УДК 616.329

Жилина А.А.[1], Ларева Н.В.[1], Жилин И.В.[2], Волков С.В.[1]

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ КОМОРБИДНОСТИ

[1]ФГБО ВО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита
[2]ГУЗ Краевая клиническая больница, г. Чита

Резюме. *В статье рассматриваются особенности ведения и лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) на фоне сочетанного поражения желудочно-кишечного тракта. Ведение и лечение больных ГЭРБ с хроническим гастритом, ассоциированным с H.Pylori. ГЭРБ у больных с патологией билиарного тракта. ГЭРБ на фоне функциональной диспепсии.*
Ключевые слова. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит, функциональная диспепсия, билиарный тракт, прокинетики, эрадикационная терапия, ингибиторы протонной помпы.*

Zhilina A.A., Lareva N.V., Zhilin I.V., Volkov S.V.

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND COMORBIDITIES

Summary. *The article discusses the management and treatment of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) accompanied by concomitant lesions of the gastrointestinal tract. The management and treatment of GERD patients with chronic gastritis, associated with H. Pylori. GERD patients with pathology of the biliary tract.GERD on the background of functional dyspepsia.*
Keywords.*Gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis, functional dyspepsia, biliary tract, prokinetics, eradication therapy, proton pump inhibitors.*

На современном этапе развития новых технологий, прогресса во многих областях медицины и образования населения в соблюдении здорового образа жизни, несмотря на увеличение ее средней продолжительности как таковой (а может, и от части благодаря этому), отмечается тенденция к росту заболеваний, в том числе и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При этом нередко при клиническом обследовании пациентов диагностируется не менее 3-5 болезней, взаимовлияние которых изменяет их классическую клиническую картину, способствует, как правило, большей торпидности течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и прогноз [2, 25]. Поэтому в последние десятилетия на повестке дня повседневной практики клиницистов встала проблема сочетанного течения заболеваний. Причина этого не только в обнаружении закономерно связанных между собой сочетанных пар и триад нозологий, но и в необходимости выработки сбалансированной тактики лечения в условиях сочетанного течения хронических заболеваний, касаются они одной или нескольких вовлеченных в процесс систем органов. Анализ особенностей сочетанного течения особенно актуален в отношении патологических состояний пищеварительного тракта, который является удивительным природным конвейером, где процессы взаимосвязаны, строго последовательны и целесообразны. Поэтому проблема сочетанности (коморбидности) в гастроэнтерологии должна изучаться во всей совокупности «ассоциированных с ней явлений и феноменов» [2, 3].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем функциональных нарушений и/или дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, простого (катарального), эрозивного или язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных со временем – цилиндроклеточной (железистой) метаплазии (пищевода Барретта). Эрозивный эзофагит и неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) следует считать двумя формами ГЭРБ.

Клинические проявления ГЭРБ являются мучительными для пациентов, значительно ухудшают качество их жизни, отрицательно сказываются на их работоспособности. Могут проявляться типичной симптоматикой: изжога, отрыжка, срыгивание, болезненное и затрудненное прохождение пищи. У определенной когорты больных ГЭРБ выявляются внепищеводные проявления заболевания (бронхолегочный, оториноларингологический, кардиальный, анемический синдромы) [4].

Учитывая клинические и морфологические особенности ГЭРБ, основными целями лечения заболевания являются купирование симптомов заболевания и как следствие улучшение качества жизни пациентов, лечение эзофагита и предотвращение и/или устранение осложнений болезни.

В настоящее время основными принципами лечения ГЭРБ можно считать назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) и проведение длительной основной (не менее 4-8 недель) и поддерживающей (6-12 месяцев) терапии. При несоблюдении этих условий вероятность рецидива заболевания очень высока. Исследования, проведенные во многих странах мира, показали, что более чем у 80% пациентов, не получающих адекватного поддерживающего лечения, рецидив развился в ближайшие 26 недель, а в течение года вероятность рецидива составляет 90-98% [4].

Одной из опаснейших ситуаций в лечении ГЭРБ является ее сочетание с хроническим гастритом. Последний представляет собой гистопатологический процесс, который характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки желудка. Гастриты могут быть классифицированы по этиологическому фактору (например, H.Pylori-ассоциированный, обусловленный рефлюксом желчи, приемом нестероидных противовоспалительных препаратов) и гистологическим критериям, которые могут уточнить причину и вероятное клиническое течение (например, H.Pylori-ассоциированный мультифокальный атрофический гастрит) [18].

Если говорить с позиции МаастрихтIV, то наличие инфекции H.Pylori не влияет на тяжесть, частоту симптомов и эффективность терапии при ГЭРБ. Эрадикация H.Pylori не приводит к обострению ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения (1A, A). Однако у H.Pylori-позитивных пациентов, получающих длительную терапию ИПП, ускоряется процесс потери специализированных желез, приводящий к атрофическому гастриту (1A, A). Эрадикация H.Pylori у пациентов, длительно получающих ИПП, приводит к излечению от гастрита и предупреждает прогрессирование атрофического гастрита. Однако нет данных, что снижается риск рака желудка (1B, A) [34]. Данные обстоятельства диктуют необходимость диагностики хеликобактериоза у пациентов, планируемых на длительный прием ИПП, и при выявлении такового – проведения эрадикационной терапии (ЭТ). Следует отметить, что эффективность антихеликобактерной терапии при длительном применении ИПП является одной из актуальнейших задач, так как длительный прием ИПП служит препятствием для проведения контроля эрадикации [13].

Неэффективность ЭТ может зависеть от ряда факторов, которые в целом можно разделить на три основные группы в зависимости от происхождения: детерминированные микроорганизмом, макроорганизмом, врачом.

Одной из основных причин, связанных с микроорганизмом, является резистентность к антибактериальным препаратам. Спектр резистентности охватывает фактически все препараты, используемые в целях эрадикации микроорганизма. При этом среди антибиотиков, применяемых в схемах первой линии ЭТ, наиболее остро проблема резистентности стоит в отношении метронидазола и кларитромицина, в то время как устойчивость к амоксициллину и тетрациклину остается на довольно низком уровне [13].

Так, согласно систематическому обзору, в общемировой популяции отмечаются следующие показатели резистентности H.Pylorik основным антибиотикам применяемым в схемах ЭТ: кларитромицин – 17,2% (95% ДИ 16,5-17,9), метронидазол – 26,7% (95% ДИ 25,2-28,1), амоксициллин – 11,2% (95% ДИ 9,6-12,7), левофлоксацин – 16,2% (95% ДИ 14,4-18,0), полирезистентность – 9,6% (ДИ 8,5-10,7) [34].

В настоящее время в России отсутствуют сведения федерального уровня относительно антибиотикорезистентности H.Pylori. В некоторых региональных исследованиях показатель резистентности к кларитромицину не превышает 15%. В свою очередь, резистентность к метронидазолу уже выше 50%. Данный факт является сдерживающим в назначении метронидазола в схемах тройной ЭТ в России [13].

Низкий комплайнс пациента является еще одной из основополагающих причин неэффективности ЭТ. К сожалению, данная проблема достаточно актуальна для российского контингента пациентов. Еще 20 лет назад D.Y. Grahan и соавт. продемонстрировали, что у больных с хорошим комплайнсом отмечается более высокая эффективность ЭТ (96%), чем у лиц с низким комплайнсом (69%) [13]. К числу главных причин снижения комплайнса относят развитие побочных эффектов на фоне проводимого лечения, длительностью курса терапии, сложностью назначенной схемы.

Кроме того, на сегодняшний день приходится констатировать, что несмотря на доступность и адекватность европейских и российских рекомендаций по рациональному лечению инфекции H.Pylori, в практическом здравоохранении часто наблюдаются существенные отклонения от стандарта. В свою очередь, нерациональная ЭТ является фоном для усугубления негативной ситуации, вызванной ростом антибиотикорезистентности H.Pylori. Наиболее частыми ошибками в назначении ЭТ является низкая диагностика H. Pylori до лечения (22,5%), еще более редкое проведение контроля эрадикации (6,7%), огромный процент нерациональной ЭТ (неправильные схемы, неадекватные дозы, препараты с недоказанной эффективностью) – 81% [1].Успехи лечения пациентов с ГЭРБ в большей степени касаются ее варианта, ассоциированного с гастроэзофагеальным рефлюксом, и пока не столь очевидны при наличии дуоденогастроэзофагеалного рефлюкса (ДГЭР). Механизм поражения пищевода при ДГЭР связан как с непосредственным влиянием желчных кислот, лизолецитина и панкреатических ферментов на эпителий слизистой оболочки пищевода (СОП), так и со способностью желчных кислот взаимодействовать с мускариновыми рецепторами гладких мышечных клеток и вызывать их функциональные нарушения, приводящие к нарушению моторики пищевода и замедлению пищеводного клиренса [5, 28, 35].

Явления ДГЭР в основном наблюдаются при патологических состояниях билиарного тракта, сопровождающихся моторно-тоническими расстройствами зоны антродуоденального перехода, в частности у больных хроническим бескаменным холециститом (ХБХ), и желчнокаменной болезнью (ЖКБ) [6, 8, 10].

Джулай Г.С. и соавт. (2014) установлено, что явления ДГЭР во всех случаях провоцируют изжогу, выступающую основным симптомом ГЭРБ, которая у 86,7% сопровождалась регургитацией горького содержимого, отрыжкой и устойчивым горьким привкусом [3]. При этом в работе Кайбышева В.О., Трухманова А.С. с соавт. (2014) показано, что у больных ГЭРБ с щелочным характером рефлюктата при эндоскопическом исследовании чаще обнаруживают пищевод Барретта по сравнению с пациентами, имеющими кислый и слабокислый характер рефлюктата, что свидетельствует о важной роли рефлюкса желчи и секрета поджелудочной железы в развитии этого осложнения [16]. С учетом вышесказанного, у пациентов с щелочным характером рефлюкта тапатогенетически оправдано использование в комплексной терапии препаратов урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК), которые меняют пул токсичных желчных кислот на нетоксичные. В исследовании на 30 больных ГЭРБ после резекции желудка и гастрэктомии в условия полной анацидности проводилась монотерапия препаратом УДХК в дозе 10-15 мг кг веса в сутки. Было показано достоверное уменьшение основных симптомов ГЭРБ (изжога, боли за грудиной, отрыжка горьким) начиная с первого месяца, и этот эффект усиливался с увеличением продолжительности терапии. Параллельно нивелированию клинической картины наблюдалась положительная эндоскопическая динамика: к концу 4-го месяца лечения более чем у 60% больных наблюдалось заживление эрозий в пищеводе, у остальных – уменьшение эндоскопической активности. Кроме того, авторами отмечается целесообразность более высоких доз УДХК у больных с тяжелым рефлюкс-

эзофагитом (15 мг/кг/сут) и необходимость проведения поддерживающей терапии в связи с наличием высокого риска рецидивирования [11].

ГЭРБ и функциональная диспепсия (ФД) относятся к числу наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Приоритетным звеном в патогенезе ГЭРБ и ФД является нарушение моторики органов гастоэзофагеальной зоны, что определяет целесообразность использования в базисной терапии этих заболеваний лекарственных препаратов, воздействующих на моторную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и препятствующих антиперистальтическим сокращениям гладкой мускулатуры. Указанные препараты объединены в группу прокинентиков [12, 14, 19].

Применение прокинетиков в комплексной терапии ГЭРБ позволяет устранить регургитацию содержимого желудка в пищевод и тем самым снизить частоту рецидивов заболевания. Совместное применение прокинетиков и антисекреторных препаратов, в первую очередь ИПП, обеспечивает проведение полноценной патогенетической терапии ГЭРБ. Эффективность прокинетиков в лечении ФД в соответствии с российскими и международными рекомендациями значительно превышает плацебо [15, 30, 31].

Результаты многочисленных международных и российских исследований свидетельствуют об эффективности домперидона и итоприда гидрохлорида в лечении ФД и ГЭРБ [7, 15, 17, 19-27, 29, 33, 36]. С позиции безопасности в настоящее время выбор прокинетика в практической деятельности врача ограничивается двумя действующими лекарственными средствами – домперидон и итоприда гидрохлорид.

Домперидон блокирует дофаминовые D2-рецепторы. Прокинетические свойства связаны с блокадой периферических дофаминовых рецепторов и устранением ингибирующего влияния дофамина на функции ЖКТ. Препарат увеличивает продолжительность перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, улучшает работу желудка, ускоряя его опорожнение в случае замедления этого процесса, повышает тонус НПС. Противорвотное действие обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и блокадой хеморецепторов триггерной зоны рвотного центра. Домперидон предупреждает развитие или уменьшает выраженность тошноты и рвоты.

Итоприда гидрохлорид обладает двойным механизмом прокинетического действия: усиливает моторику ЖКТ за счет антагонизма с D2-дофаминовыми рецепторами и ингибирования ацетилхолинстеразы. Препарат ускоряет высвобождение ацетилхолина, подавляет его разрушение; стимулирует пропульсивную моторику желудка; оказывает специфическое действие на верхние отделы ЖКТ, ускоряет транзит по желудку, улучшает его опорожнение. Кроме того, он обладает противорвотным эффектом за счет взаимодействия с D2-рецепторами, находящимися в триггерной зоне, при этом не оказывает влияния на сывороточные концентрации гастрина [32].

В ряде исследований изучалась эффективность итоприда гидрохлорида в сравнении с домперидоном при ГЭРБ [17, 27, 29]. Установлено, что итоприда гидрохлорид эффективнее домперидона уменьшает симптомы диспепсии – тяжесть после еды, быстрое насыщение, жжение или боль в эпигастральной области.

Метаболизируется итоприда гидрохлорид флавин-зависимой монооксигеназой, а не энзимной системой, связанной с цитохромом Р450. Отсутствие ингибирования цитохрома Р450 определяет минимальное гепатотоксическое влияние итоприда, что позволяет избежать нежелательных лекарственных взаимодействий и использовать его вместе с другими препаратами, которые метаболизируются при помощи цитохрома Р450, без изменения фармакологических свойств последних, в первую очередь ИПП. Итоприда гидрохлорид можно сочетать с антисекреторными средствами, антацидами, алгинатами, ферментными препаратами, УДХК.

Таким образом, по критериям безопасности и эффективности итоприда гидрохлорид является приоритетным прокинетиком в лечении ГЭРБ и ФД [22].

Заключение. ГЭРБ относится к наиболее распространенной гастроэнтерологической патологии, часто имеет сочетанное (коморбидное) течение с другими заболеваниями ЖКТ,

прежде всего с хроническим гастритом, билиарной дисфункцией и функциональной диспепсией, что требует комплексного интенсифицированного подхода в терапии.

Литература:

1. Ведение больных язвенной болезнью в амбулаторно-поликлинических условиях: результаты многоцентрового российского фармакологического исследования / Л.С. Страчунский [и др.] // Российсикий журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2005. –Т. 15, №6. – С. 16-21.
2. Верткин А.Л. Коморбидность / А.Л. Верткин, М.А. Румянцев, А.С. Скотников // Клиническая медицина. – 2012. – №10. – С.4-11.
3. Гастроэзофагеальнаярефлюксная болезнь, ассоциированная с дуоденогастральным рефлюксом, у больных с билиарной патологией: особенности течения и микробного биоценоза эзофагогастродуоденальной зоны / Г.С. Джулай [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – №2. – С. 17-22.
4. ГЭРБ. Клинические рекомендации / В.Т. Ивашкин [и др.]. – Москва: РГА, 2014. –23с.
5. Ивашкин В.Т. Холинергическая стимуляция: ее роль в осуществлении двигательной функции пищевода и клиренса при ГЭРБ / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – №4. – С. 3-8
6. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей / А.А. Ильченко // Руководство для врачей. – Москва :МИА, 2011.
7. Использование прокинетиков в коррекции моторно-тонических нарушений органов пищеварения / И.В. Маев [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – № 3. – С.49-53.
8. Клинико-патогенетические варианты ГЭРБ: факторы риска и предикторы развития / Г.С. Джулай[и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – №2. – С.8-12.
9. Лазебник Л.Б. Полиморбидностьу пожилых // Сердце. – 2007. – №7. – С. 25-27.
10. Лапина Т.Л. Горечь во рту: интерпретация гастроэнтеролога / Т.Л. Лапина, А.О. Буеверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013. – №3. – С. 18-24
11. Лечение больных с рефлюкс-эзофагитом после гастрэктомии или резекции желудка / О.Н. Минушкин [и. др] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013.– №2. – С.33-40.
12. Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (Обзор материалов XVII Российской гастроэнтерологической недели, 10-12 октября 2011 г., Москва) / И.В. Маев, Г.Л. Юренев, Г.А. Бусарова // Российсикий журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2012. – №22(5). – С. 13-23.
13. Маев И.В. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев // Российсикийжурнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. – 2013. – №6. – С. 62-72.
14. Маев И.В. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев // Клинические перспективы гастроэнтерологии гепатологии. – 2013. – № 5. – С.17-22.
15. Место прокинетиков в последних алгоритмах диагностики и лечения функциональной диспепсии / А.О. Буеверов [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 9. – С. 549-553.
16. Морфофункциональные изменения в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата / В.О. Кайбышева [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – №5. – С. 28-36.
17. Мязин Р.Г. Сравнение прокинетиков итоприда и домперидона при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Русский медицинский журнал. – 2010. – №6. – С. 355.
18. Плотникова Е.Ю. Сочетание функциональной диспепсии с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и хроническим гастритом [электронный ресурс] / Е.Ю. Плотникова, О.А. Краснова. – Режим доступа: http://www.gastroscan.ru (21 ноября 2015).

19. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / В.Т. Ивашкин [и др.]. – Российсикий журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2012. – №22(3). – С.80-92.
20. Современные возможности применения домперидона / А.А. Шептулин [и др.] // Российсикий журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2012. – №22 (6). – С.4-8.
21. Тарасова Л.В. Выбор прокинетика с позиции эффективности и лекарственной безопасности / Л.В. Тарасова, Д.И. Трухан // Справочник поликлинического врача. – 2013. – № 11. – С. 32-37.
22. Трухан Д.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия: выбор прокинетика с позиции клинической эффективности и лекарственной безопасности // Российсикий журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2014. – №5. – С.77-83.
23. Трухан Д.И. Патогенетическая терапия функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: выбор прокинетика / Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова // Практическая медицина. – 2014. – № 1. – 147-152.
24. Трухан Д.И. Прокинетики: в фокусе внимания итоприда гидрохлорида / Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова, И.А. Гришечкина // Российские медицинские вести. – 2013. – №3. – С. 29-40.
25. Успенский Ю.П. Выбор ингибиторов протонной помпы у полиморбидных пациентов / Ю.П. Успенский, И.Г. Пахомова // Клиническая фармакология. – 2013. – №2. – С. 65-71.
26. Шептулин А.А. Современные возможности применения прокинетиков в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А. Шептулин, В.А. Кипраинс // Российсикий журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2010. – № 21(5). – С. 39-43.
27. Эффекты прокинетикаГанатона у пациентов с гастроэзофагеальнойрефлюксной болезнью. Материалы XV Российской гастроэнтерологической недели, октябрь 2009 г., Москва / Д.Н. Емельянов [и др.] // Российсикий журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2009. – №19(5). – Прил. 34-8.
28. Brilliantino A. Prevalence of pathological duodenogastric reflux and the relationship between duodenogastric and duodenogastrooesophageal reflux in chronic gastrooesophageal reflux disease / A. Brilliantino, L. Monaco, V. Schettino //Eur J GastroenterolHepatol. – 2008. –№20 (12). –P.1136-1143.
29. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itoprid hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia / P. Savant [at al.] // JAPI. – 2004. – № 52. – P. 626-628.
30. Effectiveness of prokinetic agents against diseases external to the gastrointestinal tract / T. Hiyama // J.GastroenterolHepatol. – 2009. – № 24(4). – P. 537-46.
31. Functional Gastroduodenal Disorders / T. Hiyama [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – № 130. – P. 1466-79.
32. Ganaton Post Marketing Survellance Study Group. Post marketing surveillance study of ganaton (Itopride Hydrochloride) in the management of functional dyspepsia / Gastroenterology Today. – 2004. – № 8. – P 1S.
33. Lovell M. Caring for the elderly: Changing perceptions and attitudes // J. Vasc.Nurs. – 2006. – №24(1). – P. 22-26.
34. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Repot / P. Malfertheiner [et al.] // Gut. – 2012. – № 61(5). – P. 646-64.
35. Raufman J.P. Activation of muscarinic receptor signaling by bile acids: physiological and medical implications / J.P. Raufman ,K. Cheng, P. Zimniak// Dig Dis Sci. – 2003. – №48(8). –P. 1431-1444
36. Sun J. Itopride in the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients: a prospective, multicenter, post-marketing observational study / J. Sun, Y.Z. Yuan, G.Holtmann // Clin Drug Investig. – 2011. – № 31 (12). – P.7371-7377.