

С.И. ПИМАНОВ, д.м.н., профессор, кафедра терапии №2 факультета повышения квалификации и переподготовки кадров ВГМУ, Витебск

ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ:

КРАТКИЙ ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ АМЕРИКАНСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (ЧАСТЬ I)

В статье приводится краткий обзор рекомендаций Американской гастроэнтерологической ассоциации 2013 г. по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод, ингибиторы протонной помпы, пищевод Барретта, эрозивный эзофагит

■ АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) расценивается современными гастроэнтерологами как проблема XXI в. Действительно, в современных западных странах наблюдается устойчивый рост заболеваемости ГЭРБ и раком пищевода при снижении встречаемости гастродуоденальных язв и рака желудка. Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения в Западной Европе и США составляет 10–20% [1]. Уже сейчас в США наиболее частым диагнозом на амбулаторном приеме среди гастроэнтерологической патологии является ГЭРБ, а смертность от рака пищевода превышает таковую от рака желудка [2]. Рак пищевода встречается у мужчин в 8 раз чаще, чем у женщин [3]. Согласно последним исследованиям в России наблюдаются те же тенденции [4].

Проблема ГЭРБ не ограничивается субъективными проявлениями и возникновением эрозивно-язвенного поражения пищевода. Устойчивый многолетний патологический гастроэзофагеальный заброс приводит к метаплазии эпителия пищевода (пищевода Барретта), что является предраковым состоянием. При наличии пищевода Барретта за 10 лет от рака пищевода умирает 2% пациентов. В то же время известно, что ГЭРБ ассоциирована с мета-

болическим синдромом, а наиболее частой причиной смерти у этой категории пациентов является сердечно-сосудистая патология, т. е. до рака пищевода они не доживают [5].

За последние годы было опубликовано несколько международных согласительных документов по диагностике и лечению ГЭРБ [6–8]. В апреле 2013 г. вышли в свет рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по ведению больных ГЭРБ [1]. Ряд положений этого документа на доказательной основе уточняет имевшиеся до сих пор спорные моменты и проблемные положения в диагностике и лечении пациентов с ГЭРБ.

■ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ GRADE

Положения американских рекомендаций по ГЭРБ, так же как и других международных согласительных документов, основанных на принципах доказательной медицины, имеют градации по доказательности и степени рекомендаций, причем используется новая система GRADE [9]. Система GRADE упрощена в сравнении с предшествующими аналогами. Различают «сильные рекомендации» [1] и «слабые рекомендации» [2]. Сильная рекомендация соответствует случаям, когда польза значительно превышает возможные нежелательные эффекты, а если соотношение пользы и ее отсутствия колеблется, рекомендация считается слабой. Качество доказательств, идущих в дополнение к силе рекомендаций, определяется тремя уровнями: А – высо-

кое качество доказательств; В – среднее качество; С – низкое качество (табл. 1). Если качество доказательств соответствует уровню А, маловероятно, что появятся какие-либо данные, способные изменить сформулированное положение. Качество доказательств С свидетельствует, что, скорее всего, дальнейшие исследования приведут к изменению текущей оценки клинического результата обсуждаемого положения. Имеющееся в оригинальной системе GRADE очень низкое качество доказательств (D) не включено в данные рекомендации.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА

В рекомендациях ГЭРБ определяется как симптомы или осложнения, возникающие в результате рефлюкса желудочного содержимого в пищевод или проксимальнее, вплоть до ротовой полости, а также в гортань или в легкие. ГЭРБ может при наличии клинических симптомов сопровождаться или не сопровождаться эрозивным поражением пищевода.

Как известно, наиболее типичными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация кислым. Положительный эффект от лечения ингибиторами протонной помпы (ИПП) при этих симптомах подтверждает диагноз. Боль в грудной клетке, чаще за грудиной, также считается типичным симптомом, причем характер боли может быть неопределенный, включая чувство давления, что требует дифференциальной диагностики с сердечной болью. Как указывается в рекомендациях, редким симптомом

при неосложненной ГЭРБ является дисфагия, однако этот тревожный симптом всегда требует исключения опухоли, стриктуры или выраженных моторных нарушений. Хронический кашель, бронхоспазм, хронический ларингит и другие симптомы поражения дыхательных путей названы непищеводными. В атипичные симптомы включены: диспепсия, эпигастральная боль, тошнота, вздутие и отрыжка, которые, как указано в руководстве, могут быть при ГЭРБ и другой патологии. Это противоречит дефинициям последних Римских консенсусов по функциональным расстройствам органов пищеварения, поэтому в обсуждаемых американских рекомендациях в качестве аргумента обоснованности такого положения указывается, что диспепсия чаще бывает у больных ГЭРБ, чем без таковой. Кроме того, отмечено, что у пациентов с диспепсией выше вероятность последующего выявления ГЭРБ. В качестве еще одного аргумента в пользу общности патогенеза ГЭРБ и диспепсии приводится напоминание, что лечение ИПП эффективно при ГЭРБ и таких симптомах диспепсии, как эпигастральная боль, ранняя насыщаемость, отрыжка и вздутие. При ГЭРБ в сочетании с тошнотой применение ИПП эксперты сочли неэффективным.

По диагностике ГЭРБ приведены следующие рекомендации с указанием в правом столбике доказательной характеристики по GRADE (табл. 2).

Отмечено, что рентгеноконтрастные методы (с использованием сульфата бария) сохраняют свое значение для диагностики причины дисфагии и

Таблица 1. Система градации доказательности GRADE

СИЛА РЕКОМЕНДАЦИЙ	КРИТЕРИИ
1 – сильная рекомендация «strong recommendation»	Положительный эффект убедительно превышает отрицательный, учитывается качество доказательств, количество проанализированных пациентов и приемлемая стоимость менеджмента
2 – слабая рекомендация (условная) «conditional recommendation»	Баланс положительного/отрицательного эффектов неясен, вариации и неопределенность в предпочтениях и ценности положений, меньшая уверенность в них, более высокая стоимость или затраты
УРОВЕНЬ КАЧЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ	
А (высокий)	Маловероятно, что дальнейшие исследования могут изменить убежденность в оценке клинического результата (эффекта)
В (средний)	Дальнейшие исследования могут изменить убежденность в оценке клинического результата (эффекта)
С (низкий)	Скорее всего, дальнейшие исследования приведут к изменению убежденности в оценке клинического результата (эффекта)

выявления стриктур. Эта рекомендация основана на исследованиях «случай – контроль».

Положение о скрининге *Helicobacter pylori* нуждается в комментариях. Учитывая, что при ГЭРБ может понадобиться многолетняя терапия ИПП, а распространенность инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у нас высокая, перед началом длительного применения антисекреторной терапии определение этой инфекции в Восточно-европейском регионе представляется целесообразным. Как известно, эрадикация *H. pylori* предотвращает прогрессирование атрофического гастрита при многолетней терапии ИПП. По этой причине в Маастрихтско-Флорентийском консенсусе (гл. III, пол. 16) в качестве одного из показаний к эрадикации *H. pylori* приводится постоянное применение кислотосупрессии более одного года [10]. Таким образом, если предполагается лечить ГЭРБ с помощью ИПП более года, следует провести диагностику и лечение хеликобактерной инфекции.

■ КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ГЭРБ традиционно подразделяется на немедикаментозное, фармакотерапевтическое и хирургическое.

Немедикаментозные методы. Рекомендации по немедикаментозному лечению основаны на результатах систематизированного обзора 44 исследований [11]. По данным 12 исследований, такой фактор, как курение, двух исследований – шоколад, двух исследований – сладкие напитки, трех исследований – положение лежа на правом боку снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера. Вопреки традиционным взглядам, не оказывают существенного влияния на тонус нижнего пищеводного сфинктера прием алкоголя (16 исследований), кофе или кофеина (14 исследований), острой пищи (2 исследования), цитрусовых (3 исследования) и жирной пищи (9 исследований). В то же время доказано, что длительность регистрации рефлюкса

Таблица 2. Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2013). Диагностика

	Рекомендации	Характеристика по GRADE
1	Предположительный диагноз ГЭРБ может быть установлен на основании типичных симптомов изжоги и регургитации. В таких случаях рекомендуется эмпирическое лечение ИПП	1B
2	Пациенты с некардиальной болью в груди и подозреваемой ГЭРБ должны пройти диагностическое обследование перед лечением Кардиальная причина боли в грудной клетке должна быть исключена перед началом гастроэнтерологического исследования	2B 1C
3	Рентгеноконтрастное исследование не следует выполнять для диагностики ГЭРБ	1A
4	Верхняя эндоскопия (эзофагогастродуоденоскопия) не является необходимой при наличии типичных симптомов ГЭРБ. Эндоскопия рекомендуется при наличии симптомов тревоги и для скрининга пациентов с высоким риском осложнений. Повторная эндоскопия не показана пациентам без пищевода Барретта при отсутствии новой симптоматики	1B
5	В повседневной практике не рекомендуется биопсия дистальных отделов пищевода для целенаправленной диагностики ГЭРБ	1B
6	Манометрия пищевода рекомендуется для предоперационного обследования, но не имеет значения для диагностики ГЭРБ	1C
7	Амбулаторное (суточное и более длительное) мониторирование пищевода рефлюкса показано перед эндоскопическим или хирургическим лечением пациентов с незрозивной ГЭРБ, рефрактерных к лечению ИПП, а также в ситуациях, когда диагностика ГЭРБ вызывает затруднения. Амбулаторное мониторирование пищевода рефлюкса является исследованием, позволяющим оценить связь рефлюкса с клиническими проявлениями	1C 1C
8	Амбулаторное мониторирование пищевода рефлюкса не требуется при коротком или длинном сегменте пищевода Барретта для установления диагноза ГЭРБ	1B
9	Скрининг инфекции <i>Helicobacter pylori</i> не рекомендуется при ГЭРБ. Эрадикация этой инфекции не требуется в рутинной практике в качестве составной части антирефлюксной терапии	1C

Таблица 3. Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2013). Немедикаментозные методы лечения

	Рекомендации	Характеристика по GRADE
1	Снижение массы тела рекомендуется больным ГЭРБ с избыточной массой тела или при быстром ее увеличении за последнее время	2B
2	Подъем головного конца кровати и избегание приема пищи за 2–3 ч перед сном должно быть рекомендовано пациентам с ночными проявлениями ГЭРБ	2C
3	Повседневное обязательное исключение пищи, которая вызывает рефлюкс (включая шоколад, алкоголь, кислую и/или острую пищу) не рекомендовано в лечении ГЭРБ	2C

кислоты в пищевод возрастает при курении и употреблении алкоголя в дополнение к приему шоколада и жирной пищи (табл. 3).

Доказано, что снижение массы тела приводит к уменьшению симптоматики ГЭРБ. Показанием для снижения массы тела является ИМТ >25.

Медикаментозное лечение. В США омепразол, лансопризол и омепразол/натрия бикарбонат являются безрецептурными, а рабепразол, пантопризол, эзомепразол и декслансопризол отпускаются только по рецептам. Результаты метаанализов не подтвердили существенных преимуществ какого-либо ИПП в устранении субъективной симптоматики и репарации эрозивно-язвенных поражений пищевода при ГЭРБ. В связи с хорошей доказательной базой это положение получило наивысший уровень качества доказательности и силы рекомендаций. В то же время отмечено некоторое преимущество эзомепразола в эффективности лечения ГЭРБ в ряду ИПП, однако «клиническое значение этого небольшого отличия неясно» (табл. 4).

Уникальность ситуации заключается в том, что в международных рекомендациях регламентируется время приема ЛС. Примечательно, что это положение о приеме препарата уже приводилось в международных консенсусах ранее. Такая ситуация не случайна, т. к. максимальная эффективность ИПП (кроме омепразола/натрия бикарбоната и декслансопризола) возможна при рекомендованном режиме приема. По некоторым данным, требующим уточнения, омепразол/натрия бикарбонат с быстрым освобождением препарата эффективнее обычного омепразола в лечении ночного кислотного прорыва, если назначается перед сном. Декслансопризол можно принимать независимо от приема пищи. Обсуждаемая

рекомендация полезна тем, что в настоящее время в инструкциях различных фирм-производителей ИПП, имеющих в аптечной сети России, представлены весьма различающиеся рекомендации по применению препарата.

Выраженное снижение антисекреторного эффекта антагонистов H_2 -рецепторов может развиться уже через 1–2 нед. применения этих ЛС, особенно у пациентов без хеликобактерной инфекции.

В комментариях к рекомендациям из числа прокинетиков рассматриваются метоклопрамид и домперидон. Отмечено, что при отсутствии замедленной желудочной эвакуации роль прокинетиков в лечении ГЭРБ вызывает сомнения. При хорошем клиническом эффекте возможно использование прокинетиков, однако следует учитывать их побочные эффекты. Американская организация по контролю за качеством лекарственных средств и пищевых продуктов (Food and Drug Administration – FDA) не утвердила домперидон в качестве ЛС для лечения ГЭРБ. При назначении домперидона следует исключить у пациента синдром удлинения QT из-за возможности развития аритмий и внезапной сердечной смерти, которые отмечаются крайне редко.

Баклофен – агонист GABA(b)-рецепторов снижает частоту периодов кратковременной релаксации нижнего пищеводного сфинктера и эпизодов рефлюкса. В ряде исследований наглядно показан убедительный клинический эффект препарата, в т. ч. при устойчивости к лечению ИПП. В то же время пока нет исследований с большой длительностью наблюдений, а также отсутствует разрешение FDA на лечение ГЭРБ баклофеном. Принимая во внимание последние обстоятельства, эксперты

пришли к мнению, что использовать баклофен для обычного лечения ГЭРБ не следует.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение включает лапароскопическую фундопликацию или бариатрическую хирургию при ожирении (табл. 5). К хирургии приходится прибегать при необходимости прекратить медикаментозное лечение, наличии большой грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, побочных эффектах медикаментозной терапии ГЭРБ, рефрактерной к медикаментозной терапии. Есть основания предполагать, что оперативное лечение показано также пациентам с некислотным рефлюксом на фоне ИПП по данным пищеводного рН-импедансного мониторирования. Наибольший

эффект от хирургического лечения наблюдается у больных с типичными для ГЭРБ симптомами изжоги и/или регургитации, отвечающими на лечение ИПП. Хороший эффект от оперативного лечения можно также предполагать, если изменения показателей суточной рН-метрии хорошо коррелируют с клиническими симптомами. После хирургического лечения ГЭРБ количество пациентов, прибегающих к фармакотерапии, уменьшается в 1,5 раза.

В рекомендациях указано, что при выборе хирургического метода лечения больные могут столкнуться с дополнительными рисками, в т. ч. ранней послеоперационной смерти. Наиболее частым осложнением фундопликации (в 15–20% случаев) является синдром скопления газа в желудке (gas-bloating syndrome) из-за затрудненности отрыжки. Как известно, после фундопликации рвота и

Таблица 4. Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2013). Медикаментозное лечение

Рекомендации	Характеристика по GRADE
1 8-недельный курс ИПП является терапией выбора при наличии клинических симптомов или эрозивного эзофагита. Различные ИПП существенно не отличаются по эффективности	1A
2 ИПП с обычным освобождением должны назначаться за 30–60 мин до еды с целью максимально эффективного действия на рН	1B
Не следует назначать прием ИПП в зависимости от режима приема пищи	2B
3 ИПП следует назначать один раз в день перед первым приемом пищи	1B
Для пациентов с частичным ответом на разовый прием ИПП возможно нестандартное назначение препарата с изменением времени приема или прием ИПП два раза в сутки. Это касается пациентов с ночной симптоматикой ГЭРБ, ночным (скользящим) графиком работы и/или нарушением сна	1C
4 Отсутствие ответа на ИПП требует дообследования пациента	2C
5 У пациентов с частичным ответом на ИПП увеличение дозы за счет приема два раза в день или замена препарата на другой из этой же группы может привести к дополнительному уменьшению симптоматики	2C
6 Поддерживающая терапия ИПП должна назначаться пациентам с ГЭРБ в случаях появления симптоматики этого заболевания при отмене препарата или при наличии осложнений – эрозивного эзофагита или пищевода Барретта	1B
Пациентам, которые требуют длительного лечения ИПП, включая интермиттирующее и терапию по требованию, препарат следует назначать в минимальной эффективной дозе	2C
7 Антагонисты H2-рецепторов могут использоваться в качестве поддерживающей терапии у пациентов без эрозивной болезни, если такое лечение приводит к уменьшению изжоги	2B
При стандартном лечении ИПП (прием ЛС утром) антагонисты H2-рецепторов при необходимости могут использоваться в качестве дополнительной терапии перед сном у отдельных пациентов с объективно доказанным ночным рефлюксом, однако возможно развитие снижения чувствительности к антагонистам H2-рецепторов через несколько недель их использования	2C
8 Лечение ГЭРБ, отличное от кислотосупрессии, включая прокинетики и/или баклофен, не должно использоваться без диагностического обследования	2B
9 Сукральфат не имеет значения, за исключением случаев беременных женщин	2B
10 ИПП безопасны у беременных женщин, если имеется показание для применения ЛС	2B

Таблица 5. Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ (2013). Хирургическое лечение

	Рекомендации	Характеристика по GRADE
1	Хирургический метод является вариантом лечения ГЭРБ, дающим длительный эффект	1A
2	Хирургическое лечение ГЭРБ не рекомендуется пациентам, не отвечающим на лечение ИПП	1A
3	Перед оперативным лечением суточная pH-метрия обязательно должна быть проведена пациентам с неэрозивной ГЭРБ. Всем пациентам перед операцией необходимо выполнить манометрию для исключения ахалазии или склеродермическисподобного пищевода	1B
4	В случае тщательного подбора показанных для оперативного лечения пациентов и выполнения операции опытным специалистом хирургический метод лечения так же эффективен, как фармакотерапевтический	1A
5	Пациентам с ожирением, предполагающим подвергнуться оперативному лечению в связи с ГЭРБ, должна быть проведена бариатрическая хирургия. Шунтирование желудка является предпочтительной операцией у этих больных	1B
6	Используемое в настоящее время эндоскопическое лечение и безразрезная трансоральная фундопликация не могут быть рекомендованы как альтернатива фармакотерапии или традиционному хирургическому лечению	1B

отрыжка становятся невозможны или затруднены. Последний метаанализ показал, что послеоперационная дисфагия или невозможность рвоты значительно реже встречается после парциальной фундопликации в сравнении с тотальной. Кохрейновский обзор показал, что качество жизни выше после оперативного лечения ГЭРБ, чем при фармакотерапии [12]. Эффект от хирургического лечения при внепищеводных проявлениях ГЭРБ наблюдается у тех пациентов, которые отвечали на лечение ИПП.

В связи со значительной распространенностью ожирения операции по ее лечению (gastric bypass – шунтирование желудка) у больных ГЭРБ становятся более частыми, чем фундопликация по Ниссену.

Эндоскопическое лечение ГЭРБ развивается, но на сегодняшний день нет доказательств его долгосрочной эффективности. Это лечение включало радиочастотное воздействие на нижний пищеводный сфинктер, инъекции силикона в нижний пищеводный сфинктер и эндоскопическое наложение на него шва, причем FDA давало разрешения на устройства (Endocinch и Plicator) для этих целей, которые сейчас не используются и не производятся. От всех этих методов в американской практике пришлось отказаться из-за их недостаточной эффективности. Новым альтернативным эндоскопическим методом стала безразрезная трансоральная фундопликация (transoral incisionless fundopli-

cation – TIF), использующая различные варианты для неинвазивного создания антирефлюксного клапана. К сожалению, пока недостаточно данных об отдаленных результатах безразрезной трансоральной фундопликации, поэтому эксперты не смогли рекомендовать этот метод лечения для широкого применения.

В последнее время наиболее перспективным считается устройство LINX Reflux Management system, предназначенное для создания утолщенного клапана, препятствующего забросу содержимого желудка в пищевод. Усиление нижнего пищеводного сфинктера достигается с помощью миниинвазивной лапароскопической имплантации этого устройства. Последнее представляет собой браслетоподобную конструкцию, включающую покрытые титаном шарики с магнитными сердечниками, которые притягиваются друг к другу и затрудняют открытие сфинктера пищевода под действием возможного рефлюкса. Когда пациент глотает пищу, движение мышц разъединяет магнитные шарики и содержимое пищевода попадает в желудок. Метод показал хорошую эффективность в лечении ГЭРБ и одобрен FDA.



Список литературы будет приведен в ч. II статьи в следующем номере журнала. Нумерация источников сквозная для обеих частей статьи.