

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современное состояние проблемы и перспективы

Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дефиниция, эпидемиология, этиология и патогенез, клиника, диагностика, классификация, лечение

*Давайте посмотрим, что нам известно,
и постараемся как можно лучше
это сформулировать.
Нильс Бор (1885–1962)*

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — одна из нерешенных проблем современной гастроэнтерологии.

Термин «ГЭРБ», или рефлюксная болезнь пищевода, был впервые предложен в 1999 году на Генвальском симпозиуме [52].

Дефиниция

Мы рассматриваем ГЭРБ как хроническое, рецидивирующее заболевание, проявляющееся характерными клиническими признаками (изжога, кислотная регургитация, дисфагия), обусловленными спонтанным, регулярно повторяющимся ретроградным забросом (рефлюксом) кислого желудочного и/или щелочного дуоденального содержимого в пищевод с повреждением его дистальных отделов (воспаление, эрозии, пептическая язва), а в части случаев и внепищеводными проявлениями («масками») [12, 14, 30, 32].

Распространенность

ГЭРБ является одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. В странах Западной Европы, Северной и Южной Америки ее распространенность в популяции составляет 10–20%. В странах Азии ГЭРБ встречается значительно реже: в Китае — в 2,5%, в Южной Корее — в 3,5%, что может свидетельствовать о значении этнических различий, а также о роли образа жизни и питания [50].

По данным популяционного исследования (в рамках программы) в 12 крупнейших городах России изжогу периодически испытывают 61,7% мужчин и 63,6% женщин [6, 18], а ГЭРБ диагностируют у 13,3% населения России с определенной тенденцией к ежегодному росту. В последнее время наблюдается учащение ГЭРБ у молодых лиц и рост эрозивно-язвенных форм рефлюкс-эзофагита (РЭ).

У 8–20% больных ГЭРБ регистрируют развитие пищевода Барретта (ПБ), при котором происходит замещение многослойного плоскоклеточного

неороговевающего эпителия пищевода цилиндрическим тонкокишечным эпителием с развитием кишечной метаплазии и эпителиальной дисплазии (предрак) и повышенным риском аденокарциномы пищевода (в 20–30 раз). По данным японских авторов, частота ПБ при ГЭРБ (эндоскопическое исследование) составляет 0,1–0,3%, а частота аденокарциномы — 0,08 на 100 тыс. населения [54]. Чем выше степень дисплазии при ПБ, тем выше риск развития аденокарциномы пищевода: при низкой степени дисплазии — 0,5%, при высокой — 6% [27, 29]. Следует также отметить, что при ГЭРБ значительно чаще развивается именно аденокарцинома, чем плоскоклеточный рак пищевода: в соотношении 9:1 [27].

ГЭРБ резко снижает качество жизни больных, превосходя в этом отношении такие заболевания, как нелеченная язвенная болезнь, стенокардия и хроническая сердечная недостаточность [53]. При этом продуктивность и качество выполняемой работы снижаются на 20–30%. У 64% больных ГЭРБ развивается бессонница [17, 22, 48].

Этиология и патогенез

Этиология ГЭРБ не установлена. Из предрасполагающих факторов чаще всего называют психоэмоциональную дезадаптацию; избыточную массу тела (ожирение); злостное курение и хронический алкоголизм; повторные беременности; грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (хиатальную грыжу) и поражение пищевода при системной склеродермии [1, 22, 31].

Так, у больных ГЭРБ установлено наличие психоэмоциональной лабильности, повышенный уровень реактивной тревожности, депрессия, а также подавленное настроение и плохое самочувствие (тест «САН»). Кроме того, отмечено изменение личностной характеристики больных ГЭРБ с преобладанием ипохондрических черт и астенизации, панические атаки, а также признаки вегетативной дистонии,

проявляющейся дисбалансом ее парасимпатического и симпатического отделов [3, 24, 26, 31, 73, 77].

Избыточную массу тела (ожирение) диагностируют в тех случаях, когда индекс массы тела >30 . При ожирении наблюдается высокий уровень *лептина* в крови: он стимулирует выработку гастроинтестинальных пептидов (*грелин*) и нейропептидов (вазоактивный интестинальный пептид), что, в свою очередь, вызывает высвобождение оксида азота (NO), который тормозит перистальтическую активность пищевода и снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС). Если у здоровых людей давление в НПС составляет в среднем $(19,7 \pm 7)$ мм рт. ст., то у больных ГЭРБ оно снижается до (11 ± 3) мм рт. ст. и даже до (3 ± 1) мм рт. ст. (в 2–6 раз). При этом содержание оксида азота возрастает в 5–8 раз — до $(130,7 \pm 10,8)$ мкмоль/л (при норме $(32,15 \pm 0,51)$ мкмоль/л), а при развитии РЭ достигает величины $(215,52 \pm 12,02)$ мкмоль/л [8, 19, 70]. Еще в 1998 г. D. P. Hirsch установил, что именно NO является нейротрансмиттером, осуществляющим расслабление НПС, — это главный ингибиторный медиатор, определяющий степень расслабления НПС при ГЭРБ. Он синтезируется в цитоплазме миоцитов пищевода и желудка, активируя гуанилатциклазу с образованием цГМФ, а рецептором служит атом железа в активном центре этого фермента, вызывая релаксацию НПС и тем самым снижая антирефлюксный барьер пищевода [63].

Кроме того, жировая ткань продуцирует провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α), способствуя развитию РЭ [21].

Многолетнее систематическое курение (показатель «пачко-лет») снижает тонус НПС и повышает риск развития аденокарциномы при ГЭРБ (до 40%) [56].

Расслабление НПС вызывают также регулярное употребление крепкого кофе и чая, шоколада, кокаколы, концентрированных алкогольных напитков, кислых фруктовых соков, жирной и жареной пищи.

Важное значение в развитии ГЭРБ имеет *длительное применение лекарственных средств*, расслабляющих НПС: холинолитиков, антагонистов кальция, антидепрессантов, блокаторов β -адренорецепторов, миотропных спазмолитиков, нитратов, глюкокортикоидов, теofilлина [56].

Повторные беременности сопровождаются значительным повышением внутрибрюшного давления, особенно во 2-ю половину беременности, что способствует понижению тонуса НПС и гастроэзофагеальному рефлюксу (ГЭР). Отмечено, что при наличии в анамнезе 4 родов частота ГЭРБ достигает 22% [35]. Внутрибрюшное давление повышается также при асците и выраженном метеоризме.

При хиатальной грыже и поражении пищевода при системной склеродермии недостаточность НПС развивается вследствие частичного или полного нарушения его анатомической структуры и первичного мышечного поражения — дисплазии соединительной ткани соответственно [60].

Патогенез. Важнейшим фактором патогенеза ГЭРБ является несостоятельность антирефлюксного

барьера, представленного НПС и ножками диафрагмы. В его основе лежит дефект нейромышечного контроля функции НПС или его первично-мышечное поражение (хиатальная грыжа, системная склеродермия с поражением пищевода) [13, 30, 32, 36, 47].

В патогенезе ГЭРБ имеют значение:

1. Частота релаксации (эпизодов расслабления) НПС. Несостоятельность антирефлюксного барьера может быть обусловлена нарушением интрамуральной иннервации НПС; спонтанной функциональной релаксацией НПС; нарушением анатомической целостности НПС (хиатальная грыжа) или первичным поражением НПС (поражение пищевода при системной склеродермии) [17, 47, 61].
2. Проникновение в нижнюю треть пищевода рефлюксата, содержащего соляную кислоту и пепсин желудочного сока, а также (при дуоденогастральном рефлюксе — ДГР) токсичных желчных кислот и лизолецитина (детергенты), обладающих высоким повреждающим потенциалом.
3. Замедление (снижение) клиренса пищевода, проявляющееся нарушением вторичной перистальтики пищевода, изгоняющей рефлюксат, проникший в пищевод, обратно в желудок.
4. Снижение выработки бикарбонатов в пищеводе и слюны, заглатываемой из ротовой полости, частично нейтрализующих кислый рефлюксат, проникший в пищевод из желудка при ГЭР.
5. Снижение резистентности слизистой оболочки пищевода, развивающейся по разным причинам, — его способности противостоять повреждающим воздействиям (рефлюксат).
6. Нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка, сопровождающееся застоем его содержимого и повышением внутрижелудочного давления.
7. Дуоденальный стаз (хроническая дуоденальная непроходимость), протекающий с гипертензией в двенадцатиперстной кишке (ДПК) и создающий условия для ДГР с поступлением в желудок дуоденального содержимого, в состав которого входят детергенты (токсичные желчные кислоты и лизолецитин).
8. Развитие вегетативной дистонии, вызывающей гипотонию (слабость) НПС, способствующую ГЭР.
9. При наличии остеохондроза грудного отдела позвоночника с вовлечением в патологический процесс передних корешков спинного мозга (сегменты Th6 и Th7), регулирующих двигательную функцию пищеварительного тракта, возникает симпатикотония, снижающая тонус и перистальтическую активность пищевода и желудка и вызывающая ухудшение кровоснабжения в бассейне чревной артерии. Это влечет за собой снижение тонуса НПС, укорочение кардии и уменьшение градиента давления в зоне кардиоэзофагеального перехода (КЭП), способствуя ГЭР и проникновению рефлюксата в более высокие участки пищевода. Снижение перистальтической активности пищевода и эпизодическая антиперистальтика

являются причиной высоких (проксимальных) ГЭР, достигающих ротовой полости, гортани и бронхов [6, 5, 13, 30, 47, 61, 63].

Источником кислых ГЭР является постпрандиальный «кислотный карман» («кислотное озерцо»), представляющий собой слой незабуференной (не смешанной с пищей) соляной кислоты, расположенный в кардиальном отделе желудка, ниже КЭП и НПС. Он образуется после приема пищи на поверхности содержимого желудка из-за плохого смешивания соляной кислоты желудочного сока и пищевых веществ в проксимальной части желудка (кардия) вследствие его расширения (с 2 до 4–6 см) на срок до 2 ч и за счет слабой перистальтики в этом отделе желудка. Здесь скапливается слой рефлюксата с высокой кислотностью, который при каждом ГЭР забрасывается в пищевод, вызывая мучительную изжогу и повреждение его слизистой оболочки [3, 13, 17, 68].

Помимо кислого ГЭР, возможны смешанный (кисло-щелочной) и щелочной ГЭР, развивающиеся в результате повышения давления в ДПК (при хронической дуоденальной непроходимости) и ДГР с поступлением в желудок содержимого ДПК (желчь, панкреатический сок) [33]. Щелочной ГЭР повышает риск развития эрозивно-язвенного РЭ и ПБ [5, 27, 29, 30, 41, 53, 54]. Повреждающее действие щелочного рефлюксата на слизистую оболочку пищевода в значительной степени обусловлено его воздействием на клеточный геном, в котором возникают хромосомные aberrации [29].

В патогенезе ГЭРБ определенное значение придается дисбалансу в системе пептидов. Так, указывают на патогенетическую роль эндотелин-, кальретинин-, мелатонин-, серотонин- и нейротензинпродуцирующих клеток, а также нарушений процессов клеточного обновления (регенерации) с повышением пролиферативной активности эпителиоцитов пищевода, которые контролируются такими регуляторными молекулами, как *Ki-67*, *Vcl-2* и *p53*, а также оксидом азота. У большинства больных ГЭРБ отмечается повышенная пролиферативная активность эпителиоцитов слизистой оболочки пищевода и избыточная экспрессия *Vcl-2* и *p53* [62].

Одним из важных патогенетических факторов ГЭРБ является снижение тканевой резистентности слизистой оболочки пищевода, обусловленное дисфункцией предэпителиальных, эпителиальных и постэпителиальных механизмов ее защиты. Прежде всего, нарушается механизм предэпителиальной защиты, состоящий из водного слоя, слизистого покрытия и слоя бикарбонатных ионов, нейтрализующих кислый рефлюксат, забрасываемый в пищевод из желудка. Он обеспечивает поддержание в пищеводе уровня pH в пределах 7,3–7,4.

Определенное значение имеет и слюна, поступающая в пищевод из ротовой полости, которая имеет слабощелочную реакцию, содержит муцин, безмуциновые протеины, эпидермальный фактор роста и простагландины E_2 . Они стимулируют слизеобразование, секрецию бикарбонатов, обеспечивают адекватное кровоснабжение и физиологическую регенерацию многослойного плоского эпителия пищевода.

При ГЭРБ образование предэпителиальных протекторных факторов существенно понижено. Эпителиальный уровень защиты представлен структурными и функциональными особенностями самих эпителиоцитов пищевода и осуществляется путем непрерывной физиологической регенерации базальных клеток эпителиального покрова пищевода, препятствующей образованию эрозий и язв. Постэпителиальный уровень защиты обеспечивается адекватным кровоснабжением слизистой оболочки пищевода и поддержанием тканевого pH в пределах 7,3–7,4, что служит основой ее клеточной резистентности, противостоящей агрессии H^+ -ионов желудочного сока при РЭ. Как показали исследования, именно нарушения в микроциркуляторном русле слизистой оболочки пищевода выявляются уже в начальной стадии ГЭРБ в 84,5% случаев, предшествуя развитию РЭ и эрозивно-язвенных поражений в дистальной части пищевода [7, 15].

В течение последних 20–25 лет сторонники концепции о ведущей роли *Helicobacter pylori* (Hр)-инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний пытались доказать участие Hр в развитии ГЭРБ, однако эти попытки не увенчались успехом. Более того, доказательными исследованиями было установлено: 1) при ГЭРБ частота обнаружения Hр в желудке ниже, чем в общей популяции: 52,4% против 76–91% [76]; 2) после эрадикации (уничтожения) Hр число больных ГЭРБ не уменьшается, а напротив, возрастает в 1,5–2 раза и увеличивается число ее грозных осложнений — ПБ (предрак) и аденокарциномы пищевода [42, 58, 59]; 3) присутствие в желудке Hр, особенно ее CagA-положительных штаммов, выполняет протекторную роль, препятствуя каким-то образом развитию ГЭРБ и ее грозных осложнений [71]. В четвертом пересмотре «Маастрихтского консенсуса» (2010 год, г. Флоренция), регламентирующего показания к эрадикации Hр, методы ее диагностики и лечение заболеваний, ассоциированных с Hр-инфекцией, его авторы-составители были вынуждены сделать важное признание: «Hр не влияет на тяжесть, частоту симптомов и эффективность лечения при ГЭРБ, а эпидемиологические исследования демонстрируют отрицательную корреляцию между распространенностью Hр и развитием ГЭРБ и аденокарциномы пищевода» [51], т. е. указывают на учащение ГЭРБ и ее грозных осложнений.

С помощью мультивариантного анализа было установлено, что после успешной эрадикации Hр симптоматика ГЭРБ развивается у 37% больных, а при безуспешной — только у 13%, а эндоскопические признаки РЭ определяются у 21 и у 4% соответственно [64]. Эти факты приобретают особое значение в связи с провозглашенной адептами концепции о ведущей роли Hр-инфекции при гастродуоденальных и других заболеваниях стратегии на тотальное уничтожение Hр (test and treat strategy).

Нами было установлено, что присутствие Hр в нижней трети пищевода не превышает 14,2%, причем они колонизируют только очаги желудочной метаплазии [30, 32].

Клиническая картина

Клиника ГЭРБ многообразна и вариабельна. Наряду с типичной клинической картиной, проявляющейся характерными для ГЭРБ симптомами, такими как изжога (85%), кислая регургитация (52%) и дисфагия (20%), нередко наблюдаются атипичные проявления болезни, ее *клинические «маски»*: псевдокоронарный синдром, бронхолегочный и ларингофарингеальный синдромы.

Изжога воспринимается больными, как ощущение жжения, распространяющееся вверх по пищеводу, вплоть до шеи, и является следствием проникновения в пищевод кислого рефлюксата ($\text{pH} < 4,0$), раздражающего его слизистую оболочку. Интенсивность изжоги определяется концентрацией H^+ -ионов в рефлюксате, частотой ГЭР и длительностью его контакта со слизистой оболочкой пищевода. Частая и продолжительная изжога существенно снижает качество жизни больных ГЭРБ.

Кислая регургитация является вторым по значимости клиническим симптомом ГЭРБ. В его основе лежит кислый ГЭР, распространяющийся высоко в проксимальном направлении (вверх по пищеводу) и достигающий ротовой полости. Именно при высоком ГЭР с кислой регургитацией развиваются ларингофарингеальная и бронхолегочная «маски» ГЭРБ.

Дисфагия при неосложненной ГЭРБ встречается редко, появляясь эпизодически, и обуславливается моторной дискинезией пищевода и его спастическим сокращением. Синдром дисфагии учащается и приобретает упорный, прогрессирующий характер при осложнении ГЭРБ рубцовой стриктурой пищевода и, особенно, при его поражении аденокарциномой.

При ГЭРБ описаны эпизоды *ночного «кислотного прорыва»* продолжительностью 60 мин и более, усугубляющего течение основного заболевания [6, 13].

Выраженность клинических симптомов ГЭРБ оценивают по *Шкале тяжести клинических симптомов (symptom burden)*: 0 баллов — клинические симптомы отсутствуют; 1 балл — слабо выраженные симптомы (tolerable); 2 балла — выраженные, но терпимые симптомы (troublesome); 3 балла — выраженные симптомы, причиняющие неприятности (troublesome); 4 балла — интенсивные симптомы [3].

Примерно 50% больных ГЭРБ длительное время не обращаются к врачу, ограничиваясь самолечением.

Непищеводные «маски» ГЭРБ. Прежде всего, следует обсудить бронхолегочную (респираторную) «маску» ГЭРБ, проявляющуюся упорным хроническим кашлем с периодическим возникновением диспноэ (у 10–20%); хроническим бронхитом с рецидивирующим течением; бронхообструктивным синдромом; бронхиальной астмой (БА); аспирационной пневмонией; пароксизмальным ночным апноэ.

Для объяснения механизма бронхолегочных симптомов при ГЭРБ предложены две теории: 1) рефлюксная и 2) рефлекторная.

Согласно *рефлюксной теории*, бронхолегочная симптоматика при ГЭРБ появляется вследствие высокого проксимального ГЭР, достигающего ротовой полости, с многократной микроаспирацией кислого и кислотно-щелочного рефлюксата в дыхательные

пути. Дополнительным фактором может служить гипотония верхнего пищевода сфинктера, а также особенности строения надгортанника и его дисфункция, приводящие к нарушению закрытия голосовой щели во время акта глотания. Аспирация рефлюксата в дыхательные пути приводит к повреждению слизистой оболочки бронхов с разрушением слоя сурфактанта и легочных альвеол.

Рефлекторная теория придает значение специфическому эзофагобронхиальному рефлексу, возникающему вследствие постоянного раздражения кислым и кислотно-щелочным рефлюксатом рецепторного аппарата пищевода, передающегося на дыхательные пути и сопровождающегося гиперреактивностью бронхов с развитием хронического бронхита, бронхоспазма и ГЭРБ-зависимой БА. Было установлено, что ГЭРБ диагностируют у 30–90% больных (в среднем у 57%), страдающих этой формой БА. Приступы удушья появляются у них в результате рефлекторного бронхоспазма, возникают обычно после приема пищи, усиливаясь в наклонном положении.

Установлена корреляция между выраженностью РЭ у больных ГЭРБ, уровнем снижения pH в пищеводе и частотой респираторных расстройств. В этом процессе принимают участие эпителиоциты пищевода и желудка, продуцирующие эндотелин 1, мелатонин и NO-синтазу [13, 16, 25, 30, 49, 57].

Реже встречается *ларингофарингеальная «маска» ГЭРБ*. Она обусловлена проникновением кислого рефлюксата в ротовую полость, в гортань и глотку при повторных срыгиваниях. Клинически она проявляется грубым «лающим» кашлем, першением в горле, осиплостью голоса (дисфония), особенно по утрам, и существенно повышает риск развития рака гортани [4].

Некоторые авторы дополнительно выделяют *стоматологические поражения* при ГЭРБ, которые протекают с эрозией зубной эмали, зубным кариесом, периодонтитом и стоматитом.

Важное значение имеет *псевдокоронарная «маска» ГЭРБ*, которая характеризуется появлением жгучих, давящих болей в нижней части грудины с широкой иррадиацией (в челюсть, руки, спину), имитирующих стенокардию, и описывается как «*non-cardiac chest pain*». Полагают, что в 52,4% случаев появление загрудинных болей, не связанных с поражением коронарных артерий, обусловлено ГЭРБ [74]. Некоронарная загрудинная боль при ГЭРБ появляется, как правило, после приема пищи, сопровождается ощущением кома в горле и болью при глотании (*одинофагия*), усиливается при наклоне тела вперед и купируется приемом антацидов и ингибиторов протонной помпы (ИПП), но может облегчаться и при приеме нитроглицерина.

Осложнения

Наиболее серьезными осложнениями ГЭРБ являются ПБ (предрак) и *аденокарцинома пищевода*.

При ПБ происходит замещение многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода метаплазированным тонкокишечным цилиндрическим эпителием. В развитии ПБ важную роль играет *щелочной рефлюксат*, поступающий

сначала в желудок (ДГР), а затем в пищевод при дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе. В его состав входят токсичные желчные кислоты и лизолецитин (детергенты) [41].

Факторами, повышающими риск развития ПБ, являются также злостное курение и избыточная масса тела (ожирение), при которых частота ПБ возрастает в 2,5 раза.

В результате действия рефлюксата на эпителий пищевода повреждается клеточный геном, возникают хромосомные aberrации, отмечается транслокация в хромосомах 7 и 11 и отсутствие Y хромосомы [54]. В процессах клеточного взаимодействия многих генов участвуют *катгерин* (catherin), являющиеся представителями большого семейства клеточных молекул адгезии. Они присоединяются к особым цитоплазматическим белкам — *катенинам* (catenin), которые связаны с актином клеточного цитоскелета, оказывая влияние на процессы адгезии и способствуя инвазивному росту и метастазированию опухолей. При ПБ и дисплазии эпителия пищевода экспрессия E-катгерина и P-катенина на клеточных мембранах снижается и повышается их экспрессия в цитоплазме и ядрах клеток [11].

Патогномоничных клинических симптомов у ПБ нет. Более того, в части случаев он может протекать асимптомно и в течение определенного времени оставаться недиагностированным. По результатам аутопсии, распространенность ПБ оказалась в 16–21 раз выше, чем частота клинически диагностированных случаев [53, 54].

При эндоскопии пищевода ПБ диагностируют на основании розово-красной окраски пораженного участка слизистой оболочки, распространяющейся снизу вверх по пищеводу, напоминая «языки пламени».

«Пошаговая» биопсия пораженной ПБ слизистой оболочки пищевода позволяет обнаружить очаги метаплазии специализированного цилиндрического тонкокишечного эпителия с бокаловидными (goblet) клетками.

Принято различать: ПБ короткой (<3 см) и длинной протяженности (>3 см) и этапы его развития: *I этап* — тонкокишечная метаплазия и goblet-клетки; *II этап* — легкая и тяжелая эпителиальная дисплазия (неоплазия). *Морфологическими критериями дисплазии* являются укрупнение ядер, изменение ядерно-плазматического соотношения, нарастание клеточного и ядерного полиморфизма и митотической активности. При целостности базальной мембраны диагностируют эпителиальную дисплазию, а при инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки — ранний рак пищевода [2, 27, 29, 53, 54, 72].

Эрозивно-язвенный РЭ в 2% случаев осложняется кровотечением, которое никогда не бывает обильным, но при частом повторении может привести к железодефицитной анемии.

Пептическая язва пищевода, являясь осложнением ГЭРБ, локализуется обычно в дистальной его части и только в очагах желудочной метаплазии с замещением плоского эпителия пищевода на цилиндрический эпителий желудка фундального или кардиального типа. При рубцевании язвенного дефекта возможно образование стриктуры пищевода.

ГЭРБ может сочетаться с синдромом функциональной (гастродуоденальной) диспепсии, синдромом раздраженной кишки и язвенной болезнью [3, 32].

Диагностика

Для диагностики ГЭРБ предложены *критерии Мэйо*. Они предусматривают наличие изжоги и/или кислой регургитации не реже 1 раза в неделю в течение последних 12 месяцев. Кроме того, *в диагностике ГЭРБ используют:* 1) *эзофагофиброскопию*, позволяющую визуально определить наличие изменений в дистальной части пищевода (катаральное воспаление, эрозии, изъязвления, пептическая язва, стриктура, ПБ, рак). Разработаны классификации, отражающие степень (стадию) и характер эндоскопически выявляемых изменений слизистой оболочки пищевода.

Классификация Savary — Miller (1978) в модификации Carrison et al. (1998) предлагает различать следующие стадии: *0 стадия:* эндоскопические признаки РЭ отсутствуют; *I стадия:* наличие катарального РЭ; *II стадия:* единичные линейные эрозии, занимающие менее 10% площади дистального отдела пищевода; *III стадия:* наличие множественных округлых сливных эрозий и/или изъязвлений на 10–50% площади дистального отдела пищевода; *IV стадия:* имеются множественные циркулярно расположенные эрозии и/или язвы, занимающие более 50% площади дистального отдела пищевода; *V стадия:* наличие осложнений ГЭРБ (глубокие пептические язвы, стриктура пищевода, ПБ).

Лос-Анджелесская классификация: *стадия А:* наличие одной или более эрозий или изъязвлений длиной более 5 мм, ограниченное пределами одной складки слизистой оболочки пищевода; *стадия В:* одно или более поражений слизистой оболочки пищевода в виде эрозий или изъязвлений длиной более 5 мм, ограниченное пределами двух складок; *стадия С:* поражение слизистой оболочки пищевода, распространяющееся на 2 и более складок, занимающее менее 75% окружности пищевода; *стадия D:* поражение пищевода, захватывающее более 75% окружности пищевода.

Мы отдаем предпочтение классификации Savary — Miller.

При ГЭРБ преобладает *эндоскопически негативная форма заболевания (65%)*. Вместе с тем, как показали наши исследования, при дополнении эзофагофиброскопии прицельной биопсией с морфологическим изучением биоптатов при эндоскопически негативной ГЭРБ часто определяется катаральный РЭ. Так, сопоставление результатов визуального и морфологического исследований пищевода показало, что признаки катарального РЭ определяются у 23,8 и у 64,3% соответственно, т. е. морфологически РЭ диагностируют в 2,5–3 раза чаще, чем при эндоскопии [30, 32]. Следовательно, только гистологическое исследование биоптатов из дистальных отделов пищевода позволяет установить истинную частоту РЭ при ГЭРБ. Причем начальные признаки воспалительного процесса следует искать в зоне КЭП, откуда воспаление распространяется на пищевод. Для диагностики РЭ при эндоскопически негативной ГЭРБ применяют, кроме того, *видеоэндоскопию*,

позволяющую выявлять наличие отека и гиперемии в слизистой оболочке пищевода, а также *флуоресцентную эндоскопию* с использованием источника синего света с длиной волны 437 нм: она осуществляет визуальную регистрацию собственного свечения различных тканей пищевода. При этом пользуются чувствительной камерой, регистрирующей *аутофлуоресценцию*, камера присоединяется к окуляру эндоскопа и к процессору, усиливающему флуоресцентный сигнал [29, 55].

Морфологически наличие РЭ подтверждается истончением эпителиального слоя за счет дистрофии и атрофии; наличием некроза кератиноцитов в поверхностных слоях; утолщением базальной мембраны и ее склерозом; нарушением слоистости эпителия пищевода; полнокровием сосудов; увеличением количества сосочков; воспалительной лимфоплазматической инфильтрацией с примесью эозинофилов, нейтрофилов и макрофагов; разволокнением мышечных волокон; появлением межэпителиальных лимфоцитов, а также наличием «зубчатой линии» (*linea serrata; Z-linea*), которая отграничивает участок метаплазированного цилиндрического эпителия от плоского эпителия пищевода [13, 30, 32, 72].

Для визуального обнаружения ПБ и аденокарциномы пищевода можно воспользоваться *хромоэзофагоскопией*, окрашивающей пораженные участки слизистой оболочки пищевода с помощью 1,5% раствора Люголя или 0,5% раствора метиленовой сини (20 мл): краситель избирательно накапливается в участках кишечной метаплазии (ПБ) и опухолевого роста (аденокарцинома), облегчая выбор места для прицельной биопсии [66].

Одним из наиболее информативных методов диагностики ГЭРБ является многоканальная суточная рН-метрия пищевода, кардиального и антрального отделов желудка, выявляющая наличие заболевания в 88–95% случаев. Диагностика ГЭРБ основывается на выявлении кислых ГЭР, снижающих уровень рН в пищеводе до <4,0. При этом количество кислых ГЭР должно превышать 50 за сутки, а суммарная продолжительность времени, в течение которого рН в пищеводе <4,0, составлять более 1 часа в сутки. Для подтверждения диагноза ГЭРБ необходимо установить, что клинические симптомы ГЭРБ (изжога, кислая отрыжка) возникают в течение первых 5 мин после регистрации на рН-метре очередного кислого ГЭР.

При суточной рН-метрии пищевода определяют следующие ее параметры: 1) общее время, в течение которого рН в дистальной части пищевода <4,0 (в вертикальном и горизонтальном положениях больного); 2) количество кислых ГЭР за сутки, а также (отдельно) количество закислений пищевода длительностью >5 мин; 3) максимальную продолжительность одного кислого рефлюкса; 4) *индекс De Meester* — интегральный показатель, отражающий экспозицию кислоты в пищеводе в течение всего времени исследования (за сутки) в вертикальном и горизонтальном положениях больного (норма <14,72) [9, 30]. Патологическими признаются ГЭР, превышающие норму на 95% и более, причем особенно

опасными считаются кислые ГЭР в ночное время суток («ночной кислый прорыв») [3, 13, 30, 32].

Перистальтическую активность (моторику) пищевода и тонус НПС при ГЭРБ определяют *методом эзофагоманометрии*, регистрирующей снижение амплитуды сокращений пищевода и тонуса НПС.

Более информативна *многоканальная внутрипросветная импедансометрия*, которая регистрирует изменение сопротивления (импеданса) и позволяет оценить нарушение пространственной геометрии пищевода и величину амплитуды перистальтических волн. Перспективным направлением импедансометрии является создание комбинированных зондов, объединяющих 2 электрода: для регистрации внутрипросветного давления (импеданса) в пищеводе и определения уровня рН, обеспечивающих возможность эзофаго-импеданс-рН-мониторинга [3, 30, 32].

Используют и другие методы инструментальной диагностики ГЭРБ.

Установить наличие щелочного ГЭР можно путем *внутрипищеводной билиметрии*, регистрирующей заброс в дистальную часть пищевода щелочного рефлюксата, а также при определении в содержимом желудка билирубина (спектрометрическим методом при длине волны 420 нм) и с помощью биохимического анализа содержимого желудка на присутствие желчных кислот и фосфолипидов [5, 10].

Особняком стоят два диагностических теста: 1) тест Бернштейна (Bernstein) и 2) омепразоловый (рабепразоловый) тест.

При тесте Бернштейна пищевод орошают 0,1н. раствором соляной кислоты (15 мл): тест считается положительным, если вызывает у больного ощущение изжоги и другие симптомы, характерные для ГЭРБ.

Омепразоловый (рабепразоловый) тест состоит в том, что больной ежедневно в течение 7 дней принимает до завтрака 40 мг омепразола (или 20 мг рабепразола) и 20 мг омепразола (10 мг рабепразола) до обеда. Если через 4–5 дней «пробного лечения» (*ex juvantibus*) клинические симптомы ГЭРБ (изжога, кислая регургитация) исчезают, то диагноз ГЭРБ считается наиболее вероятным [48, 65, 69].

Качество жизни больных ГЭРБ оценивают с помощью общего опросника SF-36 (SF-36, Health Status Survey) [6].

Классификация

В 2005 году в г. Монреаль (Канада) была предложена клиническая классификация ГЭРБ. В ней предусмотрено выделение нескольких рубрик.

I. Пищеводные синдромы: 1) клинические (изжога, кислая регургитация, дисфагия) при отсутствии структурных изменений пищевода; 2) синдромы со структурными повреждениями пищевода (РЭ, стриктура пищевода, ПБ, аденокарцинома пищевода);

II. Внепищеводные синдромы: 1) рецидивирующий кашель; ларингит; фарингит; БА рефлюксной природы; 2) псевдокоронарный синдром (боли в грудной клетке); 3) эрозии зубной эмали, зубной кариес, периодонтит, стоматит; рецидивирующий средний отит, синусит [67].

В том же 2005 году нами была предложена *клинико-патогенетическая рабочая классификация ГЭРБ*, в которой мы предлагаем различать:

По клиническим особенностям:

1. Изолированную эндоскопически негативную ГЭРБ с типичными клиническими симптомами (изжога, кислая регургитация, дисфагия).
2. Эндоскопически позитивную ГЭРБ: а) с катаральным РЭ; б) с эрозивно-язвенным РЭ.
3. ГЭРБ с осложненным течением: а) с пептической язвой пищевода; б) со стриктурой пищевода; в) с ПБ; г) с аденокарциномой пищевода или (редко) плоскоклеточным раком пищевода.
4. ГЭРБ с внепищеводными проявлениями: а) с псевдокоронарным синдромом; б) с бронхолегочным синдромом (хронический кашель; хронический бронхит; бронхообструктивный синдром; аспирационная пневмония, аспирационная БА); в) с поражением ЛОР-органов (ларингит, фарингит; средний отит; рак гортани).

По патогенетическим особенностям:

1) с кислым ГЭР; 2) с щелочным дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом; 3) с гипомоторной дискинезией пищевода; 4) со спонтанной релаксацией НПС; 5) со сниженной ощелачивающей способностью пищевода; 6) с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (хиатальной грыжей); 7) с поражением пищевода при системной склеродермии; 8) с ятрогенными воздействиями (длительный прием фармакопрепаратов, снижающих тонус НПС и перистальтическую активность пищевода) [30, 32].

Лечение

Цели лечения ГЭРБ: ликвидация клинических жалоб и улучшение качества жизни пациентов; устранение факторов риска; эпителизация эрозий и изъязвлений; улучшение гистологической картины слизистой оболочки дистального отдела пищевода; профилактика осложнений; удлинение ремиссии [30].

Начинают лечение с упорядочения образа жизни (lifestyle modification) и установления психологического контакта с больным, добиваясь строгого выполнения им врачебных рекомендаций (compliance), которые предусматривают регулярный дробный (4–5 раз в день небольшими порциями) прием пищи в определенные часы дня; последний прием пищи за 2–3 часа до сна; отказ от продуктов и блюд, обладающих сокогонным и раздражающим действием (мясные бульоны, уха, капустные и свекольные отвары; кислые фруктовые и ягодные соки; жареные и копченые мясо и рыба; острые приправы, соленья и специи и др.); максимальное ограничение алкогольных и газированных напитков, включая пиво и шампанские вина; ограничение физических нагрузок, работы в наклон; сон с приподнятым на 15–20 см изголовьем; при ожирении — снижение массы тела; женщинам — отказ от корсетов и перетягивания талии; мужчинам — от тугих ремней; отказ от крепкого кофе, шоколада и кока-колы, снижающих тонус НПС; прекращение курения табачных изделий; отмена (по возможности) фармакопрепаратов, угнетающих перистальтику пищевода и снижающих тонус НПС

(они были ранее перечислены); при метеоризме — ограничение приема бобовых, а также овощей и фруктов, содержащих грубую растительную клетчатку [6, 30, 56].

Фармакотерапия. ГЭРБ — типичное («классическое») кислотозависимое заболевание, поэтому основной задачей лечения является максимальное подавление кислой желудочной секреции и контроль за уровнем pH в желудке и пищеводе.

Существует определенная иерархия фармакопрепаратов, нейтрализующих H^+ -ионы в желудке или подавляющих их образование в париетальных клетках желудочных желез: 1) антациды и алгинаты; 2) блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (H_2 -ГР) желудочных желез; 3) ИПП.

Предложены две различных тактики назначения антисекреторных средств: 1) начинать лечение сразу с применения наиболее мощных антисекреторных препаратов — ИПП в стандартных или удвоенных дозах, а после достижения клинического эффекта переходить к приему менее активных лекарственных средств (H_2 -ГР, антациды и алгинаты): step-down therapy; 2) применять последовательно антисекреторные фармакопрепараты с нарастающей активностью, начиная с антацидов и алгинатов, а при их недостаточной эффективности — переходить к H_2 -ГР и ИПП: step-up therapy.

Большинство гастроэнтерологов придерживаются первой из предложенных тактик с использованием с самого начала адекватных доз ИПП [6, 30, 36].

Применение ИПП при ГЭРБ — это базисная терапия. ИПП являются производными бензимидазола. Это пролекарства: сначала они накапливаются в кислой среде канальцев париетальных клеток желудочных желез, где преобразуются в *сульфенамид*, который взаимодействует с сульфгидрильными (SH) группами протонной помпы (фермента H^+/K^+ -АТФазы), вызывая необратимое ингибирование продукции соляной кислоты (HCl); при этом H^+ -ионы замещаются K^+ -ионами. Этот кислотосупрессорный эффект длится до 24 ч. Эффективность ИПП зависит от полиморфизма гена, кодирующего изофермент цитохрома P450-CYP450 2C19 [1, 6, 14, 24, 30, 46, 67].

В настоящее время существует 5 препаратов ИПП, которые используются при лечении ГЭРБ в стандартных или удвоенных дозах (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол). Их эффективность примерно одинакова, хотя некоторые авторы отдают предпочтение рабепразолу, поскольку у него установлена наивысшая константа диссоциации (4,53), в то время как у омепразола и эзомепразола она равна 4,06, а у лансопразола и пантопразола — 3,83. Это обеспечивает рабепразолу более быстрый переход в активную форму [68]. Стандартными дозами ИПП являются: омепразол — 20 мг, лансопразол — 30 мг, пантопразол — 40 мг, рабепразол — 10 мг, эзомепразол — 20 мг; курс лечения — 4–6 недель [30, 36].

После отмены ИПП рецидивы ГЭРБ в течение ближайших 6 месяцев развиваются у 80% больных. Поэтому после окончания основного курса лечения

необходима *длительная поддерживающая терапия*: в течение 16–24 недель.

Существует несколько вариантов поддерживающего лечения: 1) регулярный (систематический) прием ИПП в половинной дозе; 2) терапия «*по требованию*» (*pro re nata*), которую проводят при рецидиве типичных для ГЭРБ клинических симптомов (изжога, кислая регургитация, дисфагия) длительностью более 5 дней; 3) «*терапия выходного дня*» (по субботам и воскресеньям); 4) «*терапия по необходимости*» (*on demand*), когда наряду с рецидивом клинических симптомов ГЭРБ появляются признаки РЭ [21, 22, 30].

Блокаторы H_2 -РГ, расположенных на апикальной мембране париетальных клеток желудочных желез, существенно угнетают кислотообразование в желудке на протяжении 8 ч (ранитидин) и 10–12 ч (фамотидин), причем фамотидин в 6–8 раз активнее ранитидина, но оба они уступают эффекту ИПП. Кроме того, у блокаторов H_2 -РГ имеются серьезные недостатки: 1) после их отмены резко возрастает продукция соляной кислоты в желудке («симптом рикошета»); 2) при повторном назначении их эффективность быстро снижается («феномен тахифилаксии»). При лечении ГЭРБ блокаторами H_2 -РГ их доза обычно в 2 раза превышает стандартную: ранитидин назначают по 300–600 мг/сут; фамотидин — по 40–80 мг/сут; принимают их после еды и перед сном [45].

Вместе с тем монотерапию ГЭРБ с применением ИПП или блокаторов H_2 -РГ (*single-agent therapy*) вряд ли можно назвать оптимальным способом лечения, — необходима *комплексная терапия* с использованием других патогенетических и симптоматических лекарственных средств.

Прокинетики являются средством патогенетической терапии ГЭРБ: они усиливают и нормализуют перистальтику пищевода, желудка и ДПК; повышают тонус НПС; препятствуют ГЭР и улучшают пищеводный клиренс, сокращая время непосредственного контакта рефлюксата со слизистой оболочкой пищевода. Одновременно улучшается моторно-эвакуаторная функция желудка и ДПК, предотвращается щелочной ДГР. Из прокинетиков в лечении ГЭРБ используют *мотилиум* (домперидон) в дозе 10 мг 3–4 раза в сутки и *ганатон* (итоприда гидрохлорид) в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 недель [20, 30]. Получил признание в качестве средства для нормализации моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта при ГЭРБ *тримебутин* (дебридат, тримедат) — антагонист опиатных рецепторов, действующий на энкефалинергическую систему регуляции моторики. Он оказывает нормализующее действие на моторику пищевода, желудка и кишечника как при гипердискинезе, так и при гиподискинезе. Принимают его в дозе 200 мг 3 раза в сутки через 30 мин после еды, 3–4 недели.

Что касается использования *мотилиума* (домперидона), являющегося блокатором дофаминовых рецепторов с прокинетическими свойствами, то в последнее время было установлено, что он блокирует калиевые каналы проводящей системы сердца

и увеличивает интервал QT, способствуя нарушениям ритма сердца.

Однако, как показали недавно проведенные исследования, он все-таки может быть использован в качестве прокинетики при лечении ГЭРБ, за исключением больных, страдающих одновременно печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени, а также во время беременности, в периоде лактации и за исключением детей до 12 лет [43].

Современные невсасывающиеся антациды (маалокс-суспензия, фосфалюгель, альмагель-нео и др.) используют при лечении ГЭРБ как симптоматические средства при необходимости срочно купировать мучительную изжогу и эпигастралгию. Они обладают также адсорбирующими свойствами, нейтрализуя токсичные желчные кислоты и лизолецитин при ДГР. Антациды не контролируют кислотообразование, а лишь химически нейтрализуют соляную кислоту, скопившуюся в желудке. Продолжительность их действия не превышает 40–60 мин, поэтому принимать их приходится часто. Лечебная доза: 15 мл 4–5 раз в сутки и перед сном [6, 30]. В последнее время получили признание *комбинированные антациды*, в состав которых входит *симетикон*, уменьшающий выраженность метеоризма (алюгель-форте, гестид), и содержащие алгиновую кислоту — *алгинаты* (гевискон, топалкан), которые образуют щелочную пену на поверхности желудочного содержимого, забрасываемую в нижнюю треть пищевода при каждом ГЭР, нейтрализуя кислый рефлюксат, проникший в пищевод. Их принимают по 10–15 мл через 1,5 ч после еды и на ночь [3, 6, 14, 30].

С учетом выявленных нами у больных ГЭРБ психоэмоциональных и личностных расстройств, мы рекомендуем прием атипичного нейролептика *эглонила* (супьприд), обладающего, кроме того, прокинетическим эффектом: по 50 мг 2–3 раза в сутки 3–4 недели [30, 32]. Полезен также прием *тразадона* — антидепрессанта с анксиолитическими свойствами; доза 50 мг 2–3 раза в сутки.

При щелочном ГЭР, повышающем риск развития ПБ, необходим прием *препаратов урсодезоксихолевой кислоты* (урсофальк, урсосан) — по 10–12 мг/кг в сутки [5, 22, 23, 30, 32]. Комплексная терапия ГЭРБ эффективнее монотерапии ИПП.

В недавнее время были синтезированы новые (комбинированные) препараты ИПП: 1) *эзолонг*, в состав которого входят эзомепразол (20–40 мг) и натрия гидрокарбонат (1080 мг); 2) *декслансопразол* (дексилант), представляющий собой капсулу с инновационной технологией с высвобождением активного вещества в тонкой кишке при различных уровнях pH (5,5 и 7,5), обеспечивающей пролонгированное действие препарата ИПП (в течение 24 ч). Лечебная доза при эрозивном РЭ — 60 мг/сут, при неэрозивном — 30 мг/сут [17, 40, 44].

При ПБ специальное медикаментозное лечение отсутствует. В терапии ПБ используют высокие дозы ИПП, лазерную фотокоагуляцию, фотодинамическую деструкцию пораженного участка слизистой оболочки пищевода, а также *методы аблационной*

(разрушающей) эндоскопической терапии: аргон-плазменную коагуляцию, мультиполярную электрокоагуляцию токами высокой частоты, мукозэктомии [27, 30, 72, 75].

Хирургическое лечение. При неэффективности фармакотерапии ГЭРБ возникает необходимость в хирургическом лечении. Основным видом хирургического вмешательства является лапароскопическая фундопликация по К. Nissen. Суть ее в том, что создается манжетка вокруг абдоминального отдела пищевода путем сшивания краев дна желудка вокруг пищевода с восстановлением нарушенных взаимоотношений в области КЭП, — фактически создается искусственный НПС (gate keeper reflux repair system: запирательная заслонка).

По показаниям могут выполняться и другие операции: по Toupet, по Dor:

- 1) задняя парциальная или двусторонняя классическая операция по Toupet или
- 2) передняя парциальная операция по Dor, после которых больные реже предъявляют жалобы на дисфагию и невозможность отрыжки [34, 39].

ГЭРБ — пока неизлечимая болезнь с хроническим, рецидивирующим течением. Требуются совместные усилия физиологов, патологов, биохимиков, гастроэнтерологов, неврологов и хирургов для изучения всех нерешенных проблем ее этиологии, патогенеза, своевременной диагностики, профилактики и эффективного лечения.

Литература:

1. Анищенко В. В. PPI-тест как дифференциальный критерий отбора к хирургическому лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. В. Анищенко, Е. А. Шмакова // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 4. — С. 59–66.
2. Белоус Т. А. Пищевод Барретта: морфологические основы развития / Т. А. Белоус // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 5. — С. 63–66.
3. Бордин Д. С. Значение альгинатов в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Д. С. Бордин, С. В. Колбасников, А. Г. Кононова // Русск. мед. журн. — 2014. — № 15. — С. 1108–1111.
4. Бронхолегочные и орофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / К. В. Маев, Г. Л. Юренев, С. Г. Бурков, Т. А. Сергеева // Consilium medicum. — 2006. — № 2. — С. 22–21.
5. Буеверов А. О. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, как причина рефлюкс-эзофагита / А. О. Буеверов, Т. Л. Лапина // Фарматека. — 2006. — № 1. — С. 1–5.
6. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — лидер кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта / И. В. Маев, А. А. Самсонов, П. А. Белый, Е. Г. Лебедева // Consilium medicum: Гастроэнтерология. — 2012. — № 1. — С. 18–24.
7. Диагностика нарушений микроциркуляции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни методом доплеровской флуометрии / К. В. Маев, К. М. Щербенков, Е. Г. Лебедева, Д. Т. Дичева // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 5. — С. 8–12.
8. Звенигородская Л. А. Регуляция оксида азота и терапия при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением / Л. А. Звенигородская, Т. В. Нилова, Е. Ю. Бондаренко // Рус. мед. журн. — 2011. — № 19 (17). — С. 1097–1099.
9. Значение суточного мониторинга внутрижелудочного pH в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и оценке эффективности лекарственных препаратов / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, А. С. Трухманов [и др.] // Клин. мед. — 1999. — № 7. — С. 39–42.
10. Иванов А. И. Количественное определение желчных кислот с помощью листов SILUFOL / А. И. Иванов // Лабор. дело. — 1973. — № 8. — С. 504–506.
11. Ивашкин В. Т. Пищевод Барретта / В. Т. Ивашкин, К. В. Маев, А. С. Трухманов. — 2011. — В 2 т. — Т. 1. — С. 157–158.
12. Исаков В. А. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: восток и запад / В. А. Исаков // Экспер. и клин. гастроэнтерология (спец. выпуск). — 2004. — № 5. — С. 117–126.
13. Коварство гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (редакт. статья) // Участковый врач. — 2015. — № 1. — С. 50–52.
14. Лапина Т. Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: изменчивая и консервативная позиция / Т. Л. Лапина // Болезни органов пищеварения. — 2009. — № 9 (1). — С. 1–4.
15. Ленберг В. В. Рефлюкс-ассоциированные гипоксические поражения слизистой оболочки пищевода / В. В. Ленберг, В. Л. Полуэктов, В. И. Кузьмин // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 5. — С. 13–16.
16. Маев И. В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 5. — С. 56–66.
17. Маев И. В. Перспективы применения ингибитора протонной помпы нового поколения — декслансопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Д. Н. Андреев // Фарматека. — 2015. — № 2. — С. 6–11.
18. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ)»: первые итоги / Л. Б. Лазебник, А. А. Машарова, Д. С. Бордин [и др.] // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 6. — С. 4–12.
19. Особенности метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / К. В. Маев, А. Н. Казюлин, Г. А. Бусарова [и др.] // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2006. — № 5. — С. 8–11.

20. Оценка клинической эффективности прокинетика ганатона (итоприд) в виде монотерапии и в комбинации с ингибитором протонной помпы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / М. Н. Подлеских, С. Г. Терещенко, Е. В. Волчкова [и др.] // Фарматека. — 2010. — № 15. — С. 74–80.
21. Поддерживающее лечение у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В. И. Симаненков, С. В. Тихонов // Фарматека. — 2014. — № 2. — С. 54–60.
22. Полунина Т. Е. Поэтапное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Т. Е. Полунина // Фарматека. — 2013. — № 6. — С. 59–67.
23. Применение урсодезоксихолевой кислоты при щелочном варианте гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / М. М. Каримов, Г. Н. Сабирова, А. М. Ахматходжаев, З. З. Саатов // Вестн. клуба панкреатол. — 2013. — № 2. — С. 39–40.
24. Психовегетативные аспекты у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и функциональные расстройства пищевода / А. П. Погромов, Г. М. Дюкова, С. М. Рыкова, А. М. Вейн // Клини. мед. — 2005. — № 12 (41). — С. 14.
25. Пульмонологическая маска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / К. В. Маев, Г. Л. Юренев, Д. Т. Дичева [и др.] // Consilium medicum. — Прил. : Гастроэнтерология. — 2012. — № 1. — С. 15–18.
26. Рыкова С. М. Психовегетативные аспекты функциональных расстройств пищевода и желудка и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С. М. Рыкова, А. П. Погромов, Г. М. Дюкова // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 1. — С. 105–106.
27. Старостин Б. Д. Пищевод Барретта: выявление, мониторинг, лечение / Б. Д. Старостин // Российск. журн. гастроэнтерол, гепатол. и колопроктол. — 2003. — № 3. — С. 84–90.
28. Стоматологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / К. В. Маев, Г. М. Барер, Г. А. Бусарова [и др.] // Клини. мед. — 2005. — № 11. — С. 33–38.
29. Трухманов А. С. Пищевод Барретта: эпидемиология, патогенез, клиническое течение, профилактика / А. С. Трухманов // Российск. журн. гастроэнтерол, гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 5. — С. 59–62.
30. Циммерман Я. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Я. С. Циммерман // Гастроэнтерология. — М., 2012. — С. 22–51.
31. Циммерман Я. С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние проблемы и дискуссионные вопросы / Я. С. Циммерман // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 2. — С. 70–78.
32. Циммерман Я. С. Особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при их сочетанном течении / Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина // Клини. мед. — 2007. — № 3. — С. 53–58.
33. Циммерман Я. С. Синдром хронической дуоденальной непроходимости: современный взгляд на проблему / Я. С. Циммерман // Клини. мед. — 2009. — № 10. — С. 9–16.
34. Черноусов Ф. А. Результаты фундопликации при лечении рефлюкс-эзофагита / Ф. А. Черноусов, А. Л. Шестаков, Л. К. Егорова // Вестн. хирургич. гастроэнтерол. — 2009. — № 4. — С. 64–69.
35. Шептулин А. А. Обсуждение проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в докладах объединенной Европейской недели гастроэнтерологии (Копенгаген, 2005) / А. А. Шептулин, В. А. Киприанис // Клини. мед. — 2006. — № 6. — С. 69–72.
36. Шептулин А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от мифов прошлого к реалиям настоящего / А. А. Шептулин // Клини. мед. — 2003. — № 6. — С. 4–8.
37. Эффективность комбинированного антисекреторного препарата эзолонг в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, Г. М. Лукашевич [и др.] // Вестн. клуба панкреатол. — 2013. — № 2. — С. 31–38.
38. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease / P. J. Kahrilas, N. J. Shaheen, M. F. Vaezi [et al.] // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 135. — P. 1392–1413.
39. Bagneto V. J. Laparoscopic Nissen — fundoplication / V. J. Bagneto // Surg. Laparosc. Endosc. — 1992. — Vol. 2. — P. 188–190.
40. Behm B. W. Dexlansoprazole-MR for the management of gastroesophageal reflux disease / B. W. Behm, D. A. Peura // Expert. Rev. Gastroenterol., Hepatol. — 2011. — Vol. 5, No 4. — P. 439–445.
41. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: further evidence of role duodenogastroesophageal reflux? / M. F. Dixon, P. M. Neville, N. P. Mapstone [et al.] // Gut. — 2001. — Vol. 49. — P. 359–363.
42. CagA-positive strains of Helicobacter pylori may protect against Barrett's esophagus / M. F. Vaezi, G. W. Falk, R. M. Peek [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 2206–2211.
43. Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting / A. Ortiz, C. L. Cooper, A. Alvares [et al.] // Am. J. Med. Sci. — 2015. — Vol. 10. — P. 1–4.
44. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole-MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation—results from two randomized controlled studies / P. Sharma, N. J. Shaheen, M. C. Perez [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29. — P. 731–741.
45. Clossen J. R. Gastroesophageal reflux disease: rational approach inhibitor / J. R. Clossen // Drugs. — 2005. — Vol. 65, Suppl. 1. — P. 1–3.
46. Comparison of the inhibitory effects of the proton pump inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole on human cytochrome P 450 activities / X. Li, T. Andersson, M. Alstrom [et al.] // Drug Metab. Dispos. — 2004. — Vol. 32. — P. 821–827.
47. De Meester T. K. Spontaneous gastroesophageal reflux disease: evaluation of primary repair in 100 consecutive patients / T. K. De Meester, L. Bonavina, M. Albertucci // Ann. Surg. — 1986. — Vol. 204. — P. 9–20.
48. The diagnostic significance of coapplying a rabeprazole test with the SF-36 for gastroesophageal reflux disease / Y. Chen, F. Wang, Y. Jiang [et al.] // Gastroenterol. Res. Pract. — 2013. — P. 7.

49. Dobashi K. Chronic respiratory disease and gastroesophageal reflux / K. Dobashi // *Nippon Rinsho*. — 2002. — Vol. 60, No 8. — P. 1595–1600.
50. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent, H. B. El-Serag, M. A. Wallender, S. Johnson // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 710–717.
51. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht-4, Florence consensus report / P. Malfertheiner, Megraud, C. O'Morain [et al.] // *Gut*. — 2010. — Vol. 61, No 5. — P. 646–664.
52. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report / J. Dent, J. Brun, A. M. Fendrick [et al.] // *Gut*. — 1999. — Vol. 44, Suppl. 2. — P. 1–16.
53. Falk G. W. Barrett's esophagus: screening, surveillance and decisions on dysplasia and cancer risk / G. W. Falk // *Scientific session handouts / Digestive disease week*. — 2003. — P. 248.
54. Falk G. W. Reflux disease and Barrett's esophagus / G. W. Falk, J. E. Richter // *Endoscopy*. — 1998. — Vol. 30. — P. 61–72.
55. Fluorescence endoscopy in the gastrointestinal tract / H. Tajiri, M. Kobayashi, K. Izuishi [et al.] // *Dig. Endosc.* — 2000. — Vol. 12, Suppl. — P. 28–31.
56. Gammon M. D. Tobacco, alcohol and socioeconomic status and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia / M. D. Gammon // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1997. — Vol. 89. — P. 1277–1284.
57. Gibella F. Nocturnal asthma and gastroesophageal reflux / F. Gibella, G. Cuttitta // *Am. J. Med.* — 2001. — Vol. 111, Suppl. 8A. — P. 31S–36S.
58. Helicobacter pylori infection is associated with a decreased risk of developing esophageal neoplasms / J. H. Simon, A. Forsgren, G. Berglund, C. H. Floren // *Helicobacter*. — 2001. — Vol. 6. — P. 310–316.
59. Helicobacter pylori infection and the risk of development of esophageal adenocarcinoma / E. de Martel, A. E. Llosa, S. H. Farr [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 191. — P. 761–767.
60. Hiatal hernia size in the dominant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease / M. P. Jones, J. C. Sloan, J. C. Rabine [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 96. — P. 1711–1717.
61. Holloway R. H. The anti-reflux barrier and mechanisms of gastroesophageal reflux / R. H. Holloway // *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 14. — P. 681–699.
62. Immunohistochemical analysis of Ki-67, p53 and Bcl-2 expression related to histological features in gastroesophageal reflux disease / S. Ayhan, O. A. Nalbant, A. Isisag [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 21, No 3. — P. 199–205.
63. Involvement of nitric oxide in human transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal primary peristalsis / D. P. Hirsch, R. H. Holloway, G. N. J. Tytgat, G. E. E. Bolckxtaens // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 115. — P. 1347–1380.
64. Is Helicobacter pylori eradication associated with gastroesophageal reflux disease? / C. A. Fallone, A. N. Barcum, G. Friedman [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 914–920.
65. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose in patients with non-cardiac chest pain? / W. Wang, J. Huang, G. Zheng [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165. — P. 1222–1228.
66. Methylene blue selectively strains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus / M. I. Canto, S. Setranian, R. E. Petras [et al.] // *Gastrointest. Endoscopy*. — 1996. — Vol. 44. — P. 7–13.
67. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease. A global evidence-based consensus / N. Van Vakil, S. V. Zanten, P. Kahritas [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.
68. Orlando R. C. Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux / R. C. Orlando // *Am. J. Med.* — 2002. — Vol. 111, Suppl. 8A. — P. 174S–177S.
69. Pace F. The proton pump inhibitor test and the diagnosis of gastroesophageal reflux disease / F. Pace, M. Pace // *Expert. Rev. Gastroenterol., Hepatol.* — 2010. — Vol. 4, No 4. — P. 423–427.
70. Physiological studies on nitric oxide in the lower esophageal sphincter of patients with reflux esophagitis / R. Tomita, K. Tanjoh, S. Fujisaki, M. Fukuzawa // *Hepatogastroenterology*. — 2003. — Vol. 50, No 49. — P. 110–114.
71. Prospective evaluation of the prevalence of gastric Helicobacter pylori infection in patients with GERD, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma / A. P. Weston, A. S. Badr, M. Topolovski [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 914–920.
72. Rajandra S. Barrett's esophagus / S. Rajandra, P. Sharma // *Curr. Options Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 12, No 2. — P. 169–182.
73. Reflux symptoms are associated with psychiatric disease / B. Avidan, A. Sonnenberg, N. Giblovich, S. J. Sontag // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1907–1912.
74. Risk factor for non-cardiac chest pain in the community / J. L. Wise, G. R. Locke, A. R. Zinmeister, N. J. Talley // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 1023–1031.
75. Sharma P. Ablation therapies for Barrett's esophagus / P. Sharma // *Medcape Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 3, No 4. — P. 64–67.
76. Sontag S. J. Helicobacter pylori infection and reflux esophagus in children with chronic asthma / S. J. Sontag // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 38, No 1. — P. 3–4.
77. Stress, personality and social support in gastroesophageal reflux disease / B. T. Johnston, S. A. Levis, A. H. Love // *J. Psychosom. Res.* — 1995. — Vol. 39, No 2. — P. 221–226.
78. Suncel M. Pharmacokinetics (PK) and effect on pentagastrin stimulated peak acid output (PAO) of omeprazole (O) and its 2 optical isomers S-omeprazole (eso-omeprazole (E) and R-omeprazole (R-O) / M. Suncel // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 118, No 4. — Suppl. 2. — A1210.

УДК 616.329-008.63-036/-037

RU Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современное состояние проблемы и перспективы

Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дефиниция, эпидемиология, этиология и патогенез, клиника, диагностика, классификация, лечение

Статья является лекцией для врачей, в которую включены современные представления о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: о ее этиологии и патогенезе, факторах риска, особенностях клиники и диагностики. Подробно объяснены классификация, стратегия и тактика лечения. Автор критически оценил данные литературы и высказал свою обоснованную критическую точку зрения на основные понятия, диагностики и лечение заболевания.

EN Gastroesophageal reflux disease: current state of the problem and prospects

Y. S. Tsimmerman, L. G. Vologzhanina

Perm State Medical University n. a. E. A. Vagner, Perm, Russia

Key words: gastroesophageal reflux disease, definition, epidemiology, etiology and pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, treatment

The article is a lecture for doctors and includes modern ideas about gastroesophageal reflux disease: its etiology and pathogenesis, risk factors, clinical features and diagnostics. The classification, strategy and tactics of treatment are explained in detail. The author critically evaluated the literature data and expressed his reasoned critical point of view concerning the basic concepts, diagnostics and treatment of the disease.

УДК 616.329-008.63-036/-037

UA Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба: сучасний стан проблеми та перспективи

Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжаніна

Пермський державний медичний університет ім. акад. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, дефініція, епідеміологія, етіологія та патогенез, клініка, діагностика, класифікація, лікування

Стаття є лекцією для лікарів, в яку включено сучасні уявлення про гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу: її етіологію і патогенез, фактори ризику, особливості клініки та діагностики. Детально пояснені класифікація, стратегія і тактика лікування. Автор критично оцінив дані літератури і висловив свій обґрунтований погляд стосовно основних понять, діагностики та лікування захворювання.