 20 мг "по требованию", омепразол 10 мг "по требованию", плацебо. Через 6 месяцев ремиссия была у 83%, принимавших 20 мг омепразола; у 69%, принимавших 10 мг; у 56% на фоне плацебо [7].

Рассмотрим их на примере наиболее широко используемого в России препарата омепразола. Для оптимизации поддерживающей терапии было предпринято исследование Омеза®, который назначали пациентам с ранее установленными 0-I степенями эзофагита (по Савари-Миллеру) на 12 месяцев после достижения клинико-эндоскопической ремиссии в результате инициального курса терапии тем же препаратом в дозе 40 мг [2]. Отсутствие

признаков рефлюкс-эзофагита (то есть эндоскопически негативная рефлюксная болезнь) соответствует 0 степени в классификации Савари-Миллера, а наличие нессливающихся эрозий, занимающих менее 10% окружности дистального отдела пищевода, соответствует I степени эзофагита по Савари-Миллеру. Для поддерживающей терапии были избраны следующие режимы дозирования: Омез® 20 мг/сут ежедневно, 20 мг/сут через день и 20 мг "по требованию". Группа сравнения не получала поддерживающей терапии.

Результаты представлены в таблицах 4, 5, 6.

Таким образом, наиболее значимой группой лекарственных средств при ГЭРБ следует считать ингибиторы протонной помпы, которые успешно применяются в диагностике заболелания, для лечения при обращении к врачу с симптомами рефлюкса и для поддерживающей терапии.

Литература

1. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулепова А.Г., Сорокина Л.И. Оценка эффективности и безопасности монотерапии омезом в дозе 20 мг два раза в сутки при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003; 2: 11-4.
2. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Аникина Н.Ю., Сафронов А.М. Поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 0-I степени после достижения клинико-эндоскопической ремиссии. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2006; 1: 15-22.
3. Chiba N., Hunt R.H. Gastroesophageal reflux disease. In: Evidence based gastroenterology and hepatology. (Ed. By J.McDonald, A.Borroughs, B.Feagan). London, BMJ Books. 1999.
4. Dent J., Brun J., Fendric A.M. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. Gut. 1999; 44 (suppl. 2): 1-16.
5. Dent J., Jones R., Kahrilas P., Talley N.J. Management of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. BMJ. 2001; 322: 344-7.
6. McDougall N.I., Johnston B.T., Kee F. et al. Natural history of reflux oesophagitis: a ten year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life. Gut. 1996; 38: 481-6.
7. Lind T., Havelund T., Lundell L., et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis - a placebo-controlled randomized trial. Aliment. Pharmacol. Ther. 1999; 13: 907-14.
8. Schindlbeck N.E., Klauser A.G., Berghammer G. et al. Three year follow up of patient with gastro-oesophageal reflux disease. Gut. 1992; 33: 1016-9.