

Особенности ведения пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

И.Л. Кляритская, В.М. Андреев

Features of the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease

I.L. Kliaritskaia, V.M. Andreyev

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Ключевые слова: рефрактерная ГЭРБ, 24-часовая рН-импедансометрия, манометрия пищевода высокого разрешения

Резюме

Особенности ведения пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

И.Л. Кляритская, В.М. Андреев

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — широко распространенное заболевание, оказывает существенное влияние на качество жизни больных и является ведущим фактором риска развития аденокарциномы пищевода. В настоящее время ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются базисной терапией ГЭРБ, однако у 1/3 пациентов наблюдается резистентность к назначенной терапии. Причины рефрактерной ГЭРБ представляют собой большую группу гетерогенных факторов, обуславливающих неэффективность ИПП в адекватной терапевтической дозировке. Среди данных факторов выделяют несоблюдение пациентами схемы назначенного лечения, феномен «ночного кислотного прорыва», полиморфизм гена CYP2C19, «перекрест» с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, наличие неких рефлюксов у пациента, нарушения моторной активности грудного отдела пищевода, увеличение количества и продолжительности периодов транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, а также альтернативный диагноз. В настоящее время 24-часовая рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения являются наиболее информативными методами диагностики у пациентов, резистентных к терапии ИПП. Эти диагностические методы позволяют своевременно установить причины рефрактерного течения ГЭРБ, проводить дифференциальную диагностику с другими нозологиями, корректировать и персонализировать терапию для каждого пациента.

Ключевые слова: ГЭРБ, рефрактерная ГЭРБ, 24-часовая импедансометрия, манометрия пищевода высокого разрешения

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: kliga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Андреев Василий Михайлович – аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: xerxeswhy@gmail.com 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского.

Abstract

Features of the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease

I.L. Kiliaritskaia, V.M. Andreyev

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a widespread disease that has a significant impact on the quality of life of patients and is a leading risk factor for esophageal adenocarcinoma. Currently, proton pump inhibitors (PPIs) are the basic therapy for GERD, however, 1/3 of patients have resistance to prescribed therapy. The causes of refractory GERD are a large group of heterogeneous factors that cause the ineffectiveness of PPIs in an adequate therapeutic dosage. Among these factors, patients' non-compliance with the prescribed treatment regimen, the phenomenon of «nocturnal acid breakthrough», polymorphism of the CYP2C19 gene, «intersection» with functional pathology of the gastrointestinal tract, the presence of non-acid reflux in the patient, violations of motor activity of the thoracic esophagus, an increase in the number and duration of periods of transient relaxation of the lower esophageal sphincter, the presence of a hernia of the esophageal orifice of the diaphragm, as well as an alternative diagnosis. Currently, 24-hour pH-impedance and high-resolution esophageal manometry are the most informative diagnostic methods in patients resistant to PPI therapy. These diagnostic methods allow timely identification of the causes of the refractory course of GERD, differential diagnosis with other nosologies, correction and personalization of therapy for each patient.

Keywords: GERD, refractory GERD, 24-hour pH-impedance, high-resolution esophageal manometry

В основе патогенеза ГЭРБ лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), несостоятельность запирающего механизма кардии [1], снижение функции антирефлюксного барьера, снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС), увеличение числа эпизодов спонтанного расслабления НПС (преобладающих его расслаблений, частота которых максимальна в ночные часы), полная или частичная деструктуризация НПС, ГПОД; снижение клиренса пищевода (как химического – вследствие уменьшения нейтрализующего действия слюны и бикарбонатов пищеводной слизи, так и объемного; – из-за угнетения вторичной перистальтики и снижения тонуса стенки грудного отдела пищевода); повреждающие свойства рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин и др.); снижение резистентности слизистой оболочки пищевода (неспособность противостоять повреждающему действию); нарушения опорожнения желудка; повышение внутрибрюшного (например, при ожирении, беременности, запоре) и внутрижелудочного давления (гастростаз, дуоденостаз функциональной или органической природы).

При выборе тактики ведения пациента необходимо учитывать **возрастные патогенетические особенности**. По мере старения человека уменьшается количество слюнных желез и тем самым снижается продукция слюны; из-за уменьшения количества нервных узлов в сплетении Ауэрбаха возникает частичная денервация; нарушаются нормальная микроциркуляция в слизистой оболочке, продукция бикарбонатов и муцина железами подслизистого слоя; происходит снижение перистальтики и тонуса нижнего отдела пищевода, чаще возникает ГПОД и дивертикулы ввиду возрастных изменений соединительной ткани [1].

Серьезной проблемой, с которой приходится сталкиваться практикующим врачам у возрастных

пациентов, являются **лекарственные поражения пищевода**. ГЭРБ может возникать вследствие прямого раздражающего действия некоторых препаратов, снижения эффективности антирефлюксных механизмов и устойчивости слизистой к повреждающему действию экзо- и эндогенных факторов агрессии (табл. 1). К препаратам с прямым повреждающим действием на слизистую пищевода относят: ацетилсалициловая кислота, НПВП, бифосфонаты (алендроновая кислота), соли калия, соли железа, кортикостероиды, тетрациклины; к препаратам, снижающие тонус НПС относят: НПВП, нитраты, теофиллин, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, антихолинергические препараты, допаминергические препараты, бензодиазепины, трициклические антидепрессанты [1,2].

Следует отметить, что практикующие врачи нередко сталкиваются с проблемой неэффективности применения ИПП у пациентов с ГЭРБ или с рефрактерной (резистентной) формой ГЭРБ.

По данным публикаций, 40-50% пациентов с ГЭРБ частично или полностью не отвечают на стандартную дозу ИПП 1 раз в день в течение 8 нед. [6, 7, 8]. У 38% пациентов, принимавших ИПП, отмечаются остаточные проявления болезни, а 47% в целях контроля проявлений заболевания принимают дополнительные медикаментозные средства, чаще всего антациды [8, 9, 10].

Рефрактерная форма ГЭРБ – сохранение типичных симптомов заболевания и/или неполное заживление слизистой оболочки пищевода, значительно снижает качество жизни пациентов, ведет к развитию осложнений (эрозий, язв, пептической стриктуры, пищевода Баррета) после проведения полного курса лечения стандартной (1 р./сут) дозой ИПП в течение 8 недель [1,3,16].

Причины рефрактерности ГЭРБ связаны с пациентом и с терапией [2,3].

У пациентов с рефрактерным течением ГЭРБ важ-

ную диагностическую роль играет 24-часовая рН-импедансометрия, которая позволяет определить характер патологического рефлюктата и выявить слабощелочные и щелочные рефлюксы, а также можно оценить ассоциацию симптомов с кислыми и некислыми рефлюксами в условиях нормальной экспозиции кислоты и при нормальной эндоскопической картине пищевода и выявить гиперсенситивный пищевод или функциональную изжогу [2, 4, 5].

Во время проведения рН-импедансометрии также необходимо определять индекс симптомов (ИС), с помощью которого возможно определить долю определенных симптомов, связанных с эпизодами рефлюкса по отношению к общему количеству симптомов одного типа. При его значении выше 50%, связь рефлюксов с симптомами считается установленной. Иногда рассчитываются дополнительные градации 25 и 75%. [4,10,11,17]. Следующим важным показателем считается вероятность ассоциации симптомов (ВАС), его значение выше 95% указывает на корреляцию клинической картины и патофизиологии ГЭРБ.

Немаловажной проблемой является дифференциальная диагностика функциональной изжоги, гиперсенситивного пищевода и НЭРБ. При всех указанных нозологиях пациента в первую очередь беспокоит изжога, однако при ЭГДС, даже с проведением цитологического исследования, патологических изменений не наблюдается (отсутствуют эрозии, стриктуры, метаплазия). При этом результаты рН-импедансометрии являются ключевыми, так время закисления пищевода (ВЗП) при функциональной изжоге не выходит за пределы референсных значений, а также отсутствует связь между эпизодами рефлюкса и симптомами. Гиперчувствительный пищевод характеризуется нормальными показателями времени закисления пищевода, однако наличием связи симптом-рефлюкс. НЭРБ же характерно увеличение времени закисления пищевода (общее время рН в пищеводе более 6%).

Согласно Лионскому консенсусу, одним из клю-

чевых показателей для верификации диагноза НЭРБ является число эпизодов рефлюкса, регистрируемое во время проведения 24-часовой рН-импедансометрии. Патологическим считается обнаружение более 80 эпизодов рефлюкса за сутки, в то время как обнаружение менее 40 эпизодов является физиологическим показателем. Данный показатель является дополнительным и используется, когда ВЗП не показательно (т.е. составляет 4-6%). Однако, в недавнем исследовании, Anthony J. Horton¹ и Steven B. Clayton, отметили, что показатель ВЗП и общего числа рефлюксов слабо поддаются корреляции, что может создать диагностическую дилемму и отсрочить назначение необходимой пациенту терапии. Авторы определили низкую чувствительность использования предложенных в Лионском консенсусе параметров и считают необходимым уменьшить пороговое число патологических рефлюксов до 41. Таким образом, по утверждениям авторов, чувствительность данного показателя при диагностике НЭРБ увеличится с 22,2 до 52,7%, что наиболее приближено к чувствительности показателя ВЗП. Подсчет общего числа рефлюксов имеет смысл при дифференциальной диагностике указанных нозологий на фоне ИПП терапии, так как при изолированном использовании показателя ВЗП, НЭРБ, гиперсенситивный пищевод и функциональная изжога могут быть недооценены.

Метод рН-импедансометрии постоянно модифицируется, и недавно было также представлено 2 новых параметра: Средний ночной базальный импеданс (СНБИ) и Индекс пострефлюксной глоток-индуцированный перистальтической волны (ИПГПВ). СНБИ помогает дифференцировать рефлюкс-зависимые синдромы и может быть независимым от ВЗП маркером-предиктором улучшения симптоматики на фоне антирефлюксной терапии. В исследовании Marzio Frazzoni et al. [8, 9, 10] показано, что измененный показатель ИПГПВ может являться независимым от ИПП терапии предиктором рефрактерности ГЭРБ. У лиц, принимавших ИПП-терапию, время закисления пищевода и желудка, а

Табл. 1

Причины рефрактерности ГЭРБ

Причины рефрактерности ГЭРБ, связанные		
С пациентом	С терапией	С ГЭРБ
Отсутствие приверженности к терапии Несоблюдение времени и кратности приема препарата Гпод Ожирение Генетически детерминированный полиморфизм изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450 Цитокиновый профиль пациента Состав рефлюктата и ДГЭР Замедленная моторно-эвакуаторная функция желудка Особенности микробиоты пищевода	Прнпс Метаболизм ИПП Наличие ночного кислотного прорыва Постпрандиальный кислотный карман Н. pylori-статус Гиперсенситивный пищевод Функциональная изжога	Эозинофильный эзофагит Пищевод Баррета Ахалазия кардии Синдром Золлингера-Эллисона Лекарственный и лучевой эзофагит Инфекционный эзофагит Аденокарцинома пищевода Аутоиммунные заболевания кожи Синдром руминации

Значение среднего ночного базального импеданса и индекса пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны

Параметры	Описание	Границы нормы
Новые показатели		
Средний ночной базальный импеданс (СНБИ)	Усредненные значения базального импеданса трёх 10-минутных периодов между 1:00 и 3:00 часами от дистальных каналов импеданса (3 или 5 см)	<2292 Ом: патологический, низкий
Индекс пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны (ИПГПВ)	Простое отношение эпизодов рефлюкса, после которых следует ППВ к общему количеству эпизодов рефлюкса	<0.61: патологический

также количество кислых рефлюксов статистически не отличались среди групп респондеров и нон-респондеров. Общее число рефлюксов и слабокислых рефлюксов напротив, были значительно чаще представлены у нон-респондеров, в то время как индексы ППВ и МНБИ были статистически меньше в отличие от респондеров. Низкий индекс ППВ указывает на нарушение очищения пищевода от кислого рефлюктата, т.е. пролонгированное время контакта кислого или слабокислого рефлюктата со слизистой оболочкой пищевода. Сниженный показатель ИПГПВ позволяет дифференцировать рефрактерную форму ГЭРБ от успешно пролеченного эзофагита ингибиторами протонной помпы [10] и может явиться предиктором неоплазии короткого сегмента пищевода Баретта [11,12, 13]. При этом стоит помнить про корректную идентификацию, как эпизодов рефлюкса, так и пострефлюксной глоток-индуцированной перистальтической волны, правильная интерпретация которых была описана в Вингейтском консенсусе 2020г [12,14,15] (Табл.2).

Пациентам с сохраняющимися симптомами на фоне лечения ИПП для определения двигательной функции грудного отдела пищевода, расположения, давления покоя верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров, их расслабления во время глотка, наличии ГПОД необходима манометрия пищевода высокого разрешения. Проведение манометрии показано также для исключения моторных нарушений пищевода (например, неэффективной моторики грудного отдела) и решения вопроса об антирефлюксной хирургии [2, 10].

Заключение

Ведение пациентов с рефрактерной ГЭРБ является сложной задачей, так как даже после устранения известных факторов рефрактерности ГЭРБ, не всегда возможно достигнуть клинической ремиссии заболевания. Использование новых показателей МПВР и 24-часовая рН-импедансометрии в ходе расширенного обследования пациентов с ГЭРБ может способствовать улучшению выявляемости сопутствующей функциональной патологии, что в будущем поможет скорректировать тактику ведения данных пациентов с целью контроля за симптомами и улучшения качества жизни.

Литература

1. Пахомова И.Г., Барышникова Н.В. Современный взгляд на терапию ГЭРБ: возможности патогенетической и симптоматической терапии. *Русский медицинский журнал*, 2021, *Гастроэнтерология*, С-23-27.
2. Пивакин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцев А.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Терапевтический архив*. – 2018. – №08. С. 4-12.
3. П.А. Кляритская, Ю.А. Мошко, П.А. Пькова, В.В. Кривой. ГЭРБ и ожирение, особенности клинического течения // *Крымский терапевтический журнал*. – 2017. – №2 – С.45-49
4. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Smout AJP. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring // *Gut* 2005;54:1810-1817
5. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut*. 2005;54:710-17.;
6. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: Results from the domestic/international gastroenterology surveillance study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1999;231:29-37.
7. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. *Gut Published Online First*: [please include Day Month Year] doi:10.1136/gutjnl-2016-313589
8. Hillman L, Yadlapati R, Thuluvath AJ, Berendsen MA, Pandolfino JE. A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2017;30:1-15
9. Zerbib F, Sifrim D, Tutuian R, et al. Modern medical and surgical management of difficult-to-treat GORD. *United European Gastroenterol J*. 2013;7:21-31.
10. Rengarajan A, Gyawali CP. High-resolution Manometry can Characterize Esophago-gastric Junction Morphology and Predict Esophageal Reflux Burden. *J Clin Gastroenterol*. 2020 Jan;54(1):22-27. doi: 10.1097/MCG.0000000000001205. PMID: 30939503.
11. Mello MD, Shriver AR, Li Y, et al. Ineffective esophageal motility phenotypes following fundoplication in gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28:292-298.
12. Frazzoni M, Bertani H, Manta R, et al. Impairment of chemical clearance is relevant to the pathogenesis of refractory reflux oesophagitis. *Dig Liver Dis*. 2014;46:596-612.
13. Frazzoni M, Bertani H, Conigliaro R, et al. Neoplastic progression in short-segment Barrett's oesophagus is associated with impairment of chemical clearance, but not inadequate acid suppression by proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:835-42.
14. Inter-reviewer Variability in Interpretation of pH-Impedance Studies: The Wingate Consensus. Gyawali, C. Prakash et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 0, Issue 0
15. Лазебник ЛБ, Машарова АА, Бордин ДС, Васильев ИОВ, Ткаченко ЕИ, Абдулхаков РА, и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический архив*. 2011;83(1):45-50. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasil'ev Iu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., et al. Results of a multicentre study "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). *Therapeutic Archive. Ter Arkh*. 2011;83(1):45-50 (In Russ.)].
16. П.А. Кляритская, В.В. Кривой, Т.А. Цаняк, П.А. Пькова. Значение супраэстраальной отрыжки при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. // *Крымский терапевтический журнал*. - 2020. № 4 – С.5-11.