

ОБЗОРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Профессор С. Ф. Гуляева, А. К. Мартусевич,
П. В. Гуляев, А. Н. Кошкин

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Кировская государственная медицинская академия
Диагностический центр № 5 СВАО, Москва

Определение понятия и введение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) (шифр по МКБ-10 К 21.0) - это хроническое заболевание, обусловленное периодическими забросами желудочного или кишечного содержимого в пищевод, приводящее к развитию рефлюкс-эзофагита или протекающее без него, сопровождающееся изжогой, возникающей более 1 раза в неделю в течение 6 месяцев, и характерными внепищеводными клиническими проявлениями [34].

Заболевание, характеризующееся забросом желудочного содержимого в пищевод, известно давно. Упоминания о некоторых симптомах этой патологии, таких, как изжога и отрыжка кислым, имеются еще в трудах Авиценны. Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) впервые описан Н. Quinke в 1879 году [22]. С этого времени сменилось множество терминов, характеризующих эту нозологию. Ряд авторов называют гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) пептическим эзофагитом или рефлюкс-эзофагитом, но известно, что более чем у 50% пациентов с аналогичными симптомами вообще отсутствует поражение слизистой пищевода [4, 5, 10, 22, 50, 53, 56, 59]. Присутствует и название ГЭРБ как "рефлюксная болезнь", однако рефлюкс может проис-

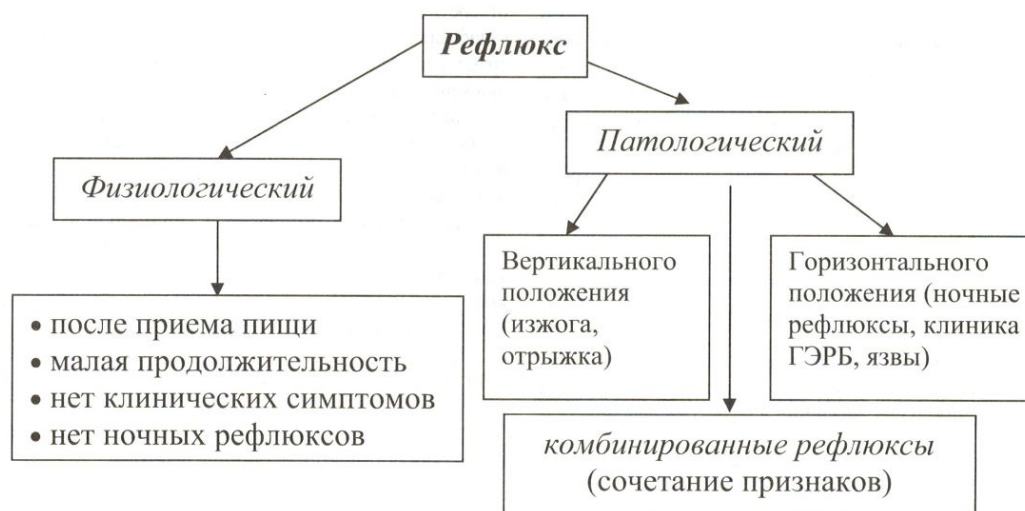
ходить и в венозной, мочевыделительной системах, различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а механизмы возникновения и проявления заболевания в каждом конкретном случае различны [1, 21, 22, 28, 39, 44, 47, 51]. Иногда встречается следующая формулировка диагноза – "гастроэзофагеальный рефлюкс" (ГЭР). Важно отметить, что сам по себе ГЭР может являться физиологическим феноменом и наблюдаться у абсолютно здоровых людей [22, 28, 55]. Несмотря на широкую распространенность и длительный "анамнез", до последнего времени ГЭРБ, согласно образному выражению Е. С. Рысса, была своеобразной "золушкой" среди терапевтов и гастроэнтерологов. И лишь в последнее десятилетие повсеместное распространение эзофагоскопии и появление суточной рН-метрии позволило заняться диагностикой этого заболевания более основательно и попытаться ответить на многие накопившиеся вопросы [2, 12, 16, 35, 43]. В 1996 г. в международной классификации появился термин ГЭРБ, наиболее полно отражающий данную патологию [22].

Результаты эпидемиологических исследований, характеризующие динамику заболеваемости различными болезнями органов пищеварения, свидетельствуют об изменении удельного веса наиболее часто встречающейся гастроэнтерологической патологии [11, 17, 22, 40, 57]. Очевидная констатация снижения частоты язвенной болезни и, наоборот, увеличение числа больных, страдающих ГЭРБ, дали основание провозгласить на VI Объединенной европейской неделе гастроэнтерологии (Бирмингем, 1997) лозунг: "XX век - век язвенной болезни, XXI век - век гастроэзофагеальной рефлюксной болезни" [40].

Виды рефлюксов и состав рефлюктата. Как ранее уже указывалось, наличие рефлюксов не является признаком патологии [28].

Рис. 1.

Классификация и характеристика рефлюксов в норме и при патологии



Состав рефлюктата зависит от его происхождения [28]:

Рис. 2.



Происхождение рефлюктата определяет его свойства (таблица 1) [28].

Таблица 1

Характеристика рефлюксов в зависимости от их этиологии

Параметр	Рефлюктат		
	гастральный	дуоденальный	гастродуоденальный
pH	Не более 4	Не менее 7	Различен
Связь с приемом пищи	+	—	±
Частота появления	51%	6%	25%

Патогенез ГЭРБ. У здоровых людей гастроэзофагеальный рефлюкс может встречаться в основном в дневное время после приема пищи (постпрандиально). Между приемами пищи (интерпрандиально) и значительно реже в ночное время (в горизонтальном положении), но в этих случаях интраэзофагеальный pH снижается до уровня менее 4,0 в течение не более 5% общего времени pH-мониторирования пищевода [16].

Результаты интрапищеводного pH-мониторирования в течение суток у здоровых добровольцев показали, что эпизодов гастроэзофагеальных рефлюксов бывает не более 50 с общей продолжительностью не более 1 ч. В нормальных условиях в нижней трети пищевода pH равен 6,0. Во время гастроэзофагеального рефлюкса pH либо снижается до 4,0 - при попадании в пищевод кислого содержимого желудка, либо повышается до 7,0 - при попадании в пищевод дуоденального содержимого с примесью желчи и панкреатического сока. В норме для предупреждения повреждения слизистой оболочки пищевода включаются следующие защитные механизмы [28]:

1) антирефлюксная барьерная функция гастроэзофагального соединения и нижнего пищеводного сфинктера;

2) эзофагальное очищение (клиренс);

3) резистентность слизистой оболочки желудка;

4) своевременное удаление желудочного содержимого;

5) контроль кислотообразующей функции желудка.

Нарушения в координации первых трех механизмов имеют наибольшее значение в развитии рефлюксной болезни.

Наиболее часто к снижению функции антирефлюксного барьера приводят следующие причины:

1. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы

(более 94% больных с рефлюкс-эзофагитом имеют хиатальную грыжу).

2. Учащение спонтанных расслаблений (релаксаций).

3. Снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС).

Действие антирефлюксного механизма обеспечивается следующими факторами:

- протяженностью абдоминальной части пищевода;
- углом Гиса (острый угол впадения пищевода в желудок);

- ножками диафрагмы;

- складкой Губарева, образованной слизистой розеткой кардии.

Важное место в фиксации пищевода в пищеводном отверстии диафрагмы занимает связка Морозова-Саввина (диафрагмально-пищеводная связка). Она противостоит тракции кардиального отдела вверх, позволяя производить движения в пищеводе в момент глотания, кашля, рвоты. Фиксации пищевода способствует также и брюшина.

Основная роль в механизме закрытия кардии отводится нижнему пищеводному сфинктеру [22, 28, 39]. Это гладкомышечное утолщение, расположенное в месте перехода пищевода в кардиальную часть желудка длиной 3-4 см, имеющее специфическую автономную деятельность, собственную иннервацию, кровоснабжение (классифицируется как обособленное морфофункциональное образование).

При ГЭРБ имеет место гипотония или атония нижнего пищеводного сфинктера, давление в нем редко достигает 10 мм. рт. ст.

Развитию гипотонии нижнего пищеводного сфинктера способствуют следующие факторы:

- потребление продуктов, содержащих кофеин (кофе, чай, кока-кола), а также лекарственных препара-

ратов, в состав которых он входит (цитрамон, кофеин и другие);

- прием мяты перечной;
- прием медикаментов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (антагонисты кальция, папаверин, но-шпа, нитраты, хилинолитики, анальгетики, теофиллин, доксициклин);
- поражение блуждающего нерва (вагусная нейропатия при сахарном диабете, ваготомия);
- курение (никотин достоверно снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера);
- употребление алкоголя (снижается тонус нижнего пищеводного сфинктера и оказывается повреждающее влияние на оболочку пищевода и сам сфинктер);
- беременность (влияние гормональных факторов - высокая эстрогемия и прогестеронемия; имеет значение и увеличение внутрибрюшного давления).

Патофизиологические механизмы возникновения спонтанного (или преходящего) расслабления нижнего пищеводного сфинктера еще не до конца изучены. На данный момент наши представления о схеме патогенеза ГЭРБ могут быть выражены следующим образом (рис. 3).

Клиническая картина и варианты течения ГЭРБ [4, 10, 11, 17, 22, 28, 29, 48, 56]. Ведущие симптомы ГЭРБ - изжога, отрыжка, срыгивание, болезненное и затрудненное прохождение пищи - являются мучительными для пациентов, значительно ухудшают качество их жизни, отрицательно сказывается на их работоспособности. Особенно значительно снижается качество жизни больных ГЭРБ, у которых клинические симптомы заболевания наблюдаются в ночное время.

Изжога представляет собой наиболее характерный симптом, встречается у 83% больных и возникает вследствие длительного контакта кислого ($\text{pH} < 4$) желудочного содержимого со слизистой пищевода. Типичными для данного симптома считается усиление при погрешностях в диете, приеме алкоголя, газированных напитков, физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении.

Отрыжка, как один из ведущих симптомов ГЭРБ, встречается достаточно часто и обнаруживается у 52% больных. Отрыжка, как правило, усиливается после еды, приема газированных напитков.

Срыгивание пищи, наблюдаемое у некоторых больных ГЭРБ, усиливается при физическом напряжении и при положении, способствующем регургитации.

Дисфагия и одинофагия наблюдаются у 19% больных с ГЭРБ. Характерной особенностью данных симптомов является их перемежающийся характер. В основе их возникновения лежит гипермоторная дискинезия пищевода, нарушающая его перистальтическую функцию, а причиной одинофагии, помимо этого, может быть эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки. Появление более стойкой дисфагии и одновременное уменьшение изжоги может свидетельствовать о формировании стриктуры пищевода.

Одним из наиболее характерных симптомов ГЭРБ служит боль в эпигастральной области, появляющаяся в проекции мечевидного отростка вскоре после еды и усиливающаяся при наклонах.

К другим симптомам ГЭРБ можно отнести ощущение кома в горле при глотании, боль в нижней челюсти, жжение языка.

Внепищеводные проявления ГЭРБ [11, 22, 26, 29, 37, 58, 59]. Среди внепищеводных проявлений ГЭРБ наиболее часто встречаются боли в грудной клетке, подобные стенокардическим, и бронхолегочные симптомы. Весьма характерными внепищеводными проявлениями оказываются для неэрозивных форм ГЭРБ.

Боли в грудной клетке, в том числе подобные стенокардическим, возникают у больных ГЭРБ вследствие гипермоторной дискинезии пищевода (вторичного эзофагоспазма), причиной которой может быть дефект системы ингибирующего трансмиссита - оксида азота. Пусковым моментом для возникновения эзофагоспазма и, соответственно, боли, тем не менее, всегда оказывается патологический (т. е. продолжительный) ГЭР. В ряде случаев имеет место повышенная чувствительность рецепторов слизистой оболочки пищевода, так называемый "раздраженный" пищевод. Патологический рефлюкс может также приводить к появлению аритмий сердца.

К бронхолегочным проявлениям ГЭРБ относят хронический кашель, пневмонии, бронхиальную астму, обструктивные болезни легких, дисфонию, ларингит. Многочисленные зарубежные и отечественные исследования показали увеличение риска заболеваемости бронхиальной астмой, а также тяжести ее течения у больных ГЭРБ. Патологический ГЭР выявляется у 30-90% больных бронхиальной астмой, предрасполагая ее к более тяжелому течению [30]. Причинами развития бронхообструкции при ГЭРБ являются:

1. ваго-вагальный рефлекс;
2. микроаспирация.

Бронхолегочные проявления могут выступать в качестве единственного клинического признака ГЭР и обуславливать недостаточную эффективность лечения бронхиальной астмы. Напротив, включение в таких случаях в комплексную терапию препаратов, назначаемых при ГЭРБ, повышает эффективность лечения бронхиальной астмы.

Дифференциальный диагноз при внепищеводных проявлениях ГЭРБ строится на комплексной клинико-инструментальной оценке. Необходимо тщательно анализировать время и причины появления клинических симптомов. В случаях ГЭРБ они возникают при наклонах, в горизонтальном положении, сочетаются с изжогой, отрыжкой, прекращаются при приеме антацидов, глотка воды. Наиболее точно можно верифицировать связь внепищеводных симптомов ГЭРБ с эпизодами патологического рефлюкса при проведении 24-часовой внутрипищеводной pH-метрии. Данный метод позволяет установить наличие корреляции между появлением боли и эпизодами рефлюкса (индекс симптома более 50%). При усилении боли при физической нагрузке может быть проведено комбинированное мониторирование pH и ЭКГ. Доступным методом дифференциальной диагностики, появившимся в последнее время, можно считать рабепразоловый тест, суть которого заключается в исчезновении соответствующей симптоматики (изжоги, болей в грудной

клетке или бронхолегочных проявлений) в течение суток после приема 20 мг рабепразола. Этот метод основан на способности рабепразола, в отличие от других ИПП, купировать симптомы ГЭРБ в течение первых 24 часов после начала применения.

Методы диагностики и критерии диагноза ГЭРБ [11].

1. В условиях поликлиники.

Диагностика ранних стадий ГЭРБ затруднена и основана лишь на первичной обращаемости и анализе клинической картины заболевания [2, 4, 11, 26].

Обязательные исследования [11]:

- общеклинический анализ крови
- группа крови и резус-фактор
- анализ кала на скрытую кровь
- общеклинический анализ мочи

- железо сыворотки крови
- электрокардиография

По показаниям выполняются:

- УЗИ брюшной полости
- Хромоскопия

Дополнительный метод исследования - эндоскопия.

У больных, предъявляющих жалобы на изжогу, при эндоскопии могут отмечаться признаки рефлюкс-эзофагита различной степени выраженности. В их число входят гиперемия и рыхлость слизистой оболочки пищевода (катаральный эзофагит, который относится к неэрозивной форме ГЭРБ), эрозии и язвы (эрозивный эзофагит различной степени тяжести - с 1-й по 4-ю стадии - зависимости от площади поражения), наличие экссудата, фибрина или признаков кровотечения (таблица 2) [34].

Таблица 2

Лос-Анжелесская классификация эндоскопически позитивной ГЭРБ (1995 г.)

Степень	Эндоскопическая картина
A	Дефект слизистой (один или более) размером меньше 5 мм
B	Дефекты слизистой размером больше 5 мм, не выходящие за пределы 2-х складок слизистой оболочки пищевода
C	Дефекты слизистой, выходящие за пределы двух складок слизистой оболочки пищевода, но захватывающие менее 75% окружности
D	Дефекты слизистой, захватывающие 75% и более окружности слизистой оболочки пищевода

Выделяют также эндоскопически негативную форму болезни (ГЭРБ-О): наличие клинической симптоматики при отсутствии морфологической картины эзофагита (неэрозивная форма - НЭРБ) [11, 22, 34].

2. В условиях стационара.

При торпидном течении заболевания (отсутствии клинической и эндоскопической ремиссии в течение 8 недель проведения стандартной адекватной терапии), а также при наличии осложнений заболевания (стриктуры, пищевод Баррета) необходимо обследование в условиях специализированного стационара или гастроэнтерологической клиники, в том числе амбулаторных подразделений этих учреждений. При необходимости больным должны быть проведены: гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода для исключения пищевода Баррета и аденокарциномы, манометрия пищевода, pH-метрическое и рентгенологическое исследования, другие специальные методы.

Гистологическое исследование [11]. При анализе гистологической картины биоптатов слизистой оболочки пищевода могут быть выявлены выраженные в той или иной степени изменения эпителия. Эпителиальный пласт редко сохраняет обычную толщину (это бывает только при катаральном эзофагите и длительности заболевания от нескольких месяцев до 1-2 лет). Чаше выявляются атрофия эпителия, истончение эпителиального слоя, но изредка, наряду с атрофией, могут быть обнаружены участки гипертрофии эпителиального пласта. Слоистость эпителия местами нарушена, при этом эпителиальные клетки находятся в состоянии дистрофии различной степени. В отдельных случаях дистрофия завершается некрозом кератиноцитов, особенно

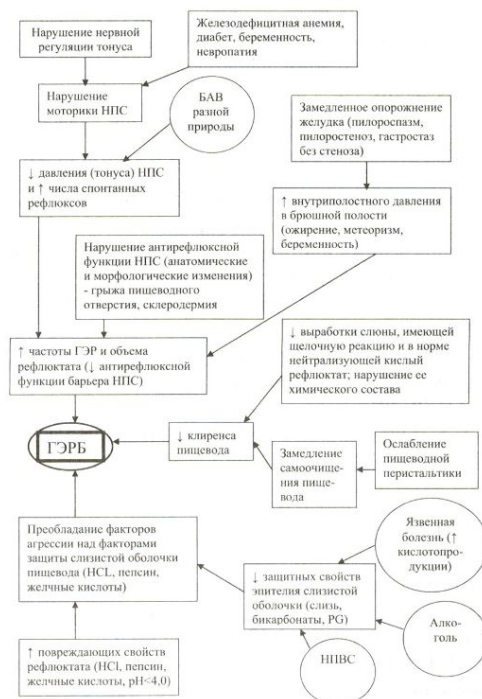
ярко выраженным в поверхностных слоях эпителия. Базальная мембрана эпителия в большинстве случаев сохраняет обычные размеры, но у некоторых больных может быть утолщена и склерозирована.

Наряду с выраженными дистрофическими-некротическими изменениями эпителия отмечается гиперемия сосудов, во всех случаях количество сосочков значительно увеличено. В толще эпителия и в субэпителиальном слое выявляются очаговые (как правило, периваскулярные), а, местами, диффузные лимфо-плазмозитарные инфильтраты с примесью единичных эозинофилов и полинуклеарных нейтрофилов. В небольшом проценте случаев признаков активно текущего воспаления гистологически не обнаруживается. При этом в слизистой оболочке пищевода отмечается разрастание рыхлой, а, местами, плотной волокнистой соединительной ткани (склероз). В полях склероза нередко встречаются фибробласты и разрушенные макрофаги. Гладкомышечные клетки собственной пластинки слизистой оболочки демонстрируют признаки выраженной дистрофии или атрофии, а, в редких случаях, состояния коагуляционного некроза.

При гистологическом исследовании может быть обнаружена метаплазия плоского неороговевающего эпителия пищевода, которая приводит к развитию цилиндрического эпителия фундальными железами (выявляются париетальные, главные и добавочные клетки в железах, а покровный эпителий формирует типичные валики, покрытые покровно-ямочным эпителием). При этом железы немногочисленны, "сдавлены" разрастаниями соединительной ткани и диффузным лимфо-плазмозитарным инфильтратом.

Рис. 3.

Схема патогенеза ГЭРБ



Если метаплазия приводит к развитию цилиндрического эпителия кардиального или фундального типа слизистой желудка, то риск развития аденокарциномы пищевода не увеличивается. Однако если метаплазия приводит к появлению специализированного тонкокишечного цилиндрического эпителия, риск озлокачествления становится явным. Специализированный цилиндрический эпителий при этом диагностируется как неполная тонкокишечная метаплазия с наличием бокаловидных клеток.

Морфологическим субстратом НЭРБ можно считать расширение межклеточных пространств в базальном слое эпителия слизистой оболочки пищевода, которая отчетливо определяется при электронномикроскопическом исследовании.

Манометрия [4, 11, 28, 29, 33, 35, 36, 39]. Исследование двигательной функции пищевода позволяет изучить показатели движения стенки пищевода и деятельности его сфинктеров. При ГЭРБ манометрическое исследование выявляет снижение давления нижнего пищеводного сфинктера, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, увеличение количества транзиторных расслаблений сфинктера, снижение амплитуды перистальтических сокращений стенки пищевода.

pH-метрическое исследование пищевода [2, 12, 16, 35, 43]. Основным методом диагностики ГЭРБ служит pH-метрия. Исследование может проводиться как амбулаторно, так и в стационарных условиях. При диагностике ГЭРБ результаты pH-метрии оценивают

по общему времени, в течение которого pH принимает значения менее 4,0; общему числу рефлюксов за сутки, числу рефлюксов продолжительностью более 5 минут, длительности наиболее продолжительного рефлюкса.

Суточная pH-метрия имеет очень высокую чувствительность (88-95%) в диагностике ГЭРБ и, кроме того, помогает в индивидуальном подборе лекарственных препаратов.

Рентгенологическое исследование [4, 11] пищевода может применяться с целью скрининговой диагностики ГЭРБ и позволяет обнаружить грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, стриктуры пищевода, диффузный эзофагоспазм, а также гастроэзофагеальный рефлюкс как таковой.

В диагностике ГЭРБ могут быть использованы такие методы, как билиметрия, сцинтиграфия, тест Бернштейна. Билиметрия позволяет верифицировать щелочные (желчные) рефлюксы. Сцинтиграфия выявляет нарушения моторно-эвакуаторной функции пищевода. Эти методики используются только в высокоспециализированных клиниках.

Тест Бернштейна состоит из вливания 0,1 N раствора HCL в пищевод, что при ГЭРБ приводит к появлению типичных клинических симптомов. Этот тест может оказаться полезным и в диагностике НЭРБ [11].

Внедрение хромоэндоскопии помогает обнаружить метапластические и диспластические изменения эпителия пищевода путем нанесения на слизистую оболочку веществ, по-разному прокрашивающих здоровые и пораженные ткани.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование пищевода служит основной методикой, выявляющей эндофитно растущие опухоли [5].

ГЭРБ должна быть включена в круг дифференциально-диагностического поиска при наличии болевого синдрома грудной клетки, дисфагии, желудочно-кишечного кровотечения, бронхообструктивного синдрома [11, 17, 22, 28].

Осложнения ГЭРБ [11, 17, 22]. К осложнениям ГЭРБ относятся стриктуры пищевода, кровотечения из язв пищевода. Стриктуры пищевода требуют в дальнейшем проведения дорогостоящих хирургических и эндоскопических (причем нередко повторных) процедур (бужирование, оперативное лечение и т. д.). Каждый подобный случай следует рассматривать как результат неадекватной терапии, что обосновывает необходимость ее совершенствования для профилактики развития стриктур.

Кровотечения, обусловленные эрозивно-язвенными поражениями пищевода, могут осложнять течение цирроза печени, а также наблюдаются у больных, перенесших оперативные вмешательства, и престарелых пациентов. Среди лиц старше 80 лет с желудочно-кишечными кровотечениями эрозии и язвы пищевода становятся их причиной в одном случае из пяти, среди пациентов отделений интенсивной терапии, перенесших операции, - в одном случае из четырех.

Наиболее грозное осложнение ГЭРБ - пищевод Баррета - представляет собой развитие тонкокишечного метаплазированного эпителия в слизистой

оболочке пищевода, повышающее в последующем риск развития аденокарциномы пищевода [4-6, 22, 28, 29, 34, 53, 59]. Экспозиция соляной кислоты в пищеводе, с одной стороны, увеличивает активность протеинкиназ, инициирующих митогенную активность клеток, и, соответственно, их пролиферацию, а, с другой стороны, угнетает апоптоз в пораженных участках пищевода. При аденокарциноме пищевода отмечается низкая пятилетняя выживаемость, не превышающая 11% [22, 59]. Выживаемость больных зависит от стадии заболевания, причем одной из неблагоприятных характеристик аденокарциномы пищевода следует считать раннее прорастание стенок органа и метастазирование, которое может произойти задолго до первых клинических симптомов [59].

Примерно 95% случаев аденокарциномы пищевода диагностируется у больных с пищеводом Баррета [5, 6].

Среди факторов риска развития осложнений ГЭРБ наибольшее значение имеют частота возникновения и длительность существования симптомов, в частности, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, ожирение при индексе массы тела более 30 [22].

Быстро прогрессирующая дисфагия и потеря веса могут указывать на развитие аденокарциномы пищевода, однако эти симптомы возникают лишь на поздних стадиях заболевания, поэтому клиническая диагностика рака пищевода, как правило, запаздывает.

Лечение ГЭРБ. Оно должно быть направлено на уменьшение рефлюкса, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводного клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода. В настоящее время основными принципами можно считать следующие [7, 9, 11, 13, 17, 29, 33, 34, 40, 42, 46, 52]:

- необходимость назначения больших доз антисекреторных препаратов;
- проведение длительной основной (не менее 4-8 недель) и поддерживающей (6-12 мес) терапии.

При несоблюдении этих условий вероятность возникновения рецидива очень высока (в течение 26 недель - у 80% пациентов; в течение года - 90-98%) [11, 22, 34].

Изменение жизненного режима (необходимо при всех степенях ГЭРБ) [11, 34, 49]. Диетические рекомендации больным, страдающим ГЭРБ, включают следующие положения:

1. С целью уменьшения массы тела пища не должна быть слишком калорийной, исключить переживания, ночные "перекусы".

2. Целесообразен прием пищи малыми порциями, между блюдами следует делать 15-20-минутные интервалы. После еды не следует ложиться. Лучше всего походить в течение 20-30 минут.

3. Последний прием пищи должен быть не менее, чем за 3 часа до сна. После этого рекомендуется 30-минутная прогулка.

4. Следует исключить из рациона продукты, богатые жирами (цельное молоко, сливки, жирная рыба, гусь, утка, свинина, жирные баранина и говядина, торты и пирожные, кофе, крепкий чай, кока-кола, шоколад), продукты снижающие тонус нижнего пищеводного

сфинктера (мята перечная, перец), цитрусовые, томаты, лук, чеснок. Жареные блюда оказывают прямое раздражающее действие на слизистую пищевода.

5. Не употреблять пиво, любые газированные напитки, шампанское (они увеличивают внутрижелудочное давление, стимулируют кислотообразование в желудке) [20].

6. Следует ограничить употребление сливочного масла, маргарина.

7. Рекомендовать 3-4-разовое питание с повышенным содержанием белка (повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера).

Приведенные диетические рекомендации у некоторых пациентов с ГЭРБ оказывают достаточно быстрый положительный эффект и повышают активность фармакотерапии.

Медикаментозное лечение ГЭРБ следует осуществлять с учетом степени тяжести заболевания [7, 11, 13, 22, 29, 40].

I. ГЭРБ-О: невиссывающиеся антациды (фосфалюгель, гелусил, маалокс) по 1 пакетике 3 раза в день через 20-25 минут после еды и на ночь; прокинетики домперидон (мотилиум) 20 мг 2-3 раза в сутки.

II. ГЭРБ с эзофагитом степени "А": прокинетики - домперидон (мотилиум) по 10 мг 2-4 раза в сутки с целью повышения тонуса нижнего пищеводного сфинктера; H_2 -гистаминовые блокаторы третьего поколения - фамотидин (квamatел) 40-80 мг в сутки.

III. ГЭРБ с эзофагитом степени "B-D": терапия с понижением интенсивности (Step-down) в течение 4-8 недель до купирования симптоматики заболевания.

- ингибиторы протонной помпы: омепразол (лосек, лосек-МАПС) 40 мг в сутки; рабепразол (париет) 20-40 мг в сутки; лансопразол (ланзап) 60 мг в сутки.

- Домперидон (мотилиум) по 10 мг 4 раза в сутки.

По мере купирования клинической симптоматики интенсивность антисекреторного лечения снижают, используют вышеуказанные ингибиторы протонной помпы или фамотидин (квamatел) 40 мг в сутки. Секретолитики комбинируют с прокинетики: мотилиум по 10 мг 2 раза в сутки.

Противорецидивная терапия [11, 22, 46, 56, 57]:

- домперидон (мотилиум) по 10 мг 2 раза в сутки

- антациды (фосфалюгель) 1-4 раза в сутки по 1 пакетике.

Секретолитики - H_2 -гистаминовые блокаторы (фамотидин - квamatел) или ингибиторы протонной помпы (омепразол - лосек, лосек-МАПС, рабепразол - париет, эзомепразол - нексиум) 20-40 мг в сутки, лансопразол (ланзап) 30-60 мг в сутки. Только нексум может использоваться в режиме "по требованию", сущностью которого является назначение антисекреторного препарата при появлении у больного, находящегося в ремиссии клинической симптоматики ГЭРБ (прежде всего изжоги), на 3-5 дней.

Перспективы скрининговых исследований данной проблемы. Накопленные знания в области изучения этиопатогенеза, диагностики, клиники и подходов к терапии ГЭРБ значительны, но существуют аспекты, сравнительно слабо освещенные исследователями [11,

22]. Если вопросы клиники заболевания, способов его лечения, как указывалось выше, известны и обсуждаются давно, то патофизиологические и диагностические моменты проблемы являются малоизученными [1, 11, 29, 33, 34]. В частности, если постановка диагноза на стадии развития эзофагита "В-D" с применением современной эндоскопической аппаратуры не представляет особых сложностей, то распознавание ранних этапов формирующейся патологии крайне затруднительно [11, 33].

В связи с этим, более глубокое изучение морфофункциональных сдвигов в организме, ассоциированных с наличием ГЭРБ, будет способствовать совершенствованию диагностических методик нахождения начальных признаков данного заболевания. При этом одним из критериев отбора подходов, на наш взгляд, должна являться их неинвазивность и простота исполнения, которые могли бы позволить применять методики в качестве скрининга [18, 19, 24].

В этом плане представляет интерес саливадиагностика, в рамках которой потенциальным способом извлечения метаболической информации из смешанной слюны может выступить исследование ее способности к кристаллизации и особенностей свободного и инициированного кристаллогенеза (тезиокристаллоскопия) [18, 19, 25]. Данный метод позволяет оценить ранние сдвиги количественного и качественного состава биосреды и может быть удобным средством для выявления преклинических состояний, связанных с формированием хронических патологических гастроэзофагеальных рефлюксов [18, 19].

Кроме того, слюна, по нашему мнению, является наиболее удобным субстратом для анализа [25]. Она, с одной стороны, отражает функциональные и органические нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта, являясь одной из составляющих его внутренней среды, с другой стороны, демонстрирует возможный генерализованный дисбаланс организма человека [1, 4, 10, 21, 28, 47].

Проведенные нами исследования показали эффективность данного метода в отношении прочей патологии, в том числе и желудочно-кишечного тракта [18, 24, 25]. Это указывает на возможность продолжения изысканий в направлении нахождения способа ранней диагностики ГЭРБ, что и будет продолжено в следующей серии исследований.

Список литературы:

1. Алмазов В. А., Петрицев Н. Н. с соавт. Клиническая патофизиология. - М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. - 464 с.
2. Блаженцева С. А., Цветков Б. Ю., Меиков С. Ю. с соавт. Определение показаний к эндоскопическим антирефлюксным операциям по результатам суточной рН-метрии у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Медлайн-экспресс. - 2003. - №11. - С. 7-8.
3. Броновец И. Н., Гончарик И. И. с соавт. Справочник по гастроэнтерологии. - Мн.: "Беларусь", 1997. - 478 с.
4. Болезни пищевода / Под ред. В. Т. Ивашкина, А. С. Трухманова. - М.: Триада-Х. - 2000. - 179с.
5. Вуколов А. В., Кубышкин В. А. Рефлюкс-эзофагит: терапия или хирургия? // Эндоскопическая хирургия. - 1996. - №1. - С. 25-30.
6. Годжелло Э. А. Пищевод Баррета: эндоскопическая диагностика, стратегия наблюдения и лечения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2002. - №5. - С. 67-71.
7. Григорьев П. Я. Методические указания по лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. М. - 1999. - 1 с.
8. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Недостаточность кардии и рефлюкс-эзофагит // Российский медицинский журнал. - 1996. - №5. - С. 11-14.
9. Дельво М. Патофизиология, диагностика и лечение желудочно-пищеводного рефлюкса // Врач. - 1994. - №5. - С. 12-14.
10. Джозеф М. Хендерсон. Патофизиология органов пищеварения. Пер. с англ. - М. - СПб.: "Невский диалект", 1997. - 287 с.
11. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пособие для врачей. М., 2003. - 42 с.
12. Заин Ул Абидин, Ивашкин В. Т., Шентулин А. А. с соавт. Значение суточного мониторирования рН в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и оценке эффективности лекарственных препаратов // Клиническая медицина. - 1999. - №7. - С. 39-42.
13. Златкина А. Р. Фармакотерапия хронических болезней органов пищеварения. М.: Медицина, 1998. - 288 с.
14. Избранные материалы Седьмой Российской Гастроэнтерологической Недели // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2001. - Т. 9, № 5. - Прилож. № 15.
15. Ильченко А. А., Шibaева Л. О., Чукунова Б. З. Желчнокаменная болезнь и изменения в слизистой оболочке пищевода желудка и двенадцатиперстной кишки // Российский гастроэнтерологический журнал. - 1998. - №1. - С. 20-25.
16. Ильченко А. А., Селезнева Э. Я. Компьютерная рН-метрия желудка и пищевода. Клиническое значение метода: методические рекомендации. М., 2001. - 40 с.
17. Калинин А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. От патологии к клинике и лечению // Русский медицинский журнал. - 1995. - Т. 4, № 3. - С. 144-148.
18. Камакин Н. Ф., Мартусевич А. К. Современные подходы к кристаллоскопической идентификации состава биологических жидкостей // Экология человека. - 2003. - №5. - С. 23-25.
19. Камакин Н. Ф., Мартусевич А. К., Кошкин А. Н. Перспективы развития кристаллографических методов исследования // Вятский медицинский вестник. - 2003. - №3. - С. 6-11.
20. Лея Ю. Я. Современная оценка кислотообразования желудка // Клиническая медицина. - 1996. - №3. - С. 13-16.
21. Логинов А. С., Васильев Ю. В. Патогенетические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский гастроэнтерологический журнал. - 1998. - №2. - С. 5-9.
22. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Лебедева Е. Г. с соавт. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. - 52 с.

23. МакНелли П. Р. Секреты гастроэнтерологии / Пер. с англ. - СПб.: Невский диалект. - 1998. - 1023 с.
24. Мартусевич А. К., Колеватых Е. П., Кошкин А. Н., Литвинова М. А. К вопросу о диагностике *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний // Вятский медицинский вестник. - 2003. - №2. - С. 66-68.
25. Мартусевич А. К., Кошкин А. Н. Диагностическая значимость изучения кристаллизации слюны при язвенной патологии // Материалы XXXVII Всероссийской научной конференции молодых ученых, посвященной 40-летию Тюменской государственной медицинской академии "Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины". - Тюмень: Издат. центр "Академия", 2003. - С. 44-45.
26. Кислотозависимые состояния у детей. - Методические указания / Под ред. Таболина В. А. - 111 с.
27. Осадчук М. А., Усик С. Ф., Кумужинов А. Ю. Заболевания, ассоциированные с хеликобактерной инфекцией. Самара: Издательство "Научно-технический центр", 2002. - 246 с.
28. Пиманов С. И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. М: Медицинская книга, 2000. - 378 с.
29. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Пособие для врачей. - М: Минздрав РФ, 2002. - 20 с.
30. Роцина Т. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных бронхиальной астмой: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2002. - 16 с.
31. Тамулевичюте Д. И., Витенас А. М. Болезни пищевода и кардии. М.: Медицина, 1986. - 224 с.
32. Терентьева Л. В., Титанова А. А. Гастроэзофагеальный рефлюкс как возможная причина смерти // Медицинский журнал молодых исследователей. - М. - (компьютерная версия).
33. Трухманов А. С. Клинические перспективы диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 1999. - № 1. - С. 59-61.
34. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний органов пищеварения и синдрома раздраженного кишечника: метод. рекомендации. СПб, 2001. - 36 с.
35. Хавкин А. И. Клинико-инструментальная характеристика гастроэзофагального и дуодено-гастрального рефлюксов у детей и их связь с функциональным состоянием вегетативной нервной системы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1989. - 26 с.
36. Хавкин А. И., Жихарева Н. С., Ханакеева З. К. Возрастные аспекты диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003. - №2. - С. 59-62.
37. Чернов В. Н., Чеботарев А. Н., Донсков А. М. Гастроэнтерология. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1997. - 464 с.
38. Черноусов А. Ф., Шестаков А. Л., Тамазян Г. С. Рефлюкс-эзофагит. М.: Издат. - 1999. - 135 с.
39. Чернякевич С. А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и при патологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 1998. - Т. 8, №2. - С. 33-39.
40. Шентулин А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от мифов прошлого к реалиям настоящего // Клиническая медицина. - 2003. - №6. - С. 4-8.
41. Шентулин А. А., Трухманов А. С. Новое в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ахалазии кардии // Клиническая медицина. - 1998. - №5. - С. 15-19.
42. Фролькис А. В. Современные подходы к терапии рефлюксной болезни пищевода // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 1996. - Т. 6, №4. - С. 18-22.
43. Циммерман Я. С., Будник Ю. Б. Интрагастральная pH-метрия: новые критерии, повышающие ее информативность // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 1998. - Т. 8, №4. - С. 18-23.
44. Эмтингер А. П. Основы регуляции электрической и двигательной активности желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 1998. - Т. 8, №4. - С. 13-18.
45. Avidan B., Sonnenberg A. et al. Reflux symptoms are associated with psychiatric disease // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2001. - N. 15. - P. 1907-1912.
46. Bell N. J. V., Burget D., Howden C. W et al. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease // Digestion. - 1992. - Vol. 51 (Suppl. 1). - p. 59-67.
47. Castell D. O. Introduction to pathophysiology of gastroesophageal reflux // Gastroenterology International. - Vol. 10. - 3. - 1997. - p. 100-110.
48. Cestari R., Missale G. et al. Gastroesophageal Reflux Disease and Respiratory manifestations. Clinical experience // Gastroenterology International. - Vol. 10. - 3. - 1997. - p. 52-55.
49. Dimenas E., Glise H., Hallerback B. et al. Quality of life in patient with UGI symptoms // Scand. J. Gastroenterol. - 1993. - Vol. 28. - p. 681-687.
50. Dixon M. F., Neville P. M. et al. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux? // Gut. - 2001. - Vol. 49. - P. 359-363.
51. Dodds W. J., Dent J., Hogan W. J. et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis // New Engl. J. Med. - 1982. - Vol. 307. - p. 1547-1552.
52. Galmiche J. P. New drug development in gastroesophageal reflux disease. In: EAGE postgraduate course. Geneva; 2002. - p. 1-12.
53. Meinero M., Melotti G., Mouret P. H. Gastroesophageal reflux syndrome: initial experience. Laparoscopic surgery nineties. Masson. Milano. Parigi. Barselona. - 1994. - p. 261-267.
54. Moayyedi P., Bardhan C. et al. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. - 2001. - Vol. 121. - P. 1120-1126.
55. Omari T. I., Miki K., Davidson G. et al. Characterization of relaxation of the lower esophageal sphincter in healthy premature infants // Gut. - 1997. - Vol. 40, N 3. - p. 55-88.
56. Sontag S. J. Rolling review: gastroesophageal

reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. - 1993. - Vol. 7. - p. 293-312.

57. *Spechler S. J.* Epidemiology of gastroesophageal history of gastroesophageal reflux disease // Digestion. - 1992. - Vol. 51 (Suppl. 1). - p. 24-29.

58. *Testoni P. A.* Gastroesophageal Reflux Disease. Etiopathogenesis and Clinical Manifestations // Gastroenterology International. - Vol. 10. - 3. - 1997. - p. 32-33.

59. Ye W., Chow W.-H. et al. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux disease and after antireflux surgery // Gastroenterology. - 2001. - Vol. 121. - P. 1286-1293.

