

Российская гастроэнтерологическая ассоциация

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ**

Пособие для врачей

© 1992-2010 Российская гастроэнтерологическая ассоциация.
Пособие издается Российской гастроэнтерологической ассоциацией.
Перепечатка и любое воспроизведение материалов пособия возможны лишь с прямой ссылкой на данное издание. Неограниченный образовательный грант предоставлен компаниями ООО «КРКА ФАРМА», «Рекитт Бенкизер Хелскэр Лтд», ООО «Эбботт Лэбораториз», «Янссен-Силаг», фармацевтическим подразделением ООО «Джонсон & Джонсон».

Москва – 2010

Содержание

Введение	4
Определение	4
Эпидемиология	5
Основные факторы патогенеза	5
Клиническая картина	6
Внепищеводные проявления заболевания	7
Осложнения	8
Этапная диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	9
В условиях поликлиники	9
В условиях стационара	9
Лечение ГЭРБ.....	11
Ведение больных с пищеводом Баррета	15
Заключение	15

Список сокращений

АКП	Аденокарцинома пищевода
ГАМК	Гамма-аминомасляная кислота
ГПОД	Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭР	Гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
НЭРБ	Неэрозивная рефлюксная болезнь
ИПП	Ингибиторы протонной помпы
ИМТ	Индекс массы тела
МРГ	Метаботропные рецепторы глутамата
НПС	Нижний пищеводный сфинктер
ПРНПС	Преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
ЭТКГ	Эзофаготоникометрия
NO	Оксид азота

Введение

Одной из самых злободневных задач современной отечественной гастроэнтерологии следует считать внедрение в широкую практику методических руководств, содержащих стандарты диагностики и лечения основных заболеваний пищеварительной системы.

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) решает данную задачу, выпуская пособия для врачей по наиболее актуальным проблемам. Пособия, посвященные гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, диспепсии, язвенной болезни, синдрому диареи, заболеваниям печени, выпущенные РГА, приобрели широкую популярность в силу своей практической направленности и высокого научно-методического уровня. Отвечая на запросы практической гастроэнтерологии и реализуя одну из своих уставных задач, Российская гастроэнтерологическая ассоциация продолжает публикацию методических руководств по гастроэнтерологии.

Настоящее методическое руководство посвящено одному из самых актуальных разделов внутренней медицины и гастроэнтерологии – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Актуальность проблемы ГЭРБ заключается в ее высокой и продолжающейся увеличиваться распространенности, значительном ухудшении качества жизни больных, развитии тяжелых осложнений, таких, как стриктуры пищевода и кровотечения из язв пищевода. Внепищеводные проявления заболевания существенно расширяют область вовлеченных в патологический процесс систем органов. Особую значимость ГЭРБ приобрела в последние годы, когда на фоне роста заболеваемости аденокарциномой пищевода пристальное внимание было обращено на пищевод Баррета – предраковое состояние, развивающееся у больных ГЭРБ. Необходимость своевременного выявления пищевода Баррета служит значимым и достаточным обоснованием проведения эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта у всех больных с хронической изжогой.

Целью настоящего руководства явилось изложение единых стратегических и тактических установок, касающихся адекватной диагностики, тактики ведения и схем рациональной фармакотерапии, основанной на принципах доказательной медицины. Пособие для врачей «Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни» содержит наиболее актуальную информацию о патологической физиологии, клинической картине и принципах диагностики ГЭРБ. В пособии изложены последние данные о подходах к лечению больных ГЭРБ с учетом современных достижений фармакологии. Авторами уделено особое внимание проблеме пищевода Баррета – одного из осложнений ГЭРБ, потенциально предракового состояния. Пособие предназначено для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов (в том числе клиническихординаторов, интернов, слушателей курсов повышения квалификации), руководителей органов здравоохранения.

Определение

В настоящее время под термином «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ) следует понимать комплекс симптомов и/или воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода и осложнений, возникающих вследствие заброса в пищевод желудочного содержимого.

Актуальной классификацией ГЭРБ сейчас можно считать Монреальскую, которая делит проявления заболевания на пищеводные и внепищеводные. Первые, в свою очередь, подразделяются на клинические синдромы: типичный симптомокомплекс рефлюкса и боли в грудной клетке, и синдромы с наличием повреждения слизистой оболочки пищевода – рефлюкс-эзофагит, пептическая стриктура, пищевод Баррета и аденокарцинома. Такие внепищеводные проявления, как кашель, ларингит, астма, эрозии эмали зубов, классифицируются как несомненно связанные с желудочно-пищеводным рефлюксом, в то время как синусит, легочный фиброз, фарингит, отит – вероятно связанные с ГЭРБ.

Если применяется термин «неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (НЭРБ), то имеется в виду наличие типичного симптомокомплекса в отсутствие эндоскопических проявлений эзофагита или при наличии только катарального эзофагита. Неэрозивную рефлюксную болезнь можно рассматривать как фазу ГЭРБ и как одну из форм ГЭРБ. Диагноз НЭРБ устанавливается на основании типичной клинической картины с учетом данных, полученных при дополнительных методах исследования (рН-метрическом, импедансометрии, манометрическом, рентгенологическом, проведении лекарственных проб). В общей популяции пациентов с ГЭРБ лица с типичным симптомокомплексом рефлюкса без эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода составляют более 60%. НЭРБ следует дифференцировать с функциональной изжогой, которая подразумевает отсутствие патологического желудочно-пищеводного рефлюкса и, таким образом, не отвечает определению ГЭРБ. Пациенты с функциональной изжогой представляют гетерогенную группу с различными механизмами развития симптомов.

Пищевод Баррета – появление цилиндрического метаплазированного эпителия в слизистой оболочке дистального отдела пищевода, повышающее риск развития аденокарциномы пищевода (АКП).

Эпидемиология

Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет до 40%. Широкие эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 40% лиц постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу – основной симптом ГЭРБ. Отечественные исследования показали высокую частоту гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: изжогу испытывают 61,7% мужчин и 63,6% женщин в Новосибирске, причем 10,3% и 15,1% – часто или постоянно, 46% жителей Санкт-Петербурга, 46% жителей Красноярска, 37% – республики Тыва. В целом, распространенность ГЭРБ в России среди взрослого населения составляет 40–60%, причем у 45–80% лиц с ГЭРБ обнаруживается эзофагит. В общей популяции населения распространенность эзофагита оценивается в 5–6%; при этом у 65–90% больных отмечается незначительно выраженный и умеренный эзофагит, у 10–35% – тяжелый эзофагит. Частота возникновения тяжелого эзофагита в общей популяции составляет 5 случаев на 100 000 населения в год. Распространенность пищевода Баррета среди лиц с эзофагитом приближается к 8% с колебаниями в диапазоне от 5 до 30%. В последние десятилетия наблюдается заметный рост заболеваемости АКП, и частота ее выявления в настоящее время оценивается как 6–8 новых случаев на 100 000 населения в год. Накапливаются данные об ассоциации инфекции *Helicobacter pylori* с меньшим риском развития аденокарциномы пищевода и пищеводно-желудочного соединения. АКП развивается у 0,5% больных с пищеводом Баррета в год при низкой степени дисплазии эпителия, у 6% в год – при дисплазии высокой степени. Частота АКП у пациентов с пищеводом Баррета возрастает до 800 случаев на 100 000 населения в год. Таким образом, наличие пищевода Баррета повышает риск последующего развития АКП в десятки раз.

Формирование стриктур пищевода отмечено у 7–23% больных эрозивно-язвенным эзофагитом, возникновение кровотечений – у 2% пациентов. Среди лиц старше 80 лет с желудочно-кишечными кровотечениями эрозии и язвы пищевода были их причиной в 21% случаев, среди пациентов отделений интенсивной терапии, перенесших операции, – в 25% случаев.

Основные факторы патогенеза

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь рассматривается как составная часть группы кислотозависимых заболеваний, поскольку соляная кислота желудка выступает основным повреждающим фактором при развитии клинических симптомов и морфологических проявлений ГЭРБ. Следует помнить, однако, что патологический рефлюкс служит отражением недостаточности нижнего пищеводного сфинктера, то есть ГЭРБ – заболевание с исходным нарушением

двигательной функции пищеварительной системы. Ключевым фактором патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни выступает патологически высокая частота эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. Эта дисфункция у большей части пациентов сопровождается существенным замедлением восстановления pH дистальной части пищевода после каждого эпизода рефлюкса. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь развивается вследствие:

- 1) снижения функции антирефлюксного барьера, которое может происходить тремя путями:
 - а) в результате увеличения числа эпизодов преходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера (ПРПС) вкупе с расслаблением ножек диафрагмы и сокращением продольных мышц пищевода;
 - б) из-за полной или частичной его деструктуризации при грыже пищеводного отверстия диафрагмы;
 - в) за счет первичного снижения давления в нижнем пищеводном сфинктере;
- 2) нарушения клиренса пищевода, развивающегося вследствие комбинации двух факторов – ослабления перистальтики грудного отдела пищевода и снижения секреции слюны;
- 3) повреждающих свойств рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин);
- 4) повышения внутрибрюшного давления, в частности вследствие наличия избыточной массы тела и ожирения; ожирение увеличивает возможность появления ПРПС, ассоциированных с рефлюксом жидкого содержимого из желудка в пищевод – количество эпизодов ПРПС в течение 2 часов после еды у больных с ожирением и избыточной массой тела статистически достоверно превышает таковое у здоровых лиц;
- 5) нарушения опорожнения желудка;
- 6) неспособности слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого.

Другие причины недостаточности нижнего пищеводного сфинктера включают в себя склеродермию, беременность, применение препаратов, снижающих тонус гладких мышц (нитраты, блокаторы кальциевых каналов, бета-адренергические средства, зифиллин) и т.п.

Таким образом, с патофизиологической точки зрения ГЭРБ – это кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта. В патогенезе НЭРБ особую роль играют особенности слизистой оболочки пищевода.

Клиническая картина

Пищеводные проявления

Типичный симптомокомплекс рефлюкса – изжога, отрыжка, срыгивание, болезненное и затрудненное прохождение пищи – являются мучительными для пациентов, значительно ухудшают качество их жизни, отрицательно сказываются 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. Типичным для данного симптома считается усиление при погрешностях в диете, приеме алкоголя, газированных напитков, физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении. Интенсивность и частота изжоги (как дневной, так и ночной) прямо зависит от показателей индекса массы тела, что соответствует предрасположенности людей с избыточным весом к гастроэзофагеальному рефлюксу.

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 одиофагия наблюдаются у 19% пациентов с ГЭРБ. Характерной особенностью данных симптомов является их перемежающийся характер. В основе их возникновения лежит гипермоторная дискинезия пищевода, нарушающая его перистальтическую функцию, а причиной одиофагии, 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 эпигастриальной 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.

Боли в грудной клетке возникают у больных ГЭРБ вследствие гипермоторной дискинезии пищевода (вторичного эзофагоспазма), причиной которой может быть дефект системы ингибирующего трансмиссера – оксида азота. Пусковым моментом для возникновения эзофагоспазма и соответственно боли, тем не менее, всегда оказывается патологический (т.е. продолжительный) желудочно-пищеводный рефлюкс.

Внепищеводные проявления заболевания

К бронхолегочным, отоларингологическим и стоматологическим проявлениям ГЭРБ относят кашель, астму, ларингит, легочный фиброз, синусит, фарингит, отит и эрозии эмали зубов. Многочисленные зарубежные и отечественные исследования показали увеличение риска заболеваемости бронхиальной астмой, а также тяжести ее течения у больных ГЭРБ. Гастроэзофагеальный рефлюкс выявляется у 30–90% больных бронхиальной астмой, предрасполагая к ее более тяжелому течению. Причинами развития бронхообструкции при ГЭРБ являются: 1) ваго-вагальный рефлекс, 2) микроаспирация. Бронхолегочные проявления могут выступать единственным клиническим признаком гастроэзофагеального рефлюкса 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 клинко-инструментальной оценке. Необходимо тщательно анализировать время и причины появления клинических симптомов. В случае 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 (см. ниже) позволяет установить наличие корреляции между появлением симптома и эпизодами рефлюкса (индекс симптома $> 50\%$).

Доступным методом дифференциального диагноза 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.

Синдромы с наличием повреждения слизистой оболочки пищевода. Осложнения

Рефлюкс-эзофагит, выявляемый при эндоскопическом исследовании, включает в себя катаральный эзофагит, эрозии и язвы пищевода. Эрозивный эзофагит может быть различной степени тяжести – с А по D стадии по Лос-Анджелесской классификации и с 1-й по 4-ю стадии по классификации Савари-Миллера – в зависимости от площади поражения. К осложнениям ГЭРБ относятся стриктуры пищевода, кровотечение из язв пищевода. Стриктуры 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 консервативной 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 цилиндрического метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода, повышающее в последующем риск развития АКП. Экспозиция соляной и желчных кислот 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 АКП отмечается низкая пятилетняя выживаемость, не превышающая 11%. Выживаемость больных зависит от стадии заболевания, причем одной из неблагоприятных характеристик АКП следует считать раннее прорастание стенок органа и метастазирование, которое может произойти задолго до появления первых клинических симптомов. Примерно 95% случаев АКП диагностируется у больных с пищеводом Баррета. Поэтому основную роль в профилактике и ранней диагностике рака пищевода играет диагностика и эффективное лечение пищевода Баррета. После применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) у больных пищеводом Баррета отмечается снижение уровня маркеров пролиферации, отсутствующее у тех пациентов, у которых сохраняется стойкий патологический кислотный рефлюкс ($\text{pH} < 4$). Активность пролиферации увеличивается также у тех больных, которые применяют антагонисты H_2 -рецепторов, – лекарственные препараты, обладающие гораздо меньшей по сравнению с ИПП антисекреторной активностью. В свою очередь, длительное применение ИПП может приводить к частичной регрессии ограниченного участка цилиндрической метаплазии.

Среди факторов риска развития осложнений ГЭРБ наибольшее значение имеют частота возникновения и длительность существования симптомов, в частности, изжоги, выраженность эрозивного эзофагита, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), ожирение при индексе массы тела (ИМТ) более 30. Имеется прямая связь индекса массы тела и основных показателей суточного мониторирования pH в пищеводе. В частности, степень избыточного веса коррелирует с длительностью снижения pH в пищеводе до 4 и ниже. Следовательно, при избыточном весе и ожирении слизистая пищевода дольше подвергается воздействию кислого содержимого желудка. Одной из причин можно назвать повышение внутрибрюшного давления, способствующее гастроэзофагеальному рефлюксу.

Быстро прогрессирующая дисфагия и потеря веса могут указывать на развитие АКП, однако эти симптомы возникают лишь на поздних стадиях заболевания, поэтому клиническая диагностика рака пищевода, как правило, запаздывает. Вследствие этого профилактика и ранняя диагностика рака пищевода предполагают своевременное выявление и адекватное лечение пищевода Баррета.

Этапная диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В условиях поликлиники

Диагностика ранних стадий ГЭРБ основана на первичной обращаемости и анализе клинической картины заболевания. Важным этапом, помогающим выявить больных ГЭРБ и способствующим профилактике ее осложнений, следует считать информирование пациентов по различным информационным каналам, образование и самообразование врачей, в том числе в рамках комплексной программы Российской гастроэнтерологической ассоциации «Выявление и ведение больных ГЭРБ».

Дополнительные методы исследования

Эндоскопическое исследование

У больных, предъявляющих жалобы на изжогу, при эндоскопическом исследовании могут отмечаться признаки рефлюкс-эзофагита различной степени выраженности. В их число входят гиперемия и рыхлость слизистой оболочки пищевода (катаральный эзофагит), эрозии и язвы (эрозивный эзофагит различной степени тяжести – с 1-й по 4-ю стадии – в зависимости от площади поражения), наличие экссудата, фибрина или признаков кровотечения.

Помимо этого, могут отмечаться пролапс желудочной слизистой в пищевод, особенно при рвотных движениях, истинное укорочение пищевода с расположением пищеводно-желудочного перехода существенно выше диафрагмы, заброс желудочного или дуоденального содержимого в пищевод. Оценить замыкательную функцию кардии при эзофагоскопии достаточно сложно, так как кардия может быть приоткрыта рефлекторно в ответ на введение эндоскопа и инсультацию воздуха.

Во многих случаях клиническая симптоматика заболевания не сопровождается эндоскопическими и морфологическими изменениями, характерными для эрозивного эзофагита (неэрозивная форма заболевания, НЭРБ).

В условиях стационара

При торпидном течении заболевания (отсутствии клинической и эндоскопической ремиссии в течение 8 недель проведения стандартной адекватной терапии), а также наличии осложнений заболевания (стриктуры, пищевод Баррета) необходимо проведение обследования в условиях специализированного стационара или гастроэнтерологической клиники, в том числе в амбулаторных подразделениях 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, импедансометрия, другие специальные методы (см. ниже).

Гистологическое исследование

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). Чаще 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 (эпителиоциты) 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 дистрофически-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 лимфоплазмочитарные инфильтраты с примесью единичных эозинофилов и полинуклеарных нейтрофилов. Существенное увеличение количества эозинофилов служит критерием диагноза эозинофильного эзофагита. 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 состояние коагуляционного некроза.

При гистологическом исследовании может быть обнаружена метаплазия плоского неороговевающего эпителия пищевода, которая приводит к развитию цилиндрического эпителия с 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 лимфоплазмочитарным инфильтратом.

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 кишечного 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, которое отчетливо определяется при электронно-микроскопическом исследовании.

Манометрия

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 переходящих расслаблений сфинктера, снижение амплитуды перистальтических сокращений стенки пищевода. Манометрия позволяет выявить эзофагоспазм, атипичные случаи ахалазии кардии. Исследование позволяет верифицировать положение НПС для проведения рН-метрии. Оно является непременным атрибутом обследования пациента для решения вопроса о хирургическом лечении ГЭРБ.

На смену традиционной манометрии приходит методика манометрии высокого разрешения, которая обладает более высокой чувствительностью в диагностике нарушений двигательной функции пищевода, демонстрирует возможность проанализировать многие показатели, недоступные до сих пор.

рН-метрическое исследование пищевода

Основным методом диагностики ГЭР служит рН-метрия. Исследование может проводиться как амбулаторно, так и в стационарных условиях. При диагностике ГЭР результаты рН-метрии оценивают по общему времени, в течение которого рН принимает значения менее 4 единиц, общему числу рефлюксов за сутки, числу рефлюксов продолжительностью более 5 минут, длительности наиболее продолжительного рефлюкса.

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

Комбинированное исследование импедансометрии и рН-метрии может быть необходимым для проведения дифференциального диагноза в сложных случаях.

Рентгенологическое исследование

Рентгенологическое исследование пищевода может применяться с целью 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 импедансометрия, билиметрия, скинтиграфия, тест Бернштейна. Билиметрия позволяет верифицировать желчные рефлюксы, импедансометрия, скинтиграфия выявляют нарушения моторно-эвакуаторной функции пищевода. Использование импедансометрии совместно с рН-метрией позволяет определить наличие рефлюкса как такового и направление потока жидкости (или газа) по пищеводу, одновременно оценивая характер рефлюктата. Эти методики используются в высокоспециализированных учреждениях. Тест Бернштейна состоит из вливания 0,1N раствора HCl в пищевод, что при ГЭРБ приводит к появлению типичных клинических симптомов. Этот тест может оказаться полезным и в диагностике НЭРБ.

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

Эндоскопическое ультразвуковое исследование пищевода служит основной методикой, выявляющей эндодиффунтирующие опухоли.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь должна быть включена в круг дифференциально-диагностического поиска при наличии болевого синдрома в грудной клетке, дисфагии, желудочно-кишечного кровотечения, бронхообструктивного синдрома.

Лечение ГЭРБ

Лечение должно быть направлено на уменьшение рефлюкса, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводного клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода. В настоящее время основными принципами лечения ГЭРБ можно считать следующие: необходимость назначения больших доз антисекреторных препаратов и проведения 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 течение ближайших 26 недель, а в течение года вероятность рецидива составляет 90–98%. Из этого следует обязательная необходимость поддерживающего лечения.

Изменение образа жизни следует считать обязательной предпосылкой эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ. В первую очередь необходимо снизить массу тела, если она избыточна, и прекратить курение.

Нужно избегать употребления кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, а также жиров, шоколада, кофе, чеснока, лука, перца. Необходимо исключить употребление алкоголя, очень острой, горячей или холодной еды и газированных напитков.

Пациентам следует избегать переизбытка пищи; они должны прекратить прием пищи за несколько часов до сна. Больных нужно предупредить о побочном действии препаратов, которые снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера (теофиллин, прогестерон, антидепрессанты, нитраты, антагонисты кальция), а также могут сами явиться причиной воспаления (нестероидные противовоспалительные средства, доксициклин, хинидин). Поднятие изголовья кровати необходимо для пациентов, которых беспокоит изжога или регургитация в лежачем положении.

Медикаментозное лечение включает в себя известные группы препаратов.

Антациды эффективны в лечении умеренно выраженных и редко возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни. Антациды

следует принимать часто (в зависимости от выраженности симптомов), обычно через 1,5–2 часа после еды и на ночь.

Алгинаты представляют собой высокоэффективные средства, реализующие один из принципов патогенетического лечения ГЭРБ. В общемировой клинической практике алгинатные средства успешно применяются уже более 30 лет, в нашей стране после некоторого перерыва они стали использоваться вновь. Алгинаты могут применяться как в качестве монотерапии клинических проявлений, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ, эффективно подавляя кислотный рефлюкс, спровоцированный рефлюксогенной пищей.

Таблетированные и жидкие формы препаратов обычно содержат растворимые соли алгината (натрия алгинат и калия гидрокарбонат). Механизм действия этих средств по-своему уникален. Под влиянием кислой среды желудка алгинаты (**Гевискон**, **Гевискон форте**) образуют прочный гелевый невсасывающийся барьер с pH~7, так называемый «плот», плавающий на поверхности содержимого желудка и существенно снижающий частоту эпизодов рефлюкса. Структуру барьера дополняет углекислый газ, образующийся при взаимодействии бикарбоната натрия с соляной кислотой. Дополнительно усиливает барьер связывающийся кальций.

При каждом эпизоде рефлюкса первым в пищевод из желудка возвращается алгинатный барьер-плот, оказывая лечебное воздействие. Влияние алгинатов комплексное: во-первых, они обладают связывающим действием, нейтрализуя повреждающее действие кислоты, пепсина и желчи. Во-вторых, алгинатный «плот» первым попадая в пищевод, образует механическое препятствие для проникновения рефлюктата в просвет пищевода. И, в-третьих, Гевискон формирует защитную пленку, создающую градиент pH между слизистой оболочкой и просветом пищевода и защищающую эпителий от агрессивного влияния желудочного сока, в результате устраняя ощущение изжоги и одиноподобия.

Антирефлюксные свойства Гевискона являются универсальными не только по степени значимости и временному интервалу, но и по качественным характеристикам. Создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, гевискон способен значительно и длительно, более 4,5 часов, уменьшать количество как патологических гастроэзофагеальных рефлюксов, так и дуоденогастроэзофагеальных, создавая тем самым условия физиологического «покоя» для слизистой оболочки пищевода.

Системное действие у препарата отсутствует, механизм действия имеет физическую природу, вследствие этого pH в желудке под барьером не меняется и пищеварение не нарушается, но при этом pH в пищеводе нормализуется чрезвычайно быстро. В связи с отсутствием всасывания и физической природой механизма действия, Гевискон подходит практически для всех пациентов и может применяться у беременных женщин.

Препарат Гевискон применяется в качестве монотерапии при лечении клинических проявлений гастроэзофагеального рефлюкса и в составе комплексной терапии ГЭРБ совместно с антисекреторными препаратами. Назначается взрослым и детям старше 12 лет по 10–20 мл, детям 6–12 лет по 5–10 мл после еды и перед сном. Гевискон форте назначается по 5–10 мл после еды и перед сном.

Прокинетики приводят к восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, эффективно воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ: уменьшают количество преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливают перистальтику пищевода и улучшают пищеводный клиренс (агонисты ГАМК, антагонисты МРГ).

Прокинетики препарат **Ганатон (Итоприда гидрохлорид)** относится к средствам патогенетического лечения ГЭРБ, поскольку нормализует двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта. Ганатон имеет уникальный двойной механизм действия, включающий, с одной стороны, угнетение ацетилхолинэстеразы, с другой – антидофаминергическое действие. Пролонгация действия ацетилхолина приводит к стимуляции мускариновых

рецепторов и соответственно к усилению перистальтики пищеварительной трубки, в том числе к усилению моторики и ускорению опорожнения желудка, восстановлению антроудоденальной координации и уменьшению времени транзита по тонкой кишке, реализуя таким образом прокинетики эффект. У больных с изжогой терапия Ганатоном в течение 4 недель приводит к полному устранению симптома у 60,4%, значительно уменьшению ее выраженности у 27,8% больных (*Российское многоцентровое клиническое исследование препарата Ганатон*).

Ганатон применяют в комплексной терапии эрозивного эзофагита совместно с ингибиторами протонной помпы, в качестве сопутствующей терапии (совместно с антацидами или ИПП) при НЭРБ, в качестве монотерапии симптомов гастроэзофагеального рефлюкса в сочетании с неязвенной диспепсией. Ганатон назначается по 50 мг 3 раза в сутки.

При наличии как пищеводных, так и внепищеводных проявлений ГЭРБ эффективно назначение **ингибиторов протонной помпы**. ИПП эффективно контролируют уровень pH в нижней трети пищевода, поэтому выраженность симптомов быстро уменьшается и они исчезают (в течение 3 суток при назначении омепразола или эзомепразола в дозе 40 мг, пантопразола в дозе 80 мг, и в течение первых суток при назначении рабепразола в дозе 20 мг). Снижение кислотной продукции считается основным фактором, способствующим заживлению эрозивно-язвенных поражений. Назначение ИПП необходимо для лечения эрозивного эзофагита в течение не менее 8 недель при наличии 2-й и большей стадии эзофагита и не менее 4 недель при наличии эзофагита 1-й стадии. Пациентам с типичным симптомокомплексом рефлюкса, которые не дают адекватного ответа на терапию ИПП в стандартной дозе один раз в день, рекомендуется дозировка ИПП дважды в день.

Париет (рабепразол) представляет собой ингибитор протонной помпы нового поколения. В результате его применения снижается уровень секреции соляной кислоты независимо от природы раздражителя. Действие препарата наступает быстро (в течение первых часов после приема первой дозы препарата) и длится 24 часа.

Париет применяется в дозе 20 мг 1 раз в день в течение 4 последовательных недель при лечении типичного симптомокомплекса рефлюкса и эрозивного эзофагита 1-й стадии, 1–2 раза в день 8 недель – при лечении типичного симптомокомплекса рефлюкса, устойчивого к стандартной дозировке, и эрозивного эзофагита 2–4-й стадии, 2 раза в день 8–12 недель – при лечении внепищеводных проявлений, а также осложнений ГЭРБ.

На фоне проводимого лечения препаратом Париет у всех больных наблюдается существенная положительная динамика основных клинических проявлений. Все пациенты отмечают значительное уменьшение интенсивности или полное исчезновение изжоги, уменьшение интенсивности болевого синдрома в первый день лечения. Париет в настоящее время считается «золотым стандартом» лечения ГЭРБ. В отличие от других ИПП, его стойкий антисекреторный эффект отмечается уже с первых суток приема. Он оказывает лучший антисекреторный эффект у лиц с избыточной массой тела по сравнению с другими ИПП. Кроме того, Париет обеспечивает наиболее предсказуемый эффект, так как он метаболизируется преимущественно, минуя систему цитохрома P450.

Отмечена высокая эффективность Париета в отношении купирования клинической симптоматики и заживления эрозий пищевода. При применении Париета боли и изжога купируются у 85,8–100% пациентов, а заживление эрозий пищевода – в зависимости от исходной степени тяжести – достигается у 84,2–100% пациентов.

При поддерживающей терапии Париетом в дозе 20 мг в течение 52 недель ремиссия ГЭРБ сохраняется у 90% больных.

При назначении ИПП в больших дозах на длительный срок (более года) следует учитывать возможность развития побочных эффектов. Важной проблемой безопасности является возможность изменения эффектов лекарственных средств при совместном приеме с ИПП. Известно, что метаболизм ИПП осуществляется в печени с участием изоформ цитохрома P450.

В процессе метаболизма происходит снижение их монооксидазной активности, которое лежит в основе лекарственного взаимодействия. Наибольшее значение придается воздействию на CYP2C19, поскольку он участвует в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов. В частности, описано, что в процессе метаболизма ИПП замедляют метаболизм антипирина, карбамазепина, циклоспорина, диазепама, дигоксина, нифедипина, фенитоина, теофиллина, R-варфарина и др. Самую низкую афинность к системе цитохрома P450 среди ИПП имеет пантопразол, поскольку после инициального метаболизма дальнейшая биотрансформация происходит под воздействием сульфатотрансферазы цитозоля. Это объясняет наименьший потенциал лекарственного взаимодействия пантопразола. На данный момент пантопразол является единственным ИПП, который можно использовать совместно с клопидогрелем. Если у больных, принимающих данный препарат, необходимо также использовать ИПП, то, с учетом профиля лекарственного взаимодействия, предпочтение следует отдавать пантопразолу, к примеру, **Нольпазе**.

Мы в своей клинической практике применяем индивидуальный подход к назначению антисекреторной и прокинетической терапии при лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, основанный на тщательном анализе клинической картины, а также данных эзофагогастродуоденоскопии.

В первую очередь анализируются жалобы больного, в частности, изжога (кроме изжоги могут приниматься во внимание и другие доказанные симптомы ГЭРБ). Критериями оценки жалоб служат: частота их возникновения: редко (1–2 р./нед.) и часто (> 2 р./нед.), а также длительность существования: небольшая (< 6 месяцев) и значительная (> 6 месяцев). При оценке анамнеза учитываются указания на наличие эрозивного эзофагита при проведении ЭГДС в прошлом, причем существенное значение имеет стадия существовавшего ранее эзофагита (по классификации Савари-Миллера). При оценке статуса больного следует обратить внимание на наличие избыточной массы тела (ИМТ>25) и ожирения (ИМТ>30) и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Также следует исключить наличие симптомов тревоги: дисфагии, похудания, анемии, лихорадки. Следует особо подчеркнуть то, что симптоматическое улучшение при терапии ингибиторами протонной помпы может иметь место и при других заболеваниях, в том числе злокачественном новообразовании желудка, поэтому необходимо исключить такие заболевания.

При наличии единичных эрозий пищевода (1-я стадия) вероятность их заживления в течение 4 недель лечения высока. Поэтому основной курс в данном случае, а также в отсутствие эрозий пищевода, может составлять только 4 недели (Париет в дозе 20 мг в день, или пантопразол 40 мг в день, или омепразол в дозе 20 мг 2 раза в день, или эзомепразол 40 мг в день, а также Ганатон в дозе 50 мг 3 раза в день и Гевискон 10–20 мл 3 раза в день после еды) с проведением контрольного эндоскопического исследования. При выявлении множественных эрозий пищевода (2–4-й стадий эзофагита), а также осложнений ГЭРБ, курс лечения любым препаратом из группы ИПП, а также алгинатами и прокинетиками, должен составлять не менее 8 недель, так как при такой продолжительности терапии можно добиться 90–95% эффективности. При 4-недельном курсе лечения частота заживления множественных эрозий пищевода оказывается значительно ниже. Кроме того, такое необоснованное сокращение сроков лечения эрозивных форм ГЭРБ может быть причиной быстрого последующего рецидивирования, а также развития осложнений.

Поддерживающую терапию после заживления эрозий следует проводить в течение 16–24 недель. При наличии осложнений ГЭРБ поддерживающую терапию следует проводить ингибиторами протонной помпы также в полной дозе.

Больные ГЭРБ подлежат активному диспансерному наблюдению с контрольным обследованием, проводимым не реже 1 раза в год. При наличии осложнений необходимо обследовать таких пациентов 2 раза в год, в том числе с применением эндоскопического исследования.

Самый высокий процент эффективного лечения обострений ГЭРБ и сохранения ремиссии достигается при комбинированном применении ИПП (Париет в дозе 20 мг в день, или Нольпаза 40 мг в день, или омепразол в дозе 20 мг 2 раза в день, или эзомепразол 40 мг в день), прокинетиков (Ганатон в дозе 150 мг в день) и алгинатов (Гевискон форте, Гевискон в дозе 5–10–20 мл 3 раза в день).

Как уже отмечалось выше, ГЭРБ характеризуется обычно хроническим рецидивирующим течением. Больные, у которых клинические симптомы заболевания не сопровождаются развитием эзофагита, нуждаются в приеме препаратов *pro re nata* – по мере необходимости. Однако у пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом при таком режиме поддерживающей терапии останется высокий риск (80–90%) развития рецидива заболевания в течение года. Вероятность возникновения рецидивов возрастает в случаях устойчивости начальных стадий эзофагита к терапии антисекреторными препаратами, а также при обнаружении низкого давления в нижнем пищеводном сфинктере. Такие больные нуждаются в применении высоких доз антисекреторных препаратов.

Решение о длительности поддерживающей терапии ГЭРБ должно приниматься с учетом возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, имеющихся осложнений, а также стоимости и безопасности лечения. Антирефлюксное хирургическое лечение считается показанным при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие синдрома Баррета с дисплазией эпителия высокой степени), а также при доказанной неэффективности медикаментозной терапии. Рассматривать вопрос об оперативном лечении нужно совместно с опытным в данной области хирургом, если длительное консервативное лечение ГЭРБ, проводившееся очень активно, оказалось безуспешным, выполнены все мероприятия по нормализации образа жизни и доказано (с помощью pH-метрии) наличие выраженного желудочно-пищеводного рефлюкса.

Ведение больных с пищеводом Баррета

Необходимость активного диспансерного наблюдения больных пищеводом Баррета обусловливается возможностью предупреждения аденокарциномы пищевода в случаях ранней диагностики дисплазии эпителия. Верификация диагноза пищевода Баррета и установление степени дисплазии проводится с помощью гистологического исследования. Если при этом выявляется дисплазия низкой степени, необходимо назначить Париет в дозе не менее 20 мг в сутки, или Нольпаза в дозе не менее 40 мг, или омепразол, или эзомепразол в дозе не менее 40 мг в сутки с повторением гистологического исследования через 3 месяца. При сохранении дисплазии низкой степени больным рекомендуется продолжить постоянный прием полной дозы ИПП и провести гистологическое исследование через 3 и 6 месяцев. Затем гистологическое исследование проводится ежегодно. Если выявляется дисплазия высокой степени, необходимо назначить двойную дозу ИПП с параллельной оценкой результатов гистологического исследования и последующим решением вопроса об эндоскопическом или хирургическом лечении больного.

Закключение

При создании данного методического пособия авторы ставили перед собой, прежде всего, задачу разработать стройную систему ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с целью улучшения качества жизни пациентов и предупреждения развития таких грозных осложнений, как стриктуры пищевода и пищевод Баррета. Эта система может функционировать только при выполнении стандартных рекомендаций, в частности, при соблюдении необходимых сроков лечения, проведении активного амбулаторного наблюдения соответствующих групп больных. Мы надеемся, что данное методическое пособие поможет практическим врачам и организаторам здравоохранения в реализации этих целей.

Алгоритм лечения больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Данные ЭГДС	Анамнез (указание на наличие эзофагита)	Диагноз	Вариант лечения	Контрольная ЭГДС	Вариант лечения	Вариант поддерживающей терапии	Диспансерное наблюдение
Неизменная слизистая, катаральный эзофагит		НЭРБ	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30 мл в день 4 недели				По обращаемости
Единичные эрозии пищевода	Нет	ГЭРБ. Эрозивный эзофагит 1 ст.	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30 мл в день 4 недели	Не требуется		Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день	1 раз в год
Единичные эрозии пищевода	Есть	ГЭРБ. Эрозивный эзофагит 1 ст.	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30 мл в день 4 недели	Неизменная слизистая, катаральный эзофагит		Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день	1 раз в год
				Эрозивный эзофагит	Продолжить прием Париета 20 мг или Нольпаза 40 мг в день 4 недели. Применять Гевискон, Ганатон	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день 8 недель + Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день 8–16 недель	1 раз в год
Множественные эрозии пищевода различной площади		ГЭРБ. Эрозивный эзофагит 2–3 ст.	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30–60 мл в день 8 недель	Неизменная слизистая, катаральный эзофагит		Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день 24 недели	1 раз в год
				Эрозивный эзофагит	Продолжить прием Париета 20 мг или Нольпаза 40 мг в день 4 недели, добавить Ганатон и Гевискон	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день 24 недели	2 раза в год, включая ЭГДС
Множественные эрозии пищевода различной площади (не требующие срочного хирургического вмешательства)		ГЭРБ. Эрозивный эзофагит 2–4 ст. Язва пищевода, пептическая стриктура, пищевод Баррета	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день + Ганатон 150 мг + Гевискон 30–60 мл 8 недель	Неизменная слизистая, катаральный эзофагит		Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день 24–52 недели	2 раза в год, включая ЭГДС
				Эрозивный эзофагит	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день 8 недель, Ганатон, Гевискон	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день 24–52 недели	

Алгоритм лечения симптомов гастроэзофагеального рефлюкса*

Жалобы на изжогу		Анамнез (указание на наличие эрозивного эзофагита)	Статус больного	Диагноз	Вариант лечения**	При неэффективности – проведение ЭГДС	Поддерживающая терапия
Частота (раз в неделю)	Длительность (мес.)						
≤2	<6		–	НЭРБ	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30 мл в день 4 недели	Требуется Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день до 8 недель	Нет
		ИМТ>25 и/или ГПОД	НЭРБ	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30 мл в день 4 недели			
>2	<6		–	НЭРБ	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30 мл в день 4 недели	ЭГДС: лечение эрозивного эзофагита (см.), или Париет 20 мг, или Нольпаза 40 мг в день до 8 недель	
		ИМТ>25 и/или ГПОД	НЭРБ	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30 мл в день 4 недели			
			ГЭРБ	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30 мл в день 4 недели			
>2	>6		Требуется ЭГДС				
>2		2 стадии****					

* лечение проводится после исключения симптомов тревоги

** лечение проводится на фоне соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни. Изменение образа жизни представляет собой основу эффективного лечения большинства пациентов. В первую очередь необходимо нормализовать индекс массы тела

*** единичные эрозии

**** множественные эрозии

Литература

1. «Болезни пищевода» под ред. Ивашкина В.Т., Трухманова А.С.; Москва, «Триада – X», 2000, 179 с.
2. Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А. Оперативная эндоскопия пищевода. Москва. – 1999. 273 с.
3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010 – Т. 20. – № 2. – С.13-19.
4. Минушкин О.Н., Лощинина Ю.Н. Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии и гепатологии. – 2008 – № 3. – С. 20–24.
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010 – № 6 – С. 17–22.
6. Ивашкин В.Т., Трухманова А.С., Ивашкина Н.Ю. Эффективность нового ингибитора протонной помпы париета при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000 – № 5 – С. 47–51.
7. Минушкин О.Н., Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Васильев Ю.В., Масловский Л.В. Париет в России: результаты многоцентрового клинического исследования // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000 – № 6 – С. 43–46.
8. Рощина Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. канд. мед. наук – М., 2002. – 21с.
9. Черноусов А.Ф., Шестаков А.Л., Тамазян ЕС., Рефлюкс-эзофагит. – Москва, Издат. – 1999. 135 с.
10. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease //Gastroenterology. 2008; 135: 1383–1391.
11. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Drug Saf. 2006; 29(9): 769–84.
12. Breiter J.R., Birbara C., Niecstro R., Perdomo C. Rabepazole prevents recurrence of pathology and symptoms in patients with healed erosive or ulcerative GERD // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116. – P. 1637.
13. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. Drugs. 2003; 63(1): 101–33.
14. Cloud M.L., Enas N., Humphries T.J., Bassion S., and the Rabepazole Study Group. Rabepazole in treatment of acid peptic diseases: results of three placebo-controlled dose response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease (GERD). DigDisSci. 1998; 43: 993–1000.
15. Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy. Neurogastroenterol Motil. 2008; 20 (Suppl 1): 91–102.
16. Dettmar P. W., Hampson F. C., Taubel J., et al., The suppression of gastro-oesophageal reflux by alginates // Int J Clin Pract. October 2007, 61, 10, 1654–1662.
17. Farley A., Wruble L.D., Humphries T.J. Rabepazole versus ranitidine for the treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a double-blind, randomized clinical trial. American Journal of Gastroenterology. 2000; 8: 1894–9.
18. Hampson F.C. et al. Alginate rafts and their characterization // International Journal of Pharmaceutics. 2005, 294, 137–147.
19. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T., Szmitko P.E., Austin P.C., Tu J.V., Henry D.A., Kopp A., Mamdani M.M., A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ. 2009; 180 (7): 713–8.
20. Kirchheiner J. et al., Eur J Clin Pharmacol. 2009, 65, 19–31.
21. Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P., et al. Nonerosive reflux disease – defining the entity and delineating the management. Digestion. 2008; 78 (Suppl 1): 1–5.
22. Pantoflickova D., Dorta G., Jornod P., Ravic M., Blum A.L., Identification of the characteristics influencing the degree of antiseecretory activity of PPIs. Gastroenterology. 2000; 118: A1290. Abstract.
23. Peters F.T., Ganesh S., Kuepers E.J., et al. Scand J Gastroenterol. 2000; 35: 1238–1244.
24. Sloan S., Perdomo C., Barth J., Rabepazole prevents GERD relapse in patients with Barretts esophagus. Gut. 2000; 47 (Suppl III): A70 22.
25. Yachi A., Yabana T., Tokuji S., et al. Clinical evaluation of E3810 (rabepazole sodium) for the treatment of GERD. Mod Physician. 1994; 14: 124–136 24.
26. Yoshida Y, Munakata A., Tagasugi T., et al., Clinical evaluation of E3810 (rabepazole sodium) for the treatment of GERD. Mod Physician. 1994; 14: 137–147.
27. Vakil et al., The Montreal Definition and Classification of GERD. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 1900–1920.
28. Warrington S.J. et al., Rabepazole is more potent than esomeprazole in control of gastric pH in healthy volunteers. Gut. Vol. 49 (Suppl III); November 2001; abstract no. 2800 23.
29. Whiteman D.C., Parmar P., Fahey P., et al., Association of Helicobacter pylori infection with reduced risk for esophageal cancer is independent of environmental and genetic modifiers. Gastroenterology. 2010 Jul; 139(1): 73–83.
30. Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M., Chan Y., Sung J.J. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. Digestion. 2007 Mar; 132(3): 883–9.