

УДК: 616.329+616.003.972+616-07+616-08

Монреальский консенсус по ГЭРБ 2006 года

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, классификация, консенсус

В разных странах опубликовано множество руководств и практических рекомендаций по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлексивной болезни (ГЭРБ). Однако, до сих пор нет общепринятого определения ГЭРБ, её разнообразных симптомов и осложнений [1-9]. Симптомы рефлюксной болезни распространены в практике врача, и диагноз ГЭРБ часто ставится на основании одной только клинической картины. До сего дня отсутствует консенсус по дифференциации ГЭРБ и диспепсии, в связи с чем эти термины могут вызывать путаницу в работе практического врача. Это положение привнесло некоторых специалистов к мысли о комбинации этих понятий в практике первичной медицинской помощи [10]. До сих пор также нет определённости касательно экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ, что сочетается

с ростом числа возможных экстраэзофагеальных расстройств. Это приводит как к гипер- так и гиподиагностике этого заболевания. И наконец, определение пищевода Барретта отличается в разных районах мира, что ведёт к путанице как в оценке риска этого состояния, так и при наблюдении за больными.

В связи с этим была создана Международной группы по консенсусу ГЭРБ, перед которой была поставлена задача разработать глобальное определение и основные понятия, касающиеся ГЭРБ, используя строгую методику, которая могла бы применяться врачами первичного звена и соответствовала бы нуждам врачей, больных и руководства здравоохранения в разных районах мира. Работа консенсусной группы продолжалась 2 года и её результаты были впервые опубликованы в городе Монреале (Канада), в связи с

чем данный консенсус и получил своё название.

Наша статья основана на публикациях членов консенсусной группы по ГЭРБ

Международно признанные определения и утверждения относительно ГЭРБ.

Определение.

ГЭРБ - это состояние, которое развивается, если рефлюкс желудочного содержимого вызывает болезненные симптомы и/или осложнения

Характерным симптомом ГЭРБ признано загрудинное жжение (часто характеризующееся как изжога) и регургитация, а наиболее распространённым проявлением поражений пищевода является рефлюкс-эзофагит [16-18].

Язык для определения используется такой, чтобы позволить включать в понятие ГЭРБ бессимптомных пациентов с такими осложнениями, как пищевод Барретта, и не зависеть от технологии, применённой для постановки диагноза. Например, диагноз больному мог быть установлен на основании только типичных симптомов либо напротив, на основании инструментальных данных, таких, как рН-метрия либо импеданс-мониторинг, либо диагноз может поставлен на основании обнаружения последствий рефлюкса (эндоскопия, гистологическое исследование, электронная микроскопия), а также на основании наличия типичных

[15]. Предварительное голосование показало, что 90% членов комиссии согласно с таким определением синдрома и с синдромным подходом к определению ГЭРБ, отражающим клиническую реальность, состоящую в том, что клиника ГЭРБ имеет много различных проявлений.

Проявления ГЭРБ были разделены на эзофагеальные и экстраэзофагеальные. Последние подразделены на установленные и предполагаемые (Рис. 2). Не обследованные больные с эзофагеальными симптомами но без признаков поражения пищевода считаются больными, имеющими симптоматический синдром, в то время как пациенты с признаками

слизистой будут найдены. Сохранена концепция неэрозивной рефлюксной болезни, под которой понимается наличие рефлюкса без поражений пищевода, в то время как эзофагит подпадает под категорию эзофагеальных синдромов с эзофагеальным поражением. Такие термины как эндоскопически негативная рефлюксная болезнь - ENRD (endoscopy negative reflux disease) и неэрозивная рефлюксная болезнь - NERD (nonerosive reflux disease), признаны нецелесообразными для использования, поскольку они неприменимы к большинству больных, так как базируются целиком на диагностическом методе исследования (эндоскопии), а этот ме-

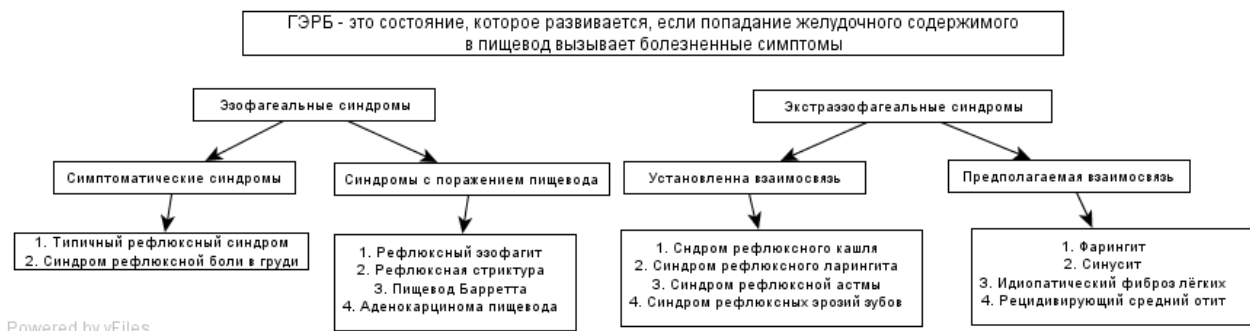


Рис. 1: Общее определение ГЭРБ и составляющих её синдромов

или атипичных симптомов и осложнений [19,20]. Новое определение признаёт также тот факт, что рефлюкрат может быть слабокислым или газообразным, и такие пациенты также соответствуют определению ГЭРБ.

Классификация клинических проявлений ГЭРБ

Имеются значительные концептуальные изменения в классификации проявлений ГЭРБ (Рис. 1). Понятие "синдром" определяется как совокупность симптомов и проявлений, связанных с любым патологическим процессом, и составляющим картину заболевания

поражения пищевода считаются больными с эзофагеальным синдромом с пищеводным поражением. Рациональность такой терминологии состоит в том, что клиницисты могут нуждаться в определении и классификации больных, основанной на наличии различных объёмов информации. В первичном звене, например, многие больные не проходят эндоскопического исследования, а из тех, кто прошёл это исследование, у многих нет никаких отклонений от нормы. Поэтому предлагаемое консенсусом определение позволяет характеризовать заболевание на основании симптоматики, а также допускает дальнейшее уточнение диагноза, если измене-

ние не может быть применено у многих пациентов и сам находится в стадии развития (например, эндоскопия с увеличением).

В пределах категории эзофагеальных синдромов, рефлюксная боль в груди стоит на отдельном плане, обозначая группу пациентов, у которых присутствует боль в груди без признаков ГЭРБ или боль, маскируемая типичными симптомами ГЭРБ. Синдром эзофагеального поражения включает в себя ряд хорошо известных симптомов, таких, как рефлюксный эзофагит, стриктуры, пищевод Барретта и аденокарцинома. Термин рефлюксный эзофагит предпочтительнее эрозивного эзофагита, поскольку было доказано,

что выявление эрозий слизистой пищевода зависит от применяемой техники. К примеру, у больных без выявленных эрозий пищевода, они могут быть найдены с использованием специальной техники, такой, как эндоскопия с увеличением. Аналогично, у больных без патологических изменений в пищеводе при обычной эндоскопии, они могут быть обнаружены при гистологическом исследовании биоптата под электронным микроскопом, который выявит расширенные межклеточные каналы [21]. Главным преимуществом этих новых подходов к терминологии и классификации является то, что они устойчивы к изменениям в диагностической технике, улучшающей наши возможности по выявлению пораженного пищевода.

♦ГЭРБ является частым заболеванием, и её распространённость отличается в различных частях мира.

Популяционные исследования показали, что ГЭРБ - обычное заболевание с распространённостью 10-20% в Западной Европе и Северной Америке [22,23]. Распространённость в Южной Америке (10%) и Турции (11,9%) близка к европейским странам [24,25]. В Азии распространённость колеблется в разных странах, но в целом ниже. Chen et al. сообщают, что распространённость еженедельной изжоги составляет 6,2%, в то время, как Wong et al. обнаружили более низкую распространённость - 2,3% [26,27]. Долговременное исследование в Сингапуре показало, что распространённость ГЭРБ выросла с 5,5% в 1994 до 10,5% в 1999 году [28]. Немногие популяционные исследования в Африке говорят, что в странах суб-Сахарского региона ГЭРБ и её осложнения редки [29].

♦Симптомы, связанные с ГЭРБ становятся беспокоящими, если они серьёзно нарушают индивидуальное здоровье

♦Симптомы, которые не являются беспокоящими, не следует расценивать как ГЭРБ

Важным пояснением этого утверждения служит то, что больные могут не иметь клинических симптомов и при этом них могут быть осложнения ГЭРБ, такие, как рефлюкс-эзофагиты или пищевод Барретта и поэтому удовлетворять критериям ГЭРБ

В популяционных исследованиях лёгкие симптомы, встречающиеся 2 или более дней в неделю и/или умеренные/выраженные симптомы, встречающиеся чаще 1 дня в неделю, часто расцениваются пациентами как беспокоящие

♦В клинической практике больному следует определить, являются ли его симптомы беспокоящими

Исследовательская группа понимала, что популяционные исследования, в которых пытались определить порог при котором симптомы становятся беспокоящими, были полезными при планировании больших лечебных или эпидемиологических исследований, но имеют ограниченное применение в клинической практике. Консенсусная группа поэтому пришла к выводу, что в клинической практике определение, являются ли симптомы беспокоящими, должно быть ориентировано на самого пациента без использования таких случайных понятий, как частота или продолжительность. Данные популяционных исследований дают ограниченные сведения, однако они дают представление о проявлениях ГЭРБ в популяции. В популяционном исследовании в Швеции было установлено, что симптомы изжоги или боли в верхних отделах живота ассоциировались с клинически значимым ухудшением здоровья [33]. Имеются также данные о частоте симптомов из популяционного исследования двух общин в Северной Швеции [34]. Умеренные симптомы в течение двух и более дней в неделю связывались

больными с существенным ухудшением качества жизни. Подобные данные получены также по результатам исследования группы пациентов в США [35].

Симптоматические эзофагеальные синдромы

Эти симптомы определяются как созвездие симптомов и могут (или не могут) быть охарактеризованы при дальнейшем обследовании больного.

Типичный рефлюксный синдром: Типичный рефлюксный синдром определяется присутствием беспокоящей больного изжоги и/или регургитации. У больных могут быть также другие симптомы, такие, как боль в эпигастриальной области или расстройства сна.

♦Изжога определяется как ощущение жжения в загрудинной области

Изжога - термин, который плохо переводится на многие языки, поэтому в разных странах больные и врачи используют множество терминов, отличающихся от термина "изжога". Поэтому необходимо было точное определение данного симптома.

♦Регургитация определяется как ощущение затекания желудочного содержимого в полость рта или глотку

Регургитация плохо описана в большинстве клинических исследований и в эпидемиологических исследованиях. Определение, разработанное консенсусной группой для дальнейших эпидемиологических исследований, гораздо более строгое, хотя оно и было принято после продолжительных дискуссий. Некоторые члены консенсусной группы предлагали, чтобы регургитация определялась как ощущение попадания желудочного содержимого в пищевод, другие - ощущение попадания его в полость рта или глотки. В результате после дальнейших дискуссий, было принято определение, приведённое выше.

♦Изжога и регургитация являются характерными симптомами типичного рефлюксного синдрома.

Исследования в этой области недостаточны из-за отсутствия золотого стандарта в диагностике ГЭРБ. Члены консенсуса проанализировали 40 исследований, сообщающих о распространённости изжоги при ГЭРБ. Среди них, однако, нельзя было найти ни одного исследования, которое бы анализировало всю группу больных с изжогой и сопоставило бы её с данными эндоскопии и рН-мониторинга. Не было ни одного исследования, конторе оценило бы чувствительность, специфичность и прогностическое значение изжоги для эндоскопического и рН-метрического диагноза ГЭРБ. Часто цитируемое исследование Elauer с соавторами, в котором чувствительность изжоги оценивается в 78% и специфичность - в 60%, проводилось на тщательно отобранной группе пациентов по по данным рН-метрии [16].

У больных, ранее подвергавшихся антирефлюксным операциям, Eubanks и соавторы обнаружили, что изжога является единственным симптомом, имеющим значимую корреляцию с экспозицией соляной кислоты, и имеет положительную предсказательную способность в 43% и отрицательную - в 82%, с общей точностью в 78% [36]. Были определённые дискуссии по поводу "преобладающей изжоги" в диагнозе ГЭРБ. Были исследования в Великобритании, которые показали, что у больных с "преобладающей изжогой" всего лишь около 50% шансов обнаружить ГЭРБ по результатам 24-часовой рН-метрии [37]. Множество исследований, посвящённых ГЭРБ, в том числе большие исследования по блокаторам протонного насоса, показали, что распространённость изжоги и регургитации составляет 75-98% и 48-91% соответственно [38-41].

Исследования источников ли-

тературы в отношении этиологии и лечения регургитации показали, что обнаруживаются значительные расхождения в предположениях, касательно взаимоотношений изжоги и регургитации. При анализе 300 источников литературы, 163 из которых имели отношение к ГЭРБ у взрослых, было обнаружено, что даже в самых современных исследованиях изжога и регургитация обычно описываются вместе как "изжога и регургитация" [42]. Это говорит о том, что существует мнение о том, что в равной степени и независимо друг от друга характерны для ГЭРБ. Это характерно также и для азиатского населения [43]. Наличие такого убеждения происходит прежде всего из описания симптомов у больных, включённых в терапевтические исследования по снижению кислотности, хотя даже в клинических исследованиях эти два характерных для ГЭРБ симптома смешиваются друг с другом, или используется шкала как главный критерий [44]. Как обсуждалось выше, такая ситуация связана с недостатками в формулировке понятий изжоги и регургитации. Есть надежда, что она улучшится при принятии тех определений, который разработаны консенсусной группой.

♦Гастроэзофагеальный рефлюкс является наиболее частой причиной изжоги.

У изжоги много причин, но анализ 34 исследований показал, что ни в одном из них не было точно указано, какова частота кислых или не кислых рефлюксов как причины изжоги. Непрямые доказательства того, что кислый рефлюкс является более частой причиной изжоги получены в множестве исследований, посвящённых антисекреторному лечению ГЭРБ. Недавний Cochrane-овский метаанализ кратковременных исследований по ГЭРБ продемонстрировал, что степень облегчения изжоги в большой степени зависит от подавления кислой желудочной секреции [45]. Эта даёт кос-

венные доказательства взаимосвязи между кислым рефлюксом и изжогой.

♦Изжога может иметь много причин, не связанных с рефлюксом. Их частота неизвестна.

Большинство исследований, посвящённых анализу значимости некислого или слабо кислого рефлюкса как причины изжоги проводились среди пациентов с постоянными и рефракторными симптомами ГЭРБ, в в больных на вторичном и третичном этапе медицинской помощи, или в послеоперационном периоде [46]. Важность изжоги в этих условиях подчёркивалась и обсуждалась, однако редко оценивалась количественно [47,48]. Тщательное исследование изжоги, трудно поддающейся лечению, с использованием рН-мониторинга и Bilitec-мониторинга на протяжении лечения ингибиторами протонной помпы обнаружило, что дуоденогастральный рефлюкс имеет значение в генезе симптомов [49]. Применение импеданс- и рН-метрии, установлено, что рефлюкс газа, особенно у пациентов с кислотными поражениями гортани, совпадает с развитием симптоматики независимо от того, происходит при этом снижение рН, или нет [50]. Остаётся неясной роль не кислого или слабо кислого рефлюкса в генезе проявлений ГЭРБ и у нелеченных больных, хотя из этих и других исследований ясно, что кислый рефлюкс встречается много чаще, чем не кислый, хотя эта ситуация меняется при применении ингибиторов протонной помпы [51].

♦Типичный рефлюксный синдром может быть диагностирован на основании характерных симптомов, без обследования

♦Неэрозивная рефлюксная болезнь устанавливается при наличии беспокоящих симптомов рефлюкса и при отсутствии поражений слизистой при эндоскопии

В связи с тем, что типичный ре-

флюксный синдром определяется на основании клинических симптомов, он может быть установлен на основании истории заболевания, без необходимости обследования больного. Это подтверждается недавними исследованиями, посвященными оценке симптомов при ГЭРБ [52]. Более того, больные с характерными рефлюксными симптомами при отсутствии поражений пищевода при эндоскопии подпадают под критерии рефлюксного синдрома. Для 50% больных обращающихся за первичной медицинской помощью с рефлюксными жалобами, характерно отсутствие видимых эрозий, но если их симптомы являются беспокоящими, эти лица соответствуют критериям рефлюксного синдрома [53-57]. Подобная формулировка имеет большое значение для практических врачей, сталкивающихся с необходимостью выставления клинического диагноза при минимуме дорогих обследований. Она подтверждается мета-анализом лечебных исследований, упомянутых ранее [45].

♦ Боль в эпигастрии может быть главным симптомом ГЭРБ

Перфузия дистального отдела пищевода разведённой кислотой способна вызвать эпигастральную боль, однако данных о распространённости боль в эпигастрии при рефлюксной болезни немного [58]. Некоторые авторы указывают на то, что у большинства больных с болями или дискомфортом в верхней части живота, которые отвечают на лечение антисекреторными препаратами, обнаруживается кислый рефлюкс при рН-метрии [59]. В двух больших рандомизированных контролируемых исследованиях, посвящённых подавлению кислотности при неэрозивной ГЭРБ, у 69% больных присутствовала боль в эпигастрии вдобавок к симптомам изжоги [60]. Все эти больные прошли эндоскопическое исследование для исключе-

ния поражения слизистой оболочки пищевода, то есть .то была отобранная группа больных. Антисекреторная терапия прекращала изжогу и боль в эпигастрии у этих больных, и было обнаружено наличие высокой степени корреляции между прекращением симптомов изжоги и симптомов абдоминальной боли. Поскольку большинство эндоскопических исследований не выявили у больных с болью в эпигастрии сколько-нибудь значимых аномалий, результаты подобных исследований поднимают вопрос о том, не является ли типичный рефлюксный синдром причиной абдоминальных болей также и у больных с не язвенной диспепсией. В одном из недавних исследований была выделена подгруппа больных функциональной диспепсией без симптомов изжоги, но с умеренными или сильными болями в эпигастральной области, у которых был выявлен патологический кислый эзофагеальный рефлюкс [61].

♦ ГЭРБ часто сочетается с расстройствами сна.

Эта утверждение подтверждается большим популяционным исследованием, которое обнаружило, что изжога встречается во время сна у 25% из 15314 лиц, а также исследованиями, которые сообщают о том, что изжога была связана с расстройствами сна у 23-81% лиц [62-66]. Подобные же результаты дали исследования, анализировавшие расстройства сна, предшествующие началу терапии рефлюксной болезни [67-69]. Методы, которые применялись для оценки расстройств сна варьировали от полисомнографии до полностью утверждённых опросников и единичных вопросов, ценность которых не определена. Рост интереса к этой области означает, что многие важные исследования до сих пор полностью не опубликованы.

♦ Ночная изжога и расстройства сна при ГЭРБ существенно облегчаются

при лечении ИПП или после антирефлюксных операций.

Терапевтические исследования рефлюксной болезни дают наиболее убедительные данные, подтверждающие причинную связь между рефлюксной болезнью и расстройствами сна. Одна из больших плацебо-контролируемых исследований оказало наибольшую поддержку этому утверждению [70]. Другие менее хорошо контролируемые или меньшие по объёму исследования также дали сходные результаты [66-69, 71].

♦ Физическая нагрузка может вызывать болезненные симптомы ГЭРБ у больных не имеющих или имеющих минимальные симптомы в другое время (нагрузочная гастроэзофагеальный рефлюкс).

Симптомы ГЭРБ могут развиваться при физической нагрузке. Такой рефлюкс хорошо известен, изучался в лабораторных условиях и в контролируемых исследованиях. Однако, данных популяционных и эпидемиологических исследований по данному вопросу недостаточно. Физическая нагрузка на велоэргометре, бег и нагрузка с отягощениями могут вызывать рефлюкс у здоровых добровольцев [72]. В эксперименте показано снижение сократительной активности пищевода по длительности, амплитуде и частоте в сочетании с увеличением числа эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса и продолжительности кислой экспозиции, которые сопровождали дозированную нагрузку у атлетов, в особенности при наивысших уровнях нагрузок [73, 74]. Эти проявления зависели от характера нагрузок и их интенсивности. Недавно эти данные были подтверждены и для других видов физической активности, хотя исследования у велосипедистов показали, что физическая активность и движение тела более важны, чем нагрузка как таковая в

развитии симптомов ГЭРБ [75, 76]. Эти исследования не выявили корреляции между гастроэзофагеальным рефлюксом и вызванной физической нагрузкой бронхоконстрикцией или астмой [77]. В небольшом исследовании, включавшем 14 лиц с изжогой, изучаемой при физической нагрузке, лишь малое число симптомов были связаны с эпизодами рефлюкса. Нагрузка усиливала рефлюкс по результатам рН-метрии, а лечение ИПП снижало частоту эпизодов рефлюкса. Однако улучшение клинической симптоматики наступало лишь у больных с индексом клинического симптома > 50% [78]. Гастроэзофагеальный рефлюкс, вызываемый физическими нагрузками, не имеет каких-либо специфических признаков или осложнений. Более того, он рождает в мозгу важные и потенциально смущающие ассоциации с болью в груди, вызываемой физическими нагрузками и ишемической болезнью сердца.

Рефлюксный болевой синдром в груди:

♦ Боль в груди, неотличимая от ишемической сердечной боли, может быть вызвана ГЭРБ

Авторы исследования обнаружили 178 статей, касающихся "некардиальной боли в груди" и ГЭРБ. Лишь немногие из них базировались на исследования в первичном звене медицинской помощи, и были междисциплинарными. В исследовании, которое использовало данные исследовательской базы данных общей практики (GPRD), в 1996 году было выявлено 13740 пациентов с впервые развившейся болью в груди. Они были сравнены с данными о 20000 больных с некардиальной болью в груди, которые соответствовали первым по полу и возрасту [79]. Наблюдение за больными в течение 1 года показало частоту соотношения для ГЭРБ 3,0, для диспепсии 2,7 и для

язвенной болезни 3,0. Для ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности эти соотношения составили 14,9 и 4,7, соответственно. Richards и соавторы из Глазго показали, что в большой популяции пациентов, предъявляющих жалобы на боль в груди, в группе более обеспеченных пациентов больные с некардиальной болью встречаются на 15% чаще, чем со стенокардией, как среди мужчин так и женщин. В то же время среди менее обеспеченной группы больных преобладала именно кардиальная боль в груди [80]. Ряд популяционных исследований сообщает о том, что среди пациентов некардиальная боль в груди встречается в 25% случаев [81-83].

Недавнее популяционное исследование в Австралии обнаружило, что частота некардиальной боли в груди среди мужчин составляет 32%, и среди женщин - 39%. Распространенность ишемической болезни сердца среди исследованной популяции составила 7%, в то время, как изжога и кислый рефлюкс имели важное значение и не зависели друг от друга. Исследование, проведенное в Гонконге использовало методику, подобную той, что применял Richards с соавторами. Оно обнаружило, что боль в груди встречается у 20,6% обследованных больных, и у 51% больных с некардиальной болью в груди наблюдалась ГЭРБ, которая сочеталась с высокой степенью депрессии и страха [80, 85].

В Шведском исследовании больных первичного звена Nilsson с соавторами проанализировал 38075 консультаций врачей первичного звена, среди которых оказалось 577 человек (1,5%) с болью в груди [86]. Ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 8% из этих пациентов, и исключена у 83%, у большинства из которых боль имела скелетно-мышечное происхождение. Эзофагеальная причина боли заподозрена у 10% больных хотя этим пациен-

там не проводилась эндоскопия и рН-метрия. Чтобы прояснить эти данные, необходимы дальнейшие исследования относительно взаимосвязи боли в груди и ГЭРБ.

♦ Расстройства моторики пищевода могут вызывать боль, которая сходна с ишемической кардиальной болью, и имеет механизм, отличный от гастроэзофагеального рефлюкса

♦ Гастроэзофагеальный рефлюкс - более частая причина боли в груди, чем расстройства пищеводной моторики

В исследовании 140 пациентов с некардиальной болью в груди пищеводная манометрия оказалась нормальной в 70% случаев, а наиболее частой патологией была гипотензия нижнего пищеводного сфинктера (61% всех аномалий). Расстройства моторики спастического характера, такие, как пищевод щелкунчика (10%), гипертонивный нижний пищеводный сфинктер (10%) и диффузный спазм пищевода (2%) были существенно более редкими [89].

Эзофагеальные синдромы: синдромы с поражением пищевода.

♦ Эзофагеальными осложнениями ГЭРБ являются рефлюксный эзофагит, кровотечения, стриктуры, пищевод Барретта и аденокарцинома

В клинической практике эндоскопически эзофагит выявляется у менее, чем 50% больных с типичными рефлюксными симптомами [90-93]. Эрозии пищевода, то есть эрозивный рефлюкс-эзофагит, таким образом, являются наиболее частым последствием поражений пищевода при ГЭРБ. Преимущество термина "рефлюкс-эзофагит" состоит в том, что от него легко может быть задокументировано при эндоскопии и обеспечивает объективные критерии для постановки диагноза. Заживление рефлюкс-эзофагита также может быть

удобной точкой отсчёта для оценки эффективности терапии и коррелирует с клиническим удручением. Действительно, тот факт, что антисекреторная терапия ведёт к заживлению рефлюкс-эзофагита подтверждает мнение о том, что он является проявлением ГЭРБ.

Эзофагит также может быть подтверждён при гистологическом исследовании. Микроскопические изменения в слизистой пищевода могут присутствовать у больных, у которых нет эндоскопически видимого эзофагита. Вместе с тем, достоверность данных гистологического исследования в диагностике ГЭРБ до сих пор находится под вопросом [94]. Гистологические аномалии включают в себя рост числа полиморфноклеточных и мононуклеарных клеток, гиперплазию базальных клеток и удлинение сопочков [95]. Электронная микроскопия демонстрирует такие аномалии, как расширенные межклеточные пространства, которые описаны при неэрозивной рефлюксной болезни [96].

Другими менее распространёнными осложнениями ГЭРБ являются кровотечения, стриктуры, пищевод Барретта и аденокарцинома дистального конца пищевода [97,98]. Кровотечения происходят при ГЭРБ редко, главным образом у пациентов с язвами пищевода [99]. Другие проявления поражений пищевода, указанные выше, перечисленные выше, более детально охарактеризованы в соответствующих определениях.

Рефлюкс-эзофагит:

◆Рефлюкс-эзофагит определяется эндоскопически по видимым дефектам слизистой дистального конца пищевода

Рефлюкс-эзофагит диагностируется при эндоскопии тогда, когда на слизистой пищевода наблюдаются дефекты слизистой на уровне пищеводно-желудочного

соединения или непосредственно над ним. Существует множество классификаций для оценки степени тяжести эндоскопически выявленного эзофагита. Всеобщее признание имеет в последние годы Лос-Анжелесская классификация [100-102]. Имеются твердые доказательства, что видимые дефекты слизистой оболочки являются наиболее достоверными признаками эзофагита [100-104]. Другие находки, такие, как эритема в области пищеводно-желудочного соединения, для диагностики рефлюкс-эзофагита недостоверны [103,104].

◆Дефекты слизистой могут периодически присутствовать у больных с синдромом рефлюксного эзофагита

◆На протяжении 20 летнего периода тяжесть рефлюкс-эзофагита не усиливается у большинства больных

Данные о течении ГЭРБ недостаточны. Имеется совсем немного исследований, анализирующих течение болезни и тяжесть осложнений ГЭРБ, в особенности рефлюкс-эзофагита. Большие исследования, посвящённые клиническому течению ГЭРБ не проводились, поскольку большинство пациентов с этим заболеванием получает симптоматическое лечение. Доступные данные свидетельствуют, что тяжесть клинических проявлений ГЭРБ, как при её лечении, так и без него, не меняется со временем у большинства больных [91, 105-110]. Имеются также свидетельства того, что у большинства пациентов ГЭРБ является хроническим состоянием, и её симптомы носят персистирующий характер [105-110]. Следовательно, большинство из таких больных нуждаются в длительном лечении, как непрерывными, так и прерывистыми курсами. В данном утверждении слова "20-летний период" использованы потому, что данных, описывающих более длительный период, не имеет-

ся. Наиболее вероятно, что у некоторых пациентов наблюдается медленная прогрессия симптоматики. Данные, демонстрирующие, что у пожилых лиц эзофагит более тяжёлый, и что частота осложнений, таких, как пищевод Барретта и рак пищевода, увеличивается с возрастом, подтверждают это мнение [111]. Имеется очень мало исследований, оценивающих, насколько эндоскопические признаки, такие, как наличие или отсутствие рефлюкс-эзофагита или его степень, стабильны с течением времени. Несколько исследований показали, что дефекты слизистой могут присутствовать периодически у больных, у которых ранее диагностирован рефлюкс-эзофагит [105-107, 109]. Аналогично, рефлюкс-эзофагит может быть выявлен у тех больных, у которых ранее он не обнаруживался, что наводит на мысль о медленной прогрессии заболевания в некоторых группах больных [105-107, 109]. Одной из проблем, встречающихся в практической медицине, является то, что большинство больных, проходящих эндоскопическое исследование получают или недавно получали медикаментозное лечение. Это затрудняет эндоскопическую диагностику рефлюкс-эзофагита.

◆Хотя частота изжоги и её интенсивность коррелируют со степенью поражения слизистой оболочки, они не могут быть точным прогностическим признаком поражения слизистой у конкретного больного.

Факторами, предсказывающими наличие эзофагита являются частота изжоги и продолжительность её эпизодов, а также наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [112-116]. Хотя было показано, что частота и интенсивность этих симптомов имеют умеренную корреляцию с тяжестью эндоскопических изменений по результатам многих исследований, они тем не менее, не могут точно предсказать, какие эн-

доскопические изменения слизистой имеются у данного конкретного больного [93, 112-116]. Более того, концепция о том, что у пожилых лиц, наличие выраженного эзофагита является предвестником пищевода Барретта, не общепринята даже в США, стране, где эта теория была выдвинута.

♦Ни частота, ни тяжесть изжоги не подходят для предсказания наличия, типа или распространённости цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода.

Термин "подходит" здесь следует понимать в том смысле, что у конкретного больного невозможно предсказать наличие, тип и распространённость метаплазии слизистой на основании только данных о тяжести или частоте симптома изжоги. Существует общее согласие о том, что этот симптом не имеет дифференциально-диагностической способности [126-128]. Было только показано, что у 5,6-25% пожилых людей без жалоб на изжогу можно выявить цилиндроклеточную метаплазию пищевода [19, 129]. Для больных рефлюксной болезнью детальный анализ таких факторов, как возраст, пол, продолжительность и характер рефлюксной симптоматики, позволяет только предполагать наличие у них повышенного риска развития метаплазии пищевода [127, 128, 130].

♦Эндоскопически предполагаемая метаплазия пищевода (ЭПМП) характеризуется наличием эндоскопических данных, свойственных для пищевода Барретта, которые подлежат гистологической оценке.

Эксперты пришли к соглашению, что должны быть различия в терминах, характеризующих чисто эндоскопический диагноз кишечной метаплазии пищевода и его гистологическое подтверждение. Недавние исследования показали, что имеются существенные разногласия между эндоско-

пическими и гистологическими данными. В одном исследовании наблюдалась группа больных с предполагаемым пищеводом Барретта по результатам эндоскопического исследования, которые не были подтверждены гистологически. Через 2 года эти больные вновь прошли обследование [123]. При повторном обследовании у 42% из них не было ни эндоскопических, ни гистологических признаков пищевода Барретта. У 46% сохранялись эндоскопические признаки пищевода Барретта, не подтверждённые при гистологическом исследовании. Эти данные свидетельствуют о том, что эндоскопический диагноз нуждается в подтверждении гистологией, и данный термин говорит о том, что эндоскопические данные о наличии пищевода Барретта у пациента могут не иметь диагностической ценности. Термин "эндоскопически подозреваемый пищевод Барретта" является обоснованным, однако эксперты дали более нейтральную, описательную терминологию, менее беспокоящую больного и страховые компании. Эта терминология предотвращает ошибочное зачисление пациента в категорию больных пищеводом Барретта до того, как будут получены данные гистологического исследования [131]. (Рис. 3).

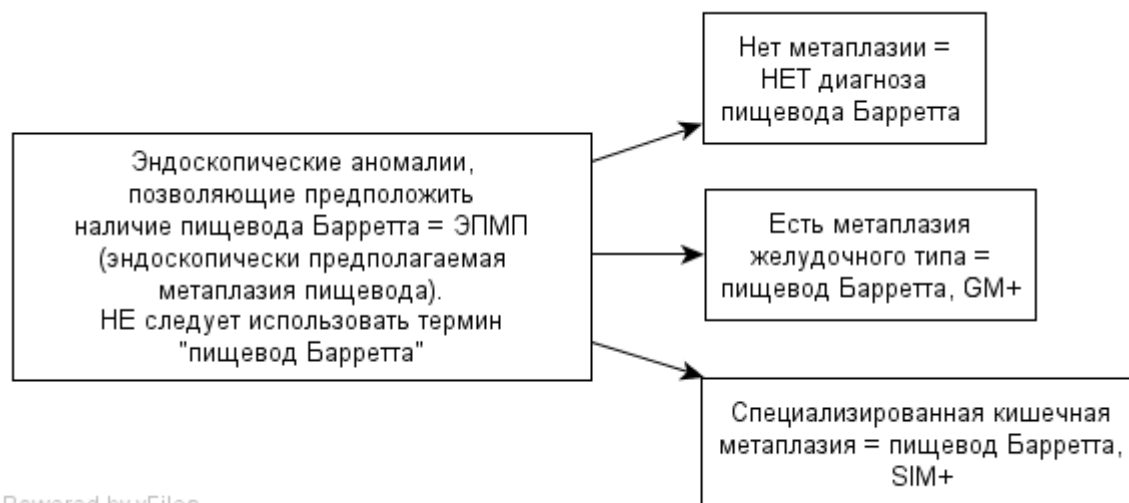
♦Диагностика ЭПМП требует множественных биопсий из близко расположенных друг к другу участков

Эффективная оценка риска аденокарциномы пищевода требует чувствительного метода определения кишечной метаплазии (см. утверждение 41) и дисплазии высокой степени [122, 132]. Эти гистологические аномалии, особенно дисплазия высокой степени, часто занимают лишь небольшую площадь кишечной метаплазии [133, 134]. Новейшие достижения в эндоскопической технике позволяют надеяться, что в будущем станет возможным распознавать участки метаплазии слизистой, имеющие наибольшее

клиническое значение, и прицельно брать из них биоптаты [135, 136]. Таким образом, принятые в настоящее время правила биопсии предполагают всякие биоптатов из всех участков метаплазии настолько тщательно, насколько это возможно [122, 132]. Наилучшим методом биопсии является протокол взятия биоптатов из четырёх квадрантов каждый сантиметр по окружности из мета [133, 137]. Этот подход подвергался различным изменениям чтобы включить биопсию из "язычков" метапластической слизистой оболочки. Такой подход является обременительным и дорогим и не слишком подходит для клинической практики [122, 132]. Но даже применяя этот протокол, можно допустить серьёзные ошибки, поскольку совпадение между первым, вторым и третьим результатом эндоскопии в плане выявления наличия или отсутствия метаплазии кишечного типа, относительно слабое, особенно для участков короче 3 см [123, 138, 139]. Было установлено, что метаплазия кишечного типа наиболее часто встречается в самом проксимальном отделе участка метаплазии [140].

♦Описание ЭПМП должно включать стандартизованное измерение эндоскопической протяжённости участка

Для оценки метаплазии слизистой пищевода и сравнения клинических данных необходимо иметь чёткие недвусмысленные меры длины в эндоскопии. Риск аденокарциномы пищевода существенно зависит от размера участка метаплазии. Если учесть все участки метаплазии слизистой оболочки пищевода, то около трёх четвертей всех больных имеют протяжённость метаплазии менее 3 см и риск развития рака у этих лиц ниже, чем у тех больных, у которых протяжённость метаплазии больше [98, 141, 142]. Имеются доказательства роста риска развития рака у больных с протяжённостью метаплазии свыше 3 см [98, 143].



Powered by yFiles

Рис. 2: Консенсусная терминология по пищеводу Барретта

"Стандартизованный" - это важное квалифицирующее слово в определении. Исследований по наилучшим подходам к измерению расстояний в эндоскопических исследованиях. В связи с тем, что в опубликованных исследованиях применялись различные подходы, возникают сложности сравнения результатов этих исследований или в объединении их данных. Недостаток проверенных, стандартизованных подходов к измерению размеров означает, что эта важная в клинике величина часто плохо описывается, а используемые термины оставляют место для интерпретаций. Недавно, однако, международная рабочая группа разработала критерии, которые могут помочь в дальнейших исследованиях [144].

♦Если биопсия ЭПМП обнаруживает цилиндроклеточную метаплазию слизистой, она должна называться пищеводом Барретта. При этом необходимо установить наличие кишечной метаплазии.

Это утверждение является финальным продуктом наиболее противоречивой темы всего исследования. На раннем этапе дискуссии было решено, что эпонимический термин "Барретт" следует

оставить в определениях, поскольку поверхностно и контрпродуктивно было бы пытаться отвергнуть столь общепотребительный термин. Прагматизм был отброшен, мнения экспертов разделились по поводу того, насколько научный вклад Барретта оправдывает использование его имени как ярлыка, но это не было поставлено на формальное обсуждение и голосование. По поводу сохранения слова "Барретт" был достигнут консенсус, что все типы гистологической цилиндроклеточной метаплазии должны быть собраны "под зонтиком" этого термина, и, что важно, с описательным дескриптором "метаплазия кишечного типа позитивная" или "негативная" (см. определение выше). Главной причиной такой формулировки и голосования по её поводу было то, что даже самый жёсткий протокол биопсии по выявлению кишечной метаплазии далёк от совершенства (см. Утверждение 36), и в повседневной клинической практике во всех частях мира, в которых проводились исследования, используется менее строгий прокол биопсии [145-147]. Проблема состоит не столько в отборе образцов ткани, сколько в том, что техника окраски и оценка биоптатов могут влиять на чувствительность

определения интестинальной метаплазии [148, 149]. Исследование литературы не обнаружило никаких систематизированных обзоров или мета-аналитических исследований риска развития аденокарциномы пищевода у тех больных с цилиндроклеточной метаплазией, у которых кишечная метаплазия не была обнаружена несмотря на самый тщательный отбор биоптатов (Рис. 2).

Аденокарцинома:

- ♦Аденокарцинома пищевода является осложнением ГЭРБ
- ♦Риск аденокарциномы пищевода растёт с увеличением частоты и длительности изжоги

Существуют чёткие эпидемиологические доказательства, в особенности в контролируемых исследованиях в Швеции, что аденокарцинома пищевода является осложнением ГЭРБ и что хронические симптомы ГЭРБ увеличивают риск развития аденокарциномы пищевода.[97, 98]. В исследовании Lagergren и соавторов, риск развития аденокарциномы пищевода возрастает у больных, страдающих от длительных рефлюксных симптомов(OR 7,7)[97]. Высокая частота (чаще 3

раз в неделю) и большая продолжительность (дольше 10-20 лет) увеличивает значение OR до 16,4 и 20. На протяжении последних 25 лет произошли существенные изменения в эпидемиологии рака пищевода в странах Запада. Риск аденокарциномы существенно вырос, несмотря на то, что в целом риск её развития в течение жизни менее 1% [97, 150-152]. Кроме того, риск развития пищевого плоскоклеточного рака, до недавнего времени оставался более высоким, чем риск аденокарциномы. В соответствии с недавними данными, полученными из США, частота аденокарциномы сегодня опережает частоту плоскоклеточного рака [151]. Рост частоты аденокарциномы находится в согласии с ростом распространённости ГЭРБ в других частях мира. Например, в Японии, где это заболевание является редким, распространённость ГЭРБ растёт, так же, как и пищевод Барретта и пищеводная аденокарцинома [153, 154].

♦Длинный сегмент пищевода Барретта с кишечной метаплазией является наиболее важным доказанным фактором риска развития аденокарциномы пищевода

Большое количество единодушно подтверждающих данных способствовали быстрому достижению консенсуса по этому вопросу [97, 132, 155, 156]. Wang и соавторы свели в таблицу имеющиеся данные по аденокарциноме, полученные из эндоскопических исследований [132]. Большая группа шведских проспективных исследований больных с диагнозом эзофагеальной аденокарциномы дала наиболее убедительные результаты [97]. Остаётся неясным, какое соотношение больных с негативной пищевой цилиндрической метаплазией, упомянутых в этих исследованиях, отнесены авторами либо к деструкции цилиндрической метаплазии раком пищевода или

к раку кардии, который был неправильно классифицирован как аденокарцинома пищевода [97].

Экстраэзофагеальные синдромы: установленные взаимосвязи

Хотя существует большое число публикаций, посвящённых экстраэзофагеальным синдромам при ГЭРБ, лишь немногие из них являются оригинальными работами высокого уровня. Осознание этого факта подвигло экспертов к эволюции в утверждении по вопросу экстраэзофагеальных синдромов поскольку недостаток подтверждающих данных стал очевиден. Так, при первых голосованиях использовалось утверждение, устанавливающее чёткую этиологическую взаимосвязь между рефлюксом и кашлем, ларингитом, астмой и эрозиями зубов. При финальных голосованиях это утверждение стало намного более сдержанным, признавая 1. Наличие взаимосвязи между этими синдромами и ГЭРБ 2. Редкость экстраэзофагеальных синдромов, встречающихся без сопутствующих проявлений типичного эзофагеального синдрома 3. То, что эти синдромы многофакторные по своему происхождению, а ГЭРБ - один из многих потенциально отягчающих факторов 4. Данные, которые подтверждают выраженный эффект от лечения рефлюкса при экстраэзофагеальных синдромах, являются недостаточными.

Рефлюксный кашель, рефлюксный ларингит и рефлюксный астматический синдром.

♦Хронический кашель, хронический ларингит и астма существенно связаны с ГЭРБ

♦Хронический кашель, хронический ларингит и астма являются многофакторными по происхождению, а ГЭРБ - один из отягчающих

моментов

♦Гастроэзофагеальный рефлюкс редко является единственной причиной хронического кашля, хронического ларингита или астмы

Три больших популяционных исследования продемонстрировали возрастающий риск ЛОР и легочных симптомов среди больных эзофагитом или рефлюксной симптоматикой [81, 157, 158]. Величины OR для больных с ларингеальной или легочной симптоматикой среди пациентов с ГЭРБ в этих исследованиях колебались от 1,2 до 3,0. Наиболее тесная взаимосвязь выявлена для ночного кашля. Поддержка предпосылки о том, что хронический кашель, хронический ларингит или астма являются мультифакториальными процессами, а рефлюкс - отягчающий фактор, получены в результате терапевтических исследований, в которых эти состояния улучшались под влиянием лечения рефлюксной болезни. Однако он исчезал не полностью. В отношении синдрома рефлюксного кашля, только одно контролируемое терапевтическое исследование не обнаружило лечебного эффекта антирефлюксной терапии [159-161]. Обзорные исследования по антирефлюксной хирургии пищевода [162-164] являются объектом сравнения и ссылок. В этих больших исследованиях было показано улучшение состояния больных хроническим кашлем в результате лечения. Что касается синдрома рефлюксного ларингита, то рандомизированных контролируемых исследований, показывающих полный успех хирургического лечения, нет. Исследования медикаментозного и хирургического лечения сообщают о частичном улучшении симптоматики рефлюксного ларингита, а в некоторых случаях - и ларингоскопической картины [164-165]. Факторы, способствующие развитию ларингита - это повышенная голосовая нагрузка,

привычка прочищать горло, аллергический ринит со стеканием слизи по задней поверхности глотки, инфекционный ларингит и загрязнение окружающей среды, в том числе курение. Что касается синдрома рефлюксной астмы, Field суммировал данные медикаментозного и оперативного лечения и пришёл к выводу, что существует значительный терапевтический эффект от планового улучшения симптоматики и уменьшения потребности в медикаментах, но функция лёгких у таких больных не улучшается [166, 167]. Общепризнанными сопутствующими факторами развития астмы являются аллергены, физическая нагрузка, изменения температуры или климата или эмоциональные конфликты. В связи с тем, что рефлюксная болезнь хорошо поддаётся лечению, то отсюда следует, что и её внепищеводные проявления должны излечиваться столь же эффективно. Таким образом, поддержка предположения о том, что единственной причиной хронического кашля, хронического ларингита или астмы является рефлюкс, получена со стороны терапевтических исследований, которые продемонстрировали полное исчезновение симптомов этих заболеваний под влиянием антирефлюксной терапии. В случае с хроническим кашлем почти никто из больных не показал полного улучшения под влиянием лечения [159-161]. Наиболее весомые доказательства лечебного эффекта получены при неконтролируемых наблюдательных исследованиях фундопликации по Ниссену, в котором у 51% из 133 больных хроническим кашлем показали полное излечение после операции [162]. В меньшем наблюдательном исследовании восьми тщательно обследованных хронических больных, которые были рефрактерны к медикаментозному лечению, у двоих наблюдалось полное исчезновение кашля после антирефлюксной операции [163].

Оба описанных исследования включали тщательно отобранных больных. Это говорит о том, что несмотря на тесную связь хронического кашля с рефлюксной болезнью, он является довольно редким явлением. Что касается рефлюксного ларингита, то рандомизированных контролируемых исследований ГЭРБ, показывающих полное исчезновение симптоматики под влиянием лечения, нет. Наблюдательные исследования за медикаментозным и хирургическим лечением сообщают о частичном улучшении симптоматики, и в некоторых случаях, ларингоскопической симптоматики, но практически нет больных, у которых симптоматика полностью исчезла бы [164, 165]. Относительно синдрома рефлюксной астмы, Field пришёл к выводу о том, что медикаментозная терапия ГЭРБ не приводит к объективному улучшению функции лёгких при ГЭРБ [166]. Более того, недавние долговременные эпидемиологические исследования более, чем 14000 больных общей практики в Великобритании обнаружили, что у больных со впервые диагностированной астмой высок риск развития ГЭРБ, но не наоборот [168]. Однако, два рандомизированных контролируемых исследования антирефлюксной хирургии при астме сообщают о полном исчезновении симптомов астмы у подгруппы больных под влиянием оперативного лечения (6 из 16 в исследовании Sontag и 11 из 22 в исследовании Larrain с соавторами [169, 170]. Таким образом, только часть пациентов страдает астмой, полностью связанной с ГЭРБ, и эта подгруппа, вероятно, невелика.

♦Потенциальными этиологическими механизмами синдромов рефлюксного кашля, рефлюксного ларингита и рефлюксной астмы являются прямой (аспирация) или непрямой (неврогенный) эффект гастроэзофагеального

рефлюкса

Экспериментальные данные как у животных, так и у людей показали рефлекторную стимуляцию бронхоспазма и кашля как ответ на закисление пищевода [171, 172]. Исследования животных показали также образование язв гортани и выраженного бронхоспазма как результат прямого попадания кислоты в гортань или дыхательные пути [173, 174]. Исследование легочной функции у больных астмой показало корреляцию между легочным сопротивлением и частотой гастроэзофагеального рефлюкса [175].

♦При отсутствии изжоги или регургитации маловероятно, чтобы криптогенная астма или ларингит были связаны с ГЭРБ

Эта формулировка предполагает, что лица с диагностированным рефлюксным ларингитом или астмой обычно имеют также проявления гастроэзофагеального рефлюкса. Отсюда только те больные, у которых эти диагнозы достоверно установлены и которые дают отчётливый ответ на антирефлюксное лечение, должны быть лицами, которых следует оценивать на предмет того, часто ли у них случается изжога. Что касается синдрома рефлюксного ларингита, то только рандомизированные контролируемые исследования установили лечебный эффект антирефлюксной терапии у этих лиц, в то время, как недавнее исследование, в котором пациенты с частой изжогой были исключены, ингибиторы протонной помпы не дали никакого эффекта по сравнению с плацебо в лечении ларингита [176-178]. По поводу астмы следует сказать, что большинство астматиков имеют объективные признаки рефлюксной болезни, так же, как и рефлюксные симптомы [179]. В недавних рандомизированных контролируемых исследованиях у 770 астматиков оценивали влияние двукратного ежедневного

приёма ИПП на показатели пикфлоуметрии. Было установлено, что положительный эффект ИПП оказывали только на тех больных, у которых астматические симптомы сочетались с симптомами ГЭРБ [180]. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях по антирефлюксной хирургии был показан её положительный эффект в отношении астмы. В этом исследовании признаки рефлюкса были критерием включения больных в исследование либо был объективно доказан у почти всех пациентов [169, 170].

♦Медикаментозное и хирургическое лечение, направленное на устранение рефлюксного кашля, рефлюксного ларингита и рефлюксной астмы путём лечения ГЭРБ связано с неопределённым и непостоянным лечебным эффектом.

При наличии синдрома рефлюксного кашля два небольших рандомизированных контролируемых исследования оценивали лечебный эффект ИПП на хронический кашель. В одном из них не было обнаружено сколько-нибудь существенного улучшения у пациентов по сравнению с группой, получавшей плацебо (12% против 0%), и только у 1 пациента из 8 лечебный эффект был доказан [159]. Однако, в последующем открытом лечении 5 из 9 больных, получавших плацебо, у всех из которых были существенные сдвиги рН, был получен исключительно хороший ответ на лечение. Другое рандомизированное контролируемое исследование ИПП было скомпрометировано его перекрёстным дизайном, когда выводы были сделаны на основании первого периода лечения, и перенесены на второй. Когда анализ был ограничен группой, рандомизированной по первичной плацебо-терапии (N=13), было выявлено существенно снижение индекса кашля при их лечении ИПП [160]. Перекрёстные исследования склонны к переоценке лечебного

эффекта, и их результаты должны рассматриваться с осторожностью. Одно рандомизированное контролируемое исследование H₂-гистаминоблокаторов при хроническом кашле не показало никакого клинического эффекта [161]. Результаты многих неконтролируемых исследований, посвящённых H₂-гистаминоблокаторам, как в сочетании с прокинетиками, так и без них, показали улучшение кашля у 70-100% пациентов [176, 177, 181, 182]. Что касается лечения предполагаемого синдрома кашля методом антирефлюксной хирургии, то по этому вопросу нет контролируемых исследований. Имеются, однако, единообразные позитивные результаты, полученные в неконтролируемых исследованиях, которые говорят о пользе такого лечения. Однако, их результаты можно использовать с ограничениями, поскольку они могут переоценивать эффективность такого лечения [164, 183].

Существует четыре опубликованных результаты рандомизированных контролируемых исследований, посвящённых лечению рефлюксного ларингита с применением двукратного в сутки приёма ИПП на протяжении 8-12 недель, включавших всего 88 больных. Одно дополнительное исследование 88 пациентов до сих пор опубликовано только в виде резюме [178]. В одном исследовании показана существенная разница между ИПП и плацебо в разрешении ларингеальных симптомов, а также охриплости голоса и першением в горле [159, 177]. В ларингоскопической картине не было найдено различий между группами больных, получавших ИПП и плацебо ни в одном из исследований. Существуют значительные различия между разными исследованиями по ларингоскопическим критериям рефлюксного ларингита, протоколам рН-мониторинга, и что важнее, по критериям включения больных в исследование. Так, исследование, в

котором получены самые лучшие результаты лечения, включало больных с выраженными, недвусмысленными ларингоскопическими изменениями и явно аномальными данными рН-метрии [161]. Большое исследование по лечению ингибиторами протонной помпы включало больных с ларингоскопическими изменениями лёгкой степени и исключало больных с частыми изжогами [178].

В отношении астматического синдрома, Field пришёл к выводу, что имеются существенные выгоды в медикаментозном лечении астмы, это приводит к снижению потребности в антиастматических препаратах, однако объективного улучшения легочной функции, связанного с лечением ГЭРБ у этих больных не наступило [166, 170, 184-190]. Недавнее большое исследование с использованием эзомепразола 40 мг 2 раза в сутки, включало в общей сложности 770 пациентов и подразделяло астматиков не тех, у которых присутствовали только ночные респираторные симптомы, на тех, у которых были только симптомы ГЭРБ по ночам, и на тех, у кого присутствовали одновременно как ночные симптомы ГЭРБ, так и ночные респираторные симптомы. Главным показателем были изменения в пиковой скорости выдоха. Из трёх групп больных только больные с сочетанием ночных симптомов астмы и ГЭРБ показали лучший ответ на лечение эзомепразолом, чем на плацебо со средней разницей пиковой скорости выдоха равной 8,7 л/мин [180]. При этом клинически значимым считалось различие, равное 20 л/мин. Интересным представляется также исследование группы пациентов с симптомами астмы в сочетании с кашлем и рефлюксом [191]. Это неконтролируемое лечебное исследование показало существенное улучшение клиники у больных в плане кашля, функции лёгких, частоты астматических приступов и ре-

флюксных симптомов (если последние присутствовали) после трехмесячного лечения эзомепразолом в дозе 40 мг 1 раз в день. В дополнительном анализе эффекта антирефлюксной хирургии при астме, существует только два контролируемых исследования, которые вновь показали улучшение как в клинике астмы у пациентов, так и в потребности в лечении, но это улучшение не сопровождалось улучшением функции лёгких [167, 169, 170].

Подобно рефлюксному ларингиту, в исследованиях по астме существуют большие различия в самом определении астмы, а также в том, включаются ли в исследование больные с доказанной ГЭРБ или её симптомами. Особое место занимает наибольшее placebo-контролируемое исследование по оперативному лечению, состоящее из трёх частей, но проводимое одной группой исследователей, включающее в себя 90 больных [170]. Это исследование, которое сообщало о наилучших терапевтических результатах, как группе больных получавших консервативное, так и оперативное лечение, исключало пациентов с "аллергической" астмой и требовало, чтобы у них были рефлюксные симптомы.

Эрозии зубов рефлюксного происхождения

♦Распространённость эрозий зубов, в особенности их языковой и нёбной поверхности, возрастает у больных с ГЭРБ

В последовательной серии проспективных исследований, 253 пациента были разделены на две группы по признаку симптоматики: 181 с симптомами рефлюкса и 72 контрольных [192]. Процент больных с эрозиями зубов был существенно выше среди пациентов с симптомами рефлюкса (47,5% против 12,5% $p < 0,001$), но различий по другим показателям со стороны клиники или состояния зубов между двумя группами не

было. Подобный анализ среди инвалидов по психическим заболеваниям обнаружил у 19 из 29 человек с эрозиями зубов (65,5%) рН-метрические признаки ГЭРБ, по сравнению от 9 из 34 без эрозий зубов (26,5%) ($p = 0,04$) [193]. В другом исследовании среди 30 пациентов с признаками ГЭРБ и без неё, была найдена положительная корреляция между воздействием кислоты на пищевод, измеренным с помощью рН-мониторинга, и степенью эрозирования зубов [194].

Экстраэзофагеальные синдромы: предполагаемые взаимосвязи

♦Неясно, является ли гастроэзофагеальный рефлюкс причинным фактором развития синусита или его отягчающим фактором, это же относится к фиброзу лёгких, фарингиту и рецидивирующему отиту.

Недавно были проанализированы исследования, имеющие отношение к этому утверждению, которые как правило отличаются низким качеством или являются неконтролируемыми [195, 196]. Эпидемиологические исследования показали умеренное повышение ОР для синусита в США среди ветеранов вооружённых сил с рефлюксным эзофагитом до уровня 1,6 (1,51-1,70) [157]. Этот риск несколько выше при 2,34 [1,72-3,19] у детей с ГЭРБ [157]. Адекватных доказательств причинной связи не хватает. Ветераны армии США с рефлюксным эзофагитом имели более высокий риск развития фиброза лёгких с ОР равным 1,36 (1,25-1,48) [157]. Убедительных доказательств причинной связи нет. Нет авторитетных, проверенных данных, которые указывали бы на ГЭРБ как на клинически важный фактор развития фарингита или отита.

♦Неясно, играет ли гастроэзофагеальный

рефлюкс роль в запуске эпизодов апноэ у больных с обструктивным апноэ во сне

У больных с обструктивным апноэ во время сна обнаружена более широкая распространённость ГЭРБ, однако остаётся неясным, вызывает ли эпизод рефлюкса соответствующий эпизод апноэ [198-204]. Утверждение о том, что отсутствие корреляции между тяжестью рефлюксного синдрома и тяжестью синдрома апноэ свидетельствует против взаимосвязи этих состояний, представляется неубедительным [205]. Необходимы более определённые патогенетические данные.

Выводы

Международной консенсусной группой была разработана новое определение ГЭРБ и утверждены основные понятия, касающиеся этого заболевания. Они обеспечивают основу для общепринятой терминологии, которая объединяет культуры и страны и может упростить лечение этого заболевания, даёт возможность организовать совместные исследования и делает исследования более обобщаемыми, помогает врачам и пациентам и органам управления здравоохранением. соединении доказательной медицины с современным консенсусным подходом позволяет достигать согласия между различными регионами мира. Для практических врачей эти определения и утверждения проясняют критерии, необходимые для диагностики ГЭРБ, упрощают классификацию предполагаемого и доказанного пищевода Барретта, и определяют наше недостаточное знание внепищеводных расстройств. Для больных, положения консенсуса обеспечивают ясность в диагнозе, основанном на центральном месте болезни в определении болезненности симптомов и могут предотвращать неправомерное отнесение пациентов к группе больных пищеводом Барретта. Прояснение

роли ГЭРБ в генезе кашля и охриплости также может помочь лечению больных с этими сложными состояниями. Наконец, руководители здравоохранения могут получить выгоду от единообразной терминологии и классификации, применяемой в отчётах о клинических исследованиях.

Литература

- Jian R, Chassany O, Douet MC, et al. French-Belgian consensus conference on adult gastro-oesophageal reflux disease 'diagnosis and treatment': Report of a meeting held in Paris, France, 21–22 January 1999. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:129–37.
- Koop H, Schepp W, Mueller-Lissner S, et al. Consensus conference of the DGVS on gastro-oesophageal reflux. *Z Gastroenterol* 2005;43:163–93.
- Hongo M. GERD guideline workshop report 2002. *Ther Res* 2003;24:830–5.
- DeVault KR, Castell DO. American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190–200.
- National Institute for Clinical Excellence. Management of dyspepsia in adults in primary care. Available at: <http://www.nice.org> Accessed 7 October 2005.
- Moraes-Filho JPP, Ceconello I, Gama-Rodrigues J, et al. Brazilian consensus on gastro-oesophageal reflux disease: Proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 2002;97:241–8.
- Katellaris P, Holloway R, Talley N, et al. Gastrooesophageal reflux disease in adults: Guidelines for clinicians. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:825–33.
- Fock K, Talley N, Hunt R, et al. Report of the Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:357–67.
- Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, et al. Canadian association of gastroenterology GERD consensus group. Canadian consensus conference on the management of gastrooesophageal reflux disease in adults—update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005;19:15–35.
- Veldhuyzen van Zanten SJO, Bradette M, Chiba N, et al. Evidence-based recommendations for short- and long-term management of uninvestigated dyspepsia in primary care: An update of the Canadian dyspepsia working group (CanDys) clinical management tool. *Can J Gastroenterol* 2005;19:285–303.
- Linstone H, Turoff M. The Delphi method: Techniques and applications. URL: <http://www.is.njit.edu/pubs/delphibook/>.
- Dalkey N. An experimental study of group opinion: The Delphi method. *Futures* 1969;September:408–26.
- Lomaz J. Words without action? The production, dissemination and impact of consensus recommendations. *Annu Rev Public Health* 1991;12:41–65.
- The GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490–4.
- Stedman's online medical dictionary. Available at: <http://www.stedmans.com>. Accessed 7 October 2005.
- Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:205–8.
- Berstad A, Hatlebakk JG. The predictive value of symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;211:1–4.
- Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, et al. Intraoesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:605–13.
- Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003;125:1670–7.
- Venables TL, Newland RD, Patel AC, et al. Omeprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastrooesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:965–73.
- Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005;100:543–8.
- 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.
- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut* 2005;54:710–7.
- Prado J, Moraes-Filho P. Gastro-oesophageal reflux disease: Prevalence and management in Brazil. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:23–6.
- Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, et al. Gastrooesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005;100:759–65.
- Chen M, Xiong L, Chen H, et al. Prevalence, risk factors and impact of gastrooesophageal reflux disease symptoms: A population based study in South China. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:750–67.
- Wong WM, Lai KC, Lam KF, et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: A population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:595–604.
- Lim SL, Gob WT, Lee JM, et al. Community medicine GI studygroup. Changing prevalence of gastro-oesophageal reflux with changing time: Longitudinal study in an 1916 Vakil et al. Asian population. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:995–1001.
- Segal I. The gastro-oesophageal reflux disease complex in sub-Saharan Africa. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:209–12.
- Revicki DA, Wood M, Maton PN, et al. The impact of gastro-oesophageal disease on health-related quality of life. *Am J Med* 1998;104:252–8.
- Revicki DA, Wood M, Wiklund I, et al. Reliability and validity of the gastrointestinal symptom rating scale in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Qual Life Res* 1998;1:75–83.
- Talley NJ, Fullerton S, Jungbhard O, et al. Quality of life in patients with endoscopy—negative heartburn: Reliability and sensitivity of disease-specific instruments. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1998–2004.
- Wiklund I, Carlsson J, Vakil N. Gastro-oesophageal reflux symptoms and well-being in a random sample of the general population of a Swedish community. *Am J Gastroenterol* 2006;101:18–28.
- Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, et al. Quality of life in a general adult population with gastro-oesophageal reflux symptoms and/or esophagitis: A report from the Kalixanda study. *Gastroenterology* 2003;124:A168.
- Shaw MJ, Adlis S, Beebe T, et al. When does heartburn become a disease? *Gastroenterology* 1998;114:G1166.
- Einbanks TR, Omelanczyk P, Richards C, et al. Outcomes of laparoscopic anti-reflux procedures. *Am J Surg* 2000;179:391–5.
- Moayyedi P, Axon ATR. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3122–5.
- Lin M, Gerson LB, Lascar R, et al. Features of gastrooesophageal reflux disease in women. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1442–7.
- Vakil NB, Lauritsen K, Jungbhard O, et al. Esomeprazole provides more effective maintenance therapy following healing of erosive esophagitis in patients with dysphagia at baseline compared with lansoprazole. *Gastroenterology* 2003;124(suppl 1):A-542-3.
- Jones RH, Hungin APS, Phillips J, et al. Gastrooesophageal reflux disease in primary care in Europe: Clinical presentation and endoscopic findings. *Eur J Gen Pract* 1995;1:149–54.
- Wu JC, Sung JJ, Ng EK, et al. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: A study from the East. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1790–4.
- Nilsson M, Johnsen R, Ye W, et al. Prevalence of gastrooesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1040–5.
- Kusano M. Diagnosis and investigation of gastrooesophageal reflux disease in Japanese patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;29(suppl 8):14–8.
- Bochenek WJ, Mack ME, Fraga PD, et al. Pantoprazole provides rapid and sustained relief in patients treated for erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1105–14.

45. Van Pinxteren B, Numan ME, Bonis PA, et al. Shortterm treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002095.
46. Marshall RE, Anggiansab A, Owen WA, et al. Investigation of oesophageal reflux symptoms after gastric surgery with combined pH and bilirubin monitoring. *Br J Surg* 1999;86:271–5.
47. Lin KM, Ueda RK, Hinder RA, et al. Etiology and importance of alkaline oesophageal reflux. *Am J Surg* 1991;162:553–7.
48. Vaezi MF. 'Refractory GERD': Acid, nonacid or not GERD? *Am J Gastroenterol* 2004;99:989–90.
49. Tack J, Koek G, Demedts I, et al. Gastro-oesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's oesophagus: Acid reflux, bile reflux or both? *Am J Gastroenterol* 2004;99:981–8.
50. Kawamura O, Aslam M, Rittmann T, et al. Physican and pH properties of gastroesophagepharyngeal refluxate: A 24-hour simultaneous ambulatory impedance and pH monitoring study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1000–10.
51. Sifrim D, Holloway R, Silny J, et al. Acid, nonacid and gas reflux in patients with gastro-oesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001;120:1588–98.
52. Dent J, Armstrong D, Delaney B, et al. Symptomevaluation in reflux disease: Workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. *Gut* 2004;53(suppl 4):iv1–24.
53. Johansson KE, Ask P, Boeryd B, et al. Oesophagitis, signs of reflux, and gastric acid secretion in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:837–47.
54. Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K, et al. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:714–8.
55. Joelsson B, Johnsson F. Heartburn—the acid test. *Gut* 1989;30:1523–5.
56. Robinson M, Earnest D, Rodriguez-Stanley S, et al. Heartburn requiring frequent antacid use may indicate significant illness. *Arch Intern Med* 1998;158:2373–6.
57. Tefera L, Fein M, Ritter MP, et al. Can the combination of symptoms and endoscopy confirm the presence of gastroesophageal reflux disease? *Am Surg* 1997;63:933–6.
58. Earlam RJ. Further experience with epigastric pain reproduction test in duodenal ulceration. *BMJ* 1972;2:683–5.
59. Farup P, Honde O, Torp R, et al. Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:575–9.
60. Vakil N, Katz P, Traxler B, et al. Resolution of epigastric pain accompanies resolution of heartburn in endoscopynegative GERD. *Gastroenterology* 2003;124:A-542.
61. Tack J, Caenepeel P, Arts J, et al. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile. *Gut* 2005;54:1370–6.
62. Fass R, Quan SF, O'Connor GT, et al. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest* 2005;127:1658–66.
63. Farup C, Kleinman L, Sheldon S, et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastro-oesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med* 2001;161:45–52.
64. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, et al. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: The results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1487–93.
65. Elewant A, Maingnet P, Imschoot J. The impact of severity of pyrosis and regurgitation on quality of sleep (QOS) in patients with esophagitis. *Gastroenterology* 2004;A-310:M1324. **The Montreal Definition and Classification of GERD 1917**
66. Chand N, Johnson DA, Tabangin M, et al. Sleep dysfunction in patients with gastro-oesophageal reflux disease: Prevalence and response to GERD therapy, a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:969–74.
67. Cohen JA, Arain A, Harris PA, et al. Surgical trial investigating nocturnal gastro-oesophageal reflux and sleep (STINGERS). *Surg Endosc* 2003;17:394–400.
68. Nilsson G, Wenner J, Larsson S, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication for gastroesophageal reflux. *Br J Surg* 2004;91:552–9.
69. Leodolter A, Kulig M, Nocon M, et al. Esomeprazole therapy improves sleep disorders in patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD): A report from the ProGerd study. *Gastroenterology* 2004;A-226: S1585.
70. Johnson DA, Orr WC, Crawley JA, et al. Effect of esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in patients with GERD: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1914–22.
71. Pratha V, Wan GJ, Soffer E, et al. Pantoprazole positively impacts nighttime heartburn symptoms and quality of sleep in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003;(suppl 9):S234:A708.
72. Clark CS, Kraus BB, Sinclair J, et al. Gastro-oesophageal reflux induced by exercise in health volunteers. *JAMA* 1989;261:3599–601.
73. Soffer EE, Merchant RK, Duethman G, et al. Effect of graded exercise on esophageal motility and gastro-oesophageal reflux in trained athletes. *Dig Dis Sci* 1993;38:220–4.
74. Soffer EE, Wilson J, Duethman G, et al. Effect of graded exercise on esophageal motility and gastro-oesophageal reflux in nontrained subjects. *Dig Dis Sci* 1994;39:193–8.
75. Yazaki E, Shandon A, Beasley I, et al. The effect of different types of exercise on gastro-oesophageal reflux. *Aust J Sci Med Sport* 1996;28:93–6.
76. Van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer RJ. The effect of physical exercise on parameters of gastrointestinal function. *Neurogastroenterol Motil* 1999;11:431–9.
77. Weiner P, Konson N, Sternberg A, et al. Is gastroesophageal reflux a factor in exercise-induced asthma? *Respir Med* 1998;92:1071–5.
78. Peters HP, DeKort AF, van Krevelen H, et al. The effect of omeprazole on gastro-oesophageal reflux and symptoms during strenuous exercise. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1015–22.
79. Garcia-Rodriguez LA, Wallander M, Johansson S, et al. Natural history of chest pain in GERD. *Gut* 2005;54(suppl VII):A75, OP-G-325.
80. Richards H, McConnachie A, Morrison C, et al. Social and gender variation in the prevalence, presentation and general practitioner provisional diagnosis of chest pain. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:714–8.
81. LockeGR3rd, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastro-oesophageal reflux: A populationbased study in Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448–56.
82. Brattberg G, Parker MG, Thorslund M. A longitudinal study of pain: Reported pain from middle age to old age. *Clin J Pain* 1997;13:144–9.
83. Lampe FC, Whincup PH, Wannamethee SG, et al. Chest pain on questionnaire and prediction of major ischaemic heart disease events in men. *Eur Heart J* 1998;19:63–73.
84. Eslick GD, Jones M, Talley NJ. Non-cardiac chest pain: Prevalence, risk-factors, impact and consulting—a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1115–24.
85. Wong WM, Lam KF, Cheng C, et al. Population based study of non cardiac chest pain in southern China: Prevalence, psychosocial factors and health care utilization. *World J Gastroenterol* 2004;10:707–12.
86. Nilsson S, Scheike M, Engblom D, et al. Chest pain and ischaemic heart disease in primary care. *Br J Gen Pract* 2003;53:378–82.
87. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, et al. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in noncardiac chest pain: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1226–32.
88. Ciriza de los Rios C, Garcia Menendez L, Diez Hernandez A, et al. Role of stationary esophageal manometry in clinical practice. Manometric results in patients with gastroesophageal reflux, dysphagia or non-cardiac chest pain. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:606–11.
89. Dekel R, Pearson T, Wendel C, et al. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain—the clinical outcomes research initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1083–9.
90. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. on behalf of the GenvalWorking Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval workshop report. *Gut* 1999;44(suppl 2):S1–16.
91. Sonnenberg A, El-Serag HB. Clinical epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999;72:81–92.
92. El-Serag HB, Sonnenberg A. Associations between different forms of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1997;41:594–9.
93. Thomson ABR, Barkun AN, Armstrong D, et al. The prevalence of clinically significant upper

- gastrointestinal findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: The Canadian adult dyspepsia empiric treatment— prompt endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1481–91.
94. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, et al. Esophageal histology does not provide additional useful information over clinical assessment in identifying reflux patients presenting for esophagogastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci* 2000;45:217–24.
95. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2299–306.
96. Solcia E, Villani L, Luinetti O, et al. Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Arch* 2000;436:207–16.
97. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastro-esophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825–31.
98. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1930–6.
99. Niguchi D, Sugawa C, Shab SH, et al. Etiology, treatment, and outcome of esophageal ulcers: A 10-year experience in an urban emergency hospital. *J Gastrointest Surg* 2003;7:836–42.
100. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: A progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996;111:85–92.
101. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: Clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172–80.
- 1918 Vakil et al.
102. Pandolfino JE, Vakil NB, Kabrilas PJ. Comparison of interand intraobserver consistency for grading of esophagitis by expert and trainee endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2002;56:639–43.
103. Vieth M, Haringsma J, Delarive J, et al. Red streaks in the oesophagus in patients with reflux disease: Is there a histomorphological correlate? *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1123–7.
104. Bytzer P, Haveland T, Hansen JM. Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:119–25.
105. Isolauri J, Luostarinen M, Isolauri E, et al. Natural course of gastro-esophageal reflux disease: 17–22 year follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:37–41.
106. McDougall NI, Johnston BT, Collins JS, et al. Threoto 4.5-year prospective study of prognostic indicators in gastro-esophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1016–22.
107. Pace F, Bollani S, Molteni P, et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease without oesophagitis (NERD)— a reappraisal 10 years on. *Dig Liver Dis* 2004;36:111–5.
108. Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, et al. Three year follow up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1992;33:1016–9.
109. Manabe N, Yoshibara M, Sasaki A, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with low-grade reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:949–54.
110. Garrido Serrano A, Guerrero Igea F, Lepe Jimenez J, et al. Clinical features and endoscopic progression of gastro-esophageal reflux disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95:712–6.
111. Johnson DA, Fennerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastro-esophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004;126:660–4.
112. Rokkas T, Sladen GE. Ambulatory esophageal pH recording in gastro-esophageal reflux: Relevance to the development of esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1988;83:629–32.
113. Saraswat VA, Dhiman RK, Mishra A, et al. Correlation of 24-hr esophageal pH patterns with clinical features and endoscopic findings in gastro-esophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:199–205.
114. Eisen GM, Sandler RS, Murray S, et al. The relationship between gastro-esophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:27–31.
115. El-Serag HB, Johanson JF. Risk factors for the severity of erosive esophagitis in *Helicobacter pylori*-negative patients with gastro-esophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:899–904.
116. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. There are no reliable symptoms for erosive oesophagitis and Barrett's esophagus: Endoscopic diagnosis is still essential. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:735–42.
117. Brandt MG, Darling GE, Miller L. Symptoms, acid exposure and motility in patients with Barrett's esophagus. *Can J Surg* 2004;47:47–51.
118. Vakil NB, Traxler B, Levine D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: Prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:665–8.
119. Kapoor N, Bassi A, Sturgess R, et al. Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. *Gut* 2005;54:40–5.
120. Fransen GA, Janssen MJ, Muris JW, et al. Metaanalysis: The diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1045–52.
121. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology* 1996;110:614–21.
122. Sampliner RE, The 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;97:1888–95.
123. Meining A, Ott R, Becker I, et al. The Munich Barrett follow-up study: Suspicion of Barrett's esophagus based on either endoscopy or histology only— what is the clinical significance? *Gut* 2004;53:1402–7.
124. Sharma P, McQuaid K, Dent J, et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: The AGA Chicago workshop. *Gastroenterology* 2004;127:310–30.
125. Howden C, Metz D, Chey W, et al. Degree of conformity between US Gastroenterologists and experts concerning Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2005;128:A-148.
126. Winters C, Spurling TJ, Chobanian SJ, et al. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987;92:118–24.
127. Locke GR, Zinsmeister AR, Talley NJ. Can symptoms predict endoscopic findings in GERD? *Gastrointest Endosc* 2003;58:661–70.
128. Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M, GORGE Consortium. Risk factors for Barrett's esophagus in community-based practice. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1293–7.
129. Gerson LB, Shteler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002;123:461–7.
130. Gerson LB, Edson R, Lavori PW, et al. Use of a simple symptom questionnaire to predict Barrett's esophagus in patients with symptoms of gastro-esophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2005–12.
131. Shaheen NJ, Dulai GS, Ascher B, et al. Effect of a new diagnosis of Barrett's esophagus on insurance status. *Am J Gastroenterol* 2005;100:577–80.
132. Wang KK, Wongkeesong M, Buttar NS. American Gastroenterological Association technical review on the role of the gastroenterologist in the management of esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 2005;128:1471–505.
133. Reid BJ, Weinstein WM, Levin KJ, et al. Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. *Gastroenterology* 1988;94:81–90.
134. Thompson JJ, Zinsser KR, Ertnerline HT. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Hum Pathol* 1983;14:42–61.
135. Sharma P, Weston AP, Topalovski M, et al. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gut* 2003;52:24–7.
136. Hamamoto Y, Endo T, Nosho K, et al. Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol* 2004;39:14–20.
137. Reid BJ, Blount PL, Feng Z, et al. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3089–96.
138. Kim SL, Waring JP, Spechler SJ, et al. The Department of Veterans Affairs Gastro-esophageal Reflux Study Group. Diagnostic inconsistencies in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994;107:945–9.
139. Jones TF, Sharma P, Daaboul B, et al. Yield of intestinal metaplasia in patients with suspected short-segment The Montreal Definition and Classification of GERD 1919 Barrett's esophagus (SSBE) on repeat endoscopy. *Dig Dis Sci* 2002;27:2108–11.
140. Chandrasoma PT, Der R, Dalton P, et al.

- Distribution and significance of epithelial types in columnar-lined esophagus. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1188–93.
141. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, et al. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 2000;132:612–20.
142. Csendes A, Smok G, Burdiles P, et al. Prevalence of intestinal metaplasia according to the length of the specialized columnar epithelium lining the distal esophagus in patients with gastro-esophageal reflux. *Dis Esophagus* 2003;16:24–8.
143. Weston AP, Badr AS, Hassanein RS. Prospective multivariate analysis of clinical, endoscopic, and histological factors predictive of the development of Barrett's multifocal high-grade dysplasia or adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3413–9.
144. Armstrong D. Review article: Towards consistency in the endoscopic diagnosis of Barrett's esophagus and columnar metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(suppl 5):40–7.
145. Stein HJ, Panel of Experts. Esophageal cancer: Screening and surveillance. Results of a consensus conference held at the VIIth world congress of the international society for diseases of the esophagus. *Dis Esophagus* 1996;9(suppl 1):3–19.
146. MacNeil-Covin L, Casson AG, Malatjalian D, et al. A survey of Canadian gastroenterologists about the management of Barrett's esophagus. *Can J Gastroenterol* 2003;17:313–7.
147. Gorlet I, Bruley des Varannes S, Le Rhuin M, et al. Evaluation du diagnostic endoscopique de l'endobrachyoesophage. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:700–7.
148. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, et al. Short segment Barrett's esophagus: Prevalence, diagnosis and associations. *Gut* 1997;40:710–5.
149. Alikehan M, Rex D, Dhan A, et al. Variable pathologic interpretation of columnar lined esophagus by general pathologists in community practice. *Gastrointest Endosc* 1999;50:23–6.
150. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287–9.
151. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049–53.
152. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, et al. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut* 2002;50:368–72.
153. Fujimoto K. Review article: Prevalence and epidemiology of gastro-esophageal reflux disease in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(suppl 8):5–8.
154. Hongo M. Review article: Barrett's esophagus and carcinoma in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(suppl 8):50–4.
155. Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. *Gastroenterology* 2002;122:588–95.
156. Solaymani-Dodaran M, Logan RFA, West J, et al. Risk of oesophageal cancer in Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease. *Gut* 2004;53:1070–4.
157. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbidity occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997;113:755–60.
158. Gislason T, Janson C, Vermeire P, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastro-esophageal reflux: A population based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002;121:158–63.
159. Ours TM, Kavuru MS, Szilz RJ, et al. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3131–8.
160. Kijander TO, Salomaa ERM, Hietanen EK, et al. Chronic cough and gastro-esophageal reflux: A double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000;16:633–8.
161. Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. A randomized double blind placebo controlled crossover study of ranitidine in patients with chronic persistent cough (CPC) associated with gastro-esophageal reflux (GOR). *Am Rev Respir Dis* 1992;145:A11.
162. Allen CJ, Anvari M. Gastro-esophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax* 1998;53:963–8.
163. Irwin RS, Zawacki JK, Wilson MM, et al. Chronic cough due to gastro-esophageal reflux disease: Failure to resolve despite total/near-total elimination of esophageal acid. *Chest* 2002;121:1132–40.
164. So JB, Zeitels SM, Rattner DW. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastro-esophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998;124:28–32.
165. Kamel PL, Hanson D, Kabrilas PJ. Prospective trial of omeprazole in the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 1994;96:321–6.
166. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. *Chest* 1998;114:275–83.
167. Field SK. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastro-esophageal reflux. *Chest* 1999;116:766–74.
168. Ruiz'omez A, Rodr'iguez G, Wallander M, et al. Gastroesophageal reflux disease and asthma. A longitudinal study in UK general practice. *Chest* 2005;128:85–93.
169. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Asthmatics with gastro-esophageal reflux: Long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:987–99.
170. Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F, et al. Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastro-esophageal reflux. *Chest* 1991;99:1330–5.
171. Field SK, Evans JA, Price LM. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1058–62.
172. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastro-esophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:160–7.
173. Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, et al. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: An experimental canine model. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2098–106.
174. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* 1984;87:872–81.
175. Cuttitta G, Cibella F, Visconti A, et al. Spontaneous gastro-esophageal reflux and airway patency during the 1920 Vakil et al. night in adult asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:177–81.
176. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: A placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:979–83.
177. Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: A prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope* 2001;111:2147–51.
178. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of acid suppression for the treatment of suspected laryngopharyngeal reflux. *Gastroenterology* 2004;126(suppl 2):A22.
179. Sontag S, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Most asthmatics have gastro-esophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990;99:613–20.
180. Harding S, Kijander T, Field S, et al. Efficacy of esomeprazole 40 mg twice daily for 16 weeks in adults with asthma: A randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128 (suppl 2):A-61.
181. Havas T, Huang S, Levy M, et al. Posterior pharyngolaryngitis, double-blind randomized placebo-controlled trial of proton pump inhibitor therapy. *Aust J Otolaryngol* 1999;3:243–6.
182. Eberer AJ, Habermann W, Hammer HF, et al. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: A placebo-controlled double-blind crossover study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:462–7.
183. Allen CJ, Anvari M. Does laparoscopic fundoplication provide long-term control of gastro-esophageal reflux related cough? *Surg Endosc* 2004;18:633–7.
184. Ekstrom T, Lindgren BR, Tibbling L. Effects of ranitidine treatment on patients with asthma and a history of gastroesophageal reflux: A double blind crossover study. *Thorax* 1989;44:19–23.
185. Goodall RJR, Earis JE, Cooper DN, et al. Relationship between asthma and gastro-esophageal reflux. *Thorax* 1981;36:116–21.
186. Nagel RA, Brown P, Perks WH, et al. Ambulatory pH monitoring of gastro-esophageal reflux in 'morning dipper' asthma. *BMJ* 1988;297:1371–3.
187. Gustafsson PM, Kjellman N-IM, Tibbling L. A trial of ranitidine in asthmatic children and adolescents with or without pathological gastro-esophageal reflux. *Eur Respir J* 1992;5:201–6.
188. Ford GA, Oliver PS, Prior JS, et al. Omeprazole in the treatment of asthmatics with nocturnal symptoms and gastroesophageal reflux: A

placebo controlled crossover study. *Postgrad Med J* 1994;70:350-4.

189. Teichtahl H, Kronborg IJ, Yeomans ND, et al. Adult asthma and gastro-esophageal reflux: The effect of omeprazole therapy on asthma. *Aust N Z J Med* 1996;26:671-6.

190. Meier JH, McNally PR, Punja M, et al. Does omeprazole (Prilosec) improve respiratory function in asthmatics with gastro-esophageal reflux? A double-blind placebocontrolled crossover study. *Dig Dis Sci* 1994;39:2127-33.

191. Bocskei C, Viczi'an M, Bocskei R, et al. The influence of gastro-esophageal reflux disease and its treatment on asthmatic cough. *Lung* 2005;183:53-62.

192. Munoz JV, Herreros B, Sanchiz V, et al. Dental and periodontal lesions in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Dig Liver Dis* 2003;35:461-7.

193. Bohmer CJ, Klinkenberg-Knol EC, Niezen-de Boer MC, et al. Dental erosions and gastro-esophageal reflux disease in institutionalized intellectually disabled individuals. *Oral Dis* 1997;3:272-5.

194. Schroeder PL, Filler SJ, Ramirez B, et al. Dental erosions and acid reflux disease. *Ann Intern Med* 1995;122:809-15.

195. Weaver EM. Association between gastro-esophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: A systematic review of the evidence. *Am J Med* 2003;115:81S-9S.

196. Groen JN, Smout AJPM. Supraoesophageal manifestations of gastro-esophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1339-50.

197. El-Serag HB, Gilger M, Kuebler M, et al. Extraesophageal associations of gastro-esophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001;121:1294-9.

198. Graf K-I, Karaus M, Heinemann S, et al. Gastroesophageal reflux in patients with sleep apnea syndrome. *Z Gastroenterol* 1995;33:689-93.

199. Heinemann S, Graf K-I, Karaus M, et al. Untersuchungen über das Auftreten einer obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörung in Zusammenhang mit einer gastrooesophagealen Refluxerkrankung. *Pneumologie* 1995;49(suppl 1):S139-41.

200. Teramoto S, Ohga E, Matsui H. Obstructive sleep apnea syndrome may be a significant cause of gastroesophageal reflux disease in older people. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1273-4.

201. Valipour A, Makker HK, Hardy R, et al. Symptomatic gastro-esophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder. *Chest* 2002;121:1748-53.

202. Guda N, Partington S, Vakil N. Symptomatic gastroesophageal reflux, arousals and sleep quality in patients undergoing polysomnography for possible obstructive sleep apnoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1153-9.

203. Field SK, Flemons WW. Is the relationship between obstructive sleep apnea and gastro-esophageal reflux clinically important? *Chest* 2002;121:1730-3.

204. Berg S, Hoffstein V, Gislason T. Acidification of distal esophagus and sleep-related breathing disturbances. *Chest* 2004;125:2001-106.

205. Morse CA, Quan SF, Mays MZ, et al. Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastro-esophageal reflux disease? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:761-8.

Монреальский консенсус по ГЭРХ 2006 года

I.L. Кляритська, Ю.О. Мошко

Стаття присвячена новітньому консенсусу щодо ГЭРХ.

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, класифікація, консенсус

Montreal – 2006 GERD consensus

I.L. Klaritskaya, Y.A. Moshko

The article regards newest GERD consensus

Key words: GERD, classification, consensus