

Мавлянов И.Р.
Орзиев З.М.
Нурбоев Ф.Э.
Маруфханов Х.М.



СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ГАСТРО- ЭЗОФАГАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ



ISBN 978-9943-7203-1-2



9 789943 720312

Монография

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
БУХАРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник главного управления
науки и образования
д.м.н., профессор



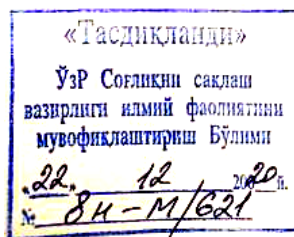
У.С. Исмаилов
12 2020г.

Мавлянов И.Р., Орзиев З.М.,
Нурбоев Ф.Э., Маруфханов Х.М.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА
ПРОБЛЕМУ ГАСТРО –
ЭЗОФАГАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ
БОЛЕЗНИ

(определение, патогенез, диагностика, клиника и
современные методы лечения)

МОНОГРАФИЯ



Издательство «Дурдона»
Бухара – 2021

УЎК 616.33-002

54.13

М 12

Мавлянов И.Р., Орзиев З.М., Нурбоев Ф.Э., Маруфханов Х.М.
Современный взгляд на проблему гастро – эзофагальной рефлюксной
болезни [Текст] : монография / И.Р. Мавлянов, З.М. Орзиев , Ф.Э.
Нурбоев, Маруфханов Х.М.-Бухоро: ООО "Sadriiddin Salim Buxoriy"
Durdona nashriyoti, 2021. -160 б.

КБК 54.13

Мавлянов И.Р., д.м.н., профессор, зав. каф. Клинической
фармакологии института усовершенствования врачей

Орзиев З.М., д.м.н., профессор, зав.каф. пропедевтики
внутренних болезней Бухарского медицинского института

Нурбоев Ф.Э., д.м.н., доц., зав. каф. народной медицины и
проф.болезни

Маруфханов Х.М., д.м.н., доцент кафедры ПВБ №2 ТМА.

Рецензенты:

Хамраев А.А., д.м.н. профессор кафедры внутренних болезней
№2.ТМА.

Наврузова Ш.И., д.м.н., профессор зав. каф. педиатрии
БухГосМИ.

*Монография предназначена для специалистов занимающихся проблемой
гастро–эзофагальной рефлюксной болезни, в частности вопросы
патогенеза, диагностики, клиники и современными методами лечения
данной патологии, а также научным сотрудникам и соискателям,
магистрам и клиническим ординаторам.*

ISBN 978-9943-7203-1-2

СОДЕРЖАНИЕ

1. Современные представления о гастроэзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).....	4
1.1. Некоторые общие дефиниции.	7
1.2. История вопроса.....	15
1.3. Эпидемиология.....	16
2. Этиология и патогенез ГЭРБ: достижение и проблемы.....	20
2.1. Анатомо-физиологические особенности строения НПС.....	26
2.3. Патогенез ГЭРБ.....	29
2.4 Факторы риска развития ГЭРБ.	41
2.4.1 Роль <i>Helicobacter pylori</i> в патогенезе ГЭРБ.	46
2.4.2. Влияние эрадикации <i>Hp</i> на развитие ГЭРБ.	50
3. Вопросы классификации ГЭРБ.....	53
4. Клинические проявления ГЭРБ.....	61
4.1 Типичные (эзофагеальные) симптомы.....	62
4.1.1 Изжога (pyrosis).....	62
4.1.2 Нарушение акта глотания (dysphagia).	66
4.1.3 Акт болезненного глотания (odinophagia).....	69
4.1.4 Отрыжка (regurgitatio)	69
4.1.5 Слюнотечение (salivatio).....	70
4.1.6 Срыгивание (ruminatio)	71
4.1.7. Другие менее встречаемые симптомы ГЭРБ	76
4.2 Атипичные (экстраэзофагеальные) симптомы.	76
4.2.1 Ротоглоточные симптомы ГЭРБ	77
4.2.2 Респираторные симптомы ГЭРБ	78
4.2.3 Псевдокардиальные симптомы ГЭРБ.....	80
4.2.4 Кардиальные симптомы ГЭРБ.....	83
5. Осложнения ГЭРБ.....	89
5.1. Рефлюкс-эзофагит.....	89
5.2 Эрозия и язвы.....	89
Гистологическое исследование.....	94
Клиническая картина.....	119
Осложнения ГЭРБ.....	123
Гистологическая картина эзофагита.....	126
Манометрическое исследование.....	128
Суточное мониторирование рН пищевода.....	129
Методика проведения рН-метрии.....	132
Заключение.....	144
Список литературы.....	145

1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ (ГЭРБ).

**"XX век - век язвенной болезни,
а XXI век – век ГЭРБ"**

В настоящее время в спектре гастроэнтерологических заболеваний нет ни одной патологии, которая обсуждалась бы более подробно, чем при ГЭРБ (Старостин Б.Д. РЖГГК, 2007). Актуальность проблемы во многом обусловлена повсеместной распространенностью заболевания (10-20% - в Западной Европе и Северной Америке точных данных по РУз нет), риском развития осложнений, полиморфизмом. Клинические проявления, трудности лечения и профилактики. По мнению некоторых ведущих экспертов по ГЭРБ, несмотря на включение в предложение слова «заболевание», он по существу далек от независимого статуса, присваиваемого другим нозологическим заболеваниям в целом и пищеводу в частности. (Аруин Л.И., Исаков В.А. Клин. мед. 2000). Согласно общему признанию специалистов, ГЭРБ в настоящее время рассматривается как заболевание (или комплекс симптомов) со своими характерными признаками, возникающими в результате повторного заброса преимущественно желудочного содержимого в пищевод с последующим развитием воспалительного поражения». химический» дистального отдела пищевода.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) не обязательно является проявлением патологии, встречается она и у здоровых людей, частота ее может достигать 50 и более раз в сутки. Такой рефлюкс часто не сопровождается характерными клиническими проявлениями ГЭРБ, так как в период его воздействия слизистая оболочка (СО) терминального отдела пищевода не подвергается «химическим» повреждениям из-за достаточно развитые клиренсные возможности - функция органа. Указанный в литературе рефлюкс часто называют «физиологическим» (Аруин Л.И., Исаков В.А. Клин. Мед. 2000), так как он не вызывает никаких симптомов. Конечно, такое определение далеко от совершенства, так как противоречит

концепции, лежащей в основе развития рефлюксных состояний. Видимо по этой причине вызывает только недоумение, а порой и критику специалистов, в том числе и авторов данной работы, работающих в этой области.

В настоящее время нет общепринятого определения ГЭРБ, что связано с отсутствием надежных диагностических признаков. Хотя эндоскопия считается «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ, она все же имеет свои недостатки. С его помощью успешно диагностируется рефлюкс-эзофагит (ЭР), несмотря на отсутствие основных клинических симптомов ГЭРБ. Несмотря на свою большую специфику, сегодня этот метод остается нечувствительным. С помощью 24-часового мониторинга рН пищевода можно успешно фиксировать эпизоды «кислотной» агрессии, что хорошо соответствует проявлениям основных клинических признаков заболевания. При этом часто встречаются пациенты с классической изжогой, не имеющие объективных признаков ГЭРБ. Поэтому о ГЭРБ принято говорить, когда высок риск развития местных осложнений рефлюкса или когда качество жизни пациентов ухудшается из-за интенсивных проявлений характерных симптомов ГЭРБ.

В рамках 14-го гастроэнтерологического конгресса, состоявшегося в Берлине в 2006 году, международная консенсусная группа пришла к выводу, что термин ER более предпочтителен, чем «эрозивный эзофагит». Поскольку все чаще признается, что диагностика эрозий пищевода может иметь разную степень точности, в зависимости от используемой технологии исследования. Например, у пациентов, у которых эрозии не обнаруживаются при эндоскопии, их можно обнаружить с помощью специальных методов обследования, таких как эндоскопия с увеличением. Точно так же у пациентов, у которых нет аномалий при эндоскопии, они могут быть обнаружены при гистологическом исследовании с помощью электронной микроскопии. Основное преимущество новой терминологии и определения заключается в том, что они, вероятно, выдержат испытание временем, несмотря на изменения в технологиях, которые улучшат способность обнаруживать повреждения пищевода.

Интересно, что очень важный для врачей тезис заключается в том, что симптомы рефлюкса, которые не вызывают беспокойства, не должны диагностироваться как ГЭРБ. В то же время следует помнить, что пациенты могут протекать бессимптомно и по-прежнему иметь латентные осложнения, такие как ЭК или пищевод Барретта, которые соответствуют критериям диагностики ГЭРБ. Хотел бы отметить, что новое определение и подходы к терминологии ГЭРБ, разработанные международной консенсусной группой, позволяют врачам, ученым и пациентам в разных регионах мира одинаково понимать значение используемых терминов. Новые стандарты лечения пациентов с ГЭРБ вооружают врачей четкими диагностическими критериями, определяющими прогноз течения болезни, возникновение возможных осложнений, подходы к лечению и профилактике, которые необходимо применять в повседневной практике.

Мы полностью разделяем вышеупомянутые подходы к оценке условий рефлюкса и считаем целесообразным изложить нашу собственную позицию относительно использования термина ГЭРБ. Мы рекомендуем использовать этот термин при оценке клинического статуса рефлюкса с высоким риском развития местных осложнений или при наличии болезненных симптомов рефлюкса, которые значительно ухудшают качество жизни пациента, несмотря на то, что он был проинформирован о доброкачественном течении клинических проявлений этой патологии. Осложнения ГЭР включают все местные проявления эзофагита, астмы, аспирационные патологии бронхолегочного дерева (синдром Мендельсона).

Как вы знаете, термины рефлюксная болезнь, ГЭРБ или ER широко используются для оценки сегодняшнего статуса рефлюкса, и при правильном использовании они иногда могут сбивать с толку профессионалов, особенно в медицинских учреждениях общего профиля. Представляется разумным изложить свою позицию в отношении интерпретации таких часто используемых терминов для любой возможной оценки клинического статуса рефлюксных позиций.

Мы считаем целесообразным использовать термин рефлюксная болезнь для обозначения широкого спектра

рефлюксных состояний в целом, независимо от места их конкретного проявления. Например: дуоденогастральный или дуоденогастроэзофагеальный, дуоденопанкреальный, гастроэзофагеальный рефлюкс и т. Д. Поскольку термин рефлюксная болезнь, на наш взгляд, достаточно широкое понятие и поэтому широко используется. Другой, не менее часто используемый термин, ГЭРБ, является относительно конкретным понятием и предназначен исключительно для описания состояний гастроэзофагеального рефлюкса с широким спектром клинических симптомов. Здесь не требуется наличие эндоскопических признаков «химического» поражения СО пищевода с вытекающими отсюда последствиями. Вопреки распространенному мнению, ГЭРБ может протекать как с положительной, так и с отрицательной эндоскопической картиной, характерной для рефлюксной болезни пищевода.

Коллектив авторов данной работы единодушно считает, что РЭ является одним из видов ГЭРБ. Как и любое воспаление, для него характерны морфологические изменения слизистой оболочки пищевода, поэтому диагноз ER может быть установлен только морфологически (эндоскопически или гистологически). В связи с этим термин РЭ следует использовать при трактовке эпизодов специфического рефлюкса, которые характеризуются развитием элементов «химического» поражения слизистой оболочки пищевода с наличием в ней различных дефектных участков, обусловленных длительным деструктивным воздействием рефлюксанта. Таким образом, использование термина ER более уместно в тех случаях, когда преобладают не только клинические, но и эндоскопические признаки рефлюксной болезни пищевода. На наш взгляд, наличие последних особенно важно как в трактовке, так и в отражении сущности концепции RE.

1.1. Некоторые общие дефиниции.

Пока у специалистов нет единой позиции по оценке клинического статуса рефлюксных состояний в целом, в том числе гастроэзофагеальных. Большинство исследователей определяют ГЭРБ как хроническое рецидивирующее заболевание

с характерными клиническими признаками. В то же время существует мнение, что ГЭРБ - это не самостоятельная нозологическая форма, а всего лишь комплекс клинических симптомов и / или морфологических изменений, возникающих в нижней трети пищевода в результате ГЕРД. Таким образом, изжога, болезненная пара, беспокоящая большинство пациентов с язвенной болезнью (ЯБ), может рассматриваться как одно из проявлений этого заболевания, осложненного ХЭ, или как «второе заболевание» - ГЭРБ. Термин «ГЭРБ», или «пищеводный рефлюкс», был единодушно принят в 1999 г. для широкого использования участниками Европейского симпозиума в Женеве (Бельгия), в котором приняли участие 35 специалистов из 16 стран... С тех пор почти каждый год в Европе устраиваются солидные форумы, посвященные изучению проблем ГЭРБ. Особое место среди них занимает 14-й Конгресс гастроэнтерологов, прошедший в Берлине в 2006 году. В рамках 14-го Европейского Конгресса гастроэнтерологов при поддержке фармацевтической компании Astra Zeneca был организован симпозиум по ГЭРБ.

Несмотря на то, что существует большое количество руководств и рекомендаций относительно протокола ведения пациентов с ГЭРБ, общепринятого определения этого заболевания до сих пор нет, что приводит к путанице при диагностике терапевтические подходы, профилактика и прогноз для данной категории пациентов. В качестве примера можно привести тот факт, что даже при таком грозном осложнении ГЭРБ, как пищевод Барретта (по данным различных авторов, у 15-30% пациентов с этим заболеванием развивается рак пищевода), его определение существенно различается от страны к стране. Эта неопределенность является основанием для гипо- и гипердиагностики, особенно в отношении неэзофагеальных проявлений ГЭРБ. В связи с этим была сформирована международная группа для выработки консенсуса - согласованного определения и классификации ГЭРБ, которые удовлетворили бы пациентов, врачей, исследователей, статистиков и регулирующих органов во всем мире. В группу вошли 44 эксперта из 18 стран: Аргентины, Австралии, Бельгии, Канады, Китая, Дании, Франции, Германии, Италии, Японии,

Мексика, Нидерландов, Перу, Швеции, Великобритании, Ирландии и Соединенных Штатов Америки. Для достижения консенсуса использовался модифицированный метод повторного голосования Delphi. Сначала рабочая группа с пятью экспертами провела систематический поиск литературы в трех базах данных (Embase, Cochrane Trials Register, Medline) и предложила ряд утверждений для подробного изучения. Два года спустя эти предложения с дополнениями и изменениями были поставлены на голосование, и для их утверждения предусматривалось четыре тура голосования. При финальном голосовании использовалась шкала, включающая шесть баллов.

Основные консенсусные заявления заключаются в следующем:

1. ГЭРБ развивается, когда заброс содержимого желудка вызывает неприятные симптомы и / или осложнения.

2. ГЭРБ широко распространена; в разных странах мира уровень ее распространенности разный.

3. Симптомы, связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом, вызывают беспокойство, когда они отрицательно влияют на самочувствие и жизнь человека.

4. Симптомы рефлюкса, которые не вызывают беспокойства, не следует диагностировать как ГЭРБ.

5. В популяционных исследованиях пациенты часто считают, что легкие симптомы, возникающие два дня или более в неделю, или умеренные / тяжелые симптомы, возникающие более одного дня в неделю, вызывают беспокойство.

6. В клинической практике пациент должен определить, беспокоят ли симптомы рефлюкса.

7. Изжога определяется как ощущение жжения в загрудинной области (за грудиной).

8. Срыгивание определяется как ощущение заброса содержимого желудка в рот или в гортанную часть глотки.

9. Изжога и регургитация - характерные симптомы типичного рефлюксного синдрома.

10. ГЭР - самая частая причина изжоги.

11. Изжога может иметь множество причин, кроме рефлюкса, и их распространенность неизвестна.

12. Типичный рефлюксный синдром можно диагностировать по характерным симптомам без диагностических тестов.

13. Неэрозивный рефлюкс определяется наличием надоедливых симптомов, связанных с рефлюксом, и отсутствием повреждения слизистой оболочки в результате эндоскопии.

14. Боль в эпигастрии может быть основным симптомом ГЭРБ.

15. ГЭРБ часто ассоциируется с нарушениями сна.

16. Ночная изжога и нарушения сна, о которых сообщают пациенты с ГЭРБ, значительно уменьшаются при лечении ингибиторами протонной помпы (ИПП) или после антирефлюксной хирургии.

17. Физические упражнения могут вызывать неприятные симптомы ГЭРБ.

18. Боль в груди, неотличимая от ишемической боли в сердце, часто вызывается ГЭРБ.

19. ГЭР вызывает приступы боли в груди, похожие на ишемическую боль в сердце, без изжоги или регургитации.

20. Нарушения моторики пищевода могут вызывать ишемическую боль в сердце по механизму, отличному от ГЭР.

21. ГЭР вызывает боль в груди чаще, чем нарушения моторики пищевода.

22. ГЭРБ. Осложнения пищевода: ER, кровотечение, стриктура пищевода, пищевод Барретта и аденокарцинома.

23. ER определяется эндоскопически при наличии видимых изменений в дистальном отделе пищевода.

24. Повреждение СО может происходить спорадически у пациентов с синдромом RE.

25. У большинства пациентов тяжесть ER не меняется более 20 лет.

26. Хотя частота и интенсивность изжоги связаны с тяжестью повреждения СО, как вместе, так и по отдельности, они не могут точно предсказать степень повреждения СО у пациента.

27. Стриктура пищевода определяется как стойкое сужение просвета пищевода из-за ГЭРБ.

28. Характерным признаком стриктуры является стойкая дисфагия, которая доставляет беспокойство.

29. Дисфагия - это чувство затруднения при прохождении пищи изо рта в желудок.

30. Тяжелая дисфагия диагностируется, когда пациент сообщает о задержке глотания.

31. Дисфагия вызывает беспокойство лишь у небольшой части пациентов с ГЭРБ.

32. Стойкая, прогрессирующая или тревожная дисфагия является предупреждающим симптомом стриктуры пищевода или рака и требует детального обследования.

33. Термин «пищевод Барретта» в настоящее время интерпретируется по-разному, и ему не хватает ясности, необходимой для обсуждения цилиндрической метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациента.

34. Ни частота, ни тяжесть изжоги не являются надежным фактором для прогнозирования наличия, типа или степени цилиндрической метаплазии пищевода.

35. Подозрение на эндоскопическую метаплазию пищевода (ESEM) при эндоскопическом исследовании описывает результаты, полученные при эндоскопии, которые соответствуют пищеводу Барретта до гистологического исследования биопсии.

36. Для подтверждения ESEM требуется несколько биопсий с короткими интервалами.

37. Описание ESEM должно быть стандартным.

38. Если при гистологическом исследовании биопсии пищевода обнаружен столбчатый эпителий, это соответствует пищеводу Барретта. В этом случае следует указать наличие или отсутствие кишечной метаплазии.

39. Аденокарцинома пищевода является осложнением ГЭРБ.

40. Риск развития аденокарциномы пищевода увеличивается с увеличением частоты и продолжительности изжоги.

41. Длинный сегмент пищевода Барретта с кишечной метаплазией является наиболее важным фактором риска аденокарциномы пищевода.

43. Хронический кашель, хронический ларингит и астма, как правило, являются многофакторными патологическими процессами, и ГЭРБ может быть отягчающим фактором.

44. ГЭРБ редко бывает единственной причиной хронического кашля, хронического ларингита или астмы.

45. Возможные причинные механизмы рефлюкс-кашлевых синдромов, рефлюкс-ларингита и рефлюксной астмы включают прямые (аспирационные) и непрямые (нейронно-опосредованные) эффекты ГЭРБ.

46. При отсутствии изжоги или регургитации необъяснимая астма или ларингит вряд ли будут связаны с ГЭРБ.

47. Попытки предоставить лекарственные и / или хирургические методы лечения для облегчения подозрений на рефлюкс-кашель, ларингит и астматический синдром при лечении ГЭРБ были связаны с неопределенным и непоследовательным ответом на лечение.

48. У пациентов с ГЭРБ увеличивается распространенность эрозии эмали, особенно на язычной и небной поверхности зубов.

49. Остается неясным, является ли ГЭР важным причинным или усугубляющим фактором в патогенезе синусита, легочного фиброза, фарингита или рецидивирующего среднего отита.

50. До сих пор неизвестно, играет ли ГЭРБ роль в возникновении эпизодов апноэ у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне.

Утверждение полного определения ГЭРБ следует рассматривать как главное достижение работы экспертов. По их мнению, заболевание следует определять как болезненную форму, в целом характеризуемую как минимум двумя из трех критериев:

- один или несколько узнаваемых этиологических агентов;
- идентифицируемая группа признаков и симптомов;
- стойкие анатомические изменения.

Перед выбором термина «тревожный» был рассмотрен ряд терминов, поскольку он дает достаточно точное описание негативных аспектов симптомов с точки зрения пациента, может быть легко переведен на другие языки, а также учитывает Дело в том, что у разных пациентов могут быть симптомы. иначе. Эксперты согласились с тем, что характерными симптомами ГЭРБ являются загрудинное (загрудинное) жжение (часто называемое изжогой) и срыгивание (отрыжка), наиболее частое проявление повреждения пищевода, ER. Примечательно, что определение было разработано таким образом, чтобы при идентификации случаев ГЭРБ его можно было применять к

бессимптомным пациентам с такими осложнениями, как пищевод Барретта, и независимо от методов, используемых для диагностики. Например, заболевание можно диагностировать только на основании типичных симптомов или на основании исследований, которые подтверждают рефлюкс содержимого желудка (например, по данным рН) или прямые эффекты рефлюкса (с помощью эндоскопии), как морфологические изменения пищевода (при проведении гистологического исследования, электронной микроскопии) при наличии типичных или атипичных симптомов или осложнений. Новое определение также отражает тот факт, что клинически симптоматический рефлюкс может быть слегка кислым или газообразным, и эти пациенты также соответствуют описанию случая ГЭРБ.

Специалисты также представили концептуальные изменения в классификации проявлений заболевания, связанного с ГЭРБ. Его суть заключается в том, что классификация представляет собой комплекс синдромов, а синдром определяется как набор симптомов и признаков, связанных с какими-либо патологическими процессами, составляющими заболевание. В ходе предварительного голосования определение синдрома и синдромный подход к определению ГЭРБ получили более 90% положительных голосов. Признана клиническая возможность того, что может существовать широкий спектр методов выявления ГЭРБ у пациентов. Специалисты разделили проявления ГЭРБ на пищеводный и экстраэзофагеальный синдромы. Неисследованные пациенты с пищеводными симптомами, но без повреждения пищевода, считаются имеющими пищеводные симптоматические синдромы. Считается, что пациенты с установленными поражениями имеют синдромы пищевода с поражением пищевода. Обоснование этой терминологии состояло в том, что клиницистам необходимо определять и классифицировать пациентов на основе различного количества информации. Например, многие пациенты не проходят эндоскопию при диагностировании ГЭРБ, а также те, у кого нет никаких отклонений.

Типичный рефлюксный синдром без поражения пищевода соответствует понятию неэрозивной рефлюксной болезни, в то время как ИР относится к категории пищеводного синдрома с

поражением пищевода. Хотя термины ENRD (эндоскопическая отрицательная рефлюксная болезнь) и NERD (неэрозивная рефлюксная болезнь) присутствуют в формуле изобретения, они не используются в классификации, поскольку полностью основаны на диагностическом обследовании (эндоскопии), которым пользуются многие пациенты различные причины, не могут преодолеть.

Среди симптоматических синдромов пищевода рефлюксная боль в груди стоит особняком. Это говорит о том, что у группы пациентов может быть боль в груди, но без симптомов, связанных с типичным рефлюксным синдромом, или с болью, которая затмевает типичные симптомы рефлюкса. В контексте синдромов повреждения пищевода широко известны типы повреждения СО, включая ER, стриктуру, пищевод Барретта и аденокарциному. Термин ER предпочтительнее, чем «эрозивный эзофагит», поскольку все более широко признается, что точность диагностики эрозий пищевода может варьироваться в зависимости от используемой технологии исследования. Например, у пациентов, у которых эрозия не обнаруживается при эндоскопии, ее можно обнаружить с помощью специальных методов обследования, таких как эндоскопия с увеличением. Аналогичным образом, у пациентов, эндоскопия которых не выявляет каких-либо отклонений, их можно обнаружить при гистологическом исследовании с использованием электронного микроскопа. Основное преимущество новой терминологии и классификации заключается в том, что они, вероятно, выдержат испытание временем, несмотря на изменения в технологиях, которые улучшат способность обнаруживать поражения пищевода.

Следует отметить очень важный для врачей тезис о том, что симптомы рефлюкса, которые не вызывают беспокойства, не должны диагностироваться как ГЭРБ. В то же время следует помнить, что пациенты могут протекать бессимптомно и при этом иметь скрытые осложнения, такие как ЭК или пищевод Барретта, которые соответствуют критериям диагностики ГЭРБ.

В заключение я хотел бы отметить, что новое определение и классификация ГЭРБ, разработанные Международной консенсусной группой, позволяют врачам, ученым и пациентам в

разных регионах мира также понимать значение используемых терминов. Новые стандарты ведения пациента с ГЭРБ, врачи вооружают четкими диагностическими критериями, определяя прогноз развития болезни, возникновение возможных осложнений, подходы к лечению и профилактике, которые следует использовать в повседневной практике.

1.2. История вопроса

Более 3000 лет люди испытывают клинические симптомы несварения желудка, которые они пытаются устранить, принимая различные вещества, которые помогают нейтрализовать соляную кислоту. В Греции для этого использовали антациды, в Китае - нефритовый порошок, в Египте - карбонаты. Это заболевание не имело особого значения уже много лет. Видимо, по этой причине он не был выделен из общей группы хронических эзофагитов. Дисфагия считалась основным симптомом ГЭРБ, а курение и злоупотребление алкоголем, профессиональные вредности, заболевания легких и сердца (так называемый застойный эзофагит) были признаны этиологическими факторами. Даже когда ER начали рассматривать изолированно, его наиболее популярная классификация (Савари-Миллера) включала не только эндоскопически отрицательную ГЭРБ, но даже катаральную стадию ER. Ведущий клинический признак ГЭРБ - изжога, которой люди, по всей вероятности, страдают с незапамятных времен, рассматривалась как проявление «невроза», «кислотности», следствие несварения желудка и даже ... следствие запора. Особенно стойкая изжога была связана с наличием ЯБ.

ER - одна из основных форм ГЭРБ, для которой характерно развитие морфологических изменений СО дистального отдела пищевода. Как самостоятельное заболевание пищевода, связанное с рефлюксом кислого содержимого желудка, ER был впервые выделен в 1839 г. Э. Альбертом. Его характерное осложнение (язва пищевода) было описано Х. Квинке в 1879 году. Термин ГЭРБ впервые был введен Россетти в 1966 году. Несмотря на возраст, превышающий сорок лет, в нашей стране этот термин используется редко. Кроме того, такой

распространенный диагноз в нашей стране является относительно новым и редко признается нашими терапевтами, гастроэнтерологами и до сих пор вызывает скептицизм у некоторых хирургов. К счастью, ситуация вокруг этой проблемы заметно изменилась за последние 5-10 лет. Все чаще стали публиковаться научные исследования, посвященные изучению проблем рефлюксных заболеваний. В то же время, несмотря на очевидные клинические и эндоскопические признаки этого заболевания, у экспертов в области здравоохранения имеется небольшой пробел в отношении сообщения о фактах ГЭРБ. К сожалению, этот термин не всегда встречается в заключениях основных специалистов - эндоскопистов, видимо, в силу характера службы, которые ближе к данной патологии. По-видимому, в связи с этим ГЭРБ также редко проявляется в окончательных диагнозах клинических гастроэнтерологов. Это обстоятельство, конечно, не в чести эндоскопической и гастроэнтерологической службам регионов и требует оперативного принятия комплекса мер по устранению этого пробела в их деятельности.

Некоторые эндоскописты при написании протокола эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта с описанием пищевода не связаны с состоянием своего ДК и ограничиваются словами «пищевод свободно проходим» (хотя, если у пациента нет симптомов дисфагии, подобное заключение можно сделать и без эндоскопического исследования) ... В случаях сочетания язвы и ЭР (а, по нашим данным, это встречается у 32% больных с язвой двенадцатиперстной кишки), внимание Врач-ассистент часто сосредотачивается на язве, тогда как ЭР считается сопутствующим и вторичным.

1.3. Эпидемиология

Судить об истинной степени распространения ГЭРБ очень сложно из-за отсутствия надежных диагностических критериев. Это часто делается в зависимости от наличия и частоты изжоги или регургитации кислотного содержимого в желудке. Основываясь на частоте этого симптома в 1995 году, 19

миллионов американцев страдали ГЭРБ. В 1997 году это число увеличилось до 21 миллиона (Louis Harris Associates, Gerd in America, 1997: двухлетний этап наблюдения - Нью-Йорк, 1997). В других странах, включая Европу, симптомы изжоги или кислотной отрыжки наблюдаются у 21–44% взрослого населения.

Какова реальная картина заболеваемости ГЭРБ? Эпидемиологические исследования последних лет показали, что по частоте и распространенности ГЭРБ занимает лидирующее положение среди других гастроэнтерологических заболеваний. Изжога как основной симптом ГЭРБ признана у 20-40% населения развитых стран Европы и США. Например, в США он наблюдается примерно у 25 миллионов взрослых. ER обнаруживается у 12-16% лиц, проходящих эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В 1999 году ГЭРБ как заболевание, не зависящее от пищевода, было официально включено в МКБ-10.

Об истинных показателях распространенности ГЭРБ в нашей республике судить сложно из-за наличия ряда факторов, препятствующих этому. Как упоминалось выше, значительное количество практических медицинских работников крайне незнакомы с основными клиническими проявлениями ГЭРБ. Кроме того, несмотря на то, что ГЭРБ в международной классификации болезней 10-реvisions (которая используется всеми лечебно-профилактическими учреждениями республики с 2004 г.) зарегистрирована как самостоятельная нозологическая единица и запатентована кодом К-20, в отчетных документах (Ф.12- здоровье и др.) отдельно не указывается. В связи с этим лечебно-профилактические учреждения республики практически лишены возможности отдельного учета больных ГЭРБ, что, безусловно, служит своеобразным камнем преткновения при изучении частоты распространения данной патологии в Республике.

Тем не менее, некоторые отчеты, опубликованные на страницах отечественных изданий, содержат данные о заболеваемости ГЭРБ у пациентов с патологией бронхолегочной системы. По результатам исследования (Хамидова З.Н., автореферат диссертации доктора наук) отсасывание содержимого желудка в трахеобронхиальное дерево вызывало

кашель не менее чем у 10-44% пациентов с патологией бронхолегочного аппарата. По данным одного из авторов (автореферат докторской диссертации 2008 г.) данной работы, РЭ обнаружен у 32% больных ЯБ.

Сложность определения истинных показателей заболеваемости ГЭРБ также объясняется тем фактом, что значительная часть пациентов не обращается за медицинской помощью по советам родственников и друзей и входит в группу пациентов с так называемым «Телефонный рефлюкс». Заболеваемость ГЭРБ и снижение заболеваемости язвами (например, в США распространенность язв среди населения сейчас составляет всего 2,5%) были настолько высокими, что в 1996 году в Бирмингеме во время Европейской недели гастроэнтерологии прозвучал слоган: «XX век - болезнь. язвенная болезнь пищевода 21 века.

Эпидемиология кислотозависимых заболеваний за последние годы значительно изменилась. В развитых странах, параллельно со снижением инфицированности населения бактериями *Helicobacter pylori* (НР), значительно уменьшилось количество пациентов с язвой желудка (PUD) и двенадцатиперстной кишкой (язвой двенадцатиперстной кишки). При этом увеличивалась распространенность ГЭРБ (возможно, из-за уменьшения частоты НР-ассоциированного атрофического гастрита, приводящего к снижению секреции соляной кислоты, а также в результате уменьшения образования аммиака после уничтожения этих бактерий). В связи с этим в последние годы ЯБ постепенно утратил лидирующие позиции среди гастроэнтерологических заболеваний, уступив место ГЭРБ. ГЭРБ в настоящее время является наиболее распространенным заболеванием, связанным с кислотами, и его распространенность продолжает неуклонно расти.

Одна из особенностей, присущих прежним представлениям о ГЭРБ, заключалась в недооценке ведущих клинических проявлений болезни. Еще в начале 80-х годов прошлого века можно было задать вопрос: что это за патология? Даже в 18-м издании (1972 г.) «Принципов и практики медицины», столь популярном среди американских врачей, говорится: «Изжога как типичный симптом гастроэзофагеального рефлюкса - банальная

жалоба, не приводящая к серьезным последствиям» (А.А. Шептулин ГЭРБ : от мифов прошлого к реалиям настоящего Клин. Мед-на, 2003, № 6). Сегодня, наряду с сахарным диабетом, ГЭРБ стала одной из самых распространенных болезней XXI века.

На самом деле, как свидетельствуют данные исследований, все иначе: миф о ГЭРБ как «незначительном» заболевании развеян, клиническое значение этого заболевания оказалось очень высоким. Общее состояние таких пациентов хорошо известно специалистам в данной области. Часто пациенты с ЭК оценивают качество своей жизни ниже, чем пациенты с ишемической болезнью сердца. Самочувствие пациента может ухудшиться еще больше в случае разработки экстраэзофагеальных масок при ГЭРБ. Среди которых следует особо выделить следующие: сердечные, бронхиальные, ларингофоринолигические и др. Было обнаружено, что 50% случаев боли в левой груди, не связанной с повреждением сердца, являются ГЭРБ. Попадание рефлюкта в просвет бронхов может вызвать появление бронхоспазма. Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс был обнаружен у 80% больных бронхиальной астмой, причем у 20% таких пациентов применение антисекреторных препаратов оказало хороший противоастматический эффект.

2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГЭРБ: ДОСТИЖЕНИЕ И ПРОБЛЕМЫ

Около 35 лет назад большинство специалистов считали грыжу пищеводного отверстия диафрагмы основной причиной ГЭРБ. Таким образом, ГЭРБ считалась вторичным симптомокомплексом диафрагмальной грыжи. Действительно, в то время единственным диагностическим тестом для пациентов с изжогой был завтрак с батончиком для выявления диафрагмальной грыжи. После обнаружения следующим шагом обычно была операция.

В настоящее время взгляды на этиологию ГЭРБ значительно расширились. Большинство исследователей твердо убеждены в том, что круг возбудителей ГЭРБ очень велик. Основываясь на данных анализа опыта изучения причин развития ГЭРБ за последние 30 лет, можно сделать вывод, что с возникновением этого заболевания тесно связаны следующие факторы: нарушение двигательной функции пищевода и желудка, периодическое и длительное воздействие на желудочное и двенадцатиперстное содержимое содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки. слизистая оболочка пищевода, нейротрофические и гуморальные нарушения. Из агрессивных факторов содержимого желудка наибольшее значение в развитии ГЭРБ имеют соляная кислота и пепсин, а из факторов дуоденального содержимого - трипсин. Однако основным фактором возникновения и прогрессирования ГЭРБ по-прежнему остается нарушение моторной (двигательной) функции желудка.

Тщательный анализ спектра причин ГЭРБ позволяет разделить все известные этиологические факторы на две независимые группы: пищеводные и экстраэзофагеальные. Список этих факторов представлен в следующей таблице 1.

Таблица 1.

Этиологические факторы ГЭРБ

Эзофагеальные	Экстраэзофагеальные
1.Нарушение моторики пищевода	1.Дуоденит, дуоденальная гипертензия
2. Снижение пищеводного клиренса	2.Аксиальные грыжи пищевода отверстия
3.Ослабление тонуса нижнего пищеводного сфинктера	3.Отсутствие или уменьшение диафрагмы
4.Нарушение функции антирефлюксного барьера	4. Нарушение опорожнения желудка
5. Увеличение числа и времени спонтанного расслаблений нижнего пищеводного сфинктера	5. Повышение внутрибрюшного давления
	6. Недостаточность кардиального жома

Несмотря на обилие факторов, предрасполагающих к развитию ГЭРБ, лидирующими среди них, конечно же, являются пищеводные, среди которых неоспорима роль нижнего сфинктера пищевода (НПС). Еще 20 лет назад этиология ГЭРБ, казалось, зависела от атонии или гипотонии ЛПС, вызванной внутренней слабостью мышцы сфинктера. Новые данные мучительно скучных монометрических исследований ЛПС привели к консенсусу, что фундаментальным дефектом ГЭРБ является патологический нервно-мышечный контроль ЛПС, вызванный множеством ослабляющих факторов, включая скорость секреции кислоты, перистальтику пищевода и опорожнение желудка. В результате снижения базального тонуса ЛПС увеличивается частота ретроградного рефлюкса (рефлюкса) кислого желудочного содержимого в пищевод с последующим химическим повреждением его дистальной части. Все это связано с увеличением времени контакта кислоты и пепсина с СО в пищеводе. Известно, что ряд факторов защищает СО в желудке от действия соляной кислоты. Слизистая оболочка пищевода также не имеет средств защиты от вредного воздействия кислоты желудочного сока и щелочного дуоденального содержимого.

Сердечный клапан здорового человека заставляет воздух из газового пузыря проходить в обратном направлении со значительным повышением внутрижелудочного давления. Поэтому размер пузырька желудочного газа имеет особое значение. Отсутствие или уменьшение размеров газового пузыря всегда сопровождается тяжелыми случаями ретроградного заброса кислого желудочного содержимого в пищевод. Между клетками многослойного плоского эпителия СО пищевода нет плотного соединения, которое препятствовало бы проникновению соляной кислоты во внеклеточное пространство. Клетки плоского эпителия пищеводного перехода связаны между собой так называемыми десмосомами. Упомянутые выше уязвимые особенности анатомического строения слизистой оболочки пищевода способствуют беспрепятственному проникновению ионов водорода в межклеточное пространство. В дальнейшем может произойти химическое повреждение эпителия со всеми вытекающими отсюда последствиями. Это повреждение становится более выраженным, когда значение рН падает до 1,3. В этом случае тяжесть клинического течения ER, учитывая ее эндоскопический ландшафт, коррелирует с продолжительностью действия соляной кислоты. Пепсин участвует в развитии некроза эпителия, который становится более активным, когда рН в просвете пищевода снижается до 4,0. Таким образом, одним из основных признаков развития РЭ является регургитация соляной кислоты и пепсина в просвет пищевода. Потoki кислого содержимого желудка тоже бывают в норме, но непродолжительны (пребывание соляной кислоты в пищеводе не превышает 5-8 секунд). Скоординированное сокращение и раскрытие ЛПС приводит к тому, что проглоченная соляная кислота быстро выводится в желудок и одновременно нейтрализуется слюной и бикарбонатами. В отношении последних клинических и эндоскопических признаков ГЭРБ практически нет. Или они просто не успевают сформироваться из-за кратковременного протекания периода рефлюкса.

Такие повязки в литературе часто называют физиологическими и иногда, на наш взгляд, носят компенсаторно-защитный характер. Каким образом перенос кислого желудочного содержимого в просвет пищевода в

физиологических условиях может иметь защитные свойства? Частое попадание кислого содержимого желудка в просвет пищевода часто сопровождается усилением процесса слюноотделения, конечным продуктом которого является слюна, обладающая щелочными свойствами. Последний самостоятельно или в составе пищи, эвакуирующейся в желудок, способен уравновесить кислую желудочную среду, лишив ее агрессивных действий. Эти пластыри, конечно, востребованы и имеют защитно-компенсаторный характер, реагируя на «крик желудка о помощи». Конечно, физиологическая халатность возникает при ярко выраженном дисбалансе факторов агрессии и защиты. Особенно, на наш взгляд, в случаях резкого ограничения возможностей защитных факторов желудка. Таким образом, призыв желудка к соседнему (пищеводному) защитному фактору за помощью имеет главную цель - защитить его собственную слизистую от агрессивного воздействия желудочного сока.

У пациентов с ГЭРБ секреция соляной кислоты может оставаться нормальной, но защитные механизмы значительно ослаблены. Давление в ПС снижается с 20 до 5 мм рт. Увеличивается продолжительность задержки кислотного рефлюкта в пищеводе, нарушается перистальтика последнего, направленная на выведение попавшего туда содержимого в желудок (пищеводный клиренс). Дополнительными неблагоприятными факторами, способствующими более длительному контакту соляной кислоты с СО в пищеводе, являются более медленное опорожнение желудка и наличие диафрагмальной грыжи. Соляная кислота, пепсин и желчные кислоты оказывают прямое вредное воздействие на СО в пищеводе.

Филогенетически желудочно-кишечный тракт устроен таким образом, что роль его последующих частей в сложном процессе пищеварения остается строго определенной. Таким образом, пищеварительный конвейер состоит из нескольких взаимосвязанных биологических лабораторий, одна из которых в основном занимается расщеплением углеводов, других белков, а третья - жиров. Конечно, в этой связи каждая агропродовольственная лаборатория имеет свои «дробилки» с соответствующими функциональными зарядами. В связи с этим

можно сказать, что соляная кислота в паре пепсинов - это специфические пищевые реагенты «желудочной» лаборатории. С физиологической точки зрения такое назначение полностью оправдано. Высокая усвояемость соляной кислоты и пепсина очень важна для химического разложения большого куска пищи, поступающего из пищевода в желудок. Учитывая сильную протеолитическую активность этих пищеварительных катализаторов, природа наделила желудок очень эффективными защитными факторами, которые могут предотвратить самопереваривание СО.

Любопытно, что большинство пациентов с заболеваниями желудка страдают от последствий секреции соляной кислоты париетальными клетками собственной слизистой оболочки. Не говоря уже о многих пациентах, у которых тот или иной соседний орган (пищевод или двенадцатиперстная кишка) страдает от агрессии соляной кислоты в случае систематического попадания последней в их просвет антероградным или ретроградным путем. Если мы оценим анатомическую локализацию всех патологий желудочно-кишечного тракта в общей популяции, концентрация кислотозависимых поражений непосредственно проксимальнее и дистальнее желудка вызывает удивление. Оба состояния - язва двенадцатиперстной кишки и ГЭРБ - требуют кислоты. И поэтому они находятся в авангарде списка так называемых кислотозависимых заболеваний. ГЭРБ и DUU - очевидная часть айсберга желудочно-кишечных заболеваний, связанных с кислотой.

Учитывая вредное воздействие производства кислоты, очевидно, что оно должно было обеспечить ощутимые селективные преимущества в нашей эволюции. Хотя соляная кислота способствует пищеварению желудка, ее отсутствие у пациентов с ахлоргидрией, по-видимому, не вызывает явной мальабсорбции. Вероятно, наиболее важной функцией кислоты желудочного сока является частичная стерилизация пищи и воды, которые могут быть сильно загрязнены микробами.

Какой бы ни была причина, париетальные клетки тела и дно желудка эффективно высвобождают большое количество соляной кислоты (против миллионного градиента концентрации) в полость желудка после каждого приема пищи. Следующие три

вещества способствуют секреции соляной кислоты париетальными клетками.

Гистамин, высвобождаемый паракринным образом соседними тучными клетками, связывается со специфическими рецепторами гистамина и выполняет разрешающую функцию для секреции кислоты.

Ацетилхолин, высвобождаемый из афферентных волокон блуждающего нерва, связывается с мускариновыми рецепторами париетальных клеток во время фазы закисления мозга. Полная денервация париетальной клетки путем ваготомии снижает секрецию кислоты, связанной с пищей, примерно на треть.

Наконец, гастрин, секретлируемый в антральном отделе и двенадцатиперстной кишке в ответ на присутствие жира или белка в полости желудка, связывается с рецепторами гастрина на париетальных клетках и в конечном итоге вызывает стимуляцию АТФазой водородно-калиевый (протонный насос) расположен на апикальной мембране ...

Протеолитический фермент пепсин продуцируется основными клетками СО в желудке, подобно соляной кислоте, париетальными клетками. Пепсин обладает протеолитической активностью при кислом рН. Благодаря сочетанию соляной кислоты и пепсина желудочный сок становится сильным веществом, способным нанести серьезный химический урон тканям. Следует подчеркнуть, что агрессивный протеолитический эффект желудочного сока может проявляться несмотря на снижение суточного объема секреции кислоты. ГЭРБ - хороший пример. Следовательно, при кислотозависимых состояниях первичным патогенетическим звеном является нарушение активности антирефлюксных систем (ЛПС или антральный клапан). Поэтому мы считаем целесообразным более детально рассмотреть анатомо-физиологические особенности структуры NPS, что значительно облегчит понимание механизмов ГЭР.

2.1. Анатомо-физиологические особенности строения НПС.

Основная функция пищеводно-сердечного соединения - создание барьера между содержимым желудка и просветом пищевода. Структуры, обеспечивающие обструктивный механизм сердца, включают: НПС, диафрагмально-пищеводную связку, ножки диафрагмы и острый угол His, образующий клапан Губарева. НПС образуют в брюшной части пищевода толстые пучки гладких мышечных волокон длиной 3-4 см, которые направлены вверх по диагонали от нижней кривизны желудка к большей. По мере увеличения давления в брюшной полости сокращения правой диафрагмы предотвращают рефлюкс. Его угол - это переход левой боковой стенки пищевода к главному дну и большая кривизна желудка. Правая боковая стенка плавно переходит в меньшую кривизну желудка. Желудочный воздушный пузырь и давление в желудке способствуют тому, что СО-складка пищеводно-желудочного перехода в области Гиса плотно прилегает к слизистой оболочке правой стенки, образуя клапан Губарева и тем самым препятствуя попаданию желудочного содержимого в пищевод. Расположение НПС в брюшной полости предполагает влияние на нее положительного внутрибрюшного давления, что также значительно усиливает механизм, покрывающий кардию.

Иннервация пищевода осуществляется ганглиями и волокнами парасимпатической нервной системы через блуждающий нерв и возвратный, симпатический через пограничные узлы и сплетения аорты, ветви легочного, сердечного и солнечного сплетений. Нервные ветви образуют переднее (в основном правое блуждающее нерва) и заднее (левое блуждающее нервное кольцо) сплетения пищевода. Внутримуральный нервный орган состоит из случайных, межмышечных и подслизистых нервных сплетений, тесно связанных друг с другом. Они содержат клетки Догеля, через которые осуществляется вегетативная внутренняя иннервация и местная регуляция моторной функции пищевода. Блуждающие нервы связаны с интрамуральным сплетением. Рефлекторная саморегуляция в основном достигается за счет интрамуральных сплетений. Гладкая мускулатура пищевода регулируется

симпатическими нервами, но разветвленная интрамуральная сеть, которая содержит активирующие и депрессивные нейроны, имеет доминирующее значение. Активация нейронов стимулирует сокращение продольных и кольцевых слоев мышц через холинергические рецепторы. Расслабление гладкой мускулатуры пищевода, включая NPS, стимулируется блуждающим нервом через преганглионарные холинергические волокна (N и M-1) и постганглионарные нехолинергические и неадренергические волокна с участием нейротрансмиттеров, основным из которых является пептид. Вазоактивный кишечник и оксид азота. В интрамуральных нервных сплетениях имеются дофаминергические структуры. Сфинктер и стенка пищевода различаются, а иногда даже в разных направлениях реагируют на холинергические и холинолитические препараты. Блуждающий нерв в основном регулирует моторику пищевода, а симпатическая нервная система регулирует его тонус.

Когда желудок опорожняется, двигательная активность пищевода, как и желудка, осуществляется за счет активности мигрирующего межпищеварительного двигательного комплекса, который, вызывая перистальтику и способствуя движению слюны, Щелочная реакция по ходу пищевода обеспечивает химическое очищение пищевода. Пептиды желудочно-кишечного тракта играют важную роль в регуляции моторики пищевода и тонуса ЛПС. В частности, гастрин увеличивает сужение NSP во время пищеварения и подавляет его межпищеварительные сокращения. Мотилин вызывает двигательную активность пищевода в межпищеварительный период, улучшает синхронную сократительную активность ЛПС и желудка, но в период пищеварения не влияет ни на ЛПС, ни на желудок.

Анатомия эзофагокардиального перехода имеет большое значение для развития ГЭРБ. В 1961 г. J. Nayvard (33) опубликовал результаты исследования гастрозофагеального перехода, в котором анатомическая кардия была охарактеризована как нижняя часть пищевода, расположенная между тормозно-пищеводной связкой и гастрозофагеальным переходом. В данном случае плоскоклеточно-цилиндрическое соединение было описано дистальнее места прикрепления тормозной связки пищевода. Он назвал коротко-

сегментированный сегмент кардии, выстланный цилиндрическим эпителием, простирающийся от гастроэзофагеального перехода проксимальнее до плоскокристаллического перехода, ЛПС и указал на характерные особенности его эпителия (33):

- в отличие от фундального и пилорического эпителия желудка не содержит специализированных клеток;

- не выделяет кислоту или пепсин, хотя устойчив к действию обоих;

- имеет не врожденный, а приобретенный характер строения;

- подвижен и переменной длины, постепенно перемещается проксимальнее пищевода при длительной ГЭР.

Воспаление слизистой оболочки сердца имеет большое значение в морфогенезе ГЭРБ, поскольку в данной локализации это единственный тип слизистой оболочки, способный к кишечной метаплазии. Многие исследователи экспериментально и клинически подтвердили развитие слизистой оболочки сердца из-за повреждения многослойного плоского эпителия рефлюктатом, а наличие небольшого сегмента цилиндрического неспециализированного эпителия в дистальной части пищевода было обычным заболеванием у взрослых (24). А. Csendes et al. (25) показали, что с увеличением степени воздействия ГЭР и кислоты высота слизистого кольца с цилиндрическим эпителием в дистальной части пищевода увеличивается с проксимальным смещением зубчатой линии и, в то же время, увеличивается вероятность кишечной метаплазии. При высоте 3 см «цилиндрическая» слизистая оболочка обнаруживается у 93% больных.

В норме при проглатывании пища проходит через глотку и пищевод в желудок. Обратному потоку пищи из желудка в пищевод (ГЭРБ) препятствует мышца, которая у здорового человека находится в состоянии тонического сокращения и разделяет пищевод и желудок (НПС). Вероятность ГЭР снижается в вертикальном положении с небольшим количеством еды.

2.3. Патогенез ГЭРБ.

Согласно современным представлениям, ГЭРБ - это кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения регуляции моторной функции верхних отделов пищеварительного тракта. Основными звеньями его патогенеза являются:

- снижение функции антирефлюксного барьера за счет первичного снижения давления в ЛПС и увеличения количества эпизодов его самопроизвольного расслабления с развитием полной и частичной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы:

- уменьшение клиренса пищевода, как химическое, связанное со снижением нейтрализующего действия слюны гидрокарбонатов слизи пищевода: и объемное - за счет угнетения вторичной перистальтики, возникающей в ответ на повреждающее действие рефлюктата или растяжение стенки пищевода и снижение тонуса грудного отдела пищевода:

- агрессивные свойства рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты):

- снижение резистентности пищевода к СО:

- нарушение опорожнения желудка:

- повышенное внутрибрюшное давление:

Наблюдается повышение давления в брюшной полости при ожирении, беременности, обильном приеме пищи, метеоризме, запорах, сопровождающихся затрудненным опорожнением, тяжелой физической работе. Очень часто ГЭРБ связана с язвами, особенно с локализацией в луковице двенадцатиперстной кишки, что связано с повышенным образованием кислоты и нарушением моторной эвакуаторной функции желудка. Снижение тонуса ЛПС наблюдается при железодефицитной анемии, диабетической вегетативной нейропатии, гипотиреозе, системной склеродермии и инфекционных заболеваниях (дифтерия, брюшной тиф). Другие причины, способствующие недостаточности ЛПС, включают: курение, злоупотребление алкоголем, прием лекарств, снижающих тонус гладких мышц, хирургическое вмешательство и т. Д.

По мнению ряда авторов, холинергическая иннервация и желудочно-кишечные пептиды играют важную роль в

перистальтической активности пищевода и в изменении тонуса ЛПС. В основе снижения тонуса ЛПС - дефицит нейромедиаторов, нарушение соотношения холинергической и нитроэргической иннервации пищевода. Некоторые авторы считают, что важную роль в развитии ГЭРБ играет не структурная патология ЛПС (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и др.), а нарушение нервно-мышечного контроля над тонусом, что способствует возникновению рефлюкса и влияет на продолжительность своих эпизоды. Оксид азота, который синтезируется в элементах гладкой мускулатуры пищевода и желудка, действует как нейротрансмиттер или медиатор, а атом железа в активном центре фермента гуанилатциклазы, который участвует в образовании цГМФ, действует как рецептор. Допамин, циклические нуклеотиды (цГМФ и цАМФ), некоторые простагландины и кишечные гормоны также являются медиаторами нейрогуморальных эффектов на моторику пищевода. В частности, вазоактивный кишечный пептид секретин и холецистокинин подавляют двигательную активность пищевода и снижают тонус ЛПС, в то время как гастрин увеличивает давление в желудочно-пищеводном соединении во время пищеварения. Наиболее важным веществом, регулирующим ЛПС и межпозвоночные сокращения желудка, является мотилин. От этого во многом зависит возникновение рефлюкса и изжоги натощак. Падает давление ЛПС, способствуя развитию ГЭРБ, энкефалинов, глюкагона, тиролиберина, соматостатина, альфа- и бета-адренергических антагонистов, холинолитиков, спазмолитиков, блокаторов кальциевых каналов, теofilлина, кофеина, бензодиазепинов, барбитуратов, опиатов.

Обратное всасывание содержимого желудка или двенадцатиперстной кишки в пищевод часто наблюдается у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. Таким образом, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы - довольно частая причина ГЭРБ. Он обнаруживается у 50% пациентов старше 50 лет, из которых 63-84% имеют эндоскопические признаки ЭК, и у более чем 90% пациентов с ЭК. Рефлюкс при грыже пищеводного отверстия диафрагмы связан с рядом причин, таких как:

- дистопия желудка в грудную полость, что приводит к исчезновению угла Гиса и нарушению клапанного механизма кардии:

- нарушение блокирующего действия по отношению к кардии ножек диафрагмы:

- локализация ЛПС в грудной полости, исключая влияние на нее положительного внутрибрюшного давления, что усиливает запирающий механизм кардии.

Безусловно, этиологические факторы играют огромную роль в развитии ГЭРБ, особенно в случаях ослабления защитных возможностей пищевода СО. Роль дисбаланса между факторами агрессии и защиты, что единодушно признается всеми в развитии ряда кислотозависимых заболеваний слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, также бесспорна в формировании патологических явлений на слизистой оболочке пищевода при ГЭРБ.

Известно, что в физиологических условиях баланс между факторами агрессии и защиты динамичен. Усиление роли первого из них обычно предполагает активацию второго, и наоборот. Так в течение всего дня. При патологических состояниях баланс между факторами агрессии и защиты часто нарушается. В результате, как правило, в этом противостоянии преобладают агрессивные факторы, способствующие развитию различных кислотозависимых состояний. На наш взгляд, теоретически можно предположить следующие варианты сочетания дисбаланса (Рис. №1). В некоторых случаях преобладание роли факторов агрессии может появиться из-за неудержимого увеличения скорости выработки соляной кислоты и пепсина - гиперхлоргидрия и гиперхилия. способен нейтрализовать силы агрессивных факторов. В других случаях возможности защитных механизмов в силу различных обстоятельств начинают снижаться, хотя роль агрессивных факторов не увеличивается и остается на прежнем уровне. Разумеется, такой дисбаланс сопровождается неизбежным преобладанием роли факторов агрессии. Мы называем это относительным превосходством (2), поскольку агрессивные факторы усиливаются из-за ослабления оборонительных возможностей. В третьем случае наблюдается так называемый

парадоксальный дисбаланс (3). Главная особенность состоит в том, что, с одной стороны, возрастает роль агрессивных факторов, а с другой - снижаются защитные способности. Конечно, среди существующих вариантов дисбаланса наиболее болезненным является последний, часто сопровождающийся ярко выраженными формами кислотозависимых состояний.

Очевидно, что при различных формах кислотозависимых состояний существуют различные вариации дисбаланса между факторами агрессии и защиты. Таким образом, если при УБД рост роли агрессивных факторов достаточно относительный, то при ЯБ и ГЭРБ - абсолютный. Следует отметить, что при ГЭРБ стрессорами являются инопланетяне из нижних отделов пищеварительного тракта: желудочного (соляная кислота и пепсин) и двенадцатиперстной кишки (желчные кислоты). Но защитные механизмы в основном нативные - берут начало в самом пищеводе.

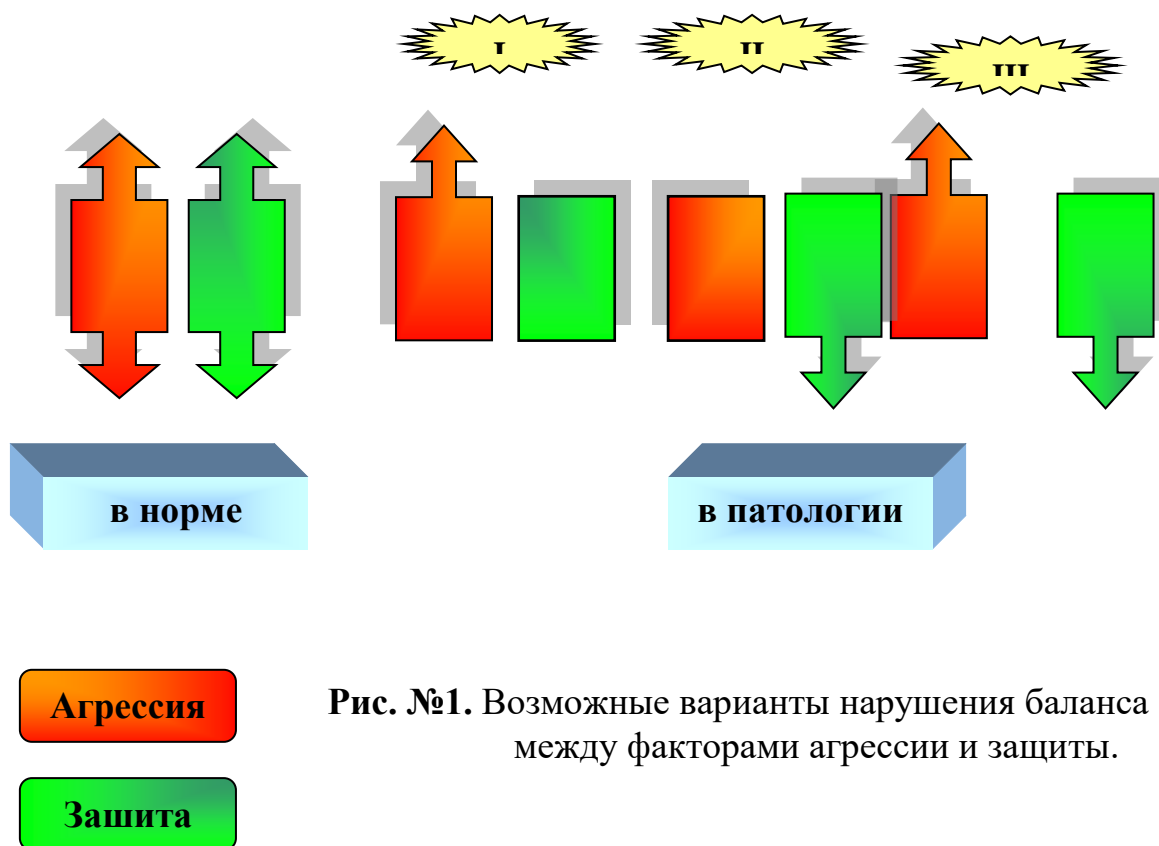


Рис. №1. Возможные варианты нарушения баланса между факторами агрессии и защиты.

Это НПС, клиренс пищевода и резистентные способности собственной слизистой оболочки (эпителиальное сопротивление) пищевода. Традиционно считалось, что ЛПС не является истинным сфинктером в анатомическом смысле этого слова, а представляет собой зону повышения тонического давления в дистальной части пищевода, которая является барьером для рефлюкса. Недавние исследования человеческих трупов показали явное асимметричное утолщение мышц в дистальном отделе пищевода, соответствующее анатомическому сфинктеру. Другие исследования подчеркивают роль диафрагмы как барьера против рефлюкса. В этих работах предполагалось, что ножки диафрагмы давят на пищевод при вдохе, а на выдохе сам ЛПС является антирефлюксным барьером. В любом случае, с функциональной точки зрения, эффективность барьера зависит от амплитуды давления, оказываемого на пищевод, и от длины области, на которую это давление оказывается. Очень важно, чтобы хотя бы часть ЛПС топографически располагалась в брюшной полости, а не в грудной полости.

Де Мистер и др. провели обширное манометрическое исследование НПС у 50 здоровых людей. Они обнаружили, что среднее кровяное давление у здоровых людей составляет 13 мм рт. Ст. На площади 3,6 см, из которых 2 см находятся в брюшной полости. Нижние пределы нормы (ниже которой может быть установлен диагноз «некомпетентный» НПС): давление 6 мм рт. Ст., Общая длина области, к которой он применяется, 2 см и длина этой площади в брюшной полости 1 см ...

В целом, большинство пациентов с осложнениями ГЭРБ, такими как пищевод Барретта, стриктуры или эрозивный эзофагит, при манометрическом обследовании имеют выраженную «несостоятельность» НПС.

Однако многие пациенты с легкими или умеренными симптомами ГЭРБ имеют нормальные показания при манометрическом обследовании.

Проблема с обнаружением связи между симптомами ГЭРБ и статическими измерениями базального давления ЛПС заключается в том, что оно не остается постоянным. Даже у здоровых людей ЛПС периодически расслабляется при нулевом давлении. Это явление, известное как временное расслабление

LPS, не было оценено до тех пор, пока не были разработаны технологии, позволяющие осуществлять долгосрочный мониторинг давления LPS пациентов (или рН в дистальном отделе пищевода). У здоровых людей кратковременное расслабление ЛПС происходит, возможно, один раз в час. У пациентов с ГЭРБ длительное преходящее расслабление может наблюдаться несколько раз в течение одного часа.

Таким образом, основным дефектом у большинства пациентов с ГЭРБ является не структурная патология ЛПС, приводящая к «вялому сфинктеру», а дефект нервно-мышечного контроля сфинктера, который допускает частые длительные периоды кратковременного расслабления сфинктера.

Опорожнение желудка, хотя само по себе не является антирефлюксным барьером, помогает предотвратить рефлюкс, удаляя вредные вещества из желудка. В целом не показано, что опорожнение желудка у пациентов с рефлюксом происходит медленнее, чем у здоровых людей.

Немаловажное значение для развития дисбаланса между факторами агрессии и защиты имеет состояние просвета просвета пищевода. Когда антирефлюксный барьер разрушается и содержимое желудка попадает в просвет пищевода, скорость клиренса определяет продолжительность воздействия кислоты. Три фактора помогают очистить пищевод от рефлюкса. В вертикальном положении сила тяжести помогает очистить просвет, но, к сожалению, не помогает, когда человек лежит.

Основным механизмом удаления рефлюксного материала из пищевода является перистальтическая активность. Забитый комок растягивает сегмент пищевода, который воспринимается соответствующими рецепторами в его стенке. Перистальтическая волна (проксимальная к удлинённому сегменту) стимулируется через миоэнтэральное сплетение в мышечных слоях пищевода, что толкает комок обратно в желудок. Достоверно установлено, что перистальтический клиренс рефлюксного материала нарушен у пациентов с ГЭРБ. Соответственно, продолжительность воздействия рефлюксной кислоты на СО пищевода у пациентов с ГЭРБ больше, чем у здоровых людей. Остается неизвестным, является ли нарушение перистальтического клиренса причиной или следствием эзофагита. Если последнее верно, то развитие

эзофагита похоже на спираль, при которой эзофагит приводит к нарушению очистки просвета пищевода, что в свою очередь приводит к еще более тяжелому развитию эзофагита и т. Д. Однако результаты недавних исследований показали, что нарушения перистальтического клиренса сохраняются после эффективного лечения эзофагита антисекреторными препаратами.

Динамика баланса факторов агрессии и защиты также зависит от сопротивления пищевода. Хотя много известно о защитных механизмах СО против кислотно-пептического действия в желудке и двенадцатиперстной кишке, удивительно мало известно о подобных механизмах в дистальном отделе пищевода. Также может показаться, что «слизистая» защита в пищеводе гораздо примитивнее, чем в желудке и двенадцатиперстной кишке.

Во-первых, в пищеводе отсутствуют защитные слизистые оболочки. Единственный физический барьер - это нижележащий водный слой, через который протоны могут свободно проникать в эпителиальные клетки.

Если в желудке и двенадцатиперстной кишке эпителиальный секрет бикарбоната действует как буфер для кислоты и вызывает постепенное увеличение градиента рН между полостью и поверхностью эпителия, то в пищеводе рН слизистой оболочки точно такой же, как и в просвете. Прочные связи между клетками плоского эпителия действуют как частичный барьер для диффузии протонов. Однако эти соединения не являются полностью непроницаемыми, и если градиент концентрации достаточно велик (то есть рН достаточно низкий), происходит проникновение. В исследованиях на животных клеточные соединения остаются непроницаемыми для протонов при рН 2,0, но становятся полностью проницаемыми, когда рН падает до 1,0. Как только ионы водорода попадают в СО пищевода, бикарбонат, полученный из крови, оказывается основным буфером. Следовательно, уровень кровотока в СО становится важным компонентом степени повреждения тканей.

Проглоченная слюна - важный фактор в скорости очистки пищевода. Хотя буферная способность слюны умеренная, исследования показали, что когда небольшая инъекция кислоты

попадает в дистальный отдел пищевода, каждый «сухой глоток» слюны вызывает небольшой сдвиг рН пищевода в сторону нейтрального. При кашле или сосании слюны рН пищевода остается низким, несмотря на многократные сухие глотки.

Конечно, слюна является дополнительным средством нейтрализации возможности агрессивных факторов в полости пищевода и приходит на помощь, когда возникает острая необходимость. Одним из тревожных моментов, вызывающих активацию процесса секреции слюны, является ослабление защитной способности СО пищевода. В таких ситуациях защита пищевода не способна самостоятельно нейтрализовать силы агрессоров - прищельцев. Хотя роль слюны в повышении способности защитных факторов рассматривается разными авторами по-разному. Было высказано предположение, что слюна, выделяемая в больших количествах во время еды, вместе с пищевыми компонентами, такими как белки, способна оказывать выраженное нейтрализующее действие на соляную кислоту, вырабатываемую в желудке. Однако нет сомнений в том, что эпизоды кислотного рефлюкса, сопровождающиеся соответствующими клиническими симптомами, часто возникают сразу после еды. Причина этого постпрандиального закисления остается во многом неясной: если при этом в антральном отделе желудка значения рН повышаются до 1,7, то в сердечной области они принимают значения 1,6, а в пищеводе остаются в пределах 3,0. т.е. на уровне, когда пепсин становится полностью активным.

Область перехода между дистальным отделом пищевода и желудком является очень чувствительной областью по отношению к действию соляной кислоты. Чтобы максимально предотвратить физиологические последствия ГЭР, необходима не только нормальная перистальтика пищевода в сочетании с достаточным выделением слюны, но и четкая координация его внутреннего сфинктера и диафрагмы, что позволяет минимизировать время контакта СО с соляной кислотой. Появление диафрагмальной грыжи приводит к нарушению этой координации и способствует развитию ГЭРБ.

Зона между дистальной частью пищевода и кардией важна еще и потому, что, как выразился К. Макколл (Шотландия), она служит «местом химической борьбы», где происходят нитритные

процессы. Слюна содержит высокую концентрацию нитрита, который получается путем рециркуляции эндогенно образованных нитратов и их возврата в слюнные железы. Во время глотательных движений нитрит попадает в желудок. При нейтральных значениях рН они остаются относительно стабильными, но в кислой среде они превращаются в нитрозирующие соединения (нитрозилроданид). Эти химические процессы запускаются при первом контакте слюны с соляной кислотой в зоне перехода дистального отдела пищевода в кардию.

В современных условиях в пище человека отмечается очень высокое содержание нитратов. Они всасываются в тонком кишечнике, после чего 25% поступающих в организм нитратов накапливаются в слюнных железах. Бактерии на поверхности языка превращают выделяемые со слюной нитраты в нитриты.

В отсутствие ГЭР контакт слюны с соляной кислотой происходит в субкардиальной части желудка; у пациентов с ГЭРБ зона контакта смещается в дистальный отдел пищевода. Важным защитным компонентом в этих химических процессах является аскорбиновая кислота (витамин С), которая выделяется против градиента концентрации в просвете антрального отдела желудка. Аскорбиновая кислота конкурирует с вторичными аминами за нитритобразующие вещества и превращает их в оксид азота (известное эндогенное соединение).

Зона перехода от проксимального отдела желудка к дистальному отделу пищевода - настоящее «поле боя», где взаимодействуют все факторы, способные повредить слизистую пищевода. Основные из них - соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, которые помимо окислительного стресса приобретают агрессивные свойства в кислой среде. Возникающие патофизиологические нарушения приводят к морфологическим изменениям СО, развитию метаплазии и эпителиальной дисплазии. Наиболее изучена перестройка многослойного плоского эпителия пищевода, чувствительного к соляной кислоте, в кислотоустойчивый столбчатый эпителий (пищевод Барретта), на фоне которого возрастает риск развития аденокарциномы пищевода.

В последние годы проводятся исследования с целью изучения механизмов этой перестройки. Чтобы их изложение было нагляднее, остановимся на биохимических процессах, связанных с репликацией ДНК. Репликативный аппарат в клетках млекопитающих имеет бактериальное происхождение. Геном бактерий представлен в виде кольца, поэтому его можно легко прочесть в любом месте. В свою очередь, геном эукариот имеет нитевидную форму. Процесс репликации может происходить одновременно в нескольких местах, что определяет скорость репликации. Однако цепь матрицы ДНК может быть прочитана только из концевой области 3', но не из концевой области 5, поскольку там находится праймер РНК.

Чтобы иметь возможность читать из концевой области 5', удлинение ДНК должно сначала происходить в концевой области 3', что не должно сопровождаться получением наследственной информации. Этот процесс осуществляется за счет множественного присоединения повторяющихся последовательностей TTAGGG, которые действуют как шарнир. Так читается следующая резьба для удлинения конечной части 5. Несмотря на то, что окончательный район 5 по-прежнему невозможно прочесть, отсутствие наследственной информации исключает какие-либо опасные последствия для клетки. Этот терминальный участок 5 теряется во время деления клетки, что приводит к более коротким и более коротким теломерам с каждым делением клетки. Последний раздел 5, содержащий наследственную информацию, окончательно перестает заканчиваться, благодаря чему становится возможным ее чтение и воспроизведение.

Удлиненный участок ДНК называется теломер, а фермент, ответственный за его образование, который состоит из белков и РНК, называется теломеразой. В соматической клетке активность теломеразы подавлена. С каждым делением клетки часть теломера теряется, потому что терминальная область 5 не может быть прочитана. Если ДНК полностью теряет теломеры, тогда хромосомы сливаются (конец в конец), клетка становится нестабильной и подвергается апоптозу (запрограммированной смерти). Существует гипотеза, что о возрасте клетки можно судить по длине теломер. Важно, чтобы активность теломеразы

не подавлялась в эмбриональных и стволовых клетках. Теломеры постоянно удлиняются, поэтому клетки продолжают жить. Отсюда фантастические идеи о том, что, поддерживая активность теломеразы, можно предотвратить старение и, таким образом, сохранить вечную молодость. В раковых опухолевых клетках наблюдается высокая активность теломеразы, благодаря чему постоянное деление.

При ГЭРБ происходит длительный контакт углекислого газа пищевода с соляной кислотой и желчными кислотами. И соляная кислота, и желчные кислоты увеличивают пролиферацию эпителиальных клеток. Недавно было показано, что эпителиальные клетки в дистальном отделе пищевода в условиях длительного стресса, вызванного действием соляной кислоты, начинают быстро делиться, теломеры укорачиваются быстрее, а эпителиальные клетки быстрее теряют свою функцию и подвергаются апоптозу. Окислительный стресс, который также наблюдается при ГЭРБ, также способствует более быстрому укорачиванию теломер. В результате происходит гибель клеток многослойного плоского эпителия. Мертвые клетки заменяются пролиферирующими клетками желудочно-кишечного тракта, устойчивыми к действию соляной кислоты. Так происходит метаплазия эпителия и, в конечном итоге, образуется пищевод Барретта, на фоне которого часто развивается аденокарцинома пищевода.

Соляная кислота играет еще одну роль в развитии процессов метаплазии. Он индуцирует активность циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которая увеличивает синтез простагландинов, которые, в свою очередь, обладают антиапоптотическим действием, усиливают пролиферацию и, таким образом, способствуют развитию опухоли.

Аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты подавляют активность ЦОГ-2 и, таким образом, подавляют пролиферацию клеток. Терапевтическое использование этих препаратов может снизить риск развития аденокарциномы.

В результате более длительного контакта соляной кислоты и углекислого газа пищевода при ГЭРБ естественный барьер, существующий в пищеводе и предотвращающий действие кислоты, теряет свои защитные свойства. Соляная кислота

проникает во внеклеточное пространство, снижая значения рН и воздействуя на химиочувствительные болевые рецепторы (ноцицепторы). При этом нарушается рефлекторная регуляция функции гладких мышц пищевода, что гарантирует его сокращение. уменьшается амплитуда перистальтических волн, что приводит к замедлению выведения соляной кислоты из пищевода в желудок.

Бикарбонаты предотвращают неблагоприятное воздействие соляной кислоты на поверхность СО. Повреждение последнего происходит, когда соляная кислота способна беспрепятственно проникать в ткани. Это происходит, когда целостность «межклеточного функционального комплекса» нарушается и кислота попадает в межклеточное пространство, вызывая затем снижение внутриклеточного рН, что, в свою очередь, вызывает ингибирование клеточной активности. дыхательные ферменты-мишени и в конечном итоге приводит к гибели клеток. Нарушение ионного баланса приводит к развитию внеклеточного отека и последующему воспалению.

Многослойный плоский эпителий пищевода устойчив только к небольшому количеству содержимого, которое покидает желудок. Если вредное воздействие рефлюкса превышает возможности защитного барьера против СО, возникает воспаление. Первые гистологические изменения при эндоскопическом исследовании не видны. Наиболее важным из них является расширение межклеточного пространства, которое обнаруживается у пациентов с эрозивным эзофагитом и неэрозивными формами заболевания.

Вопросы, связанные с различиями между эрозивной и неэрозивной формами ГЭРБ, являются спорными в гастроэнтерологии. При эрозивном эзофагите отмечается видимое повреждение СО пищевода, а эпизоды изжоги коррелируют с периодами возникновения ГЭР. Использование ингибиторов протонной помпы обычно дает хороший терапевтический эффект.

Пациенты с неэрозивной формой ГЭРБ имеют те же клинические симптомы, что и эрозивный эзофагит, но при эндоскопическом обследовании изменений БК нет. Эпизоды изжоги слабо коррелируют с наличием кислотного рефлюкса, что

измеряется рН-метром, а терапия ингибиторами протонной помпы часто оказывается недостаточно эффективной.

Некоторые авторы считают, что неэрозивная форма ГЭРБ - это микроскопическая форма эрозивного эзофагита. Есть и другое мнение, что при неэрозивной форме ГЭРБ, как и при некоторых других заболеваниях (например, синдроме раздраженного кишечника), наблюдается первичное нарушение восприятия боли (висцеральная гиперчувствительность). На наш взгляд, обе эти точки зрения не исключают друг друга. Хотя СО остается неизменным, достаточное количество соляной кислоты может проникнуть в межклеточное пространство, чтобы вызвать раздражение ноцицепторов и последующую боль. Физический и умственный стресс также может увеличить проницаемость СО для соляной кислоты. Недостаточная эффективность ингибиторов протонной помпы при неэрозивной форме ГЭРБ в какой-то степени объясняется тем, что, несмотря на уменьшение объема межклеточного пространства при применении ингибиторов протонной помпы, наблюдается висцеральная гиперчувствительность слизистой оболочки пищевода по отношению к соляной кислоте. во время терапии этими препаратами может сохраняться.

Взаимосвязь, которая развивается при ГЭРБ между клиническими симптомами, макроскопическими и микроскопическими изменениями слизистой оболочки пищевода, ее повышенной проницаемостью и гиперчувствительностью, а также роль соляной кислоты в реализации этих взаимосвязей остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований.

2.4 Факторы риска развития ГЭРБ.

В настоящее время выявлен ряд факторов, способствующих развитию ГЭРБ. Конечно, неясно, в какой степени каждый из них вносит свой вклад. Если одни из них больше, другие меньше участвуют в развитии ГЭРБ. Однако существуют варианты ГЭРБ, в развитии которых участвует множество факторов.

Некоторые факторы риска ГЭРБ

Факторы риска встречаемые:	
Чаще	Реже
Стресс, длительное опрокидывание туловища, ожирение, курение, горизонтальное положение сразу после еды, привычка есть до сытости, затрудненное опорожнение кишечника, употребление жидкой пищи, тяжелый физический труд, факторы питания (частое употребление: жирное, кислое, мучные изделия, сладости, Алкоголь), диафрагмальная грыжа	Беременность, длительное лежание на животе, разговоры во время еды, низкий подголовник, синдром короткого пищевода, прием некоторых лекарств (нитраты, бета-адреноблокаторы, холинолитики, блокаторы кальциевых каналов, препараты половых гормонов женский пол)

Сокращение мышц диафрагмы - это дополнительный механизм создания давления в ЛПС. Следовательно, потеря координации в работе мышц диафрагмы и ЛПС может играть роль в возникновении ГЭРБ у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. У 50% пациентов с ГЭРБ обнаруживается грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы характеризуется смещением через пищеводное отверстие диафрагмы нижнего отдела пищевода, желудка или его части, а также других органов брюшной полости. При грыже пищеводного отверстия диафрагмы механизм закрытия ЛПС нарушается, ГЭРБ появляется с развитием эзофагита. У 63-64% пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы наблюдаются признаки воспалительного процесса в пищеводе (эзофагита). В большинстве случаев грыжа пищеводного отверстия диафрагмы возникает у людей старше 50 лет.

Курение также является одним из наиболее частых провоцирующих факторов ГЭРБ. Никотин способствует временному расслаблению тонуса ЛПС, что приводит к нарушению его функции и впоследствии к ГЭРБ. Кроме того, курение замедляет процесс самоочищения пищевода от содержимого желудка, и этот эффект сохраняется в течение 6 часов после выкуривания последней сигареты.

Факторы питания также играют роль в возникновении ГЭРБ. Развитию ГЭРБ способствует употребление продуктов, содержащих большое количество жиров, так как такая еда вызывает временное расслабление сфинктера пищевода, что приводит к нарушению его функции. Напитки, содержащие кофеин (кофе, чай, какао, Кока-Кола, Пепси-Кола), цитрусовые (апельсины, лимоны, грейпфруты); алкоголь; молоко; томаты и продукты на их основе, хрен, лук, чеснок, перец и другие специи увеличивают выработку кислоты в желудке, раздражают его СО и снижают тонус НПС. Кроме того, замедление опорожнения желудка прямо пропорционально развитию ГЭРБ. Немаловажную роль в этом играет переедание, употребление сухой твердой пищи, которая длительно переваривается в желудке и приводит к его перенапряжению и увеличению выработки желудочного сока в ответ на еду.

Особое внимание следует обратить на роль избыточного веса и ожирения в возникновении ГЭРБ. У пациентов с ожирением и избыточной массой тела наблюдается повышение внутрибрюшного давления. Следствием этого является высокое положение диафрагмы и более высокое, чем обычно, расположение желудка. Кроме того, пациенты с ожирением и избыточным весом склонны заполнять желудок большим количеством еды. В результате замедляется процесс опорожнения желудка, повышается внутрижелудочное давление и, соответственно, увеличивается давление на НПС. Эти патологические процессы в конечном итоге приводят к нарушению функции НПС и развитию ГЭРБ.

Среди провоцирующих факторов ГЭРБ беременность играет особую роль в возникновении ГЭР с последующим развитием ЭР. Во время беременности основным фактором, способствующим возникновению ГЭРБ, является повышение внутрибрюшного

давления (из-за роста плода), в результате чего давление на ЛПС увеличивается, что приводит к нарушению его функции и развитию ГЭРБ. Кроме того, характерные для беременности гормональные изменения (повышение уровня прогестерона) приводят к снижению тонуса и нарушению функции НПС.

Неоспорима и роль приема некоторых препаратов, способствующих ослаблению тонуса ЛПС с последующим развитием ГЭРБ. Кратковременное расслабление тонуса сфинктера пищевода приводит к приему нитратов (нитроглицерин), бета-адреноблокаторов (альбутерол, изопротеренол), гормонов (прогестерон), блокаторов кальциевых каналов, холинолитиков, трициклических антидепрессантов (амитрипамин), антибиотиков (доксипамицин). Противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, напрозин), хинидин, бисфосфонаты (алендронат натрия), теофиллин.

Следует подчеркнуть роль некоторых продуктов в возникновении ГЭРБ. Важность кислых продуктов, в частности цитрусовых (лимон, апельсин, грейпфрут), давно известна как один из основных факторов развития ГЭРБ. Очевидно, что продукты из цитрусовых усиливают потенциал агрессивных факторов *in vivo*, поскольку почти все они способны окислять среду, в которой они находятся. При этом не исключено, что тон НПС ослабнет под воздействием продуктов из цитрусовых. И это способствует развитию ГЭР, иногда с возникновением сложных форм ГЭРБ.

ГЭРБ возникает как сопутствующее заболевание при некоторых патологиях бронхолегочной и пищеварительной систем. В литературе есть сведения о том, что более 50% пациентов с бронхиальной астмой имеют симптомы ГЭРБ. Также в некоторых из них ГЭРБ накладывает определенную опечатку во время и в проявлении тех или иных признаков заболевания. Часто повторяющийся заброс желудочного содержимого в пищевод часто заканчивается его аспирацией в бронхиальное дерево. В результате в трахеобронхиальном дереве СО развивается «химическое» повреждение, иногда с тяжелой обструкцией и с развитием соответствующих клинических признаков, симптомов, очень похожих на бронхиальную астму. В таких случаях иногда

очень сложно ответить на вопрос: ГЭРБ привела к бронхолегочной патологии или наоборот.

ГЭРБ также часто встречается как спутник болезни при UBG и CPD. По данным одного из авторов настоящего исследования, ЭР встречалась у 32% пациентов с геликопозитивными формами ЯБ. Следует отметить, что искоренение инфекции НР у этих пациентов сопровождалось развитием комплекса нежелательных эффектов. В частности, даже в начальный постэрадикационный период наблюдались симптомы, характерные для рецидива самого ЭР, и отдаленные даже из-за его сложных форм. По данным некоторых других исследователей, ГЭРБ встречается примерно у 20-30% пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Проявления ГЭРБ наблюдаются у пациентов с болезнью Крона, сахарным диабетом и склеродермией.

Изжога и ГЭРБ часто встречаются у беременных женщин с частотой 80%. Согласно опубликованным данным, 25% беременных ежедневно страдают изжогой. По мере увеличения числа рождений резко возрастает риск ГЭРБ. У тех, кто рожал повторно, симптомы ГЭРБ ухудшаются примерно в 8-10 раз по сравнению с теми, кто рожал один раз. Изжога возникает в течение любого периода первой беременности и может повториться при последующих беременностях. Эндоскопическое обследование у беременных при изжоге, как правило, не обнаруживает никакой патологии. Очень важно определить возможную связь изжоги и ГЭРБ во время беременности с возрастом, высоким индексом массы тела (ИМТ) или изжогой до беременности. По мнению некоторых западных исследователей, уровень образования, возраст и ИМТ потеряли свою актуальность из-за многомерного анализа. Только количество беременностей и эпизодов изжоги / отрыжки во время беременности было значительным.

Существует гипотеза, что препараты женских половых гормонов могут увеличивать риск ГЭР, поскольку они вызывают расслабление ЛПС, предположительно через оксид азота. По данным N. Nordenstedt et al. (2008) у женщин, которые когда-либо получали прогестагены без эстрогена, риск рефлюкса был на 48% выше, чем у женщин, которые никогда не принимали этот

препарат. Риск не зависел от продолжительности приема прогестагена. Общенациональное шведское популяционное исследование показало, что заместительная терапия эстрогенами в период менопаузы связана с повышенным риском гастроэзофагеального рефлюкса независимо от наследственности, ИМТ и курения. Было показано, что эстроген увеличивает образование оксида азота, который, в свою очередь, играет важную роль в снижении тонуса ЛПС. Кроме того, была установлена четкая связь между использованием оральных контрацептивов и симптомами ГЭР. Таким образом, у женщин, принимавших оральные контрацептивы, наблюдалось снижение внутрипищеводного давления на уровне НПС.

2.4.1 Роль *Helicobacter pylori* в патогенезе ГЭРБ.

В последние годы значительно увеличилось количество пациентов с ГЭРБ и сопутствующими ей осложнениями - пищеводом Барретта, который вызывает особую тревогу, аденокарциномами пищевода и сердца. По данным Министерства по делам ветеранов США, основанным на огромном количестве материалов (примерно 1 000 000 госпитализированных ежегодно), 1970–1974 гг. Пятьдесят из 10 000 госпитализированных людей получили лечение от ГЭРБ. С 1990 по 1995 год этот показатель среди мужчин европеоидной расы увеличился в 7 раз до 350 на 10 000, а также резко возросла смертность от болезней, связанных с рефлюксом. Следует отметить, что заболеваемость мужчин неевропейского происхождения за тот же период также увеличилась, но значительно меньше (с 45 до 200 на 10 000), и даже снизилась смертность (с 2 до 0,6 на 1 000 000).

Это увеличение совпало с устойчивым снижением инфицирования *Helicobacter pylori* (НР) и резким снижением частоты язв, связанных с гипертензией, и рака дистального отдела желудка. Это не могло не привести к предположению, что БА каким-то образом предотвращает развитие ГЭРБ, что было подтверждено, когда появились сообщения о том, что ГЭРБ возникает относительно часто у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки после эрадикации БА.

Отношение к этой проблеме хорошо отражено в названии статьи Дж. Гисберта и др. (1999) "Helicobacter pylori и гастроэзофагеальный рефлюкс: друзья или враги?"

Условно можно выделить 4 направления исследований взаимосвязи НР и ГЭРБ:

1) роль НР в патогенезе (в начале) ГЭРБ:

2) роль НР и его факторов вирулентности в предотвращении ГЭРБ:

3) Влияние эрадикации НР на развитие ГЭРБ:

4) Влияние ЛГ и эрадикации на эффективность антисекреторных препаратов, используемых при лечении ГЭРБ.

С патофизиологической точки зрения инфекция НР может способствовать развитию ГЭРБ и, в некотором смысле, защищать от агрессивных воздействий. Гиперсекреция и гипергастринемия, вызванные ЛГ, могут играть роль в патогенезе ГЭРБ. В любом случае хорошо известно, что пациенты с язвой двенадцатиперстной кишки, обычно связанной с ЛГ, обычно страдают от ЭР.

Известно, что при НР-гастрите бактерии часто колонизируют сердечную часть желудка. Как и при гастрите других отделов, при НР-кардите он сопровождается индукцией цитокинов и медиаторов воспаления, которые могут прямо или косвенно влиять на слизистую оболочку пищевода и НПС. Есть данные, что цитокины (IL-1 и TNF- α) могут вызывать расслабление гладких мышц и, следовательно, дефицит LPS. Хотя верно то, что роль миокардита в патогенезе ГЭРБ признается не всеми, есть информация о влиянии НР на опорожнение желудка, но эта информация неубедительна. Они также признают, что НР, наряду с токсинами и другими бактериальными продуктами, может влиять на афферентные нервы, тем самым повышая чувствительность пищевода к СО. В таблице обобщена роль НР в патогенезе ГЭРБ.

Однако, несмотря на некоторые теоретические возможности, если НР играет роль в патогенезе ГЭРБ, то она незначительна. Об этом свидетельствуют в первую очередь результаты эпидемиологических исследований. Инфекция НР при ГЭРБ составляет в среднем 40%, т.е. почти такая же, как и в популяции. В то же время, когда ГЭРБ сочетается с язвой

двенадцатиперстной кишки, АД встречается гораздо чаще, чем можно было ожидать.

Гипотеза о защитной роли Нр для развития ГЭРБ возникла из-за того, что ГЭРБ при инфицировании Нр встречается реже, чем при неинфицированном ЭК, намного проще. Конечно, не все исследователи отмечают эту отрицательную связь между эзофагитом и Нр. Однако за последние 2 года появляется все больше и больше сообщений о том, что инфекция Нр, особенно *сagA*-положительными (*сagA* +) штаммами, каким-то образом защищает пищевод от повреждений. Это подтверждается в основном эпидемиологическими данными. Таким образом, Гerd редко встречается в странах, где большая часть взрослого населения колонизирована Нр, особенно штаммами *сagA* +. При инфекции Нр, особенно при наличии штаммов Нр *сagA* +, значительно снижается риск аденокарциномы сердца и пищевода. В то же время в западных странах, где инфекция Нр, включая штаммы *сagA* +, неуклонно снижается, отмечается рост заболеваемости ГЭРБ и ее последствиями.

Все эти факты делают Нр еще более загадочным и даже заставляют некоторых исследователей сомневаться в патогенетической роли микроорганизма. Действительно, остается загадкой, как штаммы Нр *сagA* +, наиболее опасные при заболеваниях дистального отдела желудка, обладают таким выраженным защитным действием при «проксимальных заболеваниях».

Этот защитный эффект может быть лишь частично связан с характеристиками самих микроорганизмов. В частности, известно, что Нр может продуцировать белки, ингибирующие соляную кислоту. Кроме того, интерлейкин-1В, продуцируемый слизистой оболочкой желудка при гастрите Нр, действует как ингибитор секреции кислоты.

Однако об участии этих механизмов можно думать только при проксимальном гастрите, при этом наиболее частая колонизация Нр происходит в антральном отделе. Он имеет обратный эффект - увеличивается секреция гастрина и HCl.

Еще один механизм, с помощью которого Нр может предотвратить развитие ГЭРБ. Как известно, уреазы Нр расщепляет мочевины, в результате чего образуется аммиак. Он

может участвовать в нейтрализации HCl и тем самым защищать слизистую пищевода от повреждений. Чем больше производится аммиака, тем выше плотность посева Hp, что, в свою очередь, связано с вирулентными штаммами CagA +.

Однако гораздо важнее не прямое защитное действие Hp, а опосредованное патогенными свойствами бактерий, то есть воспаление слизистой оболочки желудка. Воспаление проксимального отдела желудка, где находятся париетальные клетки, продуцирующие кислоту, может вызвать атрофию и гипохлоргидрию и, таким образом, снизить риск развития ГЭРБ. Исходя из этой позиции, очевидна обратная связь между штаммами cagA + Hp, вызывающими более серьезное воспаление, и ГЭРБ. Дело в том, что тяжесть ГЭРБ и ее осложнений (пептический стеноз, АД, аденокарцинома верхнего отдела желудка и нижнего отдела пищевода) обусловлена продолжительностью воздействия кислоты и отчасти уровнем ее секреции, что влияет на степень нарушения барьерной функции.

Известно, что средняя секреция HCl выше у неинфицированных людей, чем у пациентов с инфекцией Hp, поскольку она также включает пациентов с гастритом тела желудка. Отсюда следует, что чем больше тяжесть HP-гастрита с активными патогенными островками cagA +, тем тяжелее гастрит, больше атрофия, меньше секреция кислоты и меньше вероятность развития ГЭРБ. С другой стороны, частота ГЭРБ выше у людей без Hp и у людей с нормальной кислотообразующей слизистой оболочкой желудка, соответственно. Таким образом, гастрит, вызванный Hp желудка, можно рассматривать как своеобразное биологическое антисекреторное средство. На основе этой концепции, как упоминалось выше, становятся понятными причины значительно более низкой заболеваемости и смертности от рака пищевода и сердца у представителей неевропейской расы, о чем говорилось выше. вероятная возможность атрофии слизистой оболочки и гипохлоргидрии.

Воспаление слизистой оболочки тела желудка приводит не только к снижению секреции HCl. При Hp-гастрите увеличивается экспрессия индуцибельных форм циклооксигеназы ЦОГ-2, и за счет этого гиперпродукция

простагландинов, которые дают хорошо известный цитопротекторный эффект. Возможно, что простагландины, которые вырабатываются в кардии, могут достигать слизистой оболочки пищевода во время эпизодов физиологического рефлюкса и тем самым принимать участие в его защите.

И все же гастрит, по-видимому, не единственная причина меньшей частоты ГЭРБ при инфекции *Нр*. Например, в азиатских странах инфицированность *Нр* очень высока, а ГЭРБ встречается относительно редко. Как оказалось, это не связано с тяжестью фундального и сердечного гастрита.

2.4.2. Влияние эрадикации *Нр* на развитие ГЭРБ.

В 1996-1997 гг. появились сообщения с тревожными названиями: «Рефлюкс-эзофагит - осложнение эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*»

«Лечение инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки может вызвать рефлюкс-эзофагит». Согласно документам этих авторов, частота РЭ после эрадикации *Нр* почти удвоилась. Другие исследователи также отметили возникновение ГЭРБ после элиминации *Нр* примерно у половины пациентов, и результаты этих наблюдений сразу же привлекли внимание гастроэнтерологов, у которых развилось естественное беспокойство. Если *Нр* дает защитный эффект, а их разрушение вызывает ГЭРБ, опасно ли эрадикационное лечение для пациентов?

Связь между эрадикацией *Нр* и ГЭРБ, на первый взгляд, вполне логична. Можно предположить, что в результате уничтожения бактерий произойдет обратное развитие *Нр*-гастрита, в том числе гастрита тела желудка, что приведет к восстановлению кислотопродуцирующей функции с соответствующими клиническими последствиями.

Однако известно, что «*post hoc-non est propter hoc*» (потом уже не значит - значит) и ответ на столь важный для клиники вопрос не так прост, как может показаться. Во-первых, необходимо понять, можно ли считать ГЭРБ, диагностированную после эрадикации *Нр*, новым заболеванием. Есть свидетельства

того, что мы часто говорим не о новом заболевании, а о проявлении старого, которое не могло проявиться клинически.

Известно, что эвакуация желудка у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки значительно ускоряется. Это устраняет избыток кислоты в желудке и подкисляет луковицу двенадцатиперстной кишки. После эрадикации *Нр* характер эвакуации нормализуется, что увеличивает давление в желудке и может, в свою очередь, усугубить симптомы ГЭРБ. Тем не менее, есть информация о довольно частом сочетании язвы двенадцатиперстной кишки с ГЭРБ еще до того, как пациенты получили анти-*Helicobacter pylori tarpia*:

Частота ГЭРБ у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки может достигать 50%. Кроме того, эффективное лечение больных язвенной болезнью приводит к так называемым Повышение качества жизни. Пациенты переносят ограничения в питании, набирают вес и прекращают прием антацидов. Все это может способствовать тому, что развитие ГЭРБ, наконец, вызывает сомнения относительно правильности проведения работы, посвященной возникновению ГЭРБ после ее искоренения. Они отмечают, что в основном это ретроспективный анализ, сравнение неоднородных популяций, отсутствие долгосрочного наблюдения, и многие исследователи не смогли обнаружить увеличение частоты ГЭРБ после ликвидации вообще. Все это не дает уверенности в том, что ГЭРБ возникает как новое заболевание у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки, просто в результате эрадикации *Нр*, и что эрадикация *Нр* сама по себе не вызывает эзофагита. Эти последствия лечения также могут быть связаны с основным заболеванием - язвой двенадцатиперстной кишки. О том, что элиминации *Нр* недостаточно для развития ГЭРБ, свидетельствует, прежде всего, отсутствие увеличения частоты эзофагита после эрадикации *Нр* у пациентов с диспепсией.

За последний год были проведены чрезвычайно важные исследования, проливающие свет на эту проблему. Прежде всего, следует упомянуть работу, в которой изучалась группа пациентов с эзофагитом легкой и средней степени тяжести до и через 3 месяца после эрадикации *Нр*. Чтобы избежать различий в действии антисекреторных препаратов до и после эрадикации, у

23 пациентов эрадикация Нр была достигнута при тройной терапии на основе препарата висмут. У всех пациентов с помощью 24-часового мониторинга Нр в пищеводе в горизонтальном и вертикальном положениях тела были исследованы наиболее важные показатели, характеризующие ГЭРБ, такие как общее количество эпизодов рефлюкса, количество эпизодов продолжительностью более 5 минут, средняя продолжительность эпизода рефлюкса, процент дня с рН - 4,0 в пищеводе. После тщательного анализа достоверных различий по этим показателям не обнаружено, более того, после эрадикации изжога уменьшилась у 12 пациентов, усилилась у 5 и осталась неизменной у остальных 6. Интересно, что корреляции между снижением показателей рефлюкса и уменьшением изжоги не обнаружено. В другом исследовании представлены результаты динамического наблюдения за 63 пациентами с язвой двенадцатиперстной кишки в течение 4 лет после эрадикации Нр.

Авторы отметили рост частоты ГЭРБ и использование антисекреторных препаратов пациентами только в первый год наблюдения. Не было зарегистрировано ни одного случая эзофагита, что указывает на то, что ликвидация Нр сама по себе не создает новое заболевание, а просто разоблачает существующее.

Таким образом, Нр не влияет на основные показатели желудочно-кишечного рефлюкса и, очевидно, не приводит к увеличению числа пациентов с эзофагитом, хотя может существенно и неоднозначно влиять на симптомы ГЭРБ, что должно стать предметом специальных проспективных исследований.

3. ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ ГЭРБ.

На сегодняшний день предложен ряд классификаций ГЭРБ. Наиболее известными из них являются Savary-Miller (1977) и Netzel's Classification (1988), классификация Лос-Анджелеса, предложенная в 1997 году для VI Европейской гастроэнтерологической недели, которая также основана на 4 уровнях поражения. Все существующие классификации ГЭРБ в основном основаны на эндоскопическом исследовании. болезни, а не совпадении, так как многие эксперты считают эндоскопический ландшафт ГЭРБ решающим в проявлении основных клинических симптомов заболевания.

Одной из самых распространенных в настоящее время является классификация ГЭРБ Савари-Миллера (см. Таблицу 3), согласно которой различают 4 степени эзофагита в зависимости от тяжести симптомов и наличия осложнений ГЭРБ. Кстати, он также основан на данных визуальной оценки изображения пищевода эндоскопически положительной формы ГЭРБ, то есть РЭ. Эта классификация охватывает все возможные эволюционные формы эндоскопического ландшафта ER в строгой последовательности. Ниже приведены основные параметры классификации Савари-Миллера эндоскопически положительной ГЭРБ.

Как видите, Савари-Миллер в своей классификации в основном основывается на морфологических типах изменений СО дистального отдела пищевода. Причем каждая степень эндоскопической РЭ имеет свою морфологическую картину, характерную для поражения слизистой оболочки пищевода. Это, несомненно, одно из преимуществ классификации Савари-Миллера. Еще одно не менее важное преимущество этой классификации состоит в том, что типы морфологических поражений слизистой оболочки пищевода указываются в строгой последовательности с обязательным учетом их степени тяжести.

В то же время в данной классификации ГЭРБ по неизвестной причине не учтены клинические параметры этого заболевания. На наш взгляд, эта лазейка является одним из основных недостатков, препятствующих более широкому

использованию данной классификации в практике терапевтов. Мы, конечно, знаем, что классификация Савари-Миллера в первую очередь предназначена для эндоскопистов. Поэтому нет возражений против того, что на сегодняшний день этого достаточно для эндоскопистов. В то же время, по результатам дискуссий с ведущими специалистами и результатам публикаций некоторых из них, данная классификация не в полной мере соответствует требованиям широкого круга практических гастроэнтерологов.

Таблица 3.

Классификация РЭ по Savari-Miller (1977).

Тяжесть эндоскопической картины	Эволюционные формы РЭ и их визуальная оценка
1 степень	Картина катарального эзофагита, единичные эрозии, охватывающие менее 10% поверхности СО дистального отдела пищевода.
2 степень	Сливающиеся между собой эрозии и охватывающие 50% СО дистального отдела пищевода.
3 степень	Отмечаются циркулярно расположенные сливные эрозии, занимающие практически всю поверхность СО пищевода.
4 степень	Выявляются пептические язвы и стриктуры пищевода, развивается метаплазия СО (синдром Баррета).

Совсем недавно, в 2002 году, Всемирный конгресс гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе предложил клиническую классификацию ГЭРБ, согласно которой принято различать неэрозивную РБ (НЭРБ), эрозивный эзофагит (или эрозивный ГЭРБ) и пищевод Барретта, который на самом деле является осложнением ГЭРБ и замещением (метаплазией) многослойный плоский эпителий желудка или кишечника. В целом,

классификация ГЭРБ в Лос-Анджелесе основана в первую очередь на эндоскопической симптоматике ЭК (см. Таблицу 4). Эта классификация является более совершенной, чем ее предшественница, с точки зрения конкретизации результатов эндоскопии слизистой оболочки дистального отдела пищевода. К тому же, в отличие от предыдущего, он имеет ряд практических преимуществ.

Следует отметить, что в этой классификации ГЭРБ, как и в предыдущей, упор делается в первую очередь на эндоскопическое изображение заболевания. Естественно, с учетом характера морфологического поражения слизистой оболочки пищевода. Выраженность морфологического поражения слизистой оболочки пищевода, в отличие от предыдущей классификации, обозначается первыми буквами английского алфавита. Размеры выявленных морфологических образований уточнены, что позволяет четко их разграничить. Однако в этой классификации нет последовательности в оценке тяжести морфологических поражений, которая явно присутствует в предыдущей (классификация Савари-Миллера). Кроме того, сюда не включена катаральная форма ER, которая очень распространена и имеет богатую и строго присущую клиническую картину. Следует сожалеть о том, что, как и в предыдущей, эта классификация также не учитывает клинические параметры ER. В связи с этим, хотя медицинские гастроэнтерологи не так уж этим заинтересованы. Обе классификации были предложены относительно давно и основаны в основном на морфологически эндоскопических проявлениях ГЭРБ. Эндоскопически негативные формы ГЭРБ как бы выпадают и остаются за пределами этих классификаций.

Таблица 4.

**Классификация РЭ одобренная в всемирном форуме
гастроэнтерологов**

Класс	Определение
А	Эрозии или язвы (одна и более) размером не более 5мм не выходящие за пределы двух складок СО пищевода
В	Эрозии или язвы (одна и более) размером более 5мм,

	не выходящие за пределы двух складок СО пищевода
С	Эрозии или язвы, выходящие за пределы двух складок СО пищевода, но захватывающие менее 75%---окружности
Д	Эрозии или язвы, захватывающее 75% и более окружности пищевода

В 1999 г. в Женвале (Бельгия) на двухдневном Европейском форуме гастроэнтерологов, в котором приняли участие 35 специалистов из 16 стран, была предпринята попытка разделить ГЭРБ на: эндоскопически положительный (эрозивный РБ) и отрицательный (НЭРБ). Действительно, еще 30-40 лет назад концепции неэрозивной ГЭРБ вообще не существовало, и в главах, посвященных заболеваниям пищевода, в различных учебниках и учебниках «пищеварительный» эзофагит сосуществовал с грыжей, открывающей пищеводную диафрагму. Конференция в Женвале (отчет опубликован в 1999 г.) сыграла важную роль в разработке концепции ВРНИОКР. Основные преимущества этой классификации: простота и практическая ориентированность. Конечно, это был большой шаг вперед, и с этого момента можно сказать, что эндоскопически негативные формы ЕР стали привлекать не меньшее внимание. Конференция, названная в честь города Женваль, Бельгия, собрала международных экспертов для разработки определения ГЭРБ и его лечения с точки зрения доказательной медицины. ГЭРБ, согласно этому определению, возникает у лиц с риском органических осложнений ГЭРБ или у лиц, имеющих клинически значимое ухудшение состояния здоровья (качества жизни) из-за симптомов, связанных с рефлюксом, с достаточными доказательствами доброкачественного характера этих симптомов. К органическим осложнениям относились местные пищеводные осложнения эзофагита и экстраэзофагеальные осложнения (астма, аспирационная пневмония и ларингит). Таким образом, в согласительном отчете Женвальской конференции экстраэзофагеальные проявления ГЭРБ практически включены в определение заболевания (как типичное!). Затем вводится толкование термина «эндоскопически отрицательный РБ»,

который сразу очерчивает широкий спектр заболевания. Идея нарушения качества жизни оказывается основной в свете этой концепции ГЭРБ. Понятие качества жизни подразумевает не только отсутствие болезней, но также физическое, психологическое, социальное благополучие и возможность личной самореализации. Фактически, значительное количество случаев ГЭРБ диагностируется при отсутствии их органических проявлений (эрозивный эзофагит, пищевод Барретта) исключительно на основании симптомов рефлюкса и негативной оценки пациентом своего физического здоровья и психологического состояния из-за этих симптомов. .

В то же время качество жизни - это тоже очень широкое и философское понятие. Невозможно требовать от врача, чтобы в рутинной работе по установлению диагноза ГЭРБ обязательно участвовало это понятие. Также маловероятно, что в практическом здравоохранении широко используется заполнение общих или специализированных анкет для определения качества жизни с целью объективизации и количественной оценки мнения пациента и врача об изменении его параметров.

Очередная попытка усовершенствовать концепцию ГЭРБ была предпринята совсем недавно - в 2006 году был опубликован доклад «Монреальское определение и классификация ГЭРБ», претендующий на статус международного консенсуса. Этот отчет уже подвергся резкой критике в медицинских журналах, и, действительно, вряд ли можно безоговорочно принять все его положения. Тем не менее, участники Монреальского консенсуса преследовали цель прояснить концепцию ГЭРБ, и имеет смысл рассмотреть их точку зрения.

Согласно определению Монреаля, ГЭРБ - это состояние, которое развивается, когда желудочный рефлюкс вызывает тревожные симптомы и / или осложнения. С одной стороны, попытка приблизить определение к клинической практике объяснима, а с другой стороны, можно напрямую прояснить следующие моменты: бессимптомные люди, например люди с пищеводом Барретта, безусловно, страдают ГЭРБ. Таким образом, диагноз ГЭРБ может быть поставлен только на основании характерных симптомов (изжога и кислотная регургитация) или на основе методов, показывающих наличие

желудочного рефлюкса (рН-метр, измерение импеданса) или вредных эффектов рефлюкса (эндоскопия, гистологическое исследование, электронная микроскопия), наличие типичных и любые необычные симптомы или осложнения.

Эксперты, участвовавшие в разработке Монреальского консенсуса, предложили разделить разнообразные проявления ГЭРБ на пищеводный и экстраэзофагеальный синдромы (используется термин «синдром», хотя в некоторых странах он вряд ли соответствует общепринятому определению синдрома. страны (в частности, в России). Эта классификация представлена в таблицах 5 и 6.

Таблица №1. Эзофагеальные синдромы (классификация проявлений ГЭРБ по Монреальскому консенсусу №4)	
Симптомокомплексы	Синдромы с повреждением пищевода
1. Типичный рефлюксный синдром. 2. Синдром рефлюксной боли грудной клетки	1. Рефлюкс эзофагит. 2. Рефлюксная стриктура. 3. Пищевод Баррета. 4. Аденокарцинома пищевода.

Таблица №2. Экстраэзофагеальные синдромы (классификация проявлений ГЭРБ по Монреальскому консенсусу №4)	
Связь с ГЭРБ доказана	Связь с ГЭРБ предполагается
1. Синдром рефлюксного кашля. 2. Синдром рефлюксного ларингита. 3. Синдром рефлюксной астмы 4. Синдром рефлюксных эрозия зубов.	1. Фарингит. 2. Синусит. 3. Идиопатических фиброз легких. 4. Рецидивирующий средний отит

Термины «неэрозивный РБ» и «эндоскопически отрицательный РБ» не были включены в классификацию, хотя они используются в тексте консенсуса. Неэрозивная рефлюксная болезнь - это типичный рефлюксный синдром без повреждения

пищевода. Эксперты, участвовавшие в создании Монреальского консенсуса, объяснили исключение этих терминов из классификации тем, что эндоскопия возможна не во всех случаях ГЭРБ (особенно в области первичной медико-санитарной помощи). Кроме того, сам этот метод, который непосредственно лежит в основе такого разделения ГЭРБ, находится в стадии развития, и, например, более широкое использование эндоскопии с увеличением изменит представление о повреждении слизистой оболочки пищевода.

Причины экстраэзофагеальных симптомов при ГЭРБ связаны с двумя механизмами. Агрессивные компоненты, попадающие в пищевод при наложении гипса, стимулируют хеморецепторы дистального отдела пищевода; в ответ на это раздражение развивается ваго-вагусный рефлекс. В результате этого рефлекса обычно развивается бронхоспазм. Существует также прямое патогенное действие рефлюкса, когда рефлюкс из-за микроаспирации непосредственно поражает слизистую оболочку глотки и гортани, а также бронхи.

Однако специалисты ограничились разделением ГЭРБ на эндоскопически положительную и отрицательную формы. Другие, не менее важные параметры ГЭРБ снова оказались вне интереса гастроэнтерологов. Следовательно, в большинстве известных нам классификаций есть небольшие незначительные факторы, включая исключение очень важных параметрических характеристик ГЭРБ из предлагаемых схем классификации. С учетом вышеизложенного и мнения ведущих специалистов республики по данному вопросу была предпринята попытка разработать оригинальную классификацию ГЭРБ, охватывающую ведущие клинические и эндоскопические параметры заболевания. Ниже представлена схема классификации ГЭРБ в исходной форме, разработанная коллективом авторов данной монографии (см. Таблицу 5).

Таблица 5.

Классификация ГЭРБ

1. По происхождению:
А) первичная
Б) вторичная

2. По клиническому течению:
А) типичная (эзофагеальная)
Б) атипичная (экстраэзофагеальная): ЛОР, кардиальная и пульмональная маски
3. По тяжести течения:
А) легкая –приступы ночной изжоги ежемесячно
Б) средняя –приступы ночной изжоги еженедельно
В) тяжелая –приступы ночной изжоги ежедневно
4. По выраженности эндоскопического пейзажа:
А) эндоскопически позитивная форма
Б) эндоскопически негативная форма
5. По осложнению:
А) неосложненная форма
Б) осложненная форма (кровотечение, стриктура, пищевод Баррета и др.)

Как видите, предложенная классификация учитывает не только морфологические и эндоскопические признаки, но и ряд других, не менее важных параметров ГЭРБ. Без этого сегодня очень сложно сгруппировать ГЭРБ, да и то не полностью. Предлагая эту схему классификации широкому вниманию специалистов, авторы готовы, и да, они будут рады принять любую критическую заметку в их адрес. При составлении данной классификационной схемы, в первую очередь, учитывались потребности специалистов, работающих на периферии и, прежде всего, на практическом уровне здравоохранения.

Примеры диагностики ГЭРБ по рекомендованной классификации.

Пример № 1. ГЭРБ, первичная с типичным, умеренным, эндоскопически отрицательным, неосложненным течением.

Пример № 2. Вторичная ГЭРБ с атипичным течением средней степени тяжести, эндоскопически положительная с развитием пищевода Барретта. Список можно продолжить, но нам кажется, что на основе этих двух примеров использование рекомендованной классификации на практике стало достаточно ясным.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЭРБ.

В последние годы знания специалистов о ГЭРБ претерпели существенное переосмысление. Если поначалу ГЭРБ смотрели с явной недооценкой, то сейчас такую позицию среди специалистов вряд ли можно встретить. Потому что по сегодняшним меркам это было бы консервативно. В качестве примера мы сочли нужным привести цитату из популярного среди американских врачей пособия «Принципы и практика медицины», у истоков первого издания которого (1892 г.) стоял знаменитый У. Ослер. Например, в 18-м издании этого руководства сказано: «Изжога как типичный симптом гастроэзофагеального рефлюкса - банальная жалоба, не приводящая к серьезным последствиям».

В научных кругах стран СНГ ЭР как заболевание начали упоминать в конце 80-х гг. Первые научные работы, посвященные изучению проблемы ГЭРБ, появились на страницах российских медицинских журналов. Приоритет в этом направлении принадлежит ныне покойному известному российскому гастроэнтерологу А.Л. Гребеневу, который первым установил патогенную роль грыжи пищеводного отверстия диафрагмы в развитии ГЭРБ. Также показано неблагоприятное влияние на СО пищевода не только кислого, но и щелочного гастроэзофагеального рефлюкса, подтверждена с помощью метода манометрии важность снижения тонуса ЛПС в возникновении патологического рефлюкса. от содержимого желудка в пищевод, предложена оригинальная классификация ГЭРБ с выделением различных клинических вариантов течения, проведена оценка эффективности применения многих препаратов при лечении этого заболевания, изучали отдаленные результаты консервативной терапии. А.Л. Гребенев и его ученики, наряду с другими научными достижениями за последние несколько десятилетий, внесли свой вклад в радикальное изменение взглядов исследователей на ГЭРБ, ее течение и прогнозы.

Таблица 6.

Клинические признаки ГЭРБ	
Типичные	Атипичные
1. Изжога 2. Отрыжка с кисловатой жидкостью 3. Дисфагия 4. Одинофагия 5. Диспареуния 6. Гиперсаливация	1. Некардиальные боли в грудной клетке 2. Осиплость голоса 3. Покашливание 4. Икота 5. Дентальгия

Клинические проявления ГЭРБ разнообразны. Выраженность клинических проявлений и тяжесть течения ГЭРБ зависят от агрессивных качеств рефлюкса, частоты и продолжительности рефлюкса. Клинические признаки ГЭРБ варьируются от обычной изжоги до развития аденокарциномы пищевода. Ежедневные симптомы ГЭРБ испытывает до 10% населения, еженедельно - 30%, ежемесячно - 50% взрослого населения. Обычный способ дифференцировать клинический спектр от заболевания - разделить пациентов на группы с типичными и атипичными симптомами, а также с осложнениями ГЭРБ.

4.1 Типичные (эзофагеальные) симптомы.

4.1.1 Изжога (pyrosis).

Самый частый симптом ГЭРБ - изжога. Если это происходит два раза в неделю, можно заподозрить ГЭРБ. Иногда болезнь прогрессирует с необычными симптомами (без изжоги). Поэтому в таких случаях необходимо обратиться к врачу при наличии сухого кашля, бронхоспазма, дисфагии, болей в груди. В 25% случаев люди, которых беспокоит изжога или отрыжка, не обращаются за медицинской помощью, потому что они купируют свои симптомы с помощью безрецептурных лекарств (препаратов, снижающих кислотность желудка).

Важно помнить, что при нарастании изжоги до 2-х раз в неделю и частом применении препаратов, снижающих кислотность желудочного сока, лучше обратиться к специалисту для определения причин изжоги.

Как упоминалось выше, изжога - наиболее частый симптом ГЭРБ. По данным разных авторов, от 50% до 75% больных встречаются ГЭРБ. Изжога является болезненным ощущением и обычно сопровождается чувством жжения за грудиной. Довольно характерная имитация изжоги у некоторых пациентов с ГЭРБ (см. Рисунок 4). Основная причина изжоги - выброс содержимого желудка в пищевод, но это не главная причина. Поскольку в физиологических условиях ретроградный выброс желудочного продукта в пищевод происходит многократно. Однако не у всех возникает жжение за грудиной. Следует отметить, что в физиологических условиях время воздействия ретроградного выброса невелико. Видимо, из-за этого жжение просто не успевает развиваться. Для того чтобы это болезненное ощущение ощущалось, необходимо дополнительное условие, а именно продолжительность срыгивания содержимого желудка. Однако это не самое главное. Главное, чтобы ближе к нейтральному рН пищевода в период срыгивания должно было быть время на окисление при $\text{pH} = 4$ и более. Принимая во внимание последнее, можно предположить, что даже длительный выброс желудочного содержимого с низким агрессивным качеством не всегда способен окислить рН пищевода СО до величины, вызванной изжогой. Таким образом, в возникновении главного симптома ГЭРБ - изжоги, конечно же, все же решающее значение имеет агрессивная способность содержимого желудка.

Поначалу пациенты, как правило, не обращают должного внимания на этот симптом или пытаются купировать его самостоятельным применением народных методов. К наиболее распространенным относятся: употребление моркови, яблок или питье минеральной воды. Со временем, когда это заболевание начинает вызывать тревогу в обидной форме, обычно только тогда пациенты обращаются за советом: либо к друзьям, либо к врачам. В некоторых случаях они пытаются получить необходимую консультацию по телефону у местных врачей (так называемые «телефонные консультации»). Значительная часть

врачей общей практики имеет низкий уровень специальных знаний о ГЭРБ. Следовательно, советы, предоставляемые таким пациентам, не всегда квалифицированы.

Все существующие эпидемиологические исследования по оценке распространенности ГЭРБ основаны на изучении основного клинического симптома - изжоги. Таким образом, почти все современные эпидемиологические данные были собраны путем простого индивидуального анкетного опроса населения о наличии изжоги, которая является высоконадежным критерием ГЭРБ с чувствительностью до 87% и специфичностью до 75%. Метод индивидуального опроса позволяет выявить у пациентов не только симптом изжоги, но и взаимосвязь этого симптома с приемом пищи, ее характером (жирный, острый, кислый и др.), Временем суток (появление симптомов днем или ночью), изменением положения тела (принятие горизонтального положения, наклонившись), любая физическая активность, приводящая к повышению внутрибрюшного давления, а также частота возникновения: происходит ли это не реже одного раза в месяц, 1 или более раз в неделю или несколько раз в день.

На Неделе гастроэнтерологии в США в 2001 году были представлены результаты опроса более 5000 жителей Франции, Германии, Италии, Швеции и Великобритании, которые показали, что изжога присутствует и снижает качество жизни 60% европейских респондентов. Они также предоставили данные эпидемиологического исследования, проведенного в США, в котором приняли участие 1000 человек. Согласно этим данным, 20% американцев ежедневно страдают изжогой, из которых у 81% опрошенных изжога появляется после определенного приема пищи. 49% ночных изжоги мешают нормальному сну, около 50% связывают свою раздражительность и нервные расстройства с изжогой.



Рис.4. Имитация изжоги.

По данным российских эпидемиологических исследований, проведенных в 1999-2001 гг. В Новосибирске, Санкт-Петербурге и Красноярске (1700, 1898 и 508 человек соответственно) изжогой страдают около 60% жителей Новосибирска и около 46% жителей Санкт-Петербурга и Красноярска. Таким образом, данные по России мало чем отличаются от данных, полученных в Европе и США.

Ведущий симптом ГЭРБ - изжога можно разделить на дневную и ночную, в зависимости от времени появления этого симптома. Если приступ изжоги происходит между 8:00 и 20:00 в тот же день, он известен как дневной приступ. И если это с 20:00 до 8:00 следующего утра, это считается ночью. Конечно, в природе и дневная, и ночная изжога мало чем отличаются. Однако из-за степени тяжести приступа изжоги эта разница весьма заметна. Ночная изжога, о которой сообщают многие пациенты с ГЭРБ, довольно болезненна и длится долго. В связи с последним весьма разнообразен спектр последствий, которые, как правило, намного быстрее развиваются на фоне приступов ночной изжоги. Имея это в виду, мы считаем, что приступы ночной изжоги определяют тяжесть ГЭРБ. Более того, их вполне достаточно для определения степени тяжести ГЭР.

Дневная и ночная изжога также отличается спектром провоцирующих факторов. Итак, если происхождение изжоги в течение дня чаще всего определяется типом пищи (жирная, кислая, мучная, сладкая) и ее чрезмерным потреблением, то ночное (горизонтальное) положение тела с опущенной головой. Кажется, что достаточно длительное нахождение тела на ночь в горизонтальном положении способствует (при прочих равных) более выраженному проявлению приступа изжоги. На наш взгляд, в проявлении приступа ночной изжоги, наряду с горизонтальным положением тела, большое значение имеет поза человека в постели. Лежание на животе или спине, в отличие от положения тела на боку, гораздо больше способствует возникновению изжоги. Конечно, в этом случае необходимо учитывать еще один факт - высота головы, в низких положениях выраженность изжоги значительно увеличивается.

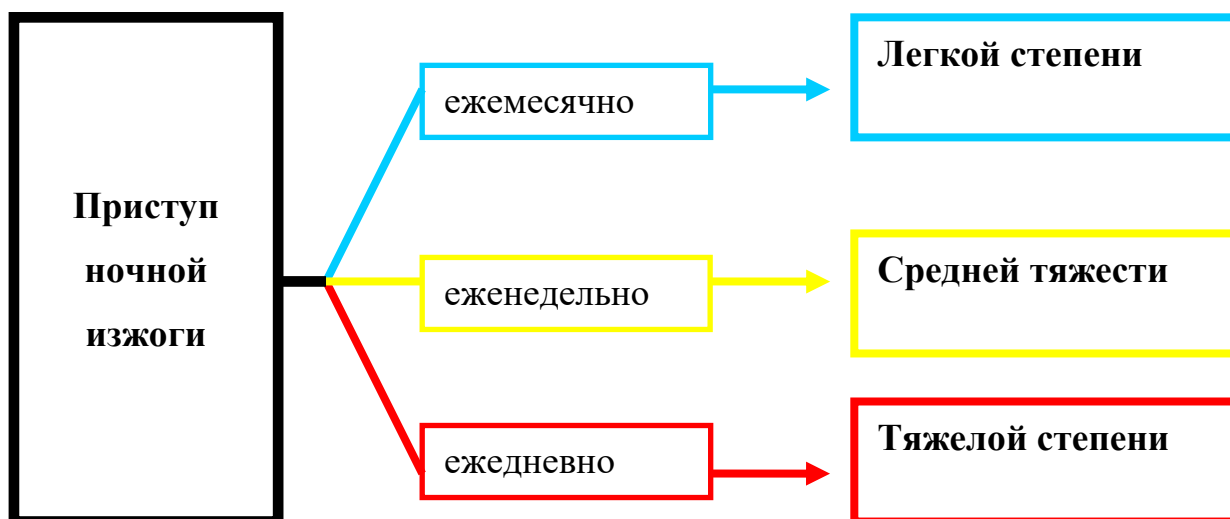


Рис. 5. Градации изжоги

В зависимости от выраженности симптомов изжоги в повседневной практике желательно разделить ее на градации. Наш опыт показывает, что более объективным критерием дифференциации степени тяжести изжоги является частота ее ночных симптомов. Учитывая последнее, мы различаем 3 степени тяжести приступа изжоги. Первый, который называется легким, считается, когда приступ ночной изжоги беспокоит больного ГЭРБ 1-2 раза в месяц. Если приступ ночной изжоги возникает 1-2 раза в неделю, он классифицируется как умеренный. В случаях более частых приступов ночной изжоги - почти каждый день - она классифицируется как тяжелая.

4.1.2 Нарушение акта глотания (dysphagia).

Следующим не менее частым симптомом ГЭРБ является дисфагия. Нарушение процесса глотания при ГЭРБ, скорее всего, связано с сужением просвета пищевода. Причиной этого часто бывает «химическое» воспалительное поражение дистальной части пищевода рефлюксантом. Вероятно, в одних случаях - воспалительный отек, а в других - более серьезный: развитию этого симптома способствуют язвенно-эрозивные стриктуры и аденокарцинома пищеводного перехода. Причину дисфагии можно определить уже на этапе опроса и уточнения анамнеза пациента. Однако для этого требуется ряд заранее подготовленных вопросов, которые следует задать пациенту с симптомом дисфагии. Эти вопросы перечислены ниже.

Дисфагия

На каком уровне застревает пища?

Симптомы развивались в течение недель, месяцев или дольше?

Носит ли дисфагия преходящий или прогрессирующий характер?

Одинаково ли тяжело глотать твердую или жидкую пищу?

Были ли в анамнезе симптомы рефлюкса?

Правда, многое зависит от качества опроса пациента. Чтобы в ходе нее повысить информативность, следует выяснить: дисфагия развивалась неожиданно или постепенно усиливалась в течение недель и месяцев. Оно бывает постоянным или периодическим, его зависимость от природы принимаемой пищи (жидкая или твердая) сопровождается потерей веса тела. С помощью опроса можно узнать еще один, не менее важный параметр дисфагии - это ее уровень. Итак, по признаниям наших поднадзорных пациентов, у большинства из них местом задержки пищи являлась область мечевидного отростка. Опираясь на это показание пациентов с ГЭРБ, можно подумать, что обструкция находится в дистальной части пищевода. Этот сегмент пищевода является наиболее уязвимым и очень часто поражается ЕР.

Тщательный сбор анамнеза и его подробное уточнение с учетом требований классической пропедевтической терапевтической науки позволяет разделить симптом дисфагии у пациентов с ГЭРБ на 3 типа. Основанием для этого деления послужил уровень проявления симптома дисфагии (см. рис 6).

Если в начальном отделе пищевода ощущается отсроченный пищевой болюс, то такую дисфагию следует назвать высшей дисфагией, а точнее - дисфагией *farengialis* (глоточной дисфагией). На наш взгляд, дисфагия глотки очень часто встречается при функциональных нарушениях центральной нервной системы. Это реже встречается при ГЭРБ. Однако в случаях накопления невротических расстройств на ГЭРБ возможно, что последняя имеет большую дисфагию. Однако у некоторых пациентов эвакуация пищевого болюса сопровождается ощущением задержки в середине пищевода.



Рис. 6. Уровни дисфагии.

Мы назвали этот тип дисфагии средней дисфагией. Медиальная форма дисфагии чаще всего встречается у пациентов с железодефицитной анемией, синдромом Пламмера-Винсона (глоссит, дисфагия и анемия). Наличие средней дисфагии не исключено также у пациентов с ГЭРБ, особенно при сопутствующих анемических состояниях. Наконец, существует третья форма дисфагии, так называемая нижняя дисфагия или, вернее, терминальная дисфагия (терминальная дисфагия). Терминальная дисфагия характеризуется появлением ощущения задержки пищевого комка в терминальной части пищевода, то есть на стыке пищевода с желудком. На наш взгляд, эта форма дисфагии является наиболее патогномоничной для ГЭРБ. Поскольку терминальная часть пищевода является наиболее уязвимой и, следовательно, более часто подверженной «химической» агрессии рефлюксанта при ГЭРБ. Наши собственные результаты, полученные при обследовании пациентов с ГЭРБ, показали, что нижняя дисфагия имела место более чем у половины из них. Конечно, мы полностью осознаем условный характер разделения дисфагии по уровням ее возникновения. Однако эта градация значительно облегчает интерпретацию симптома дисфагии. Кроме того, он позволяет быстро настраивать уровень стеноза, способствуя удержанию пищевого болюса.

По нашим данным и некоторым литературным данным, симптом дисфагии, в отличие от изжоги, не является ранним признаком ГЭРБ. Это также встречается не так часто, как изжога,

и не во всех клинических формах ГЭРБ. Как правило, этот симптом возникал у пациентов с эндоскопически положительной формой ГЭРБ. Еще чаще это было при сложных формах ГЭРБ. Дисфагия, особенно прогрессирующая дисфагия, предполагает осложнения ГЭРБ, такие как пептическая стриктура или карцинома пищевода. Конечно, дисфагия является серьезным симптомом ГЭРБ и всегда заслуживает серьезного отношения.

4.1.3 Акт болезненного глотания (odinophagia)

Появление боли во время акта глотания часто указывает на развитие какого-либо осложнения у пациентов с ГЭРБ. Этот симптом часто проявляется при сильном сегментарном спазме пищевода. Симптом может быть связан с внутренними нарушениями моторики пищевода, что приводит к интенсивным и нескоординированным сокращениям. По нашим данным, очень часто (около 90%) этот симптом сочетается с дисфагией у пациентов с ГЭРБ. У некоторых пациентов акт глотания сопровождался чувством боли по всей длине пищеводной трубки. Они также отметили, что употребление очень холодной или горячей воды сопровождалось появлением иногда жгучей боли по ходу пищеводной трубки. Одинофагию, ощущаемую по всей длине пищевода, следует назвать тотальной. В ряде других случаев отмечалось ощущение одонофагии, когда пищевой комок проходил через отдельные сегменты пищеводной трубки, чаще всего в нижнем. Эту форму одонофагии, в отличие от предыдущей, следует называть сегментарной. Конечно, мы осознаем условный характер этого деления одного фага.

Однако, как показывает практика, этот контур этого сигнала ГЭРБ иногда оказывает существенную помощь в определении пораженного отдела пищеводной трубки. Это часто подтверждают результаты эзофагогастроскопических исследований.

4.1.4 Отрыжка (regurgitatio)

Отрыжка также входит в группу специфических признаков ГЭРБ. Встречается у значительной части пациентов с ГЭРБ. Распространенность симптома отрыжки у наших пациентов составила около 23%. У большинства из них он был пуст, т.е.

основным содержанием срыгиваемой массы был воздух. Следует особо отметить, что часто у многих пациентов сразу после отрыжки наступало заметное облегчение. Довольно часто отрыжка отмечалась как после еды, так и в результате достаточно плотного приема пищи. Конечно, отрыжка не всегда является нежелательным признаком ГЭРБ. Ведь довольно часто благодаря ему обеспечивается стабильность по уровню внутрижелудочного давления. Другими словами, он является регулятором давления в желудке и носит компенсаторный характер. Очевидно, что иногда с помощью этого адаптивного механизма организм пытается регулировать внутрижелудочное давление. Это одно из обязательных условий для обеспечения качественного процесса пищеварения в желудке.

Часто у некоторых пациентов, наряду с отрыжкой, также отмечалось срыгивание только что съеденной пищи (руминация) на заднюю часть глотки. Этот симптом наблюдается в основном в течение дня, не более чем через 20 минут после еды. Большинство пациентов сказали, что в комфортной обстановке извергнутая пища была вынуждена плюнуть в урну. В тех случаях, когда они находились в общественных местах приема пищи, пациенты старались есть очень медленно, долго пережевывая пищу. Когда они изрыгивают пищу, они заставляют себя ее проглотить. Отрыгнутая пища, которую пришлось снова проглотить, по мнению многих пациентов, была горько-горькой на вкус. По этой причине они предпочитали выплюнуть его, а не проглотить. По этой причине большинство пациентов в присутствии посторонних редко могли нормально есть.

4.1.5 Слюнотечение (salivatio)

У пациентов с ГЭРБ также часто встречается симптом повышенного слюноотделения. Этот симптом гораздо чаще встречается у людей с ГЭРБ в молодом возрасте. В то же время интенсивность слюноотделения в течение дня была не такой. У некоторых пациентов он оказался ярко выраженным в течение дня и часто проявлялся в виде слюноотделения. У большинства пациентов наблюдалось повышенное слюноотделение вечером и ночью. Кроме того, у некоторых из них сон сопровождался

подтеканием слюны изо рта, иногда с образованием влажных пятен на подушке. Мы назвали этот симптом симптомом ночного слюноотделения. Подобный симптом наблюдается у детей, больных гельминтозами. Однако, в отличие от рефлюкса и связанного с ним слюноотделения, наблюдаются и другие характерные признаки инвазивного процесса.

Результаты наших собственных наблюдений предполагают, что у людей с симптомом ночного слюноотделения часто случались приступы ночной изжоги, причем очень стойкие. Исходя из этого сочетания, можно предположить, что слюноотделение в ЭК носит явно компенсаторный характер. Поэтому, на наш взгляд, он востребован у пациентов с ГЭРБ. Фактически, слюноотделение - это реакция организма на вызов агрессивных факторов - прищельцев из желудка в пищевод. Потому что слюна считается подходящим нейтрализующим агентом для агрессивных свойств отражателя. Забегая вперед, следует отметить, что пациенты с ГЭРБ с преимущественно ночным слюноотделением гораздо чаще имели симптомы рефлюксного бронхита, астмы и даже пневмонита.

4.1.6 Срыгивание (ruminatio)

У некоторых пациентов с ГЭРБ наблюдается изолированное срыгивание свежепищенной пищей в заднюю часть глотки. Он характеризуется произвольным срыгиванием недавно съеденной пищи в полость рта с последующим повторным жеванием и глотанием или сплевыванием. На практике этот симптом чаще всего встречается у младенцев и умственно отсталых людей. Наряду с этим симптомом руминации может развиваться и у детей, подростков и взрослых с нормальным уровнем интеллекта. Людям с симптомами руминации часто ставят разные диагнозы и проводят много дорогостоящих инвазивных обследований. Незнание характерных черт симптома жевания приводит к заниженной диагностике этого важного симптома. Симптом руминации часто путают с булимией, РЭ и нарушениями моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая парез желудка и хроническую псевдообструкцию кишечника. Симптом руминации - это клинический признак,

проявляющийся при наличии характерного признака при отсутствии органической патологии.

Когда вы жуete большую часть еды, наблюдаются эпизоды срыгивания. Это описывается как «жевание, глотание, отрыжка, жевание и так далее, день за днем». Повторные эпизоды желудочного срыгивания обычно возникают через несколько минут после начала приема пищи и могут длиться 30 минут или дольше после его окончания. Напротив, у людей с парезом желудка рвота появляется позже (обычно через час после окончания еды) и редко проявляется ежедневными симптомами. Срыгивание с симптомами жевания является непроизвольным, без рвоты, и может сопровождаться отрыжкой, которая возникает непосредственно перед срыгиванием и проглатыванием пищи через горло. Возвращенный материал состоит из частично узнаваемой непереваренной пищи и изначально имеет неприятный вкус последней съеденной пищи. Как правило, пациенты предпочитают выплевывать возвращенную пищу, как только она становится горькой или кислой, что обычно происходит через 30 минут после начала пищеварения. Пациенты могут принимать сознательное решение о том, что делать с срыгиванием пищи, попавшей в горло, в зависимости от ситуации и времени начала срыгивания, ее объема и вкуса.

Основное проявление симптома жевания - срыгивание только что съеденной пищи. Однако это часто сопровождается тошнотой, изжогой, дискомфортом в животе, диареей или запором. В некоторых случаях также наблюдается снижение массы тела, особенно у взрослых. В целом, у женщин симптом руминации встречается чаще, чем у мужчин. Преобладание женщин с этим заболеванием, а также частое похудание приводят к тому, что симптом руминации ошибочно принимают за булимию или нервную анорексию. Пациентам, страдающим другими его проявлениями, может потребоваться дополнительное обследование, прежде чем наличие симптома руминации может быть уверенно признано самостоятельным состоянием.

За исключением потери веса, другие общие симптомы:

товарищи по пережевыванию относительно легкие и непостоянные. К ним относятся проявления дефицита витаминов и минералов, стоматологические заболевания, в том числе кариес и

эрозия эмали желудочным соком. К счастью, при правильном лечении большинство этих явлений обратимы.

С другой стороны, осложнения также могут возникать из-за постоянных и иногда инвазивных попыток лечения, проводимых до установления состояния руминации. До того, как проявится состояние руминации, пациенты часто пропускают занятия и работу из-за неприятных симптомов и могут даже нуждаться в госпитализации для обследований и лечения. У детей и взрослых они описывают значительные функциональные ограничения, связанные с пониженной массой тела, пропусками в школу и на работу, их социальными последствиями, а также чувствами смущения, вызванными поведением «жвачных» во время еды, частыми госпитализациями и большим количеством диагностических процедур. Ранняя диагностика и лечение симптома жевания руминации - основа предотвращения этих неприятных последствий. Многие пациенты - это люди, добившиеся замечательных успехов в школе, колледже, работе и общественной деятельности.

Патофизиологические механизмы симптома руминации остаются в значительной степени неясными. Однако все наблюдения предполагают участие рвотного рефлекса, преодолевающего сопротивление ЛПС движению пищи в обратном направлении (рис. 7).

Считается, что движение содержимого желудка в ретроградном направлении к ротовой полости происходит из-за повышения внутрибрюшного давления в результате сокращения мышц живота. При гастродуоденальной манометрии такие сокращения приводят к характерным изменениям манометрических показателей (по сути, артефактам), регистрируемым одновременно всеми датчиками внутрибрюшного давления, так называемым волнам руминации.

Хотя наличие волн руминации довольно типично для состояния руминации, в этом исследовании до 50% пациентов не имеют таких волн, что указывает на низкую диагностическую ценность этого инвазивного теста. Хотя волны руминации ранее считались решающим фактором при постановке этого диагноза, информации, полученной при сборе подробного анамнеза, часто

бывает достаточно, чтобы установить причину симптома руминации.

В целом данные рН-метрии пищевода у пациентов с симптомом руминации неинформативны, так как выявляемые с его помощью изменения рН пищевода являются скорее следствием, чем причиной присущих ему проявлений. Многие пациенты имеют «патологический» ГЭР, поскольку результаты амбулаторного мониторинга рН пищевода часто показывают отклонения от нормы. Однако внимательное изучение показывает, что такой кислотный рефлюкс обычно возникает в течение первого часа после еды, что соответствует времени срыгивания внутрижелудочного содержимого.

При симптоме пережевывания руминации в положении лежа на спине или в ночное время наблюдается незначительное вытекание кислоты. Другой важный момент для диагностики симптома жевания - это то, что, несмотря на повторяющиеся изменения рН, общее время, в течение которого рН пищевода составляет $\leq 4,0$, составляет $\leq 4,0$.

Есть определенные тонкости в оценке эвакуации желудка у пациентов с симптомами руминации. В некоторых случаях может наблюдаться несколько замедленное опорожнение желудка в результате реципрокного движения пищи, которое происходит во время жевания, что замедляет движение содержимого желудка к его дистальным отделам, где гомогенизация происходит перед эвакуацией в двенадцатиперстную кишку. У таких пациентов может быть ошибочный диагноз парез желудка. Другой особенностью является возможность срыгивания продуктов с радиоактивной меткой; однако, хотя большая часть еды уже эвакуирована, результаты исследования нельзя интерпретировать.

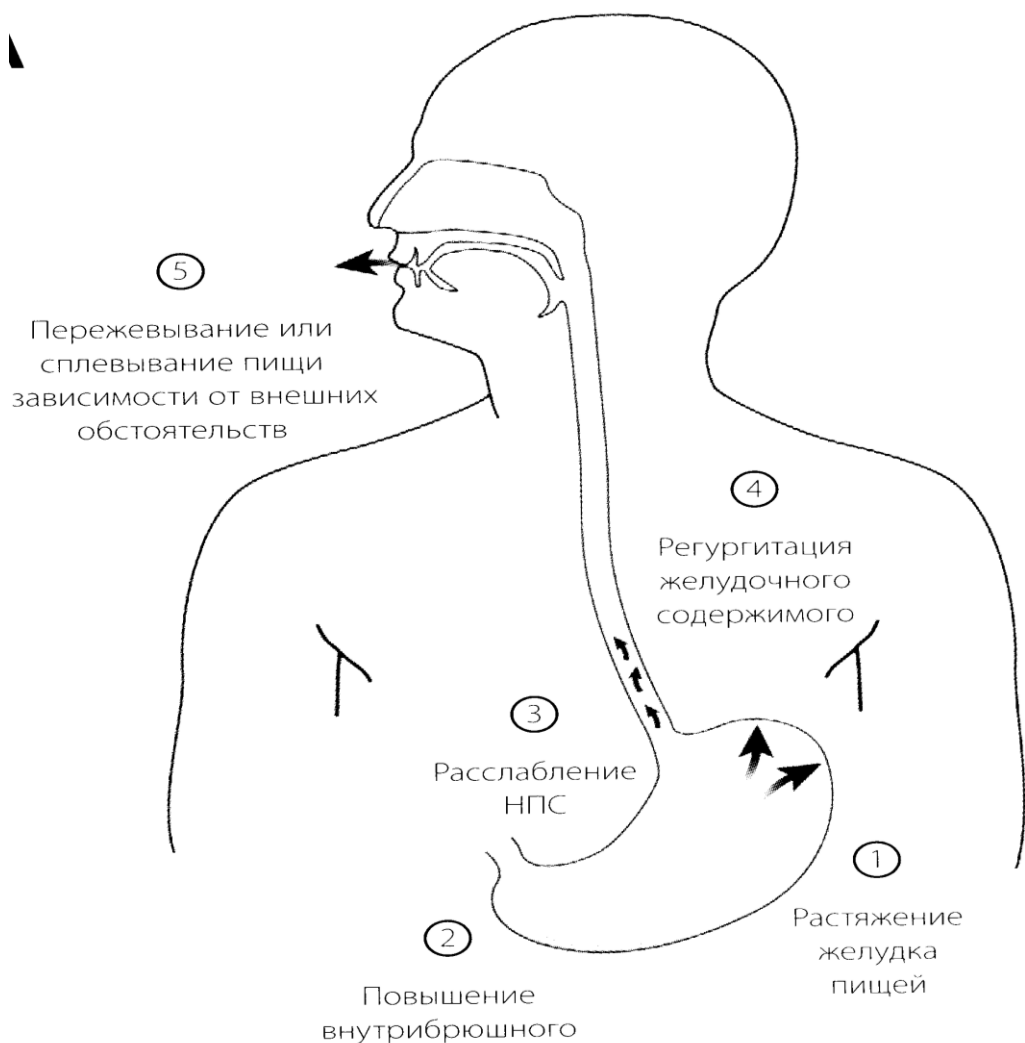


Рис. 7. Патофизиология симптома руминации.

Таким образом, пациентам с симптомами жевания следует с осторожностью оценивать результаты сцинтиграфии с эвакуацией желудка. 4-часовой тест может быть более информативным, чем измерение опорожнения желудка. Это особенно важно, когда данные, экстраполированные из результатов 90-минутного исследования, указывают на период эвакуации половины содержимого в течение 190 минут (более чем в 2 раза больше нормы).

Используя внутрижелудочный баллон, в который можно вводить воздух с помощью баростата, Thumshirn и др. Показали, что механизм развития руминации включает расслабление LPS в ответ на небольшое повышение фундального давления и повышение реактивности желудка. У здоровых взрослых при

повышении внутрибрюшного давления происходит активное сокращение площади желудочно-пищеводного перехода и повышение давления в ЛПС; предполагаемый механизм такой реакции - сокращение ножек диафрагмы. В случае симптома жевания этот механизм нарушается из-за временного расслабления ЛПС после эпизода напряжения в брюшной полости. Приблизительно у 50% пациентов с симптомами жевания есть признаки аномального расширения желудка, обнаруживаемые с помощью баростата желудка или измерения объема желудка (с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии).

4.1.7. Другие менее встречаемые симптомы ГЭРБ

Икота (syngultus). Стойкая неукротимая икота у здоровых людей может быть вызвана невыявленным ГЭРБ. К сожалению, при большинстве перечисленных атипичных проявлений ГЭРБ реакция на терапию мощными антисекреторными препаратами не столь выражена, как при лечении теми же препаратами пациентов с типичными симптомами этого заболевания.

Рефлюкс-диспареуния стала недавно признанным симптомом ГЭРБ. Его типичное определение - изжога, возникающая во время полового акта. Одно исследование показало, что из 100 женщин с ГЭРБ у 77 наблюдались симптомы рефлюкса во время полового акта.

Следует подчеркнуть, что все типичные симптомы пациенты могут испытывать как при наличии, так и при отсутствии настоящего эзофагита. Исходя из выраженности только типичных симптомов, невозможно быть уверенным в наличии характерного эндоскопического ландшафта РЭ. До 50% пациентов с классическими симптомами ГЭРБ, в зависимости от исследуемой популяции, не имеют эндоскопических или гистологических признаков эзофагита.

4.2 Атипичные (экстраэзофагеальные) симптомы.

По мнению большинства исследователей, именно НЭРБ чаще всего сопровождается внепищеводными проявлениями

заболевания. Конечно, экстраэзофагеальные признаки значительно увеличивают спектр клинических проявлений ГЭРБ. В то же время они придают характерные черты клинической картине, а значит, и выбору соответствующей тактики лечения этого заболевания. Внеэзофагеальные проявления ГЭРБ включают ротоглоточные, респираторные, псевдокардиальные и сердечные симптомы и синдромы. Долгое время экстраэзофагеальным признакам ГЭРБ не придавалось должного значения. Среди экстраэзофагеальных признаков ГЭРБ в первую очередь стали замечать респираторные признаки. Позднее были обнаружены орофарингеальные, псевдокардиальные и сердечные симптомы ГЭРБ. Примечательной особенностью этих внепищеводных проявлений ГЭРБ является то, что они не поддаются традиционному лечению. При устранении рефлюкса многие из этих явлений проходят сами по себе и легко поддаются медикаментозной коррекции.

4.2.1 Ротоглоточные симптомы ГЭРБ

Ротоглоточные симптомы ГЭРБ включают те, которые возникают при воздействии на органы ротовой полости и глотки соляной кислоты в желудочном соке, содержащейся в рефлюксате. К ним относятся: воспаление носоглотки и подъязычной миндалины, развитие эрозии зубной эмали, кариес, пародонтоз, фарингит, кома в горле. Они вызваны воздействием соляной кислоты и рефлюксата пепсина при попадании в полость рта. Отоларингологические симптомы проявляются ларингитом, охриплостью голоса, язвами, гранулемами и полипами голосовых складок, отитом, оталгиями, ринитами. У некоторых пациентов охриплость и частый кашель связаны с ГЭР. Частота, с которой эти симптомы фактически вызваны ГЭР, неизвестна. Считается, что это даже не ГЭР, а гастрофарангеальный рефлюкс с прямым кислотным раздражением гортани или трахеи.

Фактическая демонстрация гастро-глоточного рефлюкса в попытке доказать связь между этими симптомами и ГЭР путем размещения зонда рН над верхним сфинктером пищевода технически сложно. Тем не менее, некоторые из этих пациентов положительно реагируют на прием препаратов, ингибирующих

секрецию кислоты. Некоторые исследователи предполагают, что карцинома гортани может быть вызвана хроническим воздействием соляной кислоты. Особенностью этих симптомов является их невосприимчивость к обычному традиционному лечению. При устранении рефлюкса многие из этих явлений проходят сами по себе и легко поддаются медикаментозной коррекции.

4.2.2 Респираторные симптомы ГЭРБ

Бронхолегочные симптомы характеризуются хроническим рецидивирующим бронхитом, развитием бронхоэктазов, аспирационной пневмонией, абсцессами легких, пароксизмальным апноэ во сне, приступами пароксизмального кашля и бронхиальной астмой. Многие исследователи показали повышение риска заболеваемости бронхиальной астмой и тяжести ее течения у пациентов с ГЭРБ. Выявлена связь между этими, казалось бы, совершенно разными заболеваниями. Так, патологический ГЭР, по разным данным, выявляется у 30-90% больных бронхиальной астмой. За последние несколько лет взаимосвязь между бронхиальной астмой и ГЭР была тщательно изучена. Тщательное исследование с использованием амбулаторного мониторинга рН показало, что кислотный рефлюкс встречается чаще и дольше у 30-80% пациентов с бронхиальной астмой, чем в общей популяции.

Было предложено два механизма для объяснения взаимосвязи между ГЭР и бронхиальной астмой. Бронхоспазм может возникать, когда содержимое желудка всасывается непосредственно в дыхательные пути или рефлекторно запускается в ответ на стимуляцию рецепторов пищевода рефлюксной кислотой. наличие гастропульмонального рефлюкса.

Второй возможный механизм предполагает существование рефлекторного пути, который содержит сигналы от кислотных рецепторов в пищеводе, которые передаются через афферентные волокна п. Блуждающий нерв к его ядрам в стволе головного мозга, а затем стимулирует через эфферентное соединение блуждающего нерва с легким рефлекторным бронхоспазмом. Можно предположить, что этот механизм является защитным рефлексом легких против ГЭР до того, как произойдет аспирация.

Альтернативным объяснением так называемого эзофагеального бронхиального рефлекса может быть тот факт, что это вообще не рефлекс, а скорее классический Павловский условный поведенческий ответ на ГЭР. В этом случае повторная микроаспирация будет служить стимулом, который в конечном итоге заставляет пациента кашлять в ответ на любое ощущение ГЭР. Понятно, что существует несколько логических объяснений связи между ГЭР и астмой или кашлем. У людей, страдающих астмой, ГЭР, скорее всего, является компонентом болезни. В первую очередь это пациенты, у которых астма развилась во взрослом возрасте (особенно без предшествующих симптомов аллергии), или те, у кого приступы астмы возникают после еды или ночью.

Причины развития бронхиальной обструкции при ГЭРБ включают рефлюксную микроаспирацию во время рефлюкса и рефлекс веса и веса. Следует помнить, что в некоторых случаях респираторные заболевания могут быть единственными клиническими симптомами ГЭР и приводить к их неэффективному лечению.

Специально разработан алгоритм диагностики атипичной ГЭРБ с респираторными симптомами (рис. 8). В его основе - пробное лечение заболевания антисекреторными средствами из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП). При получении положительного результата (уменьшение или исчезновение симптомов заболевания) связь хронического респираторного заболевания с ГЭРБ считается доказанной. Дальнейшее лечение направлено на устранение патологического рефлюкса и попадания рефлюкса в дыхательную систему. При получении сомнительных результатов дифференциальная диагностика проводится на основе комплексной клинической и инструментальной оценки. Сначала тщательно анализируется анамнез: время и причины появления клинических симптомов. При ГЭРБ они появляются при наклонах, в горизонтальном положении, могут сопровождаться изжогой, отрыжкой, прекращением приема антацидов, глотком воды.

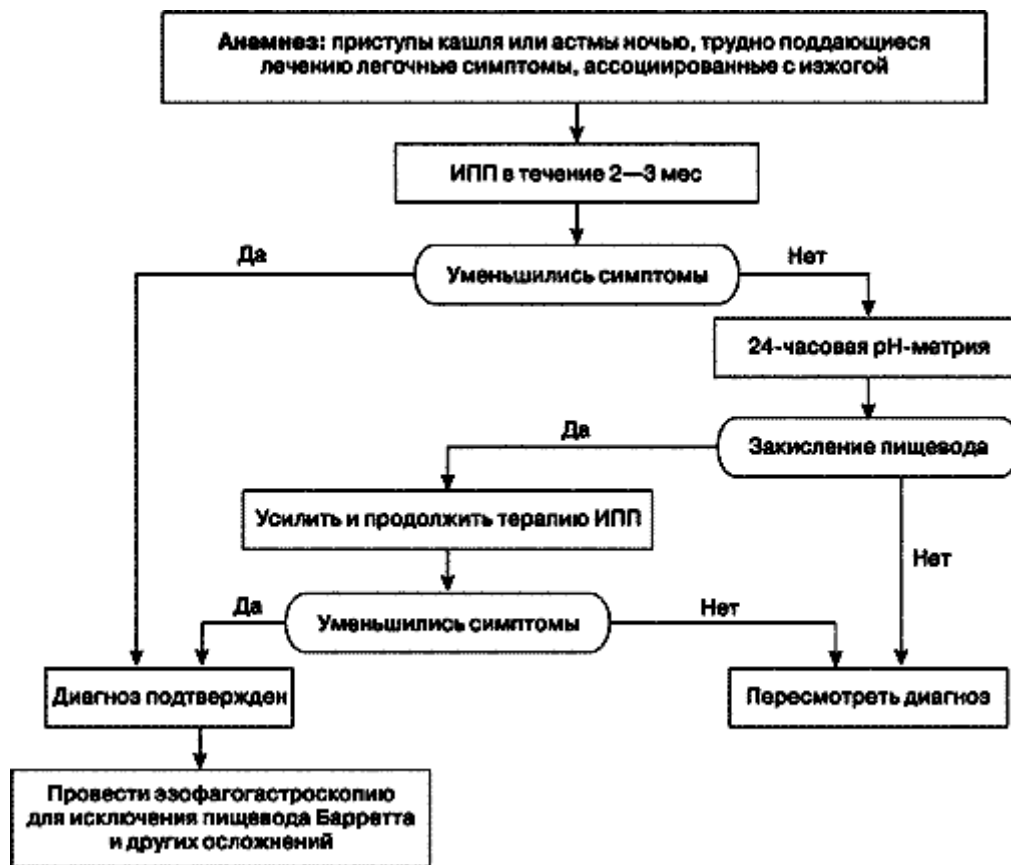


Рис. 8. Алгоритм диагностики респираторных проявлений ГЭРБ

Наиболее точный способ проверить взаимосвязь внепищеводных симптомов с эпизодами патологического рефлюкса в течение многочасового внутрипищеводного рН-метрии. Этот метод позволяет установить корреляцию между появлением экстраэзофагеальных проявлений ГЭРБ (боль или кашель) и эпизодами рефлюкса (индекс симптомов > 50%).

4.2.3 Псевдокардиальные симптомы ГЭРБ

Ежегодно коронарную ангиографию проходят около 600 000 американцев. Из них 10-30% не имеют выраженной коронарной патологии. Как правило, этим пациентам ставят диагноз «несердечная боль в груди» и уверяют, что ничего серьезного не упустили из виду. Однако симптомы сохраняются, и пациенты продолжают обращаться за медицинской помощью.

В прошлом следующим диагностическим шагом в этой ситуации, попыткой объяснить наличие боли, была манометрия пищевода для выявления диффузного спазма пищевода, или

«пищевода щелкунчика». Однако результаты этих исследований часто не были информативными или конкретными. Недавнее использование амбулаторного мониторинга рН показало, что примерно у половины этих пациентов симптомы боли в груди совпадают с эпизодами ГЭР.

В исследовании Рихтера 100 пациентов, направленных (после катетеризации сердца) для исследования несердечных болей в груди, прошли традиционную манометрию пищевода, кислотную перфузионную пробу и провокационную пробу с эдрофонием (противоядием от лечебных ядов), а также измерение рН 24 часа. Точный диагноз ставился только в том случае, если боль возобновилась после провокационной пробы или совпала с эпизодами ГЭР. Амбулаторное исследование рН намного превзошло любой другой тест, чтобы определить GER как причину некардиальной боли в груди.

Основное преимущество амбулаторного мониторинга рН заключается в том, что методика исследования позволяет определить взаимосвязь между частотой прерывистых симптомов и кислотным рефлюксом. Интересно, что у половины пациентов частота и продолжительность кислотного рефлюкса были недостаточно выражены, чтобы считаться патологическими. Однако очевидно, что боль в груди возникала только во время этих эпизодов, поэтому пациенты с некардиальной болью в груди могут быть сверхчувствительными к физиологическим эпизодам ГЭР.

Боль в груди, не связанная с сердечными заболеваниями, является частым проявлением НЭРБ. Загрудинная боль - синдром, вызывающий повышенное внимание как врача, так и пациента. Жалобы пациента на боли за грудиной традиционно считаются коронарными, то есть связаны с патологией коронарных артерий сердца, чаще всего - стенокардией. При этом значительная часть случаев болей в груди имеет экстракардиальное происхождение (наблюдается при заболеваниях средостения, дыхательной системы, ребер, грудины), значительная часть которых связана с патологией пищевода, в частности ГЭРБ. Таким образом, у 76% из 600 пациентов с жалобами на боли в груди после обследования была исключена патология сердца и коронарных артерий. В

Соединенных Штатах из 600 000 коронарных ангиографов 180 000 (30%) выявили неповрежденные коронарные артерии, и у значительного числа пациентов было диагностировано заболевание пищевода. Исследования, проведенные в России, показали, что более чем в 70% случаев боль в груди некардиального происхождения (по данным коронарной ангиографии) была следствием патологии пищевода. В этом случае чаще всего замечают ГЭРБ.

В то же время профессионалы обычно рассматривают боль в груди как коронарную боль (чаще стенокардию). В то же время заболевания пищевода в настоящее время чрезвычайно распространены и в 20-60% сопровождаются болями в груди. Поэтому для практикующего врача важно знать механизм возникновения боли в пищеводе, вызванной, в частности, ГЭРБ, а также уметь отличать их от боли другого происхождения.

При ГЭРБ болевой механизм часто возникает из-за раздражения рецепторов слизистой оболочки пищевода агрессивным содержимым желудка и двенадцатиперстной кишки во время рефлюкса. В свою очередь, рефлюкс, попадая в пищевод, может вызвать рефлекторные спастические сокращения пищевода, в результате чего возникает боль за грудиной.

Характер боли в пищеводе при ГЭРБ имеет свои особенности. Чаще всего это жгучая боль в груди неприступного характера, которая усиливается в горизонтальном положении или наклоне туловища вперед и устраняется или ослабевает при изменении положения тела или приеме антацидов. Постоянная тупая или жгучая боль за грудиной может быть вызвана эзофагитом, язвой пищевода и его разрушением при эрозивных формах ГЭРБ. Боль в груди, возникающая только во время глотания (одонофагия) и зависящая от характера пищи (более интенсивная при приеме острой, горячей и кислой пищи), также является признаком воспаления слизистой оболочки пищевода (эзофагит, язвы) при эрозивном ГЭРБ.

Пациентам с болями по ходу пищевода необходимо тщательное обследование для определения характера патологии, включая опрос, осмотр, эзофагогастроскопию, рентген пищевода, ежедневный (или многочасовой) мониторинг рН пищевода, образцы с антисекреторными препаратами и пробное лечение. .

При собеседовании важно выяснить характеристики боли: тип, продолжительность, причину возникновения (связь с пищей и другими факторами) и средства, которые могут облегчить или устранить ее. Обследование пациента поможет выявить симптомы «беспокойства», чтобы исключить новообразования в пищеводе и соседних органах.

Ежедневный или несколько часов мониторинг рН пищевода позволяет определить наличие и количество рефлюксов, их уровень и силу. Совпадение рефлюкса с возникновением боли может указывать на ее происхождение в пищеводе.

Боль, связанную с ГЭРБ, можно объяснить фармакологическим тестом с ингибитором протонной помпы (ИПП). Благодаря ИПП снижается содержание агрессивных веществ (соляной кислоты и пепсина) в желудочном секрете. Также уменьшается их раздражающее действие на слизистую пищевода, что способствует облегчению или исчезновению боли. Этот тест проверяет предполагаемый диагноз путем назначения препарата ИПП. При коротких курсах (от 1 до 14 дней) ИПП в большинстве случаев можно определить причину боли. Итак, если стандартная доза ИПП 2 раза в день в течение 7 дней устраняет боль, скорее всего, это связано с ГЭРБ. Чувствительность и специфичность этого теста для выявления ГЭРБ сопоставимы с динамическим контролем рН пищевода (многочасовое измерение рН).

Некоторым пациентам с ГЭРБ после фармакологического теста не требуется никакого дальнейшего длительного лечения вообще или, по крайней мере, в течение нескольких месяцев. Для большинства пациентов с болью в груди, связанной с ГЭРБ, требуется длительная терапия ИПП.

4.2.4 Кардиальные симптомы ГЭРБ

У значительного числа людей, особенно пожилых людей, ГЭРБ часто ассоциируется с ишемической болезнью сердца (ИБС). Таким образом, при исследовании функции пищевода у пациентов с нормальной ангиографией коронарных артерий и верифицированной болезнью коронарных артерий с той же частотой наблюдалось появление боли в груди, связанной с

ГЭРБ. Боль в груди, связанная с пороком сердца, проявляется развитием рефлекторной стенокардии с забросом содержимого желудка в пищевод.

При ГЭРБ боль в груди может иметь двойственную природу, то есть псевдокоронарную и истинно коронарную, поэтому очень важно уметь различать их. Такая боль имеет схожий характер, локализацию, иррадиацию. Это можно объяснить одинаковой иннервацией пищевода и сердца. Таким образом, боль, связанная со спазмом пищевода при ГЭРБ, может иметь за грудинную локализацию с иррадиацией в шею, спину, нижнюю челюсть и левую руку. Похожий механизм боли характерен для ишемической болезни сердца (стенокардии). В обоих случаях боль может быть жгучей, сжимающей или разрывающей. Его продолжительность при ГЭРБ может широко варьироваться: от нескольких минут (как при стенокардии) до нескольких часов. Поэтому основное несоответствие следует искать в факторах, вызывающих боль, средствах ее купирования и симптомах, сопровождающих боль. При болях в пищеводе наибольшее значение имеют характер еды, ее объем и положение тела. Например, боль может быть вызвана острой, очень горячей или очень холодной пищей и / или большим количеством пищи. Спровоцировано горизонтальным положением тела или наклоном вперед. Однако, как и при стенокардии, боль в пищеводе иногда может возникать при физическом или эмоциональном стрессе, возбуждении. В отличие от стенокардии, боль в пищеводе, помимо приема нитроглицерина, обычно облегчается изменением положения тела и исчезает после глотка воды, пищевой соды или антацидов. С другой стороны, срыгивание и тошнота могут наблюдаться во время приступа стенокардии из-за висцеро-висцеральных рефлексов, как при боли в груди, связанной с ГЭРБ. Приступы стенокардии чаще всего сопровождаются страхом смерти, одышкой и слабостью, что отнюдь не типично для боли в пищеводе при ГЭРБ.

Для подтверждения ИБС разработаны диагностические алгоритмы. Сюда входит выявление признаков поражения сердечно-сосудистой системы: по определению факторов риска (возраст, наследственность, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и др.), Объективных данных (гипертрофия

левого желудочка, изменения шумов в сердце), данных инструментальных методов обследования (суточная ЭКГ). Мониторинг, велоэргометрия), УЗИ сердца и сосудов, сцинтиграфия миокарда, коронарная ангиография), характерных для ишемической болезни сердца.



Рис. 9. Алгоритм диагностики загрудинной боли при ГЭРБ.

Для подтверждения диагноза ГЭРБ и ИБС может быть проведен комбинированный мониторинг рН и ЭКГ. Усиление болей при физических нагрузках и их сочетание с эпизодами рефлюкса указывают на комбинированную патологию.

Дисфункция пищевода при X-коронарном синдроме представляет особые диагностические трудности. Исследования пищевода (контроль рН, баллонная манометрия) у пациентов с синдромом X, сопровождающимся болью в груди, показали, что боль гораздо чаще связана с нарушением моторики пищевода. «Вклад» патологии пищевода (ГЭРБ) в развитие боли в груди составил 60%, тогда как у пациентов с синдромом X без патологии пищевода эта боль отмечалась только в 25% случаев. После антисекреторной терапии боли прекратились у 90% пациентов с заболеванием пищевода. Авторы пришли к выводу, что данные ЭКГ и сцинтиграфии миокарда могут дать значительный процент ложноположительных результатов. Другими словами, не все пациенты с диагнозом X-коронарный синдром имеют истинную ишемию миокарда, и это не единственная или основная причина ангинозной боли при X-коронарном синдроме.

Дисфункция пищевода из-за ГЭРБ играет важную роль в развитии боли в груди у пациентов с коронарным синдромом X.

Боль при псевдостенокардите при дисфункции пищевода может привести к снижению коронарного кровотока и рефлекторной ишемии миокарда. висцерокардиальный. У пациентов с синдромом X была подтверждена повышенная висцеральная чувствительность, вызывающая боль в груди некоронарного происхождения.

Основными критериями X-коронарного синдрома являются: боль при стенокардии, признаки ишемии миокарда при нагрузочных тестах, интактные коронарные артерии при коронарной ангиографии. Причина заболевания неизвестна.

Несмотря на схожесть эпизодов боли при коронарном синдроме X с классической стенокардией, учитываются некоторые особенности клинических проявлений коронарного синдрома X, а именно:

- атипичная локализация боли;
- провокация болевого приступа холодом или эмоциональным перегрузом;
- Не все пациенты однозначно положительно отзываются о приеме нитроглицерина.
- Коронарный синдром X чаще встречается у молодых и средних женщин.

При диагностике коронарного синдрома X важно учитывать вышеперечисленные особенности и придерживаться следующей схемы обследования пациента.

- 1) тщательно собранный анамнез (особенно гинекологический);
- 2) физические и электрокардиографические тесты;
- 3) определение липидного обмена и глюкозы в сыворотке крови натощак;
- 4) выполнение тестов с физической нагрузкой (велозергометрия или беговая дорожка);
- 5) проведение теста на гипервентиляцию или эргоновую пробу с целью исключения ангионевротического отека;
- 6) Холтеровская ЭКГ;
- 7) эхокардиографическое исследование для исключения гипертрофии левого желудочка, порока клапанов сердца, оценка функции левого желудочка;
- 8) консультация гинеколога и психотерапевта;

9) коронарография;

10) эндоскопическое обследование для исключения или выявления заболеваний пищевода (ГЭРБ).

Диагностический фармакологический тест при боли при стенокардии - это тест с нитроглицерином. Трудности с выбором препарата возникают у врачей, если у пациента имеется коронарный синдром X. Известно, что не все пациенты с микроциркуляторной стенокардией и коронарным синдромом X показывают четкую положительную реакцию на нитроглицерин. А применение нитратов пролонгированного действия при коронарном синдроме X для купирования и профилактики приступов стенокардии ограничено из-за способности нитратов провоцировать боль и ишемические изменения на ЭКГ. Сублингвальные нитраты эффективны чуть более чем у 50% пациентов с коронарным X-синдромом. Следовательно, для подтверждения вазоспастического компонента, обусловленного висцерокардиальным рефлексом у таких пациентов, также полезен фармакологический тест с ИПП.

Наиболее эффективные препараты этого класса, особенно Париета (рабепразол), рекомендуются в качестве ИПП для фармакологического теста при ГЭРБ. Выбор париета основан не только на его высокой эффективности при ГЭРБ, но и на скорости действия. Благодаря уникальным свойствам препарата эффект наступает очень быстро - через несколько часов после однократного приема Париета - 20 мг (эффект от первой дозы). Это свойство препарата позволяет купировать симптомы ГЭРБ в течение 24 часов после начала его применения, в отличие от других препаратов класса ИПП.

Большой опыт использования Париеты в качестве фармакологического теста и препарата выбора для исследования и лечения ГЭРБ представлен в России и Украине. Проведенные исследования позволили дифференцировать Париет от других препаратов ИПП как по началу действия, так и по количеству побочных эффектов.

Экспериментальная терапия при подозрении на ГЭРБ заключается в назначении париет по 40 мг в сутки в течение 10-14 дней. Для усиления эффекта Париета можно сочетать с

селективным прокинетиком Мотилиум, который за счет повышения тонуса ЛПС снижает частоту и силу рефлюкса.

В результате ГЭРБ часто имеет нетипичные экстраэзофагеальные проявления, большинство из которых могут маскироваться под другие заболевания, а в некоторых случаях и провоцировать. Наиболее частые заболевания, которые могут быть связаны с ГЭРБ, включают респираторные заболевания (ларингит, бронхит, пневмония, бронхиальная астма) и болезни сердца (ИБС, синдром сердца X). В связи с этим важность и необходимость исследования пищевода у пациентов с респираторной болью и болью в груди не вызывает сомнений. Врач всегда должен учитывать высокую вероятность пищевого характера подобных проявлений и проводить соответствующую диагностику. Помимо использования инструментальных методов, может проводиться фармакологический тест и пробное лечение с назначением париет в качестве простого диагностического теста.

5. ОСЛОЖНЕНИЯ ГЭРБ

В большинстве случаев ГЭРБ наблюдается развитие различных характерных осложнений, имеющих определенные клинические и эндоскопические симптомы. Наиболее частые осложнения ГЭРБ включают: ER, эрозию и изъязвление пищевода, пищевод Барретта, стриктуры, аденокарциному и т. Д.

5.1. Рефлюкс-эзофагит

ER встречается у 30–45% пациентов с ГЭРБ и считается одним из наиболее часто наблюдаемых осложнений. При ER поражается пищевод СО. Это повреждение представляет собой воспалительный процесс в нижнем отделе пищевода, вызванный действием желудочного сока и желчи на СО пищевода. секретов поджелудочной железы и кишечника.

5.2 Эрозия и язвы

Тяжелый эрозивный эзофагит считается осложнением ГЭРБ. Его редкий симптом - сильное желудочно-кишечное кровотечение. Реже, чем эрозии, встречаются глубокие язвы пищевода, которые могут вызывать постоянную боль в эпигастрии, имитировать язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки. Язва пищевода обычно возникает на фоне ярко выраженного воспалительного процесса в пищеводе (рефлюкс-эзофагит или пищевод Барретта). Если этот процесс проникает в глубокие слои СО в пищеводе, образуется язва. Очаги язвенно-воспалительного поражения пищевода могут покрывать близлежащие кровеносные сосуды и вызывать кровотечение. Кроме того, люди с язвой пищевода часто испытывают боль при глотании (одонофагия). Глубокие язвы в середине пищевода предполагают метаплазию Барретта и всегда являются показанием к биопсии, чтобы исключить аденокарциному.

Пациенты с ГЭРБ, осложненными эрозиями или язвами пищевода очень трудно поддаются лечению, что всегда требует применения сильнодействующих антисекреторных препаратов.

Тем не менее, через 6 месяцев частота рецидивов превышает 80%.

Стриктура

Стеноз как разновидность осложнения встречается у 1-20% пациентов с ГЭРБ. Наиболее частой причиной стриктуры (сужения) пищевода является эрозивно-язвенный процесс в пищеводе, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, реже последствия ожогов и других повреждений пищевода, в том числе лучевая терапия рака груди, бронхов или пищевода. Процесс заживления эрозивно-язвенных изменений пищевода связан с образованием рубцов, сужающих просвет пищевода.

Основной симптом сужения пищевода - болезненное и затрудненное глотание (дисфагия), часто сочетающееся с изжогой, отрыжкой с кислым и горьким вкусом. Дисфагия возникает, если на фоне сужения диаметр пищевода составляет 1 см. Для рака пищевода характерна быстро прогрессирующая дисфагия (менее 3 месяцев) с похуданием.

От 4 до 20% пациентов с ГЭРБ предрасположены к развитию избыточной фиброзной ткани на месте язв, вызванных рефлюксом. Это приводит к латентной дисфагии при проглатывании твердой пищи. Стриктура обычно формируется в течение месяцев или даже лет. По сравнению со злокачественной стриктурой не вызывает значительной потери веса. Для лечения используется интенсивная антисекреторная терапия, обычно с омепразолом или лансопразолом, одновременно с дилатацией стриктуры. Расширение пептических стриктур пищевода можно выполнить с помощью любой из следующих 3 процедур.

Самый простой и дешевый - провести через стриктуру расширителей Малони, наполненных ртутью, с конической головкой по методу Буги. Преимущество этого метода - простота введения расширителя в пищевод. Обычно пациент сидит в кресле, анестезия не требуется. Расширители сделаны из прочных материалов и могут использоваться тысячи раз. Недостатком дилатации Буги является то, что расширитель проводится вслепую. Следовательно, существует риск перфорации пищевода со сложными стриктурами или с тонкостенным дивертикулом в пищеводе.

При тонких стриктурах или стриктурах в сочетании с дивертикулом безопаснее выполнить расширение под рентгеноскопическим контролем с помощью металлической проволоки, эндоскопически вставленной в желудок, по которой продвигается плотный пластиковый расширитель (Савари). Расширение с помощью проволочного проводника снижает риск перфорации пищевода. Однако для этого требуется анестезия (по крайней мере, в США), а также дорогой флюороскоп. Очевидно, это исключает возможность проведения процедуры в амбулаторных условиях.

Небольшой баллонный расширитель можно пропустить через биопсийный канал эндоскопа и надуть на уровне стриктуры. Радиально направленная сила от баллона расширяет стриктуру с минимальным риском перфорации. К сожалению, баллонные расширители очень хрупкие и после нескольких манипуляций лопаются, что увеличивает стоимость оборудования. При продолжающемся кислотном рефлюксе пептические стриктуры склонны к рецидиву. Соответственно, пациенты после дилатации должны получать длительную антисекреторную терапию, обычно с ингибиторами протонной помпы.

Пищевод Баррета

Пищевод Барретта - одно из осложнений длительной ГЭРБ. Пищевод Барретта встречается примерно у каждого десятого пациента с рефлюкс-эзофагитом и классифицируется как предраковый. Выявление пищевода Барретта является важным и достаточным основанием для эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта у всех пациентов с хронической изжогой.

При этом заболевании клетки плоского эпителия некератинизированного пищевода замещаются метапластическим цилиндрическим эпителием. Если метаплазия приводит к появлению цилиндрического эпителия сердца или дна слизистой оболочки желудка, то риск развития аденокарциномы пищевода не увеличивается. Однако, когда метаплазия производит специализированный цилиндрический эпителий в тонкой кишке, риск рака становится очевидным. Специализированный столбчатый эпителий - это неполная метаплазия тонкой кишки с наличием бокаловидных клеток.

Идентификация специализированного цилиндра тонкой кишки эпителий в образцах биопсии, взятых из любого места грудной отдел пищевода является основанием для постановки диагноза за пищеводом Барретта.

Продолжительный контакт между соляной кислотой и СО в пищеводе приводит к развитию воспаления и, в некоторых случаях, к изъязвлению слизистой оболочки. Ремонт сопровождается увеличением количества стволовых клеток. В условиях низкого рН после рефлюкса эти клетки могут дифференцироваться в цилиндрический эпителий, который, конечно, более устойчив к действию кислоты, но в этих условиях это считается предраковым изменением. Пищевод Барретта проявляется наличием ворсинчатой поверхности при эндоскопии и кишечных перстневидных клеток при гистологическом исследовании. Изменения могут быть представлены также наличием эпителия кардиального типа или фундального типа, содержащего кислотопродуцирующие париетальные клетки.

Микроскопические характеристики аденокарциномы, которая может развиваться в пищеводе Барретта, аналогичны характеристикам аденокарциномы желудка. Эти опухоли очень дифференцированы. Злокачественное поражение может быть представлено как карцинома с печаткой или инфильтратом отдельных желез. Опухоль часто содержит муцин в просвете желез. Другая злокачественная опухоль - плоскоклеточная карцинома, которая часто изъязвляется. Пищевод Барретта может развиваться до 10% случаев эрозивного эзофагита. Однако относительно большая часть пациентов с пищеводом Барретта не имеет в анамнезе симптомов ГЭРБ. Пищевод Барретта чаще всего встречается у пациентов старше 60 лет и чаще у мужчин, особенно у низкорослых представителей европеоидной расы.

В пищеводе Барретта нет характерных или патогномоничных симптомов. Следовательно, пищевод Барретта должен быть исключен у любого пациента с длительной (более 5 лет) историей ГЭРБ. Пищевод Барретта также может развиваться у пациентов без ГЭРБ в анамнезе. Пищевод Барретта короткой длины может быть обнаружен при гистологическом исследовании дистального отдела слизистой оболочки пищевода как у пациентов с ГЭРБ в анамнезе, так и без него. У большинства, если не у всех пациентов с

аденокарциномой пищевода есть пищевод Барретта, который не может быть обнаружен, пока аденокарцинома не будет диагностирована.

Диагностика. Рентгенологическое исследование. Пищевод Барретта нельзя диагностировать с помощью рентгена. Этот метод используется только для обнаружения грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у пациентов с пищеводом Барретта.

Эндоскопическое обследование. Эндоскопическая диагностика пищевода Барретта проводится путем анализа изменений, обнаруженных при обследовании трех участков: места перехода плоского эпителия в цилиндрическую, пищевую часть пищевода, области впадения диафрагмы. Проксимальный край складок слизистой оболочки желудка, вероятно, самый надежный индикатор питания в желудочно-водяном соединении. Пищевод Барретта редко можно увидеть без грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Обычно слизистая оболочка пищевода Барретта имеет светло-розовый цвет, более интенсивный, чем обычно. Пищевод Барретта может представлять собой слизистую оболочку, которая проходит через грудной отдел пищевода, или может быть вообще не виден эндоскопически. Не у всех пациентов с эрозивным эзофагитом развивается пищевод Барретта.

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Диагноз пищевода Барретта действителен, когда в биоптате, взятом из любой части слизистой оболочки грудного отдела пищевода, обнаруживается специализированный столбчатый эпителий. Так называемый короткий пищевод Барретта (менее 3 см) означает, что у некоторых пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и без нее имеется специализированный цилиндрический эпителий только вокруг области пищеводно-желудочного соединения.

Базовая диагностика и медицинское наблюдение. Основанием для активного амбулаторного наблюдения за пациентами с пищеводом Барретта является способность предотвратить аденокарциному пищевода посредством ранней диагностики эпителиальной дисплазии, потенциально излечимого предракового состояния. Основа наблюдения - гистологическое исследование. Биопсия берется с 4 участков слизистой оболочки.

Развитие аденокарциномы при дисплазии эпителия у пациентов с пищеводом Барретта не является неизбежным. Однако у части пациентов, прооперированных из-за выраженных диспластических изменений иссеченного материала, были обнаружены аденокардиальные очаги, которые не распознавались при биопсии.

Эндоскопическое обследование с биопсией рекомендуется всем пациентам с длительным (более 5 лет) анамнезом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, которые ранее не проходили это исследование. При выявлении пищевода Барретта необходим тщательный поиск диспластических изменений. Если дисплазия не обнаружена, рекомендуется ежегодно проводить эндоскопическое обследование. При дисплазии малой степени следует назначать высокие дозы ингибиторов протонной помпы в течение 8-12 недель! предотвратить дальнейшее воздействие соляной кислоты на слизистую оболочку. При исчезновении диспластических изменений повторное эндоскопическое обследование проводится через год. При сохранении дисплазии, повышенной степени диспластических изменений целесообразно провести оценку этих изменений у другого специалиста-гистолога. Если подтверждена дисплазия высокой степени, показана резекция.

Продолжать только эндоскопическое наблюдение нецелесообразно из-за возможности развития внутрислизистой аденокарциномы.

Лечение пациентов с пищеводом Барретта с симптомами ГЭРБ и эрозивным эзофагитом включает ИПП. Они эффективны как для облегчения клинических симптомов, так и для рубцевания от эрозий пищевода.

Пищевод Барретта как таковой неизлечим. До сих пор не было выявлено агентов, влияющих на регресс метапластических изменений в пищеводе Барретта. Фундопликация не укорачивает пищевод Барретта. Также нет специфических агентов, которые могли бы влиять на процессы эпителиальной дисплазии и аденокарциномы пищевода в пищеводе Барретта.

Использование ингибиторов протонной помпы не может изменить общую длину пищевода Барретта и приводит к появлению островков нормальной слизистой оболочки в метапластическом эпителии. В то же время в этих островках может сохраняться специализированный столбчатый эпителий. Лечение пищевода Барретта включает лазерную или фотодинамическую коагуляцию эпителиальной метаплазии.

Использование лазерного или фотодинамического разрушения слизистой оболочки пищевода Барретта может привести к восстановлению нормального плоского эпителия. Это лечение должно сопровождаться назначением ингибиторов протонной помпы.

Гистологическое исследование CD пищевода Барретта должно быть выполнено для проверки диагноза и установления степени дисплазии.

При выявлении дисплазии малой степени необходимо назначить не менее 40 мг омепразола или 20 мг рабепразола (париет) в сутки с повторным гистологическим исследованием через 3 месяца. Если дисплазия субфебрильной степени сохраняется, продолжить постоянный прием 40 мг омепразола или 20 мг рабепразола (париет) в сутки и провести гистологическое исследование через 3 и 6 месяцев. Затем ежегодно проводят гистологическое исследование.

При выявлении дисплазии высокой степени необходимо назначить не менее 40 мг омепразола или 20 мг рабепразола (париет) в сутки с параллельной оценкой результатов

гистологического исследования и последующим решением вопроса об эндоскопическом или хирургическом лечении пищевода Барретта.

Пищевод Барретта - это приобретенная патология, возникающая в результате длительного кислотного рефлюкса, при котором плоский эпителий, выстилающий дистальный отдел пищевода, претерпевает метаплазию в цилиндрический эпителий, напоминающий СО или тонкий кишечник. Гистохимическое окрашивание ясно показывает, что пищевод Барретта представляет собой настоящую метаплазию, а не просто попадание желудочных СО-клеток в пищевод. Снижение тонуса нижнего сфинктера пищевода прогрессирует с увеличением давления в желудке и ослаблением его моторики. При многократном забросе содержимого желудка и тонкой кишки в пищевод возникают эрозии и изъязвления. Постепенно в слизистой оболочке пищевода развиваются патологические изменения (замещение многослойного плоского эпителия нижних отделов пищевода цилиндрическим эпителием желудка или кишечника), которые позволяют диагностировать пищевод Барретта. Пациенты с пищеводом Барретта имеют более выраженные нарушения моторики пищевода и более выраженную степень нарушения ЛПС, чем пациенты без этого заболевания. Эта болезнь имеет опасно высокую вероятность перерасти в злокачественный процесс. Пищевод Барретта - предраковое состояние. Заболевание диагностируется у 8-15% больных ГЭРБ. У 2-5% пациентов с пищеводом Барретта развивается рак пищевода (аденокарцинома пищевода).

Диагноз ставится либо эндоскопически на основании наблюдаемого смещения края плоского и столбчатого эпителия более чем на 3 см вверх по течению от анатомического края пищевода и желудка, либо гистологически - при метаплазии. Специализированный кишечник находится в любом месте пищевода. Точная протяженность пищевода Барретта неизвестна, но эта патология выявляется у 10-15% пациентов, которым проводят эндоскопию по поводу ГЭРБ.

Существуют противоречия относительно течения данной патологии. Некоторые исследователи предположили, что при пищеводе Барретта риск развития аденокарциномы может

достигать 50%. Однако нет сомнений в том, что эта частота сильно преувеличена, потому что у многих пациентов с выявленной аденокарциномой пищевода Барретта также был обнаружен при обследовании на дисфагию.

Распространенность аденокарциномы в первоначально диагностированных случаях пищевода Барретта составляет около 8%. Если сведения о распространенности аденокарциномы в пищеводе Барретта могут быть интересны с точки зрения эпидемиологии, то при лечении конкретных пациентов более полезно знать ежегодную заболеваемость аденокарциномой в тех случаях, когда ее не было при постановке диагноза: Пищевод Барретта был изготовлен. Объединенные данные 6 различных исследований (с 1984 г.) показывают, что ежегодная заболеваемость аденокарциномой составляет 1 случай на 200 (около 0,5%) пациентов из группы риска. Таким образом, у пациента с пищеводом Барретта и предполагаемой продолжительностью жизни 20 лет риск развития аденокарциномы на протяжении всей жизни составляет 10%. Аденокарцинома пищевода - злокачественная опухоль пищевода, возникающая из эпителиальной ткани СО. Развивается у 2-5% пациентов с пищеводом Барретта. Риск развития аденокарциномы из пищевода Барретта составляет «всего» 0,5% в год (для всех пациентов с этой патологией). Тем не менее, он увеличивается в 12 раз, до более 6,0% в год, если эндоскопическая биопсия пищевода Барретта показывает тяжелую дисплазию.

Таким образом, следует проводить динамическое эндоскопическое наблюдение за пациентами с пищеводом Барретта для выявления высокой степени дисплазии, которая значительно увеличивает риск развития аденокарциномы. Понятно, что такое наблюдение следует проводить за теми пациентами, которые соглашаются по возможности проводить хирургическое лечение по показаниям. Технически необходима биопсия целых сегментов СО пищевода Барретта с интервалом в 1 см. Гистологическое исследование должен проводить опытный патолог. Если при биопсии обнаруживается высокая степень дисплазии, пациенту следует предложить операцию. Если гистологическая картина неясна, биопсию повторяют. Если в

тканях наблюдается дисплазия легкой степени, пациенту показана терапия ИПП в течение 3 месяцев с последующей повторной биопсией. При отсутствии дисплазии динамическое эндоскопическое наблюдение проводится через 18-24 месяцев.

Пока не известно, снижает ли медикаментозное лечение эзофагита риск развития адекарциномы. По мнению некоторых исследователей, желаемого эффекта от такого лечения не наблюдалось. В настоящее время разрабатываются альтернативы радикальной эзофаготомии при высокой дисплазии.

Первые попытки удалить диспластический эпителий с помощью неодимового YAG-лазера или электрокоагуляции не оправдались из-за последующего рецидива заболевания. Позже была признана важность антисекреторной терапии высокими дозами ИПП до и после термической абляции, поскольку отсутствие соляной кислоты позволяет стягивать «голую» поверхность пищевода с помощью нормальный плоский эпителий СО почти в 80% случаев. Осложнения термической абляции включают тяжелую одиночную фагию и перфорацию пищевода.

Перспективным методом лечения пищевода Барретта с высокой степенью дисплазии является фотодинамическая терапия, при которой пациенту заранее назначают светочувствительный порфин, а затем СО из пищевода Барретта подвергают воздействию света высокой интенсивности с определенной длиной волны (с помощью специально настроенного лазера). Порфирин, который не избирательно захватывается диспластическим эпителием, взаимодействует со светом и вызывает окислительное повреждение в области воздействия. Как и при термической абляции, после фотодинамической обработки через несколько недель после лечения могут развиваться тяжелая одонофагия и чрезмерная светочувствительность. Предварительные исследования показали эффективность метода (до 80%) удаления диспластического эпителия.

Главный недостаток фотодинамической терапии - ее дороговизна. Доза светочувствительного порофина стоит около 3000 долларов, а специализированный лазер - 375000 долларов. Пока дальнейшие исследования не подтвердят эффективность

фотодинамической терапии, она останется только методом исследования. В тяжелых случаях могут возникать боль и затруднение глотания (дисфагия). Пациенту с перечисленными типичными проявлениями заболевания может быть поставлен диагноз ГЭРБ на основании имеющихся жалоб.

Однако диагноз должен быть подтвержден данными дополнительных исследований: рентгенографии пищевода, эзофагогастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки нижнего отдела пищевода, 24-часового рН-метра, манометрии. Этот комплекс диагностических методов следует применять также у пациентов с атипичными проявлениями ГЭРБ и при отсутствии специфических жалоб.

Какие анализы и когда может назначить ваш врач?

Лабораторное исследование.

Пациентам с подозрением на ГЭРБ (для исключения наличия желудочно-кишечного кровотечения) проводят: клинический анализ крови, определение группы крови, резус-фактора, анализ скрытой крови в кале, определение уровня железа в сыворотке крови.

Инструментальные исследования:

Эзофагогастродуоденоскопия.

Он выполняется для диагностики и определения степени тяжести рефлюкс-эзофагита, для выявления пищевода Барретта, выполнения биопсии и определения степени стриктуры пищевода. Однако примерно у 50-60% пациентов с ГЭРБ нет эндоскопических признаков заболевания. Это называется ГЭРБ без рефлюкс-эзофагита). При эзофагогастродуоденоскопии можно выполнить биопсию пищевода. Изучение биопатической слизистой оболочки пищевода может помочь выявить другие причины воспалительных изменений пищевода (инфекции, рак) в дополнение к обнаружению пищевода Барретта.

Рентгенологические исследования

Это обязательно для пациентов с дисфагией. Эти исследования позволяют выявить стеноз и язвы пищевода, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы. С помощью этих методов можно обнаружить тяжелые варианты течения эзофагита. Гастроэзофагеальный рефлюкс диагностируется у 50% пациентов.

Манометрия.

Его проводят для измерения давления нижнего пищеводного сфинктера пищевода. Давление менее 10 мм рт. Ст. Указывает на повышенную чувствительность пищевода к действию агрессивных компонентов желудочного сока. Метод важен в решении проблемы хирургического лечения ГЭРБ. Этот тест может диагностировать ГЭРБ без рефлюкс-эзофагита. Низкие значения давления нижнего сфинктера пищевода наблюдаются у здоровых людей.

24-часовой рН-метр.

У половины пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при 24-часовом мониторинге рН ниже 4 обнаруживается в течение более 4–5 минут (от 5 минут до 1 часа). У 14–29% пациентов с эндоскопически подтвержденным рефлюкс-эзофагитом и у 6–15% пациентов с характерными симптомами ГЭРБ значения рН могут быть нормальными.

Проба Бернштейна.

Во время этого исследования в пищевод вводят 0,1 н. Соляную кислоту, чтобы определить чувствительность слизистой оболочки пищевода к кислоте. Положительный результат теста считается появлением признаков ГЭРБ.

Тест может быть положительным при отсутствии патологических изменений пищевода во время эндоскопии или измерения рН.

«Щелочной тест».

Если в ответ на прием антацидов наблюдается быстрое облегчение симптомов (исчезновение изжоги и / или боли в груди), это косвенный признак наличия ГЭРБ.

Электромиография пищевода.

В ходе этого исследования можно изучить двигательную функцию пищевода. Для этого в пищевод вводится тонкий катетер. В пищеводном отделе катетера расположены чувствительные электроды, которые обнаруживают изменения двигательной функции органа, которые отражаются на датчике. Кроме того, этим методом можно измерить давление в нижнем сфинктере пищевода.

Консультация оториноларинголога.

Если у пациента наблюдается сухой кашель и охриплость голоса, необходима консультация врача по уху, носу и горлу. Признаки воспаления гортани и горла не редкость у пациентов с ГЭРБ. Для подтверждения диагноза ГЭРБ необходимо назначить пациенту антациды (снижающие кислотность желудочного сока). Если причиной патологических изменений глотки и гортани является заброс кислого содержимого желудка или тонкой кишки из-за снижения тонуса нижнего сфинктера пищевода (что наблюдается при ГЭРБ), то после приема антацидов состояние пациента значительно улучшится.

На что следует обратить внимание врачу?

Следует обратить внимание на изжогу, которая усиливается в положении лежа на спине, при наклонах, при физических нагрузках, при переедании; боль в груди, возникающая через 1-3 часа после еды.

Как лечится гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь?

Для лечения ГЭРБ используются немедикаментозные, медикаментозные и хирургические методы лечения.

Немедикаментозные методы лечения

Немедикаментозное лечение направлено на изменение образа жизни пациента с целью устранения факторов риска заболевания, которые приводят к дисфункции нижнего сфинктера пищевода.

Снижение массы тела при избыточной массе тела.

Не кури.

Поднимите изголовье кровати на 15 см.

Не передайте (регулярные приемы пищи небольшими порциями).

Не ешьте менее чем за 3 часа до сна.

Отказ от продуктов, расслабляющих сфинктер пищевода или оказывающих раздражающее действие на слизистую пищевода (жирная пища, шоколад, мята, специи, лук, кофе, апельсиновый и томатный сок, алкоголь). Увеличьте потребление животного белка. Избегайте горячих напитков или алкоголя перед сном.

Отказ от ношения тесной одежды.

Не применять препараты, отрицательно влияющие на моторику пищевода (нитраты, бета-адреноблокаторы, гормоны (прогестерон), холинолитики, антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов), а также препараты, повреждающие

слизистую пищевода (нестероидные противовоспалительные препараты, препараты калия).

Избегайте выполнения работ, связанных со сгибанием, поднятием тяжестей.

Лекарственные методы лечения

Почти все пациенты с ГЭРБ должны принимать лекарства всю оставшуюся жизнь. Прекращение этого лечения в 50% случаев приводит к обострению заболевания через 1 месяц. у 85% больных - в течение года.

Выбор лекарства определяется тяжестью воспалительного процесса в пищеводе (рефлюкс-эзофагит). Курс лечения 4-8 недель, иногда до 26 недель. Для лечения ГЭРБ используются препараты различных классов:

Антациды - Маалокс, Фосфалюгель, Гастал.

Прокинетики - домперидон (Мотилиум).

Блокаторы H₂ - ранитидин (Ранитидин, Ранисан) или фамотидин (Квамател, Гастроцидин, Фамотидин).

Ингибиторы протонной помпы - рабепразол (Париет), эзомепразол (Нексиум).

Хирургическое лечение

В 5-10% случаев медикаментозное лечение ГЭРБ оказывается неэффективным. Поэтому перед началом лечения необходимо оценить риск развития осложнений у пациента. Пациентам, у которых с наибольшей вероятностью разовьются осложнения, необходимо пройти хирургическое лечение вместо назначения лекарств.

Хирургические методы лечения показаны при осложненном течении ГЭРБ, при неэффективности стационарного лечения в течение 4 недель, пациентам в возрасте до 60 лет с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы 3-4 степени.

Необходимо помнить, что у хирургического лечения есть недостатки. Его результаты зависят от опыта хирурга, есть риск летального исхода. В некоторых случаях после операции требуется медикаментозная терапия.

Варианты хирургического лечения пищевода:

Эндоскопическая складка.

Эндоскопическая пликация заключается в уменьшении размера пищевода путем наложения борозчатых швов на его стенку.

Радиочастотная абляция пищевода.

Радиочастотная абляция пищевода (процедура Stretta) включает воздействие на мышцы нижнего сфинктера пищевода тепловой радиочастотной энергией. Радиочастотная энергия обеспечивается специальным устройством, в котором находятся игольчатые электроды. Иглы вводятся в мышцу нижнего сфинктера пищевода под эндоскопическим контролем. К концам игл прикладывают ток высокой частоты с одновременным охлаждением слизистой оболочки подачей воды. На стенках пищевода создаются «язвы» на разных уровнях. Обычно применяется 12-15 групп таких очагов.

Эффективность этого метода связана с механизмом «уплотнения» обрабатываемого участка, который становится менее чувствительным к вздутию желудка после еды и создает механический барьер для возврата содержимого желудка в организм. пищевод.

Лапароскопическая фундопликация по Ниссену.

После лапароскопической фундопликации по Ниссену у 92% пациентов наблюдается полное исчезновение симптомов заболевания. Эта операция выполняется во время лапароскопии. Он особенно эффективен у пациентов с ГЭРБ и грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Во время операции вокруг нижнего сегмента пищевода из верхней части дна желудка образуется втулка. В результате восстанавливается тонус нижнего сфинктера пищевода, уменьшается количество его временных расслаблений при растяжении желудка, улучшается опорожнение желудка.

Какие методы лечения может использовать ваш врач?

По назначению врача принимаются препараты, действие которых направлено на устранение и уменьшение выраженности проявлений ГЭРБ.

Решить, нужно ли хирургическое лечение, может врач. Хирургическое лечение показано при осложнениях ГЭРБ при неэффективности стационарного лечения в течение 4 недель у

пациентов в возрасте до 60 лет с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы 3-4 степени.

Профилактика ГЭРБ

Нормальное функционирование нижнего сфинктера пищевода является важным требованием для профилактики ГЭРБ. Для предотвращения заболевания необходимо внести изменения в образ жизни, чтобы исключить факторы риска, приводящие к нарушению функции нижнего сфинктера пищевода.

С этой целью важно добиваться снижения массы тела, отказаться от курения; необходимо приподнять головной конец кровати на 15 см; не переедать (регулярно принимать пищу малыми порциями); не принимать пищу менее чем за 3 ч. до сна. Необходимо отказаться от пищи, которая расслабляет пищеводный сфинктер или обладает раздражающим действием на слизистую пищевода (жирные продукты, шоколад, мята, специи, лук, кофе, апельсиновый и томатный сок, алкоголь); избегать горячего питья или алкоголя перед сном. Следует отказаться от ношения тугих одежды. Не использовать препараты, оказывающие отрицательный эффект на моторику пищевода (нитраты, бета-адреноблокаторы, гормоны (прогестерон), антихолинергические средства, антидепрессанты, антагонисты кальция), а также препараты, повреждающие слизистую оболочку пищевода (нестероидные противовоспалительные препараты, препараты калия). Важно избегать выполнения работы, связанной с наклонами, подъемом тяжестей.

Что делать пациенту с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью?

Лечение заболевания пожизненное. В большинстве случаев у пациентов с ГЭРБ эффективны немедикаментозные и медикаментозные методы лечения. Однако в некоторых случаях после прекращения приема препарата наблюдаются обострения заболевания, требующие длительной поддерживающей терапии.

Пациент может самостоятельно изменить свой образ жизни, что может привести к улучшению проявлений ГЭРБ или исключить факторы риска заболевания, приводящие к нарушению функции нижнего сфинктера пищевода. Эти факторы

также являются элементами профилактики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Очень важно:

Уменьшите массу тела (если он лишний вес).

Бросай курить.

Поднимите изголовье кровати на 15 см.

Не пере едайте (ешьте регулярно небольшими порциями).

Не ешьте менее чем за 3 часа до сна.

Откажитесь от пищи, которая расслабляет сфинктер пищевода или оказывает раздражающее действие на слизистую пищевода (жирная пища, шоколад, мята, специи, лук, кофе, апельсиновый и томатный сок, алкоголь). Увеличьте потребление животного белка.

Избегайте горячих напитков или алкоголя перед сном.

Откажитесь от тесной одежды.

Не используйте препараты, негативно влияющие на моторику пищевода (нитраты, бета-адреноблокаторы, гормоны (прогестерон), холинолитики, антидепрессанты, антагонисты кальция), а также препараты, повреждающие слизистую пищевода (нестероидные противовоспалительные средства, препараты калия).

Избегайте выполнения работ, связанных со сгибанием, поднятием тяжестей.

Этиология ГЭРБ, безусловно, многофакторна. Заболевание выявляется с развитием характерных симптомов и / или воспалительных поражений дистальной части пищевода из-за многократного заброса желудочного и / или двенадцатиперстного содержимого в пищевод (Алгоритмы диагностики и лечения в гастроэнтерологии. - Т. 2006). Этот синдром состоит из комплекса клинических симптомов и / или морфологических признаков - симптомов, возникающих в результате заброса содержимого желудка в пищевод. Кроме того, при наличии морфологических изменений со стороны слизистой оболочки пищевода, т.е. При эндоскопическом обследовании определяется «рефлюкс-эзофагит (ЭР)». В данном случае это эндоскопически положительный ГЭРБ. И если есть жалобы, клинические симптомы, но нет эндоскопических признаков ЭК, мы говорим об эндоскопически отрицательной ГЭРБ. [2.3.15.16.]

Большинство исследователей определяют ГЭРБ как хроническое рецидивирующее заболевание, которое проявляется характерными клиническими признаками и вызвано спонтанным и регулярно повторяющимся ретроградным рефлюксом (рефлюксом) желудочной кислоты и / или щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки в пищевод с повреждением его дистальные отделы (воспаление, эрозия, язвенная болезнь) _0_. В то же время существует мнение, что ГЭРБ - это не самостоятельная нозологическая форма, а всего лишь комплекс клинических симптомов и / или морфологических изменений, возникающих в нижней трети пищевода в результате _1_ гастроэзофагеального рефлюкса. Таким образом, изжога, пара болезненных ощущений, беспокоящая большинство больных язвенной болезнью, может рассматриваться как одно из проявлений язвенного симптомокомплекса, как осложнение язвенной болезни - РЭ или как «второе болезнь»- ГЭРБ. Термин «ГЭРБ» или «рефлюксная болезнь пищевода» был рекомендован Женвальским симпозиумом [39].

РЭ как одна из основных форм ГЭРБ, характеризующаяся развитием морфологических изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода в виде пептических эрозий и язв, была описана Х. Квинке еще в 1879 г., а термин ГЭРБ был предложен почти 90 лет спустя, в 1966 г. ... Россетти. В то же время этот термин или диагноз получил всеобщее признание за рубежом. Этот термин обозначает заболевание, которое возникает в результате патологического обратного потока содержимого желудка или двенадцатиперстной кишки в пищевод со всеми вытекающими из него клиническими проявлениями и морфологическими проявлениями изменений из пищевода. В 1996 г. в городе Бирмингеме во время Европейской недели гастроэнтерологии был провозглашен лозунг: «XX век - век язвенной болезни, XXI век - век гастроэзофагеальной рефлюксной болезни». В 1999 г. город Генвейл организовал специальный семинар по ГЭРБ, в котором приняли участие 35 специалистов из 16 стран. В результате встречи были приняты рекомендации по лечению ГЭРБ. [4.15.] Несмотря на это, серьезного внимания в нашей стране этому заболеванию не уделялось, несмотря на то, что в последние 10 лет проводились

разрозненные работы. Какова реальная картина распространения ГЭРБ в республике? По данным Научного центра хирургии. Академика Вахидова МЗРУз за период с 1990 по 2000 год. Из 76 052 обследованных больных признаки ЭР наблюдались у 17%. Наши данные показывают, что с 2000 по 2005 год у 31% людей, обследованных в отделении эндоскопии, были обнаружены признаки ГЭРБ (ГЭ) от катаральных (поверхностный эзофагит) до эрозивно-язвенных форм. Однако истинную распространенность ГЭРБ трудно исследовать даже с несколькими ведущими агентствами. Поскольку ГЭРБ можно представить в виде айсберга, вершина которого составляет около 5% (это пациенты с осложненными формами ГЭРБ, которые лечатся в стационаре и клинике), средняя часть над водой составляет 20-25% (это Пациенты с тяжелыми и стойкими симптомами ГЭРБ получают регулярное амбулаторное лечение). Причем самую большую подводную часть айсберга составляют пациенты, не обращающиеся к врачам, которые составляют 70-75%. В основном это пациенты с легкими симптомами ГЭРБ. Отсутствие четкого представления о распространенности ГЭРБ может быть связано с тем, что это состояние часто связано с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а особенно с патологиями гастродуоденальной и гепатобилиарной зон. Фактически, наши исследования показывают, что более 50-60% пациентов с дискинезией желчного пузыря, гастритом и гастродуоденитом имеют проявление ГЭРБ _0_. Однако эта патология не всегда диагностируется. По сравнению с данными литературы, эпидемиологические исследования, проведенные в России (в зависимости от региона), показывают, что от 40 до 60% населения страдает ГЭРБ. Из них 45% -80% имеют РЭ[4.6.]. В отдельных российских исследованиях представлены следующие цифры: среди жителей Новосибирска на изжогу жалуются 61,7% мужчин и 63,6% женщин (10,3 и 15,1% - часто или постоянно). В Санкт-Петербурге - 46%, в Красноярске - 46%, в Республике Тыва - 37%. В общей популяции распространенность эзофагита оценивается в 5-6%, у 65-90% пациентов эзофагит легкой и средней степени, а у 10-35% - тяжелый эзофагит. Заболеваемость тяжелым эзофагитом среди населения в целом составляет 5 случаев на 100 000 жителей в год. Распространенность пищевода

Барретта среди пациентов с эзофагитом составляет около 8% с колебаниями от 5 до 30%. В последние десятилетия наблюдается заметный рост числа случаев выявления аденокарциномы пищевода (АПБ), частота ее выявления в настоящее время оценивается в 6-8 новых случаев на 100 000 жителей в год. Ежегодно АСР регистрируется у 0,5% пациентов с пищеводом Барретта с низкой степенью дисплазии эпителия и у 6% с высокой степенью дисплазии. Частота его развития у таких больных увеличивается до 800 случаев на 100 000 жителей в год. Следовательно, наличие пищевода Барретта в десять раз увеличивает риск АКР. 0 Согласно литературным данным, в США ГЭРБ отмечается у 25 миллионов человек, и это только верхушка айсберга. Во многих развитых странах этот показатель колеблется от 20 до 40%. А в Германии ГЭРБ давно называют «народной болезнью» 1.

Есть данные, что в 1995 г. изжога беспокоила 19 миллионов американцев, в 1997 г. их число увеличилось до 21 миллиона 2, в других странах симптомы изжоги или срыгивания кислоты отмечались у 21-44% взрослого населения. По данным Департамента по делам ветеранов США 3, основанным на огромном количестве материалов (около 1 миллиона госпитализированных пациентов), в 1970–1974 годах. по поводу ГЭРБ прошли лечение 50 человек из 10 000 госпитализированных. В 1990-1995 гг. у мужчин европеоидной расы этот показатель увеличился в 7 раз и составил 350/10000, резко возросла смертность от осложнений ГЭРБ (пептическая стриктура, пищевод Барретта, развитие аденокарциномы). [5.21.]

Основная причина развития симптомов рефлюксной болезни - поражение слизистой оболочки пищевода соляной кислотой и пепсином. У большинства пациентов дистальная часть пищевода подвергается длительному воздействию этих вредных факторов. Реже симптомы возникают у пациентов с нормальным уровнем рефлюкса соляной кислоты и пепсина. Однако и в этом случае нельзя игнорировать «нижний» рефлюкс - дуоденогастральный рефлюкс желчи (ДГР). Запуская желчь в желудок и пищевод - «промывает» слизистый барьер, также способствует развитию патологии. Результаты мониторинга рН пищевода показывают, что при эндоскопически отрицательном рефлюкс-эзофагите

(ENRE) слизистая оболочка пищевода менее подвержена воздействию соляной кислоты и пепсина, чем при эндоскопически положительном рефлюкс-эзофагите. (EPRE), хотя его уровень выше, чем у здоровых людей. Повышенная чувствительность слизистой оболочки пищевода и нервной системы, по-видимому, играет важную роль в развитии ENRE. А.Л. Гребенев отметил значение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, нижнего сфинктера пищевода (НПС) и недостаточности сердечного сфинктера в механизмах ГЭРБ _0_. При этом важная роль в патогенезе ГЭРБ отводится нарушению антирефлюксного механизма - барьера пищевода, т.е. снижение тонуса ЛПС, а также повторяющиеся эпизоды его спонтанного расслабления (последнее может быть связано с психическими или нейрогуморально-эндокринными факторами). Это явно связано с наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, при которой частично или полностью нарушена анатомическая структура ЛПС. Предыдущее представление о том, что ER является вторичным по отношению к грыже пищеводного отверстия диафрагмы, сейчас пересматривается. Кроме того, факт, что грыжи пищеводного отверстия диафрагмы обнаруживаются почти у 50% людей старше 50 лет, и у 63-84% из них эндоскопические симптомы ЭР. _0_ также подтверждает эту версию.

Среди этих причин наиболее важную роль в патогенезе ГЭРБ играет НПВ, поскольку именно НПВ участвует в обеспечении пищеводного антирефлюксного барьера. Поэтому можно предположить, что тонус ЛПС во многом зависит от того, возникает рефлюкс или нет. Как часто, периодически наблюдается снижение напряжения или расслабление ЛПС, как часто пациенты испытывают изжогу и другие симптомы ГЭРБ. В этом случае на первом месте стоит ослабление функции блокировки PPS. Хотя в недавнем прошлом само существование NPC ставилось под сомнение. Однако многочисленные манометрические, морфологические и электрофизиологические исследования брюшного пищевода доказали существование ЛПС, который, помимо акта глотания, постоянно находится в тонически сокращенной форме, создавая зону высокого давления и тем самым предотвращая гастроэзофагеальный рефлюкс.

Расслабление ЛПС во время глотания происходит в результате подавления активных мотонейронов интрамуральных ганглиев рефлексом стимулированных преганглионарных нейронов дорсальных блуждающих нервов.[34]

Психогенные факторы играют роль в развитии первичной недостаточности LPS и GER. Исследования Джонстона Б.Т. (1995), Куросава Д.А. (2002)[35] показали, что психоэмоциональный стресс снижает частоту и амплитуду сокращений пищевода, а психовегетативные расстройства обостряют симптомы личной и реактивной тревожности, депрессии, ипохондрии и признаки вегетативной дистонии.[36]. Кроме того, известно, что симптомы ГЭРБ чаще всего встречаются у людей с различными психическими расстройствами, возможно, из-за искаженного восприятия симптомов заболевания.[21.39.]

Хорошо известно, что в норме тонус ЛПС должен быть в пределах 15-35 мм рт. Ст., А количество его спонтанных расслаблений не должно превышать 50 эпизодов в сутки (обычно 20-30). Данные литературы подтверждают, что у пациентов с ГЭРБ наблюдается снижение тонуса ЛПС, что коррелирует с тяжестью заболевания. Причем количество эпизодов спонтанной релаксации ЛПС оказывается существенно увеличенным (до 200-400 в сутки) [4]

Другими факторами, провоцирующими возникновение гастроэзофагеального рефлюкса, являются повышение давления в желудке из-за замедления эвакуации из желудка, а также уменьшение пищеводного клиренса, связанное с уменьшением перистальтики пищеводного тела. [23].

Роль соляной кислоты в патогенезе ГЭРБ долгое время недооценивалась. Так, известный американский гастроэнтеролог Э. Палмер в 1960 г. писал (цитата по В. Х. Василенко и др.): «За последние годы я изучил 238 оригинальных статей и монографий по этой проблеме в Надежда найти доказательства такой частоты утверждает, что рефлюкс соляной кислоты является причиной эзофагита у людей. И я не нашел ни одного"[1]. Однако исследования, проведенные в последующие годы, показали, что влияние соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода является основным патогенным фактором ГЭРБ. Общеизвестно,

что нормальные значения рН в пищеводе составляют 5,5-7,0%. Общая продолжительность снижения рН в пищеводе до уровня ниже 4% (то есть при таких значениях рН происходят характерные изменения ГЭРБ) в течение дня не должна превышать 1 часа (5 % времени суток)[26] В многочисленных исследованиях было обнаружено, что именно долгосрочное снижение уровня рН в пищеводе приводит к появлению клинических симптомов ГЭРБ у 1 пациентов. Приведенные авторами данные также свидетельствуют о том, что у пациентов с ГЭРБ наблюдается снижение внутрипищеводного рН до уровня в среднем в течение 4 часов (с 4 до 14,5 часов в течение дня или с 25 до 60% времени суток) [2.4].

В последнее время появились данные о влиянии изменений микрофлоры пищевода на возникновение и развитие РЭ (Шендеров Б.А., 2001., Бондаренко Б.А. и др., 2003.). Однако окончательного решения этот вопрос не получил и до сих пор остается спорным. Поскольку, принимая во внимание бактериальную этиологию развития ГЭРБ, заражение слизистой оболочки пищевода и желудка другими условно-патогенными и непатогенными микробами необходимо исследовать в сравнительном аспекте с нормальной флорой пищевода. И понятие нормальной микрофлоры пищевода тоже относительное, поскольку микрофлора пищевода скудна по сравнению с другими отделами желудочно-кишечного тракта. В то же время в проксимальной части пищевода обнаруживаются бактерии, характерные для полости рта и глотки. В дистальной области обнаруживаются стафилококки, дифтероиды, лактобациллы, саркины, палочки, грибы рода *Candida* и др. (В.В.Чернин и др. 2004г.). Скудность микрофлоры пищевода, возможно, связана с тем, что в силу анатомо-физиологических особенностей пищевода микроорганизмы не задерживаются на слизистой оболочке и легко «смываются». Однако при недостаточности ФС под воздействием паров соляной кислоты или под влиянием рефлюкса из содержимого желудка создаются условия 12-перстной кишки для проникновения бактерий из полости рта и желудка из рефлюкс.

Существующие данные о микрофлоре пищевода при различных его патологических состояниях содержат

противоречивые данные. Червинец В. Базлов и др. (2001, 2002) при биопсиях воспаленной и эродированной слизистой оболочки пищевода у 16 пациентов с эзофагитом обнаружили бактерии рода *Streptococcus* (у 93,75% пациентов), *Staphylococcus* (у 87,5% пациентов), *Bacteroides* (у 75,0% пациентов), *Lactobacillus*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (у 50% пациентов). Менее чем у половины исследованных микроорганизмов родов *Candida*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* spp., *Stomatococcus* spp. Также следует отметить, что в монокультуре микроорганизмов не обнаружено. Комбинации 3 культур наблюдались только в одном случае (6,2%), из 4 - в трех (18,7%), из 5 - в трех (18,7%), из 6 - в пяти случаях (31,2%), из 7 - в трех случаях (18,7%), из 8 - в одном случае (6,2%). Комбинации микроорганизмов чаще были представлены стрептококками, стафилококками, бактериодиодами и энтеробактериями, лактобациллами, коринеформными бактериями, грибами рода *Candida*, *veillonella*.

Роль *H. pylori* (Hр) в развитии эзофагита изучается в последние годы. Некоторые исследователи (Csendes A. et al.) отрицают его роль в развитии поражений слизистой оболочки пищевода при хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эрозивном эзофагите и эзофагите Барретта. Другие (Vorham-Manesh F. и Farnum J. B., 1993; Pieramico O. and Zanetti M. V., 2000; Der R., 2001.) обнаружили Hр в 15-50% случаев в слизистой оболочке участков метаплазии желудка пищевода Барретта. Кроме того, метаплазия желудка в пищеводе Барретта была обнаружена только при наличии Hр в слизистой оболочке желудка. Присутствие *Helicobacter* только в местах метаплазии желудка в пищеводе подтверждается также исследованиями В. К. Шарма и др. (1999). Кроме того, по данным М. Voutilainen et al. (1999), эрозивный эзофагит возникает при ГЭР при наличии Hр в слизистой оболочке желудка. Несомненно, гиперсекреция и гипергастринемия, вызванная Hр, могут участвовать в патогенезе ГЭРБ. Об этом свидетельствуют данные Е. Boyd [49], свидетельствующие о том, что пациенты с язвой двенадцатиперстной кишки, которые, как правило, связаны с ЛГ, часто страдают ЭР. Некоторые исследователи объясняют патофизиологическую роль Hр при ГЭРБ производством

цитокинов и медиаторов воспаления, которые могут оказывать прямое или косвенное влияние на слизистую оболочку пищевода и на нижний сфинктер пищевода, вызывая расслабление гладких мышц и, следовательно, его недостаточность. [42.]. Кроме того, есть информация о влиянии НР на опорожнение желудка, но эта информация неубедительна [43] Также предполагается, что Нр вместе с его токсинами и другими бактериальными продуктами может влиять на афферентные нервы и, таким образом, повышать чувствительность слизистой оболочки пищевода к агрессивным факторам. [44,45].

Однако J.P. Гисберт (2001) отрицает связь Нр с возможностью гастроэзофагеального рефлюкса и пищевода Барретта. Более того, считается, что присутствие Нр в желудке может предотвратить рост опухоли и появление пищевода Барретта. [Kandel G., 2000; Ioffeld R.J. et al.2000; Ruge M., 2001].

Предположение о защитной роли Нр в развитии ГЭРБ возникло из-за того, что ГЭРБ с инфекцией Нр встречается реже, чем у неинфицированных пациентов, а у инфицированных пациентов эта патология протекает гораздо легче, хотя найти ее не всегда удается. Найдите аналогичную связь между эзофагитом и Нр, и не все исследователи замечают это. Защитный эффект Нр также подтверждается тем фактом, что ГЭРБ редко встречается в странах, в которых большая часть взрослого населения колонизирована Нр, особенно штаммами *saG*A + [46], а инфицированные имеют значительно сниженный риск аденокарциномы сердца и пищевода. [47] есть. Напротив, в западных странах, где инфекция Нр, включая штаммы *saG*A +, неуклонно снижается, частота ГЭРБ и ее последствий увеличивается. [48].

Следовательно, эти факты, с одной стороны, вызывают сомнения относительно патогенетической роли микроорганизма [49] с другой стороны, они требуют уточнения того, каким образом штаммы *saG*A + Нр, наиболее опасные при заболеваниях дистального отдела желудка, оказывают такой явный защитный эффект при «проксимальных заболеваниях» желудочно-кишечного тракта. По словам Д. Кейва и М. Варгаса [50] НР может производить белки, подавляющие действие соляной кислоты. Кроме того, интерлейкин-1В, который

продуцируется слизистой оболочкой желудка при Нр-гастрите, действует как ингибитор секреции кислоты. [51]. Заявленные защитные эффекты лишь частично могут быть связаны со свойствами самих микроорганизмов, и думать об участии этих механизмов можно только в случае проксимального гастрита. В то же время наиболее частая колонизация Нр в антральном отделе имеет противоположный эффект - повышается секреция гастрина и HCl.

Другой механизм защитного действия Нр может быть связан с образованием аммиака в результате расщепления мочевины уреазой Нр, которая участвует в нейтрализации HCl. При нейтрализации HCl немаловажное значение имеет не прямое защитное действие Нр, опосредованное патогенными свойствами бактерий. Известно, что воспаление в проксимальной части желудка, где расположены париетальные клетки, вырабатывающие кислоту, может вызывать атрофию и гипохлоргидрию, тем самым снижая риск развития ГЭРБ. Основываясь на этой позиции, становится очевидной обратная связь между штаммами *saгA* + Нр, вызывающими более серьезное воспаление, и ГЭРБ. Это также объясняет тот факт, что средняя секреция HCl выше у неинфицированных людей, чем у пациентов с инфекцией Нр, поскольку они также включают пациентов с гастритом. Отсюда следует, что чем больше тяжесть гастрита, вызванного инфекцией Нр функционирующими патогенными островками *saгA* +, тем тяжелее гастрит, чаще атрофия, ниже секреция кислоты и ниже вероятность ГЭРБ. Следовательно, гастрит, вызванный Нр желудка, можно рассматривать как разновидность биологического антисекреторного агента. Следует иметь в виду, что гастрит приводит не только к снижению секреции HCl, но и к увеличению экспрессии индуцированных форм ЦОГ-2 [53] циклооксигеназы, благодаря чему происходит гиперпродукция простагландинов [54], что приводит к цитопротекторному эффекту. Это не исключает возможности того, что простагландины, продуцируемые в кардии, участвуют в защите слизистой оболочки пищевода во время эпизодов физиологического рефлюкса [55].

Следовательно, с точки зрения патофизиологии инфекции НР, она может как способствовать развитию ГЭРБ, так и, в некотором смысле, защищать пищевод от агрессивных воздействий. Но. Несмотря на некоторые теоретические возможности, если Нр играет роль в патогенезе ГЭРБ, она мала. Об этом также свидетельствует тот факт, что инфекция НР при ГЭРБ в среднем составляет 40%, то есть почти такая же, как и в популяции[56,67,68]. Кроме того, исследование последних лет показывает, что частота ER почти удваивается после эрадикации Нр [59,60,61]. На основании вышеизложенного становится ясно, что вопрос о роли Нр в патогенезе ГЭРБ также остается дискуссионным и не решенным до конца.

А. Wellmer et al. (1999) выделили грибы *Candida albicans* из слизистой оболочки пищевода у пациентов с эзофагитом и определили их патогенные свойства, выраженные в способности образовывать трубочки роста и повышенной адгезии к эпителиальным клеткам.

С. Рисиум, М.К. Орхольм (1997) после 106 эзофагогастродуоденоскопии, выполненных на ВИЧ-инфицированных пациентах, обнаружил, что у 40% из них были *Candida spp.* На слизистой оболочке, у 12% - цитомегаловирус, у 4% - атипичные микобактерии, а у 6% - *H. pylori*. ... Цитомегаловирус признан ими частой причиной инфекционного эзофагита у ВИЧ-инфицированных. ЛА. Теот, Б.С. Дукатман, К. Geisnger (1993) подтвердил это предположение в своем исследовании.

Следовательно, сравнивая эти данные с микрофлорой пищевода здоровых людей, можно сказать, что эзофагит сопровождается дисбактериозом. Об этом свидетельствует тот факт, что с устранением обострения эзофагита качественный и количественный спектр микрофлоры слизистой оболочки пищевода четко изменяется и приближается к микробиоценозу здоровых людей. Отсюда следует, что при рецидиве язвенной болезни, обострении хронического гастрита и эзофагита происходит значительная активация условно-патогенной микрофлоры слизистой, качественное и количественное увеличение которой более выражено в околоязвенной зоне, в области при активном гастрите и воспалительно-эрозивных поражениях слизистой оболочки пищевода. Как и *H. pylori*, этот

патоген не выделяется в монокультуре и при обнаружении в сочетании с другими патогенами не доминирует по отношению к этим микроорганизмам. Следует отметить, что при выяснении значения микрофлоры слизистой оболочки в развитии воспалительно-эрозивно-язвенного поражения пищеводно-гастродуоденальной зоны важно знать не только качественные и количественные изменения, но и ферментативную активность, поскольку последняя во многом определяет агрессивность условно-патогенных микроорганизмов.

Известно, что микрофлора желудка намного богаче как по количественному, так и по качественному составу, а также по патогенности выше, чем микрофлора пищевода. Следовательно, в условиях гастроэзофагеального рефлюкса *H. pylori* также может попасть в пищевод и усугубить патологический процесс при эзофагите. Более того, данные зарубежных авторов указывают на наличие особого вида бактерий - *Hiatus Hernia*, которые могут вызывать снижение тонуса НПС. или его периодическое расслабление [40.]. Однако эта версия также требует дальнейших исследований для подтверждения и признания.

В современной литературе существует мнение о значении образа жизни в патогенезе рефлюкс-эзофагита. В международных рекомендациях, разработанных в Genval, хотя и сказано, что образ жизни не играет решающей роли в патогенезе ER, однако важность образа жизни не отвергается. Недостаточно объективных данных, чтобы подтвердить важность образа жизни в развитии ENRB. В то же время рекомендуются дальнейшие исследования роли ожирения, повышенного потребления жира и других факторов. В 18-м издании руководства (1972 г.) «Принципы и практика медицины» - о образе жизни говорится следующее: «Больной рефлюкс-эзофагитом должен есть 6 раз в день, принимать антациды через час после еды, ужинать не позднее, чем за 2 часа до сна, не носить тесную одежду, спать с приподнятым изголовьем от 15 до 20 см. «Однако эти рекомендации также оспариваются [23.].

Неправильное питание, курение, злоупотребление алкоголем, газированные напитки, кофе и некоторые лекарства (НПВП, спазмолитики и т. Д.) Также играют важную роль в этиологии ГЭРБ.

Дисфункция желчевыводящих путей также имеет большое значение в патогенезе ГЭРБ. Потому следует подчеркнуть, что в этих случаях дуоденогастральный рефлюкс возникает одновременно. На наш взгляд, желчный рефлюкс является дополнительным патогенетическим фактором развития нарушений моторной эвакуации в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, что подтверждается мнением D. J. Bowrey и соавт. (2003), R. Orel с соавт. [8,37] считающие комплексный кислотно-желчный рефлюкс наиболее агрессивным воздействием на слизистую пищевода и основной причиной нарушения регенерации эпителия пищевода [14]. В связи с этим становится необходимым различать «рефлюксную болезнь», принимая во внимание степень отрыжки содержимым пищеварительного тракта или вид возбудителя рефлюкса. Очевидно, что такой подход к проблеме рефлюксной болезни позволит более точно охарактеризовать клиническое проявление заболевания, поставить своевременный диагноз и назначить целенаправленное лечение заболевания. Однако эти аспекты ГЭРБ еще плохо изучены.

Анализ литературных данных показывает, что, несмотря на наличие множества факторов, способствующих возникновению и / или развитию ГЭРБ и / или провоцирующих его, точкой приложения их агрессивного действия является слизистая оболочка пищеварительного тракта. Таким образом, считается, что одним из факторов патогенеза ГЭРБ и РЕ является снижение резистентности тканей слизистой оболочки пищевода, вызванное дисфункцией преэпителиальных, эпителиальных и постэпителиальных защитных механизмов. Есть свидетельства того, что, прежде всего, механизм преэпителиальной защиты, который состоит из водного слоя, слизистой оболочки и слоя ионов бикарбоната для нейтрализации кислотного рефлюкса, который выводится из желудка в пищевод, нарушается и поддерживает рН пищевода на уровне 7,3-7,4 [4] В этом случае дополнительным защитным фактором является проглатывание слюны изо рта. А в условиях ГЭРБ замедляется образование защитных факторов в ответ на химическое и механическое раздражение. Защиту эпителия обеспечивают структурные и функциональные особенности самих клеточных элементов, а также постоянная физиологическая регенерация многослойного

плоского некератинизированного эпителия пищевода. В то же время улучшенная регенерация базальных клеток слизистой оболочки пищевода предотвращает образование эрозий и язв. Уровень постэпителиальной защиты обеспечивается адекватным кровоснабжением и поддержанием рН тканей на уровне 7,3-7,4, что является основным сопротивлением клеток агрессии. По-видимому, поэтому у большинства больных ГЭРБ уже на начальных стадиях развития заболевания выявляются нарушения микрососудов спастического типа [21].

Таким образом, на основании анализа литературы, посвященной изучению проблемы рефлюкса, можно сделать вывод, что дисбаланс между защитными и стрессовыми факторами приводит к развитию ГЭРБ. В то же время необходимо выделить следующие факторы, способствующие развитию ГЭРБ [20.24.25.26.27.28.].

-- Нарушение физиологии кардии, состоящей из нижнего сфинктера пищевода (СКВ), углей Гиса, мембраны Лаймера, сладкой, медиальной диафрагмы Губарева ножек.

-- Нарушение пищеводного клиренса, то есть времени, необходимого для самоочищения пищевода при срыгивании, которое зависит от перистальтической активности пищевода, степени выраженности и слюноотделения.

-- Снижение резистентности слизистой оболочки пищевода, вызванной преэпителиальными защитными факторами (секреция самих желез пищевода), эпителиальными (внутриклеточный рН, внутриклеточная буферная система, регенерация слизистой оболочки) и постэпителиальными (орошение слизистой оболочки крови, буферная система крови) .

-- Нарушение микробиоза пищевода с развитием в нем дисбиотических изменений.

Наряду с вышесказанным, до сих пор остаются дискуссионными вопросы о роли желчи и ее компонентов в механизмах возникновения клинических и патофизиологических симптомов «рефлюксной болезни», а также о специфике течения этого заболевания в зависимости от тяжести рефлюкса и характера рефлюкса. Уточнение этих вопросов, несомненно, внесет вклад в разработку новых подходов к диагностике и лечению этого наиболее распространенного заболевания.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина ГЭРБ очень разнообразна. Клиника ГЭРБ может быть типичной и атипичной, с характерными симптомами или клиническими масками (коронарная, легочная, отоларингологическая и др.). Среди типичных симптомов ГЭРБ центральное место занимает изжога (ощущение жжения за грудиной, распространяющееся на шею), которая встречается в 83-85% случаев, появляется изжога как следствие длительного контакта кислотного рефлюкса ($\text{pH} < 4,0$) с СОП, за которым следует и является причиной развития ER [1, 27, 28]. Интенсивность изжоги зависит от концентрации ионов H в рефлюксе, частоты и продолжительности его контакта с СОП. Утверждается, что наличие и тяжесть изжоги у пациентов с ГЭРБ примерно одинаковы как при эндоскопически отрицательной, так и при положительной ГЭРБ, и, следовательно, не существует клинических критериев для дифференциации тяжести повреждения СОП от ГЭРБ.

Для подтверждения диагноза ГЭРБ необходимо, чтобы изжога появлялась как минимум 3 раза в неделю и явно влияла на качество жизни пациента (КЖ). Однако как более низкие частоты, так и выраженность изжоги не исключают диагноз ГЭРБ, поскольку ее появление вряд ли может быть вызвано чем-либо, кроме ГЭРБ и ER. Имеются косвенные доказательства и клинические доказательства того, что по крайней мере у пациентов с изжогой в качестве основного или единственного симптома ГЭРБ.

Одним из ведущих симптомов ГЭРБ является кислая отрыжка и / или кислая регургитация (регургитация), которая встречается у 52% пациентов. Ряд авторов считают кислотную регургитацию вторым по важности и частым симптомом ГЭРБ, описывая ее как ощущение кислого содержимого в полости рта. В его основе - кислый ГЭР, протекающий на фоне недостаточности обоих сфинктеров пищевода (нижнего и верхнего). У пациентов с проксимальным рефлюксом обычно появляются легочные и гортанные симптомы, маскирующие ГЭРБ.

Третий по частоте (20%) симптом ГЭРБ - дисфагия. В то же время дисфагию сложно признать патогномическим симптомом ГЭРБ, она более характерна для таких заболеваний пищевода, как ахалазия кардии, осложнение ГЭРБ рубцовой стриктурой пищевода или развитие опухолевого процесса. При неосложненной ГЭРБ дисфагия носит эпизодический, преходящий характер, вызвана моторной дискинезией, застойной волной сокращения и / или спазмом пищевода, и, как правило, стриктура пищевода со временем нарастает, особенно при аденокарциноме, дисфагия постоянно усугубляется и сопровождается прогрессирующее снижение массы тела. Реакцией на попадание кислотного рефлюкса в пищевод может быть внезапная обильная секреция слегка кислого или соленого секрета слюнными железами.

Выделяют 3 группы пациентов с ГЭРБ, которые в первую очередь следует назвать легочными, которые встречаются у 6-10% пациентов и характеризуются постоянным хроническим непродуктивным кашлем, бронхообструктивным синдромом, рецидивирующей пневмонией и бронхиальной астмой (БА). В 43% случаев хронический кашель - чуть ли не единственное проявление ГЭРБ, устранить его можно только приемом ингибиторов протонной помпы (ИПП). ГЭРБ и РЭ выявляются у 47-64% детей и 33-90% взрослых, страдающих астмой, и у этих пациентов заболевание приобретает более тяжелое гормонозависимое течение. Лечение ГЭРБ облегчает симптомы астмы. Горланная маска при ГЭРБ встречается реже. В этом случае наблюдается развитие хронического ларингита, фарингита и злокачественных новообразований в гортани, на голосовых связках [45]. Причины частого вовлечения легочной системы и ЛОР-органов в патологический процесс ГЭРБ до конца не изучены. Механизм влияния ГЭРБ на развитие и течение БА может быть различным: 1) стимуляция парасимпатических рецепторов в дистальном отделе пищевода с развитием бронхиальной обструкции (рефлекторная теория); 2) микроаспирация кислого содержимого желудка (кислотная регургитация) в бронхиальный тракт (теория рефлюкса). Патологический процесс в ЛОР-органах при ГЭРБ чаще всего объясняется прямым воздействием кислотного рефлюкса на

гортань и глотку с повторной регургитацией. Клинически это проявляется грубым «лающим» кашлем, болью в горле, охрипlostью голоса (дисфонией), особенно по утрам, значительно увеличивает риск развития рака гортани.

Другой клинической маской ГЭРБ может быть боль в нижней части грудины, имитирующая стенокардию. Коронарная маска при ГЭРБ характеризуется появлением жгучей, давящей боли в нижней части грудины с очень широкой иррадиацией (в руку, челюсть, спину) и описывается как «несердечная боль в груди». Считается, что более 50% случаев боли в груди, не связанной с ишемической болезнью сердца (ИБС), вызваны ГЭРБ [5]. Причины боли при ГЭРБ - диффузный спазм пищевода, гипертония в зоне ЛПС и застойная волна сокращения пищевода. Некоронарная боль при ГЭРБ, имитирующая стенокардию, облегчается приемом ИПП и миотропных релаксантов, но также может исчезнуть после приема нитроглицерина (сублингвально). Не часто появляется после еды, сопровождается ощущением боли и комка в горле при глотании (одонофагия), усиливается при сгибании туловища вперед и купируется приемом антацидов. Однако у пожилых людей нельзя исключать возможность сочетанного течения ГЭРБ и ИБС, поэтому при дифференциальной боли в пищеводе и коронарных за грудинных артериях приходится прибегать к ЭКГ и даже коронарной ангиографии.

ГЭРБ в некоторых случаях ассоциируется с функциональной диспепсией и синдромами раздраженного кишечника, и отмечается их взаимное влияние («перекрывающиеся синдромы»), что сопровождается нарушением клинического здоровья и социальной функции пациентов. пациенты [4,12,14,20,21,].

Диагностика. Рентгенологическое исследование пищевода остается одним из ведущих методов диагностики РЭ, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, хотя чувствительность этого метода исследования составляет в среднем 70% [5,29]. Стандартный бариевый пищевод позволяет диагностировать грыжу пищевода, стриктуру пищевода и устранить язву желудка или двенадцатиперстной кишки. Также возможно обнаружение язвенной болезни пищевода, дивертикула пищевода

или периофагеальной грыжи. Для выявления рентгеновского рефлюкса необходимы провокационные методы, такие как упражнения, кашель, давление в животе, проба Вальсальвы в положении Тренделенбурга, наклон вперед в вертикальном положении и подъем ног в горизонтальном положении для выявления рентгеновского рефлюкса.

Эзофагогастродуоденоскопия считается золотым стандартом - наиболее чувствительным методом диагностики ГЭРБ [4,14,17]. Эндоскопическое исследование пищевода позволяет установить степень и степень эзофагита, определить наличие грыжи пищеводного отверстия пищевода, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, наличие осложнений ГЭРБ, таких как язва пищевода, стеноз, метаплазия эпителия желудка. в дистальном отделе пищевода. Метод позволяет провести биопсию сомнительных участков слизистой оболочки пищевода. В настоящее время существует около 20 классификаций степени эзофагита, основанных на эндоскопических признаках. Наиболее распространенной среди них является классификация эзофагита, предложенная Савари и Миллером [33]:

I стадия - диффузная или очаговая гиперемия слизистой оболочки дистального отдела пищевода, отдельные несросшиеся эрозии, линейные афтозные эрозии, идущие от линии Z вверх;

II стадия – сливающиеся, но не захватывающие всю поверхность слизистой эрозии;

III стадия – сливающиеся и охватывающие всю поверхность слизистой эрозии;

IV стадия – хроническое язвенное поражение пищевода, фиброзный стеноз, цилиндрическая метаплазия эпителия пищевода (пищевод Барретта) .

По современной классификации различают эндоскопически негативную ГЭРБ и эндоскопически позитивную – ГЭРБ [14,17]. При эндоскопически негативной ГЭРБ основным методом инструментальной диагностики являются функциональные методы как, манометрия нижнего пищеводного сфинктера, 24-часовая рН-метрия. Функциональные исследования позволяют не только обнаружить патологический гастроэзофагеальный рефлюкс с достоверностью, недоступной другим методам, но и

определить причины его возникновения, связь с имеющейся симптоматикой, оценить эффективность проводимого лечения.

Метод эзофагоманометрии, предложенный в 1881 году Кнокером и Мальцнером, постепенно внедряется в клиническую практику с середины 50-х годов. Эзофагоманометрия - это метод регистрации внутриполостного давления в просвете пищевода по всей его длине, в кардии и в желудке. В качестве сенсора используются многоканальный зонд с открытыми перфузионными каналами - метод «открытого катетера» или баллончики из латексной резины в форме баллона - баллонный метод. Более точным считается метод «открытого катетера», получивший широкое распространение. Эзофагоманометрия позволила выявить основные моменты патогенеза ГЭРБ.

РН-метрия пищевода - очень надежный способ диагностики желудочно-пищеводного рефлюкса. При таком методе рефлюкс выявляется более чем в 90% случаев. рН - метрия дает возможность определить кислотность содержимого желудка, попавшего в пищевод, высоту распространения рефлюкса и частоту появления рефлюксных волн. [4,5,11,12,14,17,20,21,22].

ОСЛОЖНЕНИЯ ГЭРБ

Основные осложнения - образование стриктур пищевода Барретта и кровотечение. Строгие формы у 8-20% больных. У пациентов с эзофагитом частота эпителиальных метаплазий, таких как пищевод Барретта, составляет 8-20%. У 2% пациентов с ГЭРБ может развиваться кровотечение. Обильное кровотечение с появлением рвоты с кровью или скрытой фекальной кровью встречается редко. Винкельштейн (1956) наблюдал три случая смерти пациентов с рефлюкс-эзофагитом от тяжелого кровотечения из пищевода. Умеренное кровотечение с периодическими рецидивами может длиться несколько дней и привести к тяжелой анемии. Венозное кровотечение может возникнуть, если эрозии развились на фоне варикозного расширения вен пищевода. Этот факт следует особенно учитывать при лечении гепатологических больных. Перфорация пищевода при ГЭРБ встречается редко. Наличие пищевода

Барретта может дополнительно привести к образованию язв и стенозов, а также к развитию в 7-8% случаев наиболее серьезного осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни - аденокарциномы.

Диагностика

Рентгенологическое обследование

Обычно в положении стоя больной рефлюкс контрастирует вещество не попадает из желудка в пищевод. Неудача кардия и, как следствие, рефлюкс выявляются в положении пациента лежа на спине или стоя, но с сильным наклоном не пациенту спереди. Сульфат бария запускается прокси небольшая часть желудка в дистальных отделах пищевода и мочеиспускательного канала.

Верхний предел броска жилы другой.

Рентгенологическое изображение рефлюкс-эзофагита зависит от стадии заболевания. Первые признаки - утолщение складок слизистой в дистальном отделе пищевода и нарушение моторики. Последние выражаются в недостаточности нижнего сфинктера пищевода и неперистальтических сокращениях стенки пищевода. Наблюдается расширение складок слизистой оболочки до 2-3 мм, зернистый рисунок слизистой оболочки, неровность контуров пищевода. Следовательно, обнаруживаются более отчетливые симптомы воспаления. Тонус пищевода снижается, его контуры становятся неровными. Перистальтика ослабевает и может отсутствовать в дистальных отделах, поскольку стенки пищевода уплотнены. При тяжелых формах эзофагита рельеф слизистой оболочки перестраивается, утолщенные складки чередуются с участками истонченного рельефа, на которых неравномерно распределены скопления сульфата бария. Рубцовый процесс может привести к укорочению пищевода, стойкому сужению и втягиванию части желудка в грудную полость. Рубцовый процесс также может приводить к образованию стриктур, что приводит к задержке прогрессирования сульфата бария в этом сегменте. Из косвенных признаков эзофагита можно выделить увеличение диаметра пищевода в области кардии до 2 см.

Из всех пациентов с ГЭРБ, прошедших рентгенологическое обследование, у 64,5% обнаруживаются рентгенологические признаки гастроэзофагеального рефлюкса.

Рентгенологическое исследование не имеет преимуществ перед эндоскопическим исследованием и рН-метрией. Рентгенологическое исследование пищевода может указывать только на наличие грыжи пищевода, стриктуры пищевода, диффузного спазма пищевода. Однако до сих пор данное исследование широко используется в России для диагностического скрининга ГЭРБ из-за недостаточно широкого применения ЭГДС и рН-метрии.

Эндоскопическое исследование

У пациентов с жалобами на изжогу при наиболее частом эндоскопическом обследовании выявляются признаки рефлюкс-эзофагита различной степени тяжести. Кроме того, может быть выпадение слизистой оболочки желудка в пищевод, особенно при рвоте, реальное укорочение пищевода с расположением пищеводно-желудочного перехода значительно выше диафрагмы, заброс содержимого желудка или двенадцатиперстной кишки в пищевод. Оценить закрывающую функцию кардии во время эзофагоскопии довольно сложно, так как она может открываться рефлексорно в ответ на введение эндоскопа и вдыхание воздуха. В некоторых случаях ГЭРБ морфологические изменения не сопровождаются эндоскопическими изменениями (эндоскопически отрицательная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь). В других случаях эзофагит может быть диагностирован визуально (эндоскопически положительный гастроэзофагеальный рефлюкс).

В настоящее время в различных странах мира принята классификация, предусматривающая стадию неэрозивного поражения пищевода при рефлюкс-эзофагите. Например, по классификации G.N.J. Tytgat (1993), предложенной на X Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе, принадлежит к нему (США, 1994).

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЭЗОФАГИТА

При анализе гистологического изображения биоптатов слизистой оболочки пищевода, выраженного в той или иной степени изменения эпителия. Эпителиальный слой редко сохраняет свою толщину, это происходит только при длительном катаральном эзофагите болезни продолжительностью от нескольких месяцев до 1-2 лет. Чаще выявляется атрофия эпителия, истончение эпителиального слоя, но иногда и рядом с ним при атрофии можно обнаружить участки гипертрофии эпителиального слоя. Расслоение эпителия местами нарушено, при этом клетки эпителия (клетки эпителия) находятся в состоянии дистрофии, выраженной в той или иной степени. При исследовании под электронным микроскопом наблюдается акуллизация и разрушение митохондрий, появление липидов и увеличение количества тонофиламентов. В некоторых случаях дистрофия заканчивается некрозом кератиноцитов, особенно выраженным в поверхностных слоях эпителия. Базальная мембрана эпителия в большинстве случаев сохраняет свой обычный размер, но у некоторых пациентов может быть утолщенной и склеротической.

Наряду с выраженными дистрофически-некротическими изменениями эпителия отмечается гиперемия сосудов, во всех случаях количество сосочков увеличивалось очень значительно, а у большинства пациентов с длительным анамнезом количество сосочков увеличивалось прямо пропорционально длительности болезни. В толще эпителия и в субэпителиальном слое обнаруживаются очаговые (обычно периваскулярные) лимфоплазмоцитарные инфильтраты, а в некоторых местах диффузные со смесью единичных полиядерных эозинофилов и нейтрофилов. Инфильтраты обнаруживаются как в области сосочков, так и в более глубоких слоях под эпителием, происходит диссоциация мышечных волокон. В некоторых случаях длительного течения заболевания среди воспалительных инфильтратов можно обнаружить сосуды с симптомами продуктивного васкулита. Инфильтрат обычно чрезвычайно полиморфен с преобладанием моноцитов, плазматических

клеток, лимфоцитов и макрофагов. А при длительном эзофагите - фибробласты. При эзофагите с активным течением обнаруживается большое количество нейтрофилов, в то время как некоторые из нейтрофилов обнаруживаются в толще эпителиального слоя внутри клеток (эпителиальный лейкопедез). Это изображение можно увидеть в основном в нижней трети эпителиального слоя. В единичных случаях наряду с нейтрофилами обнаруживаются лимфоциты и межэпителиальные эритроциты.

В небольшом проценте случаев явления текущего активного воспаления гистологически не обнаруживаются. При этом на слизистой оболочке пищевода наблюдается разрастание рыхлой, а иногда и плотной волокнистой соединительной ткани (склероз). В склеротических полях часто обнаруживаются разрушенные фибробласты и макрофаги. Гладкомышечные клетки собственной пластинки слизистой оболочки демонстрируют феномен тяжелой дистрофии или атрофии и, в редких случаях, состояние коагуляционного некроза.

В некоторых случаях клетки нижней трети эпителиального слоя кажутся полиморфными, с умеренно гиперхромными ядрами, в отдельных клетках наблюдаются фигуры митоза. Подобные изменения характерны для легкой формы дисплазии эпителия.

Гистологическое исследование позволяет выявить метаплазию неороговевающего плоского эпителия пищевода, что приводит к появлению столбчатого эпителия с фундальными железами (в железах выявляются париетальные, основные и добавочные клетки, а покровный эпителий образует типичные гребни, покрытые покровный эпителий). В то же время железы немногочисленны, «сдавлены» разрастаниями соединительной ткани и диффузным лимфоплазмочитарным инфильтратом.

Если метаплазия приводит к появлению столбчатого эпителия сердечного типа или дна слизистой оболочки желудка, риск развития аденокарциномы пищевода не увеличивается. Однако если метаплазия приводит к образованию специализированного столбчатого эпителия тонкой кишки, риск повреждения становится очевидным. Специализированный

столбчатый эпителий диагностируется как неполная метаплазия тонкой кишки с наличием бокаловидных клеток.

МАНОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Манометрия позволяет изучить показатели двигательной активности стенки пищевода и функцию его сфинктеров. Существуют базовые методы с использованием открытых катетеров, миниатюрных тензодатчиков и т. Д. Эти методы являются фундаментальными при изучении собственной двигательной активности пищевода. Их использование позволяет изучить такие показатели, как амплитуда и продолжительность сокращений стенки пищевода, а также понять, являются ли сокращения перистальтическими, спастическими или уменьшенными. Также можно измерить длину сфинктера, давление в его просвете, степень падения давления при расшатывании сфинктера, его положение, например, по отношению к диафрагме, если мы говорим о нижнем пищеводном сфинктере, диагностировать грыжу пищеводного выхода диафрагмы. При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни манометрическое обследование выявляет снижение давления выдоха сфинктера, его разрушение, увеличение количества переходящих релаксаций ЛПС и уменьшение амплитуды перистальтических сокращений стенки грудного пищевода.

При изучении двигательной функции грудного отдела (тела) пищевода оказалось, что в 45% случаев она нормальна, гипомоторная дискинезия выявляется в 27% случаев и гипермоторная дискинезия в 28% случаев.

При проведении корреляционного анализа между данными эндоскопического обследования (стадии эзофагита) и показателями манометрии выявляется положительная корреляция между снижением давления ЛПС и данными эндоскопии (стадии эзофагита).

Возникают проблемы, связанные с тем, что при коротком сроке исследования многие показатели не фиксируются, например, невозможно охарактеризовать переходящее

расслабление ЛПС, лежащее в основе развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. При ежедневном мониторинге возникает проблема закрепить натяжной метр на одном месте на 24 часа. Для решения этой проблемы предлагается специальная методика (Dent Sleeve).

У пациентов с ГЭРБ в 43% случаев давление НПС находится в пределах нормы, в 35% случаев снижено и в 22% случаев повышено.

В последнее время для изучения двигательной функции пищевода широко используется ультразвук. Разрабатываются методики ультразвуковой диагностики грыж пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Это сравнительно недорогое исследование, сочетающее в себе преимущества визуального метода с возможностью получения количественных характеристик, вероятно, займет одно из ведущих мест среди методов изучения двигательной функции пищевода.

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ pH ПИЩЕВОДА

Основным методом диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и методом контроля эффективности ее лечения является измерение pH. Исследование может проводиться как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара. Основные показания для 24-часового pH-метра:

типичные симптомы рефлюкс-эзофагита (изжога, боль в груди), резистентные к терапии, при нормальной эндоскопической картине пищевода; атипичные симптомы: боли в груди некардиального происхождения (предварительно необходимо исключить сердечное происхождение боли),

патология ЛОР-органов (охриплость голоса, ларингит, стеноз гортани), патология дыхательной системы (бронхиальная астма, аспирационная пневмония, хронический кашель);

атипичная боль в эпигастрии;

оценка эффективности лечения рефлюкс-эзофагита (терапевтического или хирургического).

В настоящее время для диагностики ГЭРБ результаты суточного внутрипищеводного рН-метра оцениваются по следующим показателям:

общее время, в течение которого рН принимает значения <4 ; то же самое с телом пациента в вертикальном положении;

то же с горизонтальным положением тела пациента;

общее количество рефлюксов в сутки;

количество рефлюксов продолжительностью более 5 минут;

продолжительность наиболее продолжительного рефлюкса.

Показатели, превышающие 95 процентов отклонения от среднего, считаются патологическими. На сегодняшний день наиболее значимым критерием тяжести рефлюкс-эзофагита считается общее время, в течение которого уровень рН составляет <4 , пепсин, наиболее агрессивный повреждающий фактор, теряет свою активность; в-третьих, было показано, что симптомы рефлюкс-эзофагита у большинства пациентов возникают при рН в пищеводе <4 . Увеличение количества рефлюксов более чем на 5 минут свидетельствует о наличии гипомоторной дискинезии пищевода. Подобно краткосрочному измерению рН, можно использовать 24-часовое исследование для оценки эффективности лекарств, определения показаний для увеличения суточных доз.

Гастроэзофагеальные рефлекс, возникающие во время сна, особенно опасны, потому что в это время резко снижается клиренс пищевода, и пищевод подвергается воздействию соляной кислоты в течение длительного времени.

Щелочной рефлюкс. Следует отметить, что помимо рефлюкса соляной кислоты и пепсина, поражение пищевода может быть связано с рефлюксом желчи. Рефлюкс желчи можно определить как повышение рН пищевода > 7 , не связанное с приемом пищи. Эти рефлюксы встречаются реже, чем кислотный рефлюкс: у 51% пациентов с ГЭРБ наблюдается только кислотный рефлюкс, у 6% - только щелочной рефлюкс, у 25% - и то и другое, а у 18% значения рН из 24. стандартные часы.

По сравнению с другими методами (рентгенологическое исследование, эзофагоскопия, тест LPS под давлением и др.), 24-часовая рН-метрия имеет самую высокую чувствительность при обнаружении гастроэзофагеального рефлюкса (88-95%).

Анализируя все параметры измерения рН, становится очевидным, что в основном два параметра -% от общего времени рН пищевода <4 и конечная точка (или параметр De Meester) коррелируют с серьезностью повреждения пищевода (т. Е. эндоскопическая стадия эзофагита).

При анализе корреляции между клиническими симптомами и этими двумя параметрами была обнаружена положительная связь между показателями этих параметров и наличием и выраженностью изжоги.

В последнее время 24-часовые измерения рН все чаще используются для дифференциации симптомов, которые могут быть связаны с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью или экстрапищеводным происхождением. Обычно считается, что симптом связан с рефлюксом, если он возникает в течение 5 минут после эпизода рефлюкса. Кроме того, можно учитывать не только снижение рН 0_4.

Таким образом, 24-часовое измерение рН является «золотым стандартом» в диагностике гастроэзофагеального рефлюкса. Важным преимуществом этого теста является возможность точного индивидуального подбора препаратов.

Новые методы диагностики ГЭРБ включают билиметрию, сцинтиграфию и тест на омепразол. Билиметрия позволяет проверить щелочной (билиарный) рефлюкс, сцинтиграфия выявляет нарушения моторно-эвакуаторной функции пищевода. Эти методы используются в узкоспециализированных учреждениях. Тест на омепразол можно проводить в амбулаторных условиях. Его суть заключается в том, что клинические симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, какими бы они ни были, значительно уменьшаются в первые 3-5 дней ежедневного приема 40 мг омепразола. Если это не так, считается, что симптомы, вероятно, связаны с другим заболеванием. Значимость этого теста относительно высока, хотя ее не следует переоценивать.

Диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни должен включать оценку наличия, тяжести и механизма рефлюкса, характера рефлюкса и интенсивности эзофагита. В основе диагностики лежит изучение жалоб пациента и анамнеза заболевания, эзофагоскопия и биопсия слизистой оболочки,

рентгенологическое исследование, исследование двигательной функции пищевода, а также ряд специальных тестов (рНметрия, проба Бернштейна.). Проба Вернштейна заключается в инфузии в пищевод 0,1 н. Раствора HCl, что при ГЭРБ приводит к появлению типичных симптомов. Этот тест может быть полезен при диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с отрицательной эндоскопической реакцией.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь должна быть включена в дифференциальный диагноз при наличии боли в груди, дисфагии, желудочно-кишечного кровотечения и бронхиального обструктивного синдрома.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ РН-МЕТРИИ



Ацидогастромонитор суточный носимый «Гастроскан-24»

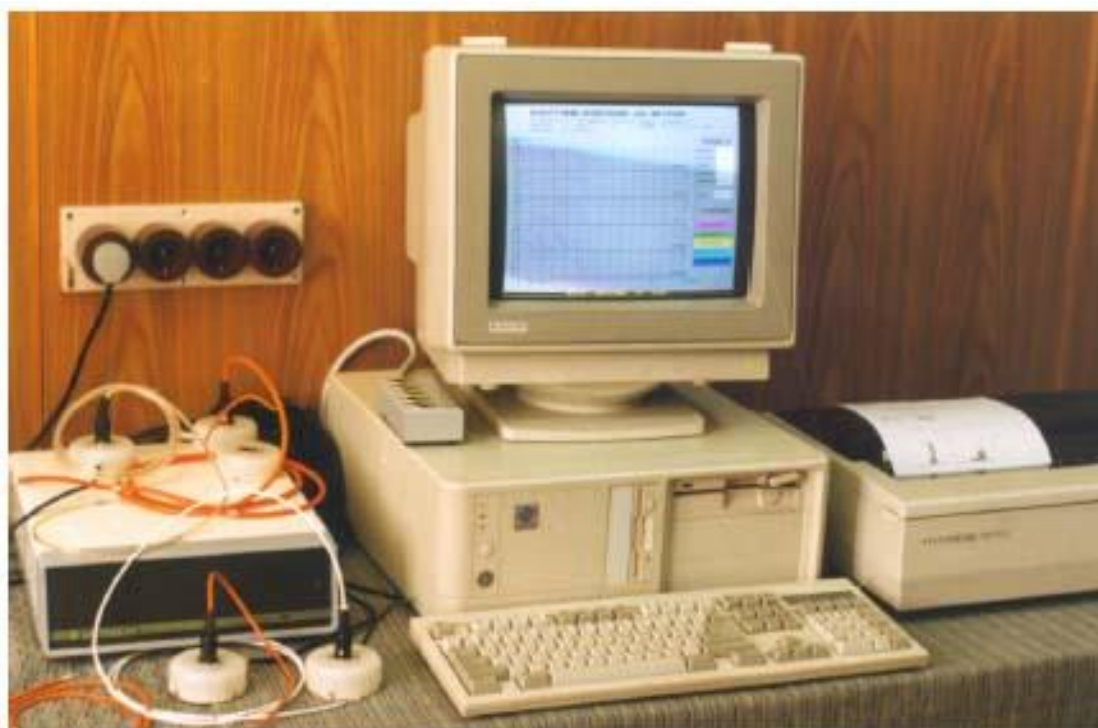


Рис. 1. Компьютерная система для проведения рН-метрии «Гастроскан-5»



Рис. 2. Прибор для суточного рН-мониторирования «Гастроскан-24»

Лечение ГЭРБ.

Современный подход к лечению ГЭРБ за последние 5 лет, после принятия международных рекомендаций Женевальским консенсусом (1999), получил широкое распространение, но есть много спорных и нерешенных вопросов. Они возникают из-за различий в диагностике, классификации степени поражения слизистой оболочки пищевода и выбора препаратов, сроков их применения и схем. (15)

Лечение должно быть направлено на уменьшение количества эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса, снижение повреждающих свойств рефлюксата, улучшение клиренса пищевода и защиту слизистой оболочки пищевода. Этих целей можно достичь с помощью определенных общих мер и определенных групп препаратов. (6)

В настоящее время основные проблемы лечения ГЭРБ заключаются в следующем. ГЭРБ - одна из самых острых проблем гастроэнтерологии, болезнь «пожизненная», при которой уровень самоизлечения очень низок. (23). Лечение ГЭРБ требует приема высоких доз лекарств или их комбинаций. Трудности в лечении пациентов с ГЭРБ сразу становятся очевидными, если сравнить время заживления язв 12% (3-4 недели), язв желудка (4-6 недель) и эрозий пищевода (8-12 недель) _0_. Наиболее важной, по-видимому, является проблема высокой частоты рецидивов. Если пациенту не назначено поддерживающее лечение, то вероятность рецидива эрозивного эзофагита в течение года составляет 90-98% (6). Это подразумевает обязательную необходимость поддерживающего лечения. Чрезвычайно важным аспектом лечения эрозивного эзофагита, который до сих пор не полностью учтен, является продолжительность основного курса лечения. Сроки эффективного лечения эрозивного эзофагита - 8-12 недель. То есть базовый курс лечения должен составлять не менее 2-3 месяцев, а затем в течение 6-12 месяцев пациент должен получать поддерживающее лечение.

Изменение образа жизни остается краеугольным камнем успешной антирефлюксной терапии у большинства пациентов. В частности, рекомендации по отказу от курения основаны на том факте, что курение снижает тонус нижнего сфинктера пищевода, замедляет клиренс пищевода и, следовательно, увеличивает

время контакта кислоты со слизистой оболочкой нижнего отдела пищевода. При ожирении необходимо нормализовать массу тела.

Другие рекомендации включают корректировку диеты, объема и времени приема пищи. Кислые фруктовые соки сами по себе могут вызвать изжогу. Избегайте употребления продуктов, которые увеличивают газообразование, а также продуктов, которые могут ослабить тонус нижнего сфинктера пищевода (чеснок, лук, перец). Жирная пища, шоколад и кофе также снижают напряжение нижнего сфинктера пищевода и дополнительно замедляют опорожнение желудка. Избегайте алкоголя, острой, очень горячей или холодной пищи и газированных напитков. Пациентам следует избегать переедания, так как увеличение объема желудка значительно увеличивает частоту спонтанного расслабления нижнего сфинктера пищевода и, как следствие, рефлюкса. По понятным причинам пациентам следует прекратить есть за несколько часов до сна. По словам Авиценны: «Я сам позавтракаю, разделю обед с другом, отдам ужин врагу». Поднятие изголовья кровати с помощью опор значительно снижает интенсивность рефлюкса. Необязательно поднимать только голову, так как это приводит к повышению внутрибрюшного давления и может усугубить рефлюкс. Пациентов следует предупредить о нежелательности приема таких препаратов, снижающих тонус нижнего сфинктера пищевода (теофиллин, прогестерон, антидепрессанты, нитраты, антагонисты кальция), а также препаратов, способных вызвать воспаление (нестероидные противовоспалительные препараты, доксициклин, хинидин).

Необходимо избегать нагрузок на мышцы живота, работать с наклоном туловища, носить тугие ремни, ремни и т. Д.

Немедикаментозное лечение - при изменении образа жизни и использовании антацидов это ставится под сомнение, но не отвергается.

Медикаментозное лечение включает известные группы препаратов.

Антациды и альгинаты эффективны при лечении умеренных и редких симптомов, особенно тех, которые возникают при нарушении рекомендаций по образу жизни.

Антациды (маалокс, гастерин, фосфолугель, альмагель и др.) Следует принимать часто, обычно через 1,5-2 часа после еды и на ночь, в зависимости от выраженности симптомов. Антациды используются в медицине более 100 лет и сейчас переживают свое «возрождение» (1. Belmer S.V. et al.). Это подтверждается высоким объемом продаж препаратов этой группы, который в России превышает 22 миллиона долларов в год. Однако нельзя забывать о безопасности их использования (от руководства Клинической Фармакологии Е. Тер. 2004.13-1.). И, прежде всего, антациды, содержащие алюминий, не всегда безопасны, поэтому рекомендуется по возможности избегать необоснованных назначений и приемов, особенно во время беременности, почечной недостаточности и т. Д.

Альгинаты (гавискон, топал-кан), образуя густую пену на поверхности содержимого желудка при каждом эпизоде рефлюкса, возвращаются в пищевод, оказывая лечебный эффект. Действие альгинатов двоякое: во-первых, за счет содержания антацидов они обладают нейтрализующим действием кислот, а во-вторых, при попадании в пищевод они образуют защитную пленку, которая создает градиент рН между слизистой оболочкой и просветом пищевода и защищает слизистую от агрессивного воздействия желудочного сока.

Прокинетики, применяемые для лечения рефлюксной болезни пищевода, повышают давление в III IC, улучшают клиренс пищевода и опорожнение желудка (15). Прокинетики мотилиум, цизаприд и координиакс увеличивают сократительную способность пищевода и повышают тонус ЛПС, оказывая антидопаминергическое действие (мотилиум) или стимулируя высвобождение ацетилхолина путем активации рецепторов серотонина, локализованных в нервных сплетениях желудочно-кишечного тракта (координированный). Координиакс лишен побочных эффектов, присущих антидопаминергическим прокинетикическим препаратам; у мотилиума они выражены в очень незначительной степени.

Из-за отсутствия холиномиметического действия в Coordinate он не увеличивает базальную и стимулированную пентагастрином секрецию соляной кислоты. Из-за отсутствия

антидофаминового действия не вызывает повышения уровня пролактина в плазме крови. Препарат распространяется только в тканях желудка и кишечника.

Одним из показаний к применению мотилиума и координакса является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Прокинетика приводит к восстановлению нормального физиологического состояния пищевода. Он эффективно влияет на основные механизмы этого заболевания: повышает тонус нижнего сфинктера пищевода, увеличивает перистальтику пищевода и улучшает просвет пищевода.

Мотилиум и Координат также приводят к восстановлению нормального физиологического состояния желудка: нормализуют активную перистальтику желудка, препятствуя размножению бактерий; они не подавляют выработку кислоты в достаточной степени, не вызывая гипохлоргидрии и гиперергастринемии.

При использовании в клинических условиях прокинетики устраняют срыгивание, снижают частоту рецидивов и хорошо переносятся длительным лечением половинными дозами.

При лечении эндоскопически отрицательной ГЭРБ, то есть катарального эзофагита с мотилиумом или координацией, в дозе 10 мг 4 раза в день 89% пациентов испытывают облегчение симптомов.

При длительном применении прокинетиков при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни их действие остается стабильным. После 6 месяцев лечения мотилиумом или коордаксом в половине дозы у 80% пациентов сохраняется эндоскопическая ремиссия.

Мотилиум и Координатс применяют по 10 мг 4 раза в сутки. Их можно использовать в качестве монотерапии при ГЭРБ при средней степени тяжести заболевания. (1.L.Iv.Tr.)

Группа ингибиторов протонной помпы (ИПП) зарекомендовала себя как «золотой стандарт» в лечении ГЭРБ, поскольку они обеспечивают наиболее выраженный и продолжительный эффект среди всех групп антисекреторных препаратов. в настоящее время существует (6.13.5). При эрозивном эзофагите следует назначить ингибиторы протонной помпы (ИПП). Ингибиторы протонной помпы очень

эффективны для контроля уровня pH в нижней трети пищевода. За счет уменьшения времени контакта кислоты с слизистой оболочкой пищевода симптомы заболевания быстро (в течение первых 2 дней) становятся менее выраженными и в большинстве случаев исчезают в течение первой недели. Это серьезное подавление выработки кислоты является основным фактором эрозивного и язвенного рубцевания слизистой оболочки пищевода у пациентов с ГЭРБ. ИРР должен быть методом выбора при тяжелом эзофагите.

Омепразол широко используется для лечения кислотного рефлюкса. Однако омепразол в дозе 20 мг в день не всегда эффективен. По крайней мере, у 1/3 пациентов существует потребность в более высокой дозе (40-60 мг) омепразола. Кроме того, омепразол эффективен не во всех случаях ночного рефлюкса. Решением этой проблемы может быть дальнейшее повышение дозы омепразола, его парентеральный путь введения или использование новых ИПП.

Один из способов решения этой проблемы - создать и затем внедрить в клиническую практику лекарственный препарат (рабепразол).

Париет (рабепразол) - ингибитор протонной помпы, который блокирует выработку соляной кислоты париетальными клетками желудка.

В результате уровень секреции соляной кислоты снижается независимо от типа раздражителя. Препарат действует быстро и действует 24 часа.

Париет зарекомендовал себя как препарат для лечения язвенной болезни. Скорость заживления язв двенадцатиперстной кишки после 4 недель лечения Париетой достигает 93%, а язвы желудка (после 6 недель лечения) 91%. Париет может успешно использоваться в эрадикационной терапии. Использование в комбинации с амоксициллином и кларитромицином или метронидазолом позволяет добиться эрадикации *Pylogus Helicobacter* в 95-100% случаев. Хорошие результаты были получены при 4-дневном курсе эрадикации, включая теменную.

При лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни Париет (рабепразол) применяется в дозе 20 мг 1 раз в сутки в течение восьми недель подряд.

На фоне лечения препаратом париет (рабепразол) у всех пациентов отмечена достоверная положительная динамика основных клинических проявлений. Все пациенты отмечают значительное снижение интенсивности или даже полное исчезновение изжоги, уменьшение интенсивности болевого синдрома в первый день лечения.

В целом препарат париета (рабепразол) очень эффективен для облегчения клинических симптомов и лечения эрозивного эзофагита. Через 4 недели такие клинические симптомы, как изжога и боль, уменьшаются у 100 и 63,2% соответственно, а через 8 недель - у 100 и 85,8% соответственно. Заживление эрозий слизистой оболочки пищевода за 4 недели наблюдается у 57,9% пациентов, через 8 недель - у 84,2% пациентов. Полное заживление наблюдается через 4 недели у 26,3%, через 8 недель - у 57,9% пациентов.

У многих пациентов с ГЭРБ это заболевание имеет хроническое рецидивирующее течение. Тем, у кого симптомы не сопровождаются развитием эзофагита, необходимо принимать препараты «pro re nata» (по мере необходимости). Однако у пациентов с эзофагитом, особенно эрозивным и язвенным, рецидив заболевания в течение года - при непоследовательном лечении - происходит в 80% случаев. Наиболее вероятные признаки рецидива - устойчивость на начальных стадиях эзофагита к антисекреторной медикаментозной терапии, а также пониженное давление в нижнем пищеводном сфинктере. Следовательно, у пациентов с первоначально диагностированным эзофагитом необходимо адекватное подавление секреции, а дозы препарата должны быть большими. При умеренно выраженном эзофагите для профилактики рецидивов эффективен мотилиум или координиакс в дозе 20 мг в сутки. С другой стороны, только длительное поддерживающее лечение ингибиторами протонной помпы может предотвратить рецидив выраженного эзофагита. В контексте такого лечения ремиссия сохраняется более чем в 80% случаев (по сравнению с 20-40% при приеме ранитидина и менее 20% при приеме плацебо). Самый высокий процент ремиссии (89%) достигается при поддерживающем лечении в сочетании с ингибиторами протонной помпы и прокинетиками.

На рынке *farmaceutico* страны имеется достаточное количество препаратов ИПП, даже по доступной и доступной цене сегодня (Омегаст, Геликол, Омепрал и др.).

Решение о длительной поддерживающей терапии рефлюксной болезни следует принимать с учетом возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, осложнений рефлюксной болезни, стоимости и безопасности лечения.

Антирефлюксное хирургическое лечение *считается показанным при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие синдрома Барретта с высокой степенью дисплазии эпителия), а также при неэффективности медикаментозной терапии, особенно у молодых пациентов, которым требуются высокие дозы препаратов. Успех хирургического лечения зависит от опыта хирурга, а также тщательного изучения структурных и функциональных изменений пищевода и желудка перед операцией. Хирургическое лечение ГЭРБ проводится редко, в частности, из-за операционного риска и возможности послеоперационных стриктур. Рассмотрение вопроса о хирургическом лечении совместно с опытным хирургом в данной области необходимо при наличии двух предпосылок: неэффективности длительного консервативного лечения ГЭРБ, которое проводилось очень активно, и подтверждения (с помощью рН-метрии) выраженного гастроэзофагеального рефлюкса.*

На рисунке 1 показан алгоритм лечения ГЭРБ. В литературе последних лет представлены различные варианты лечения, различные стратегические подходы в зависимости от формы заболевания и клинического ответа на лекарственную терапию. Первый - «Step-up», который постепенно увеличивается, а второй - «Step-down», который постепенно уменьшается. Последний вариант был одобрен Genval (11), первым назначившим ИПП как наиболее эффективные препараты. А именно, только ИПП позволяют придерживаться правила Белла - эрозия пищевода заживает в 90% случаев. Если возможно поддерживать $\text{pH} > 4$ в течение как минимум 16-22 часов в течение дня. По эффективности ИПП превосходят ингибиторы гистамина H_2 в 1,6 раза и антациды в 2,1 раза.

Пациенты с умеренным эзофагитом, пожилые пациенты или пациенты с сопутствующими заболеваниями должны получать более безопасное и, возможно, более экономичное лечение, то есть лекарствами, даже если для этого требуются ингибиторы протонного насоса. Особое внимание следует уделять пациентам старшей возрастной группы и людям с ограниченными возможностями, которые часто принимают несколько препаратов одновременно. Прием антацидов может препятствовать всасыванию антибактериальных препаратов, препаратов с дефицитом железа и т. Д. др., что может снизить эффективность лечения сопутствующих заболеваний.

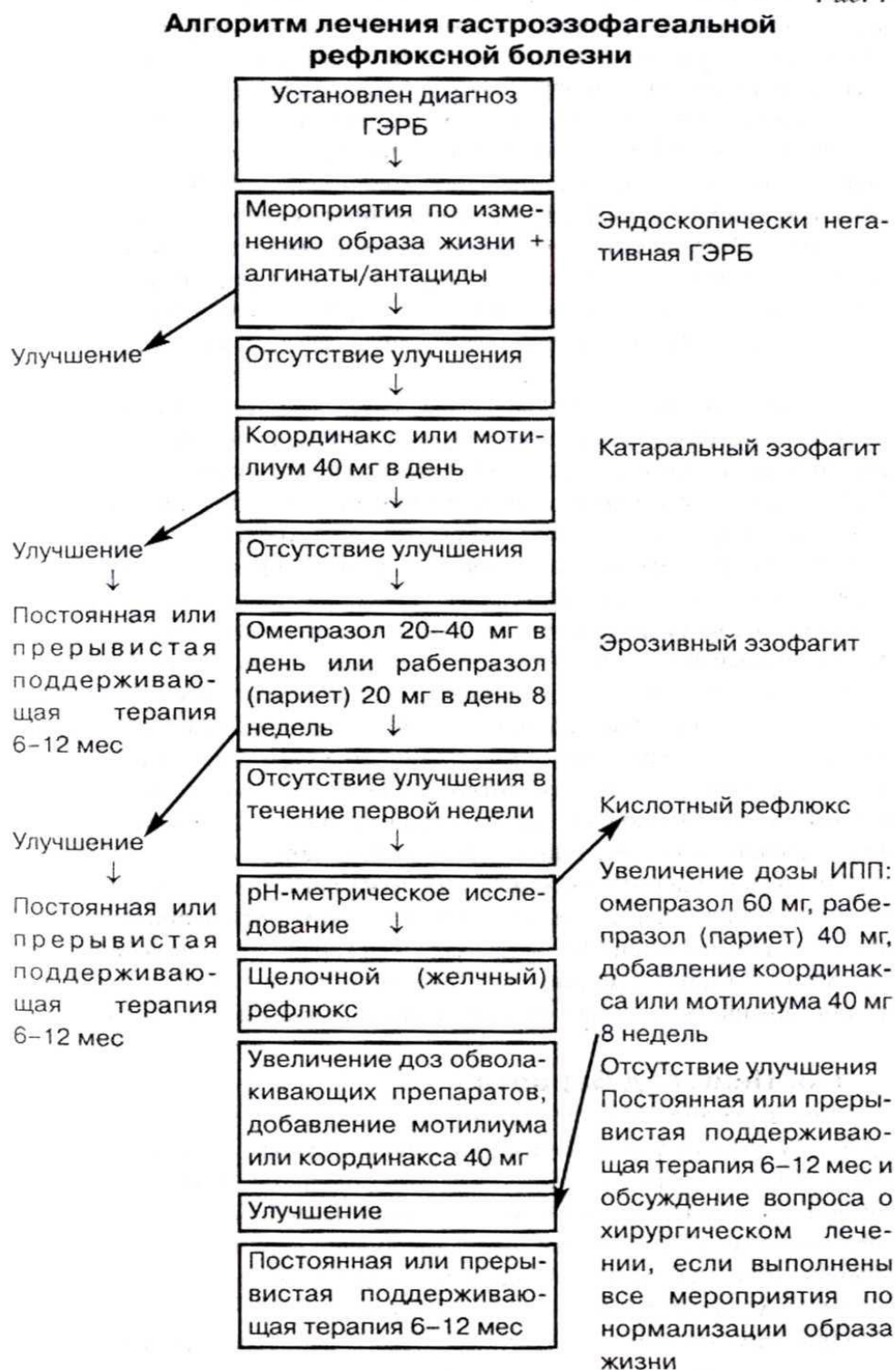
Есть несколько причин неэффективности медикаментозного лечения ГЭРБ. Прежде всего, это неправильный диагноз заболевания. Наличие изжоги и срыгивания может быть связано с функциональными нарушениями пищевода, вызвать нарушение опорожнения желудка или даже ахалазию кардии. Дифференциальный диагноз этих состояний требует мониторинга рН и подвижности.

Недавно опубликованные исследования показали, что метаболизм всех ИПП зависит от полиморфизма гена CYP2C19_0_. При повышении метаболизма, эффективности ИПП и, конечно же, снижении качества лечения это необходимо учитывать при назначении антисекреторной терапии этими препаратами.

В других случаях малая эффективность терапии может быть обусловлена наличием синдрома Золлингера - Эллисона, либо тем, что заболевание вызвано приемом лекарственных препаратов. Во многом эта проблема свойственна тем пациентам, у которых в результате пептической стриктуры расширен просвет пищевода и затруднено прохождение таблеток из пищевода в желудок. Лекарственный эзофагит должен быть исключен в первую очередь у пожилых пациентов с впервые развившимся острым эзофагитом. У пациентов с синдромом Золлингера - Эллисона ГЭРБ и пептические стриктуры являются следствием значительной гиперсекреции соляной кислоты. Если у больных с ГЭРБ имеются тошнота, рвота, вздутие живота после еды, то, вероятно, симптоматика обусловлена замедлением желудочного опорожнения. Эти' больные хорошо отвечают на прием координакса (как в виде монотерапии, так и в комбинации с

ингибиторами протонной помпы). У некоторых больных рефлюксная болезнь развивается на фоне желчного рефлюкса.

Рис. 1



В случае дуоденогастрального рефлюкса желчные кислоты обычно инактивируются (преципитируются) в кислом желудочном

содержимом. Поэтому желчные кислоты редко оказываются в пищеводе у больных ГЭРБ с высоким уровнем желудочной секреции. При угнетении желудочной секреции большое количество желчных кислот может оказаться в пищеводе, повреждая его слизистую. Желчный рефлюкс имеет следствием развитие и синдрома Баррета и аденокарциномы пищевода. Поэтому, подавляя секрецию, мы должны учитывать этот факт. В этом случае эффективны прокинетики, которые нормализуют моторику пищевода и желудка и, кроме того, значительно улучшают антродуоденальную координацию. Также эффективны ингибиторы протонной помпы. Вероятно, это связано с тем, что они снижают не только кислотность, но и объем желудочного содержимого, что, в свою очередь, уменьшает объем рефлюктата даже при недостаточности нижнего сфинктера пищевода.

Профилактика рефлюкс-эзофагита необходима при грыже пищеводного отверстия диафрагмы, склеродермии пищевода, после кардиодилатации у пациентов с ахалазией кардии. Даже при отсутствии симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни этим пациентам следует придерживаться рекомендаций по диете и образу жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, актуальность проблемы гастроэзофагеального рефлюкса заключается в его высокой распространенности, наличии как типичных симптомов, существенно ухудшающих качество жизни пациентов, так и атипичных клинических проявлений, затрудняющих диагностику ГЭРБ, приводящих к гипердиагностика некоторых заболеваний, например, ДНІ, отягощающих течение бронхиальной астмы, имеющих серьезные осложнения в виде стриктур пищевода, кровотечений из-за эрозий и язв пищевода. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь приобрела особое значение в последние годы, когда на фоне роста числа случаев аденокарциномы пищевода большое внимание стало уделяться пищеводу Барретта, предраковому состоянию, которое развивается у пациентов с ГЭРБ. Важнейшими аспектами проблемы ГЭРБ в настоящее время являются выяснение этиологии заболевания, расшифровка механизмов преходящей релаксации нижнего сфинктера пищевода - основного звена патогенеза ГЭРБ, составление реальной эпидемиологической картины ГЭРБ, раннее диагностика пищевода Барретта, улучшение клинической оценки эффективности лечения и прогнозирование рецидивов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмедханов И.А., Маев И.В., Лукина Г.И.. Особенности сативации и состояния полости рта у пациентов с патологией органов эзофагогастродуоденальной зоны // Стоматология для всех. - 2012.-№4.- С. 57-59.
2. Бельмер С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь /Русский медицинский журнал. - 2008. -№3.-С. 144-148.
3. Уз. Белялов Ф.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Пособие для врачей. — Иркутск: Иркутск: РИОИГИУВа, 2011. 23 с.
4. Бордин гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Национальный конгресс терапевтов. Сборник материалов. -М., 2007.-29 с.
5. Васильев Ю.В. Машарова А.А., Янова О.Б., Кожурина Т.С., Бордин Д.С. Опыт применения Гевискона в устранении Д. Особенности диагностики желудочно-пищеводного гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Consilium medicum И Гастроэнтерология, - 2007.-№2.-С. 3-5.
6. Васильев Ю., Лазебник Л.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.-М . 2011.- 24 с.
7. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Система органов пищеварения: учеб. пособие.-М.: МЕДпресс-информ, 2007.-560 с.
8. Воронина, Л.П. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь практике терапевта: учебно-методическое пособие для врачей: Минск, 2009. -44 с.
9. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Ефимов О.И. Клиническая эффективность применения альгинатов как средства оптимизации терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Лечащий врач, - 2014.- №2.-С. 42-46.
10. Джахая ГЭРБ: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Мм., 2013.— 24 с.
11. Джахая Н.Л., Трухманов А.С, Коньков М.Ю., Склянская Щепгулин А.А., Ивашкин В.Т. Возможности 24-часового мониторирования рН в пищеводе в диагностике и контроле эффективности лечения ГЭРБ // РЖГГК. -2012.-№1.-С. 23-30.

12. Джулай Г. С. Секарёва Е.В. Гастроэзофагеальная. Перспективы решения рефлюксная болезнь:проблемы. - Москва: Медпрактика, 2010.-46 с.
13. Дронова О.Б., Каган И.И., Третьяков А.А., Мищенко А н Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни Оренбург, 2008.-С.90.
14. Дронова О.Б., Мирончев О.А. Анатомо-эндоскопические состояние особенности пищеводно-желудочного перехода и их клиническое значение // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии.- 2007. -№3-4. С.40-42.
15. Зайратьянц О.В. Зайратьянц Г.О., Мовтаева П.Р. Проблемы современной гастроэнтерологии: пищевод Барретта //Клиническая и экспериментальная морфология.- 2012.-N2. -С.9-16
16. Зайратьянц О.В., Маев И.В., Смольяникова В.А.,Мовтаева П.Р. Патологическая анатомия пищевода Барретта //Архив патологии. - 2011.-Том 73. Вып.3. С.21-26.
17. Зверева С.И., Еремина Е.Ю. / Известия высших учебных.заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.№1.-С. 80-90.2011. -
18. Ивашкин В. Т. Лапина Рациональная.фармакотерапия заболеваний органов пищеварения //Литература.- 2006.-1046с.
19. Ивашкин.В.Т.Гастроэнтерология:рекомендации / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-изд., испр. и доп. М.:Клинические.ГЭОТАР-Медиа, 2009.-208 с .
20. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л.. М.: Гастроэнтерологи: национальное руководство: краткое издание / под ред. ГЭОТАГ Медиа, 2018.-464с.
21. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.. // РМЖ: независимое издание для практикующих врачей [Электронный ресурс)., 2006. Режим доступа:доступа: 22.08.2014.[http://www.rmj.rw articles 5382.htm](http://www.rmj.rw/articles/5382.htm). Дата
23. Ивашкин В.Т. Шеттулин А.А., Трухманов А.С. и др.Диагностика и лечение болезни: пособие для врачей-Москва, 2010.-С.19.
24. Ивапкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической

эзофагита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (РЖГТК), 2018;В 28(6) С. 84-98.

25. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Кайбышева В.О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Рекомендации по диагностике и лечению. -М., 2013.-С.20.

26. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная референции Российской гастроэнтерологической ассоциации.-М. 2014. - С.23.

27. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (РЖГТК), 2017; 27(4).— С. 75-95.

28. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С. и др. Анализ распространённости изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) /Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2008. №1.-С. 20-30.

29. Исаков В.А. Новая парадигма ГЭРБ и длительная терапия ингибиторами протонного насоса // Экспер. и клин. Гастроэнтерол., 2016. №4.-С. 71-78.

30. Казакова Т.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных ишемической болезнью сердца // Вестник Российской военно-медицинской академии, 2014. №2 (46). Приложение. - С.101. рефлюксная болезнь.

31. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная терапии ингибиторами протонной помпы // РЖГТК, 2011. №4.КС4-13.

32. Каприн А.Д. КапринА.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.помощи населению России в 2012 году. -М.: ФГУ «МНИОИ им.П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2011.-260 с.С.С.Клиникаморфология

33. Кардашева гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в процессе лечения ингибиторами протонной помпы: Автореф. дисс. канд. мед наук 14.00.47.-М., 2007.-24 с.

34. Каримов М.М., Саатов З.З. Применение в амбулаторно-неинвазивных условиях метода поликлинических трансабдоминальной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.- Ташкент, 2016.-27 с.

35. Колесникова И. Ю. Клиническое значение динамики внутри желудочной кислотности после приема пищи // Тер.архив., 2010. 2. С. 11-13.

36. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009.-С.184.

37. Лазебник Л.Б. Бордин Д.С., Машарова А.А. болезни: от Генвалы к Монреалу // Экспер. и клин. гастроэнтерол., 2007.№5.- С. 4-10.

38. Лазебник Л.Б. Васильев Ю.В., Мананников И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: ультрасонографии для диагностики болезни: Методическое эпидемиология, аспекты, вопросы лечения / Справочник клинические поликлинического врача, 2005. №3.-С.21.

39. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Васнев О.С, Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Янова О.Б. Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь у Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2010. №12.- С. 11-16.

40. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., и тд. Особенности течения ГЭРБ, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела // Терапевтический архив, 2016. №2. - С. 21-27. Клиника, лечение /!пожилых: эпидемиология,

41. Мавлянов И., Орзиев З.М., Маруфханов Х.М. О целесообразности создания новой клинической классификации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни I Медицинский журнал Узбекистана, 2009.№5.

42. Маев И.В. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т. С. Пантопризол: значение и место в терапии кислотозависимых заболеваний //Русский медицинский журнал, 2010. Т. 18.№28 (392).-С. 1749-Д.Н.,1753.

43. Маев И.В., Андреев Дичева А.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам / Consillium medicum, 2013. Том 15.№8.-С. 30–34,

44. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г. Симптом.изжоги: привычный дискомфорт или серьезная проблема? 1/Фарматека, 2011. №10.-24 с.

45. Маев И.В., Лукина Г.И., Ахмедханов И.А. Уровень саливации и буферная емкость слюны у пациентов с патологией органов пищеварения. // Dental Forum, 2012. №2.-С.20-23.

46. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Достижения в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека, 2007. №2.-С. 49-52.

47. Маколкин В.И., Овчаренко С. И. Внутренние болезни: Учебник. 5-е изд., перераб. «Медицина», 2005. Т. 592.-2000 с.

48. Масловский, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Л. В. Масловский, О.Н. Минушкин. Гастроэнтерологии, 2008. о1.-С. 2-7.

49. Махов В.М., Турко Т.В., Тарба Н.С. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни- многофакторный подход // Русский медицинский журнал, 2013. о31.-С. 1627— М.: ОАО «Издательство Л. В. Терапевтические аспекты. Эффективная фармакотерапия В1631.

50. Миронова Е.М., Юренев Г.Л. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у коморбидным течением ГЭРБ и ожирения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2018. Т.28. №5.-С.8-9.

51. Михайлов А.Н., Римашевский В.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Медицинские новости, 2011. №8.-С. 6-10.

52. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Лечение больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Исаков В.А. В России II Современный взгляд на проблему // Лечащий Врач, 2013. №7.

53. Морозов С.В., Ставраки Е.С. Распространенность изжоги у пожилых пациентов городских амбулаторно-поликлинических учреждений Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2010. №12- С. 17-23.

54. Неераж Шарма, Амит Агравал, Жанисе Фреман, Марсело Ф. Вела, Доналд Кастелл. Анализ стойких симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне лечения ИПП

с учётом данных рН импедансометрии / Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание, 2008. Том 1. №3. - С.193—197.

55. О कोरोков. А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: в 4 т. Т. 1. Диагностика болезней органов пищеварения. М.: Мед. лит., 2008. – 548 с.

56. Осадчук А.М., Балашов Д.В., Кветной И.М. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинико-эндоскопические, функциональные и морфофункциональные критерии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии, 2017. Т. 17. №3. – С. 35–39.

57. Осипенко М. Ф., Бикбулатова Е.А., Жук Е.А. Пищевод Барретта -современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии, 2007. №. 4.С. 11.

58. Пасечников В.Д. Альгинат-антацидный комплекс патогенетической терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Гастроэнтерология и гепатология. Русское издание,2013. Том 6. №6. - С.281.

59. Пасечников В.Д. Современные гастроэзофагеальной рефлюксной Пасечников В.Д., Пасечников Д.В. Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология, 2011. – 382. - С. 24–26.гастроэзофагеальной рефлюксной болезни Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2014. №7. - С. 69–89.

60. Петров Д.Ю., Смирнов А.В. Хирургическое лечение Кристаллография слюны при гастроэзофагеальной рефлюксной С. 32-41.

61. Пенкина И.А., Загуменов Кристаллография слюны при гастроэзофагеальной рефлюксной 2018. Т.28. №5. -С. 9.63. Рапопорт С.И. Гастриты. М", 2010. - С. 20.2009. – 29 с.болезни у ли пожилого и старческого возраста / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии

62. Рапопорт С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Пособие для врачей. - М.: Медпрактика-М, 2009.-200 с.Нарушения пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии, 2012.и колопроктологии,М.: ИД "Медпрактика.

63. Секарева Е.В. Клинико-патогенетические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированные с хроническим гастритом. автореферат дисс. канд. мед. наук. – М.,
64. Скворцов В.В.. Внутренние болезни — М.: Эксмо, 2010.- С.1072.
65. Солодёнова М.Е., Лузина Е.В., Покачка Н.Л., Жмурина О.В. К вопросу о патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Материалы I съезда терапевтов Забайкальского края. Чита: РИЦ ЧГМА, 2013. – С. 64–70.
66. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение) Экспериментальная клиническая гастроэнтерология, 2015. 5. - С. 113-118.
67. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть 1). Эпидемиология, факторы риска Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2014. №1 (24). – С. 2-14.
68. Старостин Б.Д. Оптимизация гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. / Рос. журн. Гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2007. №4. -
69. О.А. Структурные метаболические за грудиной боли эзофагогенного происхождения: Автореф. дис. ... кан
70. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Джахая Н.Л., и др. Нарушение пищевода клиренса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и возможности их коррекции Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии 2012.Т. XXII. №2. - С. 14-21.
71. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. п., Каратеев А. Е. Бакулин И. Г. и соавт. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2014.№2. - С. 104-114.
72. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Каратеев А.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические дифференцированной лечения //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2009. №2.- С. 116-120.
73. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение. Автореф. дис....д-ра мед. наук. — М., 2008. - 41 с.

74. Трухманов А.С., Джахая Н.Л., Кайбышева В.О., Сторонова О.А. Новые аспекты рекомендаций по лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Гастроэнтерология и Гепатология: новости, мнения, обучение, 2013. № 1. - С. 29.

75. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее и РЖТГК, 2013. Т. 23. №5.-С. 4-14,

76. Усанова И.Ю. Особенности трехчасовой рН-метрии у пациентов молодого возраста с ГЭРБ и избыточной массой тела / Усанова И.Ю., Козлова Н.М., Лях Г.П. 1 Сибирский медицинский журнал, 2013. №4. – С. 79–82.

77. Шаробаро В. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, 2011. – 51 с.

78. Шептулин А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: если ли какая-то связь? / Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2010. Т. 20, №4. – С. 44-48.

79. Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: спорные и нерешенные вопросы и Клиническая медицина, 2008. №6. – С. 8-12.

80. Шептулин А.А. Новая система Оценки клинических симптомов гастроэзофагеальной болезни Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии, 2008 Т.18.

81. Шулутко Б.И. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней Б.И Шулутко, С.В.Макаренко.4-изд-СПБ.ЭЛБИ-СПБ,2007.-С.704.

82. Шульпекова Ю.О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические и фармакологические аспекты Рос.Мед журнал, 2014. Т.2.-С.5-9.

83. Шульпекова Ю.О. Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические и фармакологические аспекты Клиническая медицина, 2016.76.5:15

84. Якубич Т.Н., Карпович О.А., Май Т.В. Придикторы прогнозирования рефрактерности к ингибиторам протонной помпы у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2018.Т.28-5 С.10-11

85. Якубчик Т.Н. Клиническая гастроэнтерология Учебное пособие. 3-е изд, доп. и перераб Гродно: ГРГМУ, 2014-324с.

86. Altomare A., Guarino M. P. erenziani S, et al. Gastrointestinal sensitivity and gastroesophageal reflux disease // *Disease Ann N Y Acad Sci*, 2013- Vol. 1300. -P. 80-95. go Asaoka D. et al. Current perspectives on reflux laryngitis // *Clin. J. Gastroenterol*, 2014.- Vol. 7.No6. -P 471-475. 90, Ashida K et al. Acid-Suppressive Effect of Rabeprazole 5 mg and 10 mg Once Daily by 24-Hour Esophageal pH Monitoring in Patients with Non-erosive Reflux Disease in Japan // *Dig Dis Sci*.2011-Vol. 56. -P. 2333-2342.

87. Boeckxstaens G., El-Serag H. Republished: Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future / *Postgrad. Med. J*, 2015. No91.-P. 46-54.

88. Bolier E. A., Kessing B. F., Smout A. J., Bredenoord A. J. Systematic review: questionnaires for assessment of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2015; 28 (2): -P.105-120.

89. Bolkhir A.G., Gyawali C. P., Interrogation of esophagogastric junction barrier function using the esophagogastric junction contractile integral: an observational cohort study, 2016. Vol. 29-P.820-828.

90. Capello A., Moons L.M., Van de Winkel A., et al. Acid-stimulated expression of the farnesoid X receptor enhances the immune response in Barrett esophagus // *Am J Gastroenterol* 2008. Vol. 103., -P. 1510-1516.

91. Chehade M. et al. Food allergy and eosinophilic esophagitis. what do we do? // *J Allergy Clin. Immunol. Pract* -2015,-Vol 3 No1 No1- P. 25-32.

92. Conchillo J.M., Schwartz M.P. Acid and non-acid reflux patterns in patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): a study using intraluminal impedance monitoring // *Dis Sci*, 2008. - Vol. 53(6). - P.1506-1512.

93. Della Casa D. Tool for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease in primary care Gerd Q // *Recenti Prog Med*, 2010. - Mar- Vol. 101(3). - P.115-117.

94. Dent J. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease and novel options for its therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 (Suppl 1):- P.91-102.

95. Dent J., Vakil N., Jones R. et al Accuracy of the diagnosis of GERD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study // *Gut.*, 2010.- Vol. 59(6). - P.714-721.

96. Dent J., Vakil N., Jones R., Reimitz P.E., Schöning U., Halling K et al. Validation of the reflux disease questionnaire for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in primary care *Gut*, 2007.- Vol.56. - P. 328.

97. Desai A. A., Alemayehu H., Holcomb G.W. Minimal vs. maximal esophageal dissection and mobilization during laparoscopic fundoplication: Long-term follow-up from a prospective, randomized trial. *Journal of pediatric surgery* 2015; 50:-P. 111-114

98. Desai T.K., Singh J., Samala N. et al. The incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus has been overestimated *Am J Gastroenterol.*, 2011. - Vol.106 (7). - P.10

99. Domingues G., Moraes-Filho J.P.P., Fass R. Refractory Sci. Heartburn: A Challenging Problem in Clinical Practice. *Dig Dis* 2018 Mar; 63(3). - P. 577-582. Duggan S.P., Behan F.M., Kirca M. et al. An interative

100. 3 as a bile acid-enomic approach in oesophageal cells identifies TRB3 as a gene, downregulated in Barrett's esophagus, which responds to NF- κ B activation and cytokine levels / *Carcinogenesis*, 2010, Vol. 31.-P. 936-945. regulates

101. El-Scrag H B, Swcet S, Winchester C C, Dent J. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63 (6).- P.871-880

102. Eslick G.D. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural history, health care seeking, and quality of life / *Gastroenterol, Clin North Am*, 2014,- Vol. 33.No1. -- P. 1-23,

103. Farre R., Fornari F., Blondeau K. et al Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus // *Gut.*, 2010. - Vol. 59.P.164-169. Fass R. Proton pump inhibitor failure. What are the

108 therapeutic options? // *Am J Gastroenterol.* 2009,-Vol.104.- P.33- 38.

104. Fass R., Frazier R. The role of dexlansoprazole modified
105. release in the management of gastroesophageal reflux
disease. *Therap Adv Gastroenterol.*, 2017.-10. -P. 243-251.
106. Fass R., Sifrim D. Management of heartburn notresponding
to proton pump inhibitors. / *Gut*, 2009. ol. 58. - P. 295-309.
107. Gadel-Hak N.A., EI-Hemaly M., Hamdy E. et al. Bilereflux
measurement and its contribution to the severity of refluxesophagitis.
// *Saudi J Gastroenterol*, 2014. -Vol. 13(4). - P.180-186.
108. Ganigues Vet. al. Structured management strategy
versususual care for astroesophageal reflux disease: rationale for
pooledanalysis of five European cluster-randomized trials /
TherapAdvGastro- enteral. 2011.-Vol.4(1). - P.11-26.
109. Gasiorowska A., Navarro-Rodriguez T.Comparison of
thedegee of duodenogast- roesophageal reflux and acid reflux
betweenpauents who failed to respond and those who were
successrunyreated with a proton pump inhibitor once daily //
AmJGastroenterol. 2009. - Vol. 104(8). -P.13
110. Goldman A., Condon A., Adler E.et al.Protective effects or
Blycoursodeoxycholic acid in Barrett's esophagus cells
DisEsophagus, 2010-Vol. 23. -P. 83-93.
111. Guo F. The progression of cardiometaboliedisease 115.
validation of a new cardiometabolic disease staging svsteplicableto
obesity. / Guo F., Moellering D.R., Garvey W.T. // *Opplicable*
(SilverSpring). 2014, - Vol.22. - P.110-118.
112. Gyawali C.P. Redeeming clinical value of esophageal pH
impedance monitoring.*Clin Gastroenterol Hepatol*. - 2016 VVol.14- P.
47-49.
113. Han S.H., Hong S.J, Transient lower esophageal
sphincterrelaxation and therelated esophageal motor activities //
KoreaGastroenterol. 2012. - Vol. 59(3). - P.10.
114. Hayat J.O., Gabieta-Somnez S., Y azaki E. Pepsin in
salivafor the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. -
2015.Vol.464. - P.373-380.WeijenborgP.WM.,
115. Heregods T.K., Troelstra M., Bredenoord A.J. Patients with
refractory reflux symptoms often do nothave GERD.
Neurogastroenterol Motil. 2015.-Vol.27. P. 12671273.

116. Hershcovici T. The effect of antireflux treatment on patients with gastroesophageal reflux disease undergoing a mental arithmetic stressor *Neurogastroenterol / Motil.* -2011. doi:10.1111/j.-P. 365-2982.
117. Hong J., Behar J., Wands J. et al. Role of a novel bile acid receptor TGR5 in the development of esophageal adenocarcinoma // *Gut.* - 2010.- Vol. 59. P. 170-180.
118. Jung S.H., Oh J.H., Kang S.G. Clinical characteristics and natural history of asymptomatic erosive esophagitis / *Turk J Gastroenterol.* - 2014.- Vol.5, No3, -P. 248-52.
119. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T., Szmitko P.E., Austin P.C., Tu J.V., Henry D.A., Kopp A., Mamdani M.M. A population based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.*- 2009.-Vol. 180, No7.-P. 713-718. Kauer W.K., Stein H.J. Emerging concepts of bile reflux and the constellation of gastroesophageal reflux disease // *J GastroSurg.* - 2010.-Vol. -P. 9-16. Kessing B.F. et al. Effects of anxiety and Depression in
120. Patients With Gastroesophageal Reflux Disease // *Clin. GastroHepatol.* - 2014. No12. - P. 34-36. Kim S.E. et al. Predictive factors of response to proton
121. P inhibitors in Korean patients with gastroesophageal reflux disease // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015. - Vol, 21. No1. -P. 69-77.
122. Krarup A.L., Ny L., Astrand M. et al, Randomised clinical trial: the efficacy of a transient receptor potential vanilloid 1 antagonist AZD1386 in human esophageal pain // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2011- Vol, 33, No110,- P.1113-1122.
123. Long J.D., Orlando R.C. Nonerosive reflux disease: a pathophysiologic perspective *Curr Gastroenterol Rep.*- 2008, Vol.10, No3,-P.200-207
124. Maradey-Romero C, Kale H., Fass R. Nonmedical therapeutic strategies for nonerosive reflux disease *J. Clin. Gastroenterol.* - 2014.- Vol.48. - P, 584-589.
125. Modlin I.M. Vevey NERD Consensus Group. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease // *Digestion.* 2009. -Vol.80, No2. - P.74-88.

126. Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P, et al. Nonerosive reflux disease defining the entity and delineating the management / *Digestion*, 2008. - P. 1-5.

127. Monaco L. et al. Prevalence of bile reflux in gastroesophageal reflux disease patients not responsive to proton pump inhibitors // *World J. Gastroenterol*, 2009. Vol. 15, No3. - P334-338.

128. Nakos A., Kouklakis G., Pitiakoudis M. et al. The histological and immunohistochemical aspects of bile reflux in patients with gastroesophageal reflux disease / *Gastroenterology Res*

128. Nguyen D.M., El-Serag H.B., Henderson L. et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of neoplasia in patients with Barrett's disease is a progressive disease // *Dig Liver Dis*, - 2007. - Vol.39. *CSophagus / ClinGastroenterolHepatol*, - 2009. - Vol.7. - P. 1266-1268.

129. Pace F., Pallotta S., Vakil N. Gastroesophageal reflux. Mc Bride C.L, M.R. Improvement in gastroesophageal reflux. P.409-414.

130. Pallati P.K., Shaligram A., Shostrom V.K., Oleynikov D., et al. Outcomes after various bariatric procedures: Review of the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *SurgObesRelat Dis*. 2014. Vol.10. - P.502-507. 2014.

131. Pohl D., Tutuian R. Reflux monitoring: pH-metry, Bilitec and esophageal impedance measurements. *Best Pract Rec Clin Gastroenterol*. - 2009, - Vol.23, No3, - P. 299-311.

132. Ribo P., Pacheco A. Gastroesophageal reflux as a cause of chronic cough, severe asthma, and migratory pulmonary infiltrates // *Respirol. Case Rep*, 2014. No2., - P. 1-3,

132. Roman S.S., Pctre A., Thepot A. et al. Downregulation of p53 upon exposure to bile salts and acid in normal and cancer esophageal cells in culture // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007. - Vol. 293. - P.45-53.

133. Savarino E., Marabotto E., Bodini G. et al. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Minerva GastroenterolDietol.*, 2017. 63. - P.175-183.

134. Savarino E., Zentilin P., and Marabotto E. et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Anal of Gastroenterology*, 2017. -30(6). -P. 585-591.

135. Savarino V., Pace F., Scarpignato C. Esoxx Study Group Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease - efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther.* - 2017.-Vol.45. -P. 631-642.

136. Scarpellini E., Ang D., Pauwels A., De Santis A, Vanuytsel T., Tack J. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016. - Vol.13. - P. 281-294.

137. Semikina T.M., Kunitsyna M.A., Kashkina E.I., Zhukova E.V. Comprehensive assessment of risk and development of gastroesophageal reflux disease associated with obesity *Pracumedicine. Scientific and practical reviewed medical journal*, av*P. 4-8.

138. Sifrim D., Mittal R., Fass R. et al. Acidity and disease the refluxate in the genesis of gastroesophageal p 1003 P.1003 symptoms / *Aliment Pharmacol Ther*, -2014.- Vol.1017.

139. Smeets F.G., Keszhelyi D., Bouvy N.D. Does measurement of esophagogastric junction distensibility by Endo FLIP predict therapy-responsiveness to endoluminal fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease? / *J Neurogastroenterol Motil.* - 2015.- Vol.21. - P. 255-264.

140. Starets Y.E., A, Trukhalskaia V.V. Step-by-step diagnosis for pathological gastroesophageal reflux in children. *Zdorov'ye Rebenka.* - 2015. - Vol.4, - P.47-51

141. Starostin B.D. Gastroesophageal reflux disease (part I). *Epidemiology, risk factors. Gastroenterology.* - 2014. No11-P. 2-14,

142. Surdea-Blaga T., Bancila I., Dobru D. et al. Mucosal protective compounds in the treatment of gastroesophageal reflux disease. A position paper based on evidence of the Romanian Society of Gastroenterology // *J Gastrointest Liver Dis.* - 2016.- Vol.25. - P.537-546. Vaezi M.F., Choksi Y. Mucosal impedance: a new way to

143. Diagnose reflux disease and how it could change your practice. *Am J Gastroenterol.* - 2017. - Vol.112. - P.4-7.

144. Vakil N., Van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus.

American Journal of Gastroenterology. - 2014.- Vol.101.-P. 1900-1920. Van Rhijn B.D., Weijenborg P.W., Verheij, J. et al. Proton

145. pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis / Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Vol. 12. - P. 1815-1823.

146. Woodland P., Sifrim D. Management of gastroesophageal reflux disease symptoms that do not respond to proton pump inhibitors / Curr Opin Gastroenterol. 2013 Jul. - Vol.29, No4. - P.431-436.

147. Xiao Y., Liang M., Peng S., Zhang N., Chen M. Tailored therapy for the refractory GERD patients by combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. J Gastroenterol Hepatol.

148. Xiong L.S., Chen M.H., Lin J.K. et al. Stratification and symptom characteristics of non-erosive reflux disease based on acid duodenogastroesophageal reflux / J Gastroenterol Hepatol. 2008, Feb. - Vol.23, N:2. - P.290-295.

149. Yadlapati R., Craft J., Adkins C.J., Pandolfini JE. The upper esophageal sphincter assist device is associated with symptom response in reflux associated laryngeal symptoms // Clin Gastroenterol Hepatol. -2018, Jan. Doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.031. Pubmed PMID: 29408.

150. Yen C.J., Izzo J.G., Lee D.F. et al. Bile acid exposure unregulates tuberous sclerosis complex 1 mammalian target of rapamycin associated in esophageal pathway adenocarcinoma // Cancer Res.- 2014. -Vol. 68- P. 2632-2640.

151. Yoshida N., Kuroda M., Suzuki T. et al. Role of nociceptor neuropeptides in the pathogenesis of visceral hypersensitivity of non-erosive reflux disease I/ Dig Dis Sci. 2013, Aug. - Vol.58, No8. - P.2237-2243.

**Мавлянов И.Р., Орзиев З.М.,
Нурбоев Ф.Э., Маруфханов Х.М.**

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ГАСТРО –
ЭЗОФАГАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ**
(определение, патогенез, диагностика, клиника и
современные методы лечение)

МОНОГРАФИЯ

<i>Muharrir:</i>	<i>A. Qalandarov</i>
<i>Texnik muharrir:</i>	<i>G. Samiyeva</i>
<i>Musahhih:</i>	<i>Sh. Qahhorov</i>
<i>Sahifalovchi:</i>	<i>M. Ortiqova</i>

Nashriyot litsenziyasi AI № 178. 08.12.2010. Original-maketdan bosishga ruxsat etildi: 22.04.2021. Bichimi 60x84. Kegli 16 shponli. «Times New Roman» garn. Ofset bosma usulida bosildi. Ofset bosma qog`ozi. Bosma tobog`i 10,0. Adadi 100. Buyurtma №101.

“Sadridin Salim Buxoriy” MCHJ
“Durdona” nashriyoti: Buxoro shahri Muhammad Iqbol ko`chasi, 11-uy.
Bahosi kelishilgan narxda.

“Sadridin Salim Buxoriy” MCHJ bosmaxonasida chop etildi.
Buxoro shahri Muhammad Iqbol ko`chasi, 11-uy. Tel.: 0(365) 221-26-45