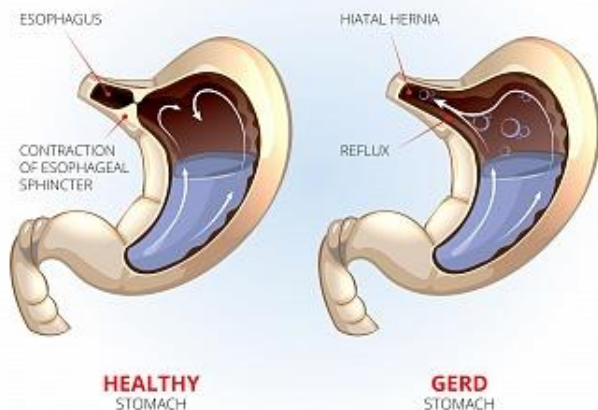


ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ГЭРБ. МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ

REFLUX GASTROESOPHAGEAL



В экономически развитых странах процент населения, страдающего ГЭРБ, достигает 20–40% [1].

Крупное отечественное эпидемиологическое исследование МЕГРЭ показало, что изжога и/или регургитация чаще 1 раза в неделю выявляются у 13,3% россиян, в Москве данный показатель находится на уровне 23,6% [2].

По данным исследования АРИАДНА, с симптомом изжоги знакомы 59,7% отечественных респондентов, а изжогу, возникающую 2 раза в неделю и чаще, испытывают 22,7% опрошенных [3].

Основными неблагоприятными проявлениями ГЭРБ являются значимое снижение качества жизни пациентов, а также возможность развития осложнений, потенциально жизнеугрожающих [1].

В российских и зарубежных рекомендациях отмечается, что основной группой препаратов для терапии ГЭРБ являются ИПП. К сожалению, стандартная кислотосупрессивная терапия ИПП зачастую оказывается неэффективной. Так, у 20–42% больных могут персистировать симптомы ГЭРБ, сохраняется рефлюксный эзофагит (РЭ) или даже появляется новая симптоматика [4]. Диагноз рефрактерной ГЭРБ выставляется в случае неэффективности двойных доз ИПП [5–7]. В серии работ, посвященных рефрактерности ГЭРБ, демонстрируется, что у 5–17% пациентов двойная доза ИПП является недостаточно эффективной [6–8].

Механизмы рефрактерности к ИПП активно изучаются в последнее время. Основными причинами рефрактерности признаются низкая приверженность лечению, неправильное назначение ИПП, применение некачественных дженериков, генетически обусловленная резистентность к ИПП, измененный метаболизм ряда препаратов, ночной кислотный прорыв, гиперсекреция кислоты, гиперчувствительный пищевод, функциональная изжога [9]. Важная причина рефрактерности к стандартной терапии – гетерогенность ГЭРБ, обусловленная разнородностью этиопатогенеза заболевания. Так, одной из причин гетерогенности ГЭРБ, приводящей в том числе к резистентности к ИПП, являются некислые ГЭР, диагностика которых стала возможной после появления методики суточной рН-импедансометрии.

Гетерогенность ГЭРБ. В соответствии с общепризнанным подходом под ГЭРБ понимают состояние, когда рефлюкс желудочного содержимого в пищевод приводит к возникновению беспокоящих жалоб (изжога, регургитация) и/или развитию осложнений (рефлюксный эзофагит (РЭ), пищевод Барретта (ПБ), язвы, стриктуры, аденокарцинома пищевода) [1].

Этиопатогенез ГЭРБ большинством авторов признается гетерогенным и не до конца изученным. Так, заброс содержимого желудка в пищевод может быть следствием патологических процессов, происходящих в брюшной полости: повышения внутрибрюшного давления при беременности и ожирении, повышения давления внутри желудка при гастростазе, дуоденостазе, систематическом переедании. В некоторых случаях ключевую роль в патогенезе заболевания, в частности в резистентности к терапии ИПП, может играть кислотный карман – скопление кислоты под нижним пищеводным сфинктером (НПС) над пищевым комком, часто обуславливающее возникновение постпрандиальной симптоматики.

Другой ключевой группой причин развития ГЭРБ могут быть проблемы с запирательным механизмом между пищеводом и желудком, препятствующим возникновению забросов: наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), снижение тонуса НПС, его транзиторные расслабления. Кроме того, причиной нарушений может являться снижение клиренса и тканевой резистентности пищевода вследствие нарушения его перистальтики, снижения продукции или изменения состава слюны, нарушения структуры и функциональной активности слизистой пищевода, изменения микроциркуляции в ней. В случае нарушения клиренса пищевода

рефлюктат, даже в случае физиологичности по своей частоте, более длительное время контактирует со слизистой, что приводит к развитию ее повреждения. Нарушение микроциркуляции и темпов регенерации слизистой также способствует развитию ее эрозивных повреждений [10].

Гетерогенность патогенеза, в т. ч. и возможность присутствия кислых и некислых ГЭР, обуславливает необходимость изучения эффективности дифференцированной терапии ГЭРБ. С целью изучения эффективности дифференцированной терапии ГЭРБ у пациентов со слабокислыми и некислыми ГЭР на кафедре терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова было инициировано проведение клинического исследования, посвященного данной проблеме. В исследовании принимали участие 62 пациента с некислыми формами ГЭРБ: 24 мужчины (38,7%) и 38 женщин (61,3%); средний возраст – $52,6 \pm 13,5$ года; индекс массы тела – $26,46 \pm 4,71$ кг/м². Предварительные результаты данной работы интегрированы в структуру обзорной статьи.

Некислые рефлюксы. В настоящее время большое внимание в медицинской литературе уделяется гетерогенности гастроэзофагеального рефлюктата по составу.

Возможность проведения в последние десятилетия суточной рН и рН-импедансометрии позволила пролить свет на характер ГЭР. В соответствии с прежними представлениями о ГЭРБ основу патогенеза заболевания составляли кислые ГЭР, под которыми понимали забросы рефлюктата с $\text{pH} < 4$ из желудка в пищевод. В норме в течение 1 сут у здорового человека может случаться до 50 непродолжительных забросов, при которых за счет адекватного клиренса пищевода рефлюктат удаляется обратно в желудок и не вызывает повреждения слизистой [10].

В процессе проведения суточной рН-метрии пациентам с ГЭРБ, в т. ч. с ее эрозивными вариантами, было выявлено, что у ряда пациентов не отмечается патологических по количеству и длительности ГЭР с $\text{pH} < 4$, кроме того, у некоторых больных возникновение симптома изжоги не совпадает с регистрируемыми кислыми забросами.

В конце XX в. в практической медицине появилась методологическая возможность регистрировать не только кислые, но и некислые ГЭР путем проведения суточной рН-импедансометрии. Первые работы по рН-импедансометрии были выполнены J. Silny еще в 1990 г., в нашей стране данный метод диагностики использоваться стал относительно недавно [11]. Результаты рН-импедансометрии позволяют разделить ГЭР на кислый с $\text{pH} < 4$, слабокислый – с $\text{pH} 4-7$, щелочной – с $\text{pH} > 7$ и нейтральный – с pH около 7 [12, 13].

Используемый в настоящее время термин «некислая ГЭРБ» подразумевает преобладание у пациента ГЭР с $\text{pH} > 4$. В литературе, посвященной данной проблеме, можно встретить термины «щелочной рефлюкс», «некислый рефлюкс», «смешанный рефлюкс», «дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс» (ДГЭР). Истинный щелочной рефлюкс – относительно редкое явление, встречающееся лишь у пациентов с резецированным желудком. Термины «смешанный рефлюкс», «некислый рефлюкс», ДГЭР можно считать относительно идентичными. В иностранной литературе чаще встречается термин «некислый рефлюкс» – «non-acid reflux». При этом следует отметить, что некислый рефлюкс может встречаться без ДГЭР, к примеру, после еды, на фоне гипоацидности, терапии ИПП. Сочетанный рефлюкс, подразумевающий под собой наличие в рефлюктате и кислого желудочного, и щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки (ДПК), может иметь как кислую, так и щелочную рН.

Крупный метаанализ продемонстрировал, что ГЭРБ в 37% случаев является некислой по своей природе, а 80% хронического кашля, ассоциированного с ГЭРБ, также связано с некислыми рефлюксами [14]. В другой работе было продемонстрировано, что у пациентов с ГЭРБ 65% ГЭР – кислые, 29% – слабокислые, а 6% – щелочные рефлюксы [12, 13].

В нашем исследовании из 62 пациентов с некислой формой ГЭРБ у 40 пациентов (64,5%) выявлялись слабокислые рефлюксы, а у 22 (35,5%) – слабощелочные. В таблице 1 представлены результаты суточной рН-импедансометрии пациентов из группы слабокислых и слабощелочных рефлюксов.

Таблица 1. Результаты рН-импедансометрии у больных ГЭРБ со слабокислыми и слабощелочными рефлюксами

Показатель	Слабокислый рефлюкс (1)	Слабощелочной рефлюкс (2)	P1-2
Число рефлюксов за сутки	74±19,2	62,5±16,7	0,12
Число кислых рефлюксов	37,5±12,4	25±11,3	0,08
Число слабокислых рефлюксов	38,4±16,5	19,5±10,4	0,005
Число слабощелочных рефлюксов	5,5±2,4	28,5±9,6	0,001
Экспозиция болюса общая, % от времени исследования (All Reflux Percent Time)	3,2±1,8	2,7±0,9	0,65
Экспозиция кислого болюса, % от времени исследования (Acid Percent Time)	0,7±0,3	0,6±0,3	0,85
Экспозиция слабокислого болюса, % от времени исследования (Weakly acidic Percent Time)	1,8±0,7	0,7±0,5	0,007
Экспозиция щелочного болюса, % от времени исследования (Weakly alkaline Percent Time)	0,1±0,05	0,8±0,5	<0,001

Механизм возникновения неких рефлюксов. Физиологические дуоденогастральные рефлюксы (ДГР) присутствуют у 20—25% здоровых людей, а у пациентов с различными заболеваниями верхних отделов ЖКТ ретроградный заброс дуоденального содержимого обнаруживается в 45—100% случаев [15—17]. С помощью фиброоптической спектрофотометрии было продемонстрировано, что желчь присутствует в желудке здоровых людей 37% времени в течение 1 сут (28% дневного и 47% ночного времени), а общее число ДГР за 1 сут может достигать 60—68 [15, 18].

В настоящее время определены следующие механизмы развития патологического ДГР: несостоятельность пилорического сфинктерного аппарата; антродуоденальная дисмоторика; ликвидация естественного антирефлюксного барьера, к примеру, после резекции желудка [15, 19, 20]. Развитие патологических ДГР может возникать вследствие хронической дуоденальной непроходимости (ХДН). Данный синдром имеет компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную стадии. При компенсированной (или латентной) стадии замыкательная функция привратника сохранена. Субкомпенсированная стадия ХДН характеризуется нарастанием гипертензии в просвете ДПК, застою желчи и секрета поджелудочной железы, возникновением антиперистальтических сокращений. Вышеописанные процессы приводят к хроническому расширению, истощению нервно-мышечного аппарата ДПК, хроническому расслаблению жома привратника и повторяющемуся забросу дуоденального содержимого в желудок. В стадии декомпенсации ХДН гиперкинетическая активность ДПК сменяется ее гипотонией, атонией и значительной дилатацией [15, 21].

В свою очередь раздражение желудка агрессивным содержимым ДПК может вызвать изменение моторной активности последнего в виде гастростаза, гиперкинетической активности. Сочетание явлений гастростаза с пропульсивной активностью ДПК, дискоординацией антродуоденальной и дуоденоюанальной пропульсии обуславливает увеличение частоты транзитных расслаблений НПС и развитие ДГЭР [19, 20].

В последнее время исследования у здоровых добровольцев и пациентов с ГЭРБ продемонстрировали, что некие рефлюксы регистрируются гораздо чаще, чем это предполагалось ранее. Так, щелочные и слабокислые рефлюксы регистрировались у 45—90% детей, причем у новорожденных с респираторными расстройствами 78% ГЭР, ассоциированных с нарушениями дыхания, являлись некими [22].

Результаты наблюдения пациентов с ГЭРБ, получающих терапию ИПП в двойной дозировке, показывают, что 20–40% из них имеют нектислые рефлюксы, что, вероятно, способствует персистенции симптомов [23, 24]. В исследовании Voesckxstaens et al. было продемонстрировано, что у пациентов, находящихся на терапии ИПП, в среднем 80% ГЭР являются нектислыми, 83% из них ассоциировано с имеющимися симптомами [14]. Следы желчных кислот (ЖК) в пищеводе определяются у 38% пациентов с недостаточно эффективной терапией ИПП [25].

На рисунке 1 представлена суточная рН-импедансограмма мужчины 54 лет с незаживающим РЭ стадии В по Лос-Анджелесской классификации. На нижнем графике регистрируется рН желудочного сока, на втором снизу графике – рН в пищеводе, остальные 6 графиков демонстрируют импеданс в пищеводе. У пациента выявляются 3 эпизода длительного повышения рН в желудке, которые могут быть связаны с ДГР. На пищеводном рН датчике регистрируется минимальное количество ГЭР с рН<4 – 14, тогда как датчики, регистрирующие импеданс, определяют 63 нектислых ГЭР в течение 1 сут.

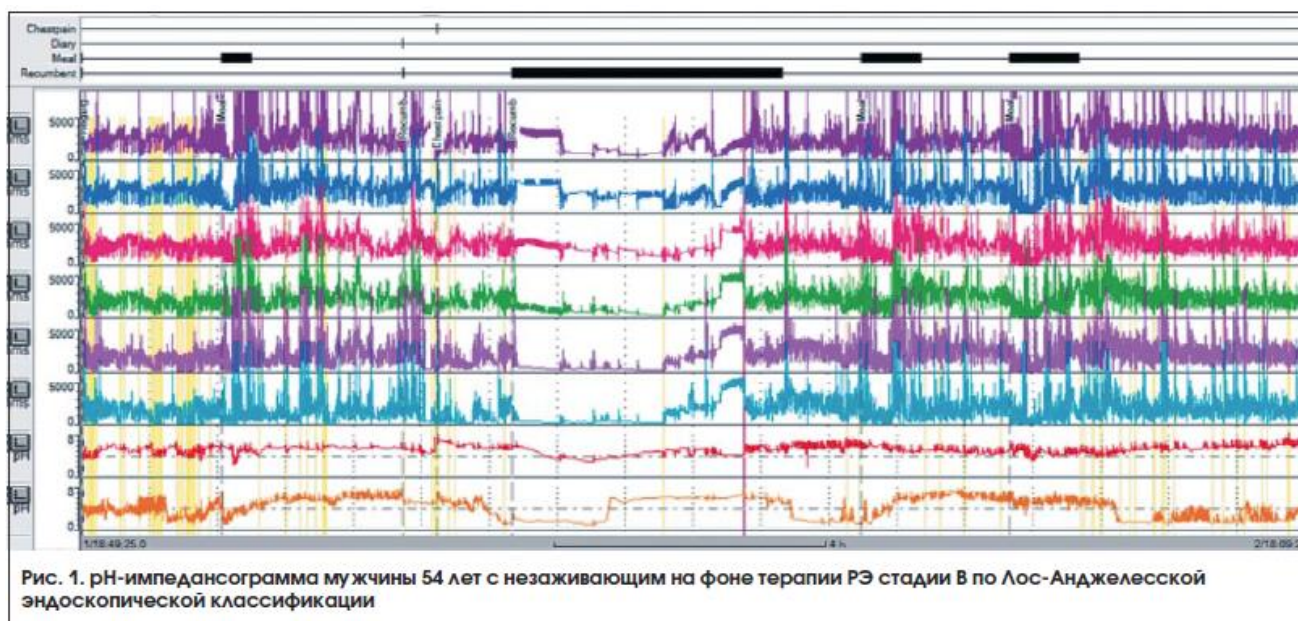


Рис. 1. рН-импедансограмма мужчины 54 лет с незаживающим на фоне терапии РЭ стадии В по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации

Состав рефлюктата. Смешанный рефлюктат отличается от классического кислого входящими в его состав желчными кислотами (ЖК), лизолецитином и панкреатическими ферментами. Среди панкреатических ферментов большое значение в патогенезе ГЭРБ имеют трипсин и панкреатическая фосфолипаза А [19, 20, 26].

ЖК играют ключевую роль в патогенезе нектислой ГЭРБ. В исследовании D. Nehra et al. было продемонстрировано, что концентрация ЖК в пищеводе у здоровых добровольцев составляет 14 ммоль/л, у пациентов с РЭ – 124 ммоль/л, а с ПБ – более 200 ммоль/л [27].

ЖК, попадающие в желудок и пищевод, обладают детергентными свойствами и способствуют солюбилизации липидов мембран поверхностного эпителия, т. е. проникают в фосфолипидный слой мембран и разрушают его. Выраженность данного эффекта определяется концентрацией, степенью конъюгации, гидроксилирования ЖК и, в особенности, рН рефлюктата. Так, при низких значениях рН слизистую оболочку повреждают преимущественно конъюгированные, тригидроксильные ЖК и лизолецитин. Напротив, при высоких значениях рН неконъюгированные и дигидроксильные ЖК, трипсин обладают значительно большими повреждающими свойствами, чем конъюгированные и тригидроксильные. В настоящее время имеются данные, что прием ИПП приводит к превалированию неконъюгированных ЖК в рефлюктате, а длительная кислотосупрессивная терапия может выступать в роли патогенетического фактора метаплазии и дисплазии эпителия [5–7, 15, 19, 20, 28].

В исследовании S. Attwood et al. было продемонстрировано, что смешанные рефлюксы ассоциированы с более серьезными повреждениями пищевода: РЭ более тяжелых степеней, ПБ и аденокарциномой пищевода [29]. Также в ряде работ указывается на более частое развитие внепищеводных расстройств у пациентов со смешанными рефлюксами: катарального фарингита, ларингоспазма, а также рака гортани у больных, перенесших гастрэктомию [30–32].

Клиническая картина. В исследовании, посвященном сочетанию ГЭРБ и патологии желчевыводящих путей, было установлено, что ДГЭР у всех пациентов проявлялся изжогой, у 86,7% пациентов при этом определялись

отрыжка и устойчивый горький привкус. Эпизоды изжоги вследствие некислых рефлюксов были более продолжительными, чем при классической ГЭРБ, и требовали приема больших доз антацидов. Внепищеводные проявления отмечались у 38,6% пациентов: 62,5% больных имели кашель и бронхообструкцию, 25% – неприятный запах изо рта, 12,5% – ощущение жжения на кончике языка [15]. В ряде работ продемонстрировано, что у пациентов с некислотой ГЭРБ чаще присутствует хронический сухой кашель или кашель с небольшим количеством вязкой слизистой мокроты как в дневное, так и в ночное время. Чувство горечи во рту возникает лишь при высоких проксимальных ГЭР, тогда как при дистальных рефлюксах этот симптом может и отсутствовать [23, 24].

В нашем исследовании большая часть пациентов со слабокислыми ГЭР (72%) имели неэрозивную гастроэзофагеальную болезнь (НЭРБ), 22% – РЭ, 6% – ПБ. В группе со слабощелочными рефлюксами также у большей части пациентов выявлялась НЭРБ – 64%, у 20,5% – РЭ. Процент больных с ПБ в группе щелочных рефлюксов был достоверно выше – 15,5% ($p < 0,05$). Анализ клинической картины заболевания показал, что выраженность изжоги зависела от варианта ГЭРБ. Так, ежедневная изжога отмечалась у 48,3% пациентов со слабокислыми и лишь у 16,3% со слабощелочными ГЭР ($p < 0,05$). В то же время у пациентов со слабощелочными ГЭР достоверно чаще встречались синдромы диспепсии (тошнота, дискомфорт в эпигастрии, привкус горечи), чем в группе слабокислых рефлюксов – 72,4 и 46,2% соответственно ($p < 0,05$).

Анализируя литературные данные по кислым и некислым формам ГЭРБ, следует отметить, что клинически данные формы заболевания трудно разграничить, что делает рН-импедансометрию единственным достоверным способом дифференциальной диагностики.

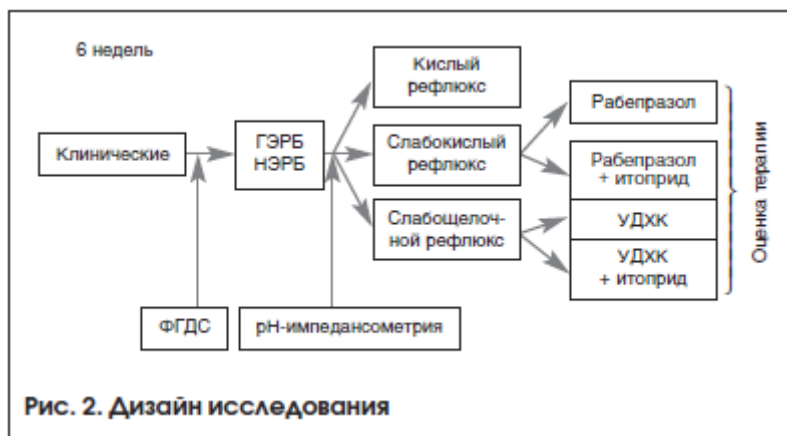
Лечение. В соответствии с современными рекомендациями для терапии ГЭРБ со смешанными рефлюксами используются ИПП, УДХК, антациды, холестирамин, сукральфат и прокинетики [10].

В ряде работ было показано, что ИПП способны уменьшать количество некислых ГЭР, по всей видимости, за счет снижения давления в желудке, и нивелировать повреждающее действие рефлюктата. В исследовании Tutuian et al. демонстрируется, что у 26% пациентов, получающих ИПП, были выявлены некислые рефлюксы, что было меньше, чем у пациентов с ГЭРБ, не получающих ИПП. По всей видимости, количество некислых рефлюксов уменьшается на фоне терапии ИПП [33]. С другой стороны, в ряде работ указывается, что ИПП не всегда рекомендованы для лечения некислотой ГЭРБ [12, 13].

Доказанным является позитивное влияние УДХК на течение рефлюксного гастрита, тогда как работы, демонстрирующие эффективность данного препарата у пациентов с РЭ, являются единичными [34].

В настоящее время исследуется эффективность баклофена – единственного препарата, оказывающего влияние на количество транзиторных расслаблений НПС у пациентов с ГЭРБ. Так, баклофен способен уменьшать количество транзиторных расслаблений на 40–60%, а ГЭР – на 43% [35]. В исследовании Vela et al. было продемонстрировано, что баклофен уменьшает количество и кислых, и некислых рефлюксов, снижая интенсивность симптоматики на 72 и 21% соответственно. Однако широкое использование данного препарата ограничивается большим спектром побочных эффектов, доминирующими среди которых являются головокружение и сонливость [36]. Современные препараты из группы агонистов ГАВА-рецепторов lesogaberan и agbaclofen проходят клинические испытания в настоящее время [36–38].

В нашем исследовании путем рандомизации мы разделили группы слабокислых и слабощелочных рефлюксов на 2 подгруппы в каждой: группа 1 – 19 пациентов со слабокислыми ГЭР, получали монотерапию 20 мг рабепразола; группа 2 – 21 пациент со слабокислыми ГЭР, получали комбинированную терапию рабепразолом 20 мг и итопридом 150 мг/сут на 3 приема; группа 3 – 8 пациентов со слабощелочными ГЭР, получали монотерапию урсодезоксихолевой кислотой (УДХК); группа 4 – 14 пациентов со слабощелочными ГЭР, получали комбинированную терапию УДХК и итопридом 150 мг/сут на 3 приема. Срок наблюдения за больными составил 6 нед. В динамике проводились оценка клинических симптомов заболевания, эндоскопической картины слизистой верхних отделов ЖКТ, инфицированности *H. pylori*, гистологических изменений слизистой пищевода и желудка, суточная рН-импедансометрия. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.



Через 6 нед. дифференцированной терапии была проведена оценка ее эффективности. Терапия рабепразолом пациентов со слабокислыми рефлюксами отличалась высокой эффективностью: купирование изжоги отмечалось у 75%, отрыжки – у 69%, заживление РЭ – у 82% пациентов. Комбинация рабепразола с итопридом у пациентов со слабокислыми ГЭР достоверно не отличалась по клинической эффективности от монотерапии рабепразолом, однако приводила к более выраженному снижению общего количества кислых и некислых проксимальных ГЭР – $24,5 \pm 4,3$ против $13,5 \pm 5,7$ ($p < 0,05$), снижению процента времени экспозиции некислового болюса в пищеводе – с 0,76% до 0,4% ($p < 0,05$).

При монотерапии пациентов со слабощелочными ГЭР УДХК достоверно снижался процент больных, испытывающих жалобы диспепсического характера, но улучшения эндоскопической картины не отмечалось. Результаты по данной группе носят ориентировочный характер из-за малого количества наблюдений. При контрольной рН-импедансометрии наблюдались статистическая тенденция к уменьшению количества слабощелочных ГЭР с $26,5 \pm 9,5$ до $15,4 \pm 4,3$ ($p < 0,05$), уменьшение процента времени присутствия некислового болюса в пищеводе с 2 до 0,7% ($p < 0,05$). На фоне терапии УДХК и итопридом также отмечались улучшение общего состояния пациентов, достоверное уменьшение жалоб диспепсического характера, изжоги, сухого кашля и отрыжки. При оценке эндоскопической картины у 50% больных отмечалось заживление РЭ. По данным рН-импедансометрии было выявлено достоверное снижение общего количества ГЭР с $62,5 \pm 16,7$ до $45,4 \pm 11,5$ ($p < 0,05$), слабощелочных ГЭР – с $33,5 \pm 3,9$ до $15,6 \pm 4,5$; уменьшение длительности объемного клиренса в пищеводе с $27,4 \pm 11,1$ до $19,3 \pm 3,5$ с ($p < 0,05$).

Заключение. Гетерогенность ГЭРБ, в частности гетерогенность ГЭР, является одной из ключевых причин неэффективности стандартных терапевтических подходов. Несмотря на актуальность данной проблемы, следует признать, что работ, посвященных данной тематике, в настоящее время мало. Исследования относительно инициальной и поддерживающей терапии у пациентов с некислыми формами ГЭРБ немногочисленны, а проспективные длительные исследования, посвященные профилактике осложнений у пациентов с некислотной ГЭРБ, отсутствуют.

Анализ современной медицинской литературы и предварительных результатов собственного исследования позволил нам сформулировать следующие выводы по проблеме терапии некислотной ГЭРБ:

1. Дифференцированный подход к терапии некислых форм ГЭРБ увеличивает эффективность проводимого лечения.
2. Добавление прокинетики итоприда к терапии ИПП у пациента со слабокислыми ГЭР оказывает позитивное влияние на моторику верхних отделов ЖКТ.
3. Терапия прокинетику итопридом характеризуется большей эффективностью у пациентов со слабощелочными рефлюксами, чем со слабокислыми.
4. Основой терапии ГЭРБ с преобладанием слабощелочных рефлюксов является УДХК. При этом комбинация УДХК с прокинетику характеризуется более выраженным влиянием на клиническую и эндоскопическую картину, а также моторику верхних отделов ЖКТ.

Необходимо отметить, что в процессе проведения исследования нами было выявлено 27 пациентов с сочетанной формой ГЭРБ, при которой имелось повышение количества и кислых, и некислых ГЭР в течение 1 сут. В дальнейшем мы планируем более детально проанализировать этиопатогенез, клиническую картину и

эффективность медикаментозной терапии данного варианта рефлюксной болезни, поскольку в настоящее время в медицинской литературе отсутствует информация о течении заболевания у таких пациентов. Суточная рН-импедансограмма пациента с сочетанной формой ГЭРБ представлена на рисунке 3.

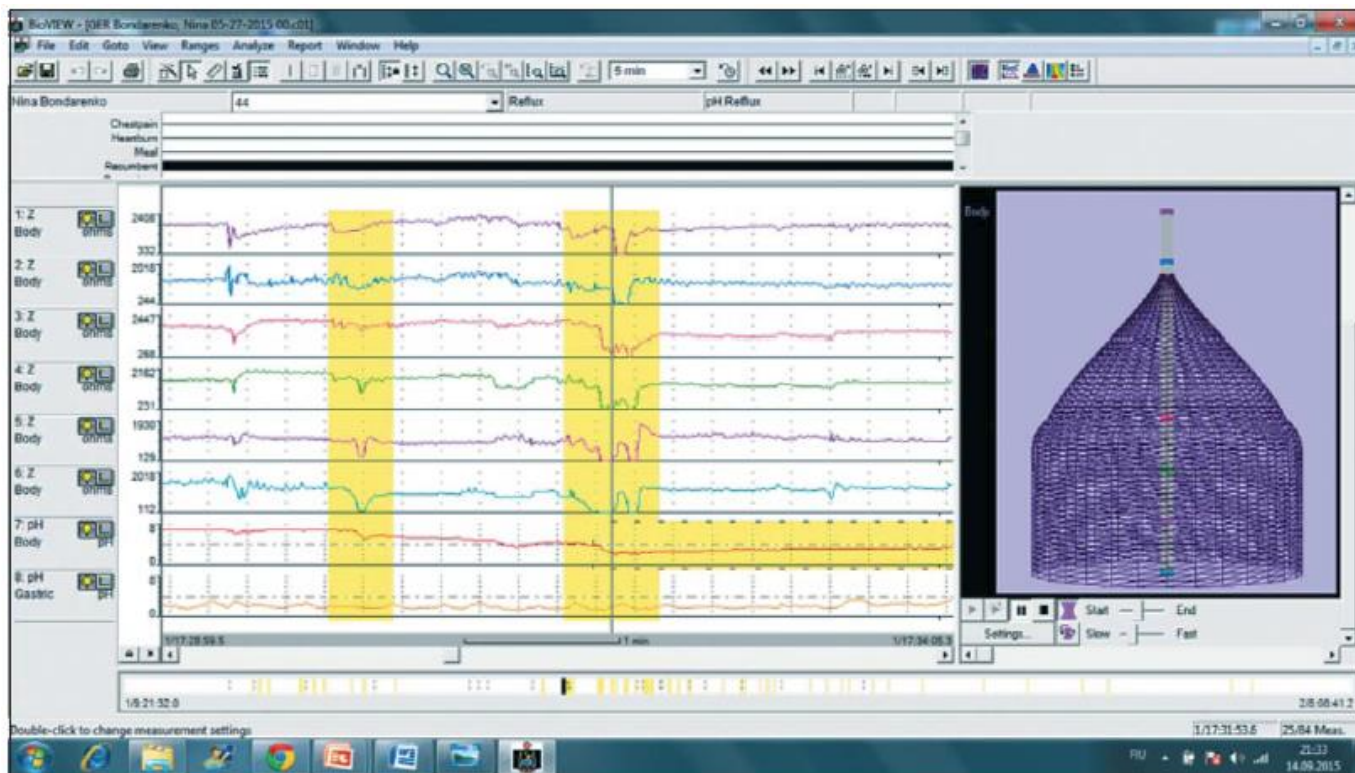


Рис. 3. Суточная рН-импедансограмма пациента со смешанной формой ГЭРБ