



В. І. Вдовиченко<sup>1</sup>, А. В. Острогляд<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## «Рефрактерна» гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: стан проблеми

У цілому клінічний досвід лікування ГЕРХ розчаровує.

*J. M. Moore, M. F. Vaezi, 2010*

Наведено сучасні дані щодо визначення терміна «рефрактерна» гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, критерії цього варіанта захворювання, його частоту і прогноз, причини рефрактерності до традиційної терапії, зокрема нову парадигму страждання, варіанти лікування.

**Ключові слова:** гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, рефрактерність до терапії, причини, поширеність, варіанти лікування.

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) за Монреальським консенсусом (2006) – хронічне рецидивуюче захворювання, спричинене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроезофагеальної зони, яке полягає у спонтанному або регулярному закиданні у стравохід шлункового та дуоденального вмісту, що призводить до ушкодження дистального відділу стравоходу і потребує тривалої терапії для досягнення високої якості життя пацієнтів та профілактики ускладнень.

ГЕРХ як самостійна нозологічна одиниця отримала визнання у 1997 р. на Конгресі гастроентерологів та ендоскопістів (Гленвальд, Бельгія), на якому було прийнято рекомендації з її лікування.

Поширення захворювання становить від 74,0 % у Німеччині до 2,4 % у Китаї. В Україні епідеміологію ГЕРХ у загальній популяції вивчали у Львові (А. В. Острогляд, 2008) та Харкові (М. О. Бабак, 2010), її поширеність становила відповідно 30 і 26 % від загальної популяції [9, 12].

Актуальність проблеми зумовлена зниженням якості життя 25–40 % пацієнтів і численними ускладненнями хвороби (ерозії та виразки, стенозування стравоходу, стравохід Барретта, рак стравоходу).

Практичні лікарі (первинної ланки і гастроентерологи) керуються Уніфікованим клінічним

протоколом надання медичної допомоги хворим на ГЕРХ, затвердженим наказом МОЗ України № 943 від 2013 р. На жаль, у документі не визначено програму дій лікаря у разі неефективності традиційного лікування. Останніми роками на європейських наукових форумах обговорюються труднощі у лікуванні ГЕРХ, а в національних консенсусах цьому питанню приділено увагу [29, 40].

Відсутність відповіді на лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП) рекомендують називати не «рефрактерною» ГЕРХ, а «симптомами рефрактерності» до терапії [45]. З цієї причини в заголовку нашої статті термін «рефрактерна» наведено у лапках. Важливе значення має чітке визначення рефрактерності, а саме: «печія або кисле зригування не менше ніж тричі на тиждень на тлі терапії подвійною дозою ІПП упродовж як мінімум 12 тиж» [45].

За різними даними, симптоми ГЕРХ, незважаючи на лікування ІПП, залишаються у 20–40 % хворих [15, 45], а у 15 % хворих на ерозивну ГЕРХ скарги зберігаються попри загоєння ерозій, що може вказувати на інший генез хвороби, ніж гастроезофагеальний рефлюкс [27]. Вважають, що неерозивна форма ГЕРХ (НЕРХ) лікується ІПП значно гірше, ніж ерозивна [39], оскільки ці форми мають різний протеомічний профіль [19]. R. Tutian зі співавт. зазначають, що на лікування ІПП відповідають 50 % хворих, частково – 33 %, не відповідають – 27 %. Згідно

з результатами анкетування з допомогою опитувального GerDQ 70 тис. європейців, з яких 12 тис. приймали ІПП, на лікування частково відповідали 85 % опитаних [47].

Причини неефективності лікування GERX найрізноманітніші.

1. Недостатні дози ІПП через:
  - а) конституційну шлункову гіперсекрецію;
  - б) особливості метаболічного профілю хворого;
  - в) порушення режиму лікування.
2. Відсутність впливу ІПП на тонус сфінктера стравоходу.
3. Затримка евакуації зі шлунка.
4. Жіноча стать.
5. Кила стравохідного отвору діафрагми.
6. Цукровий діабет.
7. Еозинофільний езофагіт.
8. Надчутливий стравохід.
9. Функціональна печія.
10. Прийом деяких препаратів.
11. Тютюнокуріння.

ІПП вважають препаратами вибору в лікуванні GERX, оскільки вони на відміну від інших засобів дають змогу загальмувати шлункове кислотоутворення на 90 % і більше, що зменшує агресивність контакту слизової оболонки стравоходу з кислим вмістом шлунка. У 25–40 % хворих типові скарги, притаманні GERX (печія і/або кисле зригування), зберігаються навіть при прийомі подвійних доз препаратів, а у 10–15 % пацієнтів ІПП взагалі неефективні [39]. Цікаво, що ефективність ІПП при ерозивній GERX більша, ніж при NERX. Так, у першому випадку за 4 тиж лікування симптоми захворювання усуваються у 56 % хворих, а в другому — у 37 % [22].

Одним з клінічних виявів рефрактерності до ІПП є печія, яка виникає через раптове збільшення шлункової кислотності, особливо вночі (нічний кислотний прорив). Феномен має місце у 70 % хворих на GERX при лікуванні будь-яким ІПП через недостатню тривалість утримання безпечного рівня (рН < 4) кислотності в шлунку [41]. Найменшу частоту нічного кислотного прориву відзначено при використанні рабепразолу [49].

Важливою причиною рефрактерності симптомів GERX до лікування ІПП може бути недостатність стандартних доз ІПП у пацієнтів з конституційною шлунковою гіперсекрецією через більшу від народження масу обкладкових клітин (у нормі — до 5 млрд) та конституційну гіперкальціємію (іони кальцію є природними потужними стимуляторами секреції хлористоводневої кислоти). R.Fass зі співавт. рекомендують у разі рефрактерності до лікування замінювати препарат на інший, який є адекватним подвійній його дозі [26].

Стандартні дози ІПП можуть бути неадекватними у пацієнтів-гіперметаболізаторів, у яких через прискорений метаболізм ІПП у комплексі цитохрому Р450 після прийому рівень препарату в сироватці крові швидко падає, а його метаболіти фармакологічної активності не мають [11]. Зазначений феномен зумовлений генетичним поліморфізмом ізоферменту CYP 2C19, за участі якого відбувається 80 % метаболізму омепразолу та лансопразолу [10]. У швидких метаболізаторів лікування лансопразолом усуває ерозії лише у 16,7 % випадків [32]. Для успішного лікування таких хворих С. М. Ткач рекомендує прийом стереоізомеру омепразолу — езомеру, якому притаманна вища метаболічна стійкість і менша залежність від поліморфізму CYP 2C19. Вважають, що езомеру перетворює фенотип «швидкого» метаболізатора на «повільний» [11].

Частою помилкою при прийомі ІПП є порушення режиму лікування, а саме вживання препарату не до, а після їди, неповноцінний сніданок (брак або відсутність білків). Для ефективного гальмування шлункового кислотоутворення потрібна максимальна стимуляція обкладкових клітин, що досягається вживанням багатої на білок їжі.

Клінічні вияви GERX спричиняються закиданням у стравохід шлункового вмісту будь-якого складу і рН, що дає підставу класифікувати гастроєзофагеальні рефлюкси як кислі, слабкокислі, а при попаданні жовчного вмісту — як лужні. В останньому випадку їх зараховують до змішаних рефлюксів. За наявності в шлунку повітря рефлюкси вважають газовими. Саме наявність у хворого некіслоного або слабкокислого рефлюксів — найчастіша причина стійких симптомів GERX, які не усуваються лікуванням ІПП. У 70 % хворих на NERX симптоми зумовлені саме газовим рефлюксом, оскільки наявність газу посилює пошкоджувальну дію рефлюксату навіть за нормальної шлункової кислотності [25].

Методом розпізнавання виду рефлюксу є імпедансометрія, яку в Україні не практикують. Використання лише традиційної добової рН-метрії без поєднання її з імпедансометрією помилково виключає з числа хворих на GERX майже 39 % пацієнтів [42].

Із усіх ІПП безумовну перевагу має рабепразол, активність якого утримується в діапазоні рН від 1,0 до 4,9 (рисунок), забезпечуючи гальмування кислотності в широкому діапазоні рН шлунка. Важливим є також відсутність конкуренції рабепразолу з іншими препаратами на відміну від інших ІПП через відновлення до тіоефі-

1	2	3	4	5	pH
Усі ІПП активуються та діють однаково	Активність пантопразолу знижується у 2 рази	Пантопразол не переходить в активну форму. Активність омепразолу, езомепразолу, лансопразолу знижується у 2 рази	Пантопразол, омепразол, езомепразол, лансопразол не переходять в активну форму	Активність рабепразолу знижується у 2 рази (pH 4,9–5,0)	

Рисунок. **Необхідний діапазон рН у шлунку для активації інгібіторів протонної помпи [35]**

ру, що переважно відбувається поза комплексом цитохрому P450 [30]. Результатом конкуренції інших ІПП при одночасному прийомі їх з різними препаратами може бути як посилення, так і зменшення дії блокаторів кислотності.

Відомо, що ІПП не впливають на тонус кардіального сфінктера стравоходу, і лікувальний ефект цієї групи препаратів досягається винятково за рахунок закидання в стравохід менш кислого шлункового вмісту. Тому препаратами другої лінії лікування ГЕРХ, особливо у разі підтвердженого ендоскопією або рН-метрією/імпедансометрією гастроєзофагеального рефлюкса, є прокінетики. Застосування прокінетиків згадується в Уніфікованому протоколі МОЗ України. Нині використовують дві генерації препаратів цієї групи. До першої належать метопроклamid і домперидон, до другої – мосаприд та ітомеу гідрохлорид.

Препарати першого покоління спричиняють низку побічних ефектів. Крім того, вони недостатньо впливають на тонус нижнього сфінктера стравоходу (НСС). Мосаприд також не позбавлений побічних ефектів. Натомість ітомеу гідрохлорид збільшує тонус НСС і прискорює моторно-евакуаторну функцію усього травного ка-

налу (табл. 1). Великою перевагою ітомеу гідрохлориду є відсутність конкуренції з іншими препаратами, оскільки його метаболізм відбувається поза комплексом цитохрому P450 (табл. 2).

В огляді Ю. М. Степанова та співавт. наводиться низка публікацій, присвячених успішному застосуванню при некіслотних рефлюксах у хворих на ГЕРХ комбінації ІПП та баклофену, яка зменшує частоту спонтанних релаксацій нижнього стравохідного сфінктера, в дозі 5–20 мг тричі на добу [10]. Однак побічні ефекти неврологічного характеру обмежують застосування останнього препарату [15].

Ефективність прокінетиків у лікуванні ГЕРХ продовжують обговорювати. Так, у своєму виступі на XIX Об'єднаному європейському гастроентерологічному конгресі в Стокгольмі F. Zerbib висловив песимістичну думку щодо ефективності прокінетиків у лікуванні ГЕРХ, доказом чого є той факт, що створення нових препаратів цієї групи фармацевтичними фірмами припинено.

Через поширену рефрактерність до лікування ІПП ГЕРХ є можливість прогнозувати результат лікування цими засобами. Так, Ю. М. Степанов зі співавт. рекомендують перед призначенням ІПП виконувати ендоскопію стравоходу

Таблиця 1. **Вплив прокінетиків на тонус нижнього стравохідного сфінктера та моторику травного каналу [13]**

Показник	Метоклопрамід	Домперидон	Ітомеу гідрохлорид
Тонус нижнього стравохідного сфінктера	+	0	++
Перистальтика стравоходу	?	0	+
Гастроєзофагеальний рефлюкс	+	0	+
Евакуація твердої їжі зі шлунка	+	+	++
Скоротливість антрального відділу шлунка	+	+	++
Прискорення тонкокишкового транзиту	+	0	++
Товстокишковий транзит	+	+	++

Таблиця 2. Порівняльний метаболізм прокінетиків

Препарат	Механізм дії	Ферменти метаболізму
Метоклопрамід	Агоніст D <sub>2</sub> -дофамінових та слабкий агоніст 5HT <sub>4</sub> -рецепторів	CYP2D6
Домперидон	Антагоніст дофамінових рецепторів	CYP3A4
Мосаприд	Селективний агоніст 5HT <sub>4</sub> -рецепторів, частковий антагоніст 5HT <sub>3</sub> -рецепторів	CYP3A4
Ітоприду гідрохлорид	Антагоніст D <sub>2</sub> -дофамінових рецепторів	Флавінвімісна монооксигеназа

з біопсією і гістологічним дослідженням його слизової оболонки. Такі морфологічні особливості, як гіперплазія базального шару епітелію стравоходу, нейтрофільна інфільтрація та набряк епітелію, можна вважати маркерами рефрактерності до лікування ІПП [10]. F. Zerbib зі співавт. до прогностичних критеріїв неефективності ІПП зараховують НЕРХ, низький індекс маси тіла (< 25 кг/м<sup>2</sup>), наявність епігастрального болю і нудоти, функціональну диспепсію або синдром подразненої кишки [51, 52].

R. Tutian зі співавт. для прогнозування ефективності лікування ІПП пропонують виконувати впродовж перших 7 днів терапії рН/імпедансмоніторинг. У випадку збереження патологічного рівня рН < 4,0 понад 1,6 % часу, кількості рефлюксів понад 48 на добу, асоціації клінічних симптомів ГЕРХ з 5-хвилинними рефлюксами (індекс симптомів > 50 %) використання ІПП вважається безперспективним [47].

Затримка евакуації зі шлунка — одна з провідних причин появи симптомів ГЕРХ і неефективності її лікування ІПП [7]. Часто це має місце при тривалому пілороспазмі або органічному пілоростенозі як ускладненні пептичної виразки, неадекватної пілоропластики або накладання анастомозу при хірургічних втручаннях на шлунку. Так, у перших 3–6 міс після стовбурової вагтомії частота ендоскопічних ознак ГЕРХ збільшується з 19,3 до 39,8 %, після селективної — з 18,5 до 25,9 %, після селективної проксимальної — з 16,0 до 30,5 %. У частини хворих упродовж року ознаки ГЕРХ зникають, у решти залишаються як вияв супутнього захворювання, не пов'язаного з фактом оперативного втручання [3].

До причин рефрактерності ГЕРХ до ІПП зараховують постпрандіальну «кишеню» в кардіальному відділі шлунка [18] та хіатальну килу, яку традиційно вважають чинником, котрий зумовлює або посилює клінічні вияви ГЕРХ [2]. Серед осіб віком понад 50 років кила трапляється у кожного другого, з них 63–84 % мають ендоскопічно підтверджений езофагіт. Однак біль-

шість пацієнтів з ковзною килою езофагіту не мають, оскільки у виникненні клініки ГЕРХ провідну роль відіграє тонус НСС. Рекомендують оперувати лише великі кили [14].

Ожиріння є провокуючим чинником для виникнення ГЕРХ, особливо у жінок [1, 31]. Перебіг ГЕРХ при ожирінні має особливості, тому лікування таких хворих ІПП малоефективне. Так, встановлено, що при ожирінні печія трапляється значно рідше, ніж у пацієнтів з нормальним індексом маси тіла, — у 26,7 та 68 % відповідно, біль в епігастрії — у 37,3 і 70 %. Натомість симптоми шлункової диспепсії переважають: нудота — у 24 і 7,1 %, гіркота в роті — у 36 та 24,5 %, відригування повітрям — у 44 і 5,3 %. Частішими є біль за грудниною — у 18,7 % проти 5,3 %. Автори вважають, що препаратами вибору в лікуванні ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням мають бути не ІПП, а прокінетики, оскільки у таких пацієнтів на тлі нормацидності домінують симптоми, спричинені порушенням моторно-евакуаторної функції травного каналу [1].

Щодо поєднання ГЕРХ з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, то ми маємо чималий власний досвід спостереження за такими хворими. Так, поширеність печії у хворих на ГЕРХ та ЦД 2 типу достовірно не відрізняється від такої у пацієнтів, котрі не хворіли на ЦД (75,8 та 70,9 %;  $p > 0,05$ ), але кисле зригування у першій групі реєстрували більше ніж удвічі частіше (45,0 % проти 20,3 %;  $p < 0,001$ ). Чіткої залежності від статі та віку хворих (60–90 % у різних вікових групах) і величини індексу маси тіла (70–82 %) не виявлено. На частоту головних клінічних ознак ГЕРХ у цих пацієнтів впливав вибір препарату для усунення гіперглікемії. Так, при лікуванні препаратами сульфонілсечовини печія мала місце у 71 % хворих, при лікуванні інсуліном — у 93 %, бігуанідами — у 100 %. Гіршими були темпи загоєння при ерозивній формі ГЕРХ: за 4 тиж лікування лансопразолом у дозі 20 мг двічі на добу епітелізація відбувалася лише у 54,5 %, у хворих без ЦД — у 82 % [4].

ІПП не допомагають хворим при функціональній печії, яка трапляється у 15–27 % пацієнтів з клінічними ознаками ГЕРХ [49]. За іншими даними, функціональну печію виявляють у 50 % нереспондерів (котрі не відповідають на лікування ІПП) і у 25 % респондерів (які відповідають на лікування ІПП) [21, 37].

Згідно із IV Римським консенсусом функціональну печію визначають як ретростернальний пекучий дискомфорт або біль, рефрактерний до оптимальної антисекреторної терапії за відсутності ГЕРХ, патологічних гістологічних змін слизової оболонки стравоходу, виражених моторних розладів або органічних причин [16].

Діагностичними критеріями функціональної печії є наявність усіх ознак, які виникли не раніше ніж 6 міс тому, посилилися в останніх 3 міс, з частотою щонайменше двічі на тиждень: а) ретростернальний пекучий дискомфорт або біль; б) відсутність ефекту, незважаючи на оптимальну антисекреторну терапію; в) відсутність даних щодо гастроєзофагеального рефлюксу (показники шлункової кислотності, асоціація симптомів з рефлюксами) або еозинофільного езофагіту як причин симптомів; г) відсутність виражених моторних розладів (ахалазія кардії/стравохідно-шлункове з'єднання з обструкцією, дифузний езофагоспазм, стравохід за типом «відбійного молотка», відсутність перистальтики стравоходу).

Лікування таких хворих у більшості випадків емпіричне і має враховувати патофізіологічні особливості, переважаючий механізм дії препарату, який призначають, психосоціальні обставини. Призначають трициклічні антидепресанти (іміпрамін, амітриптилін), блокатори зворотного захоплення серотоніну (тетралін, пароксетин, циталопрам), тразодон та інші засоби (теофілін, габапентин). Однак ефективність такого лікування становить 50–60 %, що не набагато краще, ніж плацебо [23]. Інші засоби (гіпноз, поведінкова терапія, релаксація, акупунктура) можуть бути корисними, хоча відомості щодо такого лікування нечисленні [16].

Надчутливий стравохід — стан, за якого типові для ГЕРХ скарги мають місце при нормальних показниках рН-моніторингу. Відомо, що в нормі впродовж доби відбувається до 50 епізодів рефлюксу шлункового вмісту в просвіт стравоходу тривалістю менше ніж 5 хв, які здоровою людиною не відчуються [15]. За даними М. Б. Щербиніної, 35 % здорових добровольців мають гастроєзофагеальні рефлюкси без жодних клінічних виявів [14].

Надчутливість стравоходу (рефлюксна надчутливість) — ще одне з функціональних пору-

шень стравоходу, яке може перебігати під маскою ГЕРХ. Згідно з IV Римськими критеріями під рефлюксною надчутливістю розуміють езофагеальні симптоми (печію або грудний біль) за відсутності рефлюксу при ендоскопії або патологічного рефлюксу під час його моніторингу, посилення симптомів під час фізіологічного рефлюксу. Серед цієї категорії хворих трапляються пацієнти з overlap-станом, коли з рефлюксною надчутливістю поєднується ГЕРХ. Рефлюксна надчутливість має місце у 37–60 % хворих на НЕРХ з нормальними показниками рН-моніторингу і у 10 % пацієнтів, у котрих при амбулаторному рН-моніторингу виявляють кислотну чутливість [33]. Критеріями рефлюксної надчутливості є наявність усіх зазначених симптомів, які виникли не раніше ніж 6 міс тому і посилилися в останні 3 міс з частотою щонайменше двічі на тиждень: а) ретростернальні ознаки, зокрема печія і грудний біль; б) нормальні показники ендоскопії та відсутність еозинофільного езофагіту як причини симптомів; в) відсутність значних порушень моторики стравоходу (ахалазія/стеноз езофагокардіального з'єднання, дифузний езофагоспазм, стравохід за типом «відбійного молотка», відсутність перистальтики); г) посилення симптомів під час рефлюксу, незважаючи на нормальні показники рН- і імпеданс-моніторингу.

Пацієнтів з рефлюксною надчутливістю лікують за емпіричним принципом, що і пацієнтів, які страждають на функціональну печію. Однак такі пацієнти краще піддаються лікуванню антисекреторними препаратами, ніж особи з іншими функціональними розладами. Наприклад, окремі пацієнти з рефлюксною надчутливістю відповідають на стандартні або подвійні дози ІПП [39], проте хворі зі слабкокислим або некимлим рефлюксами зазвичай рефрактерні до ІПП [50].

Не піддаються лікуванню ІПП хворі на еозинофільний езофагіт, який трапляється у населення Європи з частотою 1 випадок на 2500 осіб. Ознаки, за якими диференціюють ГЕРХ від еозинофільного езофагіту, наведено в табл. 3.

У незначній частині хворих на еозинофільний езофагіт з клінічними ознаками ГЕРХ призначення ІПП дає виразне клінічне поліпшення, про що свідчать дані гістології. Проте природа такого варіанта хвороби не зовсім зрозуміла [34].

Наші дослідження виявили більшу поширеність ГЕРХ в осіб жіночої статі (39,1 % проти 25,1 %) [9]. У жінок мають місце частіша і виражена печія, позастравохідні симптоми, біль у животі, закрепи та порушення травлення. Вважають, що ГЕРХ лікується у жінок гірше, ніж у чоловіків, що пояснюють великою тривожністю

Таблиця 3. Диференційна діагностика еозинофільного езофагіту та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби [8]

Показник	Еозинофільний езофагіт	Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
Вік, стать	Молодий вік, чоловіки (75%)	Без вікової і гендерної залежності
Анамнез	Часті супутні atopічні захворювання	Відсутність atopічних захворювань
Провідні клінічні симптоми та їх частота	Порушення ковтання твердої їжі (> 95%), грудний біль (> 50%)	Печія (85%), кисле зригування (52%), грудний біль (20%), дисфагія (20%)
Ендоскопія	Запальні зміни слизової оболонки	Ерозії, діафрагмальна кила
Гістологічні дані	Еозинофільне запалення з вмістом понад 15 еозинофілів у полі зору	Еозинофілів 1–5 у полі зору
Добовий рН/імпеданс-моніторинг	Без патологічних змін	Патологічні частота і тривалість рефлюксів
Ефективність лікування ІПП	Відсутність ефекту	Ефективні у більшості хворих

і депресією на відміну від чоловіків [49]. Пояснення меншої ефективності ІПП у жінок немає.

Відомо, що окремі препарати можуть впливати на виникнення гастроєзофагеального рефлюксу і на розвиток у цих осіб ГЕРХ. До таких препаратів належать антагоністи кальцієвих каналів, нітрати, бронхолітики. Можливо, саме це є причиною високої поширеності супутньої ГЕРХ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та хронічним обструктивним захворюванням легень [6, 7].

Деякі препарати конкурують з ІПП, піддаючись метаболізму через систему цитохрому Р450. Так, омепразол може впливати на фармакокінетику антацидів, метопрололу, нестероїдних протизапальних препаратів, теofilіну, препаратів заліза. Однак клінічного значення ця взаємодія не має на відміну від взаємодії з метотрексатом [17] та клопідогрелем [44].

Є дані щодо меншої ефективності лікування ІПП у пацієнтів, які зловживають тютюнокурінням. Однак це стосувалося лише осіб з нормальним індексом маси тіла, оскільки ожиріння відіграє важливішу роль у патогенезі ГЕРХ, ніж тютюнокуріння [36].

Останніми роками у разі рефрактерності до лікування обговорюється питання щодо окремого лікування симптомів ГЕРХ. Так, для усунення печії та регургітації рекомендують хірургічне втручання, а при домінуванні дисфагії та здуття — медикаментозну терапію [28].

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція, дизайн публікації та інтерпретація даних літератури, редагування — В. В.; збір матеріалів — А. О.; написання тексту — В. В., А. О.*

Причиною рефрактерності симптомів ГЕРХ до ІПП може бути існування маловідомого фенотипу захворювання, описаного останніми роками, за якого внаслідок припинення лікування ІПП виникає рецидив рефлюкс-езофагіту з асоційованим з Т-лімфоцитами запаленням з папілярною і базальною гіперплазією без ураження епітеліоцитів [24]. У частини хворих, яких прийнято вважати хворими на ГЕРХ, провідну роль відіграє не стільки пошкодження рефлюксатом поверхневих шарів епітелію, скільки активоване цитокинами (інтерлейкін-6) запалення в глибоких шарах слизової оболонки стравоходу. Постає питання про залучення у лікування такого фенотипу ГЕРХ модуляторів запалення, наприклад, мезолізумабу в дозі 1500 мг один раз на тиждень доведено, який блокує інтерлейкін-5 [46]. Через це радикально переглядають поняття «рефрактерної» ГЕРХ. Натомість обговорюється існування різних фенотипів захворювання з різними підходами до лікування: «divide and conquer». Так, F. Zerbib зі співавторами пропонують виділяти як мінімум 8 фенотипів ГЕРХ: ерозивна/неерозивна, з типовими/атиповими симптомами, домінуванням печії/кислого зригування, респондери/нереспондери [50].

Таким чином, кожний випадок рефрактерності симптомів ГЕРХ до лікування ІПП потребує ґрунтовного аналізу для встановлення конкретної причини неефективності лікування.

## Список літератури

- Бондаренко Е.Ю., Звенигородская Л.А., Хомерик С.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с ожирением // *Cnsillum mtdscum*. — 2010. — Т. 12, №8. — С. 5—9.
- Букстанс Г.Е. Изменения в гастроэзофагеальном переходе: связь между низким давлением в НПС, ТРНПС, грыжей пищеводного отверстия и кислотным карманом // *Theoria* — гастроэнтерологу. — 2013. — С. 3—8.
- Вдовиченко В.И. Диспансеризация и реабилитация больных язвенной болезнью после органосохраняющих операций с применением ваготомии: Автореф. дис. ...д-ра. мед. наук. — К., 1990.
- Вдовиченко В.И., Мкядмі Джигед, Острогляд А.В. Эффективность лікування гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу // *Сучасна гастроентерол.* — 2011. — № 2. — С. 20—23.
- Вдовиченко В.И., Острогляд А.В., Курченко М.Г. та ін. Поширенисть гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби у хворих з ішемічною хворобою серця та артеріальну гіпертензію // *Укр. тер. журн.* — 2006. — № 2. — С. 35—38.
- Вдовиченко В.И., Острогляд А.В., Вергун О.М., Садовий І.С. Поширенисть гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби у хворих з хронічними бронхообструктивними захворюваннями // *Гастроентерологія*. — 2007. — Вып. 38. — С. 16—20.
- Джулай Г.С., Секарева Е.В. Моторно-эвакуаторная активность желудка и ДПК у пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с гастроэзофагеальным и дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом // *Верхневолж. мед. журн.* — 2014. — Т. 12, вып. 3. — С. 7—11.
- Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. — М., 2013. — 37 с.
- Острогляд А.В. Поширенисть гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби серед студентів-медиків та лікарів різних спеціальностей // *36. наук. праць співроб. КМАПО імені П.Л. Шуплика*. — 2005. — Вып. 14, кн. 1. — С. 680—684.
- Степанов Ю.М., Арби Мохамед. Морфологическая структура слизистой оболочки пищевода у больных с эрозивной и неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, рефрактерной к антисекреторной терапии // *Сучасна гастроентерол.* — 2010. — № 3. — С. 25—30.
- Ткач С.М. Особенности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при недостаточной эффективности ингибиторов протонной помпы // *Сучасна гастроентерол.* — 2017. — № 1. — С. 71—78.
- Фадеев Г.Д., Кушнир И.Э., Бабак М.О. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Сучасна гастроентерол.* — 2008. — № 5. — С. 12—16.
- Чернявский В.В. Возможности современных прокинетики в коррекции моторики пищеварительного тракта // *Внутренняя медицина*. — 2008. — № 1. — С. 15—18.
- Щербинина М.Б. Современные патофизиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Сучасна гастроентерол.* — 2013. — № 6. — С. 76—83.
- Ates F, Francis D.O., Vaezi M.F. Refractory gastroesophageal reflux disease: advances and treatment // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 8. — P. 657—667.
- Aziz Q, Fass R, Gyawali C.P. et al. Functional esophageal disorders // *Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 150. — P. 1368—1379.
- Blum H, Donath E, Warnke A, Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // *Drug Safety*. — 2006. — Vol. 29. — P. 769—784.
- Boeckxstaens G., El-Serag H.B., Smout A.J.P.M., Kahrilas P.J. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future // *Gut*. — 2014. — Vol. 63. — P. 1185—1193.
- Calabrese C., Liguori G., Marzano V. et al. Distinct proteomic profiles characterize non erosive from erosive reflux disease // *Gut*. — 2011. — Vol. 60, suppl. 3. — OP158.
- Chaudhry A.S., Kochhar R., Kohli K.K. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors // *Ind. J. Med. Res.* — 2008. — Vol. 127. — P. 521—530.
- De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E. et al. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2014. — Vol. 26. — P. 28—35.
- Dean B.D., Gano A., Knight K. et al. Эффективность ингибиторов протонной помпы при неэрозивной рефлюксной болезни // *Клин. гастроентерол. и гепатол. Укр. изд.* — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 112—119.
- Dickman R., Maradey-Romero C., Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders — no pain no gain // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2014. — Vol. 26. — P. 603—610.
- Dunbar K.B., Agoston A.T., Odze R.D. et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes // *JAMA*. — 2016. — Vol. 315. — P. 2104—2112.
- Emerenziani S., Sifrim D., Habib F. et al. Presence of gas on the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus // *Gut*. — 2008. — Vol. 57. — P. 443—447.
- Fass R., Sontag S.J., Traxler B., Sostek M. Лечение пациентов с упорной изжогой: двойное слепое рандомизированное исследование // *Клин. гастроентерол. и гепатол. Укр. изд.* — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 120—126.
- Galmiche J.-P., Hatlebakk J., Attwood S. et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD. The LOTUS Randomized Clinical Trial // *JAMA*. — 2011. — Vol. 305. — P. 1969—1977.
- Galmiche J.P., Zerbib F., Bruley des Varannes S. Treatment of GORD: Three decades of progress and disappointments // *United Eur. Gastroenterol. J.* — 2013. — Vol. 1. — P. 140—150.
- Hershovici T., Fass R. Step-by-step management of refractory gastroesophageal reflux disease // *Dis. Esophagus*. — 2013. — Vol. 26. — P. 27—36.
- Horai Y., Kimura M., Furie H. et al. Pharmacodynamic and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP 2C19 genotypes // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15. — P. 793—803.
- Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S. et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2340—2348.
- Klotz U. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the clinical action of proton pump inhibitors // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 56. — P. 1—2.
- Kushnir V.M., Sayuk G.S., Gyawali C.P. The effect of antisecretory therapy and study duration on ambulatory esophageal pH monitoring // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — Vol. 56. — P. 1412—1419.
- Liacouras C., Furuta G., Hirano I. et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults // *J. All. Clin. Immun.* — 2011. — Vol. 128. — P. 3—20.
- Marelli S., Pace F. Janssen-Cilag Via Buomarotti Cologno Monreese Milan Italy Expert Review // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 6. — P. 423—435.
- Ness-Jensen E., Lindam A., Lagergren J., Hveem K. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a perspective population-based cohort study: the HUNT study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 109. — P. 171—177.
- Penangini R., Sweis R., Mauro A. et al. Inconsistency in the diagnosis of functional heartburn: usefulness of prolonged wireless pH monitoring in patients with proton pump inhibitor refractory gastroesophageal reflux disease // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2015. — Vol. 21. — P. 265—272.
- Richter J.E. Novel medical therapies for gastroesophageal reflux disease beyond proton-pump inhibitors // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* — 2002. — Vol. 31 (suppl.). — S. 111—116.
- Savarino E., Zentilin P., Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 10. — P. 371—380.
- Scarpellini E., Ang D., Pauwels A. et al. Management of refractory typical GERD symptoms // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 13. — P. 281—294.
- Shaker R., Castell D.O., Schoenfeld P.S., Spechler S.J. Night-time heart-burn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterology Association // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 1487—1493.
- Sharma N.J., Agrawal A., Freeman J. et al. Анализ стойких симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне лечения ИПП с учетом данных рН-импедансометрии // *Клин. гастроентерол. Укр. изд.* — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 127—131.

43. Sharma N., Agrawal A., Freeman J. et al. An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 6. — P. 521—524.
44. Sibbing D., Morath T., Stegherr J. et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel // Thromb. Haemost. — 2009. — Vol. 101. — P. 714—719.
45. Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors // Gut. — 2012. — Vol. 61. — P. 1340—1354.
46. Souza R.f., Huo X., Mittal V. et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis thro a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injure // Gastroenterol. — 2009. — Vol. 137. — P. 1776—1784.
47. Tutian R., Richterich J.-P., Haedrich M. et al. Clinical response to empiric PPI therapy predicts the results of reflux monitoring on PPI therapy // Gut. — 2011. — Vol. 60, suppl. 3. — OP151.
48. Vakil N.B., Zuckerman S., Levine J.G. Nocturnal heartburn in patients with erosive esophagitis and resolution with proton pump inhibitors // Gastroentrol. — 2002. — Vol. 112 (4 Suppl. 1). — P. A200, Abs S1291.
49. Vakil N., Niklasson A., Denison H., Ryden A. Gender differences in symptoms in partial responders to proton pump inhibitors for gastrooesophageal reflux disease // EEG J. — 2015. — Vol. 3. — P. 443—452.
50. Zerbib F., Belhocine K., Simon M. et al. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease // Gut. — 2012. — Vol. 61. — P. 501—506.

В. И. Вдовиченко<sup>1</sup>, А. В. Острогляд<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

## «Рефрактерная» гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние проблемы

Приведены современные данные относительно определения термина «рефрактерная» гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, критерии этого варианта заболевания, его частота и прогноз, причины рефрактерности к традиционной терапии, в частности новая парадигма страдания, варианты лечения.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефрактерность к терапии, причины, распространенность, варианты лечения.

V. I. Vdovichenko<sup>1</sup>, A. V. Ostroglyad<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

<sup>2</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## The refractory gastroesophageal reflux disease: the state of the problem

The recent data pertinent to the definition of the «refractory» gastroesophageal reflux disease have been considered, as well as criteria of this variant of the disease, its prevalence and prognosis, reasons of its refractoriness to the standard therapy, including the new paradigm of «suffering», and the variants of treatment.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, therapy refractoriness, reasons, prevalence, variants of treatment.

### Контактна інформація

Вдовиченко Валерій Іванович, д. мед. н., проф. кафедри терапії № 1 та медичної діагностики факультету післядипломної освіти  
E-mail: [depth2015@gmail.com](mailto:depth2015@gmail.com)

Стаття надійшла до редакції 4 травня 2017 р.