

*Библиотека врача общей практики*

# ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Под редакцией  
профессора  
Е.В. Ших



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2019

## Оглавление

Авторский коллектив .....	4
Список сокращений и условных обозначений .....	5
Предисловие .....	6
<b>ЧАСТЬ I. Патогенетические и клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни .....</b>	<b>9</b>
<b>Глава 1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь:     общие представления о патогенезе и клинических     формах заболевания .....</b>	<b>11</b>
<b>Глава 2. Клиническая картина гастроэзофагеальной     рефлюксной болезни .....</b>	<b>25</b>
<b>Глава 3. Диагностика гастроэзофагеальной     рефлюксной болезни .....</b>	<b>31</b>
<b>ЧАСТЬ II. Препараты, применяемые для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни .....</b>	<b>49</b>
<b>Глава 4. Антациды .....</b>	<b>51</b>
<b>Глава 5. Ингибиторы протонной помпы .....</b>	<b>63</b>
<b>Глава 6. Блокаторы гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов .....</b>	<b>104</b>
<b>Глава 7. Препараты альгината натрия .....</b>	<b>116</b>
<b>Глава 8. Прокинетики .....</b>	<b>119</b>
<b>Глава 9. Рекомендации по выбору диагностических     и лечебных мероприятий у больных     гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью .....</b>	<b>128</b>
Приложения .....	135
Список литературы .....	145
Предметный указатель .....	151

## ГЛАВА 1

# **ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

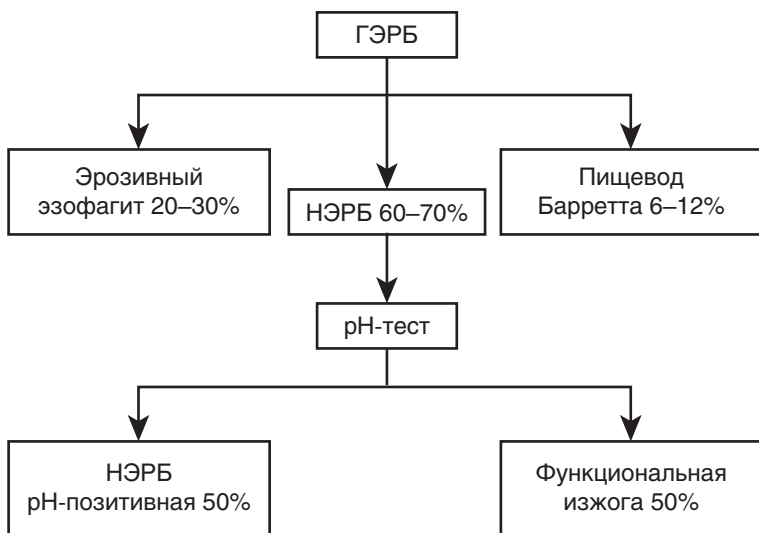
---

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки с возникновением повреждения слизистой оболочки (СО) дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагит). У части пациентов развивается цилиндроклеточная метаплазия плоского неороговевающего эпителия пищевода. Пищевод Барретта — замещение плоского эпителия железистым цилиндрическим метаплазированным в СО дистального отдела пищевода, выявляемое при эндоскопическом исследовании и подтвержденное наличием кишечной метаплазии при гистологическом исследовании биоптата, в ряде случаев повышающее риск развития аденокарциномы пищевода.

У некоторых пациентов изменений при проведении эндоскопического обследования пищевода и желудка не обнаруживают. Симптомы ГЭРБ могут существенно снижать качество жизни пациентов.

В современной классификации ГЭРБ выделяют несколько форм заболевания: неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) и эрозивную рефлюксную болезнь,

или эрозивный эзофагит. НЭРБ характеризуется наличием характерных симптомов ГЭРБ. Симптомы вызываются гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), снижают качество жизни пациента, изменения СО дистального отдела пищевода при эндоскопическом исследовании не выявляются. Подтвердить диагноз НЭРБ могут результаты суточной рН-метрии, по результатам которой выявляются патологические ГЭР. Для подтверждения диагноза могут быть использованы высокотехнологичные методы эндоскопии высокого разрешения, при которой выявляются специфические эндоскопические признаки — увеличение с высоким разрешением, узкоспектральная эндоскопия (NBI). Для подтверждения диагноза НЭРБ в ряде случаев используют пробы с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Лекарственные пробы с применением антисекреторных препаратов нельзя считать специфичными, однако их отрицательный результат демонстрирует высокую вероятность отсутствия ГЭРБ.



**Рис. 1.1.** Структура гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

НЭРБ следует дифференцировать от функциональной изжоги, при которой отсутствует патологический желудочно-пищеводный рефлюкс. У пациентов с функциональной изжогой, составляющих небольшую гетерогенную группу, механизмы развития симптомов различны. С одной стороны, это снижение болевого порога чувствительности СО пищевода, с другой – восприятие механического стимула как боли или изжоги. Также выделяют группу пациентов с гиперчувствительным пищеводом, когда физиологический рефлюкс может вызвать ощущение изжоги (рис. 1.1, 1.2).



Рис. 1.2. Структура функциональной изжоги

## 1.1. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет до 40%. Результаты широких эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что 40% людей постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу, которая является основным симптомом ГЭРБ. В России распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет 18–46%. У значительной части пациентов — 45–80% больных — диагностируют рефлюкс-эзофагит. В общей популяции населения распро-

страненность эзофагита оценивают в 5–6%, при этом у 65–90% больных отмечается незначительно и умеренно выраженный эзофагит, у 10–35% — тяжелый эзофагит.

Частота возникновения тяжелого эзофагита в общей популяции составляет 5 случаев на 100 тыс. населения в год. Распространенность пищевода Барретта среди больных с эзофагитом приближается к 8%, колеблясь от 5 до 30%. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости аденокарциномой пищевода, которая развивается на фоне прогрессирования диспластических изменений в метаплазированном по кишечному типу эпителии СО дистального отдела пищевода. Аденокарцинома пищевода и дисплазия высокой степени ежегодно развиваются у 0,4–0,6% больных с пищеводом Барретта с кишечной метаплазией. Аденокарцинома пищевода ежегодно образуется у 0,5% больных при низкой степени дисплазии эпителия, у 6% — при высокой степени и менее чем у 0,1% — при отсутствии дисплазии.

Заболевание встречается в любом возрасте. Увеличение частоты развития ГЭРБ наблюдают только после 40 лет, что связано с увеличением частоты развития грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Половых различий в развитии ГЭРБ нет, они касаются только эрозивных форм ГЭРБ, которые в 2–3 раза чаще встречаются у мужчин, а пищевод Барретта, осложнение ГЭРБ, развивается у мужчин в 10 раз чаще, чем у женщин.

## 1.2. Основные факторы патогенеза

Развитие ГЭРБ связано со многими пусковыми факторами. К ним относятся стресс, наклоны туловища вперед, ожирение, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, прием лекарственных препаратов [ $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов кальция, нитратов, аминофиллина (Эуфиллин<sup>®</sup>) и т.д.], употребление некоторых пищевых продуктов (кофе, шоколад, жир, алкоголь и т.д.). Все эти факторы способствуют реализации

механизмов, участвующих в патогенезе ГЭРБ: расслаблению нижнего пищеводного сфинктера (НПС), повышению внутрибрюшного давления, нарушению запирающего механизма кардии, снижению клиренса пищевода и нарушению резистентности его СО. В результате реализации этих механизмов создаются условия для появления продолжительных патологических кислых и/или щелочных рефлюксов, которые приводят к повреждениям СО пищевода и появлению симптомов. ГЭРБ относится к кислотозависимым заболеваниям: соляная кислота желудочного сока служит основным повреждающим фактором при развитии клинических симптомов и морфологических проявлений ГЭРБ. В состав рефлюктата, помимо соляной кислоты, могут входить пепсин, желчные кислоты, панкреатический секрет, которые также обладают мощным повреждающим действием на СО пищевода. Другие факторы патогенеза ГЭРБ не менее важны и включают: снижение функции антирефлюксного барьера, снижение клиренса пищевода, нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка, повышение внутрибрюшного давления.

В повреждении слизистой дистального отдела пищевода имеют значение:

- уровень кислотности в нижней части пищевода;
- длительность закисления;
- частота рефлюксов в сутки.

Важную роль в генезе ГЭРБ играют длительное закисление дистального отдела пищевода, повреждение СО пищевода соляной кислотой и пепсином. Повышенный уровень секреции соляной кислоты отмечается в 80–95% случаев. У больных с катаральным эзофагитом в нижней части пищевода нормо- и гиперхлоргидрия встречаются с одинаковой частотой. У пациентов с эрозивной формой ГЭРБ высокая базальная секреция соляной кислоты и патологическое кислотообразование служат основой закисления дистального отдела пищевода.

По мере снижения рН в нижней части пищевода (но не ниже 4,0) отмечается трансформация катаральных изме-

нений в эрозивные, т.е. наблюдается переход в сторону более тяжелого течения ГЭРБ. Попадание водородных ионов в эпителиальные клетки приводит к повышению их концентрации в клеточной цитоплазме и нарушению насосных механизмов. Жидкость из межклеточного пространства устремляется внутрь клеток, развивается отек, и впоследствии наступает гибель клеток, что позволяет проникать кислоте в более глубокие слои эпителия, вызывая дальнейшие повреждения.

Избыточное кислотообразование способствует, с одной стороны, более выраженной степени проявления клинических симптомов заболевания, а с другой стороны — значительной частоте рецидивов после прекращения лечения антисекреторными препаратами (ИПП).

ГЭР может быть щелочным — у 5–20% пациентов с рефлюкс-эзофагитом, в том числе у больных пожилого и старческого возраста, у 5–7% больных, перенесших резекцию желудка, и тогда обычно сочетается с дуоденогастральным рефлюксом, при котором решающее значение приобретают протеазы поджелудочной железы и желчные кислоты, которые разрушают естественный муциновый барьер, увеличивают обратную диффузию ионов водорода, способствуют формированию кишечной метаплазии и энтеролизации эпителия, а при длительном воздействии — и раковому перерождению.

В патогенезе заболевания из агрессивных факторов желудочного содержимого наибольшее значение имеют соляная кислота и пепсин, из дуоденального — желчные кислоты, лизолецитин и панкреатические ферменты (трипсин и др.). Механизм повреждающего действия желчного рефлюкса состоит в разрушении слоя слизи над эпителием СО пищевода и в разрушении клеточных мембран, мембран органелл (митохондрий) эпителиоцитов и межклеточных контактов.

Однако ведущую роль отводят не абсолютным показателям агрессивных компонентов желудочного и дуоденального содержимого, попадающих в пищевод, а опре-



деленной экспозиции агрессивного фактора. Время контакта кислоты, пепсина, желчных кислот и других повреждающих агентов с СО зависит от способности пищевода к удалению или нейтрализации рефлюксной жидкости (например, остаточной соляной кислоты гидрокарбонатами слюны).

### **1.3. Снижение функции антирефлюксного барьера**

У здоровых людей тоже присутствует ГЭР. Благодаря запирательным механизмам кардии, ГЭР возникает редко и продолжается в течение короткого времени — менее 5 мин. Физиологический ГЭР чаще развивается после приема пищи, не сопровождается негативными субъективными проявлениями, продолжительность рефлюксов и их частота в течение суток, и особенно в ночное время, небольшая. В ночное время ГЭР практически не встречается, так как давление в НПС повышено и сфинктер находится в сомкнутом состоянии. Только у 0,3% здоровых людей ГЭР может присутствовать в ночное время.

К механизмам, поддерживающим состоятельность функции пищеводно-желудочного перехода (запирательный механизм кардии), относятся:

- НПС, расположенный внутри брюшной полости;
- диафрагмально-пищеводная связка и ножки диафрагмы;
- острый угол Гиса, образующий клапан Губарева.

Угол Гиса представляет собой угол перехода одной боковой стенки пищевода в большую кривизну желудка, тогда как другая боковая стенка плавно переходит в малую кривизну желудка. Воздушный пузырь желудка и внутрижелудочное давление способствуют тому, что складка СО, образующая угол Гиса, плотно прилегает к правой стенке, предотвращая тем самым забрасывание содержимого желудка в пищевод (клапан Губарева).

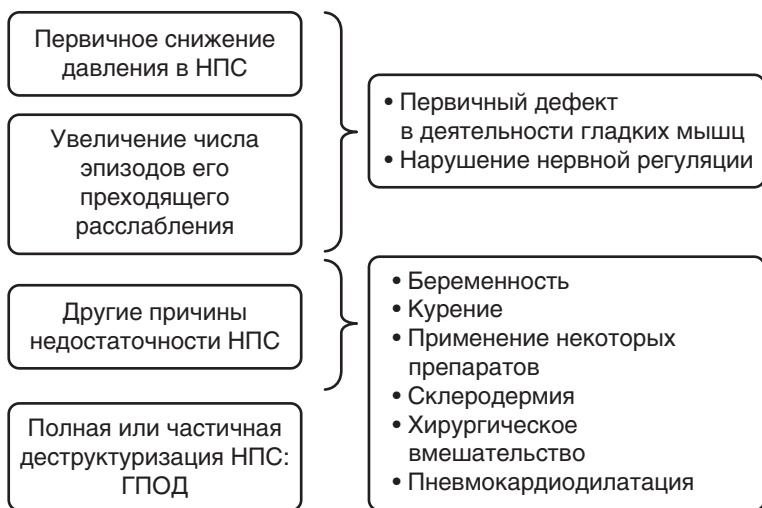
НПС представляет собой циркулярную гладкую мышцу, находящуюся у здорового человека в состоянии

тонического сокращения. Длина его — 3–4 см, поддерживаемое сфинктерное давление составляет 10–30 мм рт.ст. Защитная, «антирефлюксная» функция НПС обеспечивается благодаря поддержанию тонуса его мускулатуры, достаточной протяженности сфинктерной зоны (от 2 до 5 см) и расположению части сфинктерной зоны в брюшной полости. Релаксация нижнего сфинктера пищевода возникает в норме только после приема пищи. Тонус сфинктера находится под влиянием фаз дыхания, положения тела, приема пищи и других факторов. В ночное время тонус НПС наиболее высокий. Расположение части сфинктерной зоны в брюшной полости, ниже диафрагмы, служит приспособительным механизмом, предотвращающим заброс желудочного содержимого в пищевод на высоте вдоха, в тот момент, когда этому способствует возрастающее внутрибрюшное давление. На высоте вдоха в нормальных условиях происходит «пережатие» нижнего отрезка пищевода между ножками диафрагмы.

Патологический ГЭР возникает вследствие недостаточности НПС. ГЭРБ — заболевание с исходным нарушением двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У пациентов с ГЭРБ отмечаются патологически высокая частота и длительность эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод.

У пациентов с ГЭРБ выявляются исходные нарушения в деятельности антирефлюксного барьера, НПС. К первичным причинам относят первичное снижение давления в НПС, увеличение числа эпизодов его преходящего расслабления. Как правило, к подобным изменениям приводят первичный дефект в деятельности гладкой мускулатуры дистальной части пищевода и НПС, а также нарушение нервной регуляции гладкой мускулатуры пищевода. У подавляющего большинства больных ГЭРБ эпизоды рефлюкса возникают преимущественно во время преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС), когда антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом обычно исчезает независимо от акта глотания.

Разрушение антирефлюксного барьера грыжей пищевода отверстия диафрагмы может приводить к рецидивирующим эпизодам эрозивного эзофагита и требует длительной поддерживающей терапии. Вторичные причины снижения давления в НПС включают прием лекарственных препаратов, курение, беременность, склеродермию, пневмокардиодилатацию при ахалазии кардии, хирургические вмешательства (рис. 1.3).



**Рис. 1.3.** Основные причины снижения давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС)

В состав антирефлюксного барьера входят НПС, абдоминально расположенная часть пищевода, ножка и реберная часть диафрагмы, диафрагмально-пищеводная связка, угол Гиса (рис. 1.4, см. цв. вклейку).

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы является достаточно частой причиной развития ГЭРБ. Хиатальная грыжа обнаруживается у 50% обследуемых в возрасте старше 50 лет, у 63–84% из них эндоскопически определяются признаки рефлюкс-эзофагита. С другой стороны, более чем у 90% пациентов с эзофагитом определяется грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Рефлюкс при

наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы возникает:

- из-за исчезновения угла Гиса и нарушения клапанного механизма кардии вследствие дистопии желудка в грудную полость;
- нивелирования запирающего действия диафрагмальных ножек в отношении кардии;
- нарушения эвакуации из пищевода кислого содержимого из-за «пережатия» верхнего отдела желудка ножками диафрагмы;
- увеличения внутригрудного давления;
- нарушения воздействия на НПС положительного внутрибрюшного давления, которое в значительной степени потенцирует запирающий механизм кардии в случае его традиционной локализации в брюшной полости.

В случаях формирования грыжи пищеводного отверстия диафрагмы конечный отрезок пищевода смещается выше диафрагмы (рис. 1.5, см. цв. вклейку).

При повышении внутрибрюшного давления в случае его совпадения с ПРНПС существенно повышается вероятность кислого рефлюкса. Слабость ножек диафрагмы приводит либо к задержке начала действия, либо к существенной деградации собственно компрессионного воздействия сокращения диафрагмы на НПС. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в зависимости от ее размеров и строения оказывает механическое воздействие на НПС: ухудшает антирефлюксную функцию во время ПРНПС и/или снижает собственно тоническую составляющую сфинктера. Наиболее важное следствие деструктуризации зоны пищеводно-желудочного соединения — заброс в пищевод относительно больших объемов жидкого содержимого желудка. У значительного числа больных эпизоды ГЭР развиваются при нормальных показателях давления НПС. Механизм ГЭР связан с высоким градиентом давления между желудком и пищеводом, обусловленным различными причинами: у части

пациентов — нарушением эвакуации содержимого желудка, у другой — высоким внутрибрюшным давлением. В этих случаях ГЭР развиваются вследствие неспособности запирательных механизмов противодействовать высокому градиенту давления между желудком и пищеводом.

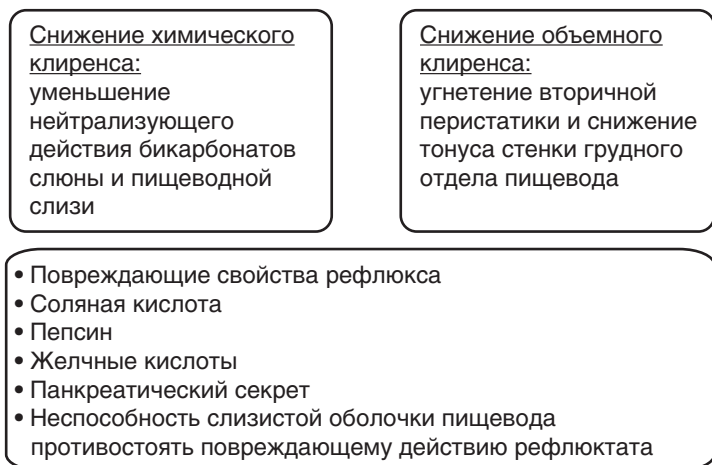
Целостность СО пищевода обусловлена равновесием между факторами агрессии и способностью СО противостоять повреждающему действию содержимого желудка, забрасываемого при ГЭР. Нарушение этого равновесия у большей части пациентов сопровождается существенным замедлением восстановления рН в дистальной части пищевода после каждого эпизода рефлюкса.

#### **1.4. Клиренс пищевода**

Клиренс пищевода нарушается вследствие воздействия нескольких факторов: ослабления перистальтики грудного отдела пищевода, снижения секреции слюны и муцина. Первым барьером, дающим цитопротективный эффект, является слой слизи, покрывающий эпителий пищевода и содержащий муцин. Слизистый слой является одним из ключевых составляющих химического клиренса пищевода и восстановления рН в нем до нормальных показателей, нарушение которого способствует ухудшению очищения пищевода от попавшего в него кислого, слабокислого или слабощелочного содержимого желудка. Секреция муцинов в слизи при ГЭРБ снижается в зависимости от тяжести эзофагита, что является дополнительным фактором, предрасполагающим к развитию эрозивного эзофагита в условиях продолжающегося ГЭР, поэтому дополнительное повышение защитных свойств слизистого барьера наряду с кислотосупрессией является важным компонентом лечения ГЭРБ. При значительном увеличении секреции соляной кислоты в желудке существенно повышается риск возникновения ГЭРБ (рис. 1.6, 1.7).



**Рис. 1.6.** Защитные уровни слизистой оболочки пищевода



**Рис. 1.7.** Причины снижения клиренса пищевода

Появлению симптомов ГЭРБ может способствовать прием некоторых препаратов, влияющих на основные механизмы антирефлюксного барьера и на клиренс пищевода:

- снижают тонус НПС нитраты, теофиллин, блокаторы кальциевых каналов;

- снижают амплитуду перистальтики блокаторы кальциевых каналов, изосорбид; изосорбида динитрат» и «изосорбида моонитрат.
- снижают секрецию слюнных желез антигистаминные, антипаркинсонические препараты, антидепрессанты, спазмолитики, нейролептики;
- снижают общее количество глотательных движений, особенно в ночное время, седативные, снотворные средства, алкоголь.

У пациентов с избыточной массой тела, особенно с абдоминальным типом ожирения, повышается вероятность появления ПРНПС в течение 2 ч после приема пищи.

Для прогрессирования ГЭРБ имеют существенное значение следующие факторы:

- наследственная отягощенность;
- избыточная масса тела;
- беременность;
- факторы питания;
- курение;
- прием лекарственных средств;
- стрессовые ситуации;
- метеоризм;
- быстрый прием пищи.

В последние годы описано наличие в кардиальной части и области дна желудка так называемого постпрандиального кармана, который может играть достаточно важную роль в патогенезе ГЭРБ. Суть данного явления заключается в том, что в течение 2 ч после приема пищи в полости желудка может существовать 2 слоя с разным значением рН. На поверхности содержимого желудка в зоне пищеводно-желудочного перехода образуется слой кислоты (средний рН 1,6). Неоднородность желудочного содержимого с более низкими значениями рН в верхнем слое (кислотный карман) по сравнению с уровнем кислотности в теле желудка может быть причиной персистенции кислых гастроэзофагеальных рефлюксов в постпрандиальный период. Риск развития кислого ГЭР

определяется положением «кислотного кармана» относительно диафрагмы. Перемещение его выше уровня диафрагмы приводит к развитию патологических кислых рефлюксов не только в постпрандиальном периоде. Увеличение частоты кислотных гастроэзофагеальных рефлюксов у пациентов с диафрагмальной грыжей ассоциировано с локализацией кислотного кармана выше диафрагмы в грыжевой полости. В этом случае назначение пациентам с ГЭРБ после приема пищи антацидов может привести к нейтрализации кислоты и устранению «кислотного кармана».