

Патология пищевода при системной склеродермии: данные клиничко-эндоскопического обследования

А.Е. Каратеев, М.М. Мовсисян, Л.П. Ананьева, С.Г. Раденска-Лоповок

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarateev@yandex.ru

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev aekarateev@rambler.ru

Поступила 05.07.2011

Поражение пищевода является характерным висцеральным проявлением системной склеродермии (ССД). Осложнения склеродермического эзофагита, такие как язвы и пищевод Барретта (ПБ), представляют угрозу жизни и требуют активной и длительной терапии.

Цель — оценить частоту развития, клиническую симптоматику и эндоскопическую картину патологии пищевода у больных ССД, а также эффективность терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Материал и методы. 356 больных ССД (женщин 92,6%, мужчин 7,4%, возраст $47,8 \pm 19,7$ года) и 1018 больных ревматоидным артритом (РА; женщин 89,0%, мужчин 11,0%, возраст $44,1 \pm 16,3$ года), из которых соответственно 66,7 и 52,6% принимали глюкокортикоиды (ГК), 21,6 и 82,9% — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 13,2 и 0% — D-пеницилламин, 15,7 и 56,5% — цитотоксики, 23,7 и 8,7% — ИПП. Все больные прошли эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Результаты. Субъективные симптомы патологии пищевода были соответственно у 64,0 и 33,9% больных ССД и РА ($p < 0,001$). Дисфагия и загрудинные боли отмечены соответственно у 10,1 и 7,0% больных ССД и лишь у 1,7% больных РА. При эндоскопии гиперемия слизистой оболочки выявлена у 27,4 и 1,5% больных, эрозивный эзофагит — у 21,9 и 2,2%, язвы пищевода — у 4 (1,1%) и 0% ($p = 0,000$). У 92 из 356 больных ССД была проведена биопсия слизистой оболочки пищевода, позволившая найти ПБ (кишечная метаплазия) в 19 (20,1%) случаях.

Имелась достоверная связь между наличием клинической симптоматики пищевода и эндоскопическими признаками эрозивного эзофагита ($p = 0,001$). Не было зависимости между патологией пищевода, возрастом, приемом лекарственных препаратов (НПВП, ГК, цитотоксики). На фоне регулярного приема ИПП (90 больных ССД) эрозивный эзофагит был выявлен у 35,0%, ПБ — у 36,8% больных. ИПП регулярно принимали все 4 больных с язвами пищевода.

Заключение. Патология пищевода отмечается у большинства больных ССД и лишь у единичных больных РА. ПБ — частое осложнение ССД, что требует регулярного эндоскопического обследования всех больных этим заболеванием. ИПП не всегда достаточно эффективны, что определяет необходимость использовать большие дозы этих препаратов или комбинированную терапию.

Ключевые слова: системная склеродермия, ревматоидный артрит, эзофагит, пищевод Барретта, ингибиторы протонной помпы

ESOPHAGEAL PATHOLOGY IN SCLERODERMA SYSTEMATICA: CLINICAL AND ENDOSCOPIC FINDINGS

A.E. Karateev, M.M. Movsisyan, L.P. Ananyeva, S.G. Radenska-Lopovok

Esophageal lesion is a characteristic visceral manifestation of scleroderma systematica (SDS). Sclerodermic esophagitis complications, such as ulcers and Barrett's esophagus (BE), bring a threat to life and require active and long-term therapy.

Objective: to evaluate the incidence, clinical symptoms, and endoscopic picture of esophageal pathology in patients with SDS, as well as the efficiency of therapy with proton pump inhibitors (PPIs).

Subjects and methods. Three hundred and fifty-six patients (women, 92.6%; men, 7.4%) aged 47.8 ± 19.7 years with SDS and 1018 patients (women, 89.0%; men, 11.0%) aged 44.1 ± 16.3 years with rheumatoid arthritis (RA) were examined. Out of them, 66.7 and 52.6% took glucocorticoids (GC), 21.6 and 82.9% received nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 13.2 and 0% had D-penicillamine, 15.7 and 56.5% had cytotoxic drugs, and 23.7 and 8.7% had PPIs, respectively. All the patients underwent endoscopic study of the upper gastrointestinal tract.

Results. The subjective symptoms of esophageal pathology were in 64.0 and 33.9% of the patients with SDS or RA, respectively ($p < 0.001$). Dysphagia and retrosternal pain were observed in 10.1 and 7.0% of the patients with SDS, respectively, and in only 1.7% of the patients with RA. Endoscopy revealed mucosal hyperemia in 27.4 and 1.5% of the patients, erosive esophagitis in 21.9 and 2.2%, and esophageal ulcers in 4 (1.1%) and 0%, respectively ($p = 0.000$). Esophageal mucosal biopsy was performed in 92 of the 356 patients with SDS, which could identify BE (intestinal metaplasia) in 19 (20.1%) cases. There was a significant correlation between the clinical symptoms of the esophagus and the endoscopic signs of erosive esophagitis ($p = 0.001$). There was no relationship between esophageal pathology, age, and the use of drugs (NSAIDs, GC, cytotoxic drugs). Erosive esophagitis and BE were detected in 35.0 and 36.8% of the SDS patients ($n = 90$) during their regular use of PPIs. All 4 patients with esophageal ulcers regularly took PPIs.

Conclusion. Esophageal pathology is noted in the majority of patients with SDS and in only individual patients with RA. BE is a common complication of SDS, which requires a regular endoscopic examinations in all patients with this disease. PPIs are not always rather effective, which determines it necessary to use large doses of these drugs or combination therapy.

Key words: scleroderma systematica, rheumatoid arthritis, esophagitis, Barrett's esophagitis, proton pump inhibitors

Поражение пищевода является типичным висцеральным проявлением системной склеродермии (ССД). В основе его развития лежит общий патологический процесс, характерный для этой нозологической формы, — диффузная гиперпродукция коллагена с увеличением объема межклеточного матрикса и системное поражение кровеносных сосудов мелкого калибра по типу васкулопатии. Суще-

ственное утолщение подслизистого слоя и нарушение трофики (а возможно, прямое поражение) мышечных волокон, ведущее к их дегенерации и замещению плотной фиброзной тканью, проявляется прогрессирующим нарушением моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и прежде всего недостаточностью, а затем и полной потерей функции нижнего пищеводного сфинктера

(НПС). Это создает предпосылки для развития рефлюкс-эзофагита, хорошо знакомого терапевтам и гастроэнтерологам в качестве проявления одного из наиболее распространенных заболеваний ЖКТ – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [1, 2]. Аналогично ГЭРБ, быстрота прогрессирования склеродермического эзофагита определяется, прежде всего, степенью недостаточности антирефлюксных механизмов и выраженностью рефлюкса агрессивного содержимого желудка. Именно повреждающее действие соляной кислоты приводит к хроническому воспалению в нижней трети пищевода с развитием локального повреждения (эрозии и язвы), а также мета- и диспластическим изменениям слизистой оболочки этой области [3–5].

Поражение пищевода отмечается у большинства больных ССД, характеризуется выраженной симптоматикой и, в ряде случаев, занимает центральное место в клинической картине. Значение этой патологии определяется существенным влиянием на качество жизни и возможностью развития угрожающих жизни осложнений. К ним относятся такие проявления рефлюкс-эзофагита, как развитие эрозий, пептической язвы, пищеводного кровотечения и относительно редко возникающей стриктуры пищевода [3–10]. Последние осложнения в настоящее время, после внедрения в клиническую практику мощных антисекреторных препаратов (ингибиторов протонной помпы – ИПП), встречаются гораздо реже. В то же время весьма актуальным представляется развитие другого грозного осложнения – кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода (пищевод Барретта – ПБ), являющейся источником развития аденокарциномы пищевода [3–5].

Существенное значение данной проблемы при ССД было доказано в ходе крупного международного исследования с участием НИИР РАМН, результаты которого были представлены вниманию медицинской общественности в 2011 г. Исследуемую группу составили 50 больных ССД, имевших диагностированный ПБ. За 3 года наблюдения у 4 больных было отмечено заметное прогрессирование дисплазии слизистой оболочки, а у одного развился рак пищевода. Эти данные четко подтверждают, что риск грозных осложнений со стороны пищевода у больных ССД заметно выше, в сравнении с популяцией [11].

Склеродермический эзофагит, несмотря на относительную редкость ССД, был и остается предметом интереса многих ученых во всем мире. К сожалению, в нашей стране за последние 20 лет – со времен публикации классических работ Н.Г. Гусевой, Л.С. Гребеневой, А.И. Саваровского и соавт. [2, 12, 13] – не проводилось исследований в этом направлении. За это время ситуация в медицине существенно изменилась. Широкое использование эндоскопической техники, расширение наших знаний об особенностях течения ГЭРБ и появление новых терапевтических возможностей в лечении функциональной и кислотозависимой патологии ЖКТ [14, 15] требуют нового анализа состояния проблемы склеродермического эзофагита.

Цель исследования – оценить частоту развития, клиническую симптоматику и эндоскопическую картину патологии пищевода у больных ССД, а также эффективность терапии ИПП.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 356 больных с достоверным диагнозом ССД (согласно критериям Американской коллегии ревматологов – ACR), поступивших в пери-

од с 2005 по 2009 г. в клинику НИИР РАМН для стационарного лечения и прошедших эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (эзофагогастродуоденоскопия – ЭГДС). Группа сравнения была представлена 1018 пациентами с ревматоидным артритом (РА), находившимися на лечении в стационаре НИИР РАМН, которым была проведена ЭГДС в 2008–2009 гг.

Следует отметить, что все пациенты были направлены для проведения эндоскопического обследования в связи с наличием тех или иных симптомов со стороны ЖКТ или определенных факторов риска – например, патологии верхних отделов ЖКТ в анамнезе.

Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. Как видно, подавляющее большинство пациентов составляли женщины 30–50 лет, причем средний возраст пациентов в основной и контрольной группах не различался ($p=0,104$). Все пациенты получали активную терапию, имевшую, однако, существенные отличия. Так, больные ССД достоверно реже использовали НПВП и цитотоксические препараты. При этом вид цитотоксических препаратов существенно различался: 27 больных ССД получали циклофосфамид, 17 – мофетил микофеналат и 12 – хлорамбуцил; среди пациентов с РА подавляющее большинство получали метотрексат или лефлуномид. Более 10% больных ССД получали D-пеницилламин. Глюкокортикоиды (ГК) были назначены несколько большему числу больных ССД, чем РА, – в целом, эти препараты получали более половины пациентов в обеих группах. Значительно большее число пациентов с ССД использовали аспирин в антиагрегантных дозах (50–125 мг) и ИПП ($p<0,001$).

В ходе нашей работы мы сопоставили частоту отдельных симптомов со стороны ЖКТ, связанных с гастроэзофагеальным рефлюксом: изжоги, отрыжки, дисфагии и загрудинных болей. По данным эндоскопического исследования мы оценивали частоту выявления изменений пищевода: отек и гиперемия слизистой оболочки, наличие эрозий, язв, признаков стриктуры и ПБ, а также тяжесть эзофагита в соответствии с градацией Савари–Миллера [15, 16].

Была проведена биопсия для выявления кишечной метаплазии слизистой оболочки (гистологический критерий ПБ) 92 больным, страдающим ССД, у которых при ЭГДС отмечалось наличие видимых изменений слизистой оболочки пищевода.

Таблица 1 Демографические показатели и противоревматическая терапия у больных ССД и РА, n (%)

Показатели	ССД	РА
Число больных	356	1018
Пол (Ж/М)	330 (92,6)/26 (7,4)	906 (89,0)/110 (11,0)
Средний возраст, годы (M±m)	47,8±19,7	44,1±16,3
НПВП	77 (21,6)	174 (82,9)
Цитотоксические препараты	56 (15,7)	575 (56,5)
D-пеницилламин	47 (13,2)	–
ГИБП	–	34 (3,4)
ГК	237 (66,7)	536 (52,6)
Низкие дозы аспирина	97 (27,2)	65 (6,3)
ИПП	90 (25,3)	88 (8,7)

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

У больных ССД мы оценили связь между наличием симптомов и эндоскопических изменений, а также рядом клинических параметров – возрастом больных и получае-мой терапией. Кроме того, нами был проведен анализ влияния длительного (более 12 мес) и регулярного приема ИПП на развитие эзофагита и ПБ.

Средние значения количественных значений в нашей работе представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий количественных параметров оценивалась с помощью t-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных по критерию χ^2 и точному тесту Фишера.

Результаты

Основные жалобы, предъявляемые больными, представлены на рис. 1. Как видно, характерные субъективные проявления гастроэзофагеального рефлюкса и эзофагита – изжога, отрыжка – были отмечены у большинства больных ССД. Жалобы не предъявляли лишь 36,0% обследованных лиц, составлявших основную группу. Эти симптомы были достаточно частыми и среди пациентов с РА, однако они возникали существенно реже, чем при ССД. Так, названные выше жалобы отсутствовали у 66,1% больных РА ($p < 0,001$).

Эндоскопические признаки поражения пищевода были выявлены у 50,4% больных ССД и только у 3,7% больных РА (рис. 2). При этом эрозивный эзофагит был выявлен у 22,9% больных ССД и лишь у 2,2% пациентов с РА ($p < 0,001$). У 4 больных ССД, имевших эрозивный эзофагит, также были обнаружены язвы пищевода (дефект слизистой оболочки стенки более 5 мм в диаметре, с видимой глубиной).

В целом, поражение пищевода при ССД характеризовалось гораздо большей тяжестью – так, градация 2 по Савари–Миллеру (сливающиеся эрозии) была отмечена

у 30%, а градация 3 (массивные сливающиеся эрозивные участки) – у 40% больных с эрозивным эзофагитом. Все случаи язв и стриктур пищевода, а также эндоскопические признаки ПБ были отмечены только у больных ССД.

При РА во всех случаях эрозивный эзофагит был выражен достаточно умеренно (1–2 по Савари–Миллеру).

По данным гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода ПБ был выявлен у 19 из 92 больных ССД (20,2%), причем у трех из них была выявлена выраженная дисплазия.

Анализ зависимости между наличием симптомов гастроэзофагеального рефлюкса и эзофагита и рядом параметров представлен в табл. 2. Как видно, возраст, пол и получае-мая терапия не оказывали заметного влияния на развитие эрозивного эзофагита и соответствующих симпто-мов. Единственная закономерность, которую удалось отметить, – это четкая связь между наличием жалоб и тяже-стью изменений слизистой оболочки: клинические прояв-ления поражения пищевода достоверно чаще отмечались при наличии эндоскопических признаков поражения сли-зистой оболочки – у 86,8% больных с эрозиями в сравне-нии с 56,9% без эрозий ($p < 0,001$).

Больные, у которых был диагностирован ПБ, досто-верно чаще имели субъективные симптомы поражения пи-щевода (84,2%), по сравнению с исследуемой группой в це-лом ($p = 0,031$). Эрозивный эзофагит также отмечался суще-ственно чаще у лиц, имевших ПБ (73,3%). Однако 5 (26,3%) больных с этим тяжелым осложнением не имели явных эн-доскопических изменений слизистой оболочки пищевода.

Из 90 больных, регулярно принимавших ИПП не ме-нее 1 года, эрозивный эзофагит был выявлен у 31 (35,0%). ИПП также принимали все 4 больных, у которых были вы-явлены язвы пищевода. Достоверной разницы по частоте

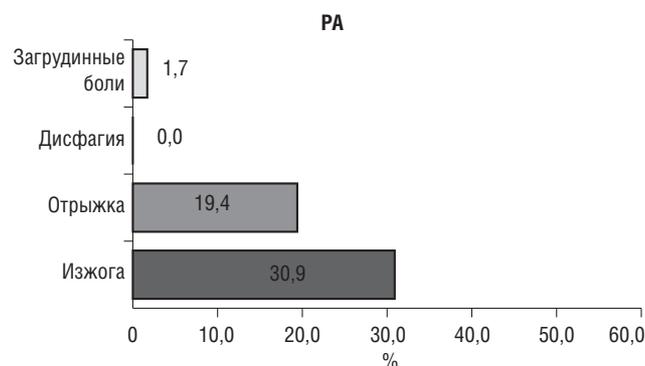
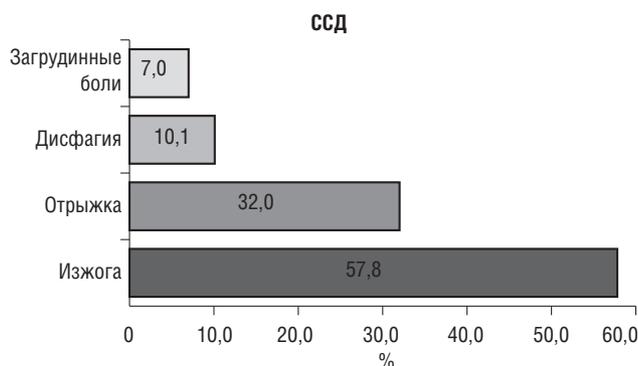


Рис. 1. Жалобы пациентов с ССД и РА

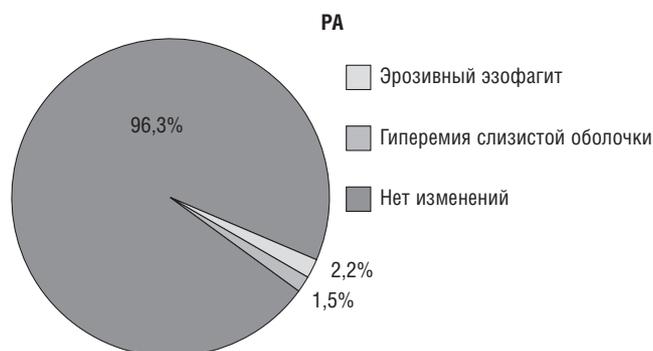
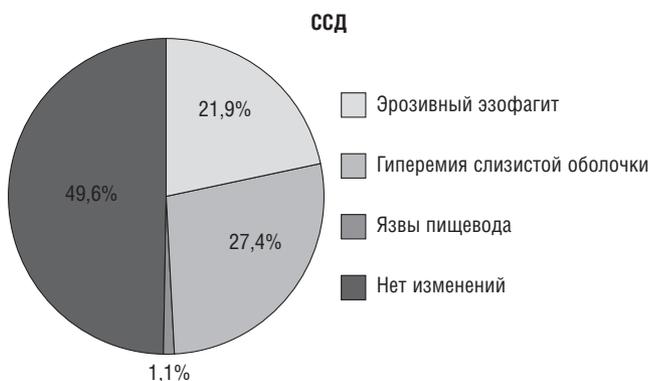


Рис. 2. Частота эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки пищевода у больных ССД и РА

Таблица 2 Зависимость между наличием симптомов (изжога, отрыжка, дисфагия), эрозивным эзофагитом и различными клиническими параметрами у больных ССД

Параметры	Наличие симптомов		Эрозивный эзофагит/язва пищевода	
	есть (n=228)	нет (n=128)	есть (n=82)	нет (n=274)
Женщины, %	93,4	91,0	97,2	90,3
Средний возраст, годы (M±m)	46,1±20,2	48,4±21,9	50,1±23,7	45,0±21,1
Прием ГК, %	64,4	70,0	59,7	68,6
Прием НПВП, %	23,2	18,8	28,0	19,7
Прием цитотоксических препаратов, %	17,9	11,7	19,5	13,5
Аспирин, %	29,8	22,6	34,1	25,1
Наличие симптомов, %	–	–	87,8*	56,9*
Наличие эрозивного эзофагита, %	31,6*	7,8*	–	–

Примечание. * – наличие достоверных различий (p<0,05).

эрозивного эзофагита у лиц, получавших ИПП, в сравнении с теми, кто не использовал эти лекарства, выявлено не было (p<0,05). Из 19 больных, у которых был диагностирован ПБ, 7 (36,8%) также принимали ИПП. С другой стороны, среди пациентов, получавших лечение ИПП, симптомы рефлюкса встречались достоверно реже, в сравнении с теми, кто их не получал: соответственно у 24,4 и 64% (p<0,001).

Обсуждение

Полученные нами результаты подтверждают факт, хорошо известный по данным отечественных и зарубежных работ: патология пищевода служит частым проявлением ССД. Так, мы показали, что симптомы, связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом, почти в 2 раза чаще отмечались у больных ССД, чем РА. При этом такие субъективные проявления патологии пищевода, как загрудинные боли и дисфагия, были зафиксированы практически только у пациентов, страдающих первым заболеванием.

Очень важно, что загрудинные боли являются типичным, хотя и сложным в плане дифференциальной диагностики проявлением рефлюкс-эзофагита. Наличие подобного симптома требует, в первую очередь, исключения его кардиальной природы. Основными критериями отличия загрудинной боли пищевоного происхождения от стенокардии служат отсутствие связи с нагрузкой или эмоциональными переживаниями, ее появление после приема пищи и в горизонтальном положении (особенно ночью), а также хороший эффект ИПП [17, 18].

По нашим данным, различие в частоте и тяжести эрозивного эзофагита между пациентами с ССД и РА было очень существенно – более чем в 10 раз (23,0 и 2,2%). Это позволяет говорить, что патология пищевода характерна для ССД и отличает это заболевание от других нозологических форм ревматической природы.

Данные литературы по этому вопросу достаточно противоречивы, поскольку результаты анализа в существенной степени зависят от исследуемых групп и методик оценки проявлений склеродермического эзофагита.

По данным M. Lahsene и соавт. [19], обследовавших 183 больных ССД, эндоскопические признаки эзофагита были выявлены у 37% больных, а клинические проявления патологии пищевода – у 59%. Нарушения моторной функции пищевода (в частности, низкий тонус НПС) были отмечены – по данным пищеводной манометрии – у всех пациентов, имевших рефлюкс-эзофагит, а также у 64% лиц, не предъявлявших каких-либо жалоб.

В работе турецких ученых [20] показано, что эзофагит разной степени выраженности и ПБ весьма характерны для ССД. В то же время изменения слизистой оболочки желудка (в частности, кишечная метаплазия в антральном отделе или в области гастроэзофагеального перехода) не отличаются от аналогичных по сравнению с пациентами, страдающими ГЭРБ, и даже здоровых лиц.

Исследование японских ученых [21], изучавших моторику пищевода у больных ССД с помощью скинтиграфии, показало существенные нарушения последней у лиц с развившимся рефлюкс-эзофагитом. Пациенты, имевшие более тяжелое поражение пищевода, также имели существенно более высокую градацию выраженности симптомов, оцененную с помощью специального опросника, что совпадает с нашими данными.

Следует отметить, что в диагностике склеродермического эзофагита начинают использоваться новые способы изучения верхних отделов ЖКТ, такие как эндоскопическая ультрасонография. Этот метод позволяет оценить состояние не только слизистой оболочки, но и других слоев стенки пищевода, где, собственно, и развиваются типичные для данного заболевания патологические изменения. Так, немецкие ученые I. Zuber-Jerger и соавт. [22] провели эндоскопическую ультрасонографию пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки 25 больным ССД (контроль составили 25 здоровых добровольцев). Исследование показало, что при ССД отмечается значимое утолщение стенки ЖКТ на всем протяжении ее проксимальной части. Толщина стенки пищевода у больных ССД и добровольцев составила соответственно 1,61 и 1,39 мм, желудка (антральный отдел) – 1,87 и 1,59 мм, а двенадцатиперстной кишки – 1,73 и 1,52 мм. Это указывает на существенное увеличение объема матрикса в подслизистом и мышечном слоях, отражающее гиперпродукцию коллагеновых и фибриновых волокон, характерных для ССД.

Особый интерес представляет выявленная нами высокая частота ПБ (20,2%), одного из наиболее тяжелых осложнений рефлюкс-эзофагита. Важно отметить, что у ряда больных ПБ был обнаружен при отсутствии четких жалоб со стороны ЖКТ и характерных эндоскопических признаков этого патологического процесса. Этот факт заставляет проявлять существенную настороженность в плане наличия ПБ у больных ССД и рекомендовать активный диагностический поиск (ЭГДС с биопсией слизистой оболочки пищевода) у всех первичных пациентов с этим заболеванием, даже при отсутствии субъективных симптомов.

Данные литературы по частоте ПБ при ССД — аналогично ситуации с эзофагитом — существенно различаются в зависимости от исследуемых групп.

Данные, близкие нашим, были получены мексиканскими исследователями [23]. Среди 60 лиц с данной нозологической формой 80% предъявляли жалобы на дисфагию, а 78% — на изжогу и отрыжку. Эндоскопические признаки эзофагита были обнаружены у 60%, а у 18% был диагностирован ПБ.

В то же время французские ученые [24] выявили ПБ у 14 (12,7%) из 110 обследованных больных ССД. Трое из них имели выраженную дисплазию.

Предметом специального анализа являлась оценка влияния различных препаратов, используемых для лечения ССД, на частоту выявления склеродермического эзофагита.

Так, нами было показано отсутствие взаимосвязи между приемом НПВП и аспирина и выявлением эрозивного эзофагита. Следует отметить, что на уровне популяции и у больных другими ревматическими заболеваниями использование этих лекарств отчетливо повышало риск развития осложнений со стороны пищевода, что было отмечено в ряде зарубежных и российских работ [25–29]. Вероятно, негативное действие НПВП и аспирина компенсировалось частым (в сравнении с больными РА) использованием ИПП.

Применение цитотоксических препаратов и ГК также не ассоциировались с большей частотой эрозивного эзофагита и ПБ. Можно предположить, что негативное действие этого класса препаратов (используемых в ревматологической практике в сравнительно низких дозах) на слизистую оболочку пищевода относительно невелико. Так, в наших предыдущих исследованиях было отмечено, что прием цитотоксических препаратов и ГК не влиял на развитие лекарственной патологии верхних отделов ЖКТ у пациентов с РА [29].

На наш взгляд, определенный интерес представляют результаты оценки эффективности ИПП при склеродермическом эзофагите. Этот класс антисекреторных препаратов считают «золотым стандартом» в лечении кислотозависимых состояний ЖКТ, и прежде всего ГЭРБ [14, 15]. Согласно последним рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR), применение ИПП при ССД показано с целью предупреждения развития ГЭРБ, язв и стриктур пищевода. Хотя нет крупных рандомизированных контролируемых исследований эффективности этих препаратов при ССД, эксперты EULAR считают достаточным основанием для их назначения успешный опыт использования ИПП при ГЭРБ в общей популяции [30].

Тем не менее наши данные не показали у больных ССД достоверной разницы по частоте выявления эрозивного эзофагита, а также таких осложнений, как язвы пищевода и ПБ, у лиц, получающих и не получающих эти лекарства.

Этому может быть два объяснения. Во-первых, мы оценивали лишь факт длительного использования ИПП в зависимости от характера изменений пищевода, а не проводили проспективное исследование эффективности этих лекарств. Но ИПП чаще назначаются именно больным с выраженными жалобами или при наличии диагностированной патологии верхних отделов ЖКТ. Разумеется, большинство больных, которые получали эти препараты, уже имели либо диагностированный эзофагит, либо соответ-

ствующие жалобы (изжога, дисфагия и т. д.), которые, как мы показали выше, четко ассоциируются с большей частотой эрозивного эзофагита. Поэтому, хотя ИПП и давали терапевтический эффект, частота патологии пищевода у этих больных оказалась не ниже, чем у лиц, которые ИПП не получали.

С другой стороны, мы не можем исключить, что применявшиеся ИПП (а наши больные в подавляющем большинстве случаев получали дешевые генерики омепразола) при склеродермическом эзофагите недостаточно эффективны.

Анализ данных литературы не позволяет четко осветить этот вопрос. Несмотря на то что ИПП чрезвычайно широко используются для лечения склеродермического эзофагита, об их лечебном действии при данной патологии известно достаточно мало. Как показывают клинические исследования, использование ИПП не всегда позволяет достичь необходимого для восстановления слизистой оболочки пищевода уровня внутрижелудочного pH и контроля гастроэзофагеального рефлюкса при ГЭРБ и ПБ, даже у больных, не страдающих ССД [31].

По всей видимости, единственное (очень небольшое по числу участников) контролируемое исследование эффективности ИПП при ССД было проведено британскими учеными [32]. В его ходе 24 больных в течение года получали лансопризол 30 мг/сут или плацебо. Целью работы было оценить влияние терапии ИПП на гастроэзофагеальную моторику, которую оценивали на основании данных сцинтиграфии. По результатам этого исследования, лансопризол оказывал влияние лишь на симптомы эзофагита, но не на нарушение функции верхних отделов ЖКТ.

Ранее мы также провели исследование эффективности лансопризола при склеродермическом эзофагите. Хотя результаты этого небольшого открытого исследования показали уменьшение выраженности симптомов эзофагита и заживление эрозий, его кратковременность и отсутствие контрольной группы снижают значимость полученных результатов [33].

Наиболее длительным на сегодняшний день исследованием влияния ИПП на развитие склеродермического эзофагита, является работа датских ученых L. Hendel и соавт. [34]. Они в течение 5 лет наблюдали когорту из 25 больных ССД, ежедневно получавших омепразол в дозе 20–80 мг/сут. Этот препарат обеспечивал успешный контроль симптомов эзофагита, однако у половины больных не было достигнуто полное устранение признаков гастроэзофагеального рефлюкса.

Возможность развития осложненных форм склеродермического эзофагита, даже на фоне приема ИПП, показывает работа французских ученых I. Marie и соавт. [35]. Они обследовали 133 больных ССД, получавших ИПП, и выявили эзофагит у 32,3%, а ПБ у 6,8%.

Литературные данные, таким образом, подтверждают результаты нашего исследования — применение ИПП, к сожалению, не всегда позволяет добиться значительного улучшения при склеродермическом эзофагите и предотвратить развитие опасных осложнений, таких как ПБ. Это указывает на необходимость совершенствования имеющихся и разработки новых методов лечения этого состояния.

В заключение необходимо отметить, что наше исследование имеет ряд важных недостатков. Как было отмечено, пациенты направлялись для проведения эндоскопиче-

ского исследования по назначению лечащих врачей и при наличии соответствующих показаний. Поэтому говорить об истинной частоте поражения пищевода у больных ССД на основании наших данных нельзя. Также мы не можем судить об истинной частоте ПБ при ССД.

Мы не проводили анализ влияния особенностей основного заболевания на развитие эзофагита, хотя этот вопрос имеет принципиальное значение для понимания места патологии верхних отделов ЖКТ в кругу различных висцеральных проявлений ССД. Например, любопытные выводы о связи течения заболевания и развития патологии ЖКТ были отмечены японскими учеными E. Nishimagi и соавт., наблюдавшими 302 больных ССД [36]. Согласно

их данным, представляется возможным выделить особую подгруппу пациентов, у которых относительно рано развивалась тяжелая патология ЖКТ – сочетание эрозивного эзофагита и поражения кишечника (синдром мальабсорбции и псевдообструкция). Таких больных оказалось 18; клиническая картина характеризовалась диффузным поражением кожи и миозитом, а также наличием миозит-ассоциированных антител, таких как антитела к рибонуклеопротеину (у 57%). Интересно, что никто из этих пациентов не имел поражения легких.

Тем не менее полученные нами данные представляют основу для будущих работ, направленных на более глубокое изучение проблемы склеродермического эзофагита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. акад. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
2. Гусева Н. Г. Системная склеродермия. М.: Медицина, 1993;268 с.
3. Ebert E. Esophageal disease in progressive systemic sclerosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2008;11(1):64–9.
4. Marie I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2006;35(12 Pt 2):1952–65.
5. Ntoumazios S., Voulgari P., Potsis K. et al. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin Arthr Rheum* 2006;36(3):173–81.
6. O'Leary J., Hollenbeck J., Woodward E. Surgical treatment of esophageal stricture in patients with scleroderma. *Am J Surg* 1975;41(3):131–5.
7. McLaughlin J., Roig R., Woodruff M. Surgical treatment of strictures of the esophagus in patients with scleroderma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971;61(4):641–5.
8. Chaib S., Abrao Saad W., Vercesi L., Vasconcelos E. Surgical treatment of esophageal stenosis caused by progressive systemic sclerosis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1975;30(1):97–100.
9. Netscher D., Richardson J. Complications requiring operative intervention in scleroderma. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158(5): 507–12.
10. Attar A. Digestive manifestations in systemic sclerosis. *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153(4):260–4.
11. Wipff J., Coriat R., Masciocchi M. et al. Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2011 Mar 16 (Epub. ahead of print).
12. Гребенева Л.С. Поражение пищевода и желудка при системной склеродермии: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1977;186 с.
13. Саваровский А.И., Мазнева Л.М., Гусева Н.Г. Клинико-рентгенологическое изучение пищевода на ранних стадиях системной склеродермии. *Сов мед* 1974;7:103–8.
14. Каченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения. *Экспер клин гастроэнтерол* 2009;2:104–14.
15. Лапина Т.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: изменчивая и консервативная концепция. *РМЖ* 2007;9(1):6–11.
16. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–20.
17. Weingart V., Allescher H. Non-cardiac chest pain. *Dtsch Med Wchschr* 2010;135(43):2135–46.
18. Miwa H., Kondo T., Oshima T. et al. Esophageal sensation and esophageal hypersensitivity – overview from bench to bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16(4):353–62.
19. Lahcene M., Oumnia N., Matougui N. et al. Esophageal dysmotility in scleroderma: a prospective study of 183 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33(6–7):466–9.
20. Vardar R., Vardar E., Bor S. Is the prevalence of intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction different in patients with progressive systemic sclerosis? *Turk J Gastroenterol* 2010;21(3):251–6.
21. Nakajima K., Inaki A., Hiramatsu T. et al. Esophageal transit scintigraphy and structured questionnaire in patients with systemic sclerosis with endoscopically proven reflux esophagitis. *Ann Nucl Med* 2009;23(9):771–6.
22. Zuber-Jerger I., Müller A., Kullmann F. et al. Gastrointestinal manifestation of systemic sclerosis – thickening of the upper gastrointestinal wall detected by endoscopic ultrasound is a valid sign. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(2):368–72.
23. Santos-Navarro R., Mendez-del-Monte R., del Real-Calzada C., Vera-Lastra O. Clinical, endoscopic and manometric findings in the gastroesophageal tract of patients with systemic sclerosis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46(5):503–10.
24. Wipff J., Allanore Y., Soussi F. et al. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 2005;52(9):2882–8.
25. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова Е.Г., Насонов Е.Л. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. *Экспер клин гастроэнтерол* 2008;3:11–6.
26. Ruzniewski P., Soufflet C., Barthelemy P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use as a risk factor for gastro-oesophageal reflux disease: an observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(9):1134–9.
27. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;3:58–61.
28. Kim S., Hunter J., Wo J. et al. NSAIDs, aspirin, and esophageal strictures: are over-the-counter medications harmful to the esophagus? *J Clin Gastroenterol* 1999;29:32–4.
29. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска. *Тер арх* 2008;5:62–6.
30. Kowal O., Landewe R., Avouac J. et al. EULAR recommendation for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUROSTAR). *ARD* 2009;68(50):620–9.
31. Gerson L., Voparai V., Ullah N., Triadafilopoulos G. Oesophageal and gastric pH profiles in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's oesophagus treated with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(6):637–43.
32. Pakozdi A., Wilson H., Black C., Denton C. Does long term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in systemic sclerosis? *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(3 Suppl. 54):5–8.
33. Алекперов Р.Т., Каратеев А.Е., Гусева Н.Г. Ланзап в лечении склеродермического эзофагита. *Науч-практич ревматол* 2003;2:25–7.
34. Hendel L., Hage E., Hendel J., Stentoft P. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6(5):565–77.
35. Marie I., Ducrotte P., Denis P. et al. Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(11–12):1593–601.
36. Nishimagi E., Tochimoto A., Kawaguchi Y. et al. Characteristics of patients with early systemic sclerosis and severe gastrointestinal tract involvement. *J Rheumatol* 2007;34(10):2050–5.