

Современный алгоритм диагностики и лечения ГЭРБ с позиций канцеропревенции

По материалам III Научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины
«Новейшие технологии в клинической и теоретической гастроэнтерологии» (18-19 июня, г. Днепрпетровск).

По Монреальской классификации (2006) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) определяется как клиническое состояние, при котором рефлюкс желудочного содержимого вызывает симптомы, причиняющие беспокойство и/или обуславливающие развитие осложнений. Данная формулировка не обязывает врачей первичного звена к дополнительному обследованию пациента с типичными симптомами изжоги. Эмпирический подход к терапии заключается в назначении антисекреторных средств. Однако при этом часто ускользает от внимания такой важный аспект ведения пациентов с ГЭРБ, как профилактика рака пищевода. О том, какую важную роль могут играть врачи-гастроэнтерологи в канцеропревенции у данной категории пациентов, рассказал доцент кафедры физической реабилитации и спортивной медицины Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук Владимир Владимирович Чернявский.

— Распространенность ГЭРБ в западных странах составляет 10-20% (J. Dent et al., 2005), при этом далеко не все больные обращаются со своими симптомами к врачу. Пищевод Барретта (ПБ) обнаруживается у 4% всех пациентов, которым была выполнена эндоскопия, и у 9% мужчин старше 50 лет (A.C. Ford et al., 2005). В развитых странах ПБ встречается с частотой 2% и строго ассоциирован с ГЭРБ (J.V. Taylor et al., 2010). У пациентов с ПБ в 20 раз увеличивается риск развития аденокарциномы пищевода (F. Hvid-Jensen et al., 2011).

Рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации и Американской коллегии гастроэнтерологов (AGA/ACG-2013), которые актуальны и для отечественного здравоохранения, позволяют оптимизировать диагностику ГЭРБ на этапе первичной медицинской помощи. В соответствии с этими рекомендациями вероятный диагноз ГЭРБ может быть установлен при наличии типичных симптомов — изжоги и регургитации. При этом не требуется проведение эндоскопии, кроме случаев, когда присутствуют симптомы тревоги или высокий риск развития осложнений согласно данным анамнеза. Проведение контрольных эндоскопий также не требуется при отсутствии признаков метаплазии эпителия пищевода (ПБ).

Рациональным лечением неосложненной ГЭРБ для ликвидации симптомов и заживления эрозивного эзофагита является курсовой прием ингибитора протонной помпы (ИПП) в течение 8 недель. Этого достаточно для заживления эрозий при эзофагитах степени А-В по Лос-Анджелесской классификации. Значительных различий в эффективности разных ИПП нет, за исключением того, что в отношении новых препаратов, таких как эзомепразол и пантопризол, допускается более гибкая привязка к приемам пищи.

Исследование Lagergren и соавт. (1999) показало, что при частоте эпизодов изжоги более 2 в неделю и длительности заболевания более 12 лет риск развития рака пищевода резко возрастает. По результатам этого исследования, ГЭРБ была названа «проблемой третьего тысячелетия», но именно на этапе первичного обследования пациентов с симптомами ГЭРБ возможна эффективная профилактика рака. Гастроэнтеролог должен принимать индивидуальные решения о целесообразности проведения верхней эндоскопии, прежде всего на основании данных анамнеза. Эндоскопия показана при анамнезе изжоги дольше 5 лет и частоте симптомов более 2 раз в неделю. Даже если длительность заболевания невелика, но при этом частота симптомов составляет 2 эпизода в неделю, высока вероятность обнаружения эрозий пищевода. В данном случае эндоскопия позволяет более обоснованно выбирать дозу и длительность терапии ИПП, чем при эмпирическом назначении. Пациенты старше 50 лет (особенно мужчины) также должны быть подвергнуты эндоскопии. При наличии рефрактерных симптомов эндоскопия необходима для

обнаружения или исключения других органических причин. Загрудинные симптомы, которые пациент описывает как изжогу, могут быть проявлением уже развившейся аденокарциномы.

По Монреальской классификации ГЭРБ — это клинический или эндоскопический диагноз (N.J. Vakil et al., 2006). ПБ — это сугубо морфологический диагноз, который основывается на обнаружении замещения чешуйчатого эпителия пищевода метапластическим цилиндрическим эпителием. Эндоскопическая диагностика ПБ сопряжена с рядом трудностей, которые в основном обусловлены ограниченными аппаратными возможностями. Трудно выявить участок дисплазии в эпителии Барретта: требуется высокое разрешение эндоскопа (>850 тыс. пикселей), оптическое увеличение и прицельная биопсия каждого подозрительного участка. Даже среди экспертов-патологов, которые занимаются проблемой ПБ, не достигнут консенсус в отношении критериев разграничения дисплазии высокой степени и ранней аденокарциномы. Поэтому при обнаружении участка дисплазии препарат должен быть изучен двумя экспертами. Достоверным признаком ПБ являются бокаловидные клетки, однако даже если они не попали в биопсийный препарат, при наличии кишечной метаплазии эпителия пищевода риск развития аденокарциномы составляет до 3%.

Стратегии эндоскопического лечения различаются в зависимости от степени изменений эпителия пищевода. У пациентов с ПБ и признаками дисплазии высокой степени оптимальной является радикальная стратегия — эндоскопическая резекция всего участка ПБ, в том числе для тщательного морфологического исследования препарата. Радиочастотная абляция (РЧА) в настоящее время признана лучшей методикой лечения плоской дисплазии высокой степени, а также удаления остатков ПБ после эндоскопической резекции. Без применения РЧА частота рецидивов неоплазии может достигать 30% (O. Pech et al., 2008; N.J. Shaheen et al., 2009). При дисплазии низкой степени РЧА используется сама по себе как альтернатива наблюдательной стратегии (контрольные эндоскопии с биопсией).

Исследование EURO II, результаты которого были недавно опубликованы (N. Phoa et al., 2015), подтвердило эффективность РЧА при ПБ. Полная эрадикация неоплазии была достигнута в 92% случаев, а в 87% случаев отмечалась полная эрадикация кишечной метаплазии. Частота рецидивов неоплазии в течение последующих 25 мес наблюдения пациентов составила 4%.

В Украине уже также имеется успешный опыт применения РЧА в лечении больных с ПБ. Для наших пациентов стоимость этой процедуры остается высокой. Однако анализ стоимости и эффективности в контексте канцеропревенции показывает, что в случаях обнаружения дисплазии высокой

степени стратегия с применением РЧА более эффективна и менее затратна, чем стратегия наблюдения с повторными эндоскопиями и ожидание возникновения показаний к оперативному лечению. Также РЧА оптимальна в случае подтвержденной и стабильной дисплазии низкой степени (сопоставимая стоимость в сравнении с выжидательной стратегией). Только при ПБ без дисплазии РЧА уступает стратегии наблюдения в отношении медико-экономической эффективности с учетом низкого риска развития аденокарциномы. В этом случае рекомендовано проведение эндоскопии каждые 3-5 лет с биопсией из четырех квадрантов участка ПБ (H. Chin et al., 2012).

После эндоскопического лечения ПБ условия для регенерации многослойного плоского эпителия пищевода достигаются путем назначения длительной антисекреторной терапии ИПП. Ее отличия от базисной терапии ГЭРБ — двойные дозы и длительность курса.

Например, рекомендованный режим лечения эзомепразолом — по 40 мг 2 раза в сутки в течение 24 недель (6 мес). По окончании этого курса проводится контрольная эндоскопия. Если исследование подтверждает эффективность терапии (дефекты слизистой пищевода заместились нормальным эпителием), то далее пациента можно вести по общему алгоритму лечения ГЭРБ: терапия ИПП 1 раз в сутки перед завтраком или в режиме «по требованию» с целью контроля симптомов. Контрольные эндоскопии проводятся с интервалом 3-5 лет.

Неудачи антисекреторной терапии прежде всего обусловлены недостаточным compliance: многие пациенты не осознают необходимость поддерживающей терапии в режиме постоянного приема ИПП, так же как и необходимость коррекции образа жизни. Не способствует достижению взаимопонимания с врачом и полипрагмазия — назначение помимо ИПП дополнительных препаратов без доказанной эффективности. В ряде случаев даже адекватно назначенная терапия ИПП при высоком compliance не эффективна. Речь идет о рефрактерной ГЭРБ, которая может быть не связана с действием кислоты. Устойчивые к антисекреторной терапии симптомы обусловлены щелочным рефлюксом, функциональными расстройствами или имеют психосоматическую основу.

Комплаенс зависит и от выбора ИПП. Удачным примером является Эзомаалокс, представленный на украинском рынке компанией «Санофи». Его название ассоциируется у пациентов с популярным антацидным средством Маалокс того же производителя, который многие из них принимали для купирования изжоги до обращения к врачу. Поэтому больные легче соглашаются принимать Эзомаалокс для лечения ГЭРБ. Кроме того, на фоне оригинального эзомепразола и аналогов других производителей Эзомаалокс отличается удачным соотношением цены и качества, что позволяет рекомендовать его широкому кругу пациентов.

Действующим веществом препарата Эзомаалокс является эзомепразол (S-изомер эзомепразола) — левовращающий изомер эзомепразола с более высокой биодоступностью, что обеспечивает быстрое начало действия и длительное поддержание терапевтической концентрации. Кроме того, фармакокинетика S-изомера в меньшей степени зависит от вариабельности скорости печеночного метаболизма у разных пациентов. В совокупности эти характеристики обуславливают более длительный и стабильный антисекреторный эффект препарата по сравнению с другими ИПП, которые содержат смесь стереоизомеров в равных пропорциях.

У пациентов с недостаточным ответом на стартовый режим лечения, а также с ночными или вариабельными симптомами эксперты AGA/ACG рекомендуют индивидуально подбирать частоту и/или время приема ИПП. Повышение дозы или замена препарата могут обеспечить дополнительный эффект. При полном отсутствии ответа на терапию следует пересмотреть диагноз (исключить другие возможные причины возникновения симптомов).

После прекращения приема ИПП терапия должна быть вновь назначена в случае возобновления симптомов ГЭРБ, а также при повторном развитии эрозивного эзофагита и ПБ. При длительном приеме ИПП (в течение нескольких лет) может наблюдаться феномен рикошета (возврата симптомов), обусловленный компенсаторной гипергастринемией. Поэтому для длительного приема следует подобрать минимальную эффективную дозу или перейти на прием «по требованию».

Тем не менее терапия ИПП остается основной стратегией ведения пациентов с позиций канцеропревенции. ИПП назначаются как в качестве базисной терапии ГЭРБ при стратегии наблюдения с повторными эндоскопиями, так и после эндоскопического лечения ПБ с целью обеспечения условий для восстановления нормального эпителия пищевода и контроля симптомов кислого рефлюкса.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие практические выводы:

- Диагностика типичных случаев ГЭРБ по клиническим проявлениям не затруднительна.
- Антисекреторная терапия ИПП курсом 8 недель является необходимой и достаточной при рефлюкс-эзофагите без ПБ.
- Для пациентов с ПБ с позиций канцеропревенции актуальны две стратегии:
 - 1) постоянный прием ИПП и наблюдение с повторными эндоскопиями;
 - 2) эндоскопическое лечение с последующим длительным курсом приема ИПП в двойных дозах.
- Для принятия решений о выборе стратегии ведения пациента обязательна экспертная оценка гистологических препаратов двумя патоморфологами, которые специализируются на ПБ.
- С учетом актуальности проблемы надлежащей диагностики предраковых состояний желудочно-кишечного тракта перспективным представляется создание экспертных эндоскопических центров, готовых к приему пациентов из всей Украины и сотрудничеству с зарубежными коллегами в плане принятия клинических решений.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

