

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-52-61

# КОМБИНАЦИЯ КОНСЕРВАТИВНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

ГУБЕРГРИЦ Н. Б., ФОМЕНКО П. Г., БЕЛЯЕВА Н. В.

*Донецкий национальный медицинский университет, Министерство здравоохранения Украины, г. Лиман, Украина*

## REVIEW ARTICLE

## COMBINATION OF CONSERVATIVE AND SURGICAL TREATMENT OF REFRACTORY GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

NATALIA B. GUBERGRITS, PAVEL G. FOMENKO, NADEZHDA V. BELYAEVA

*Donetsk National Medical University, (27, Privokzalna Street, Liman, 84404), Ukraine*

### Резюме

Проанализированы литературные данные о распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), эффективности консервативной терапии, приведены основные показания к хирургическому лечению. Отражены особенности клиники, лечения рефрактерной формы ГЭРБ, внепищеводные проявления этого заболевания. На примере истории болезни пациентки, страдающей рефрактерной формой

ГЭРБ с внепищеводными проявлениями и перенесшей антирефлюксную операцию, рассмотрен персонализированный подход и обоснована необходимость длительного применения ингибиторов протонной помпы при лечении этой категории больных.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стоматологические проявления, консервативное и хирургическое лечение, ингибиторы протонной помпы, пантопразол.

English ►

### Abstract

Here we analyze the recent data on the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD), the efficacy of conservative therapy, and main indications for surgery. We further discuss the clinicopathological features, extraesophageal signs and symptoms, and refractory GERD. To consider the efficacy of the personalized approach and long-

term administration of proton pump inhibitors, we describe the case report of the patient suffering from refractory GERD with extraesophageal symptoms who underwent anti-reflux surgery.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, dental symptoms, conservative treatment; surgical treatment, proton pump inhibitors, pantoprazole.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в силу своей большой распространенности названа болезнью XXI века. Согласно эпидемиологическим данным, до 50% взрослого населения с различной частотой испытывают те или иные симптомы ГЭРБ (прежде всего, изжогу), причем 30% — не реже раза в неделю, а 10% — ежедневно, что негативно сказывается

на качестве жизни пациентов. Ежегодный прирост заболеваемости (примерно на 5%) отмечается не только в развитых странах Европы и Северной Америки (особенно в США), где за последние 10 лет отмечено не менее чем трёхкратное увеличение частоты этой патологии, но и в странах Юго-Восточной Азии, в частности в Японии, Сингапуре и Китае [1, 2].

Отмеченную тенденцию роста заболеваемости ГЭРБ объясняют увеличением продолжительности жизни, пандемией ожирения, коморбидными состояниями, способствующими возникновению заболевания (сахарный диабет, хронический панкреатит, неврологические расстройства, психосоматические нарушения), широким применением препаратов, расслабляющих нижний пищеводный сфинктер и замедляющих опорожнение желудка (спазмолитиков, блокаторов кальциевых каналов и др.) [3]. Установлено, что у больных с частыми симптомами ГЭРБ (особенно изжогой) качество жизни ниже по сравнению с таковым у пациентов с дуоденальной язвой, стенокардией, сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией. Кроме того, осложнения ГЭРБ могут угрожать жизни пациентов. К тому же ГЭРБ является достаточно серьезной экономической проблемой для системы здравоохранения. Так, в США суммарные расходы на ведение пациентов с ГЭРБ занимают 1-е место среди всех гастроэнтерологических заболеваний.

В ингибиторах протонной помпы (ИПП), которые являются базисными средствами в лечении ГЭРБ, в настоящее время нуждается около 5% населения развитых стран, и годовой объем продаж этих препаратов превышает 10 миллиардов долларов США [4].

Не решены проблемы своевременной диагностики и лечения ГЭРБ, в связи с чем в последние годы регулярно разрабатываются и обновляются различные международные соглашения по этим вопросам.

В консенсусе 2012 года по диагностике и ведению больных ГЭРБ, разработанном Американским колледжем гастроэнтерологии (ACG) с учетом данных доказательной медицины, отражены основные положения, регламентирующие ведение больных с ГЭРБ [5].

В консенсусе еще раз подчеркнута, что на сегодняшний день наиболее эффективным методом купирования симптомов ГЭРБ является подавление выработки или связывание кислоты по принципу «чем сильнее, тем лучше». С этой целью применяются антисекреторные (кислотоснижающие) средства, среди которых наиболее эффективными являются ИПП [5, 6]. Хотя все ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол и декслансопразол) являются эффективными средствами для лечения ГЭРБ и рассматриваются как общепризнанный «золотой стандарт» кисло-

тоснижающей терапии, многие пациенты не дают адекватного терапевтического ответа на применение их стандартных доз. Так, приблизительно у 2/3 пациентов с рефлюксными симптомами после первой дозы ИПП адекватный контроль симптомов не достигается, а приблизительно половина пациентов продолжает испытывать изжогу и после трех дней терапии стандартными дозами ИПП. По последним данным, адекватный ответ на стандартные дозы ИПП отмечают в среднем только 40% больных с ГЭРБ (около 37% больных с неэрозивной рефлюксной болезнью и около 55% больных с эрозивными рефлюкс-эзофагитами). У 5–23% больных с эрозивным эзофагитом в течение 8 недель приема стандартных доз ИПП заживления эрозий не происходит, а у 5–45% больных симптомы полностью не разрешаются. К сожалению, первичное (инициальное) лечение стандартными дозами ИПП во многих случаях оказывается недостаточно эффективным. Кроме того, даже после хорошего начального терапевтического ответа на прием ИПП у 10–45% пациентов с эрозивным эзофагитом в течение 52 недель возникают рецидивы, несмотря на постоянное поддерживающее лечение стандартными дозами ИПП. Таким образом, несмотря на выраженную кислотосупрессивную активность и клиническую эффективность, в настоящее время ИПП не рассматриваются как средства этиопатогенетической терапии ГЭРБ, а их применение зачастую требует дополнительной коррекции и оптимизации [7].

Все ИПП всасываются в кишечнике в виде пролекарства и активируются внутриклеточно в кислой среде (рН 0,8–1,0) секреторных канальцев париетальных клеток [8]. Образующийся при этом циклический сульфенамид обеспечивает блокаду кислотной продукции клеток путем взаимодействия с протонной помпой. Скорость превращения, а следовательно, и быстрота наступления кислотоснижающего эффекта, у разных ИПП неодинакова и зависит от уровня внутриклеточного рН.

При этом пантопразол является наиболее рН-селективным ИПП. Другие препараты этой группы (омепразол, лансопразол, рабепразол) обладают более низкой рН-селективностью, что может обусловить развитие побочных эффектов, особенно при необходимости их длительного применения. Дело в том, что, кроме париетальных клеток, мишенями для неселективных ИПП могут стать другие клетки, в ко-

торых продуцируются Н+/К+АТФазы. Это эпителий дистальных отделов кишечника, желчных ходов, почечных канальцев, эндотелий сосудов гладких мышц, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты и др. Т. е., неселективные ИПП могут оказывать побочные эффекты в виде торможения клеточных функций. Например, рабепразол, реализуя действие в лизосомах клеток неспецифической иммунной системы, составляющей первую линию защиты против бактериальных и вирусных инфекций, приводит к повышению частоты инфекционных и воспалительных побочных эффектов (ринит, фарингит, респираторные вирусные инфекции) на 2–5%. В отличие от рабепразола наилучшие результаты по переносимости среди ИПП показывает пантопразол: при его приеме незначительные побочные эффекты зафиксированы только у 1,1% пациентов [9]. Известно также, что пантопразол, единственный из всех ИПП, вызывает необратимую блокаду протонной помпы, а не временное прерывание химической связи. При этом продукция хлористоводородной кислоты восстанавливается за счет синтеза новых протонных помп. Поэтому время для возобновления исходной кислотопродукции составляет для лансопразола около 15 ч, для омепразола и рабепразола — около 30 ч, для пантопразола — примерно 46 ч. Т. е., пантопразол имеет дополнительное преимущество в виде наиболее продолжительного кислотоснижающего эффекта.

Кроме того, пантопразол, в отличие от других ИПП, обладает наиболее низкой аффинностью к печеночной цитохром Р450 ферментной системе. При одновременном применении нескольких препаратов, метаболизирующихся цитохромом Р450, их эффективность может изменяться. Пантопразол не влияет на активность цитохрома Р450, поэтому не дает клинически значимых перекрестных реакций с другими лекарственными средствами. Это значительно расширяет область его использования с достижением хорошего профиля безопасности при длительном применении [10].

Отдельные разделы консенсуса АСГ (2012 г.) посвящены вопросам диагностики и лечения больных с атипичными (внепищеводными) проявлениями и рефрактерной формами ГЭРБ [5].

Внепищеводные проявления ГЭРБ отмечаются у 30% пациентов и делятся на легочные, желудочные, оторино-ларингологические, кардиальные, стоматологические [11, 12]. Синдром

рефлюксной за грудиной боли относят к пищеводным симптомам, он требует дифференциальной диагностики с кардиальной патологией. Согласно рекомендациям АСГ, пациентов с некардиальной болью в груди, предположительно связанной с ГЭРБ, необходимо предварительно обследовать для исключения кардиальных причин боли [5]. В 10–15% случаев ГЭРБ единственное проявление болезни — боль в грудной клетке, которую по клиническим характеристикам практически невозможно отличить от коронарной [13]. По данным суточного внутрипищеводного рН-мониторинга при ГЭРБ прослеживается четкая корреляция между эпизодами за грудиной боли и эпизодами снижения рН ниже 4. Коронарография, проведенная при за грудиной боли у пациентов с подозрением на кардиальную патологию, в 30% случаев не выявляет изменений в коронарных артериях и часто обусловлена именно ГЭРБ [13].

При бронхолегочных заболеваниях патологический пищеводный рефлюкс выявляется в 50–65% случаев [12]. ГЭРБ может выступать как индуктором, так и триггером таких заболеваний и состояний, как бронхиальная астма, хронический бронхит, пневмония, ателектаз, фиброз легкого и пароксизмальное ночное апноэ. Особенностью рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы является преобладание легочных симптомов над клиническими признаками патологии пищевода. В ряде случаев пациенты указывают, что обострение проявлений со стороны пищеварительного тракта предшествует обострению бронхиальной астмы.

Значительную часть атипичной клинической симптоматики ГЭРБ занимают проявления со стороны ЛОР-органов («рефлюкс-ларингит», фарингит, отит). Манифестация симптомов поражения глотки и гортани («комоч в горле», персистирующий непродуктивный кашель, утренняя осиплость голоса, дисфония) связаны с достижением рефлюктата проксимального отдела пищевода, попаданием его в глотку и гортань, особенно в ночное время, когда снижается тонус нижнего пищеводного сфинктера.

Часто встречаются стоматологические проявления ГЭРБ [14]. К числу наиболее характерных поражений полости рта и зубов при ГЭРБ относятся:

поражение мягких тканей (афты слизистой оболочки полости рта, изменения сосочков языка, жжение языка);

воспалительные заболевания тканей пародонта (гингивиты, пародонтиты);

разнообразные нарушения состояния зубов (эрозии эмали, кариес);

галитоз (неприятный запах изо рта).

Поступление желудочного содержимого в пищевод и далее в ротовую полость приводит к нарушению кислотно-щелочного равновесия с развитием ацидоза (в норме pH слюны 6,5–7,5). При pH 6,2–6,0 слюна приобретает деминерализующие свойства: происходит частичная очаговая деминерализация эмали зубов с образованием в них полостей (кариес), а также с образованием эрозий твердых тканей зубов — эмали и дентина. В 32,5% случаев поражаются верхние и нижние резцы [15]. У пациентов с гингивитом в 83% при pH-мониторинге диагностируется ГЭРБ. Эрозии зубов — патологические изменения, проявляющиеся разрушением эмали и обнажением дентина, в возникновении которых (в отличие от кариеса) бактерии не имеют существенного значения. Эти эрозии необратимы и могут привести к потере зубов. С учётом данных суточной внутрипищеводной pH-метрии эрозии зубов могут стать для гастроэнтеролога указанием на наличие ГЭРБ у этих пациентов [16]. Указанные изменения тесно связаны с длительностью течения заболевания, неадекватно подобранной терапией. Эффективное лечение ГЭРБ способствует уменьшению данных нарушений.

В последние годы происходит нарастание частоты рефрактерных к лечению ИППП форм ГЭРБ [17]. Рефрактерные формы (РФ) ГЭРБ отличаются значительным снижением качества жизни больного, высокой частотой возникновения пищевода Барретта, являющегося фоном для формирования рака пищевода.

Так, по данным S. Ahlawat et al., у 10–42% больных ГЭРБ не удается полностью купировать или уменьшить выраженность симптомов при назначении стандартной дозы ИППП [18]. Другие исследования свидетельствуют о том, что у 5–17% пациентов с ГЭРБ двойная доза ИППП является недостаточно эффективной, что предполагает констатирование в данной группе больных «рефрактерности» [19, 20]. Как правило, под РФ ГЭРБ понимают заболевание, при лечении которого ИППП в двойной дозе или в комбинации с блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов не удается достичь купирования клинических симптомов [20]. Ряд авто-

ров к рефрактерным проявлениям ГЭРБ относятся случаи, когда желудочный pH < 4 составляет более 50% регистрации времени на фоне приема ИППП [19]. Подсчитано, что в среднем один из четырёх пациентов не удовлетворен результатами терапии ГЭРБ с использованием ИППП. Чтобы эти случаи можно было в последующем классифицировать как РФ ГЭРБ, надо быть уверенным в том, что пациент соблюдает назначенную программу лечения и правильно принимает ИППП (за 30–60 минут до еды). Результаты исследования, проведенного в США, показали, что только 27% пациентов с ГЭРБ принимают назначенные ИППП за 60 минут до еды, и только 9,7% принимают препараты оптимально (за 30 минут до первого дневного приема пищи). При недостаточном эффекте рекомендуется увеличивать дозу ИППП в 2 раза (перед завтраком и перед обедом), на что отвечают около 25% пациентов. Больных, которые при таком режиме приема ИППП не отмечают улучшения, можно включать в категорию РФ ГЭРБ. Таким образом, первым шагом ведения больных с РФ ГЭРБ должна быть оптимизация ИППП-терапии.

При разработке рекомендаций по консервативному ведению больных ГЭРБ в консенсусе ACG 2012 г. использовались только данные доказательных исследований. При этом для оценки уровня доказательств использовалась система GRADE, выделяющая высокий, средний и низкий уровень доказательств. Кроме уровня доказательств, все положения консенсуса представлены с учетом силы рекомендаций. При этом выделяются сильные (строгие), а также условные рекомендации. На этих критериях основана и хирургическая концепция ведения больных с ГЭРБ. Хирургическое лечение рассматривается как одна из возможных стратегий для лечения ГЭРБ, однако оно не рекомендовано пациентам, не отвечающим на ИППП (сильные рекомендации, высокий уровень доказательств). Хирургическое лечение у тщательно отобранных пациентов так же эффективно, как и медикаментозное, если оно проводится опытным хирургом (сильные рекомендации, высокий уровень доказательств). У всех пациентов с неэрозивной ГЭРБ, у которых планируется хирургическое лечение, перед операцией необходимо провести амбулаторный пищеводный pH-мониторинг, а также манометрию пищевода для исключения ахалазии кардии или склеродермии (сильные рекомендации, умеренный

уровень доказательств). Хирургические методики, как правило, не рекомендуются пациентам с внепищеводными проявлениями ГЭРБ при отсутствии ответа на ИПП (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности). Отмечено, что эффект правильно выбранной сбалансированной терапии выше, чем хирургического лечения [21].

Больным с ожирением и ГЭРБ, нуждающимся в операции, также рекомендуется бариатрическая хирургия (обычно желудочное шунтирование) (условные рекомендации, средний уровень доказательств) [5]. Применение эндоскопического лечения или трансоральной инцизионной фундопликации как альтернатива медикаментозному или традиционному хирургическому лечению в настоящее время не может быть рекомендовано (сильные рекомендации, умеренный уровень доказательств). В то же время FDA одобрила два новых лапароскопических метода лечения ГЭРБ — установку магнитного кольца (система LINX) в области нижнего пищеводного сфинктера при его несостоятельности и электрическую стимуляцию этого сфинктера с помощью специальной системы EndoStim [7].

Анализ литературных источников, посвященных хирургическому лечению ГЭРБ и грыже пищеводного отверстия диафрагмы [22, 23, 24] показывает, что авторы сходятся во взглядах по двум вопросам: 1) показанием к операции является тяжелый рефлюкс-эзофагит, не поддающийся консервативному лечению, или его осложнения; 2) операция должна заключаться в создании надежного антирефлюксного клапана на уровне пищеводно-желудочного перехода. Однако ни одна из существующих методик полностью не гарантирует исключение рецидива рефлюкс-эзофагита, который развивается после операции в 11–24% наблюдений [25]. Вместе с тем, стали широко известны и некоторые специфические осложнения антирефлюксных операций, требующие нередко повторных вмешательств [25]. Как правило, антирефлюксная операция, проводимая опытным высококвалифицированным хирургом в специализированном стационаре при неосложненном рефлюкс-эзофагите дает положительный результат в 80–95% наблюдений [26]. Однако, если подобную операцию выполняет менее квалифицированный хирург, частота положительных результатов значительно ниже и

достигает всего 40–50% в течение первого года после операции [27]. Помимо этого, даже у опытного специалиста в отдаленном послеоперационном периоде число больных с рецидивом симптомов рефлюкс-эзофагита может достигать 15–20%. Бесспорно, неудачной следует признавать антирефлюксную операцию, после которой сохраняются первичные симптомы (изжога, отрыжка, боль и т. д.) или появляются новые (дисфагия, боль, вздутие живота, диарея и др.). Сохранение симптомов рефлюкс-эзофагита или их скорый рецидив после фундопликации описаны у 5–20% больных после операции из лапаротомного доступа и у 6–30% больных после лапароскопической фундопликации [28].

Ряд публикаций касается результатов повторных операций после неудачного антирефлюксного вмешательства. Наиболее частыми симптомами неэффективной антирефлюксной операции являются гастроэзофагеальный рефлюкс (30–60%) и дисфагия (10–30%), а также комбинация рефлюкса и дисфагии (около 20%) [29]. В литературе описывается эффективность первой адекватно выполненной антирефлюксной операции в 90–96% наблюдений. Однако, при рецидиве заболевания нередко необходима повторная операция. При этом хорошие результаты наблюдаются лишь у 80–90% больных, перенесших ранее одну операцию, у 55–66% больных, перенесших ранее две операции, и только у 42% — после трех и более неудачных операций [24, 30]. Таким образом, вероятность достижения хорошего результата хирургического вмешательства прогрессивно уменьшается с увеличением числа операций.

С учетом вышеизложенных данных, следует еще раз подчеркнуть, что большинство гастроэнтерологов отдадут предпочтение правильно выбранной сбалансированной медикаментозной терапии, а не хирургическому лечению.

Ниже приводим клинический пример РФ ГЭРБ в сочетании с внепищеводными проявлениями, основанный на истории болезни пациентки Б., 1975 г.р., обратившейся в клинику «Инто-Сана» (г. Одесса) в октябре 2016 г. с жалобами на ежедневную изжогу, регургитацию пищей или кислым содержимым, повышенную чувствительность зубов к холодной и горячей пище, наличие болезненных ощущений в них.

Из анамнеза установлено, что в течение нескольких лет страдает от интенсивной изжо-

ги и регургитации с частичной положительной реакцией на прием ИПП в стандартной дозе (уменьшение, но не исчезновение симптомов). Беспокоит повышенная чувствительность зубов к холодной и горячей пище, кровоточивость дёсен. В январе 2016 г. при эндоскопическом исследовании выявлен эрозивный эзофагит степени С (по Лос-Анджелесской классификации), признаки хиатальной грыжи. Больная в течение двух месяцев принимала ИПП в стандартной дозе в сочетании с прокинетиками с частичным положительным клиническим эффектом. Однако, после самостоятельного прекращения приема препаратов, симптомы болезни возобновились с прежней и даже большей интенсивностью, усилились болезненность и повышенная чувствительность зубов к раздражителям. Стоматолог диагностировал прогрессирующий кариес и эрозии зубной эмали, пародонтит, которые объяснил внепищеводными проявлениями ГЭРБ (с учётом результатов эндоскопии). В июле 2016 г. больная обратилась в специализированный гастроэнтерологический центр (г. Тель-Авив, Израиль) с целью дообследования и уточнения диагноза.

Консультация профессора-гастроэнтеролога (Израиль) 18.07.2016 г.: пациентка: Б., 41 года. Цель обращения: уточнение причины изжоги и регургитации пищи. Анамнез: жалуется на изжогу, регургитацию пищи, особенно после еды, повышенную болезненность и чувствительность зубов. Жалобы усугубляются после приема пищи и при наклонах туловища. Пациентка направлена на обследование перед операцией.

Результаты эндоскопического исследования от 18.07.2016. Пищевод: пройден на всем протяжении, в норме. Желудок: исследован полностью. Двенадцатиперстная кишка: луковица и залуковичный отдел двенадцатиперстной кишки в норме. Заключение: органических изменений нет.

Безусловно, читая настоящую статью, врачи обратят внимание на разницу в результатах эндоскопии в Украине и в Израиле. Нам эту разницу объяснить сложно. Правда, между двумя исследованиями значительный период времени — около полугода. Объяснить заживление эрозий слизистой пищевода эффективной терапией вряд ли возможно, т.к. сохранялась и даже прогрессировала клиническая картина. Фото- и видеоматериалы данных эндоскопии в Украине отсутствуют. Результаты визуализации эн-

доскопических данных в Израиле пациенткой нам предоставлены и полностью соответствующим описанию (см. выше).

Клинический диагноз: ГЭРБ, внепищеводные проявления. С учетом различий между жалобами на регургитацию и нормальными результатами эндоскопии рекомендуется провести манометрию пищевода до принятия какого-либо решения об операции.

Консультация хирурга 18.07.2016. Пациентка 41 года, в течение нескольких лет страдает от тяжелой изжоги и регургитации, с частичной реакцией на препараты ИПП. Гастроскопия по месту жительства выявила хиатальную грыжу и эзофагит 3 ст. Гастроскопия в Израиле полностью в норме. С учетом того, что клиническая картина явно соответствует ГЭРБ, однако нет инструментального подтверждения этому, принято решение о продолжении обследования и/или лечения после получения результатов манометрии.

21.07.2016 г. выполнена эзофагеальная манометрия.

Результаты: низкое базальное давление нижнего пищеводного сфинктера с нормальной релаксацией. Нормально распространяющиеся сокращения пищевода в 10% глотаний. Нормальное базальное давление и релаксация верхнего пищеводного сфинктера. Заключение: неэффективная моторика пищевода. Гипотензивный нижний пищеводный сфинктер.

Пациентке 07.08.2016 лапароскопически выполнена фундопликация по Тупе.

Проведенное хирургическое лечение не достигло желаемого результата, и в короткий отрезок времени (через 3 месяца) возник рецидив основных симптомов заболевания: изжоги, регургитации, повышенной чувствительности зубов. К тому же, по нашему мнению, не было достаточно серьезных и аргументированных показаний к оперативному лечению. До операции на медикаментозном этапе лечения не были задействованы все его возможности, а именно персонифицированный подход к выбору конкретного базисного ИПП, его адекватной дозы и оптимальной длительности приема. Кроме этого, больная самостоятельно прекращала прием ИПП на основании субъективной оценки своего состояния.

С учетом вышеизложенного, предложенная нами схема лечения пациентки Б. предусматривала прием удвоенной дозы (80 мг в сутки, раз-

деленной на два приема за 30 минут до еды) препарата пантопразола как базисного ИПП в течении трёх месяцев, с последующим переходом на стандартную дозу (40 мг в сутки) этого препарата на длительный период, рамки которого будут определены на основании оценки эффективности лечения.

При оценке промежуточных результатов терапии (через 3 месяца) отмечена значительная положительная клиническая динамика: купированы симптомы изжоги и регургитации, значительно снизилась чувствительность зубов. Клиническое наблюдение за пациенткой продолжается.

Наш выбор пантопразола в качестве базисного ИПП и такой тактики лечения был аргументирован следующими положениями.

Для достижения позитивного результата при курсовом лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ требуется более мощная и более длительная антисекреторная терапия, чем при лечении по поводу типичной клинической картины заболевания. Считают, что это определяется устойчивостью сформировавшихся при внепищеводных проявлениях ГЭРБ вагосвагальных рефлекторных взаимоотношений. Поэтому таким пациентам следует назначать ИПП в высокой дозе, а продолжительность лечения должна составлять не менее 3 месяцев. При купировании симптомов переходят на режим поддерживающей терапии, сроки которой могут значительно варьировать в зависимости от конкретных клинических обстоятельств. Только при неэффективности медикаментозной терапии может быть рекомендовано хирургическое лечение [31].

При типичном течении ГЭРБ ИПП применяются в стандартных дозах в активную фазу лечения на протяжении не менее 4–12 недель, затем — в половинных дозах с противорецидивной целью в течение 6–12 месяцев и более в различных режимах (постоянный, по требованию). Однако бывают ситуации, когда возникает необходимость применять ИПП длительно или постоянно, например, при пищеводе Барретта, редких гиперсекреторных состояниях (например, при синдроме Золлингера-Эллисона) [32]. И в этот список, по нашему мнению, можно внести РФ ГЭРБ с внепищеводными проявлениями.

Возникает вопрос: не опасно ли применять ИПП длительно или постоянно, и какому кон-

кретному ИПП в этом случае следует отдать предпочтение? Длительный опыт применения ИПП показал, что они являются одними из наиболее безопасных медикаментов.

В исследовании R. Lamberts et al. была проведена оценка влияния 10-летнего применения ИПП на экзокринную и эндокринную функцию желудка у больных с кислотозависимыми заболеваниями. Был сделан вывод о безопасности длительного лечения ИПП [33].

В исследовании G. Brunner et al. приводятся данные о максимально длительном применении (15 лет) пантопразола с постоянным мониторингом лабораторных, эндоскопических и морфологических изменений [34]. На основании результатов исследования сделано несколько важных заключений. Так, длительное применение пантопразола обеспечило высокую клиническую эффективность у больных с пептической язвой и рефлюкс-эзофагитом. У более чем 90% больных отмечалось отсутствие симптомов кислотозависимых заболеваний в течение всего времени наблюдения. Проведенное исследование показало благоприятную тенденцию гистологической картины на фоне длительного лечения пантопразолом. Терапия приводила к уменьшению воспалительной лимфоплазмоцитарной инфильтрации слизистой желудка, отсутствию признаков усугубления метаплазии. Умеренное повышение степени атрофии в теле желудка в первое время лечения наблюдалось только у *Helicobacter pylori*-положительных больных и было успешно устранено после эрадикации бактерий.

Таким образом, результаты многочисленных исследований показывают отсутствие негативного влияния длительного применения ИПП на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны. В случае наличия сопутствующей инфекции *Helicobacter pylori* во избежание развития атрофических изменений слизистой тела желудка рекомендуется эрадикационная терапия. Наибольшая доказательная база безопасности влияния ИПП на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны имеется для препарата пантопразол, так как именно его безопасность была подтверждена в максимальном по продолжительности исследовании.

Приведенный нами клинический пример позволяет рекомендовать в индивидуальном порядке при РФ ГЭРБ с внепищеводными

проявлениями прием удвоенной дозы ИПП сроком не менее 12 недель, с последующим постоянным использованием поддерживающей дозы длительно (12–24 месяца). И в этом случае предпочтение следует отдавать пантопразолу как одному из наиболее безопасных ИПП, обладающему целым рядом преимуществ [35]:

наиболее селективный из всех ИПП — ингибирует протонные помпы при pH=3,0, активизируется при внутриклеточном pH=1,0-2,0;

минимальные побочные эффекты — в 0,12-0,14% случаев;

восстановление кислотной продукции через 46 часов после отмены препарата, т.е. самая высокая продолжительность действия, по сравнению с другими ИПП;

относится к В-категории риска FDA применения лекарств во время беременности благодаря наименее потенциальной фетотоксичности;

цена соответствует качеству, что положительно сказывается на приверженности пациента к лечению препаратом и обуславливает его высокий терапевтический эффект;

имеет особенности метаболизма, который происходит без участия основных изоферментов цитохрома P450, поэтому не влияет на ме-

таболизм других медикаментов — риск передозировки или уменьшения эффективности других препаратов сведен к минимуму; не требует титрации дозы (ее повышения) при ожирении за счет большей биодоступности и «ненагруженности» цитохрома P450 в условиях нелкольной жировой болезни печени;

прием пантопразола не ассоциируется с риском повторного инфаркта миокарда у пациентов, принимающих аспирин и / или клопидогрель;

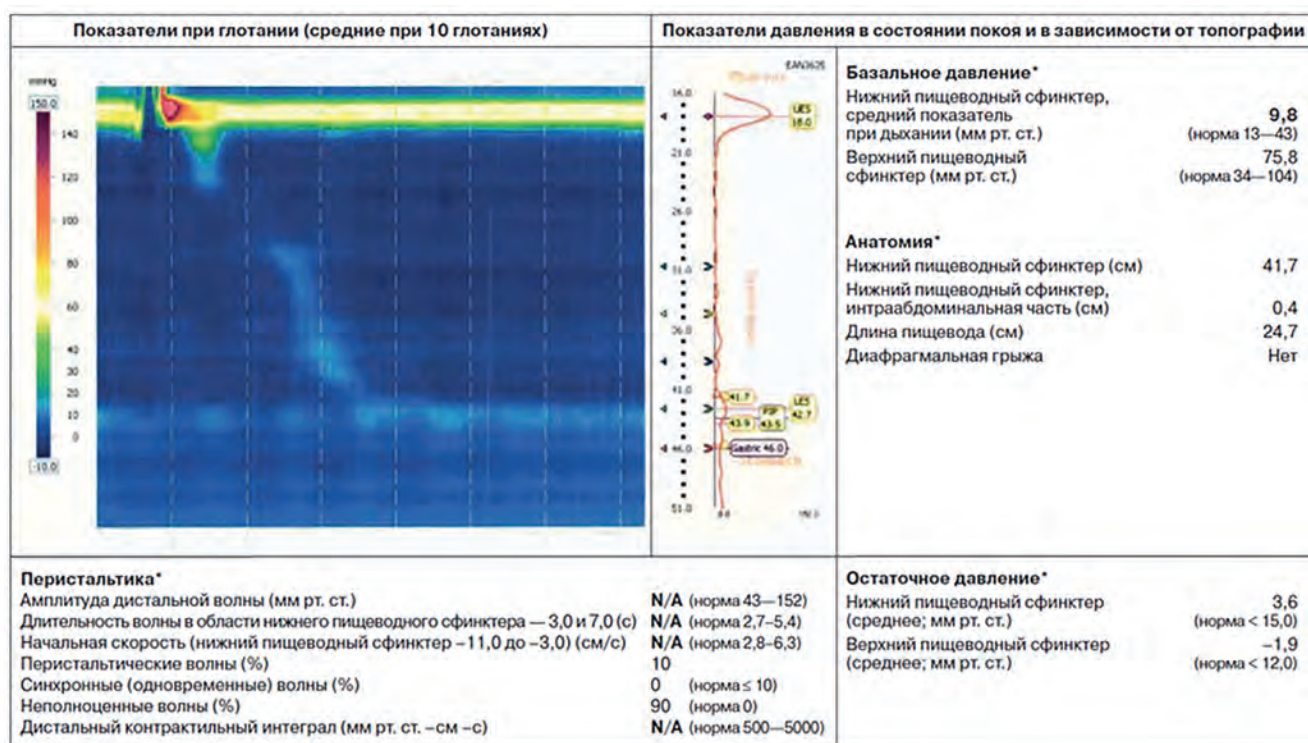
не требуется коррекция дозы у пациентов пожилого возраста и у больных с выраженной почечной недостаточностью или циррозом печени;

быстрее, чем другие ИПП снимает дневные и ночные симптомы, явления бронхоспазма, вызванных ГЭРБ и предупреждает развитие рецидива рефлюкс-эзофагит при длительной поддерживающей терапии в течение 12–24 месяцев.

В заключение приводим слова выдающегося терапевта и клинического фармаколога профессора Б.Е. Вотчала: «Современная медикаментозная терапия иной раз острее скальпеля хирурга». Эта мысль подтверждается многими клиническими наблюдениями, в т.ч. и описанным в настоящей статье.

**Рисунок 1.** Данные обследования больной Б. (объяснение в тексте): результаты манометрии пищевода.

**Figure 1.** Data of examination of patient B. (explanation within the text): results of esophageal manometry.



\* Показатели перистальтики средние между глотаниями



## Литература / References:

1. Isakov VA. GERD epidemiology: East and West. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2004; 5: 117-121. Russian (Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: Восток и Запад // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. 2004. № 5. С. 117-121).
2. McNamara D, Mahmood Z. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe. *The Burden of Gastrointestinal Disease in Europe. UEGF*. 2004; 31-36.
3. Tkach SM. Modern approaches to an initial and anti-relapse treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2015; 57: 142-146. Russian (Ткач С. М. Современные подходы к инициальному и противорецидивному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэнтерология. 2015. Т. 57, № 3. С. 142-146).
4. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008; 135 (4): 1383-1391.
5. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2013; 108 (3): 308-328.
6. Mullin JM, Gabello M, Murray LJ, Farrell CP, Bellows J, Wolov KR et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug Discov. Today*. 2009; 14 (13-14): 647-660.
7. Tkach SM. Current options for improvement of treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2014; 52(2): 82-88. Russian (Ткач С.М. Современные возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэнтерология. 2014. Т. 52, № 2. С. 82-88).
8. Lopina O.D. Therapeutic action of proton pump inhibitors. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2002; 12(2): 38-44. Russian (Лопина О.Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. Т.12, № 2. С. 38-44).
9. Beil W, Staar U, Sewing KF. Pantoprazole: a novel H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor with an improved pH stability. *Eur. J. Pharmacol*. 1992; 218 (2-3): 265-271.
10. Tkach SM, Kuzenko YuG, Marusanich BN. Cytochrome P450 and metabolism of proton pump inhibitors. *Contemporary Gastroenterology*. 2006; 1: 50-55. Russian (Ткач С.М., Кузенко Ю.Г., Марусанич Б.Н. Цитохром р450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы // Сучасна гастроентерологія. 2006. № 1. С. 50-55).
11. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101 (8): 1900-1920.
12. Saritas Yuksel E, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142: w13544.
13. Moore JM, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2010; 26 (4): 389-394.
14. Fadeenko GD. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: how to identify them? *Contemporary Gastroenterology*. 2004; 3: 12-17. Russian (Фадеев Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: как их распознать? // Сучасна гастроентерологія. 2004. № 3. С. 12-17).
15. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009; 180 (7): 713-718.
16. Lazrbnik LB, Vasiliev YuV. Efficacy of pantoprazole in treatment of gastroesophageal reflux disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2008; 2: 103-105. Russian (Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. Эффективность пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2008. № 2. С. 103-105).
17. Tkach SM, Kuzenko YuG. Refractory gastroesophageal reflux disease: contemporary approaches for diagnosis and treatment. *Ukrainian Health*. 2007; 20: 37-39. Russian (Ткач С.М., Кузенко Ю.Г. Рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современные подходы к диагностике и лечению // Здоров'я України. 2007. № 20. С. 37-39).
18. Ahlawat SK, Mohi-Ud-Din R, Williams DC, Maher KA, Benjamin SB. A prospective study of gastric acid analysis and esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux refractory to medical therapy. *Dig Dis Sci*. 2005; 50 (11): 2019-2024.
19. Richter JE. The patient with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis. Esophagus*. 2006; 19 (6): 443-777.
20. Vaezi MF. "Refractory GERD": acid, nonacid, or not GERD? *Am. J. Gastroenterol*. 2004; 99 (6): 989-990.
21. Maev IV, Yurenev GL, Busarova GA. Gastroesophageal reflux disease: the review of XVII Russian Gastroenterology Week. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2012; 22(5): 13-23. Russian (Маев И.В., Юренев Г.Л., Бусарова Г.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (обзор материалов XVII Российской гастроэнтерологической недели (10–12 окт. 2011 г., г. Москва) // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. Т. 22, № 5. С.13-23).
22. Allakhverdyan AS. Analysis of failures and errors of antireflux operations. *Annals of Surgery*. 2005; 2: 8-15. Russian (Аллахвердян А.С. Анализ неудач и ошибок антирефлюксных операций. *Анналы хирургии*. 2005. № 2. С. 8-15).
23. Vetshev PS, Krylov NN, Shrapchenko FA. Life quality in patients after surgery. *Surgery*. 2000; 1: 64-67. Russian (Ветшев П.С., Крылов Н.Н., Шпаченко Ф.А. Изучение качества жизни пациентов после хирургического лечения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2000. № 1. С. 64-67).
24. Fernando HC, Luketich JD, Christie NA, Ikramuddin S, Schauer PR. Outcomes of laparoscopic Toupet compared to laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg. Endosc*. 2002; 16 (6): 905-908.
25. Fibbe C, Layer P, Keller J, Strate U, Emmermann A, Zornig C. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective, randomized, clinical, and manometric study. *Gastroenterology*. 2001; 121 (1): 5-14.
26. Menon VS, Manson JM, Baxter JN. Laparoscopic fundoplication: learning curve and patient satisfaction. *Ann. R. Coll. Surg. Engl*. 2003; 85 (1): 10-13.
27. Chernousov AF, Khorobrykh TV, Vetshev FP. *Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2011; 3: 4-17. Russian (Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П. Повторные антирефлюксные операции // Вестн. хирургической гастроэнтерологии. 2011. № 3. С. 4-17).

28. Awad ZT, Anderson PI, Sato K, Roth TA, Gerhardt J, Filipi CJ. Laparoscopic reoperative antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2001; 15 (12): 1401-1407.
29. Khoursheed MA, Al-Asfoor M, Al-Shamali M, Ayed AK, Gupta R, Dashti HM et al. Effectiveness of laparoscopic fundoplication for gastro-oesophageal reflux. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2001; 83 (4): 229-234.
30. Johnsson E, Lundell L. Repeat antireflux surgery: effectiveness of a toupet partial posterior fundoplication. *Eur. J. Surg.* 2002; 168 (8-9): 441-445.
31. Maev IV, Yurenev GL, Burkov SG. Russian (Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Cardiac, respiratory, and oropharyngeal masks of gastroesophageal reflux diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2007; 3: 27-35. Russian (Кардиальные, бронхопульмональные и орофарингеальные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2007. № 3. С. 27-35).
32. Stepanov YuM, Budzak IYa. Proton pump inhibitors: how safe is long usage of pantoprazole? *Gastroenterology.* 2013; 49(3): 133-137. Russian (Степанов Ю.М., Будзак И.Я. Ингибиторы протонной помпы: насколько безопасно длительное применение пантопразола // Гастроэнтерология. 2013. Т. 49, № 3. С. 133-137).
33. Lamberts R, Brunner G, Solcia E. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. *Digestion.* 2001; 64(4): 205-213.
34. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2012; 36(1): 37-47.
35. Gubergrits NB, Fomenko PG, Golubova OO, Belyaeva NV. Rational choice of proton pump inhibitor for treatment of chronic pancreatitis in combination with drug-induced liver injury. *Contemporary Gastroenterology.* 2016; 1: 63-81. Ukrainian. (Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Голубова О.О., Беляева Н.В. Рациональний вибір інгібітора протонної помпи для лікування хронічного панкреатиту у поєднанні з медикаментозними ураженнями печінки // Сучасна гастроентерологія. 2016. № 1. С. 63-81.)

### Сведения об авторах

**Губергриц Наталья Борисовна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины им. проф. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета, Украина.

**Вклад в статью:** общая концепция, написание текста

**Фоменко Павел Геннадьевич** – к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренней медицины им. проф. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета, Украина.

**Вклад в статью:** описание клинического наблюдения

**Беляева Надежда Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры внутренней медицины им. проф. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета, Украина.

**Вклад в статью:** анализ литературных данных, техническое исполнение, библиография.

#### Корреспонденцию адресовать:

Проф. Н.Б. Губергриц,  
ул. Привокзальная, 27, г. Лиман, 84404,  
Украина  
profnbg@mail.ru

### Authors

**Prof. Natalia B. Gubergrits**, MD, PhD, Head of the Department of Internal Medicine, Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine

**Contribution:** conceived and designed the review; wrote the article.

**Dr. Pavel G. Fomenko**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine

**Contribution:** wrote the article.

**Dr. Nadezhda V. Belyaeva**, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine

**Contribution:** performed the literature search; wrote the article.

**Acknowledgements:** There was no funding for this article.

#### Corresponding author:

Prof. Natalia B. Gubergrits,  
Privokzalna Street 27, Liman, 84404, Ukraine  
profnbg@mail.ru

Статья поступила: 15.03.17 г.

Принята в печать: 10.05.17 г.