

## Дифференцированная терапия «некислых» форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Н.Б. ЛИШУК, В.И. СИМАНЕНКОВ, С.В. ТИХОНОВ

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение клинико-патогенетических особенностей «некислых» вариантов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и оценка влияния комбинированной и монотерапии на течение данной патологии.

**Материалы и методы.** В исследование включили 62 пациентов с «некислыми» формами ГЭРБ. Срок наблюдения 6 нед. Пациентов разделили на 2 группы: группа «слабокислых» гастроэзофагеальными рефлюксами (ГЭР), группа «слабощелочных» ГЭР. Затем в каждой группе провели распределение больных, сформировав таким образом 4 группы: 1-я — 19 пациентов со «слабокислыми» ГЭР, получающие монотерапию рабепразолом в дозе 20 мг/сут, 2-я — 21 пациент со «слабокислыми» ГЭР, получающий комбинированную терапию рабепразолом 20 мг и итопридом, 3-я — 8 пациентов со «слабощелочными» ГЭР, получающие урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в виде монотерапии и 4-я — 14 пациентов со «слабощелочными» ГЭР, получающие комбинированную терапию УДХК и итоприда. В динамике проводили оценку клинических симптомов заболевания, эндоскопической картины слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гистологических изменений слизистой оболочки пищевода и желудка, результатов суточной рН-импедансометрии.

**Результаты.** При проведении дифференцированной терапии большинство больных отмечали положительную клиническую динамику, улучшалась или не изменялась эндоскопическая картина. При оценке рН-импедансометрических результатов уменьшалось общее число ГЭР, нахождение болюса в пищеводе, число проксимальных рефлюксов. Данные изменения отмечались не только в группах, получавших ингибиторы протонного насоса (ИПН), но и в группе пациентов, находившихся на монотерапии УДХК и комбинированной терапии с прокинетикум.

**Заключение.** Дифференцированный подход к лечению пациентов с «некислыми» вариантами ГЭР способствует повышению его эффективности. Добавление прокинетикума итомеда (итоприда гидрохлорид) к терапии ИПН у пациента со «слабокислыми» ГЭР повышает эффективность лечения за счет позитивного влияния на моторику верхних отделов ЖКТ. Основой терапии ГЭРБ с преобладанием «слабощелочных» рефлюксов является УДХК, при этом комбинация УДХК с прокинетикум характеризуется более выраженным влиянием на клиническую и эндоскопическую картину, а также моторику верхних отделов ЖКТ.

**Ключевые слова:** ГЭРБ, «некислые» («слабокислые», «слабощелочные») ГЭР, дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, антисекреторная терапия, рабепразол, итоприд, урсодезоксихолевая кислота.

## Differentiation therapy for non-acidic gastroesophageal reflux disease

N.B. LISHCHUK, V.I. SIMANENKOV, S.V. TIKHONOV

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

**Aim.** To investigate the clinical and pathogenetic features of the non-acidic types of gastroesophageal reflux disease (GERD) and to evaluate the impact of combined therapy versus monotherapy on the course of this disease.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 62 patients with non-acidic GERD. The follow-up period was 6 weeks. The patients were divided into 2 groups: 1) weakly acidic gastroesophageal refluxes (GER); 2) weakly alkaline GER. Then each group was distributed, thus making up 4 groups: 1) 19 patients with weakly acidic GER who received monotherapy with rabeprazole 20 mg/day; 2) 21 patients with weakly acidic GER had combined therapy with rabeprazole 20 mg and itopride; 3) 8 patients with weakly alkaline GER who received ursodeoxycholic acid (UDCA) monotherapy; and 4) 14 patients with weakly alkaline GER who had combined therapy with UDCA and itopride. The clinical symptoms of the disease, the endoscopic pattern of the upper gastrointestinal tract (GIT) mucosa, histological changes in the esophageal and gastric mucosa, and the results of 24-hour impedance pH monitoring were assessed over time.

**Results.** During differentiation therapy, the majority of patients reported positive clinical changes and an improved or unchanged endoscopic pattern. Assessment of impedance pH monitoring results revealed decreases in the overall number of GERs, the presence of a bolus in the esophagus, and the number of proximal refluxes. These changes were noted not only in patients taking proton pump inhibitors (PPIs), but also in those treated with UDCA monotherapy or combined PPI and prokinetic therapy.

**Conclusion.** A differentiated approach to non-acidic GER treatment contributes to its efficiency. Adding the prokinetic itomed (itopride hydrochloride) to PPI therapy in a patient with weakly acidic GER enhances the efficiency of treatment, by positively affecting upper GIT motility. The mainstay of therapy for GERD with a predominance of weakly alkaline refluxes is UDCA, the combination of the latter and the prokinetic can exert a more pronounced effect on the clinical and endoscopic pattern and upper GIT motility.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, non-acidic (weakly acidic, weakly alkaline) gastroesophageal reflux, duodenogastroesophageal reflux, antisecretory therapy, rabeprazole, itopride, ursodeoxycholic acid.

ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДГР — дуоденогастральные рефлюксы  
ДГЭР — дуоденогастроэзофагеальные рефлюксы

ЖК — желчные кислоты  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ИПН — ингибиторы протонного насоса

НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь  
ПБ — пищевод Барретта  
РЭ — рефлюкс-эзофагит  
СОЖ — слизистая оболочка желудка

СОП — слизистая оболочка пищевода  
УДХК — урсодезоксихолевая кислота  
ФГДС — фиброгастроудоденоскопия

В настоящее время гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) лидирует среди всех заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Крупные эпидемиологические исследования демонстрируют, что ГЭРБ страдают 20–40% населения западных стран [1]. Высокая распространенность ГЭРБ, рецидивирующий характер ее течения и развитие осложнений приводят к огромным затратам на лечение таких пациентов [2]. Терапия ГЭРБ — это длительный и многокомпонентный процесс.

Основными целями терапии больных ГЭРБ являются быстрое устранение клинической симптоматики заболевания, полное заживление эрозий и язв слизистой оболочки пищевода (СОП), предотвращение или ликвидация осложнений, профилактика рецидивов и повышение качества жизни пациентов [3–6]. В настоящее время базисным лекарственным средством терапии ГЭРБ остаются ингибиторы протонного насоса (ИПН). Однако при применении данных препаратов достигнуть желаемого результата удается не во всех случаях. Согласно исследованиям М. Vaezi [7] и J. Richter [8] у 5–17% пациентов с ГЭРБ двойная доза ИПН является недостаточно эффективной.

Рефрактерности к ИПН в последнее время посвящено большое количество исследований. Важная причина рефрактерности к стандартной терапии — гетерогенность ГЭРБ, базирующаяся на разнородности этиопатогенеза заболевания, в частности характере рефлюктата по составу. Так, одной из причин гетерогенности ГЭРБ служат дуоденогастроэзофагеальные рефлюксы (ДГЭР), диагностика которых стала возможной после появления методики суточной рН-импедансометрии [9, 10]. Важно отметить, что с точки зрения медицины, базирующейся на доказательствах, достоверных данных об эффективности применяемых препаратов при ДГЭР недостаточно.

Возможность проведения в последние десятилетия суточной рН-импедансометрии позволила выяснить характер ГЭР; с помощью данной методики возможно регистрировать не только «кислые», но и «некислые» ГЭР [11–13]. С помощью суточной рН-импедансометрии ГЭР разделяется на «кислый» с рН <4, «слабокислый» с рН 4–7, «слабощелочной» с рН >7 [14, 15]. В связи с этим ГЭРБ можно разделить на «кислую», «некислую» и сочетанную (комбинация патологических «кислых» и «некислых» ГЭР) формы. Классификация представлена на рис. 1.

Понимание характера состава рефлюктата и патогенетических механизмов «некислой» формы ГЭРБ необходимо для правильного подбора лекарственных средств и обуславливает индивидуализацию терапии. Для профи-

лактики и лечения ДГЭР необходимы нормализация эзофагогастроудоденальной моторики, функции желчевыводящей системы и антисекреторная терапия. С этой целью лекарственными средствами, рекомендованными РГА (2014 г.) для лечения ДГЭР, являются прокинетики, ИПН, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), антациды, энтеросорбенты [16–19].

На кафедре терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова проведено клиническое исследование, цель которого — изучение клинико-патогенетических особенностей «некислых» вариантов ГЭРБ, оценка влияния комбинированной и монотерапии на течение данной патологии.

## Материалы и методы

На этапе скрининга 126 пациентам с ГЭРБ проведена суточная рН-импедансометрия. У 62 (49,2%) пациентов диагностированы «некислые» формы ГЭРБ. В исследование вошли 24 (38,7%) мужчины и 38 (61,3%) женщин. Средний возраст обследованных составил  $52,6 \pm 13,5$  года. Распределение пациентов по результатам фиброгастроудоденоскопии (ФГДС) следующее: у 72% пациентов со «слабокислыми» ГЭР эндоскопически негативная форма гастроэзофагеальной болезни (неэрозивная рефлюксная болезнь — НЭРБ), у 22% — эрозивно-язвенное повреждение пищевода и у 6% — гистологически доказанная кишечная метаплазия. В группе со «слабощелочными» рефлюксами 64% пациентов по данным ФГДС имели НЭРБ, у 15,5% больных диагностирован пищевод Барретта (ПБ) и у 20,5% — эрозивно-язвенное поражение пищевода.

После этого участников исследования разделили на 2 группы: пациенты со «слабокислыми» ГЭР (рН рефлюктата от 4 до 7) и со «слабощелочными» ГЭР (рН >7). Затем путем распределения больных сформировали 4 группы: 1-я — 19 пациентов со «слабокислыми» ГЭР, получающие монотерапию рабепразолом в дозе 20 мг/сут, 2-я группа — 21 пациент со «слабокислыми» ГЭР, получающие комбинированную терапию рабепразолом 20 мг и итопридом, 3-я группа — 8 пациентов со «слабощелочными» ГЭР, получающие монотерапию УДХК, и 4-я группа — 14 пациентов со «слабощелочными» ГЭР, получающие комбинированную терапию УДХК и итопридом. Длительность наблюдения за больными составила 6 нед. В динамике проводили оценку клинических симптомов заболевания, эндоскопической картины слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, гистологических изменений СОП и слизистой оболочки желудка (СОЖ), показателей рН-импедансометрии (среднее рН в кардиальном отделе желудка, регистрировались дуоденогастральные рефлюксы (ДГР), общее число ГЭР, число проксимальных рефлюксов, нахождение болюса (общего, «кислого», «слабокислого» и «слабощелочного») в пищеводе, средний клиренс болюса, число «кислых» и «некислых» ГЭР, индекс DeMeester и др. (рис. 2).

Анализ клинической картины заболевания показал, что выраженность изжоги зависит от варианта ГЭРБ. Так, изжога, возникающая ежедневно и негативно влияющая на образ жизни (тяжелые формы), наблюдалась в группе со «слабокислыми» ГЭР у 48,3% и лишь у 16,3% пациентов со «слабощелочными» ГЭР ( $p < 0,05$ ). В то же время у пациентов со «слабощелочными» ГЭР

### Сведения об авторах:

Симаненков Владимир Ильич — д.м.н., проф., зав. каф. терапии и клинической фармакологии

Тихонов Сергей Викторович — к.м.н., асс. каф. терапии и клинической фармакологии

### Контактная информация:

Лишук Надежда Биржановна — асс. каф. терапии и клинической фармакологии; e-mail: lishchuk.nadezhda@mail.ru

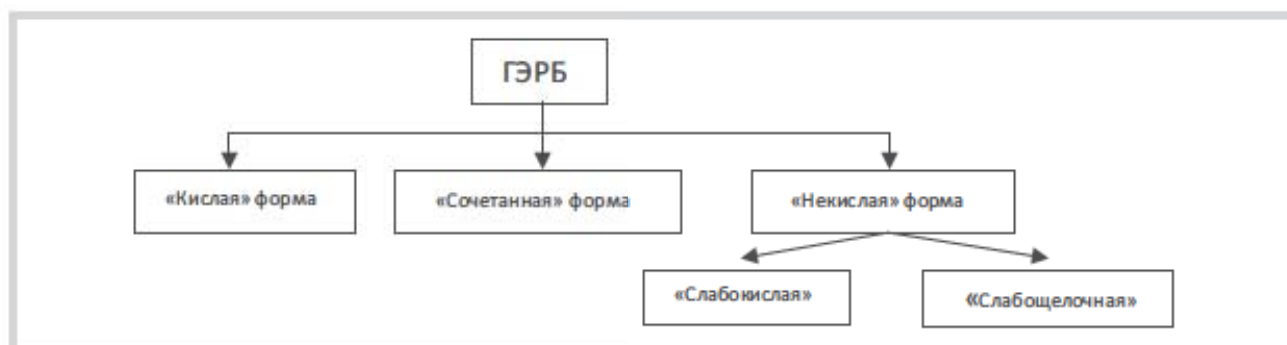


Рис. 1. Гетерогенность ГЭРБ в зависимости от преобладания рефлюктата.

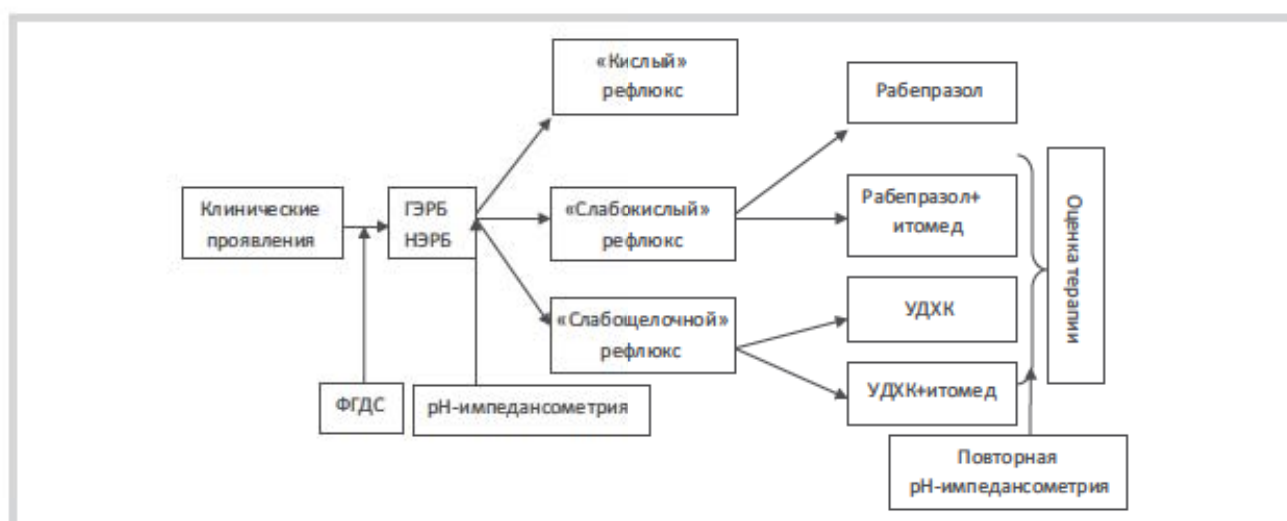


Рис. 2. Структура исследования.

достоверно чаще встречались синдромы диспепсии (72,4 и 46,2% соответственно;  $p < 0,05$ ). Среди внепищеводных жалоб у обследованных пациентов наиболее частым сухой кашель — у 38,8% пациентов со «слабощелочными» рефлюксами, но различия между группами не достигали статистической значимости. При оценке ассоциации симптома и рефлюкса ( $SAP \geq 95\%$ ) у 41 пациента из 62 он имел положительное значение достоверно чаще для таких симптомов, как отрыжка и кашель в группе со «слабощелочными» рефлюксами (31,6 и 25,4% соответственно). Обращает внимание наличие у 72,3% пациентов со «слабокислыми» и «слабощелочными» рефлюксами ДГР, диагностированного при суточной 24-часовой рН-импедансометрии пищевода. ДГР регистрировался у 100% пациентов с «некислыми» формами ГЭРБ и холецистэктомией в анамнезе и у 56% без холецистэктомии ( $p < 0,05$ ).

Больные с рефлюкс-эзофагитами (РЭ) имели более выраженные моторные нарушения, чем пациенты с неэрозивной формой рефлюксной болезни, что проявлялось большим количеством рефлюксов за сутки: 112 (88; 126) против 84 (64,5; 98,6;  $p < 0,05$ ); большим количеством «кислых» ГЭР — 64 (44; 82), увеличением длительности нахождения «кислого» болюса: 1,7 (0,9; 2,5)% против 0,6 (0,1; 1,5)% ( $p < 0,05$ ); увеличением индекса De Meester 26,6 (15,4; 34,2) против нормальных референсных значений при НЭРБ; обращало внимание увеличение длительности нахождения «некислого» болюса до 1,6% (0,4; 2,7) против 0,9% (0,4; 2,1) ( $p < 0,04$ ).

**Дифференцированная терапия.** Группа пациентов со «слабокислыми» рефлюксами. Ключевым средством при лечении данной категории пациентов остаются ИПН [20, 21]. Необходимость их назначения обусловлена несколькими причинами. В большинстве случаев у одного и того же пациента наблюдаются эпизоды «кислых» и желчных рефлюксов. Рефлюксный болюс часто

имеет смешанный характер и состоит из компонентов желудочного и дуоденального содержимого. В таких случаях устранение кислотного фактора существенно снижает объем и агрессивные свойства рефлюктата. Кроме того, для препаратов данной группы необходимо наличие потенциального противовоспалительного эффекта, который не зависит от их кислотосупрессивного действия. Он связан с подавлением индуцируемой желчными кислотами (ЖК) продукции в эпителиоцитах пищевода провоспалительного интерлейкина-8 [21, 22].

В ряде клинических исследований у пациентов с РЭ и ПБ на фоне терапии ИПН зарегистрировано статистически значимое уменьшение частоты желчных рефлюксов (с 25–32 до 4–7%) [23, 24]. В то же время данные литературы свидетельствуют об отсутствии полного контроля ДГЭР на фоне стандартной кислотосупрессивной терапии. В ряде работ указывается, что ИПН не всегда рекомендованы для лечения «некислой» ГЭРБ [14, 15]. М. Vela и соавт. [25] с помощью рН-импеданса у больных с рефрактерностью к дневной дозе ИПН продемонстрировали изменение характера рефлюксов до начала и во время терапии. ИПН, подавляя активность протонных насосов, трансформируют «кислые» рефлюксы в «некислые» — более чем 90% рефлюксных эпизодов, развивающихся во время проведения терапии ИПН, являются слабощелочными. Это подтверждено и в другом исследовании с использованием рН-импедансометрии. Показано, что 68 эпизодов изжоги у больных ГЭРБ, резистентной к ИПН, связаны со «слабокислыми» рефлюксами, при этом «слабокислые» рефлюксы вызывают такие же жалобы (изжога, регургитацию), как и «кислые» [25].

Несмотря на противоречивость имеющихся данных, необходимость применения ИПН при ГЭРБ, ассоциированной с ДГЭР, не вызывает сомнений. Следует помнить, что желчные рефлюксы наиболее часто возникают у лиц с тяжелым РЭ и ПБ, а это

обуславливает необходимость применения быстрой, эффективной и длительной кислотосупрессивной терапии [26–28].

В нашем клиническом исследовании одна из групп пациентов со «слабокислыми» рефлюксами получала монотерапию рабепразолом в дозе 20 мг. На фоне лечения выявлена высокая клиническая эффективность: купирование изжоги, уменьшение отрыжки, улучшение эндоскопической картины (заживление эрозий при РЭ), повышение среднего внутрижелудочного рН с 1,86 до 4,41, уменьшение экспозиции «кислого» болюса с 1,7 (1,2; 2,6)% до 1,0 (0,5; 2,0)% и общего процентного времени 2,8 (1,4; 3,7)% до 1,9 (1,0; 3,5)%.

При наличии ДГЭР патогенетически обосновано назначение прокинетики. На отечественном рынке в качестве прокинетиков используются метоклопрамид, домперидон и итоприда гидрохлорид. В настоящее время из средств, способных достоверно корригировать нарушенную гастродуоденальную моторику, противодействуя ДГЭР, препаратом выбора является итоприда гидрохлорид, обладающий двойным механизмом действия (блокатор дофаминовых рецепторов и ингибитор ацетилхолинэстеразы) [16, 19]. Итоприд эффективен при изжоге и других регургитационных пищеводных симптомах. Он ускоряет опорожнение желудка и усиливает барьерную функцию нижнего пищеводного сфинктера, содействуя устранению любых вариантов рефлюкса. Итоприда гидрохлорид ингибирует переходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера — одного из важнейших патофизиологических маркеров патологического механизма регургитации [29]. Существенным подтверждением пользы назначения пациентам с симптомами регургитации прокинетики итоприда является высокий профиль безопасности препарата, позволяющий применять его длительными курсами, не опасаясь возникновения побочных эффектов. Кроме того, итоприда гидрохлорид — это идеальное лекарственное средство для комбинации с ИПН, так как эффективность данного препарата не зависит от рН желудка и двенадцатиперстной кишки. Он метаболизируется без участия системы цитохрома Р-450, не конкурируя с ИПН. Все это делает итоприд препаратом выбора для включения в комплексную терапию ГЭРБ, в том числе при ассоциации с ДГЭР [30].

Согласно полученным нами данным у пациентов со «слабокислыми» ГЭР на фоне комбинации антисекретолитической терапии с прокинетиком итоприда гидрохлоридом, как и в группе монотерапии рабепразолом, улучшаются клиническая симптоматика (достоверное снижение числа больных, испытывающих изжогу, диспепсию), эндоскопическая картина. При оценке рН-импедансометрических показателей получено достоверное снижение общего процентного рефлюксного времени (с 2,1 до 1,4%), экспозиции «кислого» (с 1,6 до 0,62%) и «слабокислого» болюса (с 0,76 до 0,4%), значительное уменьшение проксимальных ГЭР (рис. 3).

По сравнению с группой монотерапии рабепразолом в группе комбинированной терапии меньшее число пациентов испытывали диспепсию (тошноту, горечь во рту). В остальном различий в динамике клинической и эндоскопической картины нет,

#### Показатели рН-импедансометрии на фоне терапии в группах со «слабокислыми» ГЭР

Показатель	ИПН	ИПН + итомед	p (ИПН/ИПН+И)
Число рефлюксов:			
за сутки	62,4	53,32	0,068
«кислых»	13,9	10,0	0,64
«некислых»	48,5	43,32	0,18
проксимальных	22,7	13,5	<0,05
Экспозиция болюса, %	1,9	0,72	0,06
«кислого»	1,0	0,62	0,37
«слабокислого»	0,7	0,4	<0,05
«слабощелочного»	0,2	0	0,5

но по результатам рН-импедансометрии, на фоне комбинированной терапии достоверно уменьшились число проксимальных ГЭР (с 24,5 до 13,5), экспозиция «некислого» болюса (с 0,76 до 0,4%;  $p < 0,005$ ). Это свидетельствует об улучшении моторных функций пищевода и НПС на фоне терапии итомедом. Сравнительная оценка динамики клинико-эндоскопической картины и показателей рН-импедансометрии на фоне терапии в группах со «слабокислыми» ГЭР представлена в таблице.

Группа пациентов со «слабощелочными» ГЭР. При лечении эзофагита, вызванного рефлюксами, в которых содержится желчь, рекомендуется кроме ИПН назначать препараты УДХК (урсосан). Их применение обосновано тем, что под воздействием препаратов ЖК, содержащиеся в рефлюкstate, переходят в водорастворимую форму, которая в меньшей степени раздражает СОЖ и СОП [31, 32]. Урсосан снижает содержание токсичных первичных и вторичных ЖК в желчи (становится доминирующей ЖК) и снижает повреждающее действие желчного рефлюктата [33, 34]. Доказано, что этот препарат образует смешанные мицеллы с токсичными ЖК, как бы обволакивая их снаружи, и способен встраиваться в фосфолипидный слой клеточных мембран, таким образом осуществляется его цитопротективный эффект. Вытеснение гидрофобных ЖК и предотвращение индуцированного ими апоптоза эпителиоцитов ведет к редукции клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения СОЖ и СОП [35]. В последнее время доказан еще один механизм действия УДХК при ДГЭР. При забросе рефлюктата (соляная кислота и дезоксиолевая кислота) значительно увеличивается экспрессия мРНК протеина CDX-2 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [36]. При приеме УДХК экспрессия этих факторов не повышается, что снижает риск малигнизации. Однако УДХК не только дает цитопротективный, противовоспалительный и антиапоптотический эффекты, под ее влиянием снижается литогенность желчи, что приводит к улучшению ее эвакуации из желчного пузыря, тем самым нормализуется моторно-эвакуаторная функция желчевыводящей системы, что тесно связано с ра-

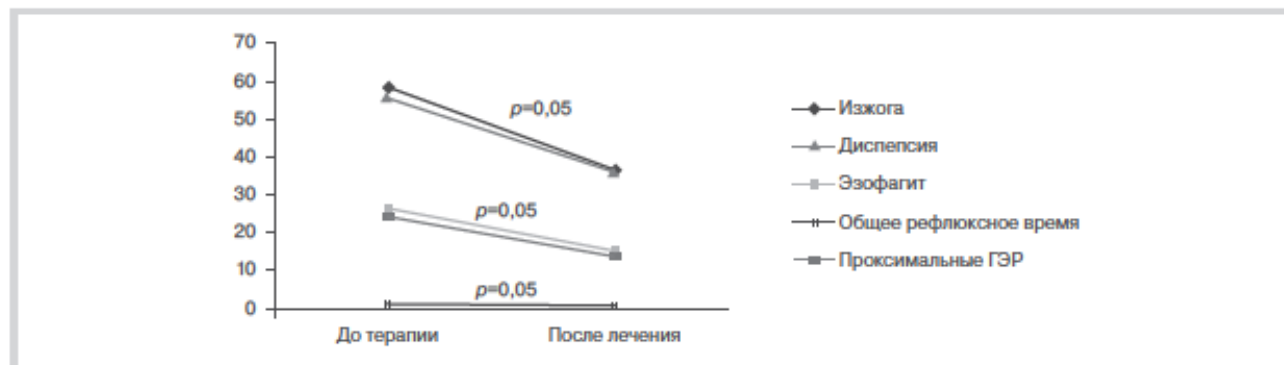


Рис. 3. Группа со «слабокислыми» рефлюксами на фоне терапии рабепразолом 20 мг и итомедом 150 мг/сут.

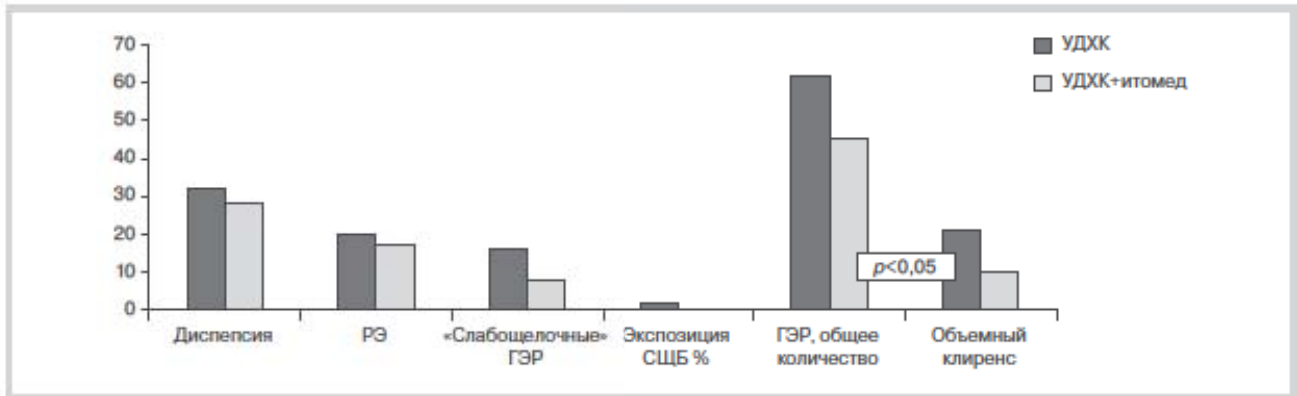


Рис. 4. Сравнительный ответ на монотерапию УДХК (урсосан) и комбинированную терапию с итопридом (итомед). СЩБ — «слабощелочной» болюс.

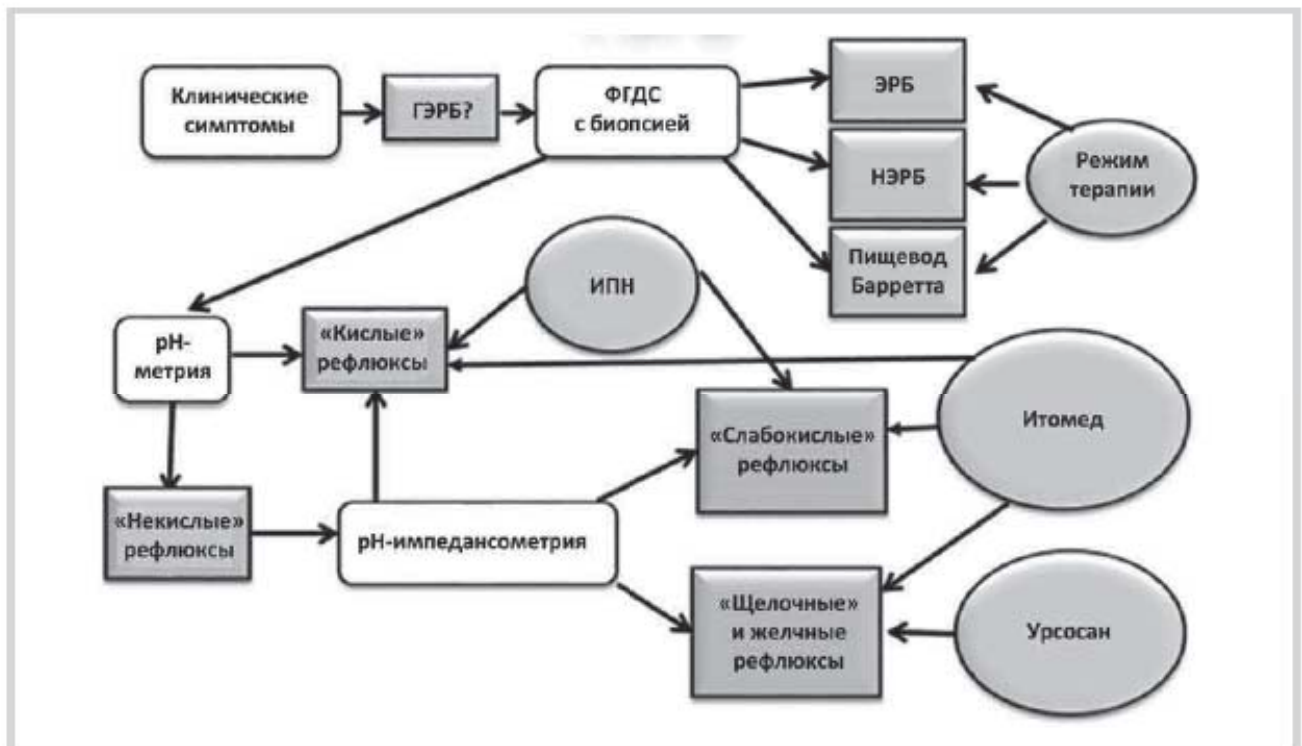


Рис. 5. Алгоритм диагностики и лечения различных вариантов ГЭРБ.

ЭРБ — эрозивная рефлюксная болезнь.

ботой антродуоденальной зоны [16, 18, 37]. Таким образом, УДХК можно назвать препаратом выбора, который отвечает принципам многоцелевой патогенетической терапии ДГЭРБ, обладая высоким уровнем безопасности при длительном приеме.

Во время лечения пациентов со «слабощелочными» ГЭРБ УДХК в нашем исследовании достоверно уменьшалось число больных, испытывающих жалобы диспепсического характера. При контрольной рН-импедансометрии наблюдалась тенденция к уменьшению количества «слабощелочных» ГЭРБ с  $26,5 \pm 9,5$  до  $15,4 \pm 4,3$  ( $p < 0,05$ ), процента времени нахождения «некислого» болюса в пищеводе с 2 до 0,7% ( $p < 0,05$ ). На фоне терапии УДХК и итопридом также отмечалось улучшение общего состояния пациентов, достоверное уменьшение жалоб диспепсического характера, изжоги, сухого кашля и отрыжки. При оценке эндоскопической картины у 50% больных выявлено заживление РЭ. По данным рН-импедансометрии выявлено достоверное снижение

общего числа ГЭРБ с  $62,5 \pm 16,7$  до  $45,4 \pm 11,5$  ( $p < 0,05$ ), «слабощелочных» ГЭРБ с  $33,5 \pm 3,9$  до  $15,6 \pm 4,5$ ; уменьшение длительности объемного клиренса в пищеводе с  $27,4 \pm 11,1$  до  $19,3 \pm 3,5$  с ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

На основании полученных данных сделаны следующие выводы: у пациентов с *overslap*-синдромом (ГЭРБ + функциональная диспепсия) достоверно чаще имеется ДГЭРБ; пациенты с РЭ имели более выраженные моторные нарушения, чем пациенты с неэрозивной формой (большое количество ГЭРБ за сутки, увеличение экспозиции и «кислого», и «некислого» болюса); добавление прокинетики итомеда (итоприда гидрохлорид) к ИПН у пациента со «слабокислыми» ГЭРБ повышает эффективность лечения за счет позитивного влияния на моторику верхних отделов ЖКТ; основой терапии ГЭРБ с преобладанием «слабощелочных» рефлюксов является УДХК, при этом комбинация УДХК с прокинетиком характеризуется более выраженным влиянием на

клиническую и эндоскопическую картину, а также моторику верхних отделов ЖКТ.

## Заключение

Таким образом, диагностика и лечение ГЭРБ в сочетании с ДГЭР часто являются непростой задачей для клинициста и требует комплексного решения, индивидуализации терапии, основанной и на результатах суточной пищеводной многоканальной рН-импедансометрии. Наиболее рациональным подходом остается комбинация

современных ИПН с прокинетики, УДЖК, антацидами и энтеросорбентами. В то же время эффективность таких мер по-прежнему недостаточно изучена, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований. Дифференцированный подход к терапии «некислых» форм ГЭРБ увеличивает эффективность лечения, и мы разработали собственный алгоритм подхода к данной проблематике (рис. 5).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Vakil N, van Zanten, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900-1920. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
- Bate CM. Cost effectiveness of treatment for gastro-oesophageal reflux disease in clinical practice. *Gut.* 1998;43(5):729-730. doi:10.1136/gut.43.5.728
- Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, Lauritsen K, Reynolds JC, Shaw M, Talley NJ. An evidence-based appraisal of reflux disease management — the Genval Workshop Report. *Gut.* 1999;44(2):S1-S16. doi:10.1136/gut.44.2008.S1
- Quigley EM. Factors that influence therapeutic outcomes in symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(3):S24-S30. doi:10.1016/S0002-9270(03)00012-1
- Brady WM, Ogorec CP. Gastroesophageal reflux disease. The long and the short of therapeutic options. *Postgrad Med.* 1996;100(5):76-94. doi:10.3810/pgm.1996.11.110
- Betzer P. Goals of therapy and guidelines for treatment success in symptomatic gastroesophageal reflux disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(3):S31-S39. doi:10.1016/S0002-9270(03)00013-3
- Vaezi MF. Refractory GERD: acid, nonacid, or not GERD? *Am J Gastroenterol.* 2004;99(6):981-988. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04166.x
- Richter J. The patient with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2006;19(6):443-447. doi:10.1111/j.1442-2050.2006.00619.x
- Cicala M, Emerenziani S, Guarino MP, Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-oesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19(39):6529-6535. doi:10.3748/WJG.v19.i39.6529
- Moraes-Filho JP. Refractory gastroesophageal reflux disease. *Arg Gastroenterol.* 2012;49(4):296-301. doi:10.1590/S0004-28032012000400012
- Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil.* 1991;3:151-162. doi:10.1111/j.1365-2982.1991.tb00061.x
- Гриневич В.Б. Мониторинг рН, желчи и импедансомониторинг в диагностике ГЭРБ. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2004;6:119-121.
- Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ. *РЖГТК.* 2013;2:4-16.
- Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut.* 2005;54:449-454. doi:10.1136/gut.2004.055418
- Boeckstaens GE, Smout A. Systematic review: Role of acid, weakly acidic and weakly alkaline reflux in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:334-343. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04358.x
- Масв И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтер.* 2012;4:18-22.
- Масв И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Мир фармации и медицины.* 2013;2:9-14.
- Масв И.В., Гуленченко Ю.С., Андреев Д.Н., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: клиническое значение и подходы к терапии. *Consilium medicum.* 2014;8:5-8.
- Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium medicum.* 2013;2:9-14.
- Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника, диагностика, лечение. *Российский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения.* 2003;3(1):22-26.
- Namiot Z, Saroseik J, Marcinkiewicz M, Edmunds MC, McCallum RW. Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis. *Dig Dis Sci.* 1994;39:2523-2529. doi:10.1007/BF02087685
- Yaron Niv, Ronnie Fass. The role of mucin in GERD and its complication. *Gastroenter Hepatol.* 2011;9(1):55-59. doi:10.1038/nrgastro.2011.211
- Frieling T. Anti reflux therapy — more than acid reduction. *Internist.* 2004;45:1364. doi:10.1007/s00108-004-1291-7
- Goldblum JR. Barrett's Esophagus and Barrett's-Related Dysplasia. *Mod Pathol.* 2003;16(4):316-324. doi:10.1097/01.mp.0000062996.66432.12
- Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Radu Tutuian, Philip O Katz, Donald O Castell. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology.* 2001;120:1599-1606. doi:10.1053/gast.2001.24840

26. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Consilium medicum*. 2013;8:30-36.
27. Vaezi MF, Richter JE. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett' esophagus. *Surgery*. 1995;117:699-704.  
doi:10.1016/S0039-6060(95)80015-8
28. Vaezi MF. Refractory GERD: acid, nonacid, or not GERD? *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):981-988.  
doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04166.x
29. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguereet M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut*. 2008; 57(6):740-746.  
doi:10.1136/gut.2007.132449.
30. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Андреев Н.Г., Гуртовенко И.Ю., Биткова Е.Н. Терапевтическая роль прокинетиических препаратов в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*. 2014;4:66-70.
31. Rocha MS, Herbella FA, Del Grande JC, Ferreira AT. Effects of ursodeoxycholic acid in esophageal motility and the role of the mucosa. An experimental study. *Dis Esophagus*. 2011;24(4):291-294.  
doi:10.1111/j.1442-2050.2010.01137.x
32. Бабак О.Я. Желчный рефлюкс: методы патогенетической терапии. *Здоровье Украины*. 2006;5:25-26.
33. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованов Е.В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения. *Consilium medicum*. 2002;2:10-14.
34. *Практическое руководство по заболеванию желчных путей*. Под ред. Лейшнер У. М.: Издательство ГЭОТАР Медицина; 2001.
35. Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM Steer CJ, Rodrigues CMP. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res*. 2009;50(9):1721-1734.  
doi:10.1194/jlr.R900011-JLR200
36. Khare S, Cerda S, Wali K, FC Von Lintig, Tretiakova M, Stoiber D, Cohen G, Nimmagadda K, Hart J, Sitrin M, Boss GR, Bissonnette M. Ursodeoxycholic acid inhibits Ras mutations, wild-type Ras activation, and cyclooxygenase-2 expression in colon cancer. *Cancer Res*. 2003;63(13):3517-3523.  
doi:10.1016/S0016-5085(03)83066-4
37. Kurtz W, Haddad A, Phillips SF. Chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids alter motility and fluid transit in the canine ileum. *Digestion*. 1986;34(3):185-195.  
doi:10.1159/000199328

Поступила 27.02.2017