

ВИРОБНИЦТВО В САМОМУ СЕРЦІ ПРАГИ

28 РОКІВ НА СВІТОВОМУ ФАРМРИНКУ

ПРЕДСТАВЛЕНА В 26 КРАЇНАХ ЦЕНТРАЛЬНОЇ, СХІДНОЇ ЄВРОПИ ТА АЗІЇ

ВИГОТОВЛЯЄ ЛІКИ ВІДПОВІДНО ДО СТАНДАРТІВ ЄС

Ітомед

ітоприду гідрохлорид

- ✓ Нове покоління прокінетиків з подвійним механізмом дії
- ✓ Сучасний прокінетик для курсового лікування ГЕРХ відповідно до українського протоколу*
- ✓ Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр та в клітини провідної системи міокарда
- ✓ Метаболізується під дією флавінзалежної монооксигенази

*Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба". Наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 р.



УРСОСАН®

урсодеоксихолева кислота

- ✓ Лікарський засіб чеської якості
- ✓ Сучасне лікування ГЕРХ при наявності змішаного рефлюкату відповідно до українського протоколу*
- ✓ Оптимальне рішення при холестазі
- ✓ Лікування алкогольного гепатиту відповідно до українського протоколу**

*Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба". Наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 р.

**Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Алкогольний гепатит". Наказ МОЗ України №826 від 06.11.2014 р.

Представництво «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с.» в Україні
вул. Межигірська, буд. 7/16,
м. Київ, 04071, Україна. Тел.: +38 044 364 57 59. Факс: +38 044 364 57 39
office@promedcs.ua / www.promedcs.ua

М.Б. Щербинина, д. мед. н., профессор, Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара, г. Днепр

Билиарная патология в патогенезе ГЭРБ: что рационально взять за основу терапии?

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) была представлена в октябре 1997 г. на Генвальской конференции как «заболевание с развитием характерных симптомов и/или воспалительного поражения дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого» [1]. Находившийся до этого в тени пищевод, по известному выражению З. Маржатки, «Золушка гастроэнтерологии», оказался в центре внимания, закружившись в вихре сотен научных публикаций. В последующие годы актуальность вопроса ГЭРБ была подтверждена результатами масштабных популяционных исследований, показавшими, что в экономически развитых странах доля населения, имеющая симптомы заболевания, составляет 20-30% [2]. Активно изучались и различные аспекты патогенеза ГЭРБ, связанные с развитием осложнений в виде эзофагита, стриктур или пищевода Барретта, а также ее возможные ассоциации с внепищеводными проявлениями – легочными, кардиальными, орофарингеальными и др [3].

По современным представлениям, ГЭРБ относят к квазиэндогенным заболеваниям. При этом ключевым звеном ее формирования обозначено повреждение структурной и функциональной целостности нижнего пищеводного сфинктера (НПС) как антирефлюксного барьера. В целом признано, что в основе ГЭРБ лежит дискоординация моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, обуславливающая доступ агрессивных субстанций из желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в пищевод.

Изначально основной задачей терапии ГЭРБ было снижение выраженности и частоты симптомов заболевания. При этом под адекватным контролем понимали наличие симптомов ГЭРБ не более 2 раз в неделю. Это обеспечивалось в основном применением антисекреторных препаратов: антацидов/альгинатов, блокаторов H₂-рецепторов гистамина, ингибиторов протонной помпы (ИПП). В настоящее время наилучшим признается вариант терапии, при котором достигается полное отсутствие проявлений болезни, с чем трудно не согласиться, учитывая ее значительное влияние на здоровье людей. Еще в 1998 г. ГЭРБ была отнесена к пяти состояниям, которые в наибольшей мере ухудшают качество жизни пациентов. Среди них ГЭРБ обошла гипертоническую болезнь; осложнения, связанные с менопаузой; стенокардию и пептическую язву [4]. Большинство пациентов, по-видимому, будут нуждаться в пожизненном лечении, поскольку естественное течение ГЭРБ соответствует хронической патологии с высоким уровнем рецидивирования. Тактика ведения заболевания строится на регулярной долгосрочной основе. Какие же результаты мы ожидаем и какие получаем в итоге применения наиболее часто используемых групп препаратов?

С момента объявления ГЭРБ отдельной нозологической единицей акцент в терапии был сделан на снижении повреждающего действия компонентов пищеводных рефлюксатов, в составе которых доминирует соляная кислота. Так, по данным исследований, в норме общая продолжительность сохранения пищеводного pH ниже 4 не превышает более 1 ч в течение суток, у пациентов же с ГЭРБ этот показатель увеличивается до 4-14,5 часов [5]. В этой связи ГЭРБ была отнесена к группе кислотозависимых заболеваний, и, как следствие, во всех клинических рекомендациях, и отечественных, и международных, фармакологическая терапия ГЭРБ сфокусирована на мощных антисекреторных препаратах класса ИПП. Механизм действия ИПП реализуется путем блокады протонной помпы (H⁺/K⁺-АТФазы) париетальных клеток слизистой оболочки желудка, в итоге снижается секреция соляной кислоты, а, следовательно, и агрессивность желудочного сока, pH которого становится выше 4. Анализируя подходы к ведению ГЭРБ, нельзя не заметить, что все они вращаются вокруг ИПП, создавая в совокупности ИПП-центрическую модель терапии. Назначение ИПП предусмотрено при любой форме ГЭРБ на срок не менее 8 недель, и далее – их прием в поддерживающей дозе в течение от 6 мес до 2 лет [1]. Предполагали, что устранение кислого компонента рефлюксата должно свести на ноль его негативное влияние, восстановить слизистую оболочку пищевода и, в итоге, способствовать редукции клинических симптомов с улучшением прогноза по пищеводу Барретта, потенциально предракового состояния.

В качестве аргумента была показана зависимость заживления эрозивно-язвенных повреждений пищевода от продолжительности повышения внутрипищеводного pH >4 в течение суток (правило Белла) и способность ИПП обеспечить эти условия [6].

Однако на практике оказалось, что золотой стандарт лечения ГЭРБ с помощью ИПП дает хороший результат

только при явно кислотозависимой ГЭРБ и неэффективен в ряде других случаев. Так, число пациентов, не ответивших частично или полностью на стандартную дозу ИПП 1 р/сут в течение 4-8 недель, достигает 40-50% [7]. При недостаточном эффекте рекомендуется увеличивать дозу ИПП в 2 раза, на что позитивно реагируют около 25% пациентов. И все же, несмотря на усиление терапии путем применения двойных доз ИПП, могут присоединиться новые симптомы и отрицательная динамика заживления поврежденной слизистой оболочки при рефлюкс-эзофагите. Таких пациентов с ГЭРБ называют «не отвечающими на терапию ИПП» (англ. «PPI non-responders»), т. е. рефрактерными к проводимой терапии [8, 9]. С другой стороны, даже при эффективности лечения ИПП после отмены этих препаратов в течение 6 мес у 90% пациентов можно прогнозировать рецидив ГЭРБ [10]. Не был подтвержден и ожидаемый эффект исчезновения пищевода Барретта на фоне 20-летнего применения ИПП. Показателем пример 2-летнего лечения пациента омега-разломом, которое обусловило сокращение площади метаплазии всего лишь на 8% [11]. К сожалению, ИПП, даже назначаемые в высоких дозах, либо не вызывают регресса сегмента Барретта, либо вызывают небольшую регрессию данного сегмента, клиническая значимость которой неясна.

Механизмы рефрактерности к ИПП активно изучаются и обсуждаются. Основными причинами этого феномена сегодня признаны низкая приверженность пациентов к лечению, неправильное назначение ИПП, применение некачественных дженериков, генетически обусловленная резистентность к ИПП, измененный метаболизм ряда препаратов, ночной кислотный прорыв, гиперсекреция кислоты, гиперчувствительный пищевод, функциональная изжога [12]. Но главное заключается в том, что ИПП-центрическая модель лечения ГЭРБ не удовлетворяет своей эффективностью: кислотоснижающая терапия приносит лишь временное облегчение пациентам. И мы понимаем почему. Ни для кого не секрет, что такой подход, по сути, является симптоматическим, поскольку не учитывает воздействия на основные факторы этиологии и патогенеза ГЭРБ. ИПП-центрическая модель подобна канонической геоцентрической системе древних греков, которые верили, что Земля неподвижно расположена в центре мироздания и все вращается вокруг нее. Как и при развитии представлений о Вселенной, сомнения в абсолютности концепции кислотозависимости ГЭРБ существовали всегда, и в настоящее время на приоритетные позиции постепенно переходит концепция оптимизации моторики пищеварительного тракта.

Все эти годы более скромное место в назначениях при ГЭРБ занимала урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Однако при ее долгосрочном применении отмечалось явное улучшение состояния пациентов с появлением многолетних «спонтанных» ремиссий. Значимость УДХК увеличилась после того, как одной из наиболее вероятных причин недостаточной эффективности ИПП стали рассматривать дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР).

ДГЭР определяется как ретроградное попадание содержимого из ДПК в анатомически выше расположенные органы – желудок, пищевод и даже ротовую полость. Состав рефлюксата при ДГЭР определяется смешиванием в желудке щелочного дуоденального секрета с кислым желудочным содержимым. Таким образом, при ДГЭР рефлюксат имеет смешанный характер, как правило, с преобладанием соляной кислоты при отсутствии проводимой терапии ИПП.

Регистрация неких рефлюксов в пищевод стала возможной с появлением методики суточной pH-импедансометрии. Эта технология позволяет выявлять попадание



М.Б. Щербинина

жидкости и газов в пищевод, дифференцировать их, а в комбинации с pH-метрией измерять показатели pH. Еще одна современная технология – фиброоптическая система Bilites 2000 – позволяет обнаружить в рефлюксате билирубин, суррогатный маркер рефлюкса желчи. Результаты ряда исследований показали, что имеющие наибольшее клиническое значение осложненные формы ГЭРБ часто развиваются в результате действия не только соляной кислоты, но и желчи [13]. Принято считать, что частота ДГЭР коррелирует с тяжестью воспаления в слизистой оболочке пищевода: при неэрозивной ГЭРБ встречается в 50% случаев, тогда как при эрозивной ГЭРБ – в 79%, а при пищеводе Барретта – в 95% случаев [14-16]. Причастность смешанного рефлюкса к формированию эрозивной формы ГЭРБ и ее осложнений была подтверждена данными суммарной концентрации желчных кислот в рефлюксате. У пациентов с эрозивным эзофагитом этот показатель составил 124 ммоль/л, при пищеводе Барретта >200 ммоль/л и, для сравнения, 14 ммоль/л в группе здоровых добровольцев. Пул желчных кислот был в основном представлен хлестовой, таурохолевой и гликохолевой кислотами [17]. Именно желчным кислотам отводится лидерство в патогенезе повреждения пищевода при ДГЭР, хотя дуоденальное содержание представлено и другими компонентами, способными оказывать повреждающее действие на слизистую оболочку верхних отделов пищеварительного тракта, такими как лизолецитин и протеолитические ферменты, основным из которых является трипсин.

Напомним, что первичные желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая) образуются в печени в процессе метаболизма холестерина. После конъюгации с глицином и таурином (в соотношении 1:3), что повышает их растворимость, особенно при конъюгации с таурином, эти желчные кислоты попадают в составе желчи в кишечник, где около 90% без изменений реабсорбируются. Вторичные желчные кислоты (дезоксихолевая и литохолевая) образуются под воздействием анаэробных бактерий из 10% общего количества холевой и хенодезоксихолевой кислот, которые доходят до толстого кишечника. Третичные желчные кислоты, в т.ч. УДХК, образуются в очень малом количестве. После всасывания вторичных желчных кислот также происходит их конъюгация с глицином или таурином, и они становятся компонентами желчи. В норме процентное соотношение желчных кислот в желчи человека таково: холевая – 26-39%, хенодезоксихолевая – 38-54%, дезоксихолевая – 16-33%, УДХК и литохолевая кислота – 0,1-5%.

Допускают многофакторный потенциал неблагоприятного воздействия желчных кислот на слизистую оболочку пищевода. Суммарно выраженность повреждения, вызываемого желчными кислотами, зависит от их концентрации, конъюгации и pH окружающей среды. Тауриновые конъюгаты желчных кислот растворяются даже при pH, равном 2. Это означает, что при низких значениях внутрипищеводного pH (pH 2-4) удар наносят тауриновые конъюгаты, проникая в эпителиальные клетки. Внутриклеточные концентрации желчных кислот могут в 8 раз превышать их внеклеточные концентрации. Такое избыточное накопление приводит к повышению проницаемости мембран клеток, их разрушению, повреждению межклеточных контактов и, в итоге, гибели. Наоборот, при высоких значениях pH (pH 5-8), например, на фоне ИПП-терапии, повреждающее действие оказывают неконъюгированные желчные кислоты и трипсин. Под влиянием панкреатической фосфолипазы А из лецитина желчи образуется лизолецитин (желчные кислоты и трипсин катализируют эту реакцию), что сопровождается разрушительным увеличением обратной диффузии ионов водорода в слизистую оболочку пищевода.

Основанием для применения УДХК при ДГЭР является ее цитопротективный эффект. Известно, что УДХК

Продолжение на стр. 44.

М.Б. Щербинина, д. мед. н., профессор, Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара, г. Днепр

Билиарная патология в патогенезе ГЭРБ: что рационально взять за основу терапии?

Продолжение. Начало на стр. 43.

вытесняет пул гидрофобных желчных кислот, может встраиваться в фосфолипидный слой плазмолеммы, делая ее устойчивее по отношению к их детергентному воздействию. Гидрофильные субстанции желчных кислот в меньшей степени раздражают слизистую оболочку желудка и пищевода, устраняется апоптоз эпителиоцитов, снижается активность повреждающих процессов, что ведет к ослаблению клинической симптоматики и эндоскопических признаков ГЭРБ.

Однако ранее многолетними исследованиями УДХК было доказано благоприятное действие при заболеваниях печени и билиарной системы. Признание ДГЭР составляющей патогенеза и позитивный терапевтический эффект УДХК закономерно порождает вопрос о возможном участии гепатобилиарных заболеваний в формировании ГЭРБ. Не умаляя роли печени, хотелось бы сделать особый акцент при ГЭРБ на состоянии желчного пузыря и желчевыводящих путей. К этому предрасполагают тесная анатомо-морфологическая взаимосвязь верхних отделов пищеварительного тракта; пересечение нейрогуморальной регуляции; сходные факторы риска, способствующие появлению и прогрессированию заболеваний, например, абдоминальное ожирение; и, наконец, вовлечение в патологический процесс измененной моторики гастро-дуоденальной зоны и желчи в составе рефлюксата.

Эта проблема важна и в терапевтическом, и в хирургическом аспектах. С одной стороны, с появлением новых генераций медикаментозных препаратов предпринимаются попытки оптимизировать консервативное направление в лечении ГЭРБ. С хирургической точки зрения важно определиться в целесообразности одновременного проведения холецистэктомии в случае желчнокаменной болезни (ЖКБ) и фундопликации для устранения ГЭРБ. Здесь рассматривают два возможных варианта: когда показана фундопликация, следует ли проводить холецистэктомию при наличии бессимптомной ЖКБ? И наоборот: когда по показаниям должна выполняться холецистэктомия, следует ли дополнять хирургическое вмешательство фундопликацией? Насколько такие сочетанные вмешательства безопасны и целесообразны для пациентов?

Билиарная патология и ГЭРБ являются распространенными заболеваниями во всем мире. Заболевания желчного пузыря, в частности, функциональной природы, часто бывает трудно диагностировать. Однако есть зафиксированные по ультразвуковым или постоперационным данным показатели холелитиаза. Возьмем для однородности сопоставления статистику одной страны, например, Испании: ЖКБ подтверждена у 10% населения [18], 30% населения страдают от симптомов рефлюкса, 10% из которых проявляются еженедельно [19]. Вероятность того, что пациент с одним заболеванием будет иметь другое, высока. И если такая зависимость существует, мы должны активно искать или, по крайней мере, рассмотреть возможности совместного решения этих проблем.

В этой связи в ряде исследований последних десятилетий описана ассоциация между холецистэктомией и ГЭРБ [20]. Полагают, что после холецистэктомии возникают качественные изменения в составе желчи, а также теряется резервуарная функция желчного пузыря и порционное поступление желчи в ДПК, в результате чего желчь с измененными свойствами постоянно поступает в ДПК и желудок [21]. Это приводит к изменениям уровней желудочно-кишечных гормонов, разбалансировка которых, в свою очередь, вызывает двигательные нарушения в виде дуоденогастрального рефлюкса и более частых транзиторных релаксаций НПС, лежащих в основе ГЭРБ [22]. Дуоденогастральный рефлюкс после холецистэктомии часто определяют в виде «желудочного щелочного сдвига». С этим связано увеличение на его фоне плотности G-клеток и уровня гастринина, вырабатываемого ими. Это попытка стимуляции гастринной секреции соляной кислоты в пользу компенсаторного снижения pH желудка [23], необходимого для обеспечения координации моторики. Часто эти усилия организма вернуться к физиологическому равновесию нещадно подавляются назначением ИПП.

Еще один аспект – возможная ассоциация холецистэктомии с аденокарциномой пищевода. В двух исследованиях [24, 25] по контролю за состоянием слизистой оболочки пищевода после холецистэктомии, охвативших 321 наблюдение, и одном когортном исследовании на основе 91 случая [26], сделан вывод, что холецистэктомия изменяет состав желудочного сока, но не увеличивает риск развития аденокарциномы пищевода. Напротив, в двух когортных исследованиях [27, 28], основанных

на 179 случаях, была установлена умеренная связь между холецистэктомией и последующей аденокарциномой пищевода, однако абсолютный риск оказался небольшим. И, наконец, результаты метаанализа [29] показали, что у пациентов с холецистэктомией более 10 лет назад имеет место повышенный риск развития аденокарциномы пищевода (SRR 1,26; 95% ДИ 1,06-1,49).

Эти факты не вызывают удивления, так как опубликованы работы, в которых установлено прогрессивное даже в отсутствие холелитиаза ухудшение моторики желчного пузыря при аденокарциноме пищевода по сравнению с пациентами, имеющими пищевод Барретта с длиной участка метаплазии более 3 см [30]. Есть мнение, что дисфункция желчного пузыря провоцирует дуоденогастральный рефлюкс, который переходит в ДГЭР; рефлюксат, содержащий желчь, воздействует на нижний пищевод, что, вероятно, является пусковым фактором в процессе изменений тканей в слизистой оболочке по пути «метаплазия – дисплазия – неоплазия».

Нужно отметить, что симптомы ГЭРБ сходны при различных составе рефлюксата. Хотя ряд авторов отмечают, что в отличие от «классического» кислого рефлюкса, проявляющегося изжогой и регургитацией, при ДГЭР эта симптоматика выражена слабее, но чаще выявляются симптомы диспепсии. Пациенты могут предъявлять жалобы на боль или чувство тяжести в правом подреберье, усиливающиеся после еды, иногда достигающие значительной интенсивности; тошноту, рвоту желчью. Клиническую картину часто дополняет горечь во рту, не проходящая, а иногда появляющаяся или усиливающаяся на фоне приема ИПП [5]. Как видим, клинические особенности при ДГЭР соответствуют заболеваниям билиарной системы и признакам, как правило, сопровождающего их синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Исходя из этого, понятно, что благоприятный эффект УДХК при ГЭРБ связан не только со снижением агрессивности рефлюксата и локальным улучшением за счет этого состояния нижних отделов пищевода. Благоприятный эффект УДХК при ГЭРБ является, прежде всего, следствием коррекции билиарной дисфункции, которая в той ли иной степени имеет место практически при всех заболеваниях печени и желчного пузыря. Поэтому, на наш взгляд, короткие, около 2 недель, курсы УДХК являются несостоятельными рекомендациями при ГЭРБ. Терапевтические эффекты зависят от степени обогащения желчи УДХК, что соотносится с ежедневной дозой и сроком терапии и может быть реализовано только в течение периода не менее 3 мес.

Чтобы понять, каким же образом билиарная патология влияет на формирование ГЭРБ, необходимо вспомнить физиологические основы моторики верхних отделов пищеварительной системы. Пищеводно-желудочный переход часто сравнивают с клапаном, обеспечивающим одностороннее продвижение пищевого комка. Эту функцию в четкой координации друг с другом выполняют дистальная часть пищевода, НПС и правая ножка диафрагмы. После проглатывания комка пищи опускается вниз и оказывает давление на предсфинктерную зону. Если это давление достигает порогового уровня, НПС раскрывается, пропускает содержимое пищевода в желудок. При недостаточном объеме пищи для создания порогового давления проталкивание пищевого комка обеспечивается перистальтической волной пищевода. В таких случаях перистальтическая волна во время сокращения выше НПС создает пороговое давление, при котором рефлексивно раскрывается НПС и снижается тонус правой ножки диафрагмы. Так как это давление выше давления в желудке, содержимое поступает в желудок. Увеличение давления в желудке вызывает пропорциональное усиление тонуса НПС и сокращение правой ножки диафрагмы. Таким образом, во время растяжения пищевода выше НПС его тонус снижается. При повышении давления в желудке тонус НПС повышается. Первый из этих рефлексивных способствует беспрепятственному прохождению пищевого болюса через зону высокого давления. Второй рефлекс поддерживает постоянный градиент давления для предотвращения заброса содержимого желудка в пищевод [31, 32].

Сходные процессы происходят при обеспечении порционного поступления пищевого комка из желудка в ДПК. Естественная перистальтическая волна смыкается в антральном отделе желудка в результате функционирования так называемого антрального сфинктера. Между антральным и пилорическим сфинктерами на какой-то момент образуется округлая замкнутая полость – антральная камера. Продолжая сокращаться, она создает в антральной полости пороговое давление, необходимое для раскрытия пилорического сфинктера. Во время раскрытия пилорического

сфинктера антральная камера выдавливает порцию содержимого в ДПК. Благодаря функции антрального сфинктера высокое давление при эвакуации из желудка создается только в пределах антральной камеры, предохраняя таким образом НПС от высокого давления. Такая согласованность регулируется желудочно-кишечным гормоном холецистокинином (ХЦК). ХЦК вырабатывается в ДПК в ответ на пищевую стимуляцию, вызывая расслабление сфинктера Одди, сокращение желчного пузыря и расслабление НПС. Порция желчи, поступающая в ДПК, отключает секрецию ХЦК по механизму отрицательной обратной связи. При беспорядочном поступлении желчи в ДПК, например, после холецистэктомии или при нарушениях билиарной моторики, эта последовательность нарушается, при этом утрачивается не только согласованность работы антрального и пилорического сфинктеров, но и наблюдается постоянное расслабление пилорического сфинктера, в результате чего возникает регулярный заброс желчи в желудок. Повышение мышечного тонуса стенок и периодические перистальтические сокращения создают внутри желудка повышенное давление. С одной стороны, это необходимо для ограничения дуоденогастрального рефлюкса, с другой, для обеспечения эвакуации содержимого желудка в ДПК. Однако в этом случае антральная камера не формируется, давление создается не в пределах антрума, а в равной степени распространяется по всей полости желудка. На НПС приходится чрезмерная нагрузка давлением со стороны желудка, так как он является основным препятствием гастроэзофагеальному рефлюксу. Такая длительная непрерывная нагрузка приводит к истощению функциональных возможностей НПС, который теряет способность постоянно поддерживать тонус [33]. Кроме того, когда желчь постоянно поступает в ДПК, нарушается механизм выключения секреции ХЦК. После приема пищи в крови остается повышенный уровень ХЦК, который, как было указано выше, дополнительно вызывает расслабление НПС. Это проявляется в увеличении количества эпизодов так называемых переходящих, или транзиторных, расслаблений (ТР) НПС, не связанных с глотанием. В норме такие ТР НПС происходят в результате растяжения фундального отдела желудка воздухом, попавшим во время еды, или, например, образовавшимся при употреблении газированных напитков углекислого газа. Это считают физиологическим механизмом освобождения желудка от газов при отрыжке [34]. В отличие от здоровых людей, у которых при ТР НПС из желудка в пищевод поступает только газ, ТР НПС при ГЭРБ являются причиной желудочно-пищеводного рефлюкса и рассматриваются как состояние декомпенсации антирефлюксного барьера. Увеличение частоты ТР НПС в этом случае отражает дефицит функциональных возможностей НПС. Таким образом, одним из наиболее значимых механизмов, который приводит к несостоятельности НПС, сегодня считают нарушение антропилорической моторной координации с формированием дуоденогастрального рефлюкса.

Патофизиологические механизмы могут провоцироваться и усиливаться, например, при задержке эвакуации содержимого желудка в ДПК (гастропарез, дуоденостаз) или продолжительных эпизодах повышения внутрибрюшного давления (наиболее частыми причинами в этом случае являются метеоризм и запоры). Значительно более интенсивно эти процессы протекают на фоне инфицирования *Helicobacter (H.) pylori*. Согласно положениям Киотского глобального консенсуса, *H. pylori*-ассоциированный гастрит рассматривается как инфекционное заболевание, требующее лечения, даже если у пациента нет симптомов и вне зависимости от осложнений, например, наличия язвенной болезни или рака желудка (уровень рекомендации: сильный; уровень доказанности: высокий; уровень согласованности: 100%) [35]. При позитивном *H. pylori*-статусе даже на этапе диспепсии начинать лечение пациентов следует с антихеликобактерной терапии. Эрадикацию бактерии проводят по современным схемам, рекомендованным консенсусом Маастрихт V /Флоренция [36]. Антихеликобактерная терапия является короткой по продолжительности, с приемлемым соотношением цены и высокой вероятности предупреждения нежелательных явлений со стороны пищеварительной системы. Разрешение хронического активного воспаления слизистой оболочки желудка и ДПК также имеет принципиальное значение при ГЭРБ для стабилизации физиологических защитных механизмов противодействия контактным раздражителям и моторной координации гастродуоденальной зоны.

Кроме того, внимания заслуживает СИБР, один из наиболее частых и значимых нарушений микробиоты. Под СИБР понимают избыточный рост в проксимальном отделе тонкой кишки популяции бактерий, нормальных для данного биотопа, бактерий толстой кишки и условно-патогенных микроорганизмов. СИБР диагностируется при многих патологиях ЖКТ. Немаловажным фактором является признание развития СИБР на фоне приема ИПП, что обусловлено их влиянием на выработку соляной кислоты и нивелированием ее в качестве рост-лимитирующего фактора бактерий. Это позволяет говорить о СИБР не только как сопровождающем элементе

основного заболевания, но и как состоянии, ассоциированном с терапией ИПП. И здесь мы видим еще одну «медвежью услугу» ИПП в лечении ГЭРБ, поскольку при СИБР повышается давление в ДПК, что ведет к усилению выраженности дуоденогастрального рефлюкса, замыкая порочный патологический круг. СИБР при ГЭРБ имеет особое значение, поскольку без его устранения невозможно обеспечить ремиссию заболевания. Ведущая роль в терапии СИБР отводится антибиотикам, которые позволяют восстановить естественную микробиоту ДПК. Хорошим дополнением антибиотикам являются прокинетики средства за счет очистительного эффекта моторики, которые будут рассмотрены ниже. Назначение пробиотиков и пребиотиков при СИБР является спорным, поскольку любое дополнительное увеличение бактериальной нагрузки в тонкой кишке нежелательно.

В терапевтическом плане привлекает возможность влияния на двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта. За последние годы опубликованы работы, в которых было показано, что некоторые средства снижают частоту ТР НПС, в частности антагонисты холинэстеразы А, антихолинэргические агенты, антагонисты рецепторов серотонина типа 3, ингибиторы NOS, морфин, соматостатин и агонисты рецепторов гамма-аминомасляной кислоты типа В [3]. К сожалению, большинство из этих средств неприменимы в клинической практике вследствие серьезных побочных эффектов или недостаточной эффективности при пероральном приеме.

Многочисленность экспериментальных направлений показывает сложность регуляции моторики ЖКТ, которая имеет несколько уровней. На активность гладкой мускулатуры и желез слизистой оболочки пищеварительной системы посредством вегетативной нервной системы влияют состояние центральной нервной системы (ЦНС) и общий психоэмоциональный фон человека. Гуморальная регуляция на системном уровне поддерживается выработкой разнообразных желудочно-кишечных гормонов, взаимодействующих с автономной нервной системой ЖКТ. Локальная регуляция моторики ЖКТ осуществляется благодаря наличию в гладкой мускулатуре скопления специализированных клеток, так называемых мигрирующих водителей ритма. В гладких миоцитах кишечника содержатся различные рецепторы: холинэргические, дофаминовые, опиатные, 5HT₄-рецепторы и др. Помимо этого, регуляцию моторики осуществляют несколько медиаторов (простагландины, кинины, оксид азота, гистамин и др.). Такой совокупностью влияний достигается согласованность работы различных отделов ЖКТ, что превращает его в единый «пищеварительный конвейер». Поражение одного отдела ЖКТ вследствие разрушений этих взаимосвязей приводит к вовлечению в процесс и других. Необходимо особо подчеркнуть, что дискинезии любого отдела пищеварительной системы неизбежно вызывают изменения процессов секреции, переваривания, всасывания, и, что мы часто упускаем из вида, замедляют очистительный эффект поверхности слизистой оболочки. Таким образом, кроме патофизиологических механизмов, рассмотренных выше, дискинезии при ГЭРБ – это ухудшение пищевода клиренса, под которым понимаем скорость убывания химического раздражителя из полости пищевода. После еды в обычных условиях пищевод может подвергаться воздействию небольшого количества содержимого желудка. Вместе с тем рН пищевода быстро восстанавливается до исходного уровня, близкого к нейтральному (в норме рН 5,5-7,0). Патологически высокая частота заброса содержимого желудка в пищевод сопровождается замедлением восстановления рН дистальной части пищевода. Уменьшение клиренса пищевода со временем приводит к изменению структуры слизистой оболочки его дистальных отделов с замещением многослойного плоского эпителия метапластическим цилиндрическим эпителием (пищевод Барретта). Исходя из этого, прокинетики необходимы в лечении ГЭРБ и являются важным его компонентом.

Современный фармацевтический рынок Украины предлагает прокинетики, представленные несколькими международными непатентованными наименованиями – метоклопрамид, домперидон, тегасерод, мозаприд, итоприда гидрохлорид. Однако обеспечить эффективную и безопасную длительную терапию при ГЭРБ возможно только при использовании итоприда гидрохлорида.

Так, наиболее показательный препарат из группы прокинетиков цизаприд снят с производства из-за аритмогенного побочного действия. Кроме цизаприда, из-за кардиотоксических эффектов в США и многих странах Западной Европы запрещены для клинического использования тегасерод и мозаприд. В некоторых странах, включая Украину, эти препараты зарегистрированы и имеются в аптечной сети.

Применение «старой лошади» метоклопрамида ограничено субоптимальным профилем безопасности. Препарат имеет до 30% случаев выраженных побочных эффектов «центрального» характера. Среди них наиболее типичны экстрапирамидные расстройства, возникновение судорог,

мышечного гипертонуса; появление немотивированного ощущения внутреннего беспокойства, чувства одурманивания; головная боль, головокружения, сонливость, депрессия; наблюдается ряд гормональных сдвигов (гиперпролактинемия с галактореей, гинекомастия, нарушения менструального цикла). Метоклопрамид не удлиняет продолжительность интервала QT, но на его фоне возможны нарушения ритма сердца (тахикардия/брадикардия, атрио-вентрикулярная блокада) и непредсказуемые изменения сосудистого тонуса (гипо-/гипертензия). Согласно рекомендациям Европейского агентства лекарственных средств (ЕМЕА), метоклопрамид следует назначать только короткими курсами (не более 5 дней).

Домперидон лишен большей части побочных эффектов, свойственных метоклопрамиду. Однако имеет свойство удлинять интервал QT. Недавно был опубликован обзор ЕМЕА с предупреждением о повышенном риске неблагоприятных кардиальных событий с потенциально опасными для жизни последствиями у людей, принимающих домперидон [37]. Кроме того, этот препарат нецелесообразно использовать при ГЭРБ: он практически не действует на зону НПС. Поэтому домперидон не следует назначать для лечения изжоги, вздутия живота или облегчения дискомфорта в желудке. Его применение допустимо для лечения тошноты и рвоты – в этом случае преимущества препарата при краткосрочном применении в минимальной дозе перевешивают риски.

Итоприда гидрохлорид имеет двойной профиль прокинетики механизма действия, поскольку является антагонистом дофаминовых D₂-рецепторов и ингибитором ацетилхолинэстеразы. Препарат активизирует высвобождение ацетилхолина, в то же время препятствуя его деградации за счет ингибирования ацетилхолинэстеразы. Активное вещество имеет важные для лечения ГЭРБ прокинетики особенности снижать частоту возникновения ТР НПС, усиливает пропульсивную моторику желудка и ускоряет его опорожнение, оказывает выраженное противорвотное действие.

Итоприда гидрохлорид отличается хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов; обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер; не отмечено влияния на продолжительность интервала QT. Кроме того, в сравнении с домперидоном не повышает уровень пролактина в крови и не провоцирует развития гинекомастии при использовании в обычных терапевтических дозах. Итоприда гидрохлорид метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой, что позволяет избежать взаимодействий с лекарственными средствами, метаболизм которых связан с ферментной системой цитохрома P450.

Возможность влияния на ключевые точки развития дискинезий, создание очистительного эффекта слизистых оболочек пищеварительной системы за счет моторной функции, быстрая реализация действия и стойкий клинический результат, неограниченное время применения, высокий профиль безопасности делают итоприда гидрохлорид перспективным препаратом для лечения ГЭРБ. При условии сочетания ГЭРБ и билиарной патологии итоприда гидрохлорид имеет дополнительный плюс, так как способен корректировать билиарную дисфункцию.

Таким образом, широкая распространенность ГЭРБ в популяции и не удовлетворяющая пациентов и врачей эффективность ее терапии требуют пересмотра алгоритмов лечения заболевания. Расширение наших знаний о взаимосвязи билиарной патологии и ГЭРБ, возможно, позволит изменить подход к решению ряда вопросов. Хорошо известно, что только устранение первопричины заболевания обеспечивает эффективность терапии. Попытки с помощью ИПП создать кислотосупрессию с целью снижения агрессивности рефлюксата, попадающего в пищевод, приводят не только к клиническим неудачам, но и могут усугублять течение ГЭРБ. На фоне ДГЭР ИПП усиливают агрессивность желчных кислот рефлюксата, способствуя таким образом, формированию пищевода Барретта; блокада секреции соляной кислоты, вызванной ИПП, «гасящая» физиологические механизмы восстановления естественных процессов на уровне верхних отделов ЖКТ, провоцируется развитие СИБР, который, в свою очередь, усиливает координационную дисмоторику.

Сегодня в общественном сознании закрепились мысли, что ИПП являются спасением при ГЭРБ. Но ИПП-центрическая модель ничего не объясняет и не обеспечивает эффективность лечения ГЭРБ. В XVII веке геоцентризм был замещен гелиоцентрической системой мира, в которой центральным небесным телом стало Солнце. Со временем и это убеждение оказалось неверным. До Эдвина Хаббла Вселенную представляли целиком и полностью состоящей только из единственной галактики – Млечного Пути. Но сейчас мы уже знаем, что и это не так.

И может быть, приверженность ИПП-центрической модели не дает нам увидеть то, что действительно позволит забыть пациентам от симптомов заболевания. Здесь есть над чем задуматься. Следует присмотреться повнимательнее к возможности коррекции моторно-двигательных

нарушений за счет устранения билиарной патологии. Возможно, изменение представлений о патофизиологических механизмах ГЭРБ приведет к более весомым результатам наших усилий в ее терапии. С фармакологической точки зрения для этого у нас есть уникальные препараты – УДХК и итоприда гидрохлорид.

Давайте попробуем!

Литература

- Dent J., Brun J., Fendrick A.M. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop report // *Gut*. – 1999. – № 44. – P. 1-16.
- Kandulski A., Malfertheiner P. Gastroesophageal reflux disease – from reflux episodes to mucosal inflammation // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 9. – № 1. – P. 15-22.
- Boeckxstaens G.E.E. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26. – № 2. – P. 149-160.
- Revicki D.A., Wood M., Maton P.N. et al. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life // *The American Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 104. – P. 252-258.
- Буверов А.О., Лапина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита // *Фарматека*. – 2006. – № 1. – С. 1-5.
- Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease // *Digestion*. – 1992. – 51 (suppl. 1). – P. 59-67.
- Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-oesophageal reflux disease // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – 19 (39). – P. 6529-6535.
- Richter J. The refractory GERD patient // *World Gastroenterol. News*. – 2007. – Vol. 12. – P. 11-13.
- Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – 108. – P. 308-328.
- Frieling T. Antireflux therapy – more than acid reduction // *Internist (Berl)*. – 2004. – 45. – P. 1364-1369.
- Tytgat G.N.J. What is the rate of occurrence of esophageal columnar metaplasia after long-term PPI therapy? In: Barrett's esophagus. *John Libbey Eurotext*. – Paris, 2003. – P. 73-77.
- Пасечников В.Д., Пасечников Д.В., Гогуев Р.К. Рефрактерность к проводимой терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: определение, распространенность, причины, алгоритм диагностики и ведение больных // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* – 2011. – № 2. – С. 1-10.
- Kahrilas P. Disagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 15-23.
- Vaezi M.F., Richter J.E. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus // *Surgery*. – 1995. – Vol. 117. – P. 699-704.
- Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // *N. Engl. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 825-831.
- Maclea A., de Best C., de Graaf R. et al. Ambulatory 24 hour pH-metry in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease – determination of criteria and relation to endoscopy // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1990. – Vol. 25. – P. 225-230.
- Nehra D. Composition of the refluxate // Barrett's esophagus. *John Libbey Eurotext*. – Paris. – 2003. – № 1. – P. 18-22.
- Martinez de Pancorbo C., Carballo F., Horcajo P. et al. Prevalence and associated factors for gallstone disease: results of a population survey in Spain // *J. Clin. Epidemiol.* – 1997. – 50. – P. 1347-1355.
- Diaz-Rubio M., Moreno-Eloa-Olaso C., Rey E. et al. Symptoms of gastroesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – 19. – P. 95-106.
- Lin O.S., Kozarek R.A., Arai A. et al. The Association between Cholecystectomy and Gastroesophageal Reflux Symptoms: A Prospective Controlled Study // *Ann. Surg.* – 2010. – Jan; 251(1). – P. 40-45. [doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b9eca4]
- Van der Linden J., Kemp V., Van der Linden W. Bile flow before and after cholecystectomy: a study with 99mTc-HIDA // *Acta Chir Scand.* – 1985. – 151(5). – P. 461-464.
- Walsh T.N., Russell R.C. Cholecystectomy and gallbladder conservation // *Br. J. Surg.* – 1992. – 79(1). – P. 4-5.
- Robbins P.L., Broadie T.A., Sosin H., Delaney J.P. Reflux gastritis: the consequences of intestinal juice in the stomach // *Am. J. Surg.* – 1976. – 131(1). – P. 23-29.
- Freedman J., Lagergren J., Bergström R. et al. Cholecystectomy, peptic ulcer disease and the risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia // *Br. J. Surg.* – 2000. – 87. – P. 1087-1093.
- Nogueira L., Freedman N.D., Engels E.A. et al. Gallstones, cholecystectomy and risk of digestive system cancers // *Am. J. Epidemiol.* – 2014. – 179. – P. 731-739.
- Goldacre M.J., Abisgold J.D., Seagroatt V., Yeates D. Cancer after cholecystectomy: record-linkage cohort study // *Br. J. Cancer*. – 2005. – 92. – P. 1307-1309.
- Freedman J., Ye W., Näslund E., Lagergren J. Association between cholecystectomy and adenocarcinoma of the esophagus // *Gastroenterology*. – 2001. – 121. – P. 548-553.
- Lagergren J., Mattsson F. Cholecystectomy as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma // *Br. J. Surg.* – 2011. – 98. – P. 1133-1137.
- Ge Z., Zhao C., Wang Y., Qian J. Cholecystectomy and the risk of esophageal and gastric cancer // *Saudi Med. J.* – 2011. – 3. – P. 1073-1079.
- Ayman O.N., Syeda N.S.G., Atie M. et al. Does Impaired Gallbladder Function Contribute to the Development of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma? // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011. – 15. – P. 908-914. [DOI 10.1007/s11605-011-1520-z]
- Cohen S. Esophageal motility disorders and their response to calcium channel antagonists. Te sphinx revisited // *Gastroenterology*. – 1987. – Vol. 93. – № 1. – P. 201-203.
- Shafk A., Shafk I., El-Sibai O., Mostafa R. Effect of lower esophageal sphincter distension and acidification on esophageal pressure and electromyographic activity: the identification of the «sphincter-oesophageal excitatory reflex» // *Ann. Torac. Surg.* – 2005. – Vol. 79. – № 4. – P. 1126-1131.
- Левин М.Д., Троян В.В. Патологическая физиология желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. – *Медицина: Беларусь*. – 2008. – № 4. – С. 43-47.
- Kahrilas P.J. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – 359. – P. 1700-1707.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // *Gut*. – 2015. – Sep; 64(9). – P. 1353-1367. [doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252]
- Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // *Gut*. – 2017. – Jan; 66(1). – P. 6-30. [doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288]
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Domperidone-containing_medicines/human_referral_prac_000021.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f