

№ 3–4 / 2015

Гастроэнтерология
Санкт-Петербурга

Научно-практический журнал

Председатель редакционного совета:**Е.И. Ткаченко**

вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, главный гастроэнтеролог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, засл. деятель науки РФ, д-р мед наук, профессор

Редакционный совет:**М.Ш. Абдуллаев (Алматы)****А.Ю. Барановский (Санкт-Петербург)****Р.Р. Бектаева (Астана)****С.В. Васильев (Санкт-Петербург)****В.Ю. Голофеевский (Санкт-Петербург)****В.Б. Гриневич (Санкт-Петербург)****Н.Б. Губергриц (Донецк)****А.Б. Жебрун (Санкт-Петербург)****М.П. Захараш (Киев)****С.С. Козлов (Санкт-Петербург)****Е.А. Корниенко (Санкт-Петербург)****Л.Б. Лазебник (Москва)****Ю.В. Лобзин (Санкт-Петербург)****В.А. Максимов (Москва)****С.И. Пиманов (Витебск)****Ю.Я. Покротниекс (Рига)****В.Г. Радченко (Санкт-Петербург)****М.Н. Рустамов (Минск)****В.И. Симаненков (Санкт-Петербург)****Н.В. Харченко (Киев)**Редколлегия:**А. Деровс (Рига)****С.М. Захаренко (Санкт-Петербург)****И.А. Карпов (Минск)****Э.В. Комличенко (Санкт-Петербург)**Главный редактор:**С.И. Ситкин**Учредитель: ООО «Гастро»Издатель: ООО «Аванетик»Редакция:

197110, Санкт-Петербург, ул. Пионерская,

д. 30, лит. В, оф. 202,

тел. 8 (812) 644-53-44

E-mail: gastro@peterlink.ru

www.gastroforum.ru

Распространение:

Почтовая рассылка медицинским и фармацевтическим организациям, вузам, НИИ, ведущим специалистам РФ, СНГ и стран Балтии.

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением Министерства РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ № 2-5904 от 12.04.2002 г. ISSN 1727-7906. Издаётся с 1998 года.

Ранее выходил под названием «Гастробюллетень».

Индекс издания в Объединенном каталоге

«Пресса России» – 40516.

На 1-й с. обл.: Дворцовая площадь. Фото С. Телевного.

Мнение редакции не всегда совпадает с мнением авторов.

Все рекламируемые товары и услуги должны иметь соответствующие сертификаты, лицензии и разрешения.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. При использовании материалов издания ссылка на журнал обязательна.

Установочный тираж: 3000 экз.

Цена свободная.

© ООО «Гастро», 2015



Содержание

Клиническая гастроэнтерология

Б.Д. Старостин

Пищевод Барретта 2

Рекомендации и стандарты

Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (V Московские соглашения) 12

Санкт-Петербург — Гастросессия-2015

Материалы XII Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР

«Санкт-Петербург — Гастросессия-2015» М1

Пищевод Барретта

Б.Д. Старостин

Городская поликлиника № 38 (гастроэнтерологическое отделение), Санкт-Петербург

В статье представлены современные представления об определении пищевода Барретта, методах его диагностики, принципах адекватной персонализированной терапии и алгоритма наблюдения в зависимости от гистологических и иных данных. Решающим методом диагностики ПБ по-прежнему является эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с обязательным установлением специализированной интестинальной метаплазии. Адекватная терапия пациентов с ПБ должна быть комплексной и включать ингибитор протонной помпы в зависимости от генотипического полиморфизма изофермента CYP2C19 (контроль кислотосупрессии 24-часовым pH-мониторингом; при наличии ночных кислотных прорывов дополнительно блокатор H₂-рецепторов гистамина 3 поколения), прокинетики (контроль давления в области нижнего эзофагеального сфинктера и других параметров моторики), антиоксидант курсами и ингибитор ЦОГ-2 на перманентной основе (достаточное количество богатых витаминами С и Е фруктов и овощей в рационе пациента). Проведение комбинированной терапии пищевода Барретта ассоциируется с предупреждением развития аденокарциномы пищевода, поэтому включает ИПП, антиоксидантный препарат, нестероидный противовоспалительный препарат или аспирин, а при необходимости статиновый препарат. Представлен современный алгоритм наблюдения пациентов с ПБ.

Введение

Пищевод Барретта – приобретенное патологическое состояние, возникающее как осложнение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в результате повреждения многослойного сквамозного эпителия дистальной части пищевода и замещения его специализированным цилиндрическим эпителием.

В соответствии с Монреальским соглашением пищевод Барретта характеризуется заменой плоскоклеточного эпителия дистальной части пищевода метапластическим цилиндрическим эпителием, что допускает установление пищевода Барретта гистологически по желудочной метаплазии (ЖМ) или специализированной интестинальной метаплазии (СИМ). В этом отношении Монреальское соглашение согласуется с позициями по пищеводу Барретта Британского общества гастроэнтерологов, но противоречит современным позициям 2015 года диагностики и лечения пищевода Барретта Американского колледжа гастроэнтерологии, техническому обзору по лечению пищевода Барретта 2011 года Американской гастроэнтерологической ассоциации. В положении АГА наличие интестинальной метаплазии рассматривается как *Sine qua non* – обязательное условие для диагноза пищевод Барретта (аналогично требованию Австралийских позиций по диагностике и лечению пищевода Барретта 2015 года, Американского колледжа врачей 2012 года, клинических позиций 2012 года Датского общества гастроэнтерологов и гепатологов; Американского общества гастроинтестинальной эндоскопии от 2012 года) [1–8].

Термин «пищевод Барретта» с указанием ЖМ или СИМ может быть использован только после гистологического подтверждения. Для обнаружения СИМ иногда недостаточно одной фиброэзофагогастродуоденоскопии, требуется большое количество биоптатов (не менее 8 при длинном сегменте пищевода Барретта и не менее 4 при коротком сегменте пищевода Барретта), чтобы не пропустить СИМ.

По данным различных литературных источников термин «пищевод Барретта» имеет много синонимов: «синдром Барретта», «метаплазия Барретта», «специализированный эпителий Барретта», «нижняя часть пищевода, выстланная цилиндрическим эпителием», «цилиндрически выстланный пищевод», «истинный эпителий Барретта», «специализированный цилиндрический эпителий», «специализированная интестинальная метаплазия», «желудочная интестинальная ме-

таплазия», «эндобрахиэзофагус», «специфическая кишечная метаплазия».

Актуальность исследования пищевода Барретта прежде всего в том, что он является предраковым состоянием по отношению к аденокарциноме пищевода, укладываясь в каскад событий: ГЭРБ → метаплазия → пищевод Барретта → дисплазия (легкая степень дисплазии → тяжелая степень дисплазии) → аденокарцинома пищевода.

В последние десятилетия наряду с повышением распространенности ГЭРБ повышается распространенность пищевода Барретта.

Риск развития АКП при пищеводу Барретта в зависимости от различных факторов установлен 30–125-кратный в сравнении с общей популяцией [9].

Распространенность пищевода Барретта среди пациентов с ГЭРБ от 5 до 15% [10].

Ранее опубликованные нами данные свидетельствовали о наличии пищевода Барретта у 12,6% по данным эндоскопического и гистологического исследований. Анализ распространенности эндоскопически подозреваемой пищеводной метаплазии с последующей гистологической верификацией пищевода Барретта, проведенный в 2014 году, свидетельствовал о повышении распространенности пищевода Барретта до 19%.

Утверждение, высказанное нами ранее, о более высокой распространенности пищевода Барретта подтверждается этими данными и результатами аутопсийных исследований.

Актуальность пищевода Барретта, таким образом, объясняется социально значимой высокой распространенностью, высоким риском развития аденокарциномы пищевода, которая имеет крайне плохой прогноз в плане 5-летней выживаемости (менее 20%) [11].

Многие пациенты с пищеводом Барретта могут быть асимптоматичны, в связи с чем невозможно определить истинную распространенность ПБ.

Факторы риска

Факторами риска пищевода Барретта являются мужской пол (соотношение мужчин и женщин при пищеводу Барретта от 2:1 до 3:1); возраст. У мужчин ПБ к тому же развивается не только чаще, но и раньше (в среднем на 20 лет раньше, чем у женщин). Для более молодых соотношение распространенности ПБ у мужчин и женщин достигает 4:1.

Значимыми факторами риска развития ПБ являются также ожирение, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и естественно решающим фактором является ГЭРБ. Определенную роль играют генетические факторы. Независимо от индекса массы тела абдоминальное ожирение (окружность талии) является фактором риска развития пищевода Барретта и АКП – более чем двукратный риск развития ПБ у мужчин и женщин [12]. Кроме того, абдоминальное ожирение провоцирует прогрессирование ПБ.

Развитие и прогрессирование пищевода Барретта при абдоминальном ожирении сопровождается нарушением функционирования гастроэзофагеального соединения, развитием хиатальных грыж, увеличением продолжительности и частоты транзиторных релаксаций НЭС, повышением интрагастрального давления и градиента желудочно-пищеводного давления, что способствует учащению гастроэзофагеальных рефлюксов. Механические эффекты абдоминального ожирения сопровождаются определенными метаболическими/эндокринными эффектами: высвобождением насыщенных жирных кислот, макрофагальной активацией, усилением синтеза провоспалительных цитокинов (α -TNF, IL-6, IL-8) и хемокинов (MCP1), увеличением лептина и снижением адипонектина, развитием инсулиновой резистентности и гиперинсулинемии [13].

Пациенты с ГЭРБ имеют 6–8-кратный риск развития ПБ, и чем более выражены симптомы ГЭРБ, тем выше вероятность развития ПБ [14]. Вероятность развития ПБ повышается с увеличением продолжительности ГЭРБ.

Пациенты с доказанным ПБ имеют более выраженные кислотные рефлюксы в большем количестве, более низкий pH, более высокие показатели индекса DeMeester, а также слабые перистальтические сокращения и снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера.

Интересными представляются данные, что алкоголь играет защитную роль в возникновении ПБ, что доказало исследование BEACON (Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma Consortium). По-прежнему спорным остается вопрос курения как фактора риска развития ПБ. В ряде исследований отмечалось снижение распространенности *Helicobacter pylori* среди пациентов с ПБ.

К факторам риска развития ПБ относят также низкую массу тела при рождении, рождение до 32-й недели беременности, наличие обструктивного апноэ и метаболического синдрома [14–17].

Пищевод Барретта как один из вариантов метаплазии эпителия в организме возникает в результате длительно протекающей ГЭРБ, что приводит к фенотипическим изменениям эпителия пищевода, который адаптируется под новые условия агрессивного воздействия желудочно-дуоденального содержимого. Метаплазированный эпителий пищевода становится более резистентным к воздействию кислоты и желчи.

Современная гипотеза развития пищевода Барретта базируется на том, что существует поэтапное развитие интестинальной метаплазии, основанное на нарушении регуляции сигнальных путей с вовлечением SSH, BMP, pSMAD и SOX9 на ранних стадиях развития некишечного типа цилиндрической метаплазии, а в последующем pSMAD-CDX2, Notch и WNT в развитии интестинального типа метаплазии [18]. В развитии пищевода Барретта участвуют также RA (ретиноевая кислота), FOXA2, KLF4, GATA4 и GATA6, HOX гены [19].

Необходимость активного выявления ПБ обусловлена предрасположенностью кишечной метаплазии неполного типа к развитию аденокарциномы пищевода.

Прогрессирование ПБ к АКП в настоящее время варьирует от 0,1% до 0,3% ежегодно [20].

Гистологическое определение кишечной метаплазии неполного типа в пределах пищевода является патогномоничным и обязательным признаком пищевода Барретта независимо от длины пораженного участка.

Диагностика пищевода Барретта

Решающим методом диагностики ПБ является эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, так как оно дает возможность предположить наличие ПБ, взять материал для проведения гистологического, гистохимического и других исследований. Если в процессе проведения эндоскопического исследования выявляется эндоскопически подозреваемая пищеводная метаплазия (ЭППМ), эндоскописту следует указать распространенность ЭППМ по Пражским критериям (см. рис. 1 на 3 стр. обложки).

На рисунке Distance from GEJ (дистанция в см от гастроэзофагеального соединения); Maximal extent of metaplasia – максимальная распространенность метаплазии от гастроэзофагеального соединения до проксимальной части сегмента с эндоскопически подозреваемой метаплазией; Circumferential extent of metaplasia – распространенность метаплазии от гастроэзофагеального соединения до проксимальной точки циркулярного поражения; True position of GEJ – истинное расположение гастроэзофагеального соединения. В диагнозе у данного пациента следует отметить наличие осложнения ЭППМ (C2; M5).

Макроскопически пищевод Барретта представлен на рисунках 2–5, но до установления наличия пищевода Барретта мы можем говорить только об эндоскопически подозреваемой пищеводной метаплазии (у пациентов, участки пищевода которых представлены на снимках, в последующем гистологически была выявлена специализированная интестинальная метаплазия).

До осуществления взятия биопсийных материалов в пределах длинного сегмента пищевода Барретта (ДСПБ) тщательное исследование и документация всех изменений слизистой крайне важны, так как именно в них наиболее часто определяется дисплазия.

Дисплазия – неопластическое неинвазивное клеточное изменение, ограниченное эпителием, может прогрессировать от дисплазии низкой степени к дисплазии высокой степени и далее к аденокарциноме пищевода. Наличие дисплазии в эпителии Барретта подтверждает, что эпителиальные клетки приобрели генетические или эпигенетические нарушения, которые предрасполагают к развитию рака пищевода. Наличие дисплазии при ПБ существенно повышает риск развития АКП.

Для повышения точности определения пищевода Барретта, дисплазии, АКП рекомендуется соблюдение Сиэтлского биопсийного протокола [3, 21].

При этом биопсия берется со всех видимых изменений слизистой пищевода в дополнение к четырехквadrантному методу каждые 2 см при отсутствии дисплазии и каждый 1 см при наличии дисплазии по ранее полученным данным гистологического исследования.

К сожалению, приверженность к выполнению данного протокола очень низка.

Другим важным моментом в диагностике пищевода Барретта является необходимость проведения контрольной фиброэзофагогастроуденоскопии с гистологическим исследованием биоптатов после проведенной терапии ИПП, что повышает выявляемость пищевода Барретта.

Дисплазия высокой степени (ДВС) встречается у 5% пациентов с ПБ, дисплазия низкой степени (ДНС) – у 34%. Интервал прогрессии от ДНС к ДВС от 1,5 до 4 лет, а от ДВС к АКП – от 5 до 21 месяца. Дисплазия низкой степени является наиболее

Таблица 1. Предикторы прогрессии пищевода Барретта

| |
|--|
| 1. Наличие ДВС/ДНС |
| 2. Мультифокальность дисплазии |
| 3. Персистенция дисплазии (определение при последовательных ФЭГДС) |
| 4. Наличие нодулярности |
| 5. Длина сегмента ПБ |
| 6. Длительность существования ПБ |
| 7. Курение |
| 8. Ожирение |
| 9. Пол (мужской) |
| 10. Раса (белые) |
| 11. Наличие ГПОД |
| 12. Повышение экспрессии p53 |
| 13. Нарушения, связанные с геном p16; хромосомная нестабильность |
| <i>Примечание:</i> ДВС – дисплазия высокой степени; ДНС – дисплазия низкой степени; ПБ – пищевод Барретта; ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. |

сильным фактором прогрессии к дисплазии высокой степени и АКП (риск прогрессии при наличии ДНС варьирует от 2- до 27-кратного). Протяженность ПБ влияет на возможную прогрессию. Чем больше сегмент пищевода Барретта, тем выше риск развития АКП. По данным Sikkema и соавторов каждый дополнительный сантиметр сегмента ПБ добавляет 11% прогрессии к ДВС и АКП за 4 года [22].

Другим фактором риска прогрессии является длительность существования ПБ, соответственно, более старший возраст, а также белая раса, мужской пол, отягощенная наследственность (наличие АКП у родственников), курение, ожирение, длинный сегмент ПБ, хиатальная грыжа, эрозивные изменения слизистой оболочки пищевода. Но наиболее сильным фактором прогрессирования к АКП является установление интестинальной метаплазии, дисплазии высокой степени при ПБ, определение повышенной экспрессии p53 (см. табл. 1).

Гистологически кишечная метаплазия неполного типа (независимо от длины сегмента) характеризуется наличием бокаловидных клеток, являющихся обязательным компонентом, а также «небокаловидных» клеток. Эпителий Барретта имеет ворсинчатую поверхность и интестинального типа крипты, выстланные слизеэпителиальными призматическими и бокаловидными клетками.

Бокаловидные клетки содержат кислый муцин и окрашиваются интенсивно альциановым синим при pH = 2,5 (рис. 6 на 3 стр. обложки). Кислый муцин бокаловидных клеток содержит смесь сиаломуцинов и сульфомуцинов с преобладанием сиаломуцинов. «Небокаловидных» клеток при кишечной метаплазии неполного типа больше, чем бокаловидных. В этих клетках выявлены преобладающие над сульфомуцинами сиаломуцины, сахаразы-изомальтаза, дипептидилпептидаза IV, цитоплазматические структурные белки – цитокератины 7 и 20. Сахаразы-изомальтаза – специфический маркер эпителия Барретта. Кроме того, в эпителии Барретта определяются энтероэндокринные клетки, вырабатывающие глюкагон, холецистокинин, секретин, глицентин, нейротензин, серотонин, панкреатический полипептид, соматостатин. Специфическим маркером ПБ является TFF3 (trefoil factor 3) – секреторный белок, вырабатываемый бокаловидными клетками интестинальной слизистой. Чувствительность и специфичность TFF3 при пищеводе Барретта более 2 см – 90% и 93,5% [23].

Предшественником развития эпителия Барретта является особый многослойный эпителий, сочетающий свойства многослойного сквамозного и цилиндрического эпителия.

Кишечная метаплазия неполного типа протяженностью более 3 см проксимальней гастроэзофагеального соединения трактуется как длинный сегмент пищевода Барретта (ДСПБ). Гистологически доказанная кишечная метаплазия неполного типа в дистальной части пищевода протяженностью менее 3 см – короткий сегмент пищевода Барретта (КСПБ). Необходимость дифференциации связана с тем, что, несмотря на то, что ДСПБ и КСПБ отражают сходный патологический процесс, данные патологические состояния имеют очень существенные различия в эпидемиологии и склонности к развитию дисплазии и рака в эпителии Барретта.

ДСПБ и КСПБ имеют существенные различия не только в протяженности патологического процесса (табл. 2).

Средний возраст пациентов с КСПБ и ДСПБ варьирует между 55 и 65 годами, с бимодальным распределением между рождением и 15 годами, 40 и 80 годами. В исследовании, проведенном нами, распространенность симптомов ГЭРБ в возрастных группах постепенно снижается от 72,7% в 36–45 лет до 62,2% в группе старше 65 лет.

Подобный феномен может быть объяснен более частым распространением ПБ в старших возрастных группах, а снижение частоты симптомов ГЭРБ объясняется тем, что эпителий Барретта является менее чувствительным к продолжающемуся гастроэзофагеальному рефлюксу (соответственно, реже симптомы ГЭРБ), чем сквамозный эпителий пищевода при неосложненной ГЭРБ. Поэтому более 25% пациентов с ПБ не имеют симптомов, а другие имеют менее выраженные симптомы ГЭРБ, что, естественно, задерживает их обращение за медицинской помощью.

Продолжительность существования изжоги значительно выше у пациентов с ДСПБ, чем при КСПБ. Пациенты с КСПБ характеризуются более выраженной симптоматикой (более частая изжога), более высокой чувствительностью к кислотному рефлюксу, чем при ДСПБ.

Эндоскопическое наблюдение ДСПБ показывает минимальное распространение или регрессию через различные промежутки времени. Кроме того, средняя длина ДСПБ в различных возрастных группах практически одинакова, что подтверждает, что развитие ДСПБ происходит быстро, за 1-2 года [24].

У пациентов с ДСПБ выявляются значимые нарушения антирефлюксных механизмов: очень низкое давление в области НЭС; сниженная перистальтика пищевода и пролонгированный проксимальный горизонтальный и вертикальный рефлюкс; наличие большой хиатальной грыжи. Причем существует обратно пропорциональная зависимость между давлением в области НЭС и длиной сегмента ПБ – чем ниже давление, тем длиннее сегмент.

У пациентов с КСПБ определяются дистальный кислотный рефлюкс; давление в области НЭС чаще нормальное; нормальная эзофагеальная перистальтика; нарушения при 24-часовом рН-мониторировании менее значимы, чем при ДСПБ.

К предрасполагающим факторам развития ПБ относят транзиторные релаксации НЭС, повышенную базальную секрецию соляной кислоты, сниженную эзофагеальную чувствительность, пониженную секрецию эпидермального фактора роста, сниженную пролиферацию сквамозного эпителия. Вероятно, именно эти факторы обуславливают возникновение ПБ у одних пациентов с ГЭРБ и отсутствие ПБ у других. Употребление спиртных напитков, курение у пациентов с ДСПБ встречается значительно чаще, а *Helicobacter pylori* и мультифокальный атрофический гастрит реже [25, 26]. Необходимо отметить, что такие химиотерапевтические препараты, как циклофосфамид,

Таблица 2. Признаки длинного и короткого сегментов пищевода Барретта

| Признак | ДСПБ | КСПБ |
|-------------------------------|---|-------------------------|
| Протяженность | более 3 см (в среднем более 5 см) | 2–3 см |
| Возраст пациентов | 55–65 лет | 55–65 лет |
| Пол | мужчин больше женщин | мужчин больше женщин |
| Частота | 0,8–24% | 5–30% (в 3–10 раз чаще) |
| Существование изжоги | более длительное (более 20 лет) | менее длительное |
| Выраженность симптомов | меньше | больше |
| Гиперсенситивность с.о.п. | меньше | больше |
| 24-часовое рН-мониторирование | проксимальный горизонтальный и вертикальный рефлюкс | дистальный рефлюкс |
| Эзофагеальная перистальтика | снижена | нормальна |
| Давление в области НЭС | снижено значимо | нормальное |
| Наличие хиатальной грыжи | 80–90% | существенно реже |
| Распространенность дисплазии | 20–35% | 6–8% |
| Риск развития АП | 30–125-кратный | существенно меньше |
| Распространенность АП | 0–15% (в 7–15 раз чаще) | 0–3,5% |
| Возникновение АП | 0,5–0,8% в год | существенно реже |
| Полная регрессия | ? | возможна |

Примечание: ДСПБ – длинный сегмент пищевода Барретта; КСПБ – короткий сегмент пищевода Барретта; с.о.п. – слизистая оболочка пищевода; НЭС – нижний эзофагеальный сфинктер; АП – аденокарцинома пищевода.

метотрексат и 5-фторурацил, разрушая сквамозный эпителий пищевода, могут вызывать развитие пищевода Барретта.

Возникновение АКП при ДСПБ имеет место у 0,5–0,8% пациентов в год. Наивысший риск развития дисплазии и АКП имеют пациенты с ДСПБ. Распространенность дисплазии при ДСПБ 20–35%, при КСПБ 6–8%, а при кишечной метаплазии неполного типа в ПЖС 0–6%. Распространенность АКП у пациентов с ДСПБ в 7–15 раз больше, чем при КСПБ. Однако пациенты с КСПБ встречаются в 3–10 раз чаще, чем с ДСПБ, поэтому пациентов с дисплазией и АКП в группе с КСПБ и кишечной метаплазией неполного типа в ПЖС будет больше.

Учитывая высокий риск развития АКП при ПБ, необходимо определить показания (критерии) для обязательного проведения эндоскопического исследования с учетом влияния данных критериев на вероятность формирования ПБ. Как видно из табл. 3, наиболее значимы такие критерии как возраст пациента, существование длительного анамнеза заболевания (более 3 лет), выраженное поражение слизистой оболочки пищевода, значимые изменения при пролонгированном рН-мониторировании, существование двойного рефлюкса вследствие синергизма действия агрессивных факторов.

Порой очень трудно различить степени дисплазии. Морфологическая градация дисплазии крайне затруднительна. Существуют значительные различия в оценке биопсийного материала между исследователями. Не случайно вследствие этого используются такие термины, как «средний диагноз», вынесенный несколькими патоморфологами, и коллегиальный диагноз, поставленный большинством. Улучшают морфологический диагноз оптическая когерентная томография, лазерная спектроскопия, а также оценка генетических маркеров. Чувствительность спектроскопических методов для определения дисплазии и аденокарциномы пищевода достигает 90–95%, а специфичность 85–90%.

Дополнительными методами, позволяющими среди пациентов с ПБ выявить предрасположенных к развитию АКП, наряду с диспластическими изменениями в эпителии Барретта (чем более выражены они, тем выше риск развития АКП) яв-

ляются проточная цитометрия, определение опухолевых супрессорных генов, таких как p53, p21; p63; p16; цитокератинов 20 и 7; определение факторов, участвующих в регуляции клеточного роста слизистой оболочки пищевода: эпидермальный фактор роста (ЭФР), рецептор ЭФР, трансформирующий фактор роста альфа, c-erbB₂, hst-1 bint-2. Иммуногистохимически у пациентов с ПБ часто определяется протоонкоген c-erbB₂, реже c-ras, c-jun и c-fos; PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток). H-ras обнаруживается при ПБ с признаками дисплазии или АКП, но не выявляется при ПБ без дисплазии. Идентификации пациентов с высоким риском развития АКП может помочь определение c-myc и других генетических маркеров.

P53 – основной наиболее обещающий маркер неопластической прогрессии пищевода Барретта [27].

Таблица 3. Показания для эндоскопии верхних отделов ЖКТ для выявления пищевода Барретта

- Возраст старше 40–50 лет
- Длительность симптомов ГЭРБ более 3 лет
- Наличие эзофагита
- Стриктуры или язвы пищевода
- Сетчатый рисунок при рентгеновском исследовании пищевода
- Склеродермия
- Высокий процент времени кислотного рефлюкса – рН < 4,0 больше 5% общего времени при 24-часовом рН-мониторировании
- Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс более 0,14% общего времени при пролонгированном мониторинге
- Хирургическое вмешательство на пищеводе или желудке в анамнезе
- Наличие пищевода Барретта или аденокарциномы пищевода у родственников первой степени;
- Наличие хиатальной грыжи более 3 см
- Ожирение
- Умственная неполноценность + симптомы ГЭРБ

Генетические нарушения могут быть определены цитогенетическим методом FISH (fluorescence in situ hybridization – флуоресцентная гибридизация in situ). Нарушения p53, определенные иммуногистохимически и FISH, были независимыми предикторами прогрессии. Позиции Британского общества гастроэнтерологов рекомендуют наряду с рутинным клиническим диагнозом ПБ проводить иммуногистохимическое исследование p53 [2]. Обоснованием для исследования p53 является высокая частота мутаций данного гена – у 72% при АКП (наиболее часто мутирующий ген при АКП, участвует в нарушении клеточного цикла, апоптозе, индукции аутофагии). В процессе перехода пищевода Барретта без дисплазии к диспластическому пищеводу Барретта происходит потеря экспрессии SOX2. Потеря экспрессии SOX2 отмечается только

у 2% пациентов с пищеводом Барретта без дисплазии и у 28% пациентов с пищеводом Барретта с ДНС, и 67% с пищеводом Барретта с ДВС/АКП [28].

Неопластическая прогрессия при ПБ связана с мобилизацией клеток из G₀ в G₁-фазу, потерей контроля перехода G₁ в S-фазу и накопление клеток в G₂-фазе. Утрата регуляции перехода G₁-фазы в S-фазу может приводить к развитию анеуплоидии, так как позволяет генетически ненормальным клеткам пролиферировать и подвергаться клональной экспансии. Не смотря на то, что представленные дополнительные методики позволяют существенно повысить эффективность мониторинга и определить прогноз лечения пациентов с ПБ, в настоящее время они не доступны для большинства лечебно-профилактических учреждений.

Таблица 4. Алгоритм наблюдения пациентов с пищеводом Барретта

| Источник | Дисплазия (-) | ДНС | ДВС |
|-----------------|---|--|---|
| BSG, 2014 [2] | Повторные ЭГДС при длине сегмента менее 3 см каждые 3–5 лет; при длине сегмента более 3 см каждые 2–3 года. | Повторные ЭГДС через 6 месяцев, если в последующем дисплазии нет, то наблюдение как при ПБ без дисплазии. | Пациент консультируется мультидисциплинарной командой (выбор соответствующего лечения). |
| ACG, 2015 [3] | 2 эндоскопии в пределах 1 года, в последующем 1 раз в 3–5 лет. | Повторная ЭГДС с биопсией в пределах 6 месяцев. Если через 6 мес дисплазия не обнаруживается, то ежегодно с подтверждением отсутствия дисплазии. При наличии дисплазии эндоскопическая эрадикационная терапия, без дисплазии ежегодное наблюдение до 2 ЭГДС. | Повторная ЭГДС в пределах 3 месяцев с биопсией 4-квadrантным методом каждые 1 см. Если дисплазия подтверждена, эндоскопическая эрадикационная терапия. |
| AGA, 2011 [4] | Эндоскопия 1 раз в 3–5 лет. | Эндоскопия 1 раз в 6–12 месяцев. | Эндоскопия 1 раз в 3 мес (при медикаментозной терапии без ЭЭТ). |
| ACPG, 2015 [5] | Повторные ЭГДС при длине сегмента менее 3 см каждые 3–5 лет; при длине сегмента не менее 3 см каждые 2–3 года. | Повторные ЭГДС через 6 месяцев с Сигэтским биопсийным протоколом каждые 1 см (если 2 последующих ЭГДС раз в 6 мес не выявляют дисплазии – наблюдение как пациента с ПБ без дисплазии в зависимости от длины сегмента). | Направление в специализированный центр. |
| ACP, 2012 [6] | ЭГДС каждые 3–5 лет | Более частое наблюдение (не уточняется) | Более частое наблюдение (не уточняется). |
| FSDE, 2007 [29] | При коротком сегменте ПБ менее 3 см ЭГДС с биопсией каждые 5 лет. При длинном сегменте ПБ 3–6 см ЭГДС с биопсией каждые 3 года. При длинном сегменте ПБ более 6 см ЭГДС с биопсией каждые 3 года. | Двойная доза ИПП 2 месяца с последующей ЭГДС + биопсии через 6 и 12 мес, затем ежегодно. | Двойная доза ИПП 1–2 месяца с последующей ЭГДС + биопсии, если ДВС подтверждена, эндоскопическое или хирургическое лечение. |
| DSGH, 2012 [30] | Эндоскопия 1 раз в 3 года. | 1 раз в 6 месяцев. | Направление в центр лечения рака пищевода. |
| ASGE, 2012 [31] | ЭГДС каждые 3–5 лет с 4-квadrантной биопсией каждые 2 см. | Повторные ЭГДС через 6 месяцев для подтверждения ДНС. В последующем ЭГДС 1 раз в год с 4-квadrантной биопсией каждые 1–2 см. | ЭГДС каждые 3 месяца с 4-квadrантной биопсией каждый 1 см. |
| РГА, 2014 [32] | При длине сегмента ПБ более 1 см ЭГДС 1 раз в 3 года. | Повторная ЭГДС через 6 месяцев. В последующем 1–2 раза в год с прицельной или 4-квadrантной биопсией каждые 2 см. | Повторная эндоскопия в пределах 3 месяцев с подтверждением ДВС двумя патоморфологами. Пациент направляется на эндоскопическое или хирургическое лечение. |

Примечание: ACG – Американский колледж гастроэнтерологии; ДНС – дисплазия низкой степени; ДВС – дисплазия высокой степени; ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия; FSDE – Французское общество гастроинтестинальной эндоскопии; AGA – Американская гастроэнтерологическая ассоциация; DSGH – Датское общество гастроэнтерологии и гепатологии; ACP – Американский колледж врачей; ASGE – Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии; BSG – Британское общество гастроэнтерологов; РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация; ACPG – Австралийские клинические практические позиции.

Мониторинг пациентов

Существенным моментом в мониторинге ПБ являются разграничение дисплазии и АП. Хромозофогастроскопия метиленовым синим окрашивает эпителий Барретта.

Мониторинг пациентов с ПБ оправдан как клинически – выявление курабельной стадии аденокарциномы пищевода (выживаемость пациентов значительно выше, если ПБ идентифицируется хотя бы за 1 год до диагностики АКП, в сравнении с теми, кто не подверглся наблюдению), так и экономически, если соблюдаются определенные интервалы наблюдения. В настоящее время существует множество рекомендаций различных обществ для наблюдения пациентов с пищеводом Барретта (см. табл. 4) [2–6, 29–32].

Алгоритм наблюдения пациентов с ПБ в первую очередь зависит от наличия или отсутствия дисплазии в сегменте пищевода Барретта и ее выраженности. Известно, что дисплазия может не определяться при первых двух эндоскопических исследованиях, проведенных в течение 1 года, но даже при этом неоплазия может быть выявлена в последующем. У каждого второго пациента с ПБ, у которых развились ДВС/АКП, отсутствовали данные о наличии дисплазии на первых двух эндоскопиях [33].

Учитывая накопленный нами опыт, а также различные ранее опубликованные рекомендации наблюдения пациентов с пищеводом Барретта, мы рекомендуем следующий вариант контроля. Данный алгоритм наблюдения согласуется с международным консенсусом по оценке показателей качества ведения пациентов с пищеводом Барретта [33].

У пациентов с подтвержденным гистологически наличием специализированной интестинальной метаплазии – СИМ (истинный пищевод Барретта) без дисплазии на фоне лечения повторные ЭГДС с биопсиями проводятся через каждые 6 месяцев в течение первого года наблюдения. При отсутствии признаков дисплазии эндоскопическое наблюдение таких пациентов 1 раз в 3 года независимо от длины сегмента пищевода Барретта.

У пациентов с впервые выявленной желудочной метаплазией (в соответствии с Монреальским соглашением является вариантом пищевода Барретта) последующее наблюдение проводят 1 раз в 5 лет, так как риск возникновения АКП при данном варианте метаплазии крайне низкий.

У пациентов с впервые выявленной СИМ (обязательно следует указать это в формулировке диагноза, СИМ+) с дисплазией низкой степени повторная эндоскопия через 6 месяцев на фоне активной терапии с обязательным контролем адекватности проводимого лечения. При отсутствии дисплазии последующее наблюдение 1 раз в год, при сохранении ДНС проведение повторной эндоскопии через 6 месяцев.

У пациентов с впервые выявленной СИМ с дисплазией высокой степени повторная эндоскопия на фоне адекватной активной терапии проводится через 3 месяца с соответствующим гистологическим исследованием. При сохранении ДВС пациент направляется на эндоскопическое или хирургическое лечение в соответствующий центр.

Лечение

Так как ПБ является осложнением ГЭРБ, лечение пациентов с ПБ подчиняется всем правилам и принципам терапии пациентов с ГЭРБ, но при этом имеет ряд особенностей.

Основные принципы лечения ПБ (табл. 5). Питание пациентов с ПБ должно быть с достаточным количеством фруктов и овощей, богатых витаминами С и Е.

Устранение гастроэзофагеального рефлюкса достигается подбором адекватной дозы ИПП (контроль симптомов забо-

Таблица 5. Основные принципы лечения пищевода Барретта

1. Устранение гастроэзофагеального рефлюкса и ДГЭР, доказанное 24-часовым рН-мониторированием (даже кратковременные забросы кислоты и желчи усиливают пролиферацию).
 - а) ИПП 1–2 раза в день – постоянно (не менее 3 лет);
 - б) комбинирование с блокаторами H₂-рецепторов гистамина при НКП (курсами по 10 дней);
 - в) восстановление нарушенной моторики верхних отделов ЖКТ – применение прокинетики;
 - г) восстановление нарушенного микробиома пищевода – пребиотики, пробиотики, метабиотики; эрадикация *Campylobacter concisus*;
 - д) препараты урсодеоксихолевой кислоты 0,25–0,5 г перед сном.
2. Эрадикация кишечной метаплазии неполного типа.
 - а) эндоскопическая деструкция (различные варианты) на фоне адекватной кислотосупрессивной и прокинетики терапии.
3. Химиопрофилактика аденокарциномы пищевода.
 - А) первичная:

Адекватная терапия ГЭРБ (ИПП и другие).
 - Б) вторичная при наличии пищевода Барретта:
 - а) ИПП;
 - б) антиоксиданты;
 - в) ингибитор ЦОГ-2 (НПВП, аспирин);
 - г) статины;
 - д) прекращение курения, борьба с ожирением.

Примечание: ДГЭР – дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс; ИПП – ингибитор протонной помпы; НКП – ночные кислотные прорывы; ЦОГ – циклооксигеназа.

левания и импеданс-рН-метрических данных) и прокинетики препаратов.

Всем пациентам с ПБ рекомендуется изменение образа жизни и специфические антирефлюксные мероприятия.

Медикаментозная терапия носит комплексный характер с учетом необходимости проведения канцеропревенции.

Особенно актуальна у пациентов с ПБ проблема ночных и эпизодических кислотных прорывов (ЭКП).

Адекватная терапия пациентов с ПБ требует 24-часового рН-мониторирования для подбора оптимальной дозы ИПП (в отличие от неосложненной формы ГЭРБ), а в случае наличия ночных кислотных прорывов дополнительного назначения к двухразовому приему ИПП блокаторов H₂-рецепторов гистамина курсами не более 10 дней (преимущество имеет фамотидин). Фамотидин оказывает наиболее продолжительное действие, при этом эффективное снижение базальной желудочной секреции продолжается до 12 часов. Фамотидин в 8 раз сильнее ранитидина, при этом обладает наименьшим количеством побочных явлений – 1,3% (не взаимодействует с системой цитохром Р450). Немаловажно то, что H₂-блокаторы обладают также цитопротективными свойствами (повышают кровоток в слизистой оболочке желудка и пищевода; усиливают синтез бикарбонатов и простагландинов в слизистой оболочке желудка и пищевода; восстанавливают клетки плоскоклеточного эпителия пищевода), что также необходимо учитывать при лечении пациентов с ГЭРБ, особенно при подтвержденной ее осложненной форме – при наличии кишечной метаплазии неполного типа. Малоизвестным является факт возможного прокинетики эффекта H₂-блокаторов. Назначается фамотидин в дозе 20–40 мг на ночь перед сном в комбинации с двухразовым приемом ИПП.

Учитывая значительные нарушения моторики верхних отделов ЖКТ при ГЭРБ, осложненной ПБ, целесообразно использовать прокинетики препараты.

Медикаментозная терапия пищевода Барретта направлена на контроль симптомов на фоне обязательного контроля рН-метрических данных. В процессе лечения следует добиваться нормализации показателей 24-часового рН-мониторирования. Хорошо известно, что симптоматический контроль не всегда ассоциируется с контролем общего времени с рН < 4 в течение суток и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (значение билирубина должно быть менее 0,14).

Лечение пациентов с пищеводом Барретта требует применения более высоких доз ИПП.

Лечение может быть начато с рабепразола 20 мг 2 раза в день за 30–60 минут до завтрака и ужина. При отсутствии контроля кислотного и/или дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР) после 1 месяца терапии доза рабепразола повышается до 40 мг 2 раза в день. Показательно в этом плане исследование Yachimski P. и соавторов о возможном несоответствии симптоматического контроля кислотного и ДГЭР [34]. По данным Американского колледжа гастроэнтерологии допускается начать лечение с одноразового приема ИПП, а в последующем при необходимости перейти на двукратный прием ИПП [3].

Так как в процессе лечения очень важна сила кислотосупрессии и требуется длительное применение ИПП, препаратами выбора с учетом генотипического полиморфизма CYP2C19, а также возможного взаимодействия с другими препаратами являются рабепразол и пантопразол. Адекватные дозы других ИПП с учетом генотипического полиморфизма CYP2C19 будут невыгодны экономически, а большое количество таблеток существенно нарушат комплаенс, что приведет к отказу от дальнейшего лечения (у пациентов с наличием 17 аллели при приеме омепразола потребуются дозировка на первом этапе 80 мг 2 раза в день, сравнимая с рабепразолом 20 мг 2 раза в день или пантопразолом 40 мг 2 раза в день).

В настоящее время широко стали применяться различные варианты деструкции эпителия Барретта с целью восстановления сквамозного эпителия.

Различные трансэндоскопические методы лечения ПБ направлены на эрадикацию эпителия Барретта. Показанием для проведения эндоскопической эрадикационной терапии является пищевод Барретта с гистологическим подтверждением дисплазии высокой степени, дисплазии низкой степени или рака пищевода в пределах слизистой оболочки пищевода.

Основными принципами лечения таких пациентов являются:

1. Резекция всех неопластических видимых повреждений.
2. Эрадикация оставшегося эпителия Барретта, чтобы снизить риск неоплазии.
3. Лечение неблагоприятных явлений, связанных с эндоскопической эрадикационной терапией.
4. Вовлечение таких пациентов в программы наблюдения с целью выявления рецидивов интестинальной метаплазии и неоплазии [35].

В будущем следует выделить среди пациентов с ДНС тех, кто имеет наивысший риск развития АКП, чтобы направить их на эндоскопическую эрадикационную терапию (ЭЭТ).

При направлении на ЭЭТ следует убедиться в наличии ДВС, которая должна быть подтверждена не менее чем двумя патоморфологами, так как очень высока вероятность ошибки при установлении диагноза одним патоморфологом.

Эндоскопическая терапия в отличие от эзофагоэктомии – это минимально инвазивный подход в лечении пищевода Барретта с ДВС и АКП (интрамукозная аденокарцинома, что соответствует T1a). Эндоскопическая резекция слизистой (ЭРС) оболочки пищевода позволяет более точно определить глубину поражения и его распространенность и дает возможность патоморфологу определить диагноз и стадию опухолевого процес-

са более точно, чем биопсия слизистой. Существуют несколько методик осуществления ЭРС [36]. Фокальная ЭРС имеет нечастые осложнения: кровотечение 0,6–11% в зависимости от длины сегмента пищевода Барретта; перфорации 2%; формирование стриктур пищевода менее 5%, но увеличивается при сочетании ЭРС с абляцией [37–40]. Фокальная ЭРС ассоциируется с высоким риском малигнизации в резидуальном эпителии Барретта, достигая до 30% в процессе трехлетнего наблюдения [41]. Полная ЭРС или радикальная после нацеленной абляции видимых повреждений у пациентов с ДВС или интрамукозной аденокарциномой уменьшает риск возникновения последующих изменений слизистой пищевода и сопровождается полной эрадикацией дисплазии в 86–100% случаев [42]. Ограничением для проведения данной методики является высокий процент возникновения симптоматического стеноза – до 50%, а также развитие стриктур пищевода [43, 44].

Аблятивные методы могут быть терапией первого выбора при ДВС.

1. Радиочастотная абляция (РЧА) с эффективностью полной эрадикации эпителия Барретта с дисплазией у 91% при ДНС и 81% при ДВС; при пищеводе Барретта без дисплазии эрадикация интестинальной метаплазии у 98,4% через 2,5 года и 92% через 5 лет [45, 46]. Последний метаанализ, включавший более 4000 пациентов с ПБ, показал, что полная эрадикация дисплазии достигалась у 91% пациентов, а эрадикация интестинальной метаплазии – у 78% с развитием стриктур у 5% пациентов [47]. Однако у данной группы пациентов после радиочастотной абляции существует постоянный риск возникновения метаплазии и дисплазии. Современные данные указывают, что РЧА у пациентов с пищеводом Барретта и подтвержденной дисплазией низкой степени прогрессирование к ДВС и АКП встречается реже, чем у нелеченных пациентов [48].

Предикторами отсутствия ДНС после РЧА являются использование ИПП (!), более короткий сегмент пищевода Барретта и отсутствие курения.

2. Фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизирующего средства, накапливающегося в эпителии Барретта.

3. Криотерапия.

4. Комбинированные методики (ЭРС + РЧА).

Одним из важнейших компонентом лечения пациентов с пищеводом Барретта является химиопрофилактика аденокарциномы пищевода.

Канцеропревенция при ГЭРБ

Оптимальная терапия ГЭРБ является наиболее обоснованным вариантом канцеропревенции аденокарциномы пищевода (АКП), что возможно только с учетом знания генетического полиморфизма CYP2C19 у конкретного пациента, так как базисной основой лечения пациентов с ГЭРБ является адекватное применение ИПП.

Многочисленные исследования регистрируют более низкий среднесуточный рН у пациентов с экстенсивным метаболизмом ИПП. Так, по данным Mitsushigo Sugimoto и соавторов среднесуточный рН у экстенсивных метаболизаторов при приеме рабепразола 10 мг, лансопразола 30 мг и омепразола 20 мг был соответственно 4,8 (3,3–7,5); 4,5 (3,5–5,3) и 3,8 (2,1–4,4) [49].

Обоснованием необходимости проведения превентивного лечения с целью предупреждения развития АКП является повышенный риск развития пищевода Барретта при длительно протекающей ГЭРБ – в 6–8 раз и 7–43-кратный риск развития АКП при пищеводе Барретта [50].

Следует различать тактику ведения пациентов с неосложненной ГЭРБ и ГЭРБ, осложненной пищеводом Барретта, ко-

торый является основным фактором риска развития аденокарциномы пищевода.

Профилактика развития аденокарциномы пищевода при ГЭРБ в первую очередь опирается на оптимальную кислото-супрессивную терапию – применение ИПП, направленное на контроль симптомов ГЭРБ и импеданс-рН-метрический контроль для контроля адекватности применения ИПП и выбора оптимальной дозы.

У каждого второго пациента с неосложненной ГЭРБ и ГЭРБ, осложненной пищеводом Барретта, отмечается патологический кислотный рефлюкс, документируемый при рН-метрическом исследовании, при этом пациенты с пищеводом Барретта имеют более высокий индекс DeMeester [51, 52].

Применение ИПП приводит к уменьшению клеточной пролиферации в эпителии Барретта, что очень важно при ГЭРБ, так как при данном заболевании кислотный рефлюкс провоцирует усиление клеточной пролиферации, уменьшает апоптоз, способствует продуцированию свободных радикалов и повреждает ДНК в эпителии Барретта, стимулирует продукцию провоспалительных (интерлейкин-8) и пропролиферативных цитокинов, что может приводить к развитию АКП.

Применение ИПП при ГЭРБ заживляет рефлюкс-эзофагит, уменьшает выраженность воспаления, что оказывает превентивный эффект. ИПП, уменьшая агрессию кислоты и других факторов агрессии дуоденогастрального содержимого, уменьшая ее объем, предупреждают повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и усиление клеточной пролиферации в эпителии Барретта.

Лечение с ИПП у пациентов с пищеводом Барретта запускает экспрессию антиоксидантных генов, потенциально снижающих окислительное повреждение ДНК [53]. Доказано также превентивное противовоспалительное действие ИПП, не связанное с кислотосупрессивным эффектом.

Метаанализ применения ИПП при пищеводом Барретта для оценки редуцирования риска развития АКП выявил, что применение ИПП на 71% снижает риск развития высокой степени дисплазии и АКП. При этом применение ИПП свыше 2–3 лет более эффективно, чем менее длительное [54].

Определенное канцерогенное действие оказывают соли неконъюгированных желчных кислот как при кислотном, так и желчном рефлюксе (слабокислотном или щелочном). Учитывая это, с превентивной целью оправдано применение урсодехолевой кислоты на фоне кислотосупрессивной терапии ИПП в комбинации с аспирином.

Второй важный момент в канцеропревенции АКП – применение антиоксидантных препаратов, а также препаратов с доказанной эффективностью канцеропревенции (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, препараты аспирина).

Высокая эффективность комбинированной канцеропревенции при пищеводом Барретта была доказана в мультицентрическом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором пациенты с ПБ с гистологически подтвержденным наличием низкой степени дисплазии или отсутствием дисплазии были поделены на 3 группы и принимали эзомепразол 40 мг с плацебо или с аспирином 81 мг, или аспирином 325 мг ежедневно в течение 28 дней. Было обнаружено, что высокая доза аспирина на фоне приема эзомепразола 40 мг значительно снижали тканевую концентрацию простагландина E₂, а также клеточный рост [55]. Эти данные, а также данные ASPECT исследования и ранее опубликованные наши данные по комбинированной терапии пищевода Барретта являются убедительными для использования ИПП в предупреждении развития АКП при ГЭРБ, осложненной пищеводом Барретта [56, 57].

Так как у пациентов с пищеводом Барретта доказано усиление синтеза простагландинов, особенно простагландина E₂, синтез которого регулируется высвобождением арахидоновой кислоты, которое катализируется циклооксигеназой (ЦОГ), показано применение соответствующих препаратов, ингибирующих ЦОГ. Ингибирование ЦОГ-2 существенно снижает пролиферацию клеток эпителия Барретта, что наряду с ИПП ставит НПВП с селективным действием в один ряд хемопреventивных препаратов при пищеводом Барретта в отношении АКП. Кроме того НПВП восстанавливают нарушенный при ПБ провоспалительный цитокиновый каскад (увеличение синтеза интерлейкина-1 β и α -TNF), ингибируя синтез IL-1 β и α -TNF или STAT3 [50, 58–61].

В ряде исследований было показано, что применение статинов снижает риск развития пищевода Барретта и прогрессии к АКП. Последний метаанализ, включавший 13 исследований, в подгруппе пациентов с пищеводом Барретта выявил снижение риска развития АКП на 41% [58–61].

Очень важно, чтобы пациент прекратил курение, так как у курящих риск развития АКП повышен в 2,3 раза в сравнении с некурящими.

Важными факторами в канцеропревенции являются борьба с ожирением (в том числе применение метформина), изменения в образе жизни и характере питания. Известно, что пациенты, потребляющие много рыбы, реже болеют аденокарциномой пищевода. Аналогичные результаты отмечены при употреблении большого количества омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (в состав которых входит эйкозапентаеновая кислота – ЭПК, которая не синтезируется в организме). Прием ЭПК у пациентов с пищеводом Барретта приводил к существенному снижению онкогенного протеина ЦОГ-2 в сравнении с пациентами, которые не принимали ЭПК [62, 63].

Канцеропревенция АКП должна учитывать все возможные факторы развития данного заболевания, подход должен быть комплексным. Необходимо воздействовать на все известные ветви онкогенеза аденокарциномы пищевода, не забывая о микробиоме человека. Перспективным является использование метапребиотика флоролакта, учитывая его многосторонние положительные эффекты, в том числе на фоне длительного приема ИПП.

Анализ мультицентрического регистра в США (148 учреждений) пациентов с пищеводом Барретта, которые подвергались РЧА (радиочастотной абляции), примененной с целью предупредить развитие АКП, показал, что менее 1% умерли от АКП [64]. РЧА снижала возникновение АКП от 6 на 1000 ПЛ (пациент-лет) к 0,5 на 1000 ПЛ при ПБ без дисплазии, от 17 на 1000 ПЛ к 4 на 1000 ПЛ при ПБ с ДНС и от 66 на 1000 ПЛ к 30 на 1000 ПЛ при ПБ с ДВС. Данные исследования свидетельствовали о существенном снижении возникновения АКП при ПБ в случае проведения РЧА, особенно превентивный эффект был выражен при наличии ДВС [64, 65].

Рисунки к статье – на 3-й странице обложки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. and the Global Consensus Group. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1900–1920.*
2. *Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus // Gut. – 2014. – Vol. 63, No. 1. – P. 7–42.*

3. *Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G. et al.* ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus // *Am. J. of Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110, No. 11. – P. 1–21.
4. *Spechler S.J., Sharma P., Souza R.F. et al.* American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140. – P. e18–e52.
5. *Whiteman D.C., Appleyard M., Bahin F.F. et al.* Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma // *JGH.* – 2015. – Vol. 30. – P. 804–820.
6. *Shaheen N.J., Weinberg D.S., Denberg T.D. et al.* Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 157. – P. 808–816.
7. *Bremholm L., Funch-Jensen P., Eriksen J. et al.* Barrett's Esophagus Diagnosis, follow-up and treatment // *Danish Med. Journ.* – 2012. – Vol. 59, No. 8. – P. C4499.
8. *Evans J.A., Early D.S., Fukami N. et al.* The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus // *Gastrointest. Endosc.* – 2012. – Vol. 76. – P. 1087–1094.
9. *Cameron A.J., Ott B.J., Payne W.S.* The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 313, No. 14. – P. 857–859.
10. *Shaheen N.J., Richter J.E.* Barrett's oesophagus // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373, No. 9666. – P. 850–861.
11. *Siegel R., Naishadham D., Jemal A.* Cancer statistics, 2013 // *CA Cancer J. Clin.* – 2013. – Vol. 63, No. 1. – P. 11–30.
12. *Kubo A., Cook M.B., Shaheen N.J. et al.* Sex-specific associations between body mass index, waist circumference and the risk of Barrett's esophagus: a pooled analysis from the international BEACON consortium // *Gut.* – 2013. – Vol. 62. – P. 1684–1691.
13. *Chandar A.K., Iyer P.G.* Role of Obesity in the Pathogenesis and Progression of Barrett's Esophagus // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2015. – Vol. 44. – P. 249–264.
14. *Anderson L.A., Watson R.G., Murphy S.J. et al.* Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: results from the FINBAR study // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, No. 10. – P. 1585.
15. *Forsell L., Cnattingius S., Bottai M. et al.* Increased risk of Barrett's esophagus among individuals born preterm or small for gestational age // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 11, No. 7. – P. 790–794.
16. *Forsell L., Cnattingius S., Bottai M. et al.* Risk of oesophageal adenocarcinoma among individuals born preterm or small for gestational age // *Eur. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 49, No. 9. – P. 2207–2213.
17. *Leggett C.L., Gorospe E.C., Calvin A.D. et al.* Obstructive sleep apnea is a risk factor for Barrett's esophagus // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 12, No. 4. – P. 583–e588.
18. *Garcia J.M., Splenser A.E., Kramer J. et al.* Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with increased risk of Barrett's esophagus: a case-control study // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 12, No. 2. – P. 229–238.
19. *Krishnadath K.K., Wang K.K.* Molecular Pathogenesis of Barrett Esophagus // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2015. – Vol. 44. – P. 233–247.
20. *Wani S., Falk G.W., Post J. et al.* Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 141, No. 4. – P. 1179–1186.
21. *Wang K.K., Sampliner R.E.* Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, No. 3. – P. 788–797.
22. *Sikkema M., Looman C.W., Steyerberg E.W. et al.* Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus: a prospective cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106, No. 7. – P. 1231–1238.
23. *Kadri S.R., Lao-Sirieix P., O'Donovan M. et al.* Acceptability and accuracy of a non-endoscopic screening test for Barrett's oesophagus in primary care: cohort study // *BMJ.* – 2010. – Vol. 341. – P. c4372.
24. *Gerson L.B., Edson R., Lavori P.W. et al.* Use of a simple symptom questionnaire to predict Barrett's esophagus in patients with symptoms of gastroesophageal reflux // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 97, No. 7. – P. 2005–2012.
25. *Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., et al.* Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // *N Engl J Med.* – 1999; 340: 825 – 831.
26. *Macdonald C.E., Wicks A.C., Playford R.J.* Ten years experience of screening patients with Barrett's oesophagus in a university teaching hospital // *GUT.* – 1997. – Vol. 41. – P. 303–307.
27. *Runge T.M., Abrams J.A., Shaheen N.J.* Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2015. – Vol. 44. – P. 203–231.
28. *van Olphen S., Biermann K., Spaander M.C.W. et al.* SOX2 as a Novel Marker to Predict Neoplastic Progression in Barrett's Esophagus // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110. – P. 1420–1428.
29. *Boyer J., Laugier R., Chemali M. et al.* French Society of Digestive Endoscopy SFED guideline: monitoring of patients with Barrett's esophagus // *Endoscopy.* – 2007. – Vol. 39. – P. 840–842.
30. *Bremholm L., Funch-Jensen P., Eriksen J. et al.* Barrett's Esophagus Diagnosis, follow-up and treatment // *Danish Med. Journ.* – 2012. – Vol. 59, No. 8. – P. C4499.
31. *Evans J.A., Early D.S., Fukami N. et al.* The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus // *Gastrointest. Endosc.* – 2012. – Vol. 76. – P. 1087–1094.
32. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др.* Пищевод Барретта. Клинические рекомендации. – М., 2014. – С. 1–31.
33. *Sharma P., Katzka D., Gupta N. et al.* Quality Indicators for the Management of Barrett's Esophagus, Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma: International Consensus Recommendations from AGA Symposium // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 149, No. 6. – P. 1599–1606.
34. *Yachimski P., Maqbool S., Bhat Y.M. et al.* Control of Acid and Duodenogastroesophageal Reflux (DGER) in Patients With Barrett's Esophagus // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110. – P. 1143–1148.
35. *Sharma P., Falk G.A., Weston A.P. et al.* Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus // *Clin. Gastroenterol. and Hepatol.* – 2006. – Vol. 4. – P. 566–572.
36. *Wani S., P. Sharma P.* Challenges with Endoscopic Therapy for Barrett's Esophagus // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2015. – Vol. 44. – P. 355–372.
37. *Chennat J., Waxman I.* Endoscopic treatment of Barrett's esophagus: From metaplasia to intramucosal carcinoma // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 3780–3785.
38. *Ell C., May A., Pech O. et al.* Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer) // *Gastrointest. Endosc.* – 2007. – Vol. 65. – P. 3–10.
39. *Manner H., May A., Pech O. et al.* Early Barrett's carcinoma with "low-risk" submucosal invasion: Long-term results of endoscopic resection with a curative intent // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 2589–2597.
40. *Peters F.P., Brakenhoff K.P., Curvers W.L. et al.* Endoscopic cap resection for treatment of early Barrett's neoplasia is safe: A prospective analysis of acute and early complications in 216 procedures // *Dis. Esophagus.* – 2007. – Vol. 20. – P. 510–515.
41. *Alvarez Herrero L., Pouré R.E., van Vilsteren F.G. et al.* Safety and efficacy of multiband mucosectomy in 1060 resections in Barrett's esophagus // *Endoscopy.* – 2011. – Vol. 43. – P. 177–183.
42. *May A., Gossner L., Pech O. et al.* Intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in short-segment Barrett's esophagus (SSBE): Curative treatment using local endoscopic treatment techniques // *Endoscopy.* – 2002. – Vol. 34. – P. 604–610.
43. *Chennat J., Konda V.J., Ross A.S. et al.* Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: An effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma – an American single-center experience // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 2684–2692.
44. *Lewis J.J., Rubenstein J.H., Singal A.G. et al.* Factors associated with esophageal stricture formation after endoscopic mucosal resection for neoplastic Barrett's esophagus // *Gastrointest. Endosc.* – 2011. – Vol. 74. – P. 753–760.
45. *Shaheen N.J., Overholt B.F., Sampliner R.E. et al.* Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 141. – P. 460–468.
46. *Fleischer D.E., Overholt B.F., Sharma V.K. et al.* Endoscopic radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: 5-year outcomes from a pro-

- spective multicenter trial // *Endoscopy*. – 2010. – Vol. 42. – P. 781–789.
47. Orman E.S., Li N., Shaheen N.J. Efficacy and durability of radiofrequency ablation for Barrett's Esophagus: Systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 1245–1255.
48. Small A.J., Araujo J.L., Leggett C.L. et al. Radiofrequency Ablation Is Associated With Decreased Neoplastic Progression in Patients With Barrett's Esophagus and Confirmed Low-Grade Dysplasia // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149, No. 3. – P. 567–576.
49. Sugimoto M. et al. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2014. – Vol. 70, No. 9. – P. 1073–1078.
50. Zeb M.H., Baruah A., Kossak S. et al. Chemoprevention in Barrett's Esophagus Current Status // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2015. – Vol. 44. – P. 391–413.
51. Gerson L.B., Boparai V., Ullah N. et al. Oesophageal and gastric pH profiles in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's oesophagus treated with proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20, No. 6. – P. 637–643.
52. Dunbar K.B., Souza R.F., Spechler S.J. The Effect of Proton Pump Inhibitors on Barrett's Esophagus // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* – 2015. – Vol. 44. – P. 415–424.
53. Thanan R., Ma N., Iijima K. et al. Proton pump inhibitors suppress iNOS-dependent DNA damage in Barrett's esophagus by increasing Mn-SOD expression // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – Vol. 421, No. 2. – P. 280–285.
54. Singh S., Garg S.K., Singh P.P. et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis // *Gut*. – 2014. – Vol. 63, No. 8. – P. 1229–1237.
55. Falk G.W., Buttar N.S., Foster N.R. et al. A combination of esomeprazole and aspirin reduces tissue concentrations of prostaglandin E(2) in patients with Barrett's esophagus // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 143, No. 4. – P. 917–926.
56. Kovacs B.J., Chen Y.K., Lewis T.D. et al. Successful reversal of Barrett's esophagus with multipolar electrocoagulation despite inadequate acid suppression // *Gastrointest. Endosc.* – 1999. – Vol. 49, No. 5. – P. 547–553.
57. Starostin B.D. Combined therapy of esophagus Barrett // IX World Congress of ISDE, Madrid. – 2004. – Abstract 420.
58. Heath E.I., Canto M.I., Piantadosi S. et al. Secondary chemoprevention of Barrett's esophagus with celecoxib: results of a randomized trial // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2007. – Vol. 99. – P. 545–557.
59. Nguyen D.M., Richardson P., El-Serag H.B. Medications (NSAIDs, statins, proton pump inhibitors) and the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138. – P. 2260–2266.
60. Alexandre L., Clark A.B., Cheong E. Systematic review: potential preventive effects of statins against oesophageal adenocarcinoma // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 36. – P. 301–311.
61. Singh P.P., Singh S. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24, No. 7. – P. 1721–1730.
62. Malhi H., Gores G.J., Katzka D.A. et al. Mo1898 macrophage related inflammation and phenotype modulation in Barrett's esophagus // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144, No. 5. – P. S688.
63. Mehta S.P., Boddy A.P., Cook J. et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on Barrett's epithelium in the human lower esophagus // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87, No. 4. – P. 949–956.
64. Wolf W.A., Pasricha S., Cotton C. et al. Incidence of Esophageal Adenocarcinoma and Causes of Mortality After Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149. – P. 1752–1761.
65. Wani S., Puli S.R., Shaheen N.J. et al. Esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus after endoscopic ablative therapy: a meta-analysis and systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 502–513.

Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (V Московские соглашения)

Л.Б. Лазебник, Е.И. Ткаченко, Д.И. Абдулганиева, Р.А. Абдулхаков, С.Р. Абдулхаков, Е.Б. Авалуева, М.Д. Ардатская, В.А. Ахмедов, Д.С. Бордин, С.Г. Бурков, М.А. Бутов, Е.В. Голованова, В.Ю. Голофеевский, В.Б. Гриневич, Е.В. Денисова, Г.С. Джулай, В.П. Добрица, О.П. Дуданова, Е.Ю. Еремина, А.Б. Жебрун, Т.Н. Жигалова, Н.В. Захарова, И.В. Зверков, И.О. Иваников, В.А. Исаков, А.Н. Казюлин, А.В. Калинин, И.В. Козлова, И.А. Комиссаренко, Е.А. Корниенко, Н.В. Корочанская, С.А. Курилович, Ю.А. Кучерявый, Е.Д. Ли, И.А. Ли, С.В. Левченко, М.А. Ливзан, А.Ф. Логинов, И.Д. Лоранская, И.В. Маев, В.А. Максимов, Д.А. Миллер, О.Н. Минушкин, О.М. Михеева, А.А. Низов, Л.С. Орешко, М.Ф. Осипенко, А.И. Пальцев, В.Д. Пасечников, Е.М. Приходько, В.Г. Радченко, М.Н. Рустамов, О.А. Саблин, В.Э. Сагынбаева, Р.Г. Сайфутдинов, А.А. Самсонов, А.С. Сарсенбаева, П.В. Селиверетов, В.И. Симаненков, С.И. Ситкин, Б.Д. Старостин, А.Н. Суворов, Г.Н. Тарасова, Л.В. Тарасова, А.В. Ткачев, Н.М. Хомерики, С.Г. Хомерики, В.В. Цуканов, В.В. Чернин, А.Л. Чернышев, О.О. Шархун, М.А. Шеваков, П.Л. Щербakov, А.В. Яковенко, Э.П. Яковенко

Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (V Московские соглашения) приняты XIII съездом НОГР (Санкт-Петербургским) 12 марта 2013 года, утверждены в окончательной редакции XV Международным Славяно-Балтийским научным форумом «Санкт-Петербург – Гастро-2013» 15 мая 2013 года, одобрены и утверждены как Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) VIII Национальным конгрессом терапевтов, посвященным 90-летию со дня рождения В.А. Насоновой, 20 ноября 2013 года, дополнения утверждены XV Юбилейным съездом НОГР и XVII Международным Славяно-Балтийским научным форумом «Санкт-Петербург – Гастро-2015» 25 мая 2015 года. В разработке V Московских соглашений принимали участие ведущие специалисты России и стран СНГ (см. список авторов).

Сокращения

Нр – *Helicobacter pylori*, АСК – ацетилсалициловая кислота, ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ИППП – ингибитор протонной помпы, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ПЦР – полимеразная цепная реакция, ФД – функциональная (неязвенная) диспепсия, ФОС – фруктоолигосахариды, ХГ – хронический гастрит, ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия.

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ ШИФР по МКБ-10: К 21

(Гастроэзофагеальный рефлюкс [ГЭР])

ГЭР с эзофагитом – К 21.0, ГЭР без эзофагита – К 21.9

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, возникающим вследствие нарушений моторно-эвакуаторной функции эзофагогастроуденальной зоны и проявляющимся симптомами, беспокоящими больного, и/или развитием осложнений. Наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация, а наиболее распространенным клинико-эндоскопическим проявлением – рефлюкс-эзофагит.

Методы диагностики ГЭРБ

• Клинически наиболее распространен *классический рефлюксный синдром* (эндоскопически негативная форма ГЭРБ), проявляющийся исключительно беспокоящими больного симптомами – изжогой и/или регургитацией. Диагноз выставляется клинически и базируется на верификации и оценке жалоб больного, при условии одинаковой трактовки симптомов врачом и больным. Национальное определение изжоги, принятое VII Съездом НОГР (2007 г.): «Изжога – чувство жжения за грудиной и/или «под ложечкой», распространяющееся снизу вверх, индивиду-

Классификация ГЭРБ¹

| Пищеводные синдромы | | Внепищеводные синдромы | |
|--|--|---|---|
| Синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами (при отсутствии структурных повреждений пищевода) | Синдромы с повреждением пищевода (осложнения ГЭРБ) | Синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена | Синдромы, связь которых с ГЭРБ предполагается |
| 1. Классический рефлюксный синдром 2. Синдром боли в грудной клетке | 1. Рефлюкс-эзофагит 2. Стриктуры пищевода 3. Пищевод Барретта 4. Аденокарцинома | 1. Кашель рефлюксной природы 2. Ларингит рефлюксной природы 3. Бронхиальная астма рефлюксной природы 4. Эрозии зубной эмали рефлюксной природы | 1. Фарингит 2. Синуситы 3. Идиопатический фиброз легких 4. Рецидивирующий средний отит |

¹ Согласно международному научно обоснованному соглашению (Монреаль, 2005)

ально возникающее в положении сидя, стоя, лежа или при наклонах туловища вперед, иногда сопровождающееся ощущением кислоты и/или горечи в глотке и во рту, нередко связанное с чувством переполнения в эпигастрии, возникающее натощак или после употребления какого-либо вида твердых или жидких пищевых продуктов, алкогольных или неалкогольных напитков или акта табакокурения». Под регургитацией понимают попадание содержимого желудка вследствие рефлюкса в ротовую полость или нижнюю часть глотки (Монреаль, 2005 г.). Нередко изжога и регургитация сочетаются со стенокардическими загрудинными болями (ночными, в положении лежа, после еды или при наклоне туловища вперед), что требует проведения дополнительных мероприятий для диагностики сопутствующей ИБС и правильного построения лечебного процесса. Исследование МЭГРЕ показало, что больные с верифицированной ГЭРБ чаще обращаются к кардиологу, нежели к гастроэнтерологу.

- Терапевтический тест с одним из ингибиторов протонной помпы в стандартной дозе в течение 7–10 дней (чувствительность 80%, специфичность 57%). Устранение симптома (-ов) подтверждает связь с рефлюксом и является критерием диагноза. Однако сохранение симптома не позволяет отказаться от диагноза ГЭРБ.

- Альгинатный тест – оценка эффекта однократного приема разовой дозы альгината при изжоге (чувствительность – до 97%, специфичность – до 88%). Купирование изжоги при однократном приеме альгината является дополнительным критерием диагноза ГЭРБ.

- Эндоскопическое исследование позволяет выявить и оценить изменения в дистальном отделе пищевода, прежде всего рефлюкс-эзофагит. При подозрении на метаплазию пищевода (пищевод Барретта) и злокачественное поражение проводится множественная биопсия и морфологическое исследование. Выявление характерных повреждений дистального отдела пищевода (эрозий, обнаруживаемых как при обычной эндоскопии, так и при использовании более современных методов, например, эндоскопии в режиме NBI) подтверждает диагноз ГЭРБ (эрозивная форма). Отсутствие изменений у больного с клиническими проявлениями заболевания, обусловленными рефлюксом, не свидетельствует против диагноза.

- Суточный рефлюкс-мониторинг пищевода (рН-мониторинг, комбинированный многоканальный импеданс-рН-мониторинг) для выявления и количественной оценки патологического гастроэзофагеального рефлюкса, определения его связи с симптомами болезни, а также для оценки эффективности терапии. Суточный рН-мониторинг позволяет выявить патологический кислотный рефлюкс ($\text{pH} < 4,0$). Импеданс-рН-мониторинг дает возможность также выявлять слабокислые, щелочные и газовые рефлюксы. Выявленный патологический ГЭР или доказательство связи ГЭР с типичными или атипичными симптомами подтверждают диагноз ГЭРБ. Отсутствие этих находок не позволяет отказаться от диагноза;

- Манометрия пищевода – для оценки моторики пищевода (перистальтика тела, давление покоя и расслабление нижнего и верхнего пищеводных сфинктеров), дифференциальной диагностики с первичными (ахалазия) и вторичными (склеродермия) поражениями пищевода. Манометрия помогает правильно установить зонд при рН-мониторинге пищевода (на 5 см выше проксимального края нижнего пищеводного сфинктера). Перед фундопликацией рекомендуется как обязательное предоперационное исследование.

- Рентгеноскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта в положении больного стоя и лежа для диагностики и дифференциальной диагностики пептических язв и/или пептических стриктур пищевода и/или грыж пищеводного отверстия диафрагмы.

- По показаниям проводится оценка нарушений эвакуаторной функции желудка (электрогастрография и другие методы).

- При выявлении внепищеводных синдромов и при определении показаний к хирургическому лечению ГЭРБ – консультации специалистов (кардиолог, пульмонолог, отоларинголог, стоматолог, психиатр и др.).

Медикаментозная терапия ГЭРБ

Лечение должно начинаться с соблюдения рекомендаций по изменению стиля жизни и диеты с исключением продуктов или блюд, провоцирующих симптомы заболевания. Пациенту следует отказаться от табакокурения и употребления алкогольных напитков, доказанно вызывающих изжогу. При избыточной массе тела рекомендуется плавное ее снижение, при ночных симптомах заболевания – сон в положении на левом боку или с приподнятым на 15–20 см головным концом кровати.

Для контроля симптомов и лечения осложнений ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта) наиболее эффективны ингибиторы протонной помпы (ИПП) (омепразол 20 мг, лансопризол 30 мг, пантопризол 40 мг, рабепразол 20 мг или эзомепразол 20 мг), назначаемые 1–2 раза в сутки за 30–60 минут до приема пищи. Длительность основного курса терапии составляет не менее 6–8 недель. У пожилых больных с эрозивных рефлюкс-эзофагитом, а также при наличии внепищеводных синдромов его продолжительность увеличивается до 12 недель. Эффективность всех ИПП при длительном лечении ГЭРБ сходна. Особенности метаболизма в системе цитохромов Р450 обеспечивают наименьший профиль лекарственных взаимодействий рабепразола, эзомепразола и пантопризола, что делает лечение наиболее безопасным при необходимости приема препаратов для терапии синхронно протекающих заболеваний (дигоксин, нифедипин, фенитоин, теофиллин и др.). При необходимости синхронного применения антиагрегантов и НПВП пантопризол может быть средством выбора.

Для большинства ИПП характерен определенный латентный период, что не всегда удобно для быстрого купирования симптомов. Для быстрого облегчения изжоги следует использовать антациды и препараты альгиновой кислоты (альгинаты). В начале курса терапии ГЭРБ рекомендуется комбинация ИПП с альгинатами или антацидами до достижения стойкого контроля симптомов (изжоги и регургитации).

При выявлении нарушений эвакуаторной функции желудка и выраженном дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе показано назначение прокинетики (итоприда гидрохлорид, метоклопрамид, домперидон). Длительный прием метоклопрамида (более 2 недель) – нежелателен, особенно у пожилых пациентов, поскольку вызывает экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы). Домперидон следует с осторожностью назначать пациентам с сердечно-сосудистой патологией при обязательном контроле ЭКГ (возможность развития внутрисердечного нарушения проводимости) и в минимальной (10 мг) дозе.

По показаниям (непереносимость, недостаточная эффективность, рефрактерность к ИПП, наличие ночных кислотных «прорывов») возможно применение антагонистов H_2 -рецепторов гистамина (фамотидин), как правило, курсами не более 10 дней.

При неэффективности стандартной дозы ИПП возможно назначение удвоенной дозы, или комбинации ИПП с альгинатами, антацидами и/или прокинетики.

Антациды или альгинаты могут быть добавлены к базисной терапии ИПП в качестве адьювантной терапии на всех этапах лечения ГЭРБ.

Критерии эффективности терапии – достижение клинико-эндоскопической ремиссии (отсутствие симптомов или значи-

тельное уменьшение их выраженности при условии существенного улучшения самочувствия и качества жизни больного при эндоскопически негативной форме заболевания; отсутствие признаков рефлюкс-эзофагита при эзофагогастродуоденоскопии [ЭГДС]).

Необходимо отметить, что течение ГЭРБ, как правило, непрерывно-рецидивирующее и у большинства больных при отмене антисекреторной терапии симптомы рефлюкс-эзофагита достаточно быстро рецидивируют.

Варианты ведения больных ГЭРБ после стойкого устранения симптомов и рефлюкс-эзофагита

- При рецидивирующем эрозивно-язвенном рефлюкс-эзофагите, пищеводе Барретта – непрерывная поддерживающая терапия ИПП (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг или эзомепразол 20 мг) 1–2 раза в сутки.

- При часто рецидивирующей эндоскопически негативной ГЭРБ, ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом, ГЭРБ у пожилых больных – непрерывная поддерживающая терапия ИПП в минимальной, но эффективной дозе (подбирается индивидуально).

- При классическом рефлюксном синдроме для быстрого устранения симптомов терапия альгинатами, комплексными средствами с антацидными свойствами или ИПП «по требованию» под контролем симптомов с обязательным продолжением плановой терапии.

Лечение ГЭРБ у беременных

Лечение должно начинаться с соблюдения рекомендаций по изменению стиля жизни и диеты. Показано дробное питание (5–7 раз в день), малыми порциями, без переедания. Необходимо избегать запоров.

Назначению любого лекарственного препарата обязательно должно предшествовать тщательное изучение инструкции по его применению с целью исключения возможности нанесения вреда организму матери, плода или новорожденного.

Для купирования изжоги во всех триместрах назначают невсасывающиеся антациды (в том числе, алюминия фосфат) и альгинаты. Применение алюминий-содержащих невсасывающихся антацидов в большинстве случаев ограничено возможностью развития запора. Алюминия фосфат практически не имеет таких ограничений (запоры развиваются редко, в основном у лежачих пациентов) и может назначаться по показаниям в терапевтических дозах в 1–3 триместрах беременности. Препарат не следует принимать длительно без назначения врача.

Альгинаты безопасны, ограничений не имеют. При недостаточной эффективности антацидов и альгинатов возможно назначение H₂-блокаторов (категории безопасности FDA – В), наибольшая доказательная база безопасности – у ранитидина. При тяжелых поражениях пищевода во 2 и 3 триместрах беременности возможно назначение ИПП, поскольку повышение риска развития нежелательных эффектов в отношении матери и плода при их использовании в терапевтических дозах не подтверждено.

ГЭРБ и *Helicobacter pylori*

В ряде исследований показано, что распространенность *Helicobacter pylori* у больных ГЭРБ ниже, чем в популяции, однако характер этой отрицательной взаимосвязи не имеет убедительного объяснения.

Наличие *Helicobacter pylori* не влияет на тяжесть симптомов, частоту рецидивов и эффективность лечения ГЭРБ. Эрадикация *Helicobacter pylori* не усугубляет существующую ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения.

На фоне значительного и длительного подавления кислотопродукции происходит распространение *Helicobacter pylori* из антрального отдела на тело желудка (транслокация *Helicobacter pylori*). При этом могут ускоряться процессы потери функций специализированных желез желудка, ведущие к развитию атрофического гастрита и, возможно, рака желудка. Поэтому больным ГЭРБ, нуждающимся в длительной антисекреторной терапии, необходимо провести диагностику *Helicobacter pylori*, при выявлении – провести эрадикацию.

Для диагностики *Helicobacter pylori* у больных, получающих лечение ИПП, необходима их отмена за 2 недели до проведения исследования (культурального, гистологического, быстрого уреазного теста, дыхательного теста или выявления антигена в кале). Если отмена ИПП невозможна, допустимо проведение валидированного серологического теста с IgG, но только у тех больных, у которых эрадикация *Helicobacter pylori* ранее не проводилась.

Эрадикация *Helicobacter pylori* у больных, длительно получающих ИПП, способствует уменьшению выраженности гастрита и предотвращает его прогрессирование в атрофический гастрит, уменьшая вероятность развития метастатических процессов и предупреждая развитие рака желудка (см. раздел «Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*»).

Для достижения большего эрадикационного эффекта целесообразно:

- выявить генотип больного по отношению к метаболиту ИПП – быстрый, промежуточный или медленный (более эффективны ИПП у медленных метаболитаторов [метаболайзеров]);

- увеличить рекомендуемую дозу ИПП в два раза;
- убедиться в биоэквивалентности или качестве лекарственного препарата (ИПП или иного, включенного в схему эрадикационной терапии) данного производителя, сверившись с официальной документацией.

Хирургическое лечение ГЭРБ

Рекомендуется дифференцированный отбор больных ГЭРБ для проведения хирургического лечения – лапароскопической фундопликации. Точные показания для хирургического лечения ГЭРБ остаются спорными, а отдаленные результаты не гарантируют полного отказа от ИПП. Проведение лапароскопической фундопликации часто сопровождается развитием дисфагии, летальность, как правило, не превышает 1%.

Предоперационное обследование должно включать ЭГДС (при подозрении на пищевод Барретта – с множественной биопсией и морфологическим исследованием) оценку степени анемизации, рентгенологическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, манометрию пищевода и 24-часовой рН-мониторинг (импеданс-рН-мониторинг). Оптимально принятие решения об операции консилиумом, включающим гастроэнтеролога, хирурга, при необходимости, кардиолога, пульмонолога, оториноларинголога, психиатра и др. специалистов.

Показания к хирургическому вмешательству

- Сохраняющиеся или постоянно возникающие симптомы, не смотря на оптимальную терапию.

- Отрицательное воздействие на качество жизни из-за зависимости от приема медикаментов или в связи с их побочными эффектами.

- Наличие тяжелых осложнений ГЭРБ (пищевод Барретта, рефлюкс-эзофагит III или IV степени [LA C-D], язва пищевода, стриктура).

• Ограничения качества жизни или наличие осложнений, обусловленных грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ С *HELICOBACTER PYLORI*

ШИФР по МКБ-10: Язва желудка – К 25

Язва двенадцатиперстной кишки – К 27

Язвенная болезнь – хроническое рецидивирующее заболевание, основным морфологическим проявлением которого является язва желудка или двенадцатиперстной кишки, как правило, развивающаяся на фоне хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*.

Методы диагностики язвенной болезни

- Клинический.
- Эндоскопический, при язве желудка в обязательном порядке для исключения малигнизации – прицельная биопсия (5–7 фрагментов) дна и краев язвы.
- Рентгенологический, для выявления осложнений (пенетрация, перфорация, стеноз, малигнизация).
- По показаниям – определение кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций желудка (внутрижелудочная рН-метрия).

Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

1. Биохимические методы:

1.1. Быстрый уреазный тест (например, Хелпил-тест) – определение активности уреазы в биоптате слизистой оболочки желудка (известен также как CLO-тест [Campylobacter-like organism test]).

1.2. Углеродный дыхательный тест с ¹³С-мочевинной.

1.3. Аммиачный дыхательный тест (Хелик-тест).

2. Морфологические методы:

2.1. Гистологический метод – выявление *Helicobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка.

2.2. Цитологический метод – выявление *Helicobacter pylori* в слое пристеночной слизи желудка.

3. Бактериологический метод с выделением чистой культуры и определением чувствительности к антибиотикам.

4. Иммунологические методы:

4.1. Выявление антигена *Helicobacter pylori* в кале (слюне, зубном налете, моче) с применением моноклональных антител.

4.2. Валидированный серологический тест с IgG.

5. Молекулярно-генетические методы – полимеразная цепная реакция (ПЦР) (для изучения биоптатов слизистой оболочки желудка). ПЦР проводится не столько для выявления *Helicobacter pylori*, сколько для верификации штаммов *Hp* (генотипирование), в том числе молекулярно-генетических особенностей, определяющих степень их вирулентности и чувствительности к кларитромицину или другим антибиотикам.

Методы диагностики *Hp* должны использоваться в зависимости от целей:

- первичная диагностика: гистологический или цитологический методы, быстрый уреазный тест (например, Хелпил-тест), дыхательные тесты (¹³С или Хелик-тест);
- контроль эффективности терапии: дыхательные тесты (¹³С или Хелик-тест) или определение антигена *Helicobacter pylori* в кале;
- первичный скрининг: серологический (антитела к *Helicobacter pylori*, иммуноблот) или дыхательные тесты (¹³С или Хелик-тест);
- оценка антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori*: ПЦР (мутации 23S рРНК при резистентности к макролидам),

бактериологический метод с определением чувствительности *Helicobacter pylori* к антибиотикам с помощью E-теста.

Для первичной диагностики *Helicobacter pylori* может использоваться любой метод при условии отсутствия лечения ИПП, H₂-блокаторами, антибиотиками или препаратами висмута в течение месяца перед проведением теста. При этом для повышения надежности первичной диагностики *Helicobacter pylori* необходимо использовать как минимум 2 метода, например, цитологический + быстрый уреазный тест (или Хелик-тест).

Если у больного не предполагается проведение ЭГДС, предпочтение отдается неинвазивным тестам (¹³С-дыхательный тест или Хелик-тест, определение антигена *Hp* в кале). Скрининг-диагностика *Helicobacter pylori* на фоне приема указанных препаратов путем выявления антител к *Helicobacter pylori* в крови (IgG) возможна лишь при условии, что эрадикация *Helicobacter pylori* у больного ранее не проводилась.

Контроль эффективности эрадикации проводится не ранее чем через месяц после завершения приема лекарств (ИПП, H₂-блокаторы, антибиотики, препараты висмута). Для этого может быть использован любой метод за исключением определения антител к *Hp* в крови, предпочтение отдается дыхательным тестам.

Оценка антибиотикорезистентности проводится в случае неэффективности двух курсов эрадикационной терапии.

Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

Выбор варианта лечения зависит от наличия индивидуальной непереносимости больными тех или иных препаратов, а также чувствительности штаммов *Helicobacter pylori* к препаратам. Применение стандартной тройной терапии на основе кларитромицина и ИПП возможно в регионах, где резистентность к нему менее 15–20%. Схемы тройной терапии с метронидазолом не рекомендуются из-за высокой распространенности резистентных штаммов *Helicobacter pylori* в популяции. В этой ситуации применение других рекомендованных антибиотиков делает их средством выбора.

Проведенные в последние годы исследования свидетельствуют о том, что распространенность резистентных к кларитромицину штаммов *Helicobacter pylori* в разных регионах России отличается и составляет по различным источникам от 7,6% до 40%.

При неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки прием ИПП после завершения эрадикационной терапии может быть прекращен.

При язвенной болезни желудка и осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки рекомендуется продолжение приема ИПП до заживления язвенного дефекта.

Эрадикационную терапию больному с состоявшимся язвенным кровотечением следует начинать сразу после возобновления питания через рот.

Антациды могут применяться как в комплексной терапии в качестве симптоматического средства и в виде монотерапии – до проведения диагностики *Helicobacter pylori* и рН-метрии.

Лечение должно начинаться с соблюдения рекомендаций по изменению стиля жизни и соблюдения диеты и исключением продуктов, вызывающих или усиливающих неприятные ощущения.

После хирургического вмешательства по поводу острой или хронической патологии желудка или двенадцатиперстной кишки возможно считать целесообразным проведение исследования на наличие геликобактериоза и в случае его выявления – назначение антихеликобактерной терапии.

Первая линия антихеликобактерной терапии

Первый вариант. Один из ингибиторов протонной помпы в стандартной дозировке (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, эзомепразол 20 мг, рабепразол 20 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки) или джозамицином (1000 мг 2 раза в сутки) или нифурателем (400 мг 2 раза в сутки) в течение 10–14 дней. Использование высоких доз ИПП (двойная доза два раза в сутки) повышает эффективность трехкомпонентной терапии.

Наиболее высокая эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии проявляется на фоне пребиотической или пробиотической терапии.

Добавление пребиотиков, содержащих комбинацию ди-, олиго- и полисахаридов (фруктоолигосахариды [ФОС], гуммиарабик, лактитол), к стандартной антихеликобактерной терапии в стандартных дозах в течение одного месяца улучшает переносимость терапии, повышает эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* и комплаенс.

Добавление пробиотиков *Saccharomyces boulardii* к стандартной антихеликобактерной терапии в стандартной дозе в течение 10–14 дней и более улучшает переносимость антибиотиков, повышает эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* и комплаенс пациентов.

Добавление пробиотиков, содержащих некоторые штаммы *Lactobacillus* spp. и/или *Bifidobacterium* spp., например, *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, к стандартной антихеликобактерной терапии в стандартных дозах в течение одного месяца улучшает переносимость антибиотиков, повышает эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* и комплаенс.

Второй вариант (четырёхкомпонентная терапия). Препараты, используемые при первом варианте (один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин в сочетании с кларитромицином или джозамицином, или нифурателем) с добавлением четвертого компонента – висмута трикалия дицитрата 120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки продолжительностью 10–14 дней.

Третий вариант (модифицированная гибридная терапия). Рабепразол 10 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней, амоксициллин 500–750 мг 4 раза в сутки в течение 14 дней, пребиотический комплекс, содержащий фруктоолигосахариды, гуммиарабик, лактитол, 5 г 2 раза в сутки в течение 28 дней. С 8 дня лечения дополнительно – кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки и тинидазол 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Примечание. Четырёхкратный прием рабепразола повышает эффективность антихеликобактерной терапии, позволяя проводить лечение безотносительно к генетическому полиморфизму CYP2C19, IL-1, гликопротеина Р и антимикробной чувствительности. Четырёхкратный прием амоксициллина повышает эффективность эрадикационной терапии за счет поддержания необходимой бактерицидной концентрации.

Четвертый вариант (при аллергии к препаратам пенициллинового ряда) – классическая квадротерапия. Один из ИПП в стандартной дозировке, висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в сутки, метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки (или нифуроксазид 200 мг 4 раза в сутки), тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки в течение 10–14 дней.

Пятый вариант (рекомендуется только в ситуациях, при которых полноценная терапия невозможна – поливалентная аллергия к антибиотикам, сопутствующая патология гепатобилиарной системы и категорический отказ пациента от приема антибиотиков).

А. Висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в сутки (или 240 мг 2 раза в сутки) за 30–40 минут до приема пищи и

на ночь в течение 28 дней. При наличии болевого синдрома – короткий курс ИПП.

Б. Один из ингибиторов протонной помпы в стандартной дозировке в сочетании с 30% водным раствором прополиса (100 мл два раза в сутки натошак) в течение 14 дней.

В. Один из ингибиторов протонной помпы в стандартной дозировке в сочетании со щелочной углекислой хлоридной-гидрокарбонатной натриевой или хлоридной-натриевой питьевой минеральной водой (по 150–200 мл три раза в сутки за 90 минут до приема пищи в дегазированном и подогретом до 38°C виде) и пробиотиками, содержащими некоторые штаммы *Lactobacillus* spp. и/или *Bifidobacterium* spp., в стандартных дозах в течение одного месяца (нпрм.: прием щелочной углекислой хлоридной-гидрокарбонатной натриевой или хлоридной натриевой питьевой минеральной воды в течение одного месяца возможен и в качестве адьювантной терапии к стандартной эрадикационной схеме).

Г. Один из ингибиторов протонной помпы в стандартной дозировке в сочетании с пробиотиками, содержащими некоторыми штаммы *Lactobacillus* spp. и/или *Bifidobacterium* spp. в стандартных дозах в течение одного месяца.

Шестой вариант (при наличии атрофии слизистой оболочки желудка с ахлоргидрией, подтвержденной при внутрижелудочной рН-метрии). Амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки) или нифурателем (400 мг 2 раза в сутки) или нифуроксазидом (200 мг 4 раза в сутки) или джозамицином (1000 мг 2 раза в сутки) и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки) продолжительностью 10–14 дней.

Вторая линия антихеликобактерной терапии

Проводится при отсутствии эрадикации *Helicobacter pylori* после лечения больных одним из вариантов терапии первой линии.

Первый вариант (классическая квадротерапия). Один из ИПП в стандартной дозировке, висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в сутки, метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки, тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки в течение 10–14 дней.

Второй вариант. Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (500 мг 4 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки) в сочетании с нитрофурановым препаратом: нифурателем (400 мг 2 раза в сутки), нифуроксазидом (100 мг или 200 мг 4 раза в сутки) или фуразолидоном (100 мг 4 раза в сутки), и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки) продолжительностью 10–14 дней.

Третий вариант. Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (500 мг 4 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки), левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) в течение 10–14 дней.

Третья линия антихеликобактерной терапии

При отсутствии эрадикации *Helicobacter pylori* после лечения препаратами второй линии рекомендуется подбор терапии только после определения чувствительности *Helicobacter pylori* к антибиотикам.

Особые указания

При сохранении язвенного дефекта по результатам контрольной эзофагогастродуоденоскопии на 10–14-й день от начала лечения рекомендовано продолжить цитопротективную терапию висмута трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки) и/или ИПП в половинной дозе в течение 2–3 недель. Пролонгированная терапия висмута трикалия дицитратом показана также в целях улучшения качества послеязвенного рубца и скорейшей редукции воспалительного инфильтрата.

Проведение эрадикации *Helicobacter pylori* беременным не показано.

Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, не ассоциированной с *Helicobacter pylori*

Отсутствие *Helicobacter pylori* должно быть подтверждено двумя методами при обязательном условии отсутствия терапии ИПП, H₂-блокаторами, антибиотиками или препаратами висмута в течение месяца перед проведением теста.

Антисекреторные препараты: один из ингибиторов протонной помпы (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, лансопризол 30 мг 1–2 раза в сутки, пантопризол 40 мг 1–2 раза в сутки, эзомепразол 20–40 мг 1–2 раза в сутки, рабепразол 20 мг 1–2 раза в сутки) или блокаторы H₂-рецепторов (фамотидин 20 мг два раза в сутки) в течение 2–3 недель

Гастропротекторы: висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки), сукральфат по 0,5–1,0 г 4 раза в сутки.

Антациды могут применяться в комплексной терапии в качестве симптоматического средства и в монотерапии (до проведения рН-метрии и диагностики *Helicobacter pylori*).

ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

ШИФР по МКБ-10: хронический гастрит К 29.6

Хронический гастрит – группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются наличием воспалительных и дистрофических процессов в слизистой оболочке желудка, прогрессирующей атрофией, функциональной и структурной перестройкой с разнообразными клиническими признаками.

Самой частой причиной хронического гастрита является *Helicobacter pylori*, что связано с высокой распространенностью этой инфекции.

Методы диагностики хронического гастрита

- Эндоскопический с морфологической оценкой биоптатов.
- Диагностика *Helicobacter pylori* (см. выше)
- Определение кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций желудка (внутрижелудочная рН-метрия)
- Рентгенологический.

Принципы лечения хронического гастрита

Терапия хронического гастрита осуществляется дифференцированно, в зависимости от клиники, этиопатогенетической и морфологической формы заболевания.

Хронический антральный гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* (тип В)

Основной принцип лечения данного типа хронического гастрита – эрадикация *Helicobacter pylori* (см. раздел «Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*»).

Хронический химический (реактивный) гастрит (рефлюкс-гастрит, тип С)

Причиной гастрита С является заброс (рефлюкс) дуоденального содержимого в желудок. При дуоденогастральном рефлюксе повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка оказывают желчные кислоты и лизолецитин. Повреждающие свойства желчных кислот зависят от рН желудка: при рН < 4 наибольшее воздействие на слизистую оболочку желудка оказывают тауриновые конъюгаты, а при рН > 4 – неконъюгированные желчные кислоты.

При лечении рефлюкс-гастрита используют:

- Висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза или 240 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней);

- Сукральфат (500–1000 мг 4 раза в сутки) наиболее эффективно связывает конъюгированные желчные кислоты при рН = 2, при повышении рН этот эффект снижается, поэтому нецелесообразно его одновременное назначение с антисекреторными препаратами;

- Препараты урсодезоксихолевой кислоты (10 мг/кг/сут) в течение 1–1,5 месяцев;

- Для нормализации моторной функции – прокинетики, регуляторы моторной функции, спазмолитики (итоприда гидрохлорид, метоклопрамид, домперидон, тримебутин, мебеверин, альверина цитрат, гиосцина бутилбромид).

Понятие «хронический гастрит», особенно в странах СНГ, тесно связано с понятием «функциональная диспепсия» (ФД). Многие пациенты с диагнозом функциональной диспепсии оказываются инфицированными *Helicobacter pylori*, но не страдают при этом язвенной болезнью. Эрадикация *Helicobacter pylori* приводит к длительному улучшению примерно у одного из 12 инфицированных пациентов, страдающих функциональной диспепсией.

HELICOBACTER PYLORI И НПВП-ГАСТРОПАТИЯ

НПВП-гастропатия – патология верхних отделов пищеварительного тракта, возникающая в хронологической связи с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и характеризующаяся повреждением слизистой оболочки (развитием эрозий, язв и их осложнений – кровотечения, пенетрации, перфорации).

Инфекция *Helicobacter pylori* ассоциирована с повышением риска возникновения неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв у пациентов, принимающих НПВП и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК). Эрадикация *Helicobacter pylori* снижает риск возникновения неосложненных и осложненных гастродуоденальных язв, ассоциированных с приемом НПВП и низких доз АСК.

Методы диагностики НПВП-гастропатии

- Клинический (изучение жалоб, сбор анамнеза заболевания, выявление факта и длительности приема НПВП, АСК, оценка факторов риска развития НПВП-гастропатии).

- Общий анализ крови (концентрация гемоглобина, число эритроцитов, гематокрит), биохимический анализ крови (показатели обмена железа), анализ кала на скрытую кровь для выявления кровотечения.

- Эндоскопический (с морфологической оценкой биоптатов).

- Диагностика *Helicobacter pylori* (см. выше).
- Определение кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций желудка (внутрижелудочная рН-метрия).
- Рентгенологический.

Факторы риска НПВП-гастропатии

Со стороны пациента:

- Возраст >60 лет.
- Язвенная болезнь или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе.

Обусловленные особенностями применения НПВП:

- Применение относительно более токсичных НПВП.
- Высокие дозы НПВП (или сочетанное применение 2-х и более НПВП).
- Сочетанное применение антикоагулянтов и/или кортикостероидов.

Вероятные факторы риска:

- Длительность применения НПВП.

- Женский пол.
- ИБС.
- Инфекция *Helicobacter pylori*.
- Табакокурение.
- Злоупотребление алкоголем.
- Диспепсия на фоне приема НПВП в прошлом.

Медикаментозное лечение НПВП-гастропатии

Для медикаментозного лечения повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с приемом НПВП, целесообразно отменить прием НПВП и использовать H₂-блокатор (фамотидин) или ИПП в стандартных дозировках. Может быть рекомендована комбинация ИПП и висмута трикалия дицитрата продолжительностью 4 недели. Возможно назначение мизопростола в дозе 200 мкг 4 раза в сутки во время еды и на ночь в течение 14–28 дней (противопоказан при беременности).

Если прием НПВП нельзя отменить целесообразно назначение сопутствующей терапии ИПП на весь период приема НПВП.

Если больному с НПВП-гастропатией показано продолжение приема НПВП, целесообразно назначение селективных ингибиторов ЦОГ₂. Однако такое лечение не исключает развития осложнений НПВП-гастропатии и не отменяет необходимости приема антисекреторных препаратов или гастропротекторов по показаниям.

В качестве альтернативы НПВП в качестве противовоспалительной терапии у больных с остеоартритом возможно назначение препарата на основе экстракта имбиря по 1 капсуле 2 раза в сутки продолжительностью 30 дней.

Обязательной является диагностика *Helicobacter pylori*, при выявлении которого должна быть проведена эрадикационная терапия с использованием схем, представленных в разделе «Медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*».

Эрадикация *Helicobacter pylori* целесообразна перед началом лечения НПВП. Она обязательна у пациентов с язвенным анамнезом. Однако только одна эрадикация *Helicobacter pylori* не уменьшает риск развития гастродуоденальных язв у пациентов, длительно принимающих НПВП. Продолжение приема ИПП у таких пациентов также необходимо, как и сама эрадикация *Helicobacter pylori*. У пациентов с язвенным анамнезом, принимающих АСК, необходимо проводить диагностику *Helicobacter pylori*.

Профилактика НПВП-гастропатии у разных категорий пациентов

Пациентам с риском развития НПВП-гастропатии (прием высоких доз НПВП, комбинация двух и более НПВП, комбинация НПВП и АСК, антитромбоцитарных препаратов, анти-

коагулянтов или кортикостероидов, язвенная болезнь в анамнезе, наличие множественных факторов риска, возраст старше 65 лет) показан профилактический прием ИПП в стандартных дозах 1–2 раза в сутки.

HELICOBACTER PYLORI И MALT-ЛИМФОМА

MALT-лимфома – экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, которая поражает лимфоидную ткань слизистых оболочек. Она относится к группе В-клеточных новообразований низкой степени злокачественности. Встречается в любом возрасте, может локализоваться в органах ЖКТ, щитовидной, слезных, слюнных и молочных железах, а также в бронхах. При эндоскопии определяется картина гастрита или язвенный дефект слизистой оболочки с нетипичными для обычной язвы солидными структурами.

Эрадикация *Helicobacter pylori* является первой линии терапии MALT-лимфомы низкой степени злокачественности.

HELICOBACTER PYLORI И КИШЕЧНАЯ МЕТАПЛАЗИЯ

Имеются доказательства, что после эрадикации *Helicobacter pylori* функция тела желудка улучшается. Однако остается неясным, связано ли это с регрессией атрофического гастрита. Однако способствует ли это регрессу атрофического гастрита остается неясным. Нет данных о том, что эрадикация *Hp* может привести к редукции кишечной метаплазии.

HELICOBACTER PYLORI И ВНЕЖЕЛУДОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Имеются доказательства о связи *Helicobacter pylori* с этиопатогенезом железодефицитной анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и дефицитом витамина В₁₂. При этих заболеваниях необходимо выявлять и проводить эрадикацию *Helicobacter pylori*.

После проведения эрадикационной терапии биодоступность тироксина и L-изомера дигидроксифенилаланина (L-ДОФА) возрастает.

Не подтверждено какой-либо причинной связи между *Helicobacter pylori* и сердечно-сосудистыми и неврологическими заболеваниями, а также протективного или ухудшающего воздействия *Helicobacter pylori* в отношении развития или течения астмы, аллергии и ожирения.

HELICOBACTER PYLORI И ИПП

Длительное применение ИПП у *Hp*-позитивных пациентов ускоряет процесс потери специализированных желез и ассоциировано с развитием атрофического гастрита тела желудка. Эрадикация *Helicobacter pylori* у пациентов, длительно принимающих ИПП, предотвращает развитие атрофического гастрита, однако доказательства, что это приводит к снижению риска развития рака желудка, на сегодняшний день отсутствуют.