



Клинический калейдоскоп: что дает возможность качественно вести полиморбидных пациентов в современных условиях

Гастрoэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одна из самых распространенных патологий пищеварительной системы, нередко приводящих к развитию осложнений, таких как пищевод Барретта и аденокарцинома. В последние годы увеличилось количество больных ГЭРБ с сопутствующими заболеваниями (полиморбидность), что создает определенные трудности при диагностике и лечении. Наиболее частыми коморбидными состояниями считаются артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Янссен», фармацевтического подразделения «Джонсон & Джонсон» (Москва, 7 октября 2014 г.), ведущие специалисты в области гастрoэнтерологии и кардиологии обсудили актуальные вопросы лечения ГЭРБ у полиморбидных пациентов.



Профессор
А.С. Трухманов

Доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, руководитель лаборатории исследований двигательной функции желудочно-кишечного тракта Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастрoэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко Первого Московского го-

Терапия гастрoэзофагеальной рефлюксной болезни: клинический разбор пациента с рефрактерной формой

сударственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, секретарь профильной комиссии Минздрава России по специальности «гастрoэнтерология», главный ученый секретарь Российской гастрoэнтерологической ассоциации Александр Сергеевич ТРУХМАНОВ рассказал о причинах возникновения гастрoэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), рефрактерной к терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), и способах ее лечения.

В настоящее время распространенным методом диагностики кислотного рефлюкса является 24-часовая рН-метрия. Суточное рН-мониторирование позволяет зафиксировать патологический рефлюкс у пациентов без эндо-

скопических признаков эзофагита и оценить эффективность лечения. Профессор А.С. Трухманов подчеркнул, что рН-метрия – высокочувствительный и специфичный тест для определения патологического гастрoэзофагеального рефлюкса и связи симптомов с ним. Без рН-метрии ведение пациентов с кислотозависимым заболеванием считается неадекватным. Оптимизировать диагностику ГЭРБ позволяет достаточно новая методика измерения внутрипросветного импеданса в пищеводе в сочетании с традиционной рН-метрией – рН-импедансометрия пищевода. С ее помощью можно идентифицировать не только кислые, но и слабокислые, слабощелочные



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

рефлюксы, а также свэрхрефлюксы.

Еще один диагностический метод при подозрении на ГЭРБ – эмпирическая терапия. Ее суть заключается в том, что до установления точного диагноза назначаются определенные лекарственные средства. Эффективность терапии означает, что предварительный диагноз верен. Однако эмпирическую терапию целесообразно использовать, только когда объективные методы обследования недоступны.

Большинство зарубежных авторов считает, что гарантий эффективности терапии служит выполнение пациентом рекомендаций врача по приему препаратов и изменению образа жизни, в частности соблюдению диеты и нормализации массы тела. Как показывает практика, в 70% случаев пациенты не принимают препараты, рекомендованные врачом, причем даже уже приобретенные.

Несмотря на то что медикаментозная терапия ингибиторами протонной помпы у пациентов с ГЭРБ достаточно эффективна, число случаев резистентности к лечению постоянно растет. Неадекватная терапия способна спровоцировать развитие формы заболевания, рефрактерной к терапии. При назначении ИПП пациентам с ГЭРБ необходимо следовать определенному терапевтическому алгоритму и выбирать оптимальный ИПП в каждой конкретной ситуации.

Профессор А.С. Трухманов рассмотрел клинический случай. Больной К., 43 года. При обследовании по месту жительства при эзофагогастродуоденоскопии выявлены дистальный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Пациенту назначили омепразол 20 мг один раз в день. Поскольку на фоне терапии симптомы не были купированы, усилилась регургитация кислым, дозу омепразола увеличили до 20 мг два раза в день. Терапия оказалась неэффективной,

и пациента направили в стационар. Жалобы при поступлении в стационар на изжогу в ночное и дневное время, чувство кислоты во рту, кислую отрыжку. При объективном обследовании общее состояние больного удовлетворительное, однако обращает на себя внимание избыточная масса тела – 95 кг при росте 174 см, индекс массы тела (ИМТ) – 31,3 кг/м². Пациенту поставили предварительный диагноз: ГЭРБ, рефрактерная к лечению ИПП. Докладчик подчеркнул, что диагноз предварительный. Окончательный диагноз станет ясен после рН-импедансометрии. Согласно результатам обследования, кислые рефлюксы имели место после приема пищи и в ночное время, что подтверждало наличие ГЭРБ, связанной с недостаточным подавлением кислотной продукции.

Одной из причин рефрактерности к терапии ИПП может быть феномен ночного кислотного прорыва, для которого характерна желудочная секреция со снижением уровня pH < 4 на протяжении ночного времени с повторяющейся изжогой на фоне приема ИПП. Несмотря на большое количество работ, посвященных этой проблеме, полного представления о том, что такое ночной кислотный прорыв, нет. Вероятно, возникновение этого феномена при использовании ИПП объясняется тем, что данные препараты способны ингибировать только активные протонные помпы в канальцах париетальной клетки, практически не влияя на помпы, находящиеся в состоянии покоя. Причиной рефрактерного течения ГЭРБ может быть наличие у пациента генетически детерминированного полиморфизма изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 в системе цитохрома P450. Рассматриваемый пациент относится к так называемым быстрым метаболитаторам. Неэффективность терапии у него обусловлена тем, что метаболиты ИПП не проявляют фармакологической активности.

Докладчик отметил, что при выборе ИПП для больного необходимо учитывать фармакологические свойства препаратов. Выбор следует остановить на препарате Париет® (оригинальном рабепразоле), обладающем рядом характеристик, которые положительно отличают его от других зарегистрированных в России ИПП.

Париет® отличается преимущественно неферментным метаболизмом, то есть не метаболизируется через систему цитохрома P450, тем самым показывая высокую предсказуемость антисекреторного эффекта как у быстрых, так и у медленных метаболитаторов.

Далее докладчик коснулся проблемы избыточной массы тела и ожирения – частых причин возникновения резистентности к проводимой терапии ГЭРБ. Ожирение вносит существенный вклад в выраженность симптомов и эндоскопических проявлений при ГЭРБ. У пациентов с избыточной массой тела повышается внутрибрюшное, а следовательно, интрагастральное давление. Возрастает градиент давления между желудком и пищеводом, увеличивается растяжение проксимального отдела желудка. Это приводит к появлению многочисленных преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера. Вследствие избыточного количества воздуха давление в желудке увеличивается, что рецепторно приводит к расслаблению нижнего пищеводного сфинктера. Интрагастральное давление повышается не из-за избыточного количества воздуха, а из-за избыточного количества жировой ткани на передней брюшной стенке.

Проблеме ожирения при ГЭРБ посвящен ряд работ, которые демонстрируют прямо пропорциональную специфически достоверную зависимость индекса DeMeester от ИМТ. Оценочная шкала DeMeester позволяет на основании объективных данных дифференцировать физиологический и патологический реф-

гастроэнтeрoлoгия



Юбилейная объединенная двадцатая российская гастроэнтерологическая неделя

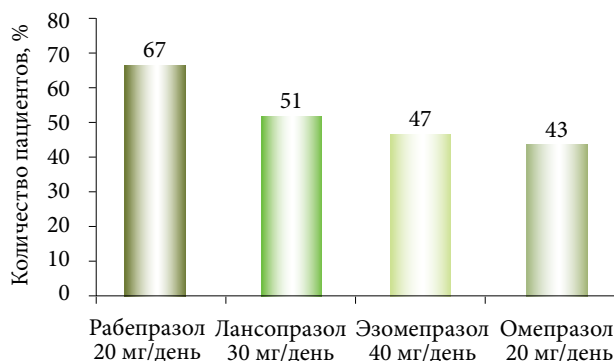


Рис. 1. Сравнительная эффективность препарата **Париет®** в устранении ночной изжоги

люкс, определяя степень отклонения показателей рН больного от показателей здоровых лиц. Количество случаев с тяжелым рефлюксом значительно возрастает среди пациентов с избыточной массой тела и ожирением¹. Результаты исследований подтвердили зависимость увеличения количества переходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера от массы тела. В группе лиц с ожирением и избыточным весом отмечено существенное увеличение скорости переходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера². Повышенный ИМТ (> 30 кг/м²) связан со значительным увеличе-

нием числа и длительности эпизодов кислотного рефлюкса. Интенсивность очищения пищевода снижается в зависимости от увеличения массы тела³. У данного пациента имеется не только ожирение, но и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Вывод о влиянии грыжи на рефрактерное течение ГЭРБ можно сделать только после объективного исследования. Манометрия пищевода (эзофагоманометрия) позволяет оценить сократительную активность пищевода, изучить функцию нижнего и верхнего пищеводных сфинктеров.

Как известно, при локализации кислотного кармана выше диафрагмы при больших грыжах пищеводного отверстия обычно переходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера сопровождаются кислотными рефлюксами. После дополнительного обследования и учета всех факторов, приводящих к рефрактерному течению ГЭРБ, необходимо рассмотреть терапию ИПП и выбрать более эффективный препарат. ИПП считаются золотым стандартом в лечении пациентов с ГЭРБ. В рассматриваемом клиническом случае пациенту с ГЭРБ, рефрактерной к ИПП, был назначен Па-

риет® (оригинальный рабепразол) в дозе 20 мг в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по лечению ГЭРБ. Состояние пациента на фоне терапии Париетом улучшилось. Уменьшилось число эпизодов кислого рефлюкса, в том числе в ночное время.

В отличие от других ИПП Париет® демонстрирует высокий терапевтический эффект в устранении ночной изжоги у больных ГЭРБ независимо от массы тела. Мета-анализ девяти клинических исследований с участием 7497 пациентов показал, что препарат Париет® быстрее других ИПП снижает ночную изжогу. В первый день приема оригинального рабепразола (Париета) купирование ночной изжоги отмечали 67% пациентов. У пациентов с любым показателем ИМТ, в том числе с ожирением, через восемь недель терапии симптоматика рефлюксной болезни достоверно снизилась (рис. 1)⁴.

Профессор А.С. Трухманов отметил, что лечение ГЭРБ – длительный процесс, требующий обязательного амбулаторного наблюдения. Необходимо постоянно контролировать процесс лечения пациента, соблюдение им рекомендаций и терапевтических схем.

Опасная коморбидность: клиническое представление пациента с ожирением

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, проректор МГМСУ по учебной ра-

боте, директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России, главный терапевт Росздравнадзора, вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации Игорь Вениаминович МАЕВ посвятил свой доклад терапии распространенного в клинической практике сочетания



Профессор
И.В. Маев

¹ Kouklakis G., Moschos J., Kountouras J. et al. Relationship between obesity and gastroesophageal reflux disease as recorded by 3-hour esophageal pH monitoring // Rom. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 14. № 2. P. 117–121.

² Wu J.C., Mui L.M., Cheung C.M. et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation // Gastroenterology. 2007. Vol. 132. № 3. P. 883–889.

³ El-Serag H.B., Ergun G.A., Pandolfino J. et al. Obesity increases oesophageal acid exposure // Gut. 2007. Vol. 56. № 6. P. 749–755.

⁴ McQuaid K.R., Laine L. Early heartburn relief with proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005. Vol. 3. № 6. P. 553–563.

Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

ГЭРБ и ожирения. Сегодня распространенность ожирения в мире приобрела характер пандемии. Количество больных ожирением превышает 2 млрд, причем лидирующие позиции занимают страны Северной Америки и Европы. Последние 30 лет наблюдается тенденция к росту частоты ожирения в мире – на 28% у взрослых и на 48% у детей. В США эти показатели еще выше. Для России данная проблема также чрезвычайно актуальна. Среди россиян старше 20 лет избыточную массу тела имеют 54% мужчин и 59% женщин, а ожирение – 15 и 28,5% соответственно⁵. Ожирение характеризуется высоким риском развития различной мультиорганной патологии, в том числе гастроэнтерологической (ГЭРБ, колоректальный рак). Прослеживается связь между ИМТ и относительным риском смерти, который при ИМТ > 30 кг/м² возрастает. Докладчик представил вниманию аудитории результаты клинического наблюдения.

Пациент, 32 года. Жалобы на изжогу, отрыжку кислым. При объективном осмотре существенных изменений не выявлено. Из анамнеза известно, что изжога проявляется в течение последних полутора лет. По этому поводу пациент нерегулярно принимал различные ИПП. В ходе эндоскопического исследования пищевода в 2011 г. выявлен эрозивный эзофагит в стадии В. Обращает на себя внимание длительное персистирование изжоги на протяжении всего наблюдения за пациентом. На более поздних стадиях присоединилась отрыжка кислым. Имеется тенденция к выраженному повышению ИМТ. Последнее время пациент принимал пантопразол короткими курсами. В рекомендациях РГА сказано, что при рефрактерной ГЭРБ проводится суточная рН-метрия для уточнения диагноза на фоне приема различных ИПП с целью подбора

антисекреторной терапии. Пациенту провели суточную рН-метрию, которая показала множественные кислые рефлюксы со снижением рН до 0,5–1,5 Ед на протяжении шести часов на фоне приема пантопразола. Пантопразол оказался неэффективным в лечении ГЭРБ. На фоне приема Париета у пациента отмечался уровень рН > 4 на протяжении 19 часов из 24. На основании этих данных ему поставили диагноз ГЭРБ, эрозивного эзофагита стадии В по Лос-Анджелесской классификации. Тактика лечения пациента предусматривала применение Париета в дозе 20 мг один раз в день на протяжении восьми недель. Далее пациенту показана постоянная поддерживающая терапия Париетом 10 мг один раз в день. На фоне приема препарата Париет® симптомы были полностью купированы на вторые сутки терапии. Профессор И.В. Маев рассмотрел механизм развития изжоги у пациентов с ГЭРБ и ожирением. Повышение внутрибрюшного давления приводит к увеличению градиента давления между желудком и пищеводом и при определенных условиях создает дополнительные условия для развития гастроэзофагеального рефлюкса. При ожирении замедляется эвакуация содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку. Как следствие – повышение давления в желудке и заброс его содержимого в пищевод в результате рефлюкса. По словам докладчика, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у лиц с избыточной массой тела встречаются на 25% чаще, чем у лиц с нормальной массой тела. Таким образом, ожирение относится к факторам риска развития ГЭРБ. У больных с избыточной массой тела и ожирением за счет гетерогенного спектра различных механизмов происходит альтерация фармакокинетического профиля принимаемых

лекарственных препаратов, что может отразиться на их эффективности. В основе изменения фармакокинетики лекарственных препаратов при избыточной массе тела и ожирении лежат:

- нарушение регионарного печеночного кровотока;
- нарушение связывания препарата с белками плазмы, прежде всего за счет снижения концентрации альбумина;
- увеличение скорости клубочковой фильтрации и канальцевой секреции;
- высокая вариабельность показателей фармакокинетики липофильных препаратов;
- уменьшение активности печеночных ферментов на фоне жировой болезни печени.

Париет® обладает наиболее стабильным фармакокинетическим профилем. Препарат характеризуется лучшей скоростью купирования изжоги у пациентов с избыточной массой тела (рис. 2). Проблеме развития ГЭРБ у больных с ожирением посвящен ряд крупных исследований. В одном из них показано, что рост ИМТ сопровождается последовательным увеличением риска развития ГЭРБ как у мужчин, так и у женщин. Критически значимым считается значение ИМТ 35 кг/м², при котором у женщин в большей степени, чем у мужчин, резко возрастает риск развития ГЭРБ⁶.

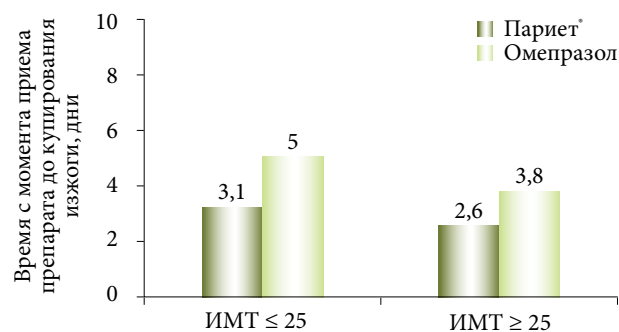


Рис. 2. Скорость купирования изжоги у пациентов с избыточной массой тела/ожирением

⁵ Stefan N., Häring H.U., Hu F.B., Schulze M.B. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications // Lancet Diabetes Endocrinol. 2013. Vol. 1. № 2. P. 152–162.

⁶ Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms // JAMA. 2003. Vol. 290. № 1. P. 66–72.



Юбилейная объединенная двадцатая российская гастроэнтерологическая неделя

Результаты, полученные с помощью метода мультивариантной статистики в исследовании с участием большого числа пациентов ($n = 10\,545$), свидетельствуют о повышении риска развития гастроэзофагеальных рефлюксов в зависимости от уровня ИМТ⁷. К наиболее серьезным осложнениям ГЭРБ относится пищевод Барретта – заболевание, являющееся фактором риска развития рака пищевода (аденокарциномы). Перерождение клеток слизистой оболочки при пищеводе Барретта происходит по типу так называемой кишечной метаплазии, когда обычные клетки слизистой оболочки пищевода замещают-

ся клетками, характерными для слизистой оболочки кишечника. Наличие у пациента с ГЭРБ избыточного веса и ожирения повышает риск развития пищевода Барретта и соответственно аденокарциномы. В заключение профессор И.В. Маев подчеркнул, что ожирение – объективный фактор риска широкого спектра заболеваний, включая ГЭРБ и ее осложнения. Программы ведения пациентов с ожирением направлены на модификацию образа жизни, предполагающую адекватную физическую нагрузку и нормализацию массы тела за счет изменения режима питания. Пациенты с ожирением нуждаются в персонифицированной терапии,

основанной на вариативной эффективности лекарственных средств. Париет® является оптимальным препаратом для лечения ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Он характеризуется максимально быстрым наступлением антисекреторного эффекта по сравнению с другими ИПП у пациентов с рефрактерной ГЭРБ, обусловленной ожирением. Применение препарата Париет® обеспечивает длительный и стойкий контроль кислотопродуцирующей функции желудка независимо от генетического полиморфизма, позволяет добиться более предсказуемого антисекреторного эффекта у пациентов с ожирением.



Профессор
С.Н. Мехтиев

Доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного университета им. И.П. Павлова, главный врач поликлиники «Эксперт» (Санкт-Петербург) Сабир Насрединович МЕХТИЕВ рассказал о лечении ГЭРБ у пациентов с патологией печени. Несмотря на стандартизацию подходов к лечению и наличие большого количества лекарственных

Лечение ГЭРБ у пациентов с патологией печени. Клиническая демонстрация

препаратов на фармацевтическом рынке, в мире сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости ГЭРБ. Это обусловлено неправильным питанием и образом жизни, чрезмерным употреблением лекарственных препаратов, ожирением и сопутствующими заболеваниями. Распространенность у пациентов с ГЭРБ сопутствующих патологий составляет 87,5%. Наиболее частыми коморбидными состояниями считаются артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, то есть состояния, рассматриваемые в рамках метаболического синдрома⁸. По данным ряда авторов, в настоящее время в мире насчитывается 1,5 млрд пациентов с избыточной массой тела и ожирением, 360 млн больных СД, из них 90% СД 2-го типа, 200 млн больных

ГЭРБ. Неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) страдают 27% населения⁹⁻¹¹. Данные отечественного исследования распространенности ГЭРБ среди пожилых пациентов показали, что НАЖБП у пациентов с ГЭРБ занимает примерно четвертое место среди сопутствующих патологий (31,1%)¹². В связи с высокой частотой сочетания ГЭРБ и НАЖБП возникает вопрос об общности механизмов формирования этих патологических состояний. Понятие НАЖБП объединяет спектр клинко-морфологических изменений печени, представленных стеатозом, неалкогольным стеатогепатитом, фиброзом и циррозом, развивающимся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах. Патогенез НАЖБП тесно связан с синдромом инсулинорезистентности, вследствие которого в пече-

⁷ Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S. et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 22. P. 2340–2348.

⁸ Moraes-Filho J.P., Navarro-Rodriguez T., Eisig J.N. et al. Comorbidities are frequent in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary health care hospital // Clinics (Sao Paulo). 2009. Vol. 64. № 8. P. 785–790.

⁹ Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 2. P. 129–139.

¹⁰ Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L. et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association // Circulation. 2007. Vol. 115. № 1. P. 114–126.

¹¹ Ban K., Hui S., Drucker D.J., Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies // J. Am. Soc. Hypertens. 2009. Vol. 3. № 4. P. 245–259.

¹² Маишарова А.А. ГЭРБ у пожилых: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2008.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

ни накапливаются триглицериды и формируется жировой гепатоз. К развитию воспалительно-деструктивных изменений в печени может привести окислительный стресс, развившийся вследствие высвобождения из жировой ткани и синтеза в гепатоцитах свободных жирных кислот. Фиброз печени – самый прогностический фактор течения НАЖБП. Прогрессирующий фиброз печени при неалкогольном стеатогепатите становится причиной криптогенного цирроза печени.

Как известно, НАЖБП приводит к формированию портальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции на уровне синусоидов, что в свою очередь способствует развитию ГЭРБ.

Таким образом, печеночный фиброз можно рассматривать как маркер эндотелиальной дисфункции. Докладчик привел клинический случай.

Мужчина 45 лет обратился в клинику с жалобами на постоянную изжогу, отрыжку пищей, периодические боли в горле и затрудненное глотание. Изжога проявляется свыше пяти лет и возникает сразу после приема пищи, периодически ночью. Если ее не купировать сразу, возникают боли в горле, которые сохраняются в течение часа. По назначению врача и самостоятельно пациент длительно (два-три месяца) принимал омепразол, который вскоре стал неэффективен. Последние три месяца больной лечился антацидами и раствором соды. Однако симптомы приобрели постоянный характер. В течение последних пяти лет масса тела пациента увеличилась на 20 кг. Он страдает гипертонической болезнью, которая корректируется препаратами Престариум и Конкор. Больной умеренно употребляет алкоголь, не курит. Имеется предрасположенность к гипертонической болезни и СД 2-го типа. По данным объективного обследования, общее состояние удовлетворительное. При росте 170 см вес – 105 кг, ИМТ – 36 кг/м². Расширена

левая граница сердца на 0,5 см, увеличен размер печени (+2,5 см). Больному поставили предварительный диагноз ГЭРБ, гипертонической болезни стадии II, жирового гепатоза и ожирения 2-й степени. В рамках дальнейшего исследования определены следующие показатели: аланин-аминотрансфераза – 88 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза – 52 МЕ/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 67 Ед/л, уровень глюкозы – 6,3 ммоль/л (после еды – 9,2 ммоль/л), гемоглобин – 6,7%. Липидограмма: уровень общего холестерина – 7,7 ммоль/л, триглицериды – 3,4 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 4,9 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 0,97 ммоль/л.

После ультразвукового исследования и фиброгастродуоденоскопии пациенту поставлен окончательный диагноз:

- ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит, класс В, пищевод Барретта, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- неалкогольный стеатогепатит, выраженная активность (А3), выраженный фиброз (F3);
- гипертоническая болезнь стадии II, достигнутая степень артериальной гипертензии 0–1, риск 2;
- дислипидемия;
- нарушение толерантности к глюкозе.

Из-за высокой вероятности неблагоприятного течения НАЖБП, особенно в сочетании с ГЭРБ и другими сопутствующими состояниями, все больные, независимо от тяжести заболевания, нуждаются в динамическом наблюдении и лечении. Терапевтический подход в данном клиническом случае должен основываться на результатах дополнительного обследования пациента – фиброгастродуоденоскопии в режиме NBI, гистологического исследования, контрастной рентгеноэскопии. Результаты дополнительного обследования подтвердили наличие аксиальной грыжи пищеводного

отверстия диафрагмы, выраженность изменения слизистой оболочки, кардиальной метаплазии слизистой оболочки пищевода. Однако диагноз «пищевод Барретта» не подтвердился.

Выбор терапевтической схемы для данного пациента достаточно сложен. Принципы дифференцированной терапии НАЖБП предусматривают прежде всего воздействие на факторы риска, коррекцию инсулинорезистентности, терапию таких состояний, как жировой гепатоз, окислительный стресс, фиброз печени. Общим направлением в лечении НАЖБП и ГЭРБ является воздействие на факторы риска, подразумевающее отказ от алкоголя, отмену гепатотоксичных препаратов, компенсацию артериальной гипертензии, нормализацию углеводного и липидного обмена. На первом этапе подбора терапии рассматривают лекарственные средства, принимаемые пациентом, для того, чтобы оценить их влияние на нижний пищеводный сфинктер, сократимость мышечного отдела пищевода. Ряд гипотензивных лекарственных средств существенно меняют тонус нижнего пищеводного сфинктера. Базисная терапия НАЖБП обязательно включает коррекцию массы тела пациента. Пища должна содержать много белка, витаминов. Основа питания пациента – редуцированная по углеводам диета, обогащенная продуктами, способствующими желчеоттоку. Продукты не должны влиять на перистальтику пищевода.

Сегодня стандартная терапия НАЖБП предусматривает диету и физические нагрузки. Активность воспаления печени можно уменьшить только за счет снижения массы тела на 5–10%. Снижение массы тела также способствует купированию симптомов ГЭРБ. Выбирая терапию для пациентов с ГЭРБ и патологией печени, необходимо учитывать высокий риск развития пищевода Барретта. Именно такое осложнение угрожает пациенту в ближайшее время

гастроэнтeрология



Юбилейная объединенная двадцатая российская гастроэнтерологическая неделя

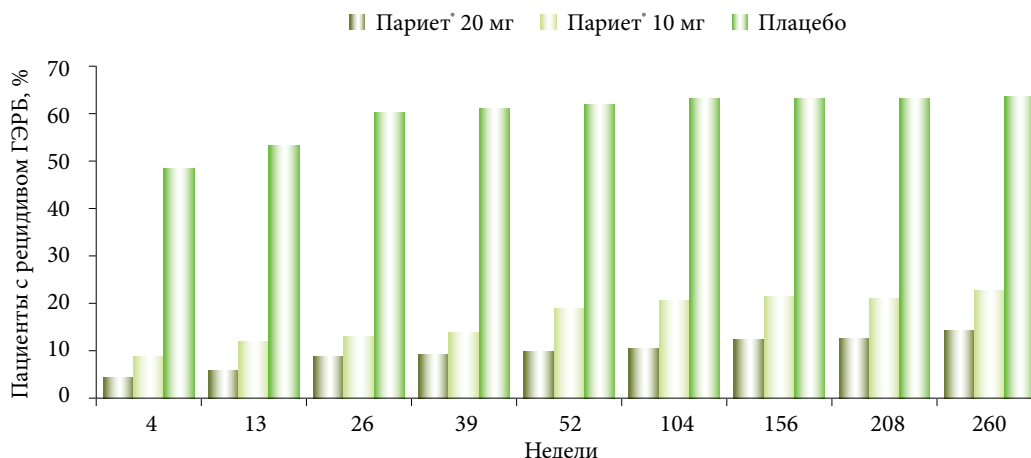


Рис. 3. Эффективность препарата Париет® при длительном приеме

при неадекватной терапии. Поэтому Париет® в данном случае является препаратом выбора. Следует отметить, что не более чем через три месяца необходим объективный осмотр пациента для определения динамики эрозивных изменений слизистой оболочки пищевода.

Специалисты Американской коллегии гастроэнтерологов (The American College of Gastroenterology – ACG) кроме традиционного изменения веса с помощью диеты и физической активности рекомендуют пациентам с ГЭРБ восьминедельный курс ИПП для облегчения симптомов и заживления эрозий пищевода. Для пациентов с частичным ответом эффективным может оказаться увеличение дозы, двукратный прием или переход на другой ИПП. Постоянная терапия ИПП назначается при возобновлении симптомов после отмены ИПП и в случае осложнений¹³.

Профессор С.Н. Мехтиев отметил, что не все ИПП одинаково эффективны и безопасны. Чем безопаснее лекарственное средство, тем чаще его используют в клинической практике. Вопрос безопасности ИПП очень важен, поскольку такие заболевания, как ГЭРБ, требуют

длительного приема лекарственных средств. ИПП должен характеризоваться безопасностью при длительном применении, минимумом побочных эффектов, возможностью использования у пациентов с нарушением функции почек и печени, пожилых больных.

Все пациенты с патологией печени составляют отдельную группу. Стратификация риска в ней должна быть принципиально иной. Длительное бесконтрольное использование ИПП способно привести к развитию у пациентов остеопороза, риска переломов бедра, позвоночника и т.д. В таких случаях надо оптимизировать дозу препарата и схему терапии. Так, при терапии ИПП в низких дозах три раза в год в течение 14 дней риск переломов значительно снижается.

В пятилетнем исследовании с участием 497 больных ГЭРБ изучали эффективность препарата Париет® при длительном приеме. В течение 260 недель пациенты принимали Париет® в разных дозах. Результаты исследования продемонстрировали высокий уровень рецидивирования в группе плацебо и не более 12% в группе пациентов, принимавших Париет® в дозе 20 мг/сут (рис. 3)¹⁴.

Как показали результаты исследования, в группе больных, в течение пяти лет принимавших Париет®, отсутствовали аденоматозные, диспластические или неопластические изменения слизистой оболочки, уровень гастрина сохранялся в пределах нормы. Не выявлено значимого различия в показателях общего и клинического анализа крови независимо от возраста пациентов.

Париет® (оригинальный рабепразол) – единственный препарат класса ИПП, который не требует коррекции дозы. Неэнзиматический путь метаболизма Париета делает его оптимальным при сочетании ГЭРБ и заболеваний печени. В сравнительном исследовании безопасности ИПП (рабепразол, пантопразол, эзомепразол, лансопразол, омепразол) с участием 49 пациентов с циррозом печени доказана минимальная степень воздействия рабепразола на печень. При использовании рабепразола в дозе 20 мг у пациентов с циррозом печени коррекции дозы не требовалось. Отмечена наименьшая зависимость типа метаболизма от концентрации Париета (оригинального рабепразола)¹⁵.

Профессор С.Н. Мехтиев подчеркнул важность особого подхода к пациентам с ГЭРБ и сопутствующими патологиями. Необходимо выявлять дополнительные сопутствующие факторы, влияющие на резистентность к терапии в каждом конкретном случае.

Подводя итог, профессор С.Н. Мехтиев отметил, что в XXI веке в терапевтический и гастроэнтерологической практике возникла проблема многофакторного формирования ГЭРБ как полиморбидного состояния. Задача современной практической медицины – научиться управлять ситуацией с помощью рациональной фармакотерапии.

¹³ Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. P. 308–328.

¹⁴ Caos A., Breiter J., Perdomo C., Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 22. № 3. P. 193–202.

¹⁵ Lodato F., Azzaroli F., Di Girolamo M. et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: Tradition or evidence based practice? // World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14. № 19. P. 2980–2985.

Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

**Внепищеводные проявления ГЭРБ:
дифференцированная диагностика и лечение**

Согласно Монреальскому определению, ГЭРБ – состояние, развивающееся в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод причиняет беспокойство и/или приводит к развитию осложнений¹⁶.

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель Гастроэнтерологического центра городской больницы № 2 Краснодарского многопрофильного лечебно-диагностического объединения, профессор кафедры хирургии № 1 с курсами абдоминальной хирургии и гастроэнтерологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Кубанского государственного медицинского университета, главный гастроэнтеролог департамента здравоохранения Краснодарского края Наталья Всеволодовна КОРОЧАНСКАЯ обозначила современные подходы к диагностике и лечению внепищеводных проявлений ГЭРБ. ГЭРБ способствует развитию пищеводных и внепищеводных синдромов. Среди внепищеводных проявлений ГЭРБ наиболее часто отмечаются боли в грудной клетке, подобные стенокардическим, и бронхолегочные, респираторные. С ГЭРБ закономерно сочетаются бронхиальная астма, хронический персистирующий кашель, хронический бронхит, легочный аспирационный синдром, идиопатический легочный фиброз, хроническая обструктивная болезнь легких и обструктивное апноэ во сне. В основе хронического кашля и бронхообструктивного синдрома лежит вагусно-опосредованный рефлекторный механизм. Микроаспирация приводит к возникновению ларинготрахеитов

и бронхитов. В результате макроаспирации могут развиваться механическая обструкция дыхательных путей, острый респираторный дистресс-синдром, химический аспирационный пневмонит, бактериальная пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктазы, облитерирующий бронхиолит.

Докладчик представила итоги работы, целью которой было повышение эффективности комплексного (медикаментозного и хирургического) лечения больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ на основе оптимизации алгоритма обследования, схем медикаментозного лечения и усовершенствования методики оперативного вмешательства.

Из 160 пациентов, участвовавших в исследовании, с внепищеводной патологией было 77 (48%) больных. У 37 (23%) пациентов выявлена ЛОР-симптоматика рефлюкс-эзофагита: у 19 (11,9%) – хронический ларингит, у 18 (11,2%) – хронический фарингит. Среди внепищеводных проявлений ГЭРБ преобладали ЛОР-проявления, хронический кашель, бронхиальная астма (рис. 4)¹⁷.

Механизм действия респираторной патологии на развитие ГЭРБ состоит в увеличении градиента давления – повышении отрицательного внутригрудного и положительного внутрибрюшного давления. Кроме того, снижается давление в области нижнего пищевода сфинктера, повышается продукция кислоты, нарушается эвакуаторная функция желудка. Как показали результаты наблюдений, у больных ГЭРБ возрастает риск заболеваемости бронхиальной астмой. Доказана патогенетическая связь между ГЭРБ и брон-



Профессор
Н.В. Корочанская

хиальной астмой. Бронхолегочные проявления могут быть единственным клиническим признаком ГЭРБ и обуславливать недостаточную эффективность терапии бронхиальной астмы. При использовании препаратов, назначаемых при ГЭРБ, повышается эффективность лечения бронхиальной астмы. В представленном наблюдении обследовали 11 больных бронхиальной астмой с доказанной связью с ГЭРБ. У 3,27% имела место легкая персистирующая форма бронхиальной астмы,

- Бронхиальная астма
- Хронический кашель
- Хронический ларингит
- Хронический фарингит
- Боли в области сердца
- Сочетанные
- Без внепищеводных проявлений

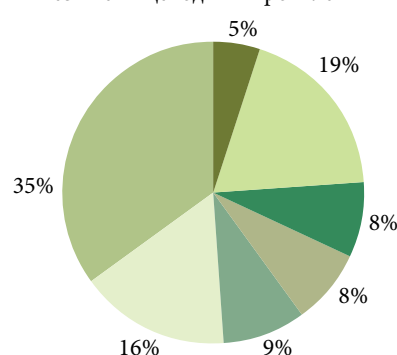


Рис. 4. Внепищеводные проявления у больных ГЭРБ

¹⁶ Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. № 8. P. 1900–1920.

¹⁷ Дурлеитер В.М., Корочанская Н.В., Слюхов Р.П. и др. Результаты хирургического лечения больных с внепищеводными ЛОР-проявлениями рефлюкс-эзофагита // Материалы II съезда РОХГ. Приложение к журналу «Вестник хирургической гастроэнтерологии». 2012. С. 11–12.



Юбилейная объединенная двадцатая российская гастроэнтерологическая неделя

гастроэнтерология

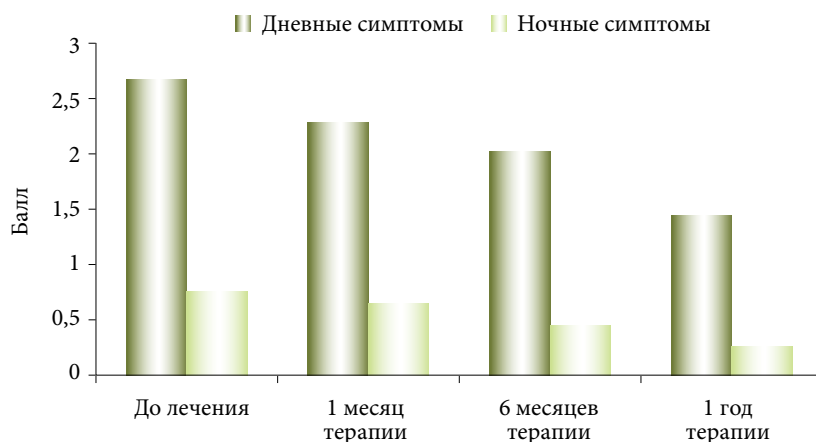


Рис. 5. Динамика уменьшения симптомов бронхиальной астмы в зависимости от сроков антисекреторной терапии

у 8,73% – среднетяжелая. У всех пациентов оценивали функцию внешнего дыхания, жизненную емкость легких, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), пиковую скорость выдоха. Все показатели у пациентов были значительно снижены, что обусловлено бронхообструкцией. По результатам суточной рН-метрии у больных бронхиальной астмой зафиксировано значительное число эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса днем и ночью. Их количество в десять раз превышало контрольное значение.

По данным литературы, у пациентов с бронхиальной астмой достоверно часто встречаются патологические гастроэзофагеальные рефлюксы (60–80%). Данные о распространенности ГЭРБ у пациентов с бронхиальной астмой варьируют в зависимости от методов исследования. У пациентов с доказанным диагнозом ГЭРБ риск заболеть бронхиальной астмой увеличен в 1,5–2,5 раза, а в некоторых исследованиях – в 10 раз. Основные цели терапии бронхиальной астмы у больных ГЭРБ – предупреждение и устранение приступов, в том числе клинических симптомов, ассоциируемых с ГЭРБ, для предотвращения ухудшения состояния больных, снижения вероятности риска осложнений.

Пациенты с легкой персистирующей формой бронхиальной астмы в рассматриваемом исследовании получали стандартную базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) – будесонидом или беклометазоном, а с целью предупреждения или купирования приступов – ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия. При среднетяжелой персистирующей форме бронхиальной астмы в качестве базисной терапии больные получали комбинированную форму препарата ИГКС (будесонид) и ингаляционного бета-2-агониста длительного действия (формотерол). Все пациенты с сочетанием ГЭРБ и бронхиальной астмы принимали Париет® (рабепразол) в дозе 20 мг/сут.

При возможном сочетании бронхиальной астмы и ГЭРБ необходимо корректировать схему лечения больных. Назначение пациентам с бронхиальной астмой при ГЭРБ ИПП способствует трансформации течения астмы, уменьшению частоты развития симптомов заболевания. Сравнительная оценка клинической эффективности оригинального рабепразола (Париет®) и других ИПП по результатам метаанализов свидетельствует о том, что этот препарат обладает наиболее мощным потенциалом кислотосупрессии. Его важны-

ми свойствами являются отсутствие неконтролируемых межлекарственных взаимодействий, безопасность, внепеченочный метаболизм. Оценка динамики симптомов бронхиальной астмы у пациентов на фоне терапии ИПП в течение длительного периода (не менее года) показала снижение количества дневных и ночных приступов через шесть месяцев терапии (рис. 5). Кроме того, через месяц антисекреторной терапии зафиксирован рост ОФВ₁, причем этот эффект отмечался в течение всего года лечения ИПП.

Через год терапии Париетом показатели жизненной емкости легких улучшились. Докладчик отметила, что причиной длительного (свыше восьми недель) хронического кашля является бронхиальная астма или ГЭРБ либо хронический синусит. Существуют четкие критерии исследования пациентов на наличие ГЭРБ. При наличии длительного (свыше восьми недель) хронического кашля у пациента, который не принимает ИПП, не является курильщиком, не работает на вредном производстве, показано рентгенологическое исследование грудной клетки.

После обследования пульмонологом и исключения у больного бронхита, симптоматической астмы, хронического синусита пациента проверяют на наличие ГЭРБ. По данным литературы, у такой группы пациентов патологические рефлюксы встречаются в 60–100% случаев. У пациентов с хроническим кашлем обосновано добавление к стандартной терапии ЛОР-патологии ИПП. Антисекреторная терапия, в частности ИПП, способствует уменьшению эпизодов хронического кашля. При оценке динамики хронического кашля у группы больных учитывали количество приступов кашля в сутки, его выраженность и показатели интенсивности симптомов. Уже через месяц антисекреторной терапии количество выраженных приступов уменьша-

Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

лось, и эта динамика наблюдалась на протяжении всего года последовательной антисекреторной терапии препаратом Париет®.

Характерные признаки ларингофарингеального рефлюкса, сопровождающего ГЭРБ, – хриплость голоса, першение и ощущение кома в горле. У пациентов с хроническим ларингитом отмечаются утомляемость, охриплость голоса, хронический кашель, а при хроническом фарингите – сухость, першение, покашливание, ощущение кома в горле.

Анализ динамики симптомов хронического ларингита на фоне терапии в течение года препаратом Париет® продемонстрировал положительную динамику: через полгода уменьшились утомляемость, осиплость голоса, храни-

ческий кашель. Терапия хронического фарингита и ларингита у больных ГЭРБ препаратом Париет® признана эффективным методом лечения.

Еще один внепищеводный синдром ГЭРБ – некардиальные боли в грудной клетке. В рассматриваемом наблюдении всем пациентам проводили пробы физической нагрузки для исключения кардиальной патологии. В ряде случаев выполняли ЭКГ-мониторирование, коронарографию, суточную рН-метрию.

Пациентам, у которых исключили коронарную патологию, назначали терапию ИПП Париетом и наблюдали за ними в динамике. У больных в значительной степени уменьшалось число приступов, причем положительная динамика

сохранялась на протяжении года терапии Париетом.

В заключение профессор Н.В. Корочанская подчеркнула, что терапия внепищеводных проявлений ГЭРБ требует длительного времени. ИПП необходимо назначать не менее чем на 12 недель для анализа их эффективности в каждом конкретном случае. В настоящее время при внепищеводных проявлениях ГЭРБ, таких как бронхиальная астма, хронический кашель, хронический ларингит, препаратом выбора является Париет®. Его несомненное преимущество заключается в быстром наступлении стойкого антисекреторного действия. Париет® отличается высоким уровнем безопасности и может применяться для терапии ГЭРБ в течение длительного периода.

Что остается за кадром у гастроэнтеролога. На приеме пациент с ишемической болезнью сердца

Доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующая отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Оксана Михайловна ДРАПКИНА осветила проблему полиморбидности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

У многих неинфекционных заболеваний схожие факторы риска – возраст, курение, повышенные уровни артериального давления (АД), общего холестерина, избыточный вес, наследственная предрасположенность. Докладчик представила необычный клинический случай.

Мужчина 50 лет предъявлял жалобы на одышку смешанного характера в покое, усиливающуюся при физических нагрузках, отеки голеней, головокружение, эпизоды слабости, связанные со сниже-

нием АД, и периодические боли за грудиной.

У пациента обширный анамнез. В связи с вторичным характером артериальной гипертензии больному провели исследование. Результаты показали стеноз почечной артерии. Пациенту установили стент в почечную артерию. После шунтирования давление стабилизировалось. Однако при переезде он получил тупую травму грудной клетки, вследствие чего произошел травматический инфаркт миокарда. Больной был госпитализирован. На третьи сутки пребывания в стационаре у него случился инсульт, который сопровождался дизартрией, гемипарезом. У пациента отмечены доказанные клинические эпизоды тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Таким образом, у пациента диагностирован синдром хронической сердечной недостаточности, сочетающийся с синдромом кардиомегалии и гепатомегалии. Повторяющиеся тромботические события диктовали необходимость поиска первопричины тромбофи-



Профессор
О.М. Драпкина

лического статуса. Объективное обследование включало проведение электрокардиографии, лабораторных исследований. Результаты исследования системы гемостаза показали повышенный уровень гомоцистеина, в 2,5 раза превышающий верхнюю границу нормы, снижение коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, тенденцию к активации процесса свертывания крови. Гипергомоцистеинемия вызывает эндотелиальную дисфункцию, снижает способность к дилатации сосудов, стимулирует атерогенез. Пациента можно назвать суперполиморбидным, поскольку имеют место изменения многих орга-



Юбилейная объединенная двадцатая российская гастроэнтерологическая неделя

нов – сердца, печени, селезенки, легких, почек. У больного выявлено нарушение мозгового кровообращения, инфаркты селезенки, хроническая почечная недостаточность, постинфарктная пневмония легких, рецидивирующие ТЭЛА.

Докладчик уточнила, что полиморбидность – это состояние, обусловленное наличием нескольких заболеваний у одного пациента, которые могут быть как связаны, так и не связаны патогенетически. Платформой для полиморбидности служат возраст, пол, социально-экономические факторы. Полиморбидность является эпидемией XXI века.

Целью крупного исследования (56 поликлиник, 212 900 пациентов), которое проводилось в Дании в течение трех лет, стала оценка распространенности 29 хронических заболеваний (язвенная болезнь, ГЭРБ, неспецифический язвенный колит и др.), а также полиморбидности. Показана динамика изменения наличия полиморбидности с возрастом: 25–54 года – 8% пациентов, 74 года и старше – 59,2%¹⁸. Результаты другого исследования продемонстрировали, что самая частая причина обращения к врачу – артериальная гипертензия. Отмечено, что пациент многократно обращается к терапевту и кардиологу по поводу не только артериальной гипертензии, но и сопутствующей патологии. Эти же исследователи утверждают, что аналогичная закономерность наблюдается у пациентов, страдающих тромбозом, хроническими заболеваниями печени и др.¹⁹ Распространенными нозологическими формами в составе полиморбидности также являются болезни желчного пузыря, поджелудочной железы, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

В рассматриваемом клиническом случае из-за сложного диагноза пациенту назначили ряд препаратов – антиагреганты, бета-блокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики и др. Впоследствии предполагаются хирургическая коррекция порока сердца, протезирование митрального и трикуспидального клапанов, стентирование правой коронарной артерии. В течение года пациенту показана двойная антитромбоцитарная терапия, включающая аспирин и клопидогрел. Поскольку пациент страдает ГЭРБ, а на фоне антиагрегантной терапии риск желудочно-кишечных кровотечений возрастает в 15,5 раза, пациенту к назначенным препаратам (клопидогрел, аспирин, варфарин, рамиприл, бисопролол, розувастатин) необходимо добавить ИПП. Препаратом выбора в данном клиническом случае стал Париет® (оригинальный рабепразол).

После приема Париета снижается уровень секреции соляной кислоты независимо от природы раз-

дражителя. Действие препарата наступает в течение первых часов после приема первой дозы и длится 24 часа. Профессор О.М. Драпкина подчеркнула, что пациент получает длительную терапию, которая будет эффективной и безопасной только при одновременном применении ИПП.

В заключение профессор О.М. Драпкина отметила, что полиморбидность – причина полипрагмазии. Полипрагмазия – одновременное назначение, нередко неоправданное, нескольких лекарственных средств является острой проблемой современной фармакотерапии. Возможность взаимодействия делает многие лекарственные вещества несовместимыми, их одновременный прием приводит к инактивации или образованию токсических соединений. Именно поэтому в терапии полиморбидных пациентов препаратом выбора считается Париет®, который не только отличается эффективностью и быстрым началом действия, но и обладает низким потенциалом межлекарственных взаимодействий.

Заключение

Основными целями лечения ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов заболевания, что обеспечивает улучшение самочувствия и качества жизни больных, предотвращение осложнений.

Препарат Париет® отличается от других ИПП стойким антисекреторным эффектом. На фоне проводимого лечения препаратом Париет у всех больных ГЭРБ наблюдается существенная положительная динамика основных клинических проявлений заболевания. Препарат показан больным ГЭРБ

с такими сопутствующими заболеваниями, как избыточная масса тела и ожирение, патология печени, внепищеводные проявления ГЭРБ. Пациентам с нарушениями функции почек или печени коррекция дозы Париета не требуется. Препарат характеризуется быстрым наступлением антисекреторного эффекта у пациентов с рефрактерным течением ГЭРБ. Кроме того, Париет® обеспечивает хорошую клиническую переносимость и минимум побочных эффектов, в том числе у лиц пожилого возраста. ●

Подготовила А. Горчакова

¹⁸ Van Oostrom S.H., Picavet H.S., van Gelder B.M. et al. Multimorbidity and comorbidity in the Dutch population – data from general practices // BMC Public. Health. 2012. Vol. 12. P. 715.

¹⁹ Starfield B., Lemke K.W., Bernhard T. et al. Comorbidity: implications for the importance of primary care in 'case' management // Ann. Fam. Med. 2003. Vol. 1. № 1. P. 8–14.