

# Гастроэзофагеальна рефлюксна болезнь и пищевод Барретта: как улучшить терапию?

По материалам VI научной сессии Института гастроэнтерологии  
 НАМН Украины «Новейшие технологии в теоретической и клинической  
 гастроэнтерологии» (14-15 июня 2018 года, г. Днепр)

**Пищевод Барретта (ПБ) занимает первое место среди предраковых заболеваний пищевода. Частота выявления заболевания в популяции составляет в среднем 2,4-4%. О том, какую роль играет медикаментозная терапия в лечении пациентов с ПБ, в своем докладе рассказал заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак.**

Согласно современным представлениям ПБ – это заболевание, характеризующееся высоким риском развития аденокарциномы пищевода. Вероятность злокачественной трансформации составляет 0,5-2,1% случаев в год (т.е. не менее чем у 1 из 200 больных с ПБ). Заболевание редко выявляют на начальной стадии из-за позднего появления основных симптомов – дисфагии и загрудинной боли. Как правило, на момент установления диагноза аденокарциномы пищевода оперативное лечение может быть проведено менее чем у половины пациентов, а 5-летняя выживаемость таких больных крайне низкая и составляет 11-15%.

В индукции злокачественной трансформации эпителия пищевода ведущую роль играет рефлюкс желудочного содержимого. Наличие рефлюкс-эзофагита служит основой для дальнейшей цилиндроклеточной кишечной метаплазии эпителия, а также дисплазии низкой или высокой степени. Тем не менее причины и факторы, запускающие процессы метаплазии и дисплазии эпителия пищевода, до сих пор в достаточной мере не изучены.

## Основные факторы риска развития кислотной метаплазии пищевода:

- длительный (>13 лет) анамнез симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- возраст старше 50 лет;
- мужской пол;
- европеоидная раса;
- высокая секреция соляной кислоты и высокая концентрация желчных кислот в рефлюксате;
- диафрагмальная грыжа;
- абдоминальное ожирение;
- курение.

Почти у половины пациентов с ПБ (до 45%) клинические симптомы заболевания отсутствуют. Часть пациентов предъявляют жалобы на изжогу, регургитацию пищи, загрудинную боль (меньшей интенсивности, чем при рефлюкс-эзофагите). Стойкие и выраженные клинические симптомы ГЭРБ, как правило, наблюдаются у пациентов с ПБ на фоне эрозивно-язвенного эзофагита. Поэтому для определения группы пациентов с повышенным риском развития ПБ и аденокарциномы пищевода следует ориентироваться на анамнез и характер течения заболевания.

Для раннего выявления и своевременного лечения больных с ПБ скрининг необходимо проводить всем пациентам с частой изжогой и/или анамнезом ГЭРБ более 5 лет. Группу повышенного риска составляют мужчины старше 50 лет, с ожирением и анамнезом ГЭРБ >10 лет или изжогой на протяжении >5 лет.

Ожирение является фактором, отягощающим течение ГЭРБ. Ожирение приводит к изменению функционирования верхних отделов пищеварительного тракта, способствуя развитию рефлюкса и связанным с ним осложнениям – ПБ и аденокарциномы пищевода (J. Sales, 2012; H. Hampel, 2015). Степень выраженности клинической симптоматики ГЭРБ зависит от массы тела. Так, риск развития заболевания у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) 25-30 кг/м<sup>2</sup> в 1,43 раза выше, а у пациентов с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> – в 1,94 раза выше, чем у лиц с нормальной массой тела. Риск развития аденокарциномы пищевода у лиц с избыточной массой тела и ожирением соответственно в 1,52 и 2,78 раза выше, чем у лиц с нормальной массой тела (H. Hampel, 2015).

Основным инструментом скрининга ПБ является эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). В случае обнаружения участков слизистой оболочки пищевода, подозрительных на ПБ, обязательно проводится их биопсия. Перед взятием

биопсийного материала следует провести курс антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) для уменьшения степени воспалительных изменений в слизистой оболочке пищевода, затрудняющих диагностику дисплазии эпителия.

Медикаментозное лечение ПБ должно быть направлено на:

- снижение повреждающего воздействия рефлюксата;
- установление контроля секреции соляной кислоты в желудке;
- купирование симптомов заболевания;
- эпителизацию поврежденной слизистой оболочки и предотвращение формирования дисплазии эпителия и аденокарциномы пищевода.

Оптимально подобранная терапия в конечном итоге способствует улучшению качества жизни пациента.

Всем пациентам с ПБ рекомендована постоянная антисекреторная терапия ИПП. У больных с коморбидной патологией более целесообразно использовать молекулу пантопразола, которая обладает высокой селективностью, низким уровнем лекарственного взаимодействия и минимальным количеством побочных эффектов. Антисекреторные препараты назначают в стандартных дозировках курсом длительностью не менее 8-12 мес. Критериями эффективности терапии являются купирование симптомов ПБ и нормализация эндоскопической и морфологической картины пищевода. При наличии положительного ответа на лечение после завершения курса пациенту может быть назначена поддерживающая терапия. Однако использование высоких доз ИПП, практически полностью элиминирующих воздействие кислоты на пищевод, как правило, не приводит к полному обратному развитию ПБ.

Наряду с желудочным содержимым дополнительное повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода оказывает дуоденальное содержимое при дуоденогастральном рефлюксе. Под желчным, или щелочным, рефлюксом понимают ретроградное попадание желчи из двенадцатиперстной кишки в анатомически выше расположенные органы – желудок, пищевод и даже ротовую полость. Соответственно, желчный рефлюкс может быть: дуоденогастральным, дуоденогастроэзофагеальным и дуоденогастроэзофагооральным. Дуоденогастральный рефлюкс наиболее часто обусловлен недостаточностью замыкательной функции привратника, хроническим дуоденостазом и связанной с ним гипертензией в двенадцатиперстной кишке. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс ассоциирован с дополнительным нарушением тонуса и сократительной способности нижнего пищеводного сфинктера. В последние годы появляется все больше данных, которые свидетельствуют о патогенетической роли дуоденального рефлюксата в развитии ПБ. Повреждение слизистой оболочки пищевода желчными кислотами, панкреатическими энзимами, лизолецитином приводит к кишечной метаплазии (последняя особенно выражена при инфицировании *Helicobacter pylori*). Вслед за метаплазией развиваются атрофические изменения, формируется ПБ, индуцируется канцерогенез (G.M. Sobana, 2013; M.F. Dixon, 2011).

Для лечения пациентов с дуоденогастральным рефлюксом используют несколько классов препаратов. Прокинетики способствуют быстрому опорожнению желудка и пищевода, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера. Однако прием этих препаратов нередко сопровождается побочными эффектами, а из-за незначительной длительности курсов терапии симптомы рефлюкса снова появляются. Антациды эффективно купируют симптомы заболевания, но только в дневное время. К тому же они не подходят для длительных курсов терапии. Цитопротективные средства (сукральфат) оказывают положительное влияние на состояние слизистой оболочки



О.Я. Бабак

пищевода, но не уменьшают выраженность симптомов заболевания. Очевидно, что указанные выше классы препаратов хоть и обладают определенными преимуществами, все же недостаточно эффективны для устранения желчного рефлюкса.

Для того чтобы улучшить терапию при ГЭРБ и ПБ, который сопровождается желчным рефлюксом, в схему лечения следует включать препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). УДХК была выявлена в желчи бурого медведя около ста лет назад. Уже в 1954 г. был описан метод синтеза УДХК, а в 1975 г. – действие УДХК на желчь (десатурация желчи, растворение мелких холестериновых камней). С тех пор показания для применения УДХК расширяются с каждым годом. В настоящее время молекула УДХК включена в список основных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США, а также некоторых клинических руководств Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD).

Под действием УДХК токсичные желчные кислоты преобразуются в нетоксичные. При лечении дуоденогастрального рефлюкса с применением УДХК желчные кислоты, содержащиеся в рефлюксате, переходят в водорастворимую форму, которая в меньшей степени раздражает слизистую оболочку желудка и пищевода. Под действием УДХК в большинстве случаев полностью исчезают или становятся менее интенсивными такие симптомы, как отрыжка горьким, дискомфорт в животе, рвота желчью. Молекула УДХК обладает доказанными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что способствует уменьшению воспалительных явлений в слизистых оболочках желудка и пищевода. В связи с этим УДХК при желчном рефлюксе следует рассматривать как препарат патогенетической направленности.

В Украине УДХК производится фармацевтической компанией «Дарница» под торговым названием **Урсохол®**. **Урсохол®** – это отечественный препарат, который изготавливается из высококачественного европейского сырья, при этом его цена доступна для украинских пациентов. Спектр терапевтического применения препарата **Урсохол®** достаточно обширен: его используют для лечения гастрита с рефлюксом желчи, дискинезии желчевыводящих путей, желчнокаменной болезни, острого и хронического активного гепатита с холестатическим синдромом, первичного билиарного цирроза печени. Такой широкий спектр показаний к применению обусловлен патогенетическими эффектами препарата **Урсохол®**. Молекула УДХК в составе препарата снижает активность воспалительных цитокинов, печеночных трансаминаз и гаммаглутамилтранспептидазы, а также процессов перекисного окисления липидов, нормализует уровень билирубина, усиливает антиоксидантную защиту.

Оптимальная доза УДХК при желчном рефлюксе составляет 500 мг в день (по 250 мг в два приема). Минимальное количество противопоказаний и низкий риск побочных эффектов позволяют применять препарат длительно. Курс лечения при желчном рефлюксе должен составлять не менее 2 месяцев.

Таким образом, ПБ необходимо исключить у всех пациентов с длительным течением ГЭРБ. ПБ является основным фактором риска развития аденокарциномы пищевода. Желчь и дуоденальное содержимое, содержащиеся в рефлюксате, при контакте со слизистыми оболочками желудка и пищевода вызывают дополнительные изменения в поверхностном эпителии. Смешанный кислотный и желчный рефлюкс – основной фактор формирования ПБ. Всем пациентам с ПБ рекомендованы постоянная антисекреторная терапия и прием УДХК (**Урсохол®**). При выявлении дисплазии эпителия высокой степени или аденокарциномы на фоне ПБ пациента следует направить в специализированное онкологическое учреждение.

Подготовила Мария Марчук

URSODEOXYCHOLIC ACID

**УРСОХОЛ**®

**50/100**  
КАПСУЛ



ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА  
КОМПАНІЯ РОКУ\*

\* За результатами конкурсу споживачів  
«Вибір року» в Україні 2016, 2017  
www.choice-of-the-year.com.ua

# ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

**ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ  
ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ<sup>1</sup>**

**ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ  
ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ<sup>1</sup>**

**ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ  
ЗАХВОРЮВАННЯХ  
ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗИ<sup>1</sup>**

ЯКІСТЬ  
ПІДТВЕРДЖЕНО  
СЕРТИФІКАТОМ  
GMP



**УРСОХОЛ®.** Склад: діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодеооксихолієвої кислоти 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при білірній патології. Код АТС А05А А02. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05В. **Показання:** Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів). Лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Симптоматичне лікування первинного білірного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. **Противпоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Гостре запалення жовчного міхура. Гостре запалення або непрохідність жовчних проток. Застосування хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями жовчного міхура, з порушенням скоротливості жовчного міхура, з частими жовчними коліками. Цироз печінки у стадії декомпенсації.

**Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Незначну кількість урсодеооксихолієвої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодеооксихолієва кислота знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними даними вважають, що ефект урсодеооксихолієвої кислоти при захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеооксихолієвою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції:** пастоподібні випороження або діарея, при лікуванні первинного білірного цирозу – можливий абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї, кальцифікація жовчних каменів, при терапії розвинених стадій первинного білірного цирозу – декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування, реакції гіперчутливості, у тому числі: висипання, свербіж, кропив'янка. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/9018/01/01. Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: <sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату УРСОХОЛ®

**ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.**

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua