

Федеральное государственное учреждение здравоохранения
Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
им. А.М. Никифорова МЧС России

Саблин О.А., Алексанин С.С., Кондрашин А.С.

**ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ
РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ
И ПИЩЕВОД БАРРЕТТА:
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Учебно-методические пособие

Санкт-Петербург
2009

Рецензенты:

Успенский Ю.П. – профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова», доктор медицинских наук профессор.

Дударенко С.В. – заведующий отделением гастроэнтерологии Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России», доктор медицинских наук.

Саблин О.А., Алексанин С.С., Кондрашин А.С.
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта: диагностика и лечение. - Учебно-методическое пособие.- СПб.,2009.- 48с.

ISBN 978-5-86153-226-6

В методических рекомендациях изложены современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Представлена Монреальская классификация симптомов и синдромов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с учетом их патогенеза и доказательности связи с патологическими гастроэзофагеальными рефлюксами.

В методических рекомендациях изложена современная тактика лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с позиций этапности оказания помощи (самопомощь, врач общей практики, гастроэнтеролог).

При изложении лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни показаны современные взгляды на эффективность использующихся для этих целей лекарственных средств, включая прокинетические средства и ингибиторы протонной помпы. Показана целесообразность применения эрадикационной терапии в отношении *Helicobacter pylori* у данного контингента больных. Важное место в методических рекомендациях отведено современной диагностике и лечению осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – пищевода Барретта для профилактики неопластических изменений слизистой оболочки пищевода.

Решением Ученого совета при Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России рекомендовано в качестве учебно-методического пособия для аспирантов, клинических ординаторов, а также врачей специалистов (гастроэнтерологов, эндоскопистов, хирургов, врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, пульмонологов, стоматологов, отоларингологов) и студентов медицинских вузов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>Список сокращений</i>	4
<i>Введение</i>	5
Распространённость гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта.....	6
Этиология и патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта.....	8
Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта.....	10
Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта.....	18
Препараты, используемые для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта.....	18
Тактика лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта.....	29
Эндоскопические и хирургические методы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.....	33
Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта.....	39
<i>Список литературы</i>	42

Список сокращений

ГЭРБ	- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ИПП	- ингибитор протонной помпы
НЭРБ	- неэрозивная рефлюксная болезнь
СОЖ	- слизистая оболочка желудка
СОП	- слизистая оболочка пищевода
НР	- <i>Helicobacter pylori</i>

Введение

Еще сравнительно недавно гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у практических врачей ассоциировалась лишь с рефлюкс-эзофагитом и на первый взгляд представлялась безобидным заболеванием с наиболее часто представленным симптомом - изжогой. В настоящее время достоверно установлено, что данное заболевание является триггером каскада сложных патогенетических механизмов, приводящих к развитию тяжелых осложнений и значительно осложняющих течение сопутствующих заболеваний. Так, длительный гастроэзофагеальный рефлюкс нередко провоцирует приступы бронхиальной астмы, ишемической болезни сердца, является причиной тяжелого кариеса, повторных пневмоний и рака гортани. Грозными осложнениями ГЭРБ являются стриктуры, язвы пищевода, иногда осложняющиеся кровотечениями или перфорацией.

Пищевод Барретта, обнаруживаемый у 5% больных рефлюкс-эзофагитом относится к числу наиболее опасных осложнений данного заболевания, поскольку при этом в 30-40 раз, повышается риск развития аденокарциномы пищевода. Именно с широкой распространенностью ГЭРБ и её осложнений (в частности пищевода Барретта) некоторые авторы связывают рост заболеваемости аденокарциномой дистального отдела пищевода (до 97% среди всех случаев заболевания).

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта

Согласно Монреальской классификации 2006 года под ГЭРБ подразумевают состояние, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает тревожащие симптомы и осложнения (Vakil N. et al., 2006).

Исследования, проведенные в России (исследование ARIADNA, с участием 18706 больных), показали, что основным симптом ГЭРБ – изжогу, изредка испытывает 59,5% населения, среди них часто или постоянно – 22,7% человек (Исаков В.А. с соавт., 2008). Согласно данным, полученным в результате исследования МЭГРЕ (обследовано 7812 респондентов) изжога когда-либо беспокоит россиян в 47,5% случаев, редкая изжога возникает у 38,5% респондентов, частая – у 9%. Распространенность ГЭРБ в России 13.3% (Лазебник Л.Б. с соавт., 2009). В мире наибольшая распространенность симптомов ГЭРБ регистрируется среди жителей Соединенных штатов Америки (El-Serag H.B., 2007), минимальная распространенность – среди жителей азиатских государств (см. рис. 1).

ГЭРБ включает в себя (рис.2) неэрозивную, эрозивную рефлюксную болезнь и осложнения. Неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) составляет около 60% всех случаев заболевания и характеризуется наличием

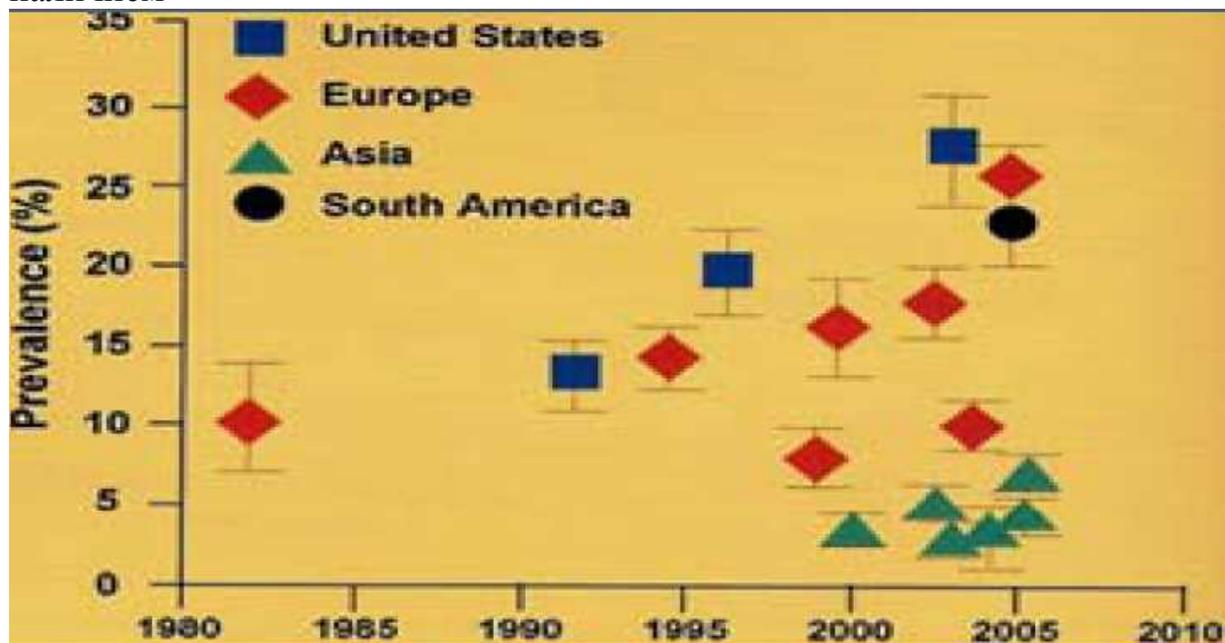
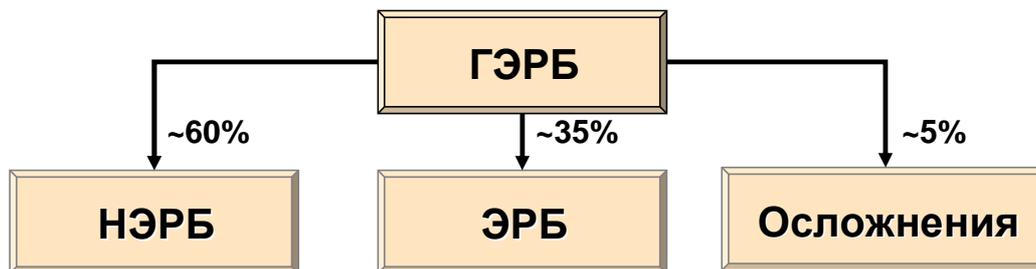


Рисунок 1. Распространение ГЭРБ в различных географических регионах по данным 17 исследований с 1980 по 2005гг.

(El-Serag H.B., 2007).



Осложнения: язва, стриктура, пищевод Барретта, рак пищевода

Рисунок 2. Варианты течения ГЭРБ.

типичного рефлюксного синдрома при отсутствии эрозивных изменений пищевода (по данным эндоскопии). На долю эрозивной ГЭРБ приходится около 35% случаев заболевания. Около 5% составляют осложнения ГЭРБ (язва, стриктура, пищевод Барретта, рак пищевода).

Приблизительно у 5 % больных ГЭРБ развивается осложнение - пищевод Барретта. Его относят к предраковым изменениям слизистой оболочки пищевода (СОП), поскольку при этом, в случае наличия неполной кишечной метаплазии, у 5% больных встречается дисплазия высокой степени, а у 34% - низкой степени. При этом аденокарцинома пищевода выявляется у 0,5% больных с пищеводом Барретта в год при дисплазии эпителия низкой степени, у 6% в год - при дисплазии высокой степени (Старостин Б.Д., 2003). 90-97% аденокарцином пищевода и более половины - пищеводно-желудочного перехода развиваются из пищевода Барретта. Частота развития аденокарцином у больных с пищеводом Барретта в 30, а по некоторым данным в 125 раз выше, чем в популяции (Cameron A.J., 2002). Это позволяет считать пищевод Барретта облигатным предраком с высоким (20-30%) индексом малигнизации (Cossentino M.J., Wong R.K., 2003).

Этиология и патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта

ГЭРБ является полиэтиологическим заболеванием, к предрасполагающим факторам которого относят:

- грыжу пищеводного отверстия диафрагмы;
- факторы питания;
- стресс;
- ожирение;
- беременность;
- курение;
- прием некоторых медикаментов.

В настоящее время установлено, что воспалительно-деструктивные изменения СОП при щелочном (желчном) рефлюксе более выражены, чем при изолированной кислотной агрессии. Кроме того, присутствие желчи в рефлюксате повышает риск развития цилиндроклеточной метаплазии (пищевода Барретта) и малигнизации в пищеводе.

Важным патогенетическим фактором при желчном рефлюксе является интенсивность желудочной кислотопродукции и рН рефлюксата, так как известно, что желчные кислоты преципитируют в кислом желудочном содержимом. Поэтому наиболее выраженное повреждающее действие желчного рефлюкса определяется в условиях сниженного кислотообразования.

Перистальтика пищевода считается одним из главных механизмов объемного клиренса пищевода. Выделяют первичную (глотательную) и вторичную перистальтику. Кроме того, существуют третичные (неперистальтические) сокращения пищевода. Первичная перистальтическая волна инициируется глотком и начинается от мышц глотки, распространяясь в дистальном направлении до кардиального сфинктера. Вторичная перистальтика возникает в ответ на локальное раздражение слизистой оболочки дистальной трети пищевода, при растяжении его стенок. Она появляется, если первичная перистальтическая волна не смогла опорожнить пищевод. Вторичная перистальтическая волна не связана с глотанием и по форме манометрической кривой напоминает волны глотательных сокращений, отличаясь от них лишь меньшей амплитудой. Нарушения вторичной перистальтики пищевода являются одним из ведущих механизмов патогенеза ГЭРБ. Они отмечаются почти у половины больных ГЭРБ (49,4%), сопровождаются увеличением экспозиции хлористоводородной в пищеводе, и вследствие этого увеличивают продолжительность химического клиренса пищевода. В связи

с этим у пациентов с нарушением объемного эзофагеального клиренса изжога носит более выраженный и торпидный характер, чаще встречаются внепищеводные проявления ГЭРБ.

При пищеводе Барретта кишечная метаплазия неполного типа гистологически характеризуется появлением бокаловидных и «небокаловидных» клеток. Подобные клетки, если они имеют кишечный фенотип и содержат смесь сиаломуцинов и сульфомуцинов, можно считать основным признаком неполной кишечной метаплазии. В этих клетках выявляются сульфолизомальтаза, дипептидилпептидаза IV, а также цитокератины 7 и 20. Сульфолизомальтаза – специфический маркер эпителия Барретта (Старостин Б.Д., 2002). Подобные кишечные ферменты и цитокератины, и почти с такой же частотой, находят в аденокарциноме пищевода (Аруин Л.И., 1998).

Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта

В клинических проявлениях ГЭРБ по Монреальской классификации ГЭРБ выделяют (Vakil N. et al., 2006):

- пищеводные синдромы;
- синдромы повреждения пищевода;
- внепищеводные синдромы, связь которых с ГЭРБ доказана;
- внепищеводные синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается.

К пищеводным синдромам относят:

- типичный рефлюксный синдром, который проявляется изжогой или отрыжкой кислым;
- синдром рефлюксной боли в грудной клетке, характеризующийся болью за грудиной, ощущением кома за грудиной, одинофагией (болью при глотании).

Синдромы повреждения пищевода включают:

- рефлюкс-эзофагит;
- рефлюксную стриктуру;
- пищевод Барретта;
- аденокарцинома пищевода.

Данные синдромы нередко сопровождают симптомы тревоги:

- дисфагия (нарушения глотания);
- анемия, желудочно-кишечное кровотечение;
- анорексия и немотивированное похудание;
- лихорадка.

К внепищеводным синдромам (связь которых с ГЭРБ доказана) относят:

- синдром рефлюксного кашля;
- синдром рефлюксного ларингита;
- синдром рефлюксной астмы;
- синдром рефлюксного кариеса.

Внепищеводные синдромы (связь которых с ГЭРБ предполагается) включают:

- фарингит;
- синусит;

- идиопатический легочный фиброз;
- рецидивирующий средний отит.

Ведущим симптомом, встречающимся у 75-85% больных ГЭРБ, считается изжога. Отрыжка кислым, горьким или пищей, как один из ведущих симптомов ГЭРБ, встречается более чем у половины больных. Дисфагия (нарушения глотания), иногда сопровождающаяся одинофагией (болью при глотании), наблюдается почти у 20% пациентов ГЭРБ. Наличие дисфагии обычно связано с более длительным анамнезом заболевания. Характерной особенностью данного симптома при ГЭРБ является его перемежающийся характер.

Одним из симптомов ГЭРБ является боль в эпигастральной области, появляющаяся в проекции мечевидного отростка вскоре после еды и усиливающаяся при наклонах.

ГЭРБ может являться причиной болевого синдрома в грудной клетке у пациентов с неизмененными коронарными артериями, а также привести к возникновению экстрасистолии и нарушениям внутрисердечной проводимости в результате инициации эзофагокардиального рефлекса.

Большинство авторов придерживаются мнения об отсутствии связи тяжести заболевания с выраженностью внепищеводных синдромов, которые могут иметь место и при эндоскопически-негативном течении заболевания.

Характерно, что в большинстве случаев субъективная выраженность симптоматики ГЭРБ не соответствует степени эзофагита. Кроме того, наряду с симптоматичными формами существуют малосимптомные (латентные) формы ГЭРБ.

Существуют объективные трудности в клинической диагностике осложнения ГЭРБ - пищевода Барретта. Некоторые исследователи признают, что клиническими стигмами появления пищевода Барретта являются длительность заболевания, мужской пол, изжога, ночная боль и одинофагия (Gerson L.V. с соавт., 2001).

Многообразие пищеводных и внепищеводных клинических проявлений ГЭРБ в некоторых случаях существенно затрудняет её диагностику. Именно данный факт обуславливает широкий спектр диагностических методов, используемых для верификации ГЭРБ и ее осложнений.

Для диагностики ГЭРБ используются:

- эзофагогастродуоденоскопия;
- длительное интраэзофагеальное рН-мониторирование;
- эзофагеальная манометрия;
- импедансометрия пищевода;
- рентгенологическое исследование пищевода;
- билиметрия;

- эндоскопическая ультрасонография;
- радиоизотопное исследование пищевода.

Первичным методом инструментальной диагностики ГЭРБ является эндоскопический, с помощью которого можно выявить наличие рефлюкс-эзофагита, оценить степень его тяжести и осуществить забор материала для гистологического и бактериоскопического исследования.

В настоящее время ГЭРБ разделяют на неэрозивную и эрозивную форму заболевания. Видимые повреждения слизистой оболочки (эрозия или язва) – главный критерий эндоскопической диагностики рефлюкс-эзофагита и определения его тяжести. По результатам большинства научных консенсусов, так называемые, минимальные (поверхностные, катаральные, гиперемия и др.) изменения слизистой оболочки не могут использоваться как классификационные критерии, так как обладают недостаточной воспроизводимостью. Исследования, выполненные на принципах доказательной медицины, показывают, что они не могут быть признаками рефлюкс-эзофагита.

По степени распространенности эрозивных изменений СОП, в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией ГЭРБ (1997), различают 4 степени рефлюкс-эзофагита:

А - дефект слизистой менее 5 мм;

В - дефекты слизистой больше 5 мм, не выходящие за пределы 2 складок СОП;

С - дефекты слизистой, выходящие за пределы 2 складок слизистой, но захватывающие менее 75% окружности СОП;

Д - дефекты слизистой, захватывающие более 75% окружности СОП.

В 2004 году, на Объединенной Европейской неделе гастроэнтерологии в Праге группой экспертов по изучению пищевода Барретта были представлены рекомендации по совершенствованию эндоскопической диагностики пищевода Барретта (Sharma et al., 2006). Основной целью данных рекомендаций является повышение доказательности эндоскопического диагноза пищевода Барретта и оптимизация выбора мест прицельной биопсии для морфологической верификации пищевода Барретта.

На основании Пражских критериев имеется реальная возможность определения ориентиров, необходимых для правильного определения протяженности метаплазированного цилиндрического эпителия и доказательной эндоскопической диагностики пищевода Барретта (рис. 3).

При формировании эндоскопического диагноза чрезвычайно важно правильно верифицировать:

- уровень пищеводно-желудочного перехода, места, где анатомически оканчивается пищевод и начинается желудок;



Рисунок 3. Распространенность пищевода Барретта оценивается Пражскими критериями С&М (2004г.).

В данном случае диагноз пациента: пищевод Барретта, С6/М14.

- хиатус или пищеводное отверстие диафрагмы;
- протяженность циркулярной метаплазии слизистой оболочки пищевода;
- максимальную протяженность «языков» цилиндрического эпителия.

При пищеводе Барретта происходит смещение вверх Z-линии (линии перехода плоского эпителия пищевода в цилиндрический желудочный) относительно пищеводно-желудочного перехода. При этом Z-линия становится проксимальным, а пищеводно-желудочный переход дистальным уровнем цилиндрической метаплазии в пищеводе. Следовательно, определение уровня пищеводно-желудочного перехода, необходимо для оценки истинной длины распространения сегмента пищеводно-желудочного перехода. В соответствии с Пражскими критериями эндоскопической оценки пищевода Барретта рекомендовано определять пищеводно-желудочный переход по проксимальному уровню желудочных складок.

Одним из достоинств Пражских рекомендаций по диагностике пищевода Барретта является введение критериев «С» и «М». Учитывая

расстояние до циркулярного охвата Z-линией пищевода и максимально удаленной точки наиболее протяженного «языка» эти критерии позволяют более точно описать распространенность цилиндрического эпителия слизистой оболочки пищевода, повышая вероятность выявления специализированной кишечной метаплазии, дисплазии.

Прямую зависимость между распространенностью специализированной кишечной метаплазии и длиной соответствующего сегмента цилиндрического эпителия слизистой оболочки дистального отдела пищевода отмечают многие исследователи. S. Oberg с соавторами (1999) обнаружили, что если протяженность цилиндрического эпителия составляет не более 0,5 см, то специализированную кишечную метаплазию в его пределах можно выявить в 12% случаев. При длине сегмента пищевода Барретта до 3 см частота выявляемости специализированной кишечной метаплазии увеличивается до 50%, а при длине более 3 см - будет идентифицирована почти в 100% случаев. При этом, Роттердамская группа по изучению опухолей пищевода показала, что удвоение длины пищевода Барретта увеличивает риск развития аденокарциномы в 1,7 раза (Menke-Pluymers M.V. et al., 1993).

С целью улучшения визуализации и трактовки макроскопической картины, а также выбора участков для прицельной биопсии используют методы хромоэзофагоскопии: нанесение на слизистую оболочку красящих веществ, по-разному прокрашивающих здоровые и пораженные ткани. Использование хромоэзофагоскопии позволяет выявить метапластические и диспластические изменения эпителия пищевода, что особенно важно у пациентов с пищеводом Барретта. В качестве витальных красителей для эндоскопической диагностики пищевода Барретта применяются растворы Люголя, метиленового синего, индигокармина, толудинового синего, уксусной кислоты.

Появление эндоскопии с высокой степенью увеличения (магнификационной эндоскопии) стало важным этапом в совершенствовании диагностики пищевода Барретта. Особенно результативным в диагностике пищевода Барретта оказалось комбинирование магнификационной эндоскопии с хромоскопией. Сочетание увеличивающей эндоскопии с хромогастроскопией уксусной кислотой (Guelrud M. et al., 2001), метиленовым синим (Endo T. et al., 2002), индигокармином (Sharma P. et al., 2003) позволило выявить несколько типов рельефа слизистой при пищеводе Барретта, характерных для пищевода, проксимальных отделов желудка и, что особенно важно, для специализированной кишечной метаплазии.

В 2001г. T.Endo et al., используя 80-кратное увеличение, предложил выделять 5 типов ямочных структур (pit pattern), характеризующих рельеф СОП при пищеводе Барретта (см.табл.1). Данная классификация широко используется для диагностики пищевода Барретта.

**Классификация 5 типов ямочных структур СОП
при пищеводе Барретта**

Тип ямок (pit pattern)	Тип слизистой
Точечные	Фундальный эпителий (желудочный фенотип)
Прямые	
Длинные овальные	Кардиальный эпителий (промежуточный тип)
Ворсинчатые	Специализированная кишечная метаплазия
Трубчатые	

Все большее распространение в диагностике пищевода Барретта получает метод исследования слизистой оболочки пищевода в узком спектральном диапазоне - NBI-эндоскопия (narrow band imaging), особенно в сочетании с увеличением. Данный метод позволяет дифференцировать структуру слизистой оболочки по характеру сосудистого рисунка и выполнить прицельную биопсию без предварительного применения витальных красителей. По существу, это электронная хромоскопия. Определяются различия сосудистого рисунка при воспалительных, метапластических и онкологических изменениях слизистой, что может значительно улучшить диагностику пищевода Барретта и ранних форм рака пищевода при первичном осмотре (Kara M.A. et al., 2005).

Одним из перспективных методов выявления в пищеводе злокачественных образований является флюоресцентная эндоскопическая диагностика. Она основана на преимущественном накоплении в злокачественной опухоли определенных веществ (фотосенсибилизаторов), которые под воздействием определенной длины волны светового спектра начинают усиленно флюоресцировать (Endlicher E. et al., 2001).

Биопсия СОП имеет определяющее значение для верификации пищевода Барретта и выявления возможных неопластических изменений. Высокоинформативной методикой выявления дисплазии слизистой оболочки пищевода является множественная 4-х квадрантная биопсия с интервалом в 1 см. Однако она трудоемка для врача, тяжела для пациента. Поэтому ее применение целесообразно в случаях невозможности использования высокотехнологичных современных методик магнификационной и узкоспектральной эндоскопии с прицельной биопсией.

Эндоскопическая оптическая когерентная томография применяется для диагностики дисплазии, раннего рака с целью определения степени инвазии стенки опухоли. Сканирование выполняется с помощью зонда, который вводится в пищевод через канал эндоскопа во время эндоскопического исследования. В качестве зондирующего излучения используется свет ближнего инфракрасного диапазона низкой интенсивности. Оценка отраженного рассеянного света в двух плоскостях позволяет получить компьютерное изображение слизистой и подслизистого слоя с высокой разрешающей способностью (Poneros J.M. et al., 2001).

Длительная (24, 48-часовая) рН-метрия пищевода позволяет судить о частоте, продолжительности и выраженности гастроэзофагеального рефлюкса. Это исследование обеспечивает получение достоверной информации о связи рефлюксных симптомов с колебаниями внутрипищеводного рН. Наибольшей ценностью длительное интраэзофагеальное рН-мониторирование обладает при атипичных формах заболевания. Его проводят для верификации некардиальной боли за грудиной, при хроническом кашле и предполагаемой легочной аспирации желудочного содержимого, а также при рефрактерности пациента к проводимому лечению и подготовке больного к антирефлюксной операции. В норме рН в пищеводе составляет 5,5–7,0, а достоверным критерием гастроэзофагеального рефлюкса считается снижение рН ниже 4. Критерием патологического гастроэзофагеального рефлюкса считается частота эпизодов рефлюкса более 50 в сутки и суммарная продолжительность рефлюксов в течение суток, превышающая 4,7% от всего периода наблюдения.

Импедансометрия является одним из наиболее перспективных методов исследования моторики пищевода. Этот метод основан на динамическом измерении импеданса (комплексного электрического сопротивления) внутренней среды органа, которое изменяется при колебаниях размеров внутриполостного пространства. Основным преимуществом импедансометрии, в отличие от рН-метрии, является возможность регистрации нейтральных и щелочных рефлюксов. Метод основан на динамическом исследовании колебаний стенки органа, в отличие от манометрии, при которой основным регистрирующимся параметром является сила сокращения стенки органа.

Эзофагеальная манометрия позволяет исследовать тонус нижнего пищеводного сфинктера и перистальтику пищевода. Он позволяет регистрировать давление в различных отделах пищевода, во время дыхания и глотания, а также оценивать характер перистальтических волн. Давление в пределах 15–30 мм рт.ст. соответствует норме, снижение менее 10 мм рт.ст. свидетельствует о грубой патологии нижнего пищеводного сфинктера, от 10 до 15 мм рт.ст. – о его недостаточности, а выше 30 мм рт.ст. – об ахалазии пищевода.

Рентгенологическое исследование с контрастированием, при горизонтальном положении больного, целесообразно при выраженных степенях рефлюкс-эзофагита, наличии осложнений ГЭРБ. Оно позволяет оценить пропульсивную способность пищевода, дискинетические изменения, выявить наличие язв, стриктур аденокарциномы пищевода. Кроме того, рентгенологическое исследование пищевода является информативным методом подтверждения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

В диагностике ГЭРБ также используются такие методы как билиметрия и сцинтиграфия. Билиметрия позволяет верифицировать щелочные (желчные) рефлюксы. Этот метод основан на интрапищеводной спектрофотометрии рефлюксата, он позволяет выявлять билирубин желчи по характерному пику абсорбции с длиной волны 453 нм. Сцинтиграфия же выявляет нарушения моторно-эвакуаторной функции пищевода и желудка, позволяет неинвазивно выявлять дуодено-гастро-эзофагеальные рефлюксы.

Применение ультрасонографии в диагностике раннего рака с использованием специальных эндоскопических ультразвуковых зондов или эндоскопов позволяет четко верифицировать все слои стенки, наличие в них и характер опухолевого процесса, степень инвазии, состояние регионарных лимфоузлов, а также определять наличие патологических образований вокруг органа. При проведении эндоскопической сонографии аденокарцинома пищевода выявляется в 89% случаев, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов – в 75% (Manabe N. et al., 2002).

Биопсия слизистой оболочки пищевода имеет важное значение для верификации пищевода Барретта и уточнения характера метаплазии. В то же время ее возможности ограничены в диагностике и прогностической оценке ГЭРБ. Высокоинформативной методикой выявления дисплазии слизистой оболочки пищевода является множественная 4-х квадрантная биопсия с интервалом в 1 см.

В некоторых случаях для диагностики ГЭРБ проводится так называемый омепразоловый тест. Он заключается в оценке регрессии клинических проявлений заболевания на фоне 7 дневного ежедневного приема 40 мг омепразола.

Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта

Препараты, использующиеся для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Лечение ГЭРБ направлено на кислотосупрессию, нормализацию пищеводно-желудочной моторики и цитопротекцию. Оно включает коррекцию диеты и образа жизни, прием антацидов, прокинетики и антисекреторных препаратов.

Изменение образа жизни является важной составляющей лечения больных ГЭРБ. Оно включает:

- Соблюдение диеты и режима питания, ограничение потребления продуктов, снижающих давление нижнего пищеводного сфинктера и оказывающих раздражающее действие (жиры, алкоголь, кофе, шоколад, цитрусовые и др.).
- Исключение обильного приема пищи. Большая часть суточного рациона должна быть отнесена на первую половину дня. Исключение поздних и ночных приемов пищи.
- Прекращение курения.
- После приема пищи не ложиться, не работать в наклонном положении в течение 1,5-2 часов.
- Снижение массы тела, если она избыточна, избегать тесной одежды, тугих поясов.
- Исключение переизбытка, в день не менее 4-5 небольших приемов пищи.
- Профилактику запоров.
- Осторожный, только по назначению врача, приём лекарственных средств, оказывающих отрицательное влияние на моторику пищевода и тонус кардиального жома (продолжительные нитраты, антагонисты кальция, теофиллин и др.), повреждающих слизистую оболочку пищевода и желудка (аспирин, НПВС и др.).
- При необходимости, сон с приподнятым головным концом кровати.

Безусловно, данные рекомендации в некоторых ситуациях имеют большое значение, но нельзя переоценивать роль диеты и изменения образа жизни в лечении ГЭРБ. Прекращение приёма алкоголя и пищевых продуктов, провоцирующих симптомы рефлюкса, приводит к симптоматическому эффекту и в большинстве случаев не приводит к заживлению язв и эрозий СОП. Модификация образа жизни также обладает незначительным клиническим эффектом, по сравнению с терапией антисекреторными препаратами.

Прекращение курения в некоторых случаях оказывает положительное влияние на течение ГЭРБ и влияет на эффективность её лечения. Установлено, что сигаретный дым вызывает индукцию ферментов цитохрома P450, приводит к ускорению метаболизма ингибиторов протонной помпы (ИПП) и вследствие этого к ослаблению их антисекреторных эффектов (Suzuki T. et all., 2007).

Препаратами симптоматического лечения ГЭРБ считаются антациды. У части пациентов они эффективно купируют проявления ГЭРБ, но играют минимальную роль в лечении рефлюкс-эзофагита. Антациды - группа лекарственных средств, содержащих в своем составе соли алюминия, магния, кальция, которые нейтрализуют соляную кислоту. Помимо этого, антациды способны адсорбировать пепсин, фосфолипазу А, желчные кислоты и лизолецитин – входящие в состав желчи и обладающие повреждающим действием на эпителий желудка и пищевода. Антациды при лечении ГЭРБ назначаются с целью снижения кислотно-протеолитической агрессии желудочного сока и кишечного содержимого.

Наиболее удобной фармацевтической формой для лечения ГЭРБ являются гели (альмагель, маалокс, фосфалюгель и др.). Целесообразно применять антациды, содержащие альгиновую кислоту. К таким препаратам относятся топалкан (топаал), гавискон, которые наряду с гидроксидом алюминия и карбонатом магния содержат альгиновую кислоту. Последняя образует пенную антацидную взвесь, плавающую на поверхности желудочного содержимого, которая при попадании в пищевод оказывает лечебное действие. Обычно препараты назначают 3 раза в день через 40-60 мин после приёма пищи, когда чаще всего возникают изжога и ретростернальные боли, а также на ночь.

Препаратами патогенетического лечения ГЭРБ считаются прокинетики, так как они устраняют непосредственную причину гастроэзофагеального рефлюкса – пищеводно-желудочную дисмоторику. Они нормализуют моторику верхних отделов пищеварительного тракта, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, пилорического сфинктера, усиливают перистальтику пищевода, желудка, 12-перстной кишки. Особенно показаны прокинетики для лечения ГЭРБ, развившейся

на фоне системной склеродермии, сахарного диабета, сопровождающейся внепищеводными проявлениями. Кроме того, они устраняют симптомы нередко сопутствующие ГЭРБ желудочной диспепсии.

К прокинетикам относят группу фармакологических препаратов, которые на разных уровнях и с помощью различных механизмов усиливают двигательную, прежде всего пропульсивную активность желудочно-кишечного тракта.

Основные физиологические эффекты прокинетиков:

- повышение тонуса нижнепищеводного сфинктера;
- повышение эвакуаторной функции желудка;
- нормализация соотношения фаз мигрирующего моторного комплекса;
- повышение антродуоденальной координации;
- повышение продуктивной перистальтики кишки;
- повышение сократительной способности желчного пузыря.
-

Чрезвычайно важно, что прокинетики предотвращают не только кислый, но также нейтральный, и желчный («щелочной») гастроэзофагеальные рефлюксы. В то время как атисекреторные препараты эффективны лишь в условиях сохраненной и повышенной секреторной функции желудка.

Прокинетики показаны больным ГЭРБ при стойком дуоденогастральном рефлюксе, особенно при послеоперационном рефлюкс-гастрите (после резекции желудка, пилоропластики и т.д.). Они должны использоваться и при антисекреторной терапии у данного контингента больных. Это обусловлено тем, что в кислой среде желчные кислоты (компонент рефлюксата при дуоденогастральном рефлюксе) преципитируют в желудочном соке, чем минимизируется их повреждающее действие на СОП. При назначении антисекреторных препаратов, в условиях желудочной гипо- и анацидности, желчные кислоты попадают через желудок в пищевод, повреждая СОП.

В таблице 2 представлены использующиеся в России в настоящее время прокинетики, их механизмы действия и физиологические эффекты.

Одним из первых препаратов этой группы был блокатор центральных и периферических D₂-дофаминовых рецепторов – метоклопрамид.

**Механизмы действия и физиологические эффекты
прокинетиков, используемых в России**

Препарат	Итоприд	Метоклопрамид	Домперидон
Механизм действия	Двойной: ингибирование ацетилхолинэстеразы и блокада D ₂ – дофаминовых рецепторов в области парасимпатического нервного окончания	Двойной: Блокада центральных и периферических D ₂ -дофаминовых рецепторов и агонист 5-HT ₄ -серотониновых рецепторов	Одинарный: Блокада периферических и центральных D ₂ -дофаминовых рецепторов
Противорвотное действие	Умеренное	Выраженное	Умеренное
Экстрапирамидные эффекты	Редко	Часто	Редко
Возможность лекарственного взаимодействия	Нет	Да	Да
Возможность повышения уровня пролактина	Нет	Да	Да

Препарат повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряет эвакуацию содержимого желудка, положительно влияет на пищеводный клиренс и снижает гастроэзофагеальный рефлюкс. Блокируя центральные дофаминовые рецепторы, метоклопрамид воздействует на рвотный центр и центр регулирования желудочно-кишечной моторики. К существенным недостаткам метоклопрамида следует отнести его центральное действие (т.н. экстрапирамидные эффекты: головную боль, бессонницу, слабость, импотенцию, гинекомастию и т.д.).

В последнее время, наряду с метоклопрамидом, для лечения ГЭРБ используется домперидон, который является антагонистом преимущественно периферических D₂-дофаминовых рецепторов. Эффективность домперидона как прокинетического агента превышает таковую метоклопрамида, к тому же препарат в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер, и у пациентов реже возникают побочные эффекты (гинекомастия, галакторея, нарушение менструального цикла и пр.).

Наиболее эффективным препаратом при лечении ГЭРБ является гастроинтестинальный прокинетик – итоприд (Ганатон), восстанавливающий гастроинтестинальный тонус и координацию моторики. Препарат назван от своеобразной аббревиатуры «gastric natural tone», т.е. восстанавливающий нормальный тонус ЖКТ. Препарат обладает минимальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер.

Итоприд обладает двойным механизмом действия (рис. 4) обеспечивая:

- ❑ блокаду D₂- дофаминовых рецепторов в районе парасимпатического нервного окончания, вызывая увеличение высвобождения ацетилхолина;
- ❑ ингибирование ацетилхолинэстеразы гладких мышц ЖКТ, препятствуя его деградации.

Все это в конечном итоге усиливает пропульсивную моторику желудка, ускоряет его опорожнение. Кроме того, препарат оказывает противорвотный эффект, который реализуется благодаря взаимодействию с D₂-дофаминовыми хеморецепторами триггерной зоны.

Взрослым назначают внутрь по 1 таблетке препарата Ганатон 50 мг 3 раза в сутки до еды. Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг.

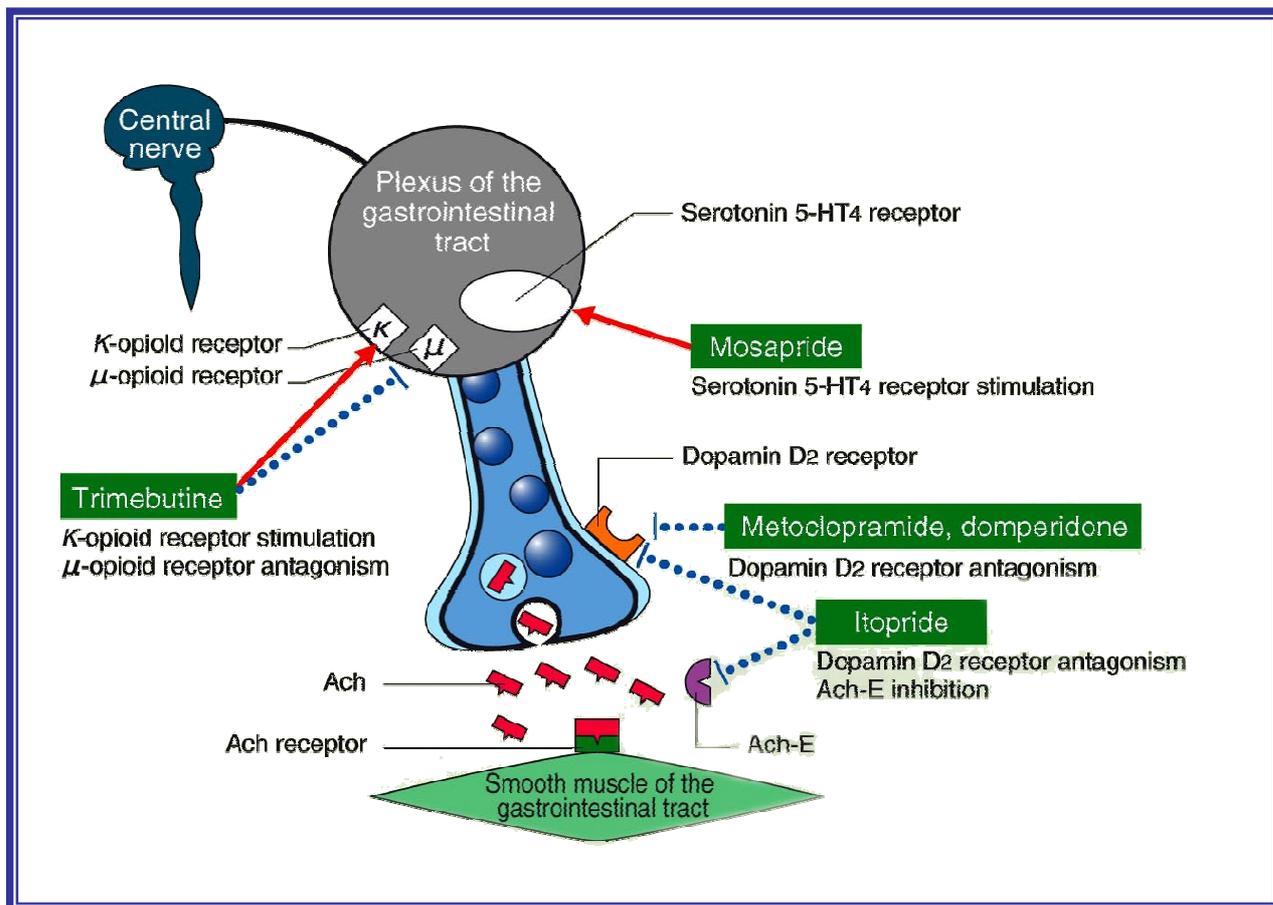


Рисунок 4. Механизмы действия современных прокинетиков.

Чрезвычайно важно, что метаболизм итоприда позволяет избежать нежелательного лекарственного взаимодействия при приеме лекарственных препаратов, метаболизирующихся ферментами системы цитохрома P450.

В Японии, где итоприд применяется с 1995 г., он зарекомендовал себя как препарат, характеризующийся хорошей переносимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов. Результаты применения этого препарата более чем у 10 млн. больных не выявили ни одного случая удлинения интервала Q-T. При назначении препарата в обычных терапевтических дозах повышение уровня пролактина в крови встречается редко.

Итоприд (Ганатон) выгодно отличается от остальных прокинетиков сочетанием двойного механизма действия (ингибирование D₂-рецепторов и ингибирование ацетилхолинэстеразы) и отсутствием серьезных побочных эффектов, характерных для других препаратов: метоклопрамида (экстрапирамидные эффекты, гиперпролактинемия) и цизаприда (удлинение интервала Q-T). Итоприда гидрохлорид рассматривается как препарат первой линии в лечении двигательных нарушений пищевода и желудка.

Ведущим направлением фармакотерапии ГЭРБ считается подавление секреции хлористоводородной кислоты. Для этой цели используются ИПП: омепразол (Ультоп), лансопразол (Ланзоптол), пантопразол (Нольпаза), рабепразол и эзомепразол.

H₂-гистаминовые блокаторы практически не используются для курсового лечения ГЭРБ, ввиду снижения их антисекреторной активности при длительном приеме. Кроме того, их отличает менее выраженный антисекреторный эффект. ИПП, по сравнению с фамотидином, обеспечивают более быстрое заживление эзофагита и уменьшение субъективных признаков заболевания.

При сравнительной оценке эффективности лансопразола, рабепразола, пантопразола, ранитидина и плацебо продемонстрирована одинаковая эффективность всех ИПП в отношении купирования симптомов, частоты эпителизации эрозий и частоты рецидивов. При этом все ИПП превосходят по эффективности ранитидин и плацебо (Caro J., et al., 2001).

Ингибиторы H⁺-K⁺-АТФазы, или ИПП, являются группой препаратов, блокирующих образование соляной кислоты на уровне мембраны париетальных клеток. Все эти препараты могут в течение 24 часов блокировать выделение соляной кислоты, независимо от вида стимуляции, к ним не появляется толерантность.

Являясь слабыми основаниями, ингибиторы протонного насоса накапливаются в канальцах париетальных клеток, где pH может достигать

значений ниже 1,0. Поступая в организм человека, они проходят определенный путь активации: в канальцах париетальных клеток происходит их превращение в тетрациклический сульфенамид.

Активация препарата пропорциональна величине рН: рабепразол > омепразол = лансопразол > пантопразол. При рН, равной 5,0, пантопразол, по сравнению с другими ингибиторами протонного насоса, наиболее химически стабилен и слабее всего активируется.

Ингибиторы протонного насоса существенно различаются по своей биодоступности. Так, биодоступность омепразола несколько снижается при повторном приеме, эзомепразола возрастает, а пантопразола, лансопразола и рабепразола не меняется во времени. Достаточно высокой биодоступностью характеризуется пантопразол. При этом важно, что прием пищи и антацидов на биодоступность этих препаратов не влияет. Все ингибиторы протонного насоса в крови более чем на 95% связаны с белками плазмы.

Одним из важнейших критериев эффективности ИПП является быстрая активизация основного вещества, быстрое начало действия. Эзомепразол в дозе 20 мг обеспечивает лучшее снижение желудочной секреции в первые 6 часов 1 дня применения по сравнению с рабепразолом в дозе 20 мг, а также обладает более длительным по сравнению с рабепразолом действием в течение суток после прекращения приема препарата (Морозов С.В. с соавт., 2003).

По сравнению с эзомепразолом пантопразол быстрее купирует симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Так, симптомы заболевания, беспокоящие больных в дневное время, проходили в среднем на 3,7 сутки лечения при применении пантопразола и на 5,9 сутки при применении эзомепразола ($p = 0,034$), а в течение ночи — на 1,7 и 3,5 сутки соответственно (Бельмер С.В., 2009).

Исследование G. Keith с соавт. (2006) на здоровых добровольцах показало, что лансопразол 30 мг подавляет кислотность быстрее, чем рабепразол 20 мг. Среднее внутрижелудочное значение рН и процент времени с рН >4 были достоверно значительно выше в течение первых 5 часов после приема 30 мг лансопразола по сравнению с 20 мг рабепразола. Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) после приема 30 мг лансопразола (1,6 ч) было меньше, чем после приема 20 мг рабепразола (4,0 ч) как на 1-й, так и на 5-й день. Эти результаты свидетельствуют о более медленном растворении таблеток рабепразола в желудке по сравнению с быстрым высвобождением покрытых кишечнорастворимой оболочкой микросфер лансопразола. Капсулы Ланзоптола (лансопразола) растворяются еще быстрее оригинальных, за счет усовершенствования фирмой КРКА этого процесса.

Лансопразол обладает более выраженным эффектом, по сравнению с рабепразолом, в течение первых пяти часов после первой и повторной доз. Более быстрое начало действия лансопразола дает ему преимущество перед рабепразолом в начале лечения и при лечении «по требованию» (Keith G. et al., 2006).

Важнейшим требованием к современному ИПП является сведение к минимуму взаимодействия с системой цитохрома P450. Метаболизм ингибиторов протонного насоса происходит главным образом в печени при участии цитохрома P450. Ключевыми изоферментами в деактивации ингибиторов протонного насоса являются:

- ❑ CYP2C19
- ❑ CYP3A4 (Сродство омепразола к CYP3A4 в 10 раз ниже, чем к CYP2C19). Меньшее сродство к CYP2C19 и CYP3A4 по сравнению с другими ИПП, имеет пантопразол. Он трансформируется, в основном, под влиянием сульфотрансферазы - фермента, не относящегося к системе цитохрома P450.
- ❑ CYP2D6 (омепразол является слабым, а лансопразол сильным ингибитором)
- ❑ CYP2C9

Данные ферменты обеспечивают процессы гидроксилирования и деалкилирования. Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма преимущественно с мочой (на 80%).

Пантопразол составляет исключение, т. к. его метаболизм проходит без участия указанных изоферментов, а путем конъюгации (в первую очередь сульфатирования), что обеспечивает его незначительное влияние на метаболизм других лекарственных препаратов. С этим же, связана постоянная величина его биодоступности после первого применения. Особый путь метаболизма имеет также рабепразол. Клиренс омепразола и эзомепразола значительно ниже, чем у других ингибиторов протонного насоса. С этим связано нарастание биодоступности омепразола и его стереоизомера эзомепразола.

В настоящее время установлено, что эффективность антисекреторного эффекта ИПП в значительной степени обусловлена вариабельностью гена одного из основных ферментов цитохрома P450-CYP2C19. По скорости метаболизма ИПП среди популяции выделяют:

- ❑ НоЕМ - гомозигот, обе аллели гена у которых нормальны – метаболизм ИПП осуществляется быстро (быстрые инактиваторы);
- ❑ НетЕМ - гетерозигот, одна из аллелей гена- мутировала, характеризуются промежуточной скоростью метаболизма ИПП;

- РМ - гомозигот, у которых мутантны обе аллели гена ($m1/m1$, $m2/m2$ или $m1/m2$) – медленные инактиваторы.

Подавляющее большинство россиян по фармакогенетике относятся к типу $homEM$ — «быстрым метаболизаторам» (табл.3).

Таблица 3

Частота генотипа РМ (медленных инактиваторов) CYP2C19 в различных расовых группах (по Р. J.Wedlund, 2000; И.В.Маеву, 2006).

Расовые группы	Частота выявления медленных инактиваторов (РМ) в %
Россия	1 -2
Турки	1.0
Немцы	1.8
Темнокожие	3.9
Индусы	14.2
Китайцы	14.3
Корейцы	14.0
Японцы	21.3
Вануату, Тихоокеанские Острова	61

Таблица 4

Интрагастральный рН, АUC (площадь распределения под кривой) на фоне приема омепразола у лиц с различным генотипом CYP2C19 (Furuta et al, 1999)

Генотип	Интрагастральный рН после лечения	Омепразол АUC (нг·ч/мл)	Метаболическое отношение (омепразол/5-ОН)
Гомозиготы EM	2.04 - 2.14	421	0.52
Гетерозиготы EM	1.60 - 3.30	1403	1.83
Медленные инактиваторы РМ	1.58 - 4.47	5109	13.7

Эффект омепразола на интрагастральный рН у лиц с различным генотипом CYP2C19 представлен в таблице 4.

Лансопризол (30 мг) у быстрых метаболизаторов характеризуется более высокой концентрацией в сыворотке крови, более быстрым наступлением кислотосупрессивного эффекта, чем 10 мг рабепразола (Yamagishi H. et al., 2008).

Эффективность лекарственных средств может быть повышена выделением из смеси S- и R-форм препарата S-формы, устойчивой к метаболизму в печени. Так, известной S-формой омепразола является препарат эзомепразол. Представлялось, что он будет более эффективен по сравнению со стандартным омепразолом в отношении кислотоподавления и лишен присущих тому отрицательных свойств. Однако убедительных клинических данных о преимуществе эзомепразола перед другими ИПП в купировании клинических проявлений ГЭРБ и антисекреторном эффекте не получено. Известно, что лансопризол и эзомепразол одинаково эффективны в купировании изжоги с 1-го по 14-й день лечения (Chey W. et al., 2003).

В целом, при длительном приеме большинства ИПП, после их отмены не развивается синдром «рикошета». В тоже время датскими учеными в 2009г. выявлены подобные эффекты у некоторых ИПП. Они провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (включающее 60 добровольцев) для изучения вопроса о возможности развития синдрома «рикошета» кислотной гиперсекреции после прекращения 8-недельного курса ИПП. Для большей уверенности в том, что развитие клинических симптомов после отмены ИПП связано с синдромом «рикошета» кислотной гиперсекреции, а не с рецидивом имеющегося заболевания, в качестве участников приглашались практически здоровые добровольцы.

После завершения 8-недельного курса эзомепразола у значительной части прежде бессимптомных практически здоровых добровольцев достоверно чаще отмечалась изжога, отрыжка кислым, симптомы желудочной диспепсии (Reimer C. et al., 2009), что возможно связано с развившейся у них гипергастринемией.

Показано, что применение S-формы пантопризола в дозе 20 мг достоверно более эффективно купирует симптомы и эндоскопические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, по сравнению с обычным рацемическим пантопризолом в дозе 40 мг, что обуславливает перспективность его применения.

В настоящее время установлено, что эрадикация НР не вызывает и не усиливает симптомы ГЭРБ, не приводит к ремиссии и не позволяет предупредить её рецидивы (Malfertheiner P.с соавт., 2007). При этом

чрезвычайно важно, что она предотвращает развитие атрофии СОЖ у пациентов длительно применяющих ИПП для лечения ГЭРБ, на фоне НР-ассоциированного гастрита. Так в исследовании Е.Ј. Kuipers с соавт. (1996) установлено, что при наличии хеликобактерной инфекции ежегодный рост развития атрофического гастрита на фоне постоянного приема ингибитора протонной помпы составляет 6,1%.

Таким образом, эрадикационная терапия при длительном лечении ГЭРБ предотвращает развитие атрофического гастрита, который является триггером для каскада последующих возможных пренеопластических изменений СОЖ, на фоне хеликобактериоза (рис. 5).



Рисунок 5. Схематическое изображение желудочного канцерогенеза (Каскад Корреа). Роль НР.

Тактика лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Современные основные принципы лечения больных ГЭРБ сформулированы в рекомендациях, разработанных в 2007 г. на международном форуме, который состоялся в Швейцарии в г.Гштад. Основные положения данного документа базируются на позициях медицины, основанной на доказательствах.

Согласно данным рекомендациям выделяют три этапа оказания помощи (см. рис. 6): первый – самолечение; второй – врач общей практики; третий – гастроэнтеролог.

При наличии у пациента типичных симптомов ГЭРБ не чаще 1 раза в неделю (эпизодических жалоб) возможен самостоятельный прием лекарственных средств. При этом используются препараты безрецептурного отпуска: антациды (включая альгинаты), прокинетики, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ИПП.

Как считают эксперты, наиболее приемлемым вариантом на этапе самолечения может быть использование антацидов или альгинатов (рис. 7). В то же время установлено, что антациды целесообразно использовать при эндоскопически негативной форме заболевания, а при лечении рефлюкс-эзофагита их эффективность минимальна (Dent J. с соавт., 1999).



Рисунок 6. Новый алгоритм лечения ГЭРБ по Tytgat G. et al.(2007).

Само-помощь

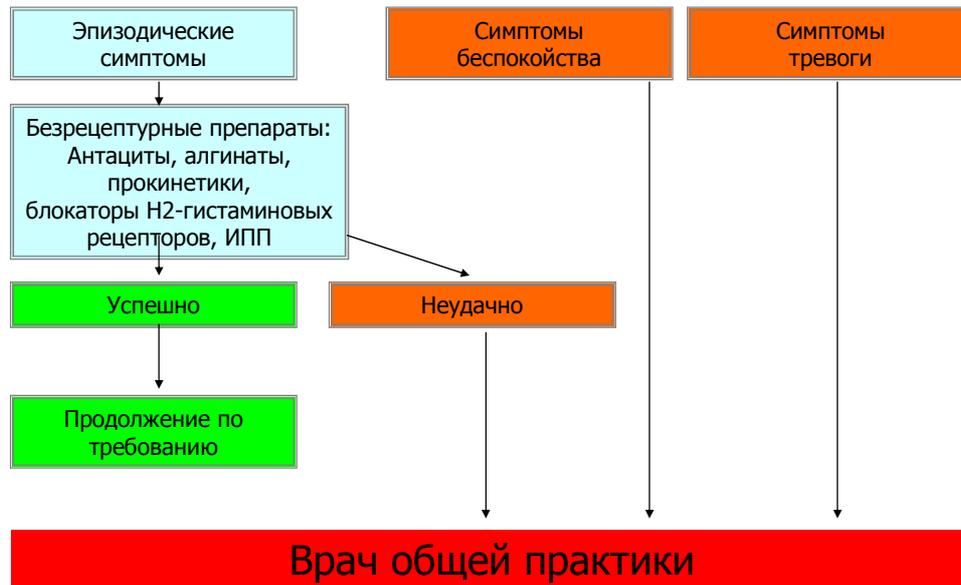


Рисунок 7. Само-помощь по новому алгоритму лечения ГЭРБ по Tytgat G. et al. (2007).

Врач общей практики

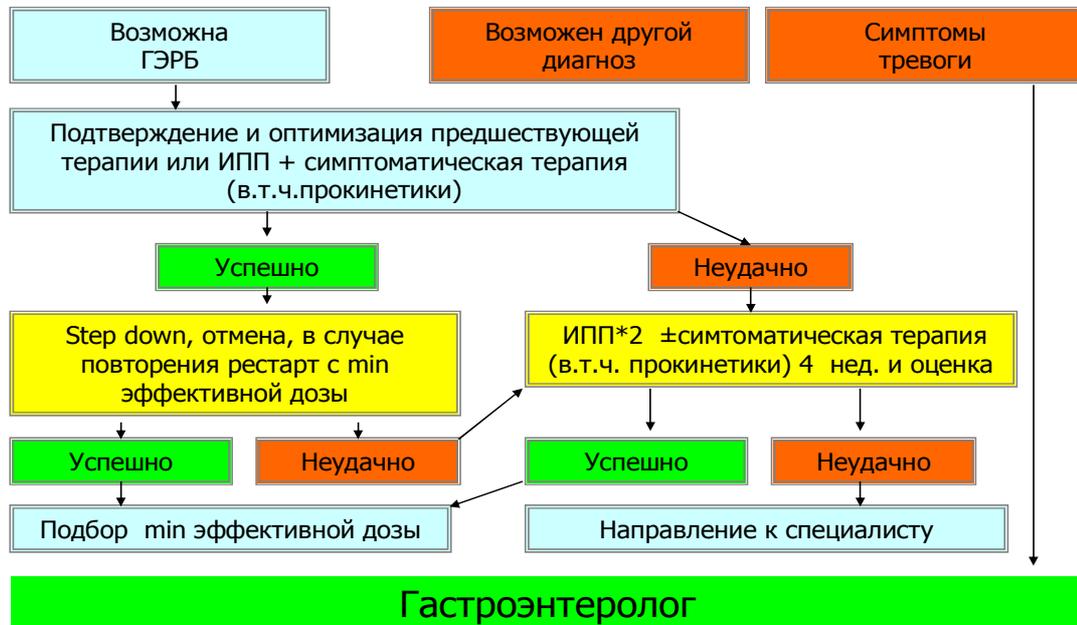


Рисунок 8. Этап врача общей практики по новому алгоритму лечения ГЭРБ по Tytgat G. et al. (2007).

При неэффективности самолечения или в случае частого (более 2 раз в неделю) возникновения симптомов ГЭРБ, пациент обращается к врачу общей практики (рис. 8). Врач общей практики оценивает симптомы пациента, его образ жизни, исключает другую патологию, симптомы тревоги и оптимизирует терапию ГЭРБ. При этом он не проводит какие-либо диагностические исследования.

При выборе тактики ведения больных ГЭРБ врач общей практики может по своему усмотрению либо оптимизировать и продолжить ранее проводившуюся терапию, либо назначить ИПП с, или без, адьювантной терапии (прокинетики, антациды). Согласно новому алгоритму, рекомендуют первоначально использовать препараты из группы антацидов или альгинатов и только при необходимости назначать комбинированную терапию.

Кроме назначения препаратов, врач общей практики должен рекомендовать пациенту изменить некоторые пищевые привычки: уменьшить количество пищи, принимаемой за один прием, не ложиться сразу после еды, спать с поднятым головным концом кровати, не курить, не злоупотреблять алкоголем, не употреблять жирную, острую пищу. Эксперты отмечают, что врачам общей практики целесообразно использовать низкодозовые формы ИПП и рекомендовать прием препаратов этой группы 1 раз в сутки. В новых рекомендациях предусмотрена возможная длительность инициальной терапии – от 4 до 8 недель. При необходимости (нет ответа на терапию, неудовлетворенность пациента результатами лечения, очень частое употребление препаратов) только после истечения указанного срока медикаментозного лечения можно рекомендовать прием ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки вместе или без адьювантной терапии на протяжении 4 недель.

Если пациент ответил на терапию, рекомендуют придерживаться стратегии *step down & stop*: уменьшить дозу ИПП наполовину и постепенно продолжать уменьшать дозу вплоть до прекращения медикаментозной терапии (длительность курса строго не фиксируется). Если после отмены медикаментозного лечения рецидивируют клинические проявления ГЭРБ, врач общей практики может рекомендовать пациенту продолжить прием препаратов в наименьшей эффективной дозе (продолжительность поддерживающей терапии также не регламентируется).

Некоторые фармацевтические фирмы выпускают широкий спектр дозировок омепразола по 10, 20 и 40 мг (Ультоп фирмы КРКА), что позволяет повысить комплаентность врача и пациента, а также эффективно «оттитровать» кислотосупрессивный эффект препарата при длительной поддерживающей терапии ГЭРБ и пищевода Барретта.

Гастроэнтеролог

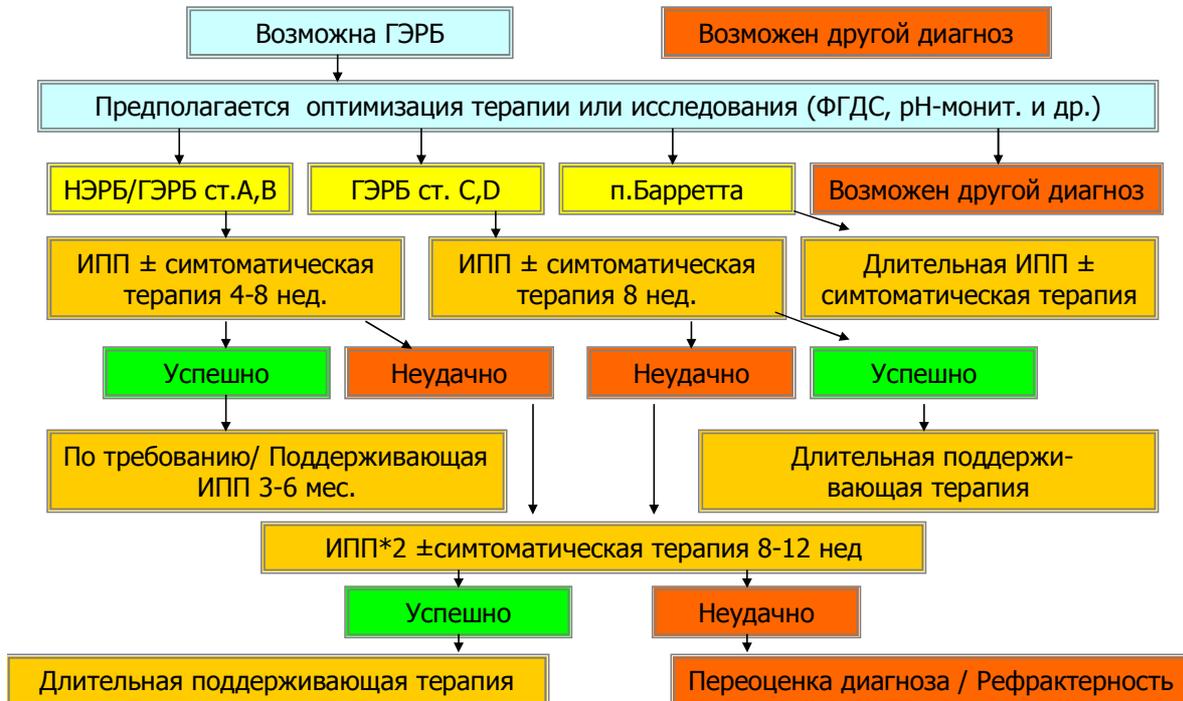


Рисунок 9. Этап гастроэнтеролога по новому алгоритму лечения ГЭРБ по Tytgat G. et al. (2007).

Если же терапия неэффективна, пациенты неудовлетворены результатами лечения второго уровня, необходимо направить больного к гастроэнтерологу (рис.9).

На этапе специализированной медицинской помощи возможно проведение эндоскопического и всех необходимых дополнительных исследований (манометрия, суточная рН-метрия, импедансометрия, билиграфия и др.). Гастроэнтеролог должен рассматривать только сложные клинические случаи ГЭРБ, то есть оказывать помощь тем пациентам, которые частично или полностью рефрактерны к проводимой терапии. Именно гастроэнтеролог должен установить диагноз, определить прогноз и подобрать приемлемую для такого пациента терапию.

В случае диагностики неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), ГЭРБ (с эзофагитом) степени А, В и ГЭРБ степени С, D пациенту рекомендуют ИПП в стандартной дозе с или без адьювантной терапии. Длительность терапии зависит от степени повреждения слизистой оболочки пищевода: если нет видимых повреждений слизистой оболочки пищевода и при рефлюкс-эзофагите степени А, В продолжительность медикаментозного лечения колеблется от 4 до 8 нед; при рефлюкс-эзофагите степени С, D она составляет не менее 8 нед. В случае

положительного ответа на терапию пациентам с НЭРБ/ГЭРБ степени А, В рекомендуют в дальнейшем лечение «по требованию»/поддерживающую терапию с использованием ИПП в стандартной дозе на протяжении 3-6 мес; больным с ГЭРБ степени С, D – длительную поддерживающую терапию с применением ИПП в стандартной дозировке с/без адьювантной терапии (длительность ее не регламентируют).

При отрицательном ответе пациента на медикаментозную терапию как с НЭРБ/ГЭРБ степени А, В, так и с ГЭРБ степени С, D необходимо воспользоваться двойной дозировкой ИПП с/без адьювантной терапии, увеличив длительность приема препарата до 8-12 нед. При сохранении жалоб по истечении указанного срока гастроэнтеролог должен изучить причины рефрактерности к терапии (проведение рН-мониторинга, рН/импеданс мониторинга) и исключить другую патологию. В случае диагностики стойко рефрактерной ГЭРБ эксперты рекомендуют антирефлюксное хирургическое вмешательство (Мазуренко О. , 2009).

Если в ходе комплексного обследования пациента диагностирован пищевод Барретта, пациенту рекомендуют длительный прием ИПП в стандартной дозе с/без адьювантной терапии (длительность терапии, критерии эффективности или показания к проведению хирургического вмешательства, а также сроки наблюдения за пациентом в данном руководстве не указаны).

Лечение пищевода Барретта ИПП может привести к частичной регрессии заболевания и появлению островков плоскоклеточного эпителия. Тем не менее, считается, что пищевод Барретта не подвергается обратному развитию. Следует знать, что под ним может сохраниться метаплазированный эпителий. Поэтому в подобных случаях следует проводить повторные эндоскопические исследования с глубокими биопсиями.

Эндоскопические и хирургические методы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В последние годы достигнут значительный прогресс в разработке эндоскопических методов лечения пищевода Барретта. К ним относятся:

- эндопликация гастроэзофагеальной зоны;
- радиочастотная абляция (процедура Stretta);
- имплантация инертных материалов;
- мультиполярная электрокоагуляция;
- лазерная деструкция;
- фотодинамическая терапия;
- коагуляция аргоновой плазмой;
- криодеструкция;
- резекция слизистой оболочки.

Одним из новых направлений является разработка эндоскопических вмешательств, направленных на коррекцию гастроэзофагеального рефлюкса. С помощью эндоскопической «швейной машины», предложенной Paul Swain, в области кардии формируются швы для создания внутренней складки и подавления рефлюкса. У пациентов с нетяжелым рефлюксом и небольшой хиатальной грыжей были получены обнадеживающие результаты (Filipi C.J. et al., 2001)

Радиочастотная абляция (процедура Stretta) заключается в том, что на область нижнего пищеводного сфинктера и кардии с помощью специальных игл-электродов осуществляется воздействие высокочастотным током. В результате этого снижается чувствительность и число транзиторных расслаблений нижнего эзофагеального сфинктера, утолщается его мышечная часть. Все это приводит к уменьшению ГЭР и улучшению качества жизни пациентов (Triadafilopoulos G. et al., 2001)

Имплантация инертных материалов в область нижнего пищеводного сфинктера является многообещающим методом, в связи с простотой выполнения и устойчивым положительным результатом. Проводятся как экспериментальные, так и клинические разработки (Devriere J. et al., 2001)

К современным эндохирургическим методам лечения пищевода Барретта и ранней аденокарциномы пищевода относятся мукозэктомия и абляционные методы: фотодинамическая терапия, аргоноплазменная коагуляция, лазерная и электрокоагуляция. Эндохирургические методы лечения пищевода Барретта показаны при дисплазии, в первую очередь высокой степени, аденокарциноме без инвазии подслизистого слоя, тяжелых сопутствующих заболеваниях, делающих невозможным хирургическое лечение, отказ пациента от хирургического лечения. По мнению ряда авторов при распространенной диффузной кишечной

метаплазии, особенно неполной, также показаны методы эндоскопической абляции.

Электрокоагуляция очагов метаплазии и дисплазии при пищевода Барретта чаще всего применяется при небольшой площади поражения. Однако имеются сообщения о ее эффективности при распространенной специализированной кишечной метаплазии с успешной резпителизацией пищевода в зонах абляции. Серьезными недостатками метода являются болевые ощущения у пациента во время проведения манипуляции и появление выраженной дисфагии в послеоперационном периоде (Sampliner R.E. et al., 2001).

Применение высокоэнергетических лазеров (аргоновый, YAG-неодимовый, на парах меди, полупроводниковые и др.) при лечении пищевода Барретта рекомендовано в случаях, аналогичных использованию электрокоагуляции. Хотя имеются немногочисленные публикации об успешной лазерной деструкции небольших очагов раннего рака при пищеводе Барретта. В связи с отсутствием непосредственного контакта со слизистой, лазерные абляции легче переносятся пациентами, чем электрокоагуляция (Sharma P. et al., 1999).

Метод аргоноплазменной коагуляции обусловлен термическим воздействием тока высокой частоты, подаваемого на ткань потоком ионизированной аргоновой плазмы. Основные преимущества этого метода при лечении пищевода Барретта заключаются в том, бесконтактным способом можно проводить гомогенную коагуляцию как прицельно, так и обширных зон специализированной кишечной метаплазии и дисплазии при ограниченной глубине проникновения (не более 3 мм). Кроме того, аргоноплазменную коагуляцию используют для обработки краев резекции при мукозэктомии с целью повышения абластичности операции. Вероятность возникновения осложнений значительно меньше, чем при электро- и лазерной деструкции (Van Laethem J.L. et al., 1998).

Фотодинамическая терапия является принципиально новым методом лечения злокачественных новообразований, основанным на использовании фотодинамического повреждения опухолевых клеток в ходе фотохимических реакций. Введенный фотосенсибилизатор избирательно накапливается в опухоли и задерживается в ней дольше, чем в нормальных тканях. При локальном облучении опухоли светом определенной длины волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, в опухоли начинается фотохимическая реакция с образованием синглетного кислорода и кислородных свободных радикалов, оказывающих токсическое воздействие на опухолевые клетки. Опухоль резорбируется и постепенно замещается соединительной тканью (Dougherty T.J. et al., 1998).

Метод фотодинамической терапии выгодно отличается от традиционных методов лечения злокачественных опухолей высокой избирательностью поражения, отсутствием риска хирургического вмешательства, тяжелых местных и системных осложнений лечения,

возможностью многократного повторения при необходимости лечебного сеанса и сочетанием в одной процедуре флюоресцентной диагностики и лечебного воздействия.

В последние годы фотодинамическая терапия с использованием различных фотосенсибилизаторов успешно применяется для лечения дисплазий и раннего рака при пищеводе Барретта. В качестве фотосенсибилизаторов используются фотогем, фотосенс, 5-аминолевулиновая кислота, радахлорин и др. В качестве источников светового излучения – предпочтительнее высокоэнергетические полупроводниковые лазеры (Overholt V.F. et al., 1995).

Основное ограничение метода фотодинамической терапии - глубина воздействия. Используемые в клинике препараты имеют спектр фотодинамического воздействия с максимумами в области 620 - 675 нм. Проницаемость биологических тканей в этом диапазоне незначительна и составляет несколько миллиметров. Максимальная проницаемость тканей находится в дальней красной и ближней инфракрасной области 750 - 1500 нм и соответствует диапазону генерации эффективных, надежно работающих и доступных лазеров. В настоящее время проводится направленный поиск фотосенсибилизаторов, имеющих максимальный пик поглощения в указанных областях, среди производных хлоринов, бензопорфиринов, нафтало- и фталоцианинов. При этом особый интерес представляют фотосенсибилизаторы, обладающие способностью быстро аккумулироваться в опухоли, высокой скоростью катаболизма и минимальной фототоксичностью.

Эндоскопическая резекция слизистой оболочки или мукозэктомия является методом выбора при тяжелой дисплазии и ранней форме аденокарциномы, развившихся на фоне пищевода Барретта. Преимущества данного метода заключаются в возможности достичь необходимой глубины иссечения (до мышечного слоя) опухоли любой формы и значительных размеров при сохранении макропрепарата, что дает возможность морфологической оценки резецированного участка с определением границ распространения процесса. По технике выполнения различают эндоскопическую резекцию слизистой оболочки с вакуумным компонентом и с применением зубчатой петли или электроножа, предпочтительно с керамическим ограничителем. В связи с технической сложностью, возможны осложнения в виде кровотечения, перфорации, транзиторного медиастинита или перитонита (Takeo Y. et al., 2001).

Показаниями к хирургическому лечению пищевода Барретта являются:

- сопутствующая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- отсутствие эффекта от длительной адекватной консервативной терапии;
- наличие некорректируемых другими методами лечения осложнений (стриктуры, кровотечения и др.);
- наличие дисплазии СОП высокой степени или неоплазии.

В связи с тем, что в основе развития пищевода Барретта лежит гастроэзофагеальный рефлюкс, большинство хирургов считает необходимым выполнять антирефлюксные операции (разные виды фундопликации, крурорафию) традиционным или лапароскопическим методами.

Суть антирефлюксных операций заключается в ушивании ножек диафрагмы и создании вокруг абдоминального отдела пищевода дополнительной муфты (манжетки) с помощью проксимальной части желудка. Для восстановления угла Гиса муфта фиксируется к ушитым ножкам диафрагмы. Эта муфта с восстановленным эзофагокардиальным углом, а также уменьшенное отверстие в диафрагме препятствуют в дальнейшем обратному забросу желудочного содержимого в пищевод.

В настоящее время чаще применяется фундопликация по Nissen. В тех случаях, когда выполнение полной фундопликации невозможно, обычно ограничиваются более простой операцией – передней фундопликацией по Dor, заключающейся в фиксации свода желудка к стенке пищевода и левой ножке диафрагмы. К сожалению, в подавляющем большинстве случаев достигаемый положительный результат носит временный характер, после чего гастроэзофагеальный рефлюкс восстанавливается. Часть хирургов для решения этой проблемы предпочитают операции, направленные на резекцию «барреттовской» зоны пищевода с наложением антирефлюксных анастомозов.

При наличии малигнизации с изъязвлением, мультифокальным ростом или инвазией осуществляются резекции пищевода, нередко с кардиальным отделом желудка, в зависимости от распространенности процесса.

Ведение пациентов с пищеводом Барретта предусматривает не только комплексное лечение, но и динамическое наблюдение. В соответствии с критериями Американского общества гастроэнтерологов определены группы диспансерного наблюдения и контрольные сроки повторного обследования больных пищеводом Барретта в зависимости от выявленных морфологических изменений слизистой оболочки пищевода и их выраженности:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Кишечная метаплазия - | 1 раз в год |
| <input type="checkbox"/> Кишечная метаплазия -
с дисплазией слабой степени | Через 1,3 и 6 месяцев
после первичной детекции |
| <input type="checkbox"/> Кишечная метаплазия –
с дисплазией тяжелой степени | Через 1 месяц |

Пациентам первой группы показана медикаментозная терапия, контрольное эндоскопическое исследование с уточняющими методиками и прицельной биопсией 1 раз в год.

Пациентам второй группы с дисплазией слабой степени показана медикаментозная терапия в течение 1 месяца. Затем повторное эндоскопическое исследование с уточняющими методиками и прицельной биопсией. Если при гистологическом исследовании и проточной цитометрии сохраняется дисплазия низкой степени без признаков неопластической прогрессии, то показано повторное обследование в указанном объеме через 3, 6 месяцев. При наличии признаков неопластической прогрессии показано эндоскопическое абляционное лечение.

Пациентам с тяжелой дисплазией (желательно получить заключение двух независимых патоморфологов) показана медикаментозная терапия в течение 1 месяца. Затем повторное эндоскопическое исследование с уточняющими методиками и прицельной биопсией. Если при гистологическом исследовании и проточной цитометрии выявляется дисплазия низкой степени, то показана тактика согласно мероприятиям второй группы пациентов. При подтверждении высокой степени дисплазии показана эндоскопическая резекция слизистой или хирургическое лечение в зависимости от степени распространенности дисплазии. В случаях развития осложнений пищевода Барретта (стриктура, кровотечение) также показано эндохирургическое или хирургическое лечение.

Пациентам с пищеводом Барретта, у которых выявлена аденокарцинома, в первую очередь необходимо провести эндоскопическое ультразвуковое исследование с целью определения глубины инвазии опухоли и состояния регионарных лимфатических узлов. В случаях, когда протяженность поражения слизистой менее 2 см, не носит мультифокальный характер, без изъязвления и инвазии в подслизистый слой, рекомендуется эндоскопическая мукозэктомия. В остальных случаях показано хирургическое лечение, лучевая, химиотерапия.

Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Барретта

ГЭРБ не является неуклонно прогрессирующим заболеванием. Это доказано результатами исследования ProGERD (2005г.) включавшего 6215 пациентов с ГЭРБ. Исследование заключалось в инициальном 4-недельном лечении неэрозивной ГЭРБ эзомепразолом 20 мг в сутки или в 8-недельном лечении эрозивной ГЭРБ эзомепразолом 40 мг в сутки последующем наблюдении пациентов в течение 5-10 лет (Labenz J., Morgner-Miehlke A., 2006).

Установлено, что неэрозивная форма заболевания, а также рефлюкс-эзофагиты степени А или В по Лос-Анджелесской классификации, которые встречаются более, чем в 85% случаев, характеризуется незначительной прогрессией и отсутствием осложнений (рис.10). Тяжелые рефлюкс-эзофагиты, степени С или Д, а также пищевод Барретта, встречающиеся менее, чем в 15% случаев, сопровождаются серьезными осложнениями. И если в первом случае основная цель лечения состоит в купировании симптомов заболевания, то во втором – в купировании симптомов заболевания и лечении эрозий, язв и метаплазий СОП.

В рамках исследования ProGERD осуществлялось обычное проспективное наблюдение за 3507 пациентами ГЭРБ. За 2-летний период у большинства (74,5%) больных неэрозивной рефлюксной болезнью

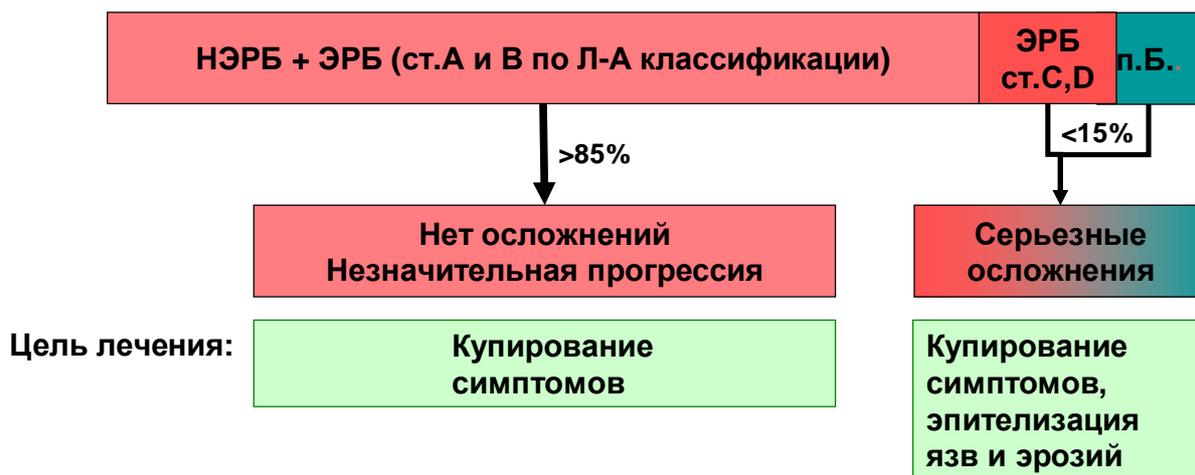


Рисунок 10. Концепция прогрессии ГЭРБ по результатам исследования ProGERD (2005г.) n=6215 (Labenz J., Morgner-Miehlke A., 2006)

(НЭРБ) отсутствовала отрицательная динамика в течение заболевания (см. табл. 5) и лишь у четверти пациентов отмечено появление рефлюкс-эзофагита степени А или В. Также, преимущественно положительная динамика течения заболевания была характерна как для пациентов с легкими (А и В), так и с тяжелыми (С и D) рефлюкс-эзофагитами.

Таблица 5

**Динамика тяжести рефлюкс-зофагита за 2-летний период
обычного проспективного наблюдения
(исследование ProGERD, n=3507)**

	Степень тяжести рефлюкс-зофагита ч/з 2 года		
	НЭРБ	А-В	С-D
НЭРБ →	74,5	24,9	0,6
А-В →	61,3	37,1	1,6
С-D →	50,4	41,8	7,8



Labenz et al (DDW 2006)

Обозначения: ЦЭ: цилиндрический эпителий
КМ: кишечная метаплазия

Рисунок 11. Риск развития рака пищевода при пищеводе Барретта (по результатам исследования ProGERD, 2005г.).

Результаты исследования ProGERD еще раз подтвердили, что рак пищевода выявляется только при наличии кишечной метаплазии при пищеводе Барретта (см.рис. 11). При этом ежегодный риск развития рака пищевода составляет 1,3% в год.

* * *

Таким образом, ГЭРБ в силу широкой распространенности и спектра внепищеводных проявлений является проблемой находящейся в призме пристальных интересов гастроэнтерологов, эндоскопистов, хирургов, врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, пульмонологов, стоматологов и отоларингологов. Чрезвычайно важным в этой связи является знание данными специалистами современных подходов к диагностике и лечению гастроэзофагеального рефлюкса и его проявлений.

Список литературы

1. Аруин Л.И, Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника .- М. : «Триада-Х», 1998. 496 с.
2. Бельмер С.В. Пять поколений ингибиторов протонного насоса: проблема выбора // Лечащий врач. – 2009, № 8. – С. 11-15.
3. Исаков В. А., Морозов С. В., Ставраки Е. С., Комаров Р. М. Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – N 1. – С. 20-29.
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А., Бутов М.А., Еремина Е.Ю., Зинчук Л.И., Цуканов В.В. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2009.- №6.- С4-13.
5. Лукина А.С., Неустроев В.Г. Эндоскопическая диагностика и классификация пищевода Барретта. Современное состояние и история вопроса. // Клиническая эндоскопия. – 2008. – № 3(16). – С. 28-37.
6. Мазуренко О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: где мы находимся сейчас и к чему стремимся? Здоровье Украины. // Медицинская газета. – 2009. - № 6/1. – С. 18-19.
7. Морозов С.В., Цодикова О.М., Исаков В.А., Гушин А.Е., Шипулин Г.А. Сравнительная эффективность антисекреторного действия рабепразола и эзомепразола у лиц, быстро метаболизирующих ингибиторы протонного насоса // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003, - № 6. – С. 28-31.
8. Поддубный Б.К., Кувшинов Ю.П., Малихова О.А. и др. Пищевод Барретта: современное состояние проблемы. // Альманах эндоскопии. – 2002. - № 1. – С. 94-99.
9. Старостин Б.Д. Пищевод Барретта: выявление, мониторинг, лечение // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. –№ 3. – С. 84-91.

10. Старостин Б.Д. Современные концепции выявления, лечения и мониторинга пищевода Баррета // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002. – N 4. – С. 6-11.
11. Buttar N.S. , Want K.K. and Sebo T.J. et al. Extent of high grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. // Gastroenterology. – 2001. – № 120. – P. 1630-1639.
12. Cameron A.J. Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma . Dis. Esophagus. – 2002. – Vol. 5, №2. – P. 106-108.
13. Cameron A.J. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma [review]. Gastroenterol Clin North Am. – 1997. – № 26. – P. 487-494.
14. Cameron A.J., Lomboy C.T. and Pera M. et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction in Barrett's esophagus. // Gastroenterology. – 1995. – № 109. – P. 1541-1546
15. Caro J, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine and placebo: evidence from randomized clinical trials. // Clinl Ther. – 2001. – № 23. – P. 998-101.
16. Chey W, Buang B, Jackson R. Lansoprazole and esomeprazole in symptomatic GERD: a double-blind, randomized, multicentre trial in 3000 patients confirms comparable symptom relief. // Clin Drug Invest. – 2003. – № 23. – P. 69–84.
17. Cossentino M.J., Wong R.K. Barrett esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma Semin. // Gastrointest. Dis. – 2003. – Vol.14, № 3. – P. 994-998.
18. Dent J., Brun J., Fendrick et al. on behalf of the Genval Workshop Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report // Gut. – 1999. – Vol. 44, Suppl. 2. – P. S1-S16.
19. Devesa SS., Blot W.J., Rraumeni J.R. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. // Cancer. – 1998. – № 15(83). – P. 2049-2053.
20. Deviere J., Silverman D., Pastorelli A. et al. Endoscopic implantation of a biopolymer in the lower esophageal sphincter for gastroesophageal reflux: a pilot study. Program and abstracts of Digestive Disease Week. – 2001. – May 20-23, 2001. Atlanta, Georgia. [ASGE Abstract #737]
21. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. et al. Photodynamic therapy. // J Natl Cancer Inst. – 1998. – № 90(12). – P. 889-905.
22. El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – № 5. – P. 17-26.
23. Endlicher E, Knuechel R, Hauser T et al. Endoscopic fluorescence detection of low and high grade dysplasia in Barrett's oesophagus using systemic or local 5-aminolaevulinic acid sensitisation. // Gut. – 2001. – № 48. – P. 314-319.

24. Endo T., Awakawa T., Takahashi H. et al. Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy. // *Gastrointest Endosc.* – 2002. – № 55(6). – P. 641-647.
25. Filipi C.J., Lehman G.A., Rothstein R. et al. Transoral, flexible, endoscopic suturing for treatment of GERD: a multicenter trial. // *Gastrointest Endosc.* – 2001. – № 53. – P. 416-422.
26. Furuta et al. // *Clin Pharmacol Ther.* – 1999. – № 65. – P. 552-561.
27. Gerson L.B., Edson R., Lavori P.W., Triadafilopoulos G. Use of a simple symptom questionnaire to predict Barrett's esophagus in patients with symptoms of gastroesophageal reflux // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96, N7. – P. 2005-2012.
28. Gossner L., Stolte M., Sroka R. et al. Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. // *Gastroenterology.* – 1998. – № 114(3). – P. 448-455.
29. Guelrud M., Herrera I., Essenfled H. et al. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. // *Gastrointest Endosc.* – 2001. – № 53(6). – P. 559-565.
30. Inadomi J.M., Sampliner R., Lagergren J. et al. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – № 138(3). – P. 1-41.
31. Kara M.A., Peters F.R., Rosmolen W. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. // *Endoscopy.* – 2005. – № 37. – P. 929-936.
32. Kara M.D., Peters F.R., Ten Kate F.J. et al. Endoscopic video autofluorescence imaging may improve the detection of early neoplasia in patients with Barrett's esophagus. // *Gastrointest. Endosc.* – 2005. – № 61. – P. 679-685.
33. Keith G., Tolman, Jorg Taubel, Steven Warrington et al. «Comparison of the Effects of Single and Repeated Oral Doses of Lansoprazole and Rabeprazole on Ambulatory 24-hour Intragastric pH in Healthy Volunteers» // *Clin Drug Invest.* – 2006.
34. Kelly S., Harris K.M., Berry E., et al. A systemic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastroesophageal carcinoma // *Gut.* – 2001. – № 49. – P. 534-539.
35. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenderg-Knoll EC, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. // *N Engl J Med.* – 1996. – № 334. – P. 1018-1022.
36. Labenz J, Morgner-Miehlke A. An update on the available treatments for nonerosive reflux disease. // *Expert Opin Pharmacother.* – 2006. – № 7. – P. 47-56.

37. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. // *Gut*. – 2007. – Vol. 56, №6. – P. 772-781.
38. Manabe N., Haruma K., Hata J., Kusunoki H., Yoshida S., Futagami K., Tanaka S., Chayama K. Evaluation of esophageal motility by endosonography using a miniature ultrasonographic probe in patients with reflux esophagitis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37, № 6. – P. 674-678.
39. Menke-Pluymers M.B., Hop W.C., Dees J., Van Blankenstein M., Tilanus H.W. Risk factors for the development of an adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett) esophagus. The Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. // *Cancer*. – 1993. – № 72. – P. 1155-1158.
40. Oberg S., De Meester T.R., Peters J.H., et al. The extent of Barrett's esophagus depends on the status of the lower esophageal sphincter and the degree of esophageal acid exposure. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1999. – № 117. – P. 572-580.
41. Overholt B.F., Panjehpour M. Barrett's esophagus: photodynamic therapy for ablation of dysplasia, reduction of specialized mucosa, and treatment of superficial esophageal cancer. // *Gastrointest Endosc.* – 1995. – № 42. – P. 64-70.
42. Paull A. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. // *N Engl J Med.* – 1976. – № 29. – P. 476-480.
43. Poneros J.M., Terney G. J. et al. Diagnosis of displazia in Barrett oesophagus using optical coherence tomography. // *Gastrointestinal endoscopy.* – 2001. – № 53. – P. 3420.
44. Reid B.J. , Blount P. and Feng Z. et al. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high grade dysplasia. // *Am J Gastroenterol.* – 2000. – № 95. – P. 3089-3096.
45. Reimer C., Søndergaard B., Hilsted L., Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. // *Gastroenterology.* – 2009. – № 137(1). – P.80-87.
46. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2004. – № 20(7). – P. 751-760.
47. Sampliner R.E., Faigel D., Fennerty M.B. et al.: Effective and safe endoscopic reversal of nondysplastic Barrett's esophagus with thermal electrocoagulation combined with high-dose acid inhibition: a multicenter study. // *Gastrointest Endosc.* – 2001. – № 53. – P. 554-558.
48. Sampliner R.E., Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. // *Am J Gastroenterol.* – 2002. – № 97. – P. 1888-1895.

49. Sharma P. et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. // *Gastroenterology*. – 2006. – № 131. – P. 1392-1399.
50. Sharma P., Jaffe P.E., Bhattacharyya A. et al. / Laser and multipolar electrocoagulation ablation of early Barrett's adenocarcinoma: long-term follow-up. // *Gastrointest Endosc*. – 1999. – № 49. – P. 442-446.
51. Sharma R. Weston AR Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. // *Gut*. – 2003. – № 52. – P. 24-27.
52. Sharma R. et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. // *Gastroenterology*. – 2006. – № 131. – P. 1392-1399.
53. Sharma R. Topalovski M, Mayo MS, Weston AR Methylene blue chromoendoscopyfordetection of short-segment Barrett's esophagus. // *Gastrointest. Endosc*. – 2001. – № 54. – P. 289-293.
54. Suzuki T., Matsuo K., Sawaki A., Wakai K., Hirose K., Ito H., Saito T., Nakamura T., Yamao K., Hamajima N., Tajima K. Influence of smoking and CYP2C19 genotypes on H. pylori eradication success // *Epidemiol Infect*. – 2007. – № 135(1). – P. 171-176.
55. Takeo Y., Yoshida T., Shigemitsu T. et al.: Endoscopic mucosal resection for early esophageal cancer and esophageal dysplasia. // *Hepatogastroenterology*. – 2001. – № 48. – P. 453-457.
56. Triadafilopoulos G., DiBlaise J.K., Nostrant T.T. et al. Radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction for the treatment of GERD. // *Gastrointest Endosc*. – 2001. – № 53. – P. 407-415.
57. Tytgat G. et al. // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2007. – № 27 (3) – P. 249-256.
58. Vakil N., Veldhuyzen van Zanten S., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastro-esophageal reflux disease (GERD) - a global evidence-based consensus. // *Am. J. Gastroenterol*. – 2006. – № 101(8). – P. 1900-1920.
59. Van Laethem J.L., Cremer M., Peny M.O. et al.: Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression: immediate and mid term results. // *Gut*. – 1998. – № 43. – P. 7447-7451.
60. Waring J.P. Barrett's esophagus: Current Concepts in diagnosis and Management. SAGES Annual Scientific Session & Postgraduate Course. – March 29-April 1. – 2000. – Atlanta Georgia.
61. Wedlund P.J. CYP2C19 Enzyme polymorphism // *Pharmacology*. – 2000. – Vol. 61. № 3. – P. 174—183.
62. Weston A. , Badr A. and Hassanein R. Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histologic factors predictive of the development of Barrett's multifocal high grade dysplasia or adenocarcinoma. // *Am J Gastroenterol*. – 1999. – № 94. – P. 3413-3419.

63. Yamagishi H., Koike T., Ohara S., Horii T., et al., Early effects of Lansoprazole orally disintegrating tablets on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers // World journal of gastroenterology. – 2008. – Apr, 07. – № 14(13). – P. 2049-54.

**Гастроэзофагеальная
рефлюксная болезнь
и пищевод Барретта:
диагностика и лечение**