

Проблемы ноцицепции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: диагностика и лечение раздраженного пищевода

О.А. САБЛИН¹, Т.А. ИЛЬЧИШИНА²

¹ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;

²«СМ-клиника», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В статье рассматриваются такие факторы патогенеза симптомов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), как активация ноцицепторов, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов и повышение функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Приведена современная классификация ГЭРБ, основанная на выделении четырех фенотипов заболевания по диагностическим критериям и прогнозу эффективности лечения. Показана значимость рН-импедансометрии пищевода для диагностики фенотипов ГЭРБ по выраженности рефлюкса и связи симптомов с рефлюксом. Представлены диагностические критерии функциональной изжоги и гиперсенситивного пищевода согласно Римским критериям IV пересмотра (2016). Приведены данные собственных исследований, согласно которым раздраженный пищевод наблюдался у 26,2% здоровых лиц и у 24,2% больных ГЭРБ с эндоскопическими или рН-метрическими проявлениями заболевания. Подчеркнута роль нарушения клиренса пищевода в патогенезе ГЭРБ. Приводится обзор современных данных литературы об эффективности хирургического лечения у пациентов с различными фенотипами ГЭРБ, а также оценка клинической эффективности длительного применения ингибиторов протонной помпы. Обсуждаются преимущества антисекреторного препарата последнего поколения рабепразола у разных категорий больных и возможности его применения при различных формах ГЭРБ.

Ключевые слова: течение, прогноз эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гиперсенситивный, раздраженный пищевод, функциональная изжога, рН-импедансометрия, ингибиторы протонной помпы, рабепразол.

Problems of nociception in gastroesophageal reflux disease: diagnostics and treatment of irritated oesophagus

О.А. SABLIN¹, Т.А. ILCHISHINA²

¹A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Saint-Petersburg, Russia;

²SM-clinic, Saint-Petersburg, Russia

The following factors of gastroesophageal reflux disease (GERD) pathogenesis are addressed in the abstract: activation of nociceptors, hyperexpression of pro-inflammatory cytokines and increase of functional activity of immune competent cells. The current classification of GERD is given which is based on identification of 4 phenotypes of the disease according to diagnostic criteria and prognosis of treatment effectiveness. Importance of pH-impedance monitoring in GERD diagnostics is demonstrated based on its primary significance for identification of reflux nature and determination of relationship between GERD symptoms and reflux. The diagnostics criteria of functional heartburn and hypersensitive oesophagus according to Rome IV criteria (2016) are presented. The data of the private investigation are demonstrated according to which irritated oesophagus was observed in 26.2% of healthy persons and in 24.2% of GERD patients with endoscopic or pH-metric symptoms of the disease. Implication of oesophagus clearance disorder in GERD pathogenesis has been pointed out. An overview of the current literature data about effectiveness of surgical treatment in patients with different GERD phenotypes and also assessment of clinical effectiveness of long-term treatment with PPI are given. Advantages of anti-secretory drug of the last generation rabeprazole in different patient groups and possibilities of its use in all GERD phenotypes have been discussed.

Keywords: course of gastroesophageal reflux disease, prognosis of treatment effectiveness, hypersensitive, irritable oesophagus, functional heartburn, pH-impedance monitoring, proton pump inhibitors, rabeprazole.

ВП – вторичная перистальтика
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ – доверительный интервал
ИЛ – интерлейкин
ИПП – ингибитор протонной помпы
ОВС – общая выраженность симптомов
ОШ – отношение шансов

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СОП – слизистая оболочка пищевода
CGRP – пептид, связанный с геном кальцитонина
PAF – фактор активации тромбоцитов
PAR2 – протеаза-активируемые рецепторы 2
SP – вещество P
TRPV1 – ванилоидный рецептор 1

Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) прежде всего ассоциированы с восприятием пациентом изжоги, боли за грудиной, ощущения кома за грудиной или боли при глотании (одинофагии). Чувство боли очень важно для пациента, так как чаще всего именно оно обуславливает обращение к врачу, определяет выбор диагностических тестов, помогает при дифференциальной диагностике заболевания и определяет эффективность лечения.

Важнейшее значение в восприятии боли (ноцицепции) имеет висцеральная чувствительность. Доказано, что тяжесть рефлюксного поражения слизистой оболочки пищевода (СОП) нарастает при увеличении экспозиции агрессивных факторов рефлюкса и снижении висцеральной чувствительности [1]. Нередко тяжелые эзофагиты, язвы пищевода и большинство случаев пищевода Барретта протекают бессимптомно, выявляются случайно при эндоскопическом исследовании, в то время как наиболее манифест-

ные по клинической симптоматике случаи ГЭРБ из-за повышенной ноцицепции СОП наблюдаются иногда без эндоскопических проявлений. Генез симптомов при эрозивном эзофагите преимущественно обусловлен патологическим воздействием кислоты, в то время как симптомы при гиперсенситивном пищеводе чаще всего вызваны гиперчувствительностью СОП (рис. 1). Повышенная чувствительность пищевода к этим раздражителям может быть вызвана усилением активности периферических болевых рецепторов (висцеральная гиперчувствительность) и центральной сенсibilизацией нейронов спинного мозга.

В патогенезе симптомов ГЭРБ кислота рефлюктата играет ключевую роль. Рефлюкс приводит к прямой активации болевых рецепторов за счет диффузии кислоты через эпителий пищевода, особенно при нарушении функции слизистого барьера. Слизистый слой является одним из ключевых факторов химического клиренса пищевода – восстановления pH в пищеводе до нормальных показателей при кислых и некислых гастроэзофагеальных рефлюксах (ГЭР). Секреция муцинов, слизи при ГЭРБ снижается в зависимости от тяжести эзофагита [2–4], и поэтому дополнительное повышение защитных свойств слизистого барьера, наряду с кислотосупрессией, является важным направлением лечения ГЭРБ [5–7].

Косвенная активация болевых рецепторов может произойти из-за растяжения или спазма стенок пищевода. Изжога, а не боль в груди, у здоровых лиц является наиболее характерным симптомом при растяжении пищевода. Присутствие газа в дополнение к жидкости увеличивает объем рефлюктата и, таким образом, степень расширения пищевода при ГЭР. Этот патогенетический механизм особенно значим у пациентов с неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и встречается в 20% случаев [8].

Воспалительные процессы в СОП имеют существенное значение в возникновении симптомов ГЭРБ. Гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов и хемокинов, различных рецепторов и повышение функциональной активности иммунокомпетентных клеток при ГЭРБ свидетельствуют в ряде случаев о переходе воспалительного процесса на системный уровень. В определенной степени данные патогенетические механизмы объясняют дискоординацию патологических рефлюксов и появления симптомов ГЭРБ, что проявляется отсутствием корреляции между эпизодами ГЭР и чувством изжоги по данным длительного pH-импеданс-мониторинга, неэффективностью лечения антисекреторными препаратами и возникновением внепищеводных проявлений ГЭРБ.

Так, пепсин и трипсин рефлюксата при pH выше 4 увеличивают экспрессию протеаза-активируемых рецепторов 2 (PAR2) на поверхности клеток плоского эпителия пищевода. Воздействие кислоты на СОП увеличивает в ней экспрессию ванилоидного рецептора 1 (TRPV1) и PAR2, что в свою очередь может привести к усилению секреции интерлейкина-8 (ИЛ-8). Индукция ИЛ-8 обеспечивает хемотаксис в зону воспаления нейтрофилов, Т-лимфоцитов, серин-протеаз, которые также могут активировать PAR2. Это вызывает расширение межклеточных пространств, освобождая доступ рефлюктата к хемочувствительным нервам, которые экспрессируют и активируют PAR2, вызывая ощущение изжоги [10].

Ноцицепторы интегрируют множественные сигналы вследствие воспаления или повреждения тканей в один бо-



Рис. 1. Соотношение гиперчувствительности СОП и кислотного воздействия в генезе различных форм ГЭРБ. Адаптировано из [9]. ЭРБ – эрозивная рефлюксная болезнь, НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь

левой ответ. К ним относят чувствительные нейроны, воспринимающие механические, термические и химические сигналы. На мембране ноцицепторов локализируются TRPV1, являющийся наиболее подробно изученным представителем суперсемейства рецепторных ионных каналов, к которому на сегодняшний день относят 30 трансмембранных белков, разделенных на 7 семейств. При ГЭРБ TRPV1 определяют висцеральную чувствительность СОП, порог возникновения симптомов, зависящих от выраженности, продолжительности и высоты ГЭР.

С функциональной точки зрения TRPV1 является неселективным катионным каналом, регуляция активности которого – сложный многокомпонентный процесс. Если ванилоиды, протоны (снижение pH менее 5,3 единицы), повышенная температура (>43 °C), изменение трансмембранного потенциала, ряд продуктов липидного метаболизма активируют ванилоидный рецептор напрямую, то другие факторы (медиаторы воспаления) могут активировать TRPV1 опосредованно за счет повышения чувствительности рецептора [11, 12].

Установлено, что TRPV1 могут модулировать воспалительную реакцию. Кислотно-индуцированная активация TRPV1 в СОП вызывает высвобождение воспалительных медиаторов, таких как вещество P (SP), пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) и фактора активации тромбоцитов (PAF). Это доказывается тем, что экспрессия SP, CGRP и PAF ингибируется селективным антагонистом TRPV1 – 5-иодоресинифератоксином [10].

Кроме TRPV1, к рецепторам, участвующим в генезе симптомов ГЭРБ, относят кислото-чувствительные ионные каналы и ионотропические пуриноцепторы. Кислото-чувствительные ионные каналы реагируют на pH между 6 и 7. Рецептор реагирует на длительный кислотоз, проникаем для натрия, быстро инактивируется. Ионотропические пуриноцепторы реагируют при снижении pH ниже 7. При низких значениях pH активация рецептора приводит к увеличению возбудимости нейронов.

По данным большинства проспективных мультицентровых исследований, эндоскопические проявления рефлюкс-эзофагита не коррелируют с частотой и выраженностью симптомов заболевания. В то же время еженедельные симптомы ГЭРБ [отношение шансов (ОШ) 2,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,34–4,05], длительный (>5 лет)

Контактная информация:

Саблин Олег Александрович – д.м.н., проф., зав. отд. терапии и профпатологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова» МЧС России; тел.: +7(812)607-59-00, доб.1180; e-mail:gastrolg@yandex.ru

Сведения об авторах:

Ильчишина Татьяна Алексеевна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог «СМ-клиника»; e-mail: ital7@mail.ru

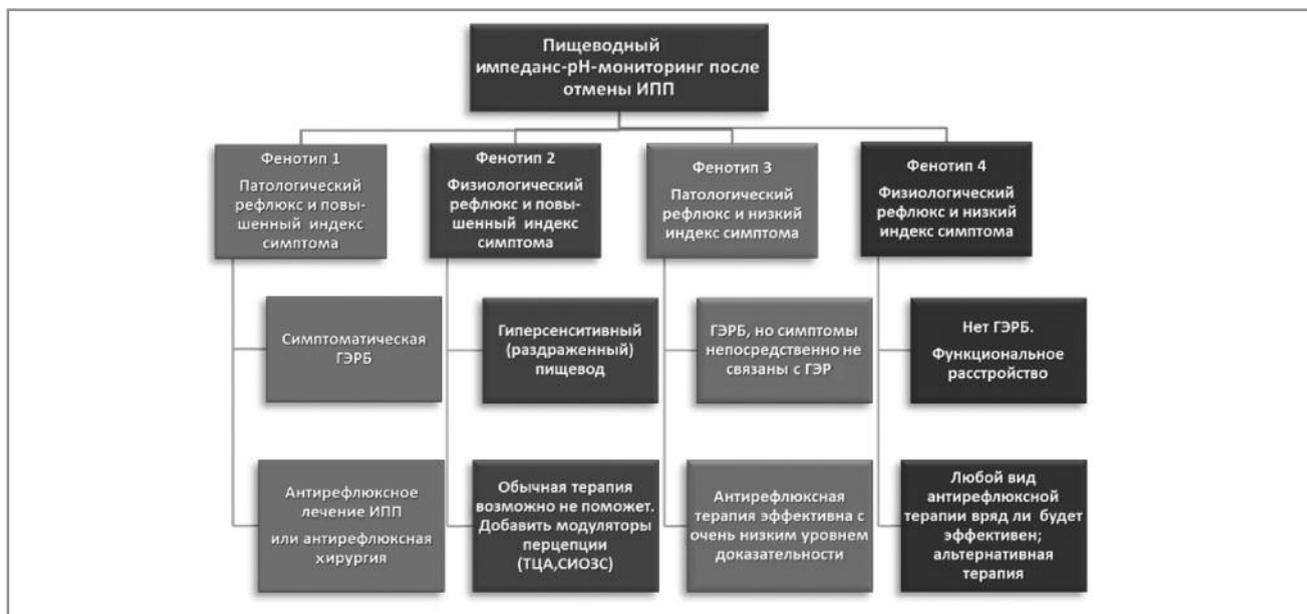


Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения вариантов ГЭРБ по данным импеданс-rН-мониторирования. Адаптировано из [14]. ТЦА – трициклические антидепрессанты, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

анамнез изжоги (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,2–8,0), появление симптомов в возрасте моложе 30 лет (ОШ 31,4; 95% ДИ 13,0–75,8) существенно повышают риск развития пищевода Барретта [13].

Важную информацию о ноцицепции СОП представляет длительное внутрипищеводное импеданс-rН-мониторирование. Данный метод позволяет выявить пациентов с различным прогнозом течения и лечения ГЭРБ. В систематическом обзоре G. Voeckx et al. (2015) [14] предлагают выделять четыре фенотипа заболевания (рис. 2) по диагностическим критериям и прогнозу эффективности лечения.

Фенотип 1: симптоматическая ГЭРБ. Это «наиболее благоприятный» вариант, при котором наблюдается патологический рефлюкс и повышенный индекс симптома. Индекс симптома – это показатель, характеризующий координацию времени рефлюкса и возникновения симптомов заболевания. Чем он выше, тем больше взаимосвязь рефлюксов и симптомов. При данном клиническом варианте заболевания антисекреторное лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) или антирефлюксная хирургия характеризуются хорошим положительным эффектом. С учетом нашего клинического опыта, другим необходимым условием хорошего ответа на лечение ИПП является сохраненный клиренс пищевода [15].

Фенотип 2: гиперсенситивный (раздраженный) пищевод. У данных пациентов регистрируются физиологический рефлюкс и повышенный индекс симптома. При этом в некоторых случаях терапия ИПП, альгинатами и антацидами недостаточно эффективна. Для снижения ноцицепции целесообразно назначение трициклических антидепрессантов (амитриптилина), тразодона и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС; циталопрама, дапоксетина, эсциталопрама, флуоксетина, флувоксамина, индалпина, пароксетина, сертралина, зимелидина). Обычно у пациентов с раздраженным пищеводом клиренс пищевода, вторичная перистальтика сохранены и назначение прокинетики в данной ситуации, по нашим данным, не приводит к положительному терапевтическому эффекту [15].

Фенотип 3: ГЭРБ, но симптомы непосредственно не связаны с ГЭР. При импеданс-rН-мониторинге в этом случае выявляются патологический рефлюкс и низкий индекс симптома. Антирефлюксная консервативная и оперативная терапия в ряде случаев малоэффективна.

Фенотип 4: функциональная изжога. Функциональная изжога в Римских критериях 4-го пересмотра [9] определяется как ощущение загрудинного жжения или боли за грудиной, рефрактерной к терапии антисекреторными препаратами, при отсутствии у пациента гистологических изменений СОП, характерных для ГЭРБ, а также структурных и моторных нарушений пищевода, объясняющих эти жалобы. При обследовании пациентов с функциональной изжогой, когда не выявляются эндоскопические и rН-метрические признаки ГЭРБ, большое значение имеет правильное понимание жалоб на изжогу. Нередко под изжогой пациент понимает жжение в полости рта, которое в большинстве случаев не связано с патологическим ГЭР. Парестезией слизистой оболочки рта (глоссалгия, синдром ротового жжения) страдают преимущественно женщины, чаще в период менопаузы.

Этиология возникновения парестезии слизистой оболочки полости рта разнообразна. Предполагается, что rН слюны не играет существенной роли в патогенезе парестезии слизистой оболочки рта, рассматривается патогенетическая роль тучных клеток и транмиттеров (серотонина, норадреналина и гистамина). Некоторыми исследователями отмечаются повышенная вазореактивность сосудов и расширение капилляров слизистой оболочки полости рта у пациентов с парестезией, по сравнению со здоровыми лицами. Поэтому для лечения жжения в полости рта предлагается использовать стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоллин), блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, а также ингибиторы продукции медиаторов воспаления (нестероидные противовоспалительные средства).

Критерии диагноза функциональной изжоги сформулированы в Римских критериях 4-го пересмотра. У больного в течение последних 3 мес, при общей продолжительности

Таблица 1. Степени тяжести рефлюкс-эзофагита у пациентов с различной моторикой пищевода

Степени тяжести ГЭРБ	Больные с нарушениями ВП (I группа)		Больные с сохраненной ВП (II группа)		Больные с «раздраженным пищеводом» (III группа)	
	n	%	n	%	n	%
Эндоскопически негативная форма	18	9,5	9	12,9* ^I	9	10,8
Рефлюкс-эзофагит:						
степени «А»	76	40,0	35	50,0	40	48,2
степени «В»	75	39,5	24	34,3	31	37,3
степени «С»	17	8,9* ^{II}	2	2,9	3	3,6
степени «D»	4	2,1* ^{II,III}	0	0,0	0	0,0
Всего	190	100,0	70	100,0	83	100,0

Примечание. ВП – вторичная перистальтика. * – уровень значимости различий $p < 0,05$.

не менее 6 мес, 2 раза в неделю и чаще должны выявляться следующие признаки:

1. Ощущение жжения, дискомфорта или боли за грудиной.
2. Симптомы сохраняются, несмотря на терапию ИПП.
3. Отсутствие доказательств того, что гастроэзофагеальный рефлюкс (по результатам рН-импедансометрии) или эозинофильный эзофагит – причина симптомов.
4. Отсутствие нарушений моторики пищевода (ахалазия кардии, диффузный эзофагоспазм, гипокинезия и др.).

Наиболее неблагоприятные группы пациентов для любых видов антирефлюксного лечения, по мнению авторов алгоритма, это пациенты 3-го и 4-го фенотипов, у которых симптомы не ассоциированы с рефлюксом.

В данном алгоритме при анализе рН-грамм под раздраженным пищеводом подразумевается регулярное появление симптомов заболевания при физиологическом рефлюксе – снижении рН в дистальном отделе пищевода ниже 4 единиц. Но нужно признать, что общепринятого определения термина «раздраженный пищевод» в настоящее время не существует.

В Римских критериях 4-й редакции под гиперсенситивным пищеводом подразумевают симптомы (изжога, боль за грудиной), возникающие при физиологических гастроэзофагеальных рефлюксах при нормальной эндоскопической картине и отсутствии патологической экспозиции кислоты в пищеводе при мониторинге рН. Данные симптомы должны отмечаться по меньшей мере 2 раза в неделю на протяжении последних 3 мес при их общей продолжительности не менее 6 мес. Диагностические критерии гиперсенситивного пищевода:

1. Симптомы: изжога или боль в загрудинной области.
2. Нормальная эндоскопическая картина СОП и отсутствие эозинофильного эзофагита.
3. Отсутствие нарушений моторики пищевода (ахалазия кардии, диффузный эзофагоспазм, гипокинезия и др.).
4. Связь возникновения симптомов с ГЭР (по результатам рН-метрии или рН-импедансометрии) на фоне нормальных показателей экспозиции кислоты в пищеводе.

В наших исследованиях 1994–2003 гг. к пациентам с раздраженным пищеводом мы относили лиц, у которых при внутриполостной импедансометрии определялся высокий базальный уровень моторной активности пищевода, практически не изменявшийся на фоне кислотной пробы, с по-

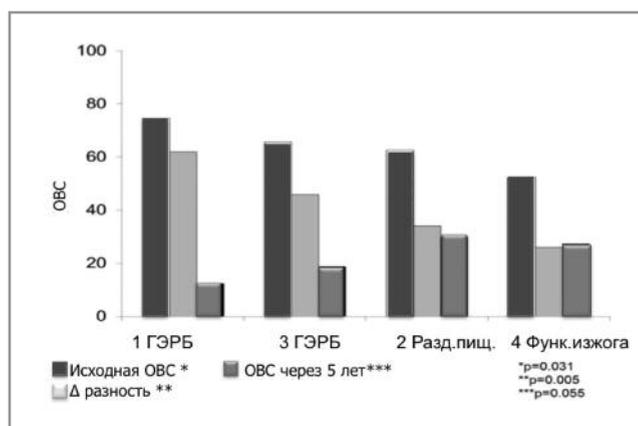


Рис. 3. Динамика общей выраженности симптомов (ОВС; по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале) у пациентов с различными фенотипами ГЭРБ после хирургического антирефлюксного лечения. Проспективное исследование 2005–2010 гг. Адаптировано из [11]

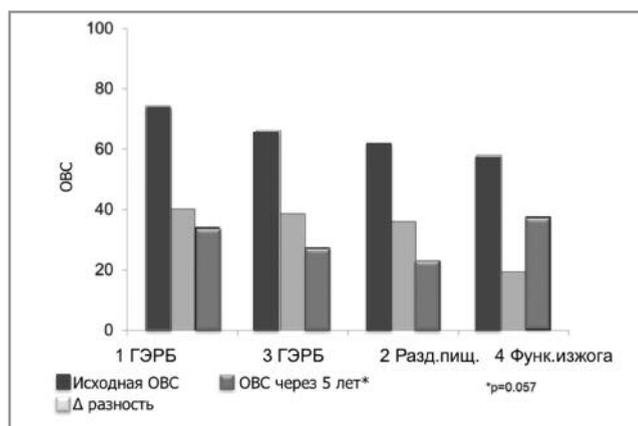


Рис. 4. Динамика ОВС (по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале) у пациентов с различными фенотипами ГЭРБ после лечения ИПП. Проспективное исследование 2005–2010 гг. Адаптировано из [11]

мощью которой исследовался клиренс (вторичная перистальтика) пищевода [15]. Раздраженный пищевод наблюдался у 26,2% здоровых лиц и у 24,2% больных ГЭРБ с эндоскопическими или рН-метрическими проявлениями заболевания. Для пациентов с раздраженным пищеводом также характерен более высокий уровень базального импеданса.

Таблица 2. Сравнение сыровороточного уровня гастрина-17 у пациентов, принимающих оригинальные и генерические ИПП

	Оригинальные ИПП	Генерические ИПП	P-value
	Уровень гастрина-17	Уровень гастрина-17	
Омепразол	12,3±10,8	9,0±11,4	0,247
Лансопризол	10,7±6,6	8,8±10,4	0,311
Пантопризол	11,8±12,9	8,9±11,7	0,079
Рабепразол (Париет®)	17,8±18,3	7,5±6,3	0,030
Эзомепразол	16,1±16,3	8,4±8,8	0,001

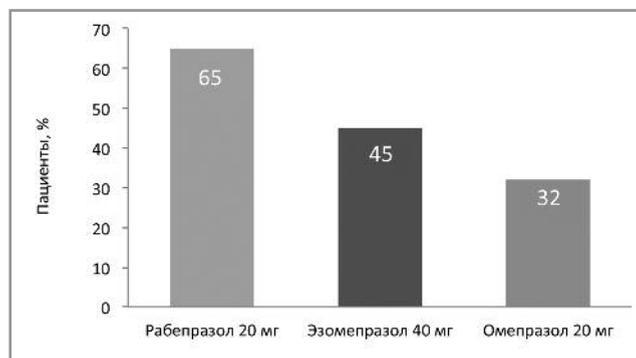
В классификации фенотипов ГЭРБ G. Voeckxstaens и соавт. (2015) [14] не учитывается такой важный патогенетический механизм, как клиренс (очистка) пищевода, который может быть исследован с помощью рН-метрии или рН-импедансометрии и проявляется скоростью восстановления исходного рН после ГЭР. Клиренс бывает химический или механический (вторичная перистальтика пищевода). По нашим данным, нарушения клиренса пищевода, диагностируемые с помощью внутриполостной импедансометрии, выявляются достоверно чаще у пациентов с тяжелыми эзофагитами (табл. 1).

Течение ГЭРБ у пациентов с различными фенотипами, предложенными G. Voeckxstaens и соавт. [14], изучено в проспективном 5-летнем исследовании A. Patel и соавт. (2016) [16]. При анализе общей выраженности симптомов у пациентов с различными фенотипами ГЭРБ после хирургического лечения заболевания (рис. 3) обращала на себя внимание наибольшая эффективность лечения в 1-й группе больных с сильными доказательствами рефлюкса (патологический рефлюкс и повышенный индекс симптома) и в 3-й группе – с хорошими доказательствами рефлюкса (патологический рефлюкс и низкий индекс симптома). В группах 2 – раздраженного пищевода (физиологический рефлюкс и высокий индекс симптома) и 4 (физиологический рефлюкс и низкий индекс симптома) эффективность купирования симптомов антирефлюксной хирургией оказалась минимальной [16].

Анализ клинической эффективности применения ИПП у пациентов с различными фенотипами ГЭРБ показал (рис. 4), что терапия данными препаратами снижает ОВС во всех группах пациентов. В исследовании выявлен интересный факт, что консервативное лечение ИПП оказывается эффективным у большего количества пациентов с ГЭРБ, по сравнению с хирургическим. На фоне длительного применения ИПП наибольшее снижение ОВС наблюдалось не только у больных 1-й и 3-й групп (с сильными и хорошими доказательствами рефлюкса), но и у пациентов 2-й группы – с раздраженным пищеводом.

Таким образом, пациенты с сильными и хорошими доказательствами рефлюкса по результатам рН-импедансометрии демонстрируют наибольший симптоматический ответ при лечении ИПП или антирефлюксной хирургией. Метод рН-импедансометрии позволяет выделить пациентов с функциональной изжогой, у которых эффективность антирефлюксной терапии (консервативной или хирургической) весьма незначительна, и больных с раздраженным пищеводом, у которых эффективность длительной антисекреторной терапии ИПП оказывается значительно выше, чем антирефлюксной хирургии.

При выборе ИПП для лечения ГЭРБ следует отдавать предпочтение наиболее быстродействующим и эффективным средствам, поскольку это способствует максимально быстрому купированию симптомов заболевания и повыша-

**Рис. 5.** Процент пациентов с полным купированием изжоги в первый день лечения рабепразолом 20 мг, эзомепразолом 40 мг и омепразолом 20 мг. Адаптировано из [21]

ет приверженность пациента лечению [17]. К ИПП с наиболее высоким потенциалом кислотосупрессии при сравнительной оценке по результатам независимого метаанализа 57 исследований относят рабепразол (Париет®) [18]. При этом неожиданные результаты представили в своей последней работе F. Di Mario и соавт. [19] – при оценке уровня гастрина-17, который имеет обратную зависимость от внутрижелудочной концентрации кислоты, для оригинальных и генерических ИПП получена значительная разница в уровне кислотосупрессии в сторону преобладания величины ингибирования оригинальных препаратов (табл. 2). При этом самая большая разница по уровням гастрина наблюдалась между оригинальным и генерическим рабепразолом, в связи с чем можно сделать вывод, что использование воспроизведенных ИПП может приводить к выраженному снижению эффективности терапии ГЭРБ.

Результаты исследований, проведенных под руководством академика РАН И.В. Маева (2006), показали, что рабепразол (Париет®) уже с первого дня приема эффективно купирует изжогу и другие симптомы ГЭРБ в несколько большей степени, чем омепразол и эзомепразол [20]. Париет® особо эффективен у больных с выраженной изжогой и ночными кислотными рефлюксами. В исследовании J. Vagnett и соавт. (2001) [21] рабепразол устранял изжогу у большего числа пациентов по сравнению с омепразолом и эзомепразолом (рис. 5). Полное купирование изжоги в первый день лечения рабепразолом наблюдалось у 65% пациентов с ГЭРБ, в то время как на фоне эзомепразола и омепразола – в 45 и 32% случаев соответственно.

Одним из сложных моментов применения ИПП является проблема лечения заболевания у больных старшей возрастной категории, у которых часто имеется широкий спектр сопутствующей патологии. Пожилые больные в большинстве случаев получают лечение сопутствующей патологии препаратами, которые, с одной стороны, могут

способствовать возникновению симптомов ГЭРБ, а с другой – порождают проблему риска лекарственных взаимодействий. Известно, что ИПП, как и многие лекарственные средства, подвергаются биотрансформации в основном с помощью изоформ цитохрома P450 CYP2C19 и CYP3A4, в связи с чем для таких изоформ-зависимых ИПП может потребоваться корректировка дозы на 50–400% в случаях полиморфизма генов [23]. При этом даже увеличение доз ИПП, метаболизирующихся через систему цитохрома, для «быстрых» метаболизаторов не гарантирует успеха терапии ГЭРБ [23].

Рабепразол (Париет®) метаболизируется в большей степени с участием неэнзиматических механизмов, что обуславливает его более предсказуемый клинический эффект у полиморбидных пациентов, минимизирует риск лекарственных взаимодействий и не требует коррекции дозы для пациентов с полиморфизмом генов цитохрома P450 [22, 24].

Время приема некоторых ИПП относительно приема пищи влияет на эффективность терапии. В исследовании по изучению зависимости эффективности омепразола и лансопразола от времени приема установлено, что назначение препаратов до завтрака способствует лучшему контролю желудочной кислотности, чем их прием без последующего употребления пищи. Тем не менее, согласно исследованию А.Ф. Barrison и соавт. [25], до 70% врачей первичного звена предписывают ИПП без связи с приемом пищи или перед сном. По данным N.T. Gunaratnam и соавт. (2006) [26], лишь 46% из 100 пациентов с персистирующими симптомами ГЭРБ принимали препарат в оптимальное время. Другое исследование выявило, что только 27% больных принимают ИПП правильно, т. е. за 30 мин до еды, и всего 9,7% — до первого приема пищи [27]. В этой ситуации важным преимуществом препарата рабепразол (Париет®) является то, что его метаболизм не зависит от приема пищи.

Рабепразол (Париет®) эффективен даже у резистентных к предшествующей антацидной терапии пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью [28].

Наряду с эффективной кислотосупрессией на фоне приема Париета® описана стимуляция секреции слизи и му-

цинов в СОП. Так, I. Sarosiek и соавт. [29] выявили на фоне 8-недельного приема рабепразола (Париета®) у пациентов с рефлюкс-эзофагитами степени А–С повышение концентрации муцинов в СОП на 455% и скорости их синтеза на 404%. Данная цитопротективная способность рабепразола чрезвычайно важна, так как известно снижение выработки муцинов при тяжелых рефлюкс-эзофагитах [5]. Это преимущество терапии ГЭРБ рабепразолом (Париетом®) нашло отражение в последних клинических рекомендациях по диагностике и лечению ГЭРБ [24].

Заключение

Таким образом, висцеральная чувствительность СОП в значительной степени обуславливает тяжесть рефлюксного поражения СОП и спектр клинических проявлений ГЭРБ. Большое практическое значение в диагностике заболевания в настоящее время приобретает 24-часовая рН-импедансометрия. Она позволяет выделять фенотипы заболевания, которые в определенной степени определяют прогноз течения и лечения ГЭРБ. ИПП по-прежнему остаются основными препаратами лечения всех форм ГЭРБ. Метод рН-импедансометрии позволяет выделить пациентов с функциональной изжогой, у которых эффективность антирефлюксной терапии (консервативной или хирургической) весьма незначительна, и больных раздраженным пищеводом, у которых эффективность длительной антисекреторной терапии ИПП оказывается значительно выше, чем хирургического лечения.

При выборе конкретных препаратов для терапии ГЭРБ необходимо отдавать предпочтение рабепразолу (Париету®), который обладает мощным антисекреторным эффектом и цитопротективными свойствами, его эффект не зависит от фенотипических вариаций метаболической системы пациента, времени суток и приема пищи, что позволяет ему быстро и эффективно купировать симптомы заболевания при различных формах ГЭРБ.

Статья подготовлена при поддержке компании Janssen.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bredenoord AJ. Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:8-15.
- Sifrim D, Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. *Dig Liver Dis.* 2008;40:161-166.
- Villa N, Vela MF. Impedance-pH testing. *Gastroenterol Clin N Am.* 2013;42:17-26.
- Saleh CMG, Smout JPM, Bredenoord AJ. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease cannot be made with barium esophagograms. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:195-200.
- Namiet Z, Sarosiek J, Marcinkiewicz M, et al. Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis. *Dig Dis Sci.* 1994;39:2523-2529.
- Niv Y, Fass R. The role of mucin in GERD and its complications. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(1):55-59.
- Van Roon AHC, Mayne GC, Wijnhoven BPL, et al. Impact of gastroesophageal reflux on mucin mRNA expression in the esophageal mucosa. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:1331-1340.
- Emerenziani S, Sifrim D, Habib FJ, et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut.* 2008;57:443-447.
- Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1368-1379.
- Altomare A, Guarino M, Cicala M, et al. Gastrointestinal sensitivity and gastrointestinal reflux disease. *Ann NY Acad Sci.* 2013;1300:80-95.
- Sugiura T, Tominaga M, Katsuya H, Mizumura K. Bradykinin lowered the threshold temperature for heat activation of vanilloid receptor. *J Neurophysiol.* 2002;88:544-548.
- Rosenbaum T, Gordon-Shaag A, Munari M., Gordon SE. Ca²⁺/calmodulin modulates TRPV1 activation by capsaicin. *J Gen Physiol.* 2004;123:53-62.
- Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(1):30-50.
- Boeckxstaens G, El-Serag H. Republished: Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Postgrad Med J.* 2015;91:46-54.
- Саблин О.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: современные представления о диагностике и лечении. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2004. 45 с. [Sablin OA. *Gastroezofageal'naya refluksnaya bo-*

- lezn'i ee vnepishchevodnye proyavleniya: sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Gastroesophageal reflux disease and its extra-oesophageal manifestations: clinical and diagnostic significance of motor dysfunctions of the upper digestive tract: Authors abstract of Diss. ... Doct. Med. Sci.]. Sankt-Peterburg; 2004. 45 p. (In Russ.).]
16. Patel A, Sayuk GS, Kushnir VM, Chan WW, Gyawali CP. GERD phenotypes from pH-impedance monitoring predict symptomatic outcomes on prospective evaluation. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(4):513-521.
 17. Dent J, Armstrong D, Delaney B, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil N. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. *Gut.* 2004;53 Suppl. 4:1-24.
 18. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(1):19-31.
 19. Di Mario F, Panozzo MP, Baldassarre G, et al. The branded proton pump inhibitors (PPIs) increase levels of gastrin 17 (G-17) more than the generic ones in dyspeptic patients from an Italian primary care population. Abstracts of the 23rd National Congress of Digestive Diseases. *Dig Liver Dis.* 2017;49S2:e73-e223.
 20. Маев И.В., Трухманов А.С., Кучерявый Ю.А. Фармакоэкономика кислотозависимых заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2006;(3):68-76 [Maev IV, Trukhmanov AS, Kucheryavyy YuA. Pharmacoeconomics of acid-dependent diseases. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2006;(3):68-76 (In Russ.).]
 21. Barnett JL, Robinson M. Optimizing acid-suppression therapy. *Manag Care.* 2001;10(10):17-21.
 22. Samer CF, Lorenzini K, Rollason V, et al., Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther.* 2013;17:165-184.
 23. Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(4):716-726.
 24. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(4):75-95 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii.* 2017;27(4):75-95 (In Russ.).]
 25. Barrison AF, Jarbe LA, Weinberg MD, et al. Patterns of proton pump inhibitors in clinical practice. *Am J Med.* 2001;111:469-473.
 26. Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1473-7.
 27. Pezanoski J, Guanaratnam N, Cowen M. Correct and incorrect dosing of proton pump inhibitors and its impact on GERD symptoms. *Gastroenterology.* 2003;124 Suppl.:128.
 28. Kinoshita Y, Ashida K, Hongo M. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(2):213-224.
 29. Sarosiek I, Olyae M, Majewski M, et al. Significant Increase of Esophageal Mucin Secretion in Patients with Reflux Esophagitis After Healing with Rabeprazole: Its Esophagoprotective Potential. *Dig Dis Sci.* 2009;54(10):2137-2142.

Поступила 16.04.2018