

№ 3–4 / 2014

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)****А.Б. Жебрун (Санкт-Петербург)****М.П. Захараш (Киев)****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)****В.И. Симаненков (Санкт-Петербург)****Н.В. Харченко (Киев)**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.ruwww.gastroforum.ruРаспространение:

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», 2014



Содержание

Гастроэнтерология

Б.Д. Старостин

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть II).

Этиопатогенез, клиника, диагностика 2

А.А. Яковлев

Эффективность, безопасность и переносимость
ортоградного лаважа толстой кишки препаратом
«Лавакол» при подготовке к колоноскопии

15

М.И. Дворкин

Сравнительная динамика цитотоксинассоциированного
гена Cag A при хеликобактерной инфекции
у больных хроническим гастритом В.....

18

*Л.Н. Белоусова, Н.В. Барышишкова,**Е.Ю. Павлова, Е.И. Ткаченко*

Особенности действия различных спазмолитиков:
анализ данных периферической электрогастроэнтерографии

21

Санкт-Петербург — Гастросессия-2014

Материалы 11-ой Северо-Западной научной
гастроэнтерологической сессии Научного общества
гастроэнтерологов России.....

M1

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть II).

Этиопатогенез, клиника, диагностика

Б.Д. Старостин

Городская поликлиника № 38 (гастроэнтерологическое отделение), Санкт-Петербург (borslar56@yandex.ru)

Аннотация

ГЭРБ – сложное многофакторное заболевание. Множество различных патогенетических факторов способствуют развитию ГЭРБ, включая сниженное давление в области НЭС, ТРНЭС, hiatusную грыжу, нарушенное эзофагеальное очищение, повышенное абдоминальное давление, висцеральную гиперсенситивность слизистой оболочки пищевода, нарушение резистентности слизистой оболочки пищевода, кислотный карман, психологические факторы. Во взаимодействии этих факторов и возникает ГЭРБ при преобладании факторов агрессии над факторами защиты.

Клинически выделяют эзофагеальные и экстраэзофагеальные симптомы ГЭРБ.

Наиболее признанной и полезной является Лос-Анджелесская классификация в соответствии с данными, полученными в ходе эндоскопии верхних отделов ЖКТ.

Диагностика ГЭРБ базируется на клинических проявлениях заболевания, данных специального опросника, ИПП-теста, эндоскопического исследования, 24-часового рН-импеданс-мониторирования, манометрии нижнего и верхнего эзофагеальных сфинктеров, рентгенологического исследования верхних отделов ЖКТ. Существенный вклад в выборе последующего лечения имеет гистологическое исследование биоптата слизистой пищевода для верификации определенных изменений, в том числе расширенных межклеточных пространств. Анализ генотипического полиморфизма цитохрома P450 CYP2C19 свидетельствует о более высокой распространенности ультрабыстрых метаболитов в Санкт-Петербурге – 36,6% среди всех обследованных (n = 201), что в последующем следует учитывать при выборе ИПП.

Ключевые слова: ГЭРБ, диагностика, клиника, этиопатогенез.

Введение

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) является физиологическим явлением и может встречаться у абсолютно здоровых людей, в основном, в дневное время после приема пищи (пост-приандиально) или между приемами пищи (интерприандиально) [1, 2]; значительно реже ГЭР встречается в ночное время (в горизонтальном положении), но в этих случаях интраэзофагеальный рН снижается до уровня менее 4,0 в течение не более 5% общего времени при 24-часовом рН-мониторировании пищевода.

Существующие в организме защитные механизмы предупреждают развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), ограничивая ГЭР в его физиологических пределах.

К таким защитным механизмам следует отнести антирефлюксную барьерную функцию гастроэзофагеального соединения и верхнего эзофагеального сфинктера (ВЭС), эффективное эзофагеальное очищение, резистентность слизистой пищевода, своевременную эвакуацию желудочного содержимого за счет антропилорической координирующей функции и контроля кислотообразующей функции, а также определенную чувствительность эзофагеальной и экстраэзофагеальной слизистых к рефлюксному содержимому.

Антирефлюксный барьер представлен внутрибрюшным расположением нижнего эзофагеального сфинктера (НЭС), ножками диафрагмы, формирующими наружный сфинктер, клапаном Губарева, сформированным складкой слизистой пищевода в области угла Гиса, диафрагмально-пищеводными связками и острым углом Гиса, сформированным между кардией желудка и дистальной частью желудка и выполняющим функцию клапана.

НЭС – основной компонент антирефлюксного барьера, расположен в дистальной части пищевода и является тонически сокращенной гладкомышечной тканью. Проксимальная часть НЭС располагается выше сквамозно-цилиндрического соединения, а дистальная находится внутри брюшной полости. Наиболее высокое давление в области НЭС имеет место во-

время, а наименьшее – после приема пищи. НЭС закрепляется диафрагмально-пищеводными связками в пределах диафрагмального отверстия.

Основные функции НЭС: предупреждение заброса кислоты, секретируемой наиболее проксимальной частью желудка в направлении к дистальной части пищевода; предупреждение рефлюкса желудочного сока и перевариваемой пищи из желудка в пищевод; в процессе глотания действует как односторонний клапан, направляя проглоченную пищу из пищевода в желудок и одновременно предупреждая продвижение желудочного содержимого в пищевод; в течение ТРНЭС нижний эзофагеальный сфинктер позволяет удалить воздух, но не желудочное содержимое.

Возникновение ГЭРБ связано с нарушением механизмов защиты, одним из которых является антирефлюксный барьер.

Нарушение функционирования НЭС может быть связано с его гипотензией в базальных условиях, либо с учащением спонтанных релаксаций НЭС и увеличением их продолжительности. Факторы, влияющие на тонус НЭС в базальных условиях, можно разделить на внешние и внутренние (см. табл. 1).

В большинстве случаев ГЭРБ связана не с гипотензией НЭС, а с увеличением частоты и продолжительности спонтанных (транзиторных) релаксаций НЭС (ТРНЭС). ТРНЭС возникают в межглотательный период и связаны, в отличие от

Таблица 1. Факторы, способствующие гипотензии нижнего эзофагеального сфинктера (НЭС)

Внешние	Внутренние
Алиментарный (продукты, содержащие кофеин – кофе, чай, шоколад; мята перечная).	Вагусная нейропатия.
Медикаменты.	Беременность.
Курение.	Циркулирующие пептиды.
Алкоголь.	Гормоны.

гипотензии НЭС, не только с самим НЭС, но и с релаксацией ножек диафрагмы [3]. ТРНЭС более продолжительны (более 10 секунд), чем релаксации НЭС во время глотания [4]. ТРНЭС являются ваго-вагальным рефлексом в ответ на растяжение проксимальной части желудка. ТРНЭС могут быть ответом на незаконченное глотание, вздутие живота, поэтому рефлюксные эпизоды часто возникают после приема пищи. Частота ТРНЭС у пациентов с ГЭРБ не различается с частотой у здоровых людей, но встречаемость кислотного рефлюкса в два раза выше у пациентов с ГЭРБ, особенно у пациентов с хиатальной грыжей, в сравнении со здоровыми [5, 6]. ТРНЭС характеризуются быстрым расслаблением НЭС, укорочением пищевода и ингибированием ритмических сокращений ножек диафрагмы, что происходит при активации вагусного нерва в ответ на растяжение кардиального отдела желудка [7].

Скользкая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД) нарушает барьерную функцию гастроэзофагеального соединения, способствует более широкому открытию НЭС, нарушается очищение пищевода, что сопровождается более длительным воздействием агрессивного рефлюксного содержимого на слизистую пищевода. СГПОД приводит к повторному рефлюксу, вызванному перистальтической волной, нарушению функционирования клапанного механизма, снижению давлению в области сфинктера, что сопровождается рефлюксом при напряжении (повышении внутрибрюшного давления), повышенной частоте ТРНЭС. При наличии хиатальной грыжи антирефлюксная барьерная функция нарушается вследствие того, что часть желудка мигрирует через диафрагмальное отверстие в грудную полость, разделяя зоны повышенного давления. Грыжевой мешок к тому же может функционировать как резервуар, который может забрасывать рефлюксное содержимое в пищевод после глотания или расслабления НЭС. Более 94% пациентов с эзофагитом имеют хиатальную грыжу, таким образом, последняя является провоцирующим фактором. Хиатальная грыжа ассоциируется с более выраженным эрозивным эзофагитом и пищеводом Барретта [8–10] за счет различных приведенных выше нарушений [11–16].

У здоровых людей желудочное содержимое, попавшее в пищевод в результате физиологического рефлюкса, устраняется механически и химически за счет функционирования эзофагеального очищения, которое зависит от эзофагеальной перистальтики, нормальной секреторной функции слюнных желез и желез подслизистой оболочки пищевода, силы тяжести. У пациентов с ГЭРБ составляющие эзофагеального очищения нарушены, что приводит к увеличению продолжительности контакта рефлюксного содержимого со слизистой оболочкой пищевода. Попавшее в пищевод рефлюксное содержимое подвергается механическому удалению за счет первичной и вторичной перистальтики пищевода, запускаемой механорецепторами, что приводит к очищению пищевода и продвижению рефлюксного содержимого обратно в желудок. Выраженность эзофагита повышается при эзофагеальной дисмоторике. Кроме того, с рефлюксным содержимым вступают в реакцию нейтрализации бикарбонаты проглоченной слюны и слизистой пищевода. Так как в ночное время во время сна глотание происходит редко, ночной рефлюкс носит более повреждающий характер, в том числе по причине отсутствия силы тяжести в горизонтальном положении, сниженной продукции слюны и недостаточной вторичной перистальтики, что объясняет более выраженное развитие эрозивного эзофагита при ночном рефлюксе. В вертикальном положении очищение пищевода улучшается за счет дополнительной силы тяжести.

Факторами, ухудшающими эзофагеальное очищение, являются: эзофагеальная дисмоторика (дискинезии пищевода,

склеродермия и др.); дисфункция слюнных желез (количество и состав слюны у здоровых молодых людей регулируются эзофагослюнным рефлексом, который может быть нарушен у старших пациентов, а также при эзофагите); курение (время кислотного очищения удлинняется за счет гипосаливации). Ксеростомия встречается при нарушении центрального механизма слюноотделения (сухотка спинного мозга, ушиб основания головного мозга и др.), при функциональных расстройствах нервной системы, токсико-инфекционном поражении нервной системы (ботулизм и др.), эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, тиреотоксикоз и др.), при склеродермии, синдроме Шегрена, заболеваниях слюнных желез, при лучевой терапии опухолей в области головы и шеи, а также при приеме определенных медикаментов (холинолитические, психотропные и другие препараты).

Повреждающими факторами рефлюксного содержимого являются соляная кислота, желчные кислоты и пепсин, которые обладают синергизмом действия. Участие желчных кислот в развитии ГЭРБ особенно отчетливо видно у пациентов после резекции желудка, когда кислотно-пептический фактор исключен, а у пациентов развиваются выраженные повреждения слизистой пищевода. Перфузия солей желчных кислот в пищевод может вызывать изжогу [17], а вызывая повреждение липидных мембран, приводит к высвобождению гистамина [18].

ГЭРБ относится к группе кислотозависимых заболеваний, что отчетливо доказывает высокая эффективность ингибиторов протонной помпы. Однако для пациентов с ГЭРБ не характерно повышение базальной кислотопродуцирующей функции, что подтверждает, что гиперсекреция соляной кислоты не является значимым фактором в патогенезе ГЭРБ. На сегодняшний день, зная различные факторы, участвующие в патогенезе ГЭРБ, можно утверждать, что ГЭРБ является не только кислотозависимым заболеванием, но и заболеванием, связанным с двигательными расстройствами.

Симптомы ГЭРБ встречаются часто после приема пищи, когда интрагастральный pH в результате буферного эффекта пищи наиболее высокий.

Более частое возникновение симптомов ГЭРБ постпрандиально объясняется существованием кислотного кармана в проксимальной части кардиального отдела желудка.

В 2001 году Fletcher с соавторами описали феномен кислотного кармана, отметив, что рефлюксное содержимое в пищеводе было более кислым после приема пищи, чем между приемами пищи [19]. Однако, более чем за 100 лет до него о существовании кислотного кармана указал Walter Cannon [20, 21]. Кислотный карман распространяется от кардиального отдела желудка через сквамозно-цилиндрическое соединение в дистальную часть пищевода. Средний pH в кислотном кармане 1,6 против 4,7 в теле желудка (различия статистически значимы, при $p < 0,001$). Существование кислотного кармана объясняется тем, что желудочный сок в наиболее проксимальной части желудка – кардии – избегает буферного эффекта пищи и остается значительно кислым в течение постпрандиального периода. Это может быть связано с тем, что проксимальная часть желудка относительно спокойна после приема пищи, а сокращения желудка происходят дистальнее этого отдела, продвигаясь вперед к антральному отделу [22]. Более протяженный кислотный карман определяется у пациентов с ГЭРБ, а также при наличии хиатальной грыжи [23–25]. Изменение расположения кислотного кармана у пациентов с хиатальной грыжей обуславливает увеличение рефлюксных эпизодов у пациентов с ГЭРБ. Позже ряд исследователей указали, что выявленный Fletcher с соавторами кислотный карман имеет существенное патогенетическое значение для большинства осложнений ГЭРБ, встречающихся проксимальней сквамозно-цилиндрического

соединения [26–28]. Находки Pandolfino J.E. и соавторов подтверждают данные о кислотном кармане, выявленные Fletcher, и предположение о существовании кислотной пленки, которая покрывает слизистую у пациентов с ГЭРБ [29]. У пациентов с ГЭРБ незабуференный кислый желудочный сок распространяется выше пищеводно-желудочного соединения – зоны повышенного давления, в отличие от бессимптомных контролей, у которых незабуференная кислая среда определяется дистальной сквамозно-цилиндрического соединения. При ГЭРБ это происходит при сокращенном сфинктере, свидетельствуя, что речь идет о кислотной пленке, протянувшейся через пищеводно-желудочное соединение, а не о кармане жидкости, расположенном в пределах пищеводно-желудочного соединения. Кислотная пленка (кислотный карман) наиболее выражена у пациентов с ГПОД, что указывает на связь с механическим повреждением пищеводно-желудочного соединения или недостаточного очищения ранее произошедшего рефлюкса. В конечном итоге кислотный карман или кислотная пленка являются патогенетической мишенью для лечения пациентов с ГЭРБ, направленного на уменьшение размеров, расположения и pH кислотного кармана (пленки) [30]. Существование кислотного кармана было подтверждено скинтиграфически у здоровых обследованных и у пациентов с ГЭРБ [31].

Физиологический ГЭР не вызывает повреждения слизистой пищевода, так как ограничен во времени, а также существованием резистентности слизистой пищевода, которая определяется преэпителиальной защитой (слюнные железы, железы подслизистой оболочки пищевода), включающей муцин, немучиновые протеины, бикарбонаты, простагландины E2, фактор эпидермального роста, и эпителиальной защитой, обеспечивающей нормальную регенерацию слизистой оболочки пищевода, и постэпителиальной защитой, обеспечивающей адекватный кровоток и нормальный тканевой кислотно-щелочной баланс. Секретция муцина повышается при попадании кислоты и пепсина в пищевод. У пациентов с ЭРБ и НЭРБ клеточная пролиферация в слизистой пищевода снижена из-за длительного кислото-пептического воздействия [32].

Важным моментом в патогенезе ГЭРБ является возникающая висцеральная гиперсенситивность, которая проявляется сниженным порогом чувствительности в ответ на более слабые раздражающие факторы. Встречается как результат периферической гиперсенситивности, центральной гиперсенситивности и психонейроиммунных взаимодействий [33]. Пациенты с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) в сравнении с пациентами с эрозивной рефлюксной болезнью имеют эквивалентную или повышенную чувствительность к кислотной инфузии, а также повышенную чувствительность к слабокислотному рефлюксу [34, 35].

Периферическая повышенная чувствительность может быть вызвана нарушением регуляции кислото-ощущающих рецепторов (транзиторные рецепторы потенциальных каналов – TRPV1) и пуриnergических рецепторов [36–38]. В результате периферической сенситизации при продолжающем-

ся воздействии раздражающих стимулов возникает центральная сенситизация.

Психологический стресс, тревога, страх способствуют возникновению симптомов ГЭРБ. В соответствии с опросом Гэллпа, большинство пациентов с изжогой указывают на ухудшение симптомов при стрессе [39]. Острый стресс может повышать чувствительность слизистой пищевода к кислоте при ГЭРБ, тогда как релаксационные упражнения снижают выраженность симптомов и чувствительность к кислоте [40, 41]. Слуховой стресс и лишение сна ухудшают симптомы ГЭРБ [42, 43].

В конечном итоге к развитию гастроэзофагеального рефлюкса приводят транзиторные релаксации НЭС, транзиторные повышения внутрибрюшного давления и спонтанные свободные рефлюксы, связанные с низким давлением НЭС в период покоя.

Возникнет поражение слизистой пищевода или нет, зависит от состояния защитных факторов и выраженности агрессивных факторов (продолжительность воздействия, кислото-пептический состав рефлюксного содержимого).

В результате воздействия рефлюксного содержимого, а также других факторов (например, стресса) происходит расширение межклеточных пространств в эпителии пищевода. Расширенные межклеточные пространства (РМП) в эпителии пищевода определяются как у пациентов с НЭРБ, так и у больных с эрозивной рефлюксной болезнью. Наличие РМП в эпителии дистальной части пищевода создает свободный доступ к нервным окончаниям, стимулируются кислото-чувствительные рецепторы, приводя к ощущению изжоги. Вход ионов водорода в межклеточные пространства приводит к отеку и клеточной гибели, которая инициирует тканевую репарацию. Если уровень клеточной гибели превышает репаративные способности, формируются эрозии, которые можно определить эндоскопически [44], либо изменения в эпителии пищевода определяются только микроскопически (РМП, базально-клеточная гиперплазия, удлинение сосочков, воспалительная инфильтрация) [45].

В последние годы сделан существенный шаг в изучении этиопатогенеза ГЭРБ.

ГЭРБ – сложное многофакторное заболевание. Множество различных патогенетических факторов способствуют развитию ГЭРБ, включая сниженное давление в области НЭС, ТРНЭС, хиатальную грыжу, нарушенное эзофагеальное очищение, повышенное абдоминальное давление, висцеральную гиперсенситивность слизистой оболочки пищевода, нарушение резистентности слизистой оболочки пищевода, кислотный карман, психологические факторы.

Клинические проявления ГЭРБ

В соответствии с Монреальской классификацией выделяют эзофагеальные синдромы и экстраэзофагеальные синдромы (см. табл. 2).

В группе эзофагеальных синдромов выделяют симптоматические синдромы (типичный рефлюксный синдром при наличии беспокоящих симптомов – изжога и/или регургитация,

Таблица 2. Монреальская классификация

Эзофагеальные синдромы		Экстраэзофагеальные синдромы	
Симптоматические синдромы	Синдромы с эзофагеальным повреждением	Установленные ассоциации	Предполагаемые ассоциации
1. Типичный рефлюксный синдром. 2. Синдром рефлюксной загрудинной боли.	1. Рефлюкс-эзофагит. 2. Рефлюкс-стриктура. 3. Пищевод Барретта. 4. Аденокарцинома пищевода.	1. Синдром рефлюксного кашля. 2. Синдром рефлюксного ларингита. 3. Синдром рефлюксной астмы. 4. Синдром рефлюксных дентальных эрозий.	1. Фарингит. 2. Синусит. 3. Идиопатический легочный фиброз. 4. Рецидивирующий отит.

Таблица 3. Лос-Анджелесская классификация

Степень А	Одно (или более) поражение слизистой оболочки пищевода с длиной менее 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки
Степень В	Одно (или более) поражение слизистой оболочки пищевода более 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки
Степень С	Одно (или более) поражение слизистой оболочки пищевода, распространяющееся на 2 и более складки слизистой оболочки, но занимающее менее 75% окружности пищевода.
Степень D	Одно (или более) поражение слизистой оболочки пищевода, распространяющееся на 75% и более окружности пищевода

либо другие симптомы – эпигастральная боль, нарушение сна; синдром рефлюксной загрудинной боли).

Типичный рефлюксный синдром может быть верифицирован на основе характерных симптомов без диагностического тестирования (пункт 12 Монреальского соглашения).

Однако это противоречит алгоритму диагностики неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) или эрозивной рефлюксной болезни (ЭРБ), установление которых невозможно без проведения фиброэзофагогастродуоденоскопии. Следует отметить, что типичный рефлюксный синдром рассматривается в контексте классификации ГЭРБ. Возможно, данный термин следует применять только на этапе диагностики ГЭРБ как предварительный диагноз. Трудно представить диагноз «типичный синдром язвенной болезни», да и непонятно, зачем. Могут отличаться подходы в лечении и тактике ведения пациентов с различными фенотипическими проявлениями ГЭРБ (НЭРБ, ЭРБ, пищевод Барретта).

Еще одним спорным моментом Монреальской классификации является рассмотрение рефлюкс-эзофагита как осложнения ГЭРБ, отнесенное в раздел «эзофагеальные синдромы с эзофагеальным повреждением» наряду с кровотечением, стриктурой, пищеводом Барретта и аденокарциномой. По аналогии с Монреальской классификацией тогда язву желудка или двенадцатиперстной кишки надо рассматривать как «осложнение» язвенной болезни?

Безусловно, рефлюкс-эзофагит является клинико-эндоскопическим проявлением ГЭРБ, а не его осложнением.

С практической точки зрения наиболее признанной и полезной является Лос-Анджелесская классификация, развитие которой берет начало с митинга в ходе X Мирового конгресса гастроэнтерологии в Лос-Анджелесе в 1994 году (см. табл. 3) и модифицированная Лос-Анджелесская классификация по М. Vieth, представленная в ходе Мирового конгресса гастроэнтерологии в Канаде в 2005 году (см. табл. 4). В ряде клиник по-прежнему используются классификации Савари-Миллера и Хетцель-Дента, хотя практически все ведущие документы по ГЭРБ сориентированы именно на Лос-Анджелесскую классификацию. Следует помнить, что в соответствии с МКБ-10 ГЭРБ представлена под шифром K21.0 – гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом и K21.9 – гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита. Но если вспомнить, что гастроэзофагеальный рефлюкс является физиологическим феноменом, то не совсем понятно, как можно выставлять такой диагноз, в особенности ГЭР без эзофагита.

Мы представляем несколько примеров формулировок диагноза ГЭРБ, в котором должно быть отражено наличие определенной формы данного заболевания, степень выраженности повреждения (при его наличии) слизистой пищевода в соответствии с ЛА-классификацией, фаза заболевания (обострение или ремиссия), наличие пищевода Барретта или подозрение на него, размеры пищевода Барретта по Пражским критериям, в соответствии с которыми максимальная протяженность циркулярного сегмента метаплазированного эпителия от гастроэзофагеального соединения (ГЭС) до «языка» метаплазии – С, а максимальная протяженность «языка» метаплазии от ГЭС – М.

Учитывая влияние грыжи пищеводного отверстия на течение ГЭРБ, обязательно отражение в диагнозе ее существования и характер (скользящая или фиксированная).

1. НЭРБ в фазе обострения

При соответствующем подтверждении диагноза эндоскопически – отсутствие повреждений слизистой оболочки пищевода; патологические показатели данных 24-часового рН-мониторирования или 24-часовой рН-импедансометрии).

2. ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, степень В по ЛА-классификации) в фазе обострения – при обнаружении повреждения слизистой оболочки пищевода в соответствии с ЛА-классификацией.

3. ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, степень С по ЛА-классификации) в фазе обострения. Осложнение: Эндоскопически подозреваемая пищеводная метаплазия (ЭППМ) – в случае определения эндоскопически «языков пламени», похожих на цилиндрический эпителий.

4. ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, степень В по ЛА-классификации) в фазе обострения. Осложнение: Пищевод Барретта (специализированная интестинальная метаплазия – СИМ+). Пражские критерии С2 и М4.

5. ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, степень А по ЛА-классификации). Осложнение: пищевод Барретта (желудочная метаплазия – ЖМ+). Пражские критерии С3 и М6.

Только после гистологического исследования слизистой пищевода с подтверждением наличия истинного пищевода Барретта, то есть с наличием специализированной интестинальной метаплазии в дистальной части пищевода (с обнаружением бокаловидных клеток), либо при наличии пищевода Барретта с желудочной метаплазией может быть диагностировано осложнение ГЭРБ «пищевод Барретта».

Таблица 4. Модифицированная Лос-Анджелесская классификация по М. Vieth

Степень N	Нормальная слизистая оболочка
Степень M	Минимальные изменения слизистой оболочки (эритема, белесоватость, мутность)
Степень MW	Акантоз
Степень MR	Расширенные капилляры
Степени A, B, C, D.	Соответственно степени выраженности по ЛА-классификации

6. ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, степень С по ЛА-классификации) в фазе клинико-эндоскопической ремиссии.

Данный диагноз укажет наблюдающему за пациентом врачу на необходимость проведения соответствующей постоянной поддерживающей терапии при устранении клинических и эндоскопических проявлений заболевания. Проведенные нами ранее исследования показали, что терапия пациентов с ГЭРБ должна продолжаться до полной клинико-эндоскопической и гистологической ремиссии [46–48].

7. ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит степень В по ЛА-классификации) в фазе клинической ремиссии.

То есть у пациента на фоне проводимой медикаментозной терапии симптомы заболевания были устранены, но эндоскопические признаки поражения слизистой сохраняются.

Экстраэзофагеальные синдромы подразделяют на синдромы с установленной ассоциацией и синдромы с предполагаемой ассоциацией.

В настоящее время к экстраэзофагеальным синдромам с установленной ассоциацией ряд исследователей в дополнение к Монреальской классификации относят синдром рефлюксной некардиальной загрудинной боли, который в этой классификации представлен в разделе симптоматических синдромов, а к экстраэзофагеальным синдромам в дополнение к указанным в Монреальской классификации добавляют рак гортани, чувство кома в горле [24].

Возникающие в результате гастроэзофагеального рефлюкса экстраэзофагеальные проявления связаны с воздействием агрессивного рефлюксного содержимого на экстраэзофагеальные структуры, либо с инициацией различных рефлексов при воздействии на слизистую пищевода.

Симптомы ГЭРБ могут быть поделены на эзофагеальные и экстраэзофагеальные (см. табл. 5).

Диагностика ГЭРБ

Алгоритм диагностики ГЭРБ последователен и проходит ряд ступеней.

На первом этапе при наличии симптомов ГЭРБ (например, изжога) рекомендуется определить наличие симптомов тревоги. Если они отсутствуют, то, по мнению некоторых исследователей, возможно проведение теста с ингибитором протонной помпы (ИПП). Устранение симптомов при проведении теста с

ИПП свидетельствует о возможном существовании у пациента ГЭРБ. Таким пациентам в последующем терапия ИПП продолжается. В случае наличия симптомов тревоги (см. табл. 6) или при неэффективности ИПП-теста пациент направляется на эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ, желательно с биопсией, так как невидимые глазом изменения слизистой пищевода могут быть определены гистологически. При выявлении повреждения слизистой пищевода следует определиться в соответствии с Лос-Анджелеской классификацией, а микроскопически могут быть выявлены изменения, характерные для рефлюкс-эзофагита без повреждения слизистой оболочки пищевода. Кроме того, гистологически может быть проведен дифференциальный диагноз с эозинофильным эзофагитом. Если данных за эрозивную форму ГЭРБ нет, проводится рН-импедансометрия без ИПП (отмена ИПП должна быть произведена минимум за 7–14 дней до исследования). Выявленные патологические изменения по данным рН-импедансометрии будут верифицировать НЭРБ, при отсутствии патологических изменений необходимо определить, связаны ли симптомы заболевания с рефлюксными эпизодами. Проводится определение симптомного индекса или количественного измерения ассоциации между симптомами и рефлюксными эпизодами. Положительный результат данных показателей подтверждает наличие НЭРБ, а отсутствие связи между симптомами и рефлюксными эпизодами требует проведения эзофагеальной манометрии, по результатам которой в случае определения моторных нарушений могут быть выявлены ахалазия, диффузный эзофагеальный спазм. Отсутствие моторных нарушений при наличии изжоги будет свидетельствовать о функциональной изжоге в соответствии с Римскими III диагностическими критериями функциональной изжоги. Приведенный алгоритм диагностики согласуется с алгоритмом Американского колледжа гастроэнтерологии [49] и диагностическим алгоритмом, предложенным Clarke J., Castell D.O. [50] и требует соответствующей оснащенности учреждений, в которые обращаются такие пациенты (должна существовать возможность проведения рН-импедансометрии).

Следует помнить, что положительный тест с ИПП еще не свидетельствует о ГЭРБ, а отрицательный тест (симптомы заболевания сохраняются полностью или частично) не свидетельствует об отсутствии ГЭРБ, так как доза ИПП могла быть подобрана неправильно.

Таблица 5. Симптомы ГЭРБ

Эзофагеальные	Экстраэзофагеальные
Изжога	Хронический кашель
Регургитация	Осиплость
Эпигастральная боль	Дисфония
	Горечь во рту
	Халитоз
	Бронхоспазм (удушье)
	Ларингоспазм
	Дисфагия
	Чувство кома в горле (инородное тело)
	Дентальные эрозии
	Боли за грудиной
	Оталгия
	Назальные симптомы, боли в области лица, недомогание (признаки синусита)
	Нарушения сна

Таблица 6. Симптомы тревоги

Дисфагия
Одинофагия
Гематомезис
Снижение массы тела
Анемия
Кровотечение
Абдоминальные массы
Отягощенная наследственность

Для проведения теста с ИПП наиболее оправдано применение препаратов группы рабепразола, так как данный препарат имеет ряд преимуществ по сравнению с другими ИПП.

Рабепразол из всех ИПП подвергается наиболее быстрой кислотоиндуцированной активизации. Рабепразол *in vitro* полностью ингибирует протонные помпы через 5 минут, тогда как омепразол и лансопразол достигают такого же эффекта через 30 минут, а пантопразол через 45 минут ингибирует только 50% протонных помп. Быстрое и сильное ингибирование желудочной секреции рабепразолом доказано как *in vitro*, так и *in vivo* [51]. Рабепразол 20 мг снижает интрагастральную кислотность приблизительно на 85% в пределах 7–14 дней [52]. По данным Williams M.P. et al. в плацебо-контролируемом исследовании у 24 добровольцев средний 24-часовой интрагастральный pH был достоверно выше при применении рабепразола в сравнении с омепразолом (3,2 против 2,0; $p=0,004$). Интрагастральная кислотность уменьшилась на 66% при использовании рабепразола и на 35% – омепразола [53]. Безусловно, для проведения ИПП-теста крайне важным моментом является сила выбранного кислотосупрессивного препарата. Метаанализ 57 исследований, отвечавших критериям включения, основываясь на показателях 24-часового pH-мониторирования, выявил силу ИПП по отношению к омепразолу. Соответственно для пантопразола, лансопразола, омепразола, эзомепразола и рабепразола были определены следующие показатели: 0,23; 0,90; 1,0; 1,60 и 1,82. Таким образом, рабепразол являлся самым сильным ИПП [54]. Еще одним преимуществом рабепразола является слабое взаимодействие с CYP450 [55, 56], поэтому кислотосупрессивный эффект его предсказуем – в отличие от омепразола, эзомепразола и лансопразола. ИПП-тест проводится в течение 7 дней, при этом рабепразол назначается в дозе 20 мг 2 раза в день за 30–60 минут до утреннего приема пищи и ужина. Препаратом выбора на сегодняшний день для проведения ИПП-теста является париет. Именно в отношении данного препарата получены исчерпывающие данные его эффективности и экономичности в сравнении с другими ИПП. В соответствии с позициями фармакогенетической рабочей группы Королевской нидерландской ассоциации фармакологов рекомендуется при лечении ГЭРБ и других кислотозависимых заболеваний у пациентов, являющихся ультрабыстрыми метаболиторами (УБМ), увеличение дозы эзомепразола на 50–100%, омепразола на 100–200%, лансопразола на 200%, пантопразола на 400%, при этом коррекции дозы рабепразола не требуется [57–62]. К ультрабыстрым метаболиторам относят пациентов, имеющих при генотипировании цитохрома P450 CYP2C19 генотипы $*1/*1 + *17$ или $*1/*1 + *17/*17$ [63]. $*17$ аллель в гене CYP2C19 ассоциирована с повышенной активностью данного изофермента [64, 65]. Анализ генотипического полиморфизма цитохрома P450 CYP2C19 свидетельствует о более высокой распространенности УБМ в Санкт-Петербурге – 36,6% среди всех обследованных – $n = 201$ (см. рис. 1). Суммарно экстенсивные метаболиторы (ЭМ) составили 70,3%

(быстрые + ультрабыстрые), промежуточные метаболиторы (ПМ) – 21,8%, медленные метаболиторы (ММ) – 2,0% и неидентифицируемые метаболиторы – 5,9%. Ранее в опубликованных работах отечественных исследователей при изучении генотипического полиморфизма CYP2C19 у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями наличие $*17$ аллели не определялось. Распространенность УБМ у африканцев – 16%, у азиатов – 3–6%, у европейцев 16–21% [66, 67]. По данным Hicks J.K. и соавторов, распространенность УБМ колеблется от 5 до 30% ($*1/*1 + *17$ или $*1/*1 + *17/*17$), ЭМ от 35 до 50%, ПМ от 18 до 45% и СМ от 2 до 15% пациентов [68]. Таким образом, у жителей нашего города при неправильном выборе ИПП или применении недостаточной дозы ИПП, что возможно при эмпирическом назначении ИПП без знания фенотипа, значительно чаще может возникать недостаточная эффективность проводимого лечения ИПП при различных кислотозависимых заболеваниях, в том числе ГЭРБ, *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях и других (появление рефрактерных форм ГЭРБ, отсутствие эрадикации *H. pylori*), поэтому внедрение определения генетического полиморфизма CYP2C19 на определенном этапе ведения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями имеет огромное значение и может быть оправдано клинически и экономически. Такое генотипирование согласуется с новой парадигмой гастроэнтерологии XXI века с позиций многомерной биологии [69].

Мультисетрическое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование выявило чувствительность рабепразолового теста 83% против 40% у плацебо [70], а эффективность ИПП-теста с рабепразолом 75,9%, с лансопразолом 63,0%, с омепразолом 50,0% и с плацебо 30,4%.

Применение париета позволяет провести персонализированную эмпирическую терапию (ИПП-тест) с учетом возможного генетического полиморфизма цитохрома P450 CYP2C19. Однако данный тест имеет достаточно высокую чувствительность, но также низкую специфичность. Многочисленные исследования свидетельствовали, что проведение ИПП-теста не дает дополнительной информации, не верифицирует диагноз ГЭРБ, но и не отрицает его. Даже тест с рабепразолом, по мнению Numans M.E. и соавторов, не доказал свою полезность [71]. Исследование Diamond, целью которого было изучить 14-дневный ИПП-тест с эзомепразолом 40 мг в день определил чувствительность теста с эзомепразолом 71%, а специфичность

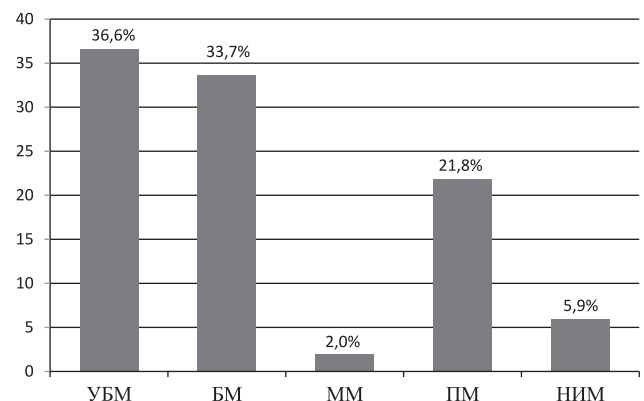


Рис. 1. Генетический полиморфизм CYP2C19 в Санкт-Петербурге ($n = 201$), где УБМ – ультрабыстрые метаболиторы (CYP2C19 $*17$ – гомо- и гетерозиготное носительство – $*1/*1 + *17$ и $*1/*1 + *17/*17$); БМ – быстрые метаболиторы – $*1/*1$ – гомозиготный тип генотипа; ММ – медленные метаболиторы – $*2/*2$; ПМ – промежуточные метаболиторы – $*1/*2$; НИМ – неидентифицируемый метаболитор – $*1/*2 + *17$.

Таблица 7. Противопоказания к эмпирической терапии ГЭРБ

Симптомы тревоги
Экстраэзофагеальные проявления
Возраст более 45–50 лет
Существование симптомов более 3 лет
Неэффективность адекватного курса ЭТ
Эзофагит, стриктура пищевода
Высокие значения общего времени с $\text{pH} < 4,0$ – более 5% или экспозиция желчи при ДГР более 0,14% при 24-часовом мониторингировании
Хирургическое вмешательство на пищеводе или желудке в анамнезе

44% у пациентов с типичными симптомами ГЭРБ (существенно ниже, чем у рабепразола). Полученные данные подтверждали, что данный тест с эзомепразолом не является подходящим для диагностики ГЭРБ [72]. Каждый четвертый пациент при положительном ИПП-тесте может не иметь ГЭРБ, а каждый второй при отрицательном результате ИПП-теста может иметь ГЭРБ [73]. Многочисленные исследования, метаанализы, обзоры определили недостаточное значение ИПП-теста в сравнении с рН-импедансометрией и эндоскопическим исследованием [72, 74–78]. Кроме того, на фоне проведения ИПП-теста существует вероятность пропустить другие кислотозависимые заболевания. Не существует четко определенного режима проведения ИПП-теста. Противоречивы данные по продолжительности приема ИПП от 7 до 28 дней, дозы ИПП от стандартной до удвоенной и кратности приема ИПП от 1 до 2 раз в день. Отсутствует консенсус в определении результатов проведенного теста. Что считать положительным результатом теста – полное устранение симптомов или частичное их устранение? Общепринятым является проведение ИПП-теста при загрудинной боли, предположительно связанной с рефлюксом [79].

Противопоказаниями для проведения ИПП-теста (эмпирическая терапия) являются симптомы тревоги, наличие экстраэзофагеальных проявлений, возраст старше 45–50 лет и другие (см. табл. 7). Однако в ряде консенсусных соглашений, в том числе позиции диагностики и лечения ГЭРБ Американского колледжа гастроэнтерологии от 2013 года, проведение эмпирической терапии показано у пациентов с типичными симптомами ГЭРБ – изжогой и/или регургитацией [80]. В соответствии с положением по ведению пациентов с ГЭРБ Американской гастроэнтерологической ассоциации, проведение ИПП-теста (эмпирическая терапия) рекомендовано только для пациентов с синдромом загрудинной боли, вызванной рефлюксом, при исключении сердечной патологии (степень

А – сильное доказательство, что это улучшает ведение таких пациентов) [81].

Здесь ЭТ – эмпирическая терапия; ДГР – дуоденогастральный рефлюкс.

В 2009 году группой авторов был опубликован специально созданный опросник для диагностики ГЭРБ (GERD-Q) и оценки проводимого лечения (смотри таблицу 8) [82].

Пациенты отвечают на 6 вопросов по различным симптомам за прошедшую неделю.

Каждый ответ варьирует в баллах от 0 до 3 (изжога, регургитация, нарушения сна, прием дополнительно лекарств), где 0 – нет, 1 – слабо выраженное проявление, 2 – умеренно выраженное и 3 – выраженное; от 3 до 0 (боли в области желудка, тошнота), где 3 – нет. Высчитывается общая сумма по всем 6 вопросам. 1, 2, 5 и 6 – позитивные предикторы ГЭРБ, а 3 и 4 – негативные предикторы ГЭРБ. При сумме не менее 8 высока вероятность наличия ГЭРБ, при сумме менее 8 вероятность ГЭРБ низкая. Выраженность изжоги влияет на сумму опросника.

Проведенное исследование выявило чувствительность данного опросника 65%, а специфичность 71% для диагностики ГЭРБ. Исследователи пришли к выводу, что данный опросник полезен как для семейных врачей, так и гастроэнтерологов (Diamond исследование было проведено в Германии, Швеции, Канаде, Дании, Норвегии и Великобритании). Диагноз ГЭРБ был верифицирован только у пациентов с одним из следующих критериев: пищеводный $\text{pH} < 4$ более 5,5% 24-часового периода по результатам рН-мониторирования, рефлюкс-эзофагит А–D степеней по ЛА-классификации по результатам эндоскопии, положительный более 95% SAP (symptom association probability по данным 24-часового рН-мониторирования, неопределенный результат 24-часового рН-мониторирования в комбинации с положительным результатом ИПП-теста). Опросник (GERD-Q) был валидирован в Норвежском исследовании при сравнении с рН-метрией и эндоскопическим исследованием [78].

Последующее применение опросника привело к формированию нового алгоритма ведения пациентов с симптомами ГЭРБ у врачей общей практики и семейных врачей в Восточной Европе, Северной Америке, Австралии и Новой Зеландии [78]. В соответствии с этим алгоритмом у пациентов с симптомами ГЭРБ (без симптомов тревоги) при сумме не менее 8 существует высокая вероятность ГЭРБ, и такие пациенты лечатся ИПП; промежуточная вероятность ГЭРБ при сумме опросника менее 8, но более 3 – клиническая оценка: ИПП-тест или дополнительные исследования (рН-метрия, эндоскопия); низкая вероятность ГЭРБ при сумме опросника 3 и менее, требуется последующее обследование, чтобы определить причину симптомов у пациента. Практический опыт применения данного опросника

Таблица 8. ГЭРБ-опросник

Вопрос	Оценка симптомов в баллах			
	0 день	1-й день	2–3-й дни	4–7-й дни
1. Как часто вы имели чувство жжения за грудиной (изжогу)?				
2. Как часто вы имели желудочное содержимое (жидкое или пищу) во рту или в горле (регургитацию)?				
3. Как часто вы имели боли в области желудка?				
4. Как часто вы имели тошноту?				
5. Как часто вы имели нарушения сна, связанные с изжогой и/или регургитацией?				
6. Как часто вы принимали дополнительно лекарства для устранения изжоги и/или регургитации, другие чем врач говорил вам принимать (различные антациды – маалокс и другие)?				

в течении почти 5 лет подтверждает его высокую значимость, чувствительность, но низкую специфичность.

Крайне важным в диагностике ГЭРБ является эндоскопическое исследование, позволяющее выявить повреждение слизистой пищевода при эрозивной форме, определить наличие осложнений ГЭРБ, исключить наличие онкологического заболевания, провести при необходимости взятие биоптатов для гистологического исследования. Исследование биоптатов при световой микроскопии, доступное в любой гистологической лаборатории, позволяет определить наличие расширенных межклеточных пространств (РМП) в эпителии дистальной части пищевода, существование которых является морфологическим маркером ГЭРБ, а устранение РМП является показателем эффективности проводимого лечения, что было показано нами в проведенных исследованиях и согласуется с данными других работ [83–86]. Восстановление РМП происходит раньше у пациентов с ЭРБ, но не ранее 6 месяцев непрерывного лечения омепразолом и 3 месяцев рабепразолом, а при НЭРБ значительная часть пациентов будет по-прежнему иметь РМП даже после 3 месяцев терапии ИПП, что требует учитывать при проведении терапии пациентов с ГЭРБ, так как сохранение РМП патогенетически приводит к тому, что продолжают поступать ионы водорода в РМП, активируя хемочувствительные рецепторы. Определение РМП позволяет установить истинную гистологическую ремиссию ГЭРБ, что является прогностическим маркером длительной ремиссии заболевания. Прекращение лечения только на этапе клинико-эндоскопической ремиссии, но сохранении РМП приводит к ранним рецидивам ГЭРБ.

Наряду с РМП при гистологическом исследовании биоптатов слизистой пищевода могут быть выявлены утолщение базально-клеточного слоя, удлинение или увеличение сосочков эпителия, увеличенное количество воспалительных клеток в эпителии пищевода (эозинофилы, нейтрофилы и лимфоциты), утолщение эпителиального слоя. Также как после кислотосупрессивной терапии ИПП происходит восстановление нормальных размеров межклеточных пространств эпителия пищевода, наблюдается нормализация в эпителии пищевода других изменений (толщина базально-клеточного слоя, длина сосочков). Идентификация РМП обеспечивает дополнительное доказательство ГЭРБ, как и гистологически определенные утолщение базально-клеточного слоя и удлинение сосочков [87].

Рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта является важной составляющей частью диагностики пациентов с ГЭРБ. Исследование помогает определить морфологию и функцию пищевода, а также выявить важные находки, значимые для лечения и верификации других диагнозов [88, 89]. Проведение Rn-исследования пищевода и желудка целесообразно у всех пациентов с подозрением на ГЭРБ, особенно, если пациент обследуется для возможного проведения антирефлюксного хирургического лечения. Благодаря данному исследованию могут быть определены эзофагит, стриктуры, кольца Шацкого, хиатальные грыжи (скользящая или фиксированная; определены размеры грыжи), собственно гастроэзофагеальный рефлюкс, ахалазия. Крайне важное значение бариевая эзофаграфия имеет после антирефлюксной операции.

В соответствии с соглашением по ведению пациентов с ГЭРБ от 2008 года, принятым Американской гастроэнтерологической ассоциацией, дополнительное тестирование требуется для того, чтобы избежать ошибки в диагнозе, выявить осложнения ГЭРБ и оценить недостаточную эффективность проведенной эмпирической терапии [90].

Каждый пациент с симптомами ГЭРБ должен быть подвергнут эндоскопическому исследованию хотя бы 1 раз в жизни (положение 19 Азиатско-Тихоокеанского консенсуса ведения

пациентов с ГЭРБ) [91]. Проведение эндоскопии верхних отделов ЖКТ не требуется при наличии типичных симптомов ГЭРБ, но она обязательна при наличии симптомов тревоги и для скрининга пациентов с высоким риском осложнений (Американский колледж гастроэнтерологии) [79]. Наличие изжоги чаще 1 раза в неделю, доставляющей беспокойство, что соответствует Монреальскому определению ГЭРБ, является показанием для проведения эндоскопии верхних отделов ЖКТ (Ткаченко Е.И. и соавторы, 2009) [92].

Особое значение для документирования гастроэзофагеальных рефлюксных эпизодов и определения тонуса НЭС имеют рН-метрия и манометрия, импедансометрия.

В настоящее время используются различные методики рН-метрического исследования: первый вариант – с помощью зонда, вставляемого через нос, и второй вариант – с помощью системы Bravo, когда специальная капсула фиксируется в пищеводе и информация передается на наружный приемник через 6-секундные интервалы. Недостатками капсульного метода являются большие размеры капсулы, не позволяющие продвинуть ее через нос, и необходимость проведения эндоскопии. Не всегда удается установить в нужное место капсулу с первого раза. Преимуществом капсулы является возможность проведения исследования до 48 и более часов. В России большее распространение получило 24-часовое рН-мониторирование с помощью ацидогастронометра «Гастроскан-24», разработанного научно-производственным предприятием «Исток-Система» и позволяющего определить выраженность экспозиции рефлюксного содержимого, проанализировать полученные в результате исследования графики рН в различных отделах (дистальная часть пищевода, тело и кардиальный отдел желудка), определить общий процент времени с $\text{pH} < 4$ за 24-часовой период исследования, процент времени с $\text{pH} < 4$ в горизонтальном и вертикальном положении, количество гастроэзофагеальных рефлюксов, их продолжительность и охарактеризовать их по выраженности, количество ГЭР продолжительностью более 5 минут, продолжительность максимального ГЭР, определить индекс DeMeester, кислотный индекс желудка и пищевода. Преимуществом 24-часового рН-мониторирования является возможность исследовать существование ночных и постпрандиальных рефлюксов, изучить связь симптомов с рефлюксами (симптомный индекс – SI, индекс чувствительности симптома – SSI, вероятность симптомной ассоциации – SAP). SAP – наиболее статистически валидирован для симптом-рефлюксной корреляции в сравнении с другими индексами [93–95], что обусловлено тем, что не все симптомы связаны с рефлюксными эпизодами и не все гастроэзофагеальные рефлюксы сопровождаются симптомами ГЭРБ.

Симптомный индекс – отношение общего числа симптомов, возникших при $\text{pH} < 4$ в течение мониторинга, к общему числу симптомов. Позитивный тест при $> 50\%$.

Индекс чувствительности симптома – отношение общего числа рефлюксных эпизодов с симптомами в процессе мониторинга к общему числу всех регистрируемых рефлюксных эпизодов. Позитивный тест при $> 5\%$.

При определении вероятности симптомной ассоциации (SAP) рассчитывают точный тест Фишера. Позитивный тест при $\geq 95\%$.

Крайне важно отметить, что большинство документов по рН-метрии или импедансометрии рекомендуют проводить эти исследования в амбулаторных условиях (но не в стационарных!), так как при этом пациент не вырывается из обычных, привычных для него условий.

24-часовое рН-мониторирование, проведенное в амбулаторных условиях, в течение многих лет считалось «золотым» стандартом диагностики ГЭРБ, одним из наиболее важных и обще-

принятым параметром которого является процент общего времени с $\text{pH} < 4$ (норма 4,5%), но данный параметр оказывается одинаков при $\text{pH}=3,99$ и $\text{pH}=0,99$. С понижением pH на 1 единицу количество водородных ионов увеличивается в 10 раз, поэтому при $\text{pH}=0,99$ в сравнении с $\text{pH}=3,99$ количество водородных ионов будет в 1000 раз больше, и соответствующая повреждающая способность такого содержимого будет значительно выше. Gardner с соавторами, исходя из этих данных, пришел к заключению, что использование ориентира $\text{pH} = 4$ для определения рефлюксных эпизодов произвольно и не имеет концептуального или физиологического обоснования [96]. В соответствии

с методикой, разработанной американскими исследователями, нами был разработан и внедрен в программу 24-часового pH -мониторирования кислотный индекс пищевода [97–99].

Кислотный индекс пищевода (КИП) составляет сумму значений процента времени с $\text{pH} < 4$, $\text{pH} < 3$, $\text{pH} < 2$, $\text{pH} < 1$ (но не меньше 0,8 – расценивается как артефакт) при соответствующих коэффициентах 1, 10, 100, 1000. Расчет КИП проводился по следующей формуле:

$$\text{КИП} = (t_{\text{pH} < 4} - t_{\text{pH} < 3}) \times 1 + (t_{\text{pH} < 3} - t_{\text{pH} < 2}) \times 10 + (t_{\text{pH} < 2} - t_{\text{pH} < 1}) \times 100 + (t_{\text{pH} < 1} - t_{\text{pH} < 0,8}) \times 1000,$$

где $t_{\text{pH} < n}$ – процент времени с $\text{pH} < n$ ($n = 1, 2, 3, 4$)

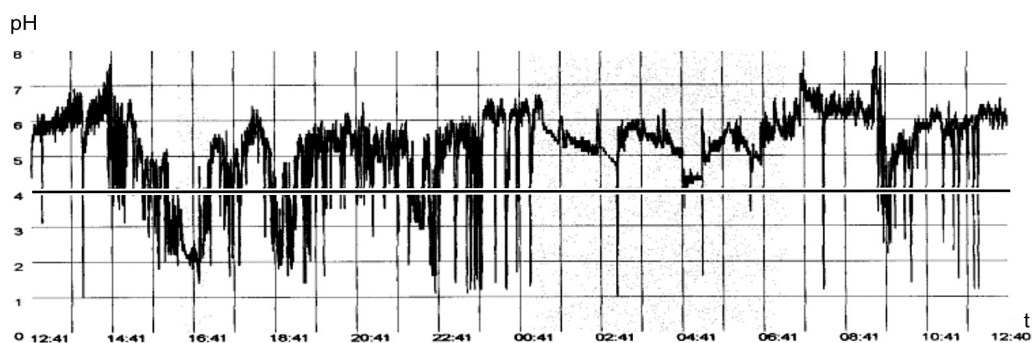


Рис. 2. Суточная pH -метрия пищевода. $t_{\text{pH} < 4} = 13\%$, КИП = 1,42.

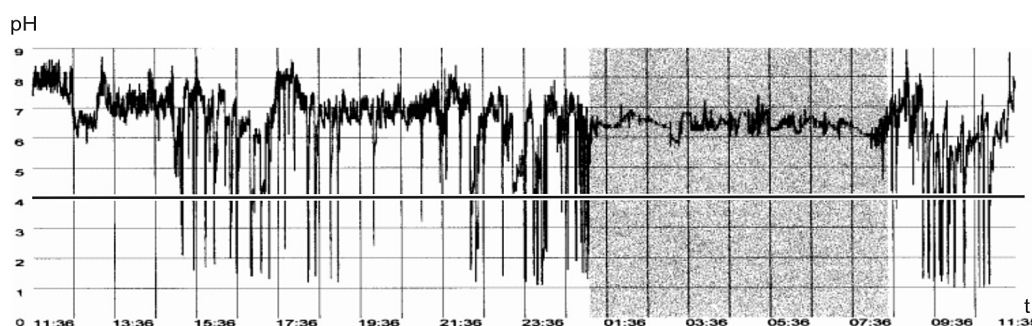


Рис. 3. Суточная pH -метрия пищевода. $t_{\text{pH} < 4} = 4\%$, КИП = 1,90.

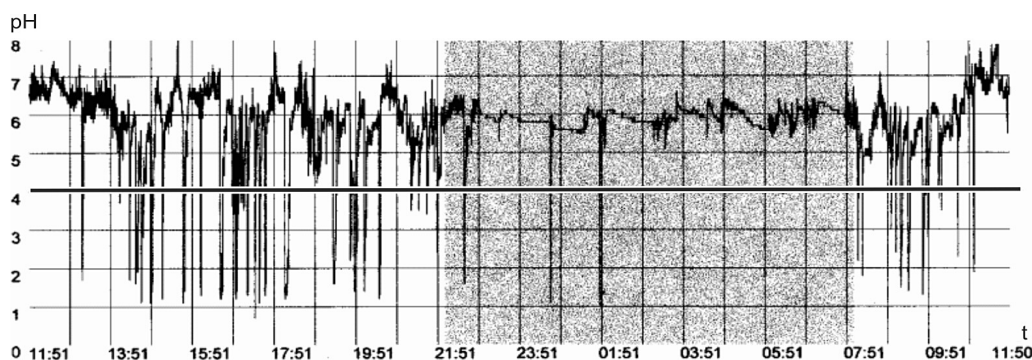


Рис. 4. Суточное pH -мониторирование. $t_{\text{pH} < 4} = 5\%$, КИП = 2,34.

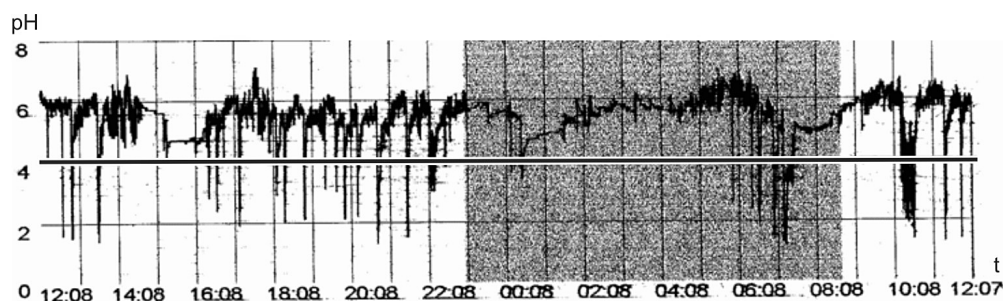


Рис. 5. Суточное pH -мониторирование. $t_{\text{pH} < 4} = 5\%$, КИП = 0,28.

КИП более адекватно характеризует кислотоповреждающий потенциал рефлюксного содержимого в пищеводе у пациентов с ГЭРБ (до и после лечения) (см. рис. 2 и 3, 4 и 5).

Процент общего времени с $\text{pH} < 4$ у одного пациента более чем в 3 раза больше (13% против 4%), но кислотный индекс пищевода (КИП) у первого пациента меньше (1,42 против 1,9). Очень важно отметить, что если у первого пациента процент общего времени с $\text{pH} < 4$ превышает норму, указывая на патологию, то у второго пациента данный критерий не превышает нормы, но, как свидетельствует КИП, повреждающая способность рефлюксного содержимого у этого пациента выше, а следовательно, общепринятый критерий (процент времени с $\text{pH} < 4$) при данном варианте теряет свое диагностическое значение.

У обоих пациентов процент времени с $\text{pH} < 4$ одинаков, но КИП (кислотный индекс пищевода) почти в 10 раз больше у первого (2,34 против 0,28).

Проведение амбулаторных рН-метрических исследований показано для документирования эзофагеальной кислотной экспозиции у пациентов без эндоскопических признаков по-

вреждения слизистой пищевода перед эндоскопической или хирургической антирефлюксной процедурой; при оценке пациентов без эндоскопических признаков повреждения слизистой пищевода, но с типичными рефлюксными симптомами, которые рефрактерны к ИПП-терапии.

Суточное рН-мониторирование может быть использовано для документирования адекватности ИПП-терапии у пациентов с пищеводом Барретта; при оценке эндоскопически негативных пациентов, но с атипичными рефлюксными симптомами, которые рефрактерны к двукратному приему ИПП, для выявления ночных кислотных прорывов у пациентов на фоне двукратного приема ИПП (см. рис. 6) и позволяет произвести соответствующую коррекцию проводимого лечения. Очень перспективной и наглядно информативной является методика рН-метрии высокого разрешения, позволяющая в цвете увидеть различный рН, выявить кислотный карман (см. рис. 7) [11, 100].

Комбинированное рН-импеданс-мониторирование может быть показано при оценке эндоскопически негативных пациентов с жалобами на изжогу или регургитацию несмотря на

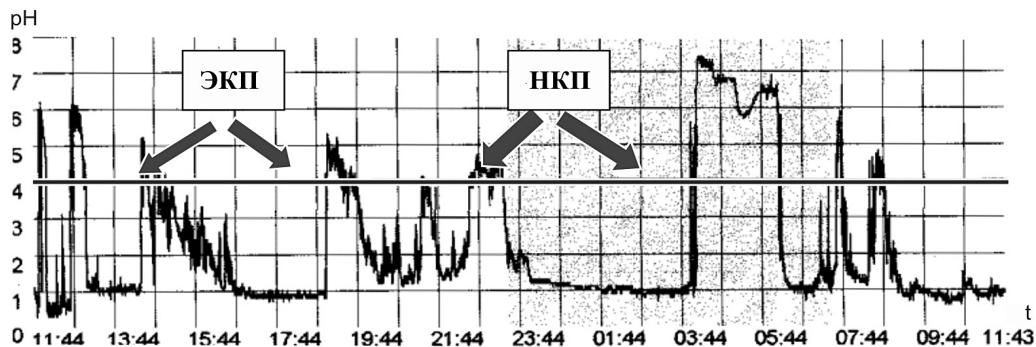


Рис. 6. Суточная рН-метрия желудка на 28-й день лечения (омепразол). Эпизодический кислотный прорыв (ЭКП) и ночной кислотный прорыв (НКП).

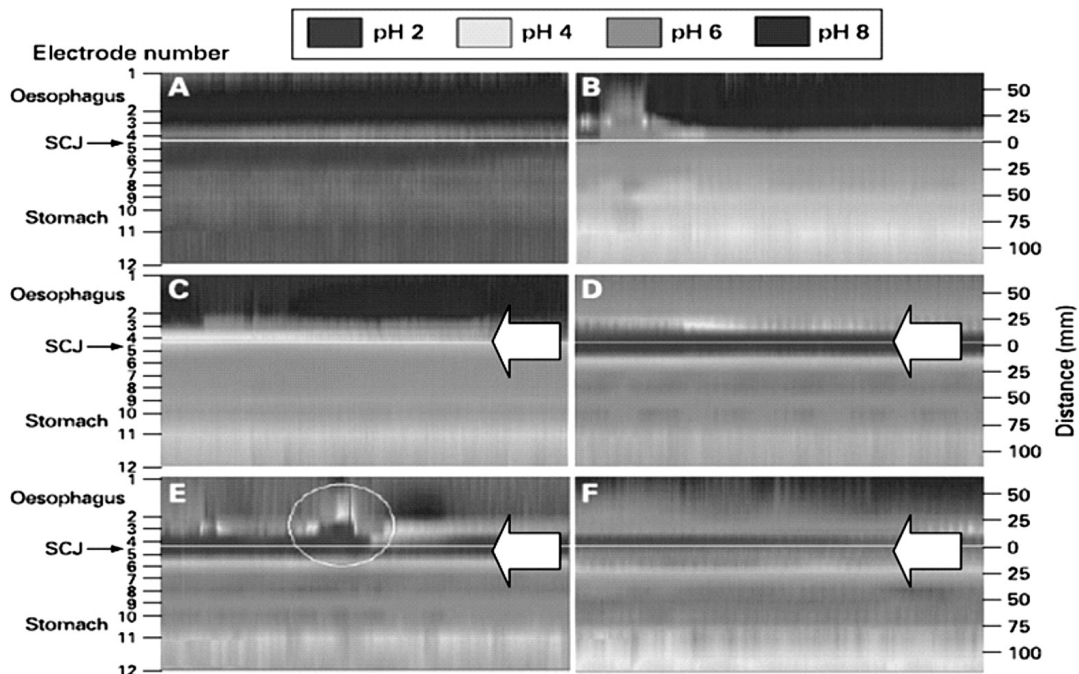


Рис. 7. рН-метрия высокого разрешения. Изменения кислотности вблизи гастроэзофагального соединения (SCJ) натощак (A) и в постпрандиальный период (B – через 3 минуты, C – через 17 минут, D – через 43,5 минут, E – через 47,5 минут, и F – через 73,5 минут. [11]. SCJ – сквамозно-цилиндрическое соединение. Тонкая белая линия – сквамозно-цилиндрическое соединение. Большая белая стрелка указывает на кислотный карман в постпрандиальный период C. Эпизод кислотного рефлюкса (круг), возникающий от кислотного кармана в постпрандиальный период E. (с разрешения Kenneth E.L. McColl).

ИПП-терапию, у которых определение некислотного рефлюкса может изменять характер проводимого лечения. Тестирование на наличие дуодено-гастроэзофагеального рефлюкса показано для оценки пациентов с сохраняющимися типичными рефлюксными симптомами.

Для проведения импеданс-рН-метрии в России применяется компьютерный прибор для суточной рН-импедансометрии ЖКТ импедансоацидомонитор ИАМ-01 «Гастроскан-ИАМ», также разработанный НПО «Исток-Система». Методика рН-импедансометрии требует более широкого внедрения в гастроэнтерологические кабинеты и центры для улучшения ведения пациентов с ГЭРБ.

В настоящее время требует внедрения в ежедневную практику новый метод оценки моторных нарушений при ГЭРБ – манометрия высокого разрешения (МВР). Данная методика позволяет определить клинические параметры: анатомические особенности пациента с ГЭРБ (длину пищевода, размер hiatusной грыжи, длину НЭС, длину внутриабдоминального отдела НЭС), НЭС (давление в области НЭС в конце выдоха и остаточное давление после глотания), тело пищевода (амплитуду сокращений, дистальный сократительный интеграл, дефекты транзитной зоны, разрыв, фрагментацию, степень гипомоторики, ответ к множественным быстрым глотаниям) и исследуемые параметры: НЭС (ТРНЭС, интегральное давление в области НЭС, сократительный интеграл эзофагогастрального соединения, НЭС в трехмерном изображении) и тело пищевода (ответ к провокационным маневрам) [101].

Не утратили свое значение тест Бернштейна-Бейкера, а также более физиологичный тест Степенко для определения повышенной чувствительности слизистой пищевода.

Gastroesophageal reflux disease (Part II). Aetiopathogenesis, clinical findings, diagnostics

Starostin B.

Outpatient clinic No. 38 (Department of Gastroenterology), St. Petersburg, Russia

Abstract

GERD is complex multifactorial disease. Lots of different pathogenic factors contribute to the development of GERD, including reduced pressure in the lower esophageal sphincter, TRLES, hiatal hernia, impaired esophageal cleansing, increased abdominal pressure, visceral hypersensitivity of esophageal mucosa, impaired resistance of the esophageal mucosa, the acid pocket, psychological factors. GERD is occurred during the interaction of these factors, when the prevalence of factors of aggression on protective factors. Clinically isolated esophageal and extraesophageal symptoms of GERD.

The most recognized and useful is LA's classification in accordance with the data obtained during upper gastrointestinal endoscopy. GERD diagnosis based on clinical manifestations of the disease, a special questionnaire (GERD-Q), PPI-test, endoscopy, 24-hour pH-impedance monitoring, manometry of upper and lower esophageal sphincters, radiographic examination of the upper gastrointestinal tract. Significant contribution to the choice of subsequent treatment has histological examination of the esophageal mucosa biopsy to determine the specific changes, including dilated intercellular spaces and others. Analysis of genotypic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C19 shows a higher prevalence of ultrarapid metabolisers in St. Petersburg – 36.6% of all surveyed (n=201) that subsequently to consider when choosing PPIs.

Keywords: aetiopathogenesis, clinical findings, diagnostics, GERD.

ЛИТЕРАТУРА

1. Demeester T.R., Johnson L.F., Joseph G.J. et al. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease // Ann. Surg. – 1976. – Vol. 184, No. 4. – P. 459–470.
2. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т. 5. – № 2.
3. Holloway R.H., Penagini R., Ireland A.C. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation // Am. J. Physiol. – 1995. – Vol. 268, No. 1, pt. 1. – P. G128–G133.
4. Pandolfino J.E. et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131, No. 6. – P. 1725–1733.
5. Sifrim D., Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 2529–2532.
6. Trudgill N.J., Riley S.A. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 2569–2574.
7. Boeckxstaens G.E., Rohof W.O. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease // Gastroenterol. Clin. N. Am. – 2014. – Vol. 43, No. 1. – P. 15–25.
8. Bredenoord A.J., Hemmink G.J., Smout A.J. Relationship between gastroesophageal reflux pattern and severity of mucosal damage // Neurogastroenterol. Motil. – 2009. – Vol. 21. – P. 807–812.
9. Jones M.P., Sloan S.S., Rabine J.C. et al. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96. – P. 1711–1717.
10. Jones M.P., Sloan S.S., Jovanovic B. et al. Impaired egress rather than increased access: an important independent predictor of erosive esophagitis // Neurogastroenterol. Motil. – 2002. – Vol. 14. – P. 625–631.
11. Lee Y.Y., McColl K.E.L. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. – 2013. – Vol. 27. – P. 339–351.
12. Sloan S., Kahrilas P.J. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 100. – P. 596–605.
13. Kahrilas P.J., Lin S., Chen J. et al. The effect of hiatus hernia on gastroesophageal junction pressure // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. 476–482.
14. Pandolfino J.E., Shi G., Truworthy B. et al. Esophagogastric junction opening during relaxation distinguishes non-hernia reflux patients, hernia patients and normal subjects // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 125. – P. 1018–1024.
15. Kahrilas P.J., Shi G., Manka M. et al. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distension in reflux patients with hiatal hernia // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 688–695.
16. Moss S.F., Kidd M., Modlin I.M. The Status of the Hiatus. The Role of Hernia in Gastroesophageal Reflux Disease // J. Clin. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 41. – P. S144–S153.
17. Siddiqui A., Rodrigues-Stanley S., Zubaidi S. et al. Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and healthy control subjects // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Vol. 50, No. 1. – P. 81–85.
18. Vaezi M.F., Richter J.E. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus // Surgery. – 1995. – Vol. 117, No. 6. – P. 699–704.
19. Fletcher J. et al. Unbuffered Highly Acidic Gastric Juice Exists at the Gastroesophageal Junction After a Meal // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121. – P. 775–783.
20. Cannon W.B. The movements of the stomach, studied by means of the roentgen rays // J. Boston Soc. Med. Sci. – 1898. – Vol. 2. – P. 59–66.
21. Trang T., Graham D.Y. Acid Pocket: Rediscovery of an Old Concept // Am. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 109, No. 1. – P. 136–137.
22. Kelly K.A. Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In: Johnson L.R., ed. Physiology of the gastrointestinal tract. New York, NY: Raven, 1981. – P. 393–410.

23. *Beaumont H., Bemmink R.J., de Jong J. et al.* The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD // *Gut*. – 2010. – Vol. 59, No. 4. – P. 441–451.
24. *Namasivayam V., Katzka D.A.* Extraesophageal reflux Definition and Pathophysiology. In: *AJ DiMarino Jr, S. Cohen, ed. Extraesophageal Manifestations of GERD*. Slack Incorporated, 2013. – P. 1–19.
25. *Clarke A.T., Wirz A.A., Manning J.J. et al.* Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket // *Gut*. – 2008. – Vol. 57. – P. 292–297.
26. *Spechler S.J., Zeroogian J.M., Antonioli D.A. et al.* Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 1533–1536.
27. *Trudgill N.J., Suvarna S.K., Kapur K.C. et al.* Intestinal metaplasia at the squamocolumnar junction in patients attending for diagnostic gastroscopy // *Gut*. – 1997. Vol. 41. – P. 585–589.
28. *Cameron A.J., Arora A.S.* Barrett's esophagus and reflux esophagitis: Is there a missing link? // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 273–278.
29. *Pandolfino J.E. et al.* Acidity Surrounding the Squamocolumnar Junction in GERD Patients: «Acid Pocket» Versus «Acid Film» // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 2633–2640.
30. *Kahrilas P.J. et al.* The Acid Pocket: A Target for Treatment in Reflux Disease? // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 1058–1064.
31. *Beaumont H., Boeckxstaens G.E.* Scintigraphic imaging of the acid pocket: an enlarged pocket with acid coating the distal esophagus in GERD patients with hiatal hernia. – 2009. – <http://hdl.handle.net/11245/1.323165>.
32. *Calabrese C., Trere D., Fabbri A. et al.* Endoscopic appearance of GERD: putative role of cell proliferation // *Dig. Liver Dis.* – 2007. – Vol. 39. – P. 713–719.
33. *Knowles C.H., Aziz Q.* Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease // *Gut*. – 2008. – Vol. 57, No. 5. – P. 674–683.
34. *Miva H., Minoo T., Hojo M. et al.* Oesophageal hypersensitivity in Japanese patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20 (suppl. 1). – P. 112–117.
35. *Nagahara A., Miva H., Minoo T. et al.* Increased esophageal sensitivity to acid and saline in patients with nonerosive gastro-oesophageal reflux disease // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 40, No. 10. – P. 891–895.
36. *Banerjee B. et al.* Effect of reflux-induced inflammation on transient receptor potential vanilloid one (TRPV1) expression in primary sensory neurons innervating the oesophagus of rats // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2007. – Vol. 19, No. 8. – P. 681–691.
37. *Weijenberg P.W., Bredenoord A.J.* How reflux causes symptoms: reflux perception in gastroesophageal reflux disease // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 27. – P. 353–364.
38. *Holzer P.* Acid-sensitive ion channels in gastrointestinal function // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 618–625.
39. *The Gallup Organization.* A Gallup survey on heartburn across America. Princeton, NJ: Author; 1988.
40. *Fass R., Malagon I., Naliboff B. et al.* Effect of psychologically induced stress on symptoms perception and autonomic nervous system response of patients (PTS) with erosive esophagitis (EE) and non-erosive reflux disease (NERD) // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118, No. 4. – P. A637.
41. *McDonald-Haile J. et al.* Relaxation training reduces symptom reports and acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 107, No. 1. – P. 61–69.
42. *Fass R., Naliboff B., Fass S.S. et al.* The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134, No. 3. – P. 696–705.
43. *Schey R., Dickman R., Parthasarathy S. et al.* Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 133, No. 6. – P. 1787–1795.
44. *Orlando L.A., Orlando R.C.* Dilated intercellular spaces as a marker of GERD // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – Vol. 11, No. 3. – P. 190–194.
45. *Edebo A., Vieth M., Tam W. et al.* Circumferential and axial distribution of esophageal mucosal damage in reflux disease // *Dis. Esophagus*. – 2007. – Vol. 1–2. – P. M147 (S19).
46. *Старостин Б.Д.* Динамика расширенных межклеточных пространств у пациентов с ГЭРБ // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2006. – Т. 20. – С. 232–238.
47. *Starostin B.D.* Antioxidant therapy of Gastroesophageal Reflux Disease // *X World Congress of the ISDE, Adelaide (Australia)*, 22–25 February 2006. Abstract № 261.
48. *Starostin B.D.* Dilated intercellular spaces in the epithelium is a marker of treatment's efficiency of GERD // *Diseases of the Esophagus*. – 2012. – Vol. 25 (suppl.). – P38, P02.16.
49. *Kahrilas P.J., Smout A. JPM.* Esophageal Disorders // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 747–756.
50. *Clarke J., Castell D.O.* The Evaluation of Typical GERD. In: *A.J. DiMarino Jr, S. Cohen, ed. Extraesophageal Manifestations of GERD*. Slack Incorporated, 2013. – P. 21–32.
51. *Besancon M., Simon A., Sachs G. et al.* Sites of reaction of the gastric H⁺/K⁺-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 36. – P. 22438–22446.
52. *Humphries T.J., Walsh J.H., Pounder R.E. et al.* Rabeprazole 20 mg is optimal therapy for acute acid related diseases: pharmacodynamic perspective (abstract) // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 1638 (Abstract 116).
53. *Williams M.P., Sercombe J., Hamilton M.I. et al.* A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentration in young healthy male subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 12. – P. 1079–1089.
54. *Kirchheiner J. et al.* Relative potency of proton-pump inhibitors – comparison of effects on intragastric pH // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 65, No. 1. – P. 19–31.
55. *Robinson M.* New Innovation In Acid Suppression: Review Of The Proton Pump Inhibitors Rabeprazole And Pantoprazole // *Pract. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 23, No. 8. – P. 1–20.
56. *VandenBranden M., Ring B.J., Binkley S.N. et al.* Interaction of human liver cytochromes P450 in vitro with LY307640 a gastric proton pump inhibitor // *Pharmacogenetics*. – 1996. – Vol. 6. – P. 81–91.
57. *Dutch Pharmacogenetics Working Group* Guideline for esomeprazole and CYP2C19 // www.pharmgkb.org/drug/PA10075.
58. *Dutch Pharmacogenetics Working Group* Guideline for omeprazole and CYP2C19 // www.pharmgkb.org/drug/PA450704.
59. *Dutch Pharmacogenetics Working Group* Guideline for lansoprazole and CYP2C19 // www.pharmgkb.org/drug/PA450180.
60. *Dutch Pharmacogenetics Working Group* Guideline for pantoprazole and CYP2C19 // www.pharmgkb.org/drug/PA450774.
61. *Dutch Pharmacogenetics Working Group* Guideline for rabeprazole and CYP2C19 // www.pharmgkb.org/drug/PA451216.
62. *Samer C.F., Lorenzini K.I., Rollason V. et al.* Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting // *Mol Diagn Ther.* – 2013. – Vol. 17. – P. 165–184.
63. *Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C.M. et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 94, No. 3. – P. 317–323.
64. *Strom C.M. et al.* Testing for variants in CYP2C19: population frequencies and testing experience in a clinical laboratory // *Genet. Med.* – 2012. – Vol. 14, No. 1. – P. 95–100.
65. *Sim S.C. et al.* A common novel CYP2C19 gene variant causes ultra-rapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants // *Clin Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 79. – P. 103–113.
66. *Martis S. et al.* Multi-ethnic distribution of clinically relevant CYP2C genotypes and haplotypes // *Pharmacogenomics J.* – 2013. – Vol. 13. – P. 369–377.
67. *Scott S.A. et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 90, No. 2. – P. 328–332.
68. *Hicks J.K. et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 93, No. 5. – P. 402–408.

69. *Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Ситкин С.И.* Гастроэнтерология XXI века с позиций многомерной биологии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – № 2–3. – С. 2–5.
70. *Bruley des Varannes S.* The proton-pump inhibitor test: pros and cons // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 16. – P. 847–852.
71. *Numans M.E., Lau J., de Wit N.J. et al.* Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 518–527.
72. *Bytzer P., Jones R., Vakil N. et al.* Limited Ability of the Proton-Pump Inhibitor Test to Identify Patients With Gastroesophageal Reflux Disease // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2012. – Vol. 10, No. 12. – P. 1360–1366.
73. *Aanen M.C., Weusten B.L.A.M., Numans M.E. et al.* Diagnostic Value of the Proton Pump Inhibitor Test for Gastro-oesophageal Reflux Disease in Primary Care // Aliment Pharmacol Ther. – 2006. – Vol. 24, No. 9. – P. 1377–1384.
74. *des Varannes S.B., Sacher-Huvelin S., Vasseur F. et al.* Rabepazole test for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: results of a study in a primary care setting // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P. 2569–2573.
75. *Numans M.E., Lau J., de Wit N.J. et al.* Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 518–527.
76. *Sander Veldhuyzen van Zanten.* Diamond GERD Diagnosis Studies: Clinical Feelings Are Good, but Are Measurements Using a PPI Test Better? // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2012. – Vol. 10, No. 12. – P. 1367–1368.
77. *Estores D.S.* Symptom Predictability in Gastroesophageal Reflux Disease and Role of Proton Pump Inhibitor Test // Gastroenterol. Clin. N. Am. – 2014. – Vol. 43. – P. 27–38.
78. *Vakil N.* The initial diagnosis of GERD // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. – 2013. – Vol. 27. – P. 365–371.
79. *Cremonini F., Wise J., Moayyedi P. et al.* Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 1226–1232.
80. *Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F.* Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108. – P. 308–328.
81. *Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F.* American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135, No. 4. – P. 1383–1391.
82. *Jones R., Junghard O., Dent J. et al.* Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care // Aliment Pharmacol Ther. – 2009. – Vol. 30. – P. 1030–1038.
83. *Старостин Б.Д., Старостина Г.А.* Маркером эффективности лечения ГЭРБ являются расширенные межклеточные пространства в эпителии пищевода // XVII Российская гастроэнтерологическая неделя 10–12 октября 2011 г.
84. *Xue Yan, Zhou Li-ya and Lin San-ren.* Dilated intercellular spaces in gastroesophageal reflux disease patients and the changes of intercellular spaces after omeprazole treatment // Chinese Medical Journal. – 2008. – Vol. 121, No. 14. – P. 1297–1301.
85. *Calabrese C. et al.* Reversibility of GERD ultrastructural Alterations and relief of symptoms after Omeprazole treatment // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 537–542.
86. *van Malenstein H., Farre R., Sifrim D.* Esophageal Dilated Intercellular Spaces (DIS) and Nonerosive Disease // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103. – P. 1021–1028.
87. *Krugmann J., Neumann H., Vieth M. et al.* What is the role of endoscopy and oesophageal biopsies in the management of GERD? // Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. – 2013. – Vol. 27. – P. 373–385.
88. *Тамулевичюте Д.И., Витенас А.М.* Болезни пищевода и кардии. – М.: Медицина, 1986. – 224 с.
89. *Baker M.E., Einstein D.M.* Barium Esophagram Does It Have a Role in Gastroesophageal Reflux Disease? // Gastroenterol. Clin. N. Am. – 2014. – Vol. 43. – P. 47–68.
90. *Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F.* American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135, No. 4. – P. 1392–1413.
91. *Fock K.M., Talley J.N., Fass R. et al.* Asia-Pacific Consensus on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Update // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 23, No. 1. – P. 8–22.
92. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. и другие.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новое решение старой проблемы // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2009. – Т. 2–3. – С. 5–12.
93. *Weusten B.L., Roelofs J.M., Akkermans L.M. et al.* The symptom-association probability: An improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107. – P. 1741–1745.
94. *Hirano I., Richter J.E.* and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 668–685.
95. *Carlson Dustin A., Pandolfino John E.* Acid and Nonacid Reflux Monitoring // Gastroenterol. Clin. N. Am. – 2014, No. 43. – P. 89–104.
96. *Gardner J.D. et al.* Frequency Analyses of Esophageal pH Recordings Detect Novel Relationships and Demonstrate the Arbitrary Basis of Time pH<4 and the Existence of Esophageal Reflux Episodes // DDW 2004. – Abstract ID: 100432.
97. *Tutuian R., Castell D.O., Xue S. et al.* The acidity index: a simple approach to the measurement of gastric acidity // Aliment Pharm & Ther. – 2004. – Vol. 19, No. 4. – P. 443.
98. *Старостин Б.Д.* Кислотный индекс пищевода // Тезисы научно-практической конференции, посвященной 70-летию поликлиники № 38. – СПб., 2004. – С. 3–4.
99. *Старостин Б.Д.* Спорные и нерешенные вопросы ГЭРБ. Ч. 1 // Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. Спецвыпуск. – 2005. – С. 52–54.
100. *Clarke A.T., Wirz A.A., Seena J.P. et al.* Paradox of gastric cardia: it becomes more acidic following meals while the rest of stomach becomes less acidic // Gut. – 2009. – Vol. 58. – P. 904–909.
101. *Mello M., Gyawali C.P.* Esophageal Manometry in Gastroesophageal Reflux Disease // Gastroenterol. Clin. N. Am. – 2014. – Vol. 43. – P. 69–87.

Эффективность, безопасность и переносимость ортоградного лаважа толстой кишки препаратом «Лавакол» при подготовке к колоноскопии

А.А. Яковлев

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Повышение диагностической информативности эндоскопических исследований толстой кишки за счет улучшения качества подготовки к ним - один из важнейших вопросов современной гастроэнтерологии. На симпозиуме, посвященном стандартам диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, состоявшемся в рамках XIII Съезда Научного общества гастроэнтерологов (Санкт-Петербург, март 2013 г.), заведующий кафедрой гастроэнтерологии и эндоскопии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» д.м.н., профессор Алексей Александрович ЯКОВЛЕВ представил результаты исследования, подтвердившие высокую эффективность и переносимость Лавакола (макрогол). Этот современный препарат на основе полиэтиленгликоля применяли для оптимизации подготовки к колоноскопии больных с воспалительными и функциональными нарушениями толстой кишки.

Введение

Колоноскопия (фибро- и видео- колоноскопия) представляет собой «золотой стандарт» диагностики функциональных и воспалительных заболеваний толстой кишки. Эффективность колоноскопии увеличивается при использовании гистологического исследования колонобиоптатов, а также новых возможностей ви- деоколоноскопии (МВ1- и 2ООМ- исследования). В США и Японии колоноскопия является общепризнанным скрининговым методом диагностики малых опухолей и рака толстой кишки. Фиброколоноскопия как диагностическая методика требует навыка и опыта врача-эндоскописта, а также полноценной подготовки толстой кишки к исследованию. Чтобы исследование стало информативным, кишечник пациента должен быть полностью очищен от каловых масс и патологических примесей. Для этого традиционно применяются прием слабительных средств контактного раздражающего действия, антеградное гидроирригационное очищение толстой кишки с помощью клизм в сочетании с бесшлаковой диетой. Еще один способ подготовки пациента к проведению исследования, появившийся позже, - пероральный лаваж толстой кишки осмотическими (изоосмолярными и гиперосмолярными) растворами. В этом случае подготовка проходит в один или два этапа. Для очищения толстой кишки используются комбинированные методы, включающие пероральный лаваж с применением контактных слабительных средств, и гидроколоноотерапия.

В клинической практике указанные способы подготовки больного к эндоскопическому исследованию толстой кишки широко распространены. Вместе с тем активно ведется поиск идеального метода, который отвечал бы ряду требований, а именно:

- выполняется пациентом в домашних условиях;
- не требует специального оборудования и подготовки персонала;
- не вызывает побочных эффектов со стороны других органов и систем;
- не усугубляет тяжесть заболевания кишечника и не влияет на микробиоту желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- не дает искажений эндоскопического изображения (цвета, очертаний, отражения) и не ограничивает использование витальных красителей или других индикаторов.

Кроме того, средства, применяемые для подготовки к колоноскопии, должны быть безопасны для эндоскопического оборудования и инструментария. Важными критериями спо-

соба подготовки к эндоскопическому исследованию являются эффективность, экономичность и непродолжительность.

На российском фармацевтическом рынке представлен ряд средств, предназначенных для очистки кишечника и подготовки его к эндоскопии. Это, в частности, касторовое масло, средства на основе лактулозы, фосфата натрия. Однако на протяжении последних 5-7 лет в клинической практике безусловным лидером остаются средства на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ, макрогол), поскольку именно они в большей степени отвечают характеристикам идеального средства для подготовки к эндоскопии. ПЭГ действует быстро, отличается высокой эффективностью и переносимостью, обладает высоким профилем безопасности (практически не влияет на гомеостаз). Препараты на основе ПЭГ доступны по цене и удобны в применении, их можно использовать как амбулаторно, так и в стационаре. ПЭГ не оказывает раздражающего воздействия на слизистую кишечника. В то же время применение, например, растворов на основе фосфатов натрия сопровождается локальным воспалением слизистой оболочки дистального отдела толстой кишки с афтopodobными эрозиями в нижеампулярном отделе прямой кишки, что затрудняет диагностический поиск врача-гастроэнтеролога или колопроктолога.

По данным экспертов Российского эндоскопического общества, в список основных препаратов, используемых для подготовки к колоноскопии, с указанием их основных характеристик включены макрогол 4000 № 4 и Лавакол (макрогол 4000 № 15), изготовленные на основе ПЭГ (таблица). В целом характеристики этих препаратов схожи. Но Лавакол более доступен по цене, поскольку входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Кроме того, переносимость Лавакола выше, чем макрогола 4000, так как в составе Лавакола нет ароматизаторов и вкусовых добавок.

Вопрос качества подготовки пациента к колоноскопии чрезвычайно важен: от того, насколько тщательно кишечник очищен от каловых масс, зависит информативность исследования. Неадекватная подготовка к эндоскопическому исследованию или вмешательству повышает вероятность диагностических ошибок, риск инфекционных осложнений и увеличивает время проведения исследования. В ряде случаев пациента приходится направлять на повторную колоноскопию, вследствие чего увеличивается время его пребывания в стационаре и повышается общая стоимость диагностики.

Таблица. Сравнительная характеристика слабительных средств

Характеристики	Касторовое масло	Магния сульфат	Натрия фосфат	Макрогол-4000	Лавакол
Быстрое действие		+	+	+	+
Безопасность				+	+
Эффективность	+	+	+	+	+
Удобство в назначении	+	+/-		+	+
• амбулаторном	+	+		+	+
• внутрибольничном				+	+
Хорошая переносимость				+/-	+/-
Доступность по цене	+				+

* Входит в перечень ЖНВЛП

Несмотря на то что препараты на основе ПЭГ наиболее эффективны для подготовки к колоноскопии, после их применения иногда провести эндоскопическое исследование бывает трудно или даже невозможно. Причины неадекватной подготовки толстой кишки к колоноскопии следующие:

- особенности питания пациента и физиологии его ЖКТ (последняя является неуправляемым фактором риска, повлиять на который в ходе подготовки к эндоскопии невозможно);
- ошибки в приеме раствора ПЭГ, несоблюдение инструкции по медицинскому применению препарата;
- ограничение подвижности пациента в момент подготовки к исследованию;
- невозможность приема необходимого объема раствора пациентами пожилого возраста или пациентами с функциональными заболеваниями (в том числе из-за вкусовых характеристик препарата);
- недостаточная эффективность ПЭГ у больных с тяжелыми запорами и дивертикулярной болезнью (такие пациенты нуждаются в дополнительной подготовке с использованием бесшлаковой диеты и контактных слабительных средств).

Для изучения эффективности подготовки к колоноскопии препаратами ПЭГ (Фортранс и Лава-кол) в 2012 г. в Ростове-на-Дону было проведено открытое многоцентровое поперечное исследование в параллельных группах. Исследование проводилось на базе 8 центров (5 отделений и 3 кабинетов эндоскопии), использовался опыт 10 врачей-эндоскопистов.

Целью работы была оценка эффективности, безопасности и переносимости ортоградного лаважа толстой кишки препаратами Фортранс (БеаиГонг Грэп 1п1егпаПопа1, Франция) и Лава-кол (Московская фармацевтическая фабрика, Россия) у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) и язвенным колитом (ЯК).

Дизайн и результаты исследования

В исследовании участвовали 140 пациентов (80 больных с СРК и 60 с ЯК), 60 из них ранее не использовали препарат Лавакол для подготовки к колоноскопии, 80 пациентов средства на основе ПЭГ до исследования не применяли. Дизайн исследования включал анкетирование - заполнялись анкеты пациента, врача, анкеты переносимости препаратов и комплаенса. В ходе исследования проводилась оценка (анкета врача-эндоскописта) эффективности подготовки каждого отдела толстой кишки к эндоскопии, наличия и выраженности побочных эффектов (анкета пациента), а также готовности к использованию препаратов ПЭГ при подготовке к исследованию кишечника в будущем (анкета пациента, анкета комплаенса) (рис. 1).

Исследование показало высокую эффективность и переносимость Лавакола, а также высокую приверженность пациентов к данному методу очистки толстой кишки (рис. 2). Было отмечено, что пациенты, ранее принимавшие Фортранс, отличались более высоким комплаенсом, внимательнее относились к рекомендациям фирмы-производителя, что в конечном счете привело к повышению эффективности подготовки к диагностическому исследованию - 85 и 88% соответственно.

При использовании Лавакола не было зарегистрировано значительных нежелательных явлений (тошнота, рвота, абдоминальная боль), которые могли бы воспрепятствовать дальнейшему приему препарата.

На основании данных исследования сделан вывод о целесообразности применения препарата Лавакол для подготовки к колоноскопии пациентов с СРК и ЯК.

Наиболее эффективной схемой применения средства у больных с данными диагнозами была признана двухэтапная

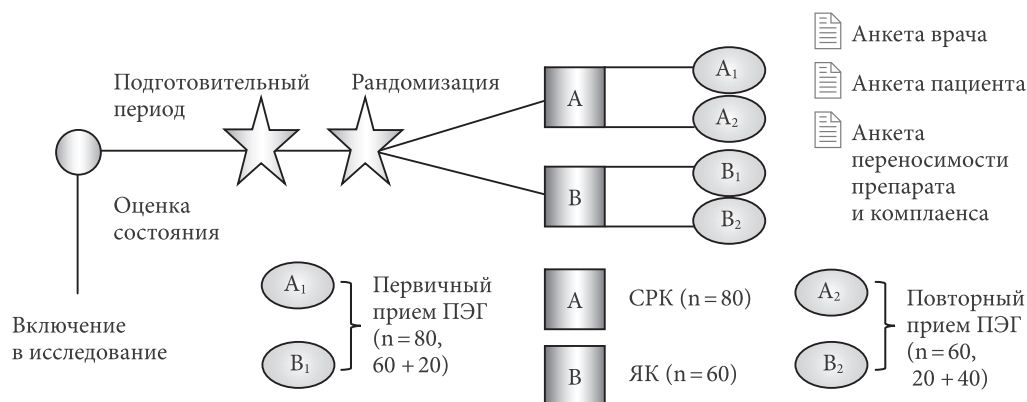
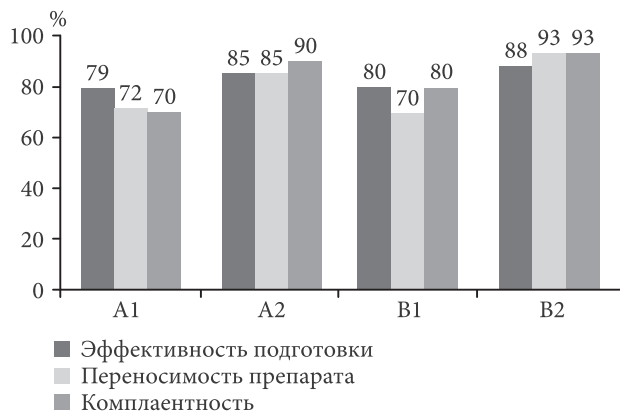


Рис. 1. Дизайн клинического исследования.



Примечание. A1 – пациенты с СРК, ранее не использовавшие препараты на основе ПЭГ. A2 – пациенты с СРК, ранее не принимавшие Лавакол. B1 – пациенты с ЯК, ранее не использовавшие препараты на основе ПЭГ. B2 – пациенты с ЯК, ранее не принимавшие Лавакол.

Рис. 2. Результаты исследования применения Лавакола.

подготовка, поскольку она позволяет уменьшить объем выпиваемой жидкости и снизить частоту и выраженность нежелательных явлений.

Заключение

В настоящее время в клинической практике среди способов подготовки к колоноскопии широко используется прием препаратов на основе ПЭГ. Эти средства характеризуются высокой эффективностью и безопасностью, в связи с чем могут широко использоваться как амбулаторно, так и в стационаре. Однако высокая стоимость и наличие в составе препарата ароматизаторов ограничивают доступность и снижают переносимость данных средств пациентами.

С появлением комбинированного препарата Лавакол проблема экономической доступности лекарственных средств для подготовки к колоноскопии утратила остроту. Это обусловлено тем, что данный препарат включен в перечень ЖНВЛП. В состав Лавакола не входят ароматизаторы и вкусовые добавки, что облегчает его прием и улучшает комплаенс.

Сравнительная динамика цитотоксинассоциированного гена *Cag A* при хеликобактерной инфекции у больных хроническим гастритом В

М.И. Дворкин

Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова

(лаборатория иммунологии, научный руководитель — проф. М.И. Китаев), Бишкек, Кыргызстан

При обследовании 83 больных с хеликобактерным гастритом В в фазе обострения у 67 верифицирован *Cag A*+ штамм Нр, у 16 — *Cag A*– штамм. Иммунологическое исследование Т и В систем, фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови выявило у данных больных с *Cag A*+ штаммом снижение продукции Т-хелперов (CD4), активацию Т-цитотоксических клеток (CD8); иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) и уровень CD19 снижены относительно контроля, обнаружено увеличение в циркуляции НК-клеток (CD16) и синтеза иммуноглобулинов М, G; также отмечалась недостаточность фагоцитарной функции моноцитов.

Ключевые слова: хеликобактерный гастрит, штаммы *Cag A*+, *Cag A*–; иммунологические Т- и В-тесты, фагоцитарная активность моноцитов и нейтрофилов.

В начале 80-х годов два австралийских ученых – Барри Маршалл и Робин Уоррен открыли и получили в культуре спирохетоподобную бактерию *Helicobacter pylori* (Нр), которая оказалась этиологическим фактором язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Название бактерии происходит от *Pylorus*, указывающей на место обитания в желудке, и «хелико», что говорит о спиралевидной форме. За это открытие ученые были удостоены Нобелевской премии. Хеликобактерная инфекция внедряется через слизистую желудка и обладает эффектом «колонизации» (Дворкин М.И. и соавт., 2008; Мягкова Л.П. и соавт., 1997; Appelmek R. et al., 1997). Особенностью этих бактерий является способность продуцировать уреазу, которая расщепляет мочевины с образованием аммиака, защищающего бактерию от соляной кислоты желудочного сока. Бактерии выживают в кислой среде и передаются от человека к человеку. Будучи условно патогенными, они проявляют свое патогенное действие при иммунном дисбалансе микроб – хозяин на фоне вторичного иммунодефицита (Макаренко Е.П., 2004; Нестерова И.В., Оноприева В.В., 2005).

После открытия Нр язвенную болезнь стали рассматривать как инфекционное заболевание.

При проведении эпидемиологических исследований выявлено, что примерно 80% населения нашей планеты инфицировано Нр (Циммерман Я.С., 2002). Остается неясным, почему в одних случаях инфицирование приводит к развитию язвенной болезни и даже рака желудка, а другие пациенты остаются бессимптомными носителями таких бактерий или страдают гастритом. В связи с этим в последние годы широко исследуются генотипические факторы патогенности *Helicobacter pylori*.

Известно, что значительная часть населения нашей планеты инфицирована хеликобактерной инфекцией, но далеко не у всех инфицированных развивается болезнь (Пальцев А.И. и др., 2005; Фадеев Г.Д., 2004).

В последние годы все большее внимание привлекают мутантные штаммы Нр, обладающие высокой вирулентностью. Цитотоксические свойства этих штаммов во многом связаны с содержанием *Cag A*, *Vac A* и *ice A* антигенов (Циммерман Я.С., 2001, 2002), которые являются маркерами гастродуоденальной патологии.

Вирулентность *H. pylori* определяется способностью мутантных штаммов *Cag A* и *Vac A* выделять токсины (Perez-Perez G.I. et al., 1999).

Клинические проявления хеликобактерной инфекции зависят от генетических факторов Нр, которые имеют в своем составе генотипы *Cag A*, *Vac A*, *ice A* и *bab a2* и предрасполагают к развитию язвенной болезни и рака желудка (Макаренко Е.В., 2004).

Ген *Cag A* входит в состав островков патогенности и кодирует синтез протеина *Cag A*. Этот ген присутствует во всех штаммах Нр и индуцирует выработку противовоспалительного цитокина IL-8. Образование этого гена ассоциируется с язвенной болезнью, раком желудка и лимфомой.

Доказано, что *Cag A*+ штаммы могут одновременно сосуществовать с *Cag A*– штаммами (Maaros K.Y. et al., 1999).

Показано, что анти *Cag A* – антитела присутствуют у больных язвенной болезнью в значительно более высоком титре, чем у больных с неязвенной диспепсией и в группе бессимптомно здорового контроля (Cing S.K. et al., 1996). Этот штамм выявляется и у лиц, перенесших в прошлом язвенную болезнь (Havlasob J. et al., 1998). Выявлено, что этот тест не имеет клинического значения для предсказания тяжести заболевания (Krausse R. et al., 2001).

Цитотоксин *Vac A* обладает способностью образовывать поры в цитоплазматических мембранах клеток. Этот ген присутствует во всех хеликобактерных штаммах, но только в 50% случаев продуцирует активный вакуолизованный токсин (Stephens V.E. et al., 1998), способный подавлять реакции клеточного иммунитета.

Антиген определяет степень активности воспалительного процесса в слизистой желудка, он присутствует примерно у 50–60% штаммов хеликобактерий и определяет патогенность возбудителя (Graham D.J., Yamaoka J., 1998).

Цель исследования

Целью нашего исследования являлось изучение влияния *Cag A*+ штамма Нр на состояние иммунного статуса больных хроническим гастритом В.

Материалы и методы

Обследованы 83 больных хроническим гипертрофическим гастритом типа В (фаза обострения). Диагноз верифицирован

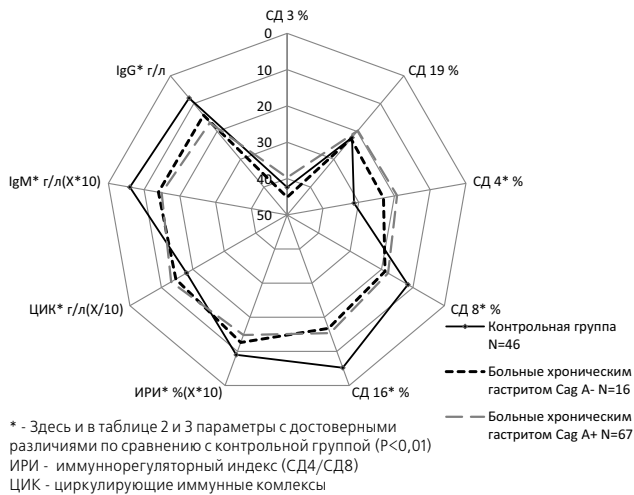


Рис. 1. Лимфоциты периферической крови больных хроническим гастритом, инфицированных Cag A+ и Cag A- штаммами *Helicobacter pylori*.

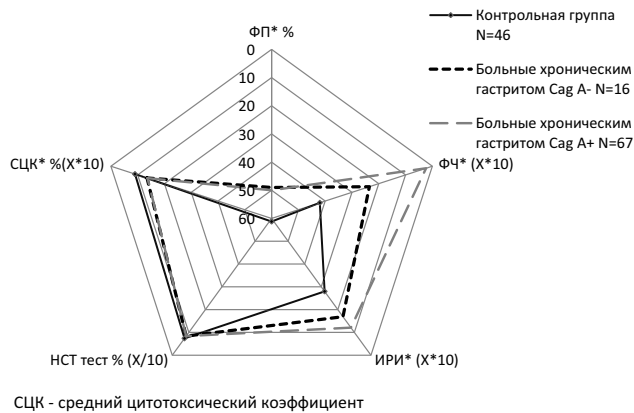


Рис. 2. Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови больных хроническим гастритом, инфицированных Cag A+ и Cag A- штаммами *Helicobacter pylori*.

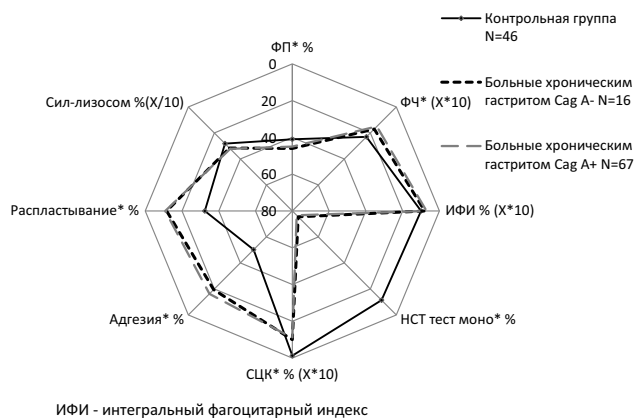


Рис. 3. Фагоцитарная активность моноцитов периферической крови больных хроническим гастритом, инфицированных Cag A+ и Cag A- штаммами *Helicobacter pylori*.

неинвазивным Хелик-тестом и эндоскопически с гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка. Возраст больных составлял от 25 до 55 лет, мужчин 33, женщин 50. Давность заболевания до 5 лет – 18 больных, 6–10 лет – 30, 11–15 лет – 30, более 15 лет – 5.

По характеру инфицированности Cag A обследованные больные были разделены на 2 группы. Больные первой группы были инфицированы позитивным штаммом *H. pylori* (Cag A+). У больных второй группы такой штамм отсутствовал (Cag A-).

Детекция *H. pylori* проводилась с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использовался набор для проведения ПЦР с праймерами, специфичными для генов Cag A+ *H. pylori*, 72 из 88 больных хроническим гастритом В были инфицированы Cag A+ штаммом Hp, у 16 больных антиген Cag A не выявился.

Исследованию подвергали сыворотку и клетки крови в утренние часы, натощак.

Для оценки иммунного статуса использовались тесты, позволяющие судить о состоянии Т и В-звеньев иммунитета и фагоцитарных реакциях мононуклеарных и полинуклеарных лейкоцитов. Фенотипирование лимфоцитов проводилось методом непрямой поверхностной флуоресценции с помощью моноклональных антител «Сорбент» (Москва).

Использовали укороченную панель моноклональных антител для идентификации СД3 (Т-лимфоциты), СД4 (Т-хелперы), СД8 (цитотоксические Т-лимфоциты), СД19 (В-лимфоциты), СД16 (NK-клетки). Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (Ig M, G) определяли методом радиальной иммунодиффузии.

Оценку фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов периферической крови проводили с монодисперсными частицами латекса по фагоцитарному показателю (ФП), фагоцитарному числу (ФЧ), интегральному фагоцитарному индексу (ИФИ), реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест).

Исход фагоцитоза моноцитов определяли по состоянию кислородозависимых систем бактерицидности с помощью НСТ-теста и суммарного индекса люминесценции лизосом (СИЛ). Кроме того, исследовали адгезию и распластывание моноцитов, характеризующих состояние их наружной цитоплазматической мембраны (Соколов В.В., Рендель Э.И., 1983; Фрейдлин И., 1984). Результаты анализов подвергались сравнению с региональной иммунологической нормой (Китаев М.И., Собуров К.А., 2009).

Результаты и их обсуждение

Данные проведенных исследований представлены на рис. 1, 2 и 3.

Для больных хеликобактерным гастритом В, инфицированных Cag A+ штаммом *H. pylori*, оказалось характерным снижение продукции Т-хелперов (СД 4), которые обеспечивают совместно с макрофагами включение В-лимфоцитов в иммуногенез. Функциональная недостаточность этих клеток сочеталась с активацией Т-цитотоксических клеток (СД8), которым присущи супрессорные свойства. Иммунорегуляторный индекс у таких больных, отражающий соотношение СД4 с СД8 был повышен относительно соответствующих данных контрольной группы практически здоровых лиц ($p < 0,01$). Существенное снижение содержания в крови В-лимфоцитов (СД19) сочеталось с интенсификацией синтеза иммуноглобулинов М, G.

Наши исследования свидетельствуют, что у больных хроническим гастритом, инфицированных CagA+ штаммом *H. pylori*, возрастает в общей циркуляции содержание НК-клеток (СД16+), обладающих цитотоксическим действием, которое относится к факторам неспецифической реактивности организма. Эти клетки, как известно, обладают свойством неиммунного цитолиза, они разрушают клетки-мишени без предварительного контакта с антигеном.

В тесной связи с лимфоцитарным звеном иммунитета функционирует система мононуклеарных фагоцитов, которая участвует в презентации антигена иммуннокомпетентными клетками.

У больных Cag A+ хеликобактерным гастритом отмечалось снижение интегрального фагоцитарного индекса за счет фагоцитарного числа, отражающее недостаточность фагоцитарной функции мононуклеотидов.

Известно, что исход фагоцитоза зависит от состояния кислородозависимых систем бактерицидности (НСТ-тест, СЦК). У обследованной группы больных обнаружена активация кислородозависимых механизмов бактерицидности по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Несомненно, важной характеристикой фагоцитов является состояние их наружной цитоплазматической мембраны. При изучении состояния этой структуры выявлено существенное снижение способности этих клеток к адгезии и распластыванию.

В том же направлении менялась фагоцитарная активность нейтрофилов. Все это свидетельствует о дисфункции факторов иммунной защиты у больных хеликобактерным гастритом, инфицированных Cag A+ штаммом *H. pylori*.

В рамках изучаемой проблемы нами было проведено сопоставление показателей иммунного статуса у больных хроническим гастритом, инфицированных токсигенным Cag A+ и не токсигенным Cag A- штаммами *H. pylori*. Существенной разницы в результатах сопоставляемых тестов не выявлено.

Известно, что токсигенные штаммы *H. pylori* (Cag A+) являются важными, но не единственными факторами, влияющими на состояние иммунитета.

Выявлено, что Cag A+ штаммы могут сосуществовать с Cag A- штаммами (Юшук Н.Д. и соавторы, 2007).

Доказано, что специфическими факторами вирулентности *H. pylori* являются не только Cag A+, но и Vac A+, выделяющий вакуолизирующий цитотоксин (Perez-Perez G.I. et al., 1999; Jokic-Milutinovic A. et al., 2004). Но этот вопрос требует специального изучения. Оценка иммунных сдвигов при разных штаммах *Hp* имеет важное прогностическое значение и актуальна для подбора адекватной терапии.

Mutant strains of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis type B

Dvorkin M.

National Centre of Cardiology and Internal Medicine named after M. Mirzakhimov (Laboratory of Immunology; Research Supervisor Prof. Dr. M. Kitaev), Bishkek, Kyrgyzstan

Abstract

In the examination of 83 patients with *H. pylori* gastritis in a phase of exacerbation, in the 67 cases was verified Cag A+ *H. pylori* strain and 16 cases with Cag A- strain. Immunological examination of T and B systems of the phagocytic activity of monocytes and neutrophils found within these patients with Cag A+ strains reduction of T-helper (CD4) production, activation of T-cytotoxic cells (CD8), immunoregulatory index (CD4/CD8) and the level of CD19 – were lower than control, increase in circulating NK cells (CD16) and synthesis of immunoglobulins M, G; also the lack of phagocytic function of monocytes was noted. Similar immunological changes were observed in the patients with Cag A- *Hp* strains, indicating a possible effect on the immune changes in the patients with Vac A and other strains of *Hp*, which requires further special study.

Keywords: *H. pylori* gastritis, immunological T- and B-tests, phagocytic activity of monocytes and neutrophils, strains Cag A+, Cag A-.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворкин М.И., Дворкин И.М., Китаев М.И. Иммунные сдвиги при *Hp* инфекции // Ежегодный сборник научных статей Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2008. – № 8. – С. 163–169.
2. Китаев М.И., Собуров К.А. Региональные нормы показателей иммунитета и иммуногенетические маркеры у горного населения Кыргызстана. – Бишкек, 2009. – 148 с.
3. Макаренко Е.В. Генетические факторы патогенности *Helicobacter pylori* // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – № 3. – С. 78–83.
4. Мягкова Л.П. и др. Характер репарации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни. // Клини. мед. – 1997. – № 5. – С. 21–24.
5. Нестерова И.В., Оноприева В.В. Иммунологические аспекты патогенеза и лечения язвенной болезни // Краснодар. – 2005. – С. 89–98.
6. Пальчев А.И. и др. Эффективность пилоракта и дифференцированная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клини. мед. – 2005. – № 7. – С. 75.
7. Соколов В.В., Рендель Э.И. Морфофункциональные исследования моноцитов как метод оценки состояния системы мононуклеарных фагоцитов. Методические рекомендации. – М., 1983. – С. 13.
8. Фадеев Г.Д. Инфекция *Helicobacter pylori*: итоги 20-летнего изучения ее патогенности // В сб. Харк. нац. ун-ту. – 2004. – № 614. – С. 115–118.
9. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. – М., 1984. – 252 с.
10. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь и проблемы *Helicobacter pylori* инфекции: новые факты, размышления, предложения // Клиническая медицина. – 2001. – № 4. – С. 67–70.
11. Циммерман Я.С. Дискуссионные вопросы медикаментозного и хирургического лечения язвенной болезни // Клиническая медицина. – 2002. – Том 80, № 7. – С. 64–68.
12. Циммерман Я.С. Актуальные вопросы гастроэнтерологии в нашей стране // Клиническая медицина. – 2003. – № 4. – С. 4–11.
13. Юшук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Иммунитет при хеликобактерной инфекции // РЖГГК. – 2002. – № 3. – С. 37–45.
14. Appelmerk R. et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* and the host // Trends-Microbiol. – 1997. – Vol. 5. – P. 70–73.
15. Cing C.K., Wong B.C., Kwok E. et al. Prevalence of Cag A bearing *Helicobacter pylori* strains detected by the anti-Cag A assay in patients with peptic ulcer disease and in controls // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91, No.5. – P. 949–953.
16. Graham D.J., Yamaoka J. *H. pylori* and Cag A: relationships with gastric cancer, duodenal ulcer and its complications // Helicobacter. – 1998. – Vol. 3, No. 3. – P. 145–151.
17. Havlasob J., Bures Y., Reychri S. et al. *Helicobacter pylori* Cag A antigen antibodies // Cas. Lek. Cesk. – 1998. – Vol. 137, No. 13. – P. 404–409.
18. Jokic-Milutinovic A., Wes J., Jodorovic V. et al. Anti-Cag A and anti-Vac A antibodies in *Helicobacter pylori*-infected patients with and without peptic ulcer disease in Serbia // J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39, No. 3. – P. 222–226.
19. Krause R., Garten L., Harder J. et al. Clinical relevance of Cag A specific antibodies related to Cag A status of *Helicobacter pylori* isolates using immunofluorescence test and PCR // Infection. – 2001. – Vol. 29, No. 3. – P. 154–158.
20. Maaros K.I. et al. An 18 years follow-up study in chronic gastritis and *Helicobacter pylori* association of Cag A positivity with development of atrophy and activity of gastritis // Scand. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 34. – P. 864–869.
21. Perez-Perez G.I., Peek R.M., Legath A.J., Heine P.R., Graff L.B. The role of Cag A status in gastric and extragastric complications of *Helicobacter pylori* // J. Physiol. Pharmacol. – 1999. – Vol. 50, No. 5. – P. 833–845.
22. Stepheus Y.C. et al. Cag A status and Vac A genotype *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease // Eur. J. Gastroenterol., Hepatol. – 1998. – Vol. 10. – P. 381–384.

Особенности действия различных спазмолитиков: анализ данных периферической электрогастроэнтерографии

Л.Н. Белоусова, Н.В. Барышникова, Е.Ю. Павлова, Е.И. Ткаченко

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова, Санкт-Петербург

В статье представлена сравнительная характеристика действия различных спазмолитических препаратов по данным периферической электрогастроэнтерографии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Оценивались особенности действия нескольких спазмолитиков при разных вариантах приема: курсовой прием, однократный прием «по требованию».

Ключевые слова: гиосцина бутилбромид, периферическая электрогастроэнтерография, спазмолитики, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, хроническая абдоминальная боль.

Одной из важнейших проблем терапевтической гастроэнтерологии, практики врачей скорой помощи и участковых терапевтов, и даже абдоминальной хирургии является хроническая абдоминальная боль. Подходы к терапии этого патологического состояния разнообразны, а спектр фармакологических препаратов, используемых для купирования хронической абдоминальной боли, достаточно широк. Тем не менее, четкого алгоритма и «золотого стандарта» при выборе лекарственного средства для купирования абдоминальной боли не существует, и выбор тактики лечения болевого абдоминального синдрома подчас является затруднительным в связи с многообразием причин и механизмов его развития.

Определенную сложность представляет трактовка механизмов формирования болевого синдрома при функциональных заболеваниях пищеварительной системы, то есть хронической абдоминальной боли функционального характера. Для этого в настоящее время в практике используются Римские критерии III, то есть критерии третьего пересмотра положений о функциональных расстройствах пищеварительного тракта (2006) [1, 2]. Согласно этим критериям в качестве возможных причин и механизмов развития функциональных расстройств органов пищеварения были определены нарушения моторики, висцеральная гиперчувствительность внутренних органов, показана роль воспаления, а также влияния психосоциальных факторов и нарушения регуляции основных функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (центральная, периферическая, гуморальная).

Кроме того, Римские критерии III представляют классификацию функциональных гастроинтестинальных расстройств [1, 2]:

А. Пищеводные расстройства:

- A1. Комок в горле.
- A2. Регургитация, срыгивание.
- A3. Функциональная боль за грудиной преимущественно пищевого генеза.
- A4. Функциональное жжение за грудиной.
- A5. Функциональная дисфагия.
- A6. Неспецифические (неопределенные) пищеводные дисфункции.

В. Гастроудоденальные расстройства (функциональная диспепсия, аэрофагия, функциональная тошнота и рвота, постпрандиальный дистресс синдром, эпигастральный болевой синдром).

С. Кишечные расстройства:

- C1. Синдром раздраженного кишечника (СРК).
- C2. Функциональное вздутие живота.
- C3. Функциональный запор.

C4. Функциональная диарея.

C5. Неспецифические (неопределенные) функциональные расстройства кишечника.

D. Функциональная абдоминальная боль:

- D1. Синдром функциональной абдоминальной боли.
- D2. Неспецифическая (неопределенная) абдоминальная боль.

Е. Билиарные расстройства:

- E1. Дисфункция желчного пузыря.
- E2. Дисфункция сфинктера Одди (по билиарному типу, по панкреатическому типу).

Е. Аноректальные расстройства:

Г. Функциональные расстройства у детей:

Патогенетические механизмы формирования абдоминальной боли крайне разнообразны, поскольку ЖКТ находится под влиянием многих регуляторных систем, таких как центральная нервная система (ЦНС), периферическая нервная система (симпатическая и парасимпатическая), энтеральная нервная система, а также нейротрансмиттеров. Нарушения процесса взаимодействия между органами ЖКТ и регуляторными системами приводит к моторным нарушениям как гипертонического, так и гипо- и даже атонического характера, также могут иметь место сочетанные варианты нарушения моторики; следствием перечисленных нарушений является появление у пациента жалобы на абдоминальную боль [3, 4]. При этом одной из наиболее частых причин развития абдоминальной боли считается спазм. Следовательно, ведущими препаратами, используемыми в клинической практике с целью купирования болевого синдрома, являются спазмолитики [5, 6] (табл. 1).

Кроме спазмолитиков для купирования синдрома абдоминальной боли используются препараты с другими точками и уровнями воздействия на регуляцию гладкомышечных сокращений ЖКТ:

- 1) аналоги соматостатина,
- 2) антагонисты холецистокинина,
- 3) антагонисты 5-гидрокситриптамина-3,
- 4) антидепрессанты,
- 5) полный агонист периферических опиоидных рецепторов тримебутин.

В связи с разнообразием лекарственных средств для купирования болевого абдоминального синдрома, а также из-за разнообразия причин, его вызывающих, необходимо внедрять в клиническую практику новые высокотехнологичные методы обследования и лечения для оптимизации выбора и дифференцированного подхода к терапии, а также четкого анализа эффективности препаратов. В настоящее время для адекватного подбора корректирующей терапии, учитывающего пре-

Таблица 1. Основные спазмолитические препараты, используемые в клинической практике

Спазмолитики	Точка приложения
Нейротропные спазмолитики (холинолитики)	
Атропин	Неселективный холинолитик ($M_2 + M_3$ -рецепторы)
Метопиния йодид	M_3 - M_2 -холинолитик
Гиосцина бутилбромид	Преимущественно M_3 -холинолитик направленного действия, дополнительно Н-холинолитик
Миотропные спазмолитики	
<i>Неселективные</i>	
Дротаверин	Ингибитор фосфодиэстеразы-4
Папаверин	Ингибитор фосфодиэстеразы-4
<i>Селективные</i>	
Мебеверин	Селективный блокатор натриевых каналов гладкой мускулатуры ЖКТ
Отилония бромид	Селективный блокатор кальциевых каналов гладкой мускулатуры кишечника
Пинаверия бромид	Селективный блокатор кальциевых каналов гладкой мускулатуры кишечника

обладающий у пациента тип нарушений моторики, возможно использование электрофизиологического метода – метода периферической электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ). Данное исследование в настоящее время становится все более популярным и распространенным, о чем свидетельствует большое количество исследовательских работ, посвященных ЭГЭГ [10, 11, 12]. В основе данного метода лежит учение о синцитивности гладкомышечной ткани, вследствие которой определенные зоны ЖКТ действуют как электрические водители ритма – пейсмейкеры, от них волна деполяризации распространяется на другие отделы кишечной трубки, и именно это свойство гладкомышечной ткани определяет моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ.

Существует два варианта ЭГЭГ.

1. Прямая ЭГЭГ, когда регистрация электрических потенциалов проводится с помощью вживленных в стенку органа электродов или со стороны слизистой с помощью электродов зонда.

2. Периферическая (непрямая) ЭГЭГ, когда регистрация электрической активности проводится с поверхности тела – брюшной стенки или конечностей – при помощи поверхностных электродов.

К недостаткам прямой ЭГЭГ, ограничивающим ее использование в широкой клинической практике, относятся необходимость имплантировать электроды в стенку органа и невозможность оценки биоэлектрической активности всех отделов ЖКТ одновременно.

При проведении периферической ЭГЭГ возможна регистрация электрической активности органов ЖКТ как в целом, так и в каждом отделе (желудок, двенадцатиперстная, тощая, подвздошная и толстая кишки), а также определение соотношений изменений электрической активности рядом лежащих отделов, что отражает скоординированность работы пищеварительной трубки. Преимуществами данной методики являются ее неинвазивный характер и простота выполнения, что позволяет назначать ее так часто, как это необходимо без отрицательного влияния на психику пациента и его приверженность к обследованию. Благодаря этому существует возможность длительного беззондового исследования моторной деятельности различных отделов ЖКТ при различных состояниях [7, 8]:

- натощак,
- после пищевой стимуляции приемом стандартного завтрака,
- после приема различных лекарственных препаратов,
- для длительного мониторинга моторно-эвакуаторной функции ЖКТ (от 2 до 48 часов), что особенно важно для диагностики функциональной патологии.

Возможность проведения многократных исследований позволяет оценивать моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ как до, так и в процессе лечения, а также при необходимости индивидуально корректировать терапию. У методики периферической ЭГЭГ отсутствуют противопоказания кроме обширных гнойных поражений передней брюшной стенки.

Для проведения периферической ЭГЭГ в нашей клинике используется прибор гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ», созданный НПП «Исток-Система» (г. Фрязино). В этом устройстве оцениваемый сигнал электрической активности ЖКТ обрабатывается оригинальной программой с использованием алгоритмов быстрого преобразования Фурье и Вейвлет. Аппарат обеспечивает прием и регистрацию сигнала с накожных электродов, а также хранение, обработку и документальное представление получаемой информации.

При анализе результатов периферической ЭГЭГ оцениваются следующие параметры:

- уровень электрической активности суммарный (P_s);
- уровень электрической активности по каждому из обследуемых отделов ЖКТ (P_i); при этом определяется адекватность ответа на прием стандартного завтрака: в норме после приема стандартного завтрака суммарная электрическая активность и электрическая активность отдельных отделов желудочно-кишечного тракта должна увеличиваться приблизительно в 1,5 раза;
- $P_i/P_s, \%$ – относительная электрическая активность каждого отдела ЖКТ, представляет собой отношение абсолютных значений электрической активности в каждом отделе ЖКТ P_i к суммарной активности P_s , рассчитывается отдельно для каждого отдела ЖКТ;
- коэффициент соотношения P_i/P_{i+1} , представляет собой отношение электрической активности вышележащего отдела к активности нижележащего;
- коэффициент ритмичности K_{ritm} , отражает ритмичность сокращений, с его помощью можно оценить характер пропульсивных сокращений каждого отдела ЖКТ.

Стандартное исследование электрической активности ЖКТ включает в себя 2 этапа:

- 1 этап – тощачовое исследование в течение 40 минут,
- 2 этап – стандартный с исследованием электрической активности ЖКТ после стандартного завтрака (пищевая стимуляция) в течение 40 минут или модифицированный, с исследованием электрической активности ЖКТ на фоне приема лекарственного средства, для адекватного подбора корректирующей терапии конкретному пациенту, а также оценки ее эффективности.

С целью оценки эффективности различных спазмолитиков в купировании абдоминальной боли нами были проанализированы данные ЭГЭГ пациентов с синдромом раздраженного кишечника, получавших лечение в клинике гастроэнтерологии кафедры пропедевтики внутренних болезней СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Периферическая ЭГЭГ проводилась по следующей схеме:

- до начала терапии,
- после первого приема спазмолитического препарата,
- через 10 дней на фоне курсового приема спазмолитика.

Изначально у всех пациентов имели место изменения электрической активности ЖКТ по данным ЭГЭГ. Определялось

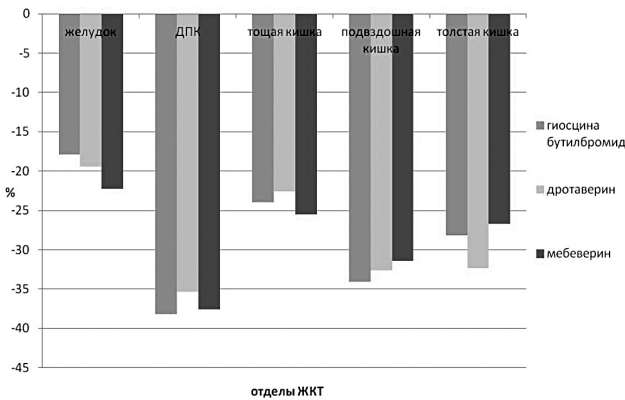


Рис. 1. Динамика уровня мощности в различных отделах ЖКТ натощак на фоне курсового приема спазмолитиков (снижение в % по сравнению с исходным уровнем).

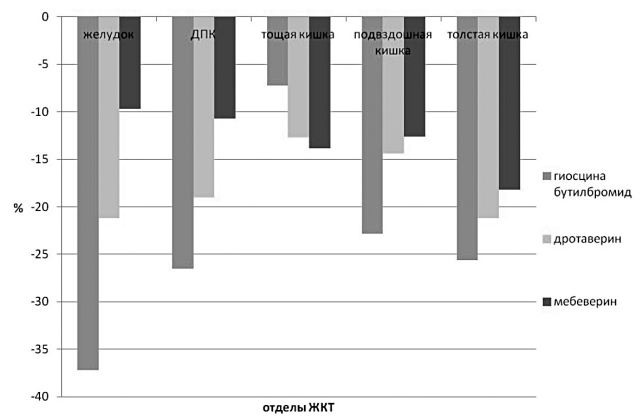


Рис. 2. Динамика уровня мощности в различных отделах ЖКТ натощак после однократного приема спазмолитического препарата (снижение в % по сравнению с исходным уровнем).

повышение показателей P_1/P_S , K_{ritm} , P_1/P_{i+1} натощак и после пищевой стимуляции на частотах желудка, двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишок, а также избыточное нарастание P_i после пищевой стимуляции. Усиление двигательной активности органов ЖКТ вызывало развитие гипермоторной дискинезии, клинически проявлявшейся абдоминальной болью спастического характера; именно это определило выбор препаратов группы спазмолитиков в качестве терапии для купирования симптомов СРК у этих больных. В схемах терапии использовались следующие спазмолитические препараты: дротаверин, мебеверин, гиосцина бутилбромид (бускопан).

В результате сравнительного анализа было установлено, что на фоне курсового приема различных препаратов спазмолитического действия имело место снижение таких показателей, как суммарная мощность (P_S) и мощность по каждому из отделов P_i натощак и после пищевой стимуляции, отсутствие избыточного нарастания P_i в верхних отделах на фоне пищевой стимуляции, а также нормализация (в данном случае – снижение) таких показателей как K_{ritm} , P_1/P_{i+1} натощак и после пищевой стимуляции на частотах желудка, двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишок (рис. 1).

Из представленных данных видно, что все препараты оказались эффективны. Следует подчеркнуть, что статистически значимых различий между используемыми спазмолитиками при проведении ЭГЭГ на фоне курсового приема выявлено не было, нежелательных явлений препаратов зафиксировано не было.

При анализе данных ЭГЭГ, проведенной пациентам в течение 40 минут на фоне однократного (первого) приема сравниваемых препаратов (рис. 2), имела место другая картина. Было выявлено, что прием гиосцина бутилбромида приводил к более быстрому спазмолитическому эффекту по сравнению с другими препаратами этой группы, что проявлялось в более выраженном снижении моторной активности по таким показателям, как суммарная мощность (P_S) и мощность по каждому из отделов P_i , и как следствие происходило более быстрое купирование абдоминальной боли при однократном приеме.

В заключение следует заметить, что при анализе данных ЭГЭГ пациентов с СРК на фоне курсового приема не отмечено статистически достоверных различий между спазмолитическими препаратами различных групп. При разовом приеме наибольшую спазмолитическую активность в короткий промежуток времени показал гиосцина бутилбромид. Вероятнее всего, это объясняется тем, что в основе быстрого спазмолитического эффекта данного препарата лежит воздействие уже на первом этапе развития спазма (активация М-холинорецепторов мышеч-

ного волокна), что наряду с присущим препарату параллельным ганглиоблокирующим действием обуславливает скорое наступление клинического эффекта [9, 13], не оказывая при этом за счет своей высокой селективности системных эффектов, присущих прочим препаратам холинолитического действия. Спазмолитик гиосцина бутилбромид (бускопан) показал себя как эффективное средство терапии «по требованию» для купирования абдоминального болевого синдрома, что позволяет рекомендовать его использование для этих целей в широкой клинической практике. Кроме того, согласно литературным данным [14, 15], использование селективных M_3 -холиноблокаторов с спазмолитической целью не только эффективно устраняет болевой синдром, но также приводит к уменьшению гиперчувствительности и снижению активности провоспалительных процессов в стенке кишечника, что также немаловажно с учетом различия механизмов появления абдоминальной боли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman D.A. The functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130, No. 5. – P. 1377–1390.
2. Маев И.В., Черемушкин С.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III // *Consilium medicum*. – 2007. – № 1. – С. 29–34.
3. Осипенко М.Ф., Холин С.И., Рыжичкина А.Н. Хроническая абдоминальная боль и синдром раздраженного кишечника // *Лечащий врач*. – 2011. – № 2. – С. 30–34.
4. Белоусова Е.А., Никулина Н.В. Место холинолитиков в купировании абдоминальной боли при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта // *Фарматека*. – 2012. – № 7. – С. 46–52.
5. Шулъпекова Ю.В., Ивашкин В.Т. Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения // *Врач*. – 2008. – № 9. – С. 12–16.
6. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии – алгоритм терапии // *Медицинский совет*. – 2010. – № 3–4. – С. 68–70.
7. Смирнова Г.О., Сидунов С.В. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике. – М, 2009. – 20 с.
8. Ступин В.А. Функциональная гастроэнтерология. Инструментальные методы исследования. – М, 2009. – 28 с.
9. Tytgat G.N. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain // *Drugs*. – 2007. Vol. 67, No. 9. – P. 1343–1357.

10. *Ступин В.А., Смирнова Г.О., Баглаенко М.В., Силуянов С.В., Закиров Д.Б.* Периферическая электрогастроэнтерография в диагностике нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта // *Лечащий врач.* – 2005. – № 2. – С. 60–62.
11. *Белюсова Л.Н., Барышникова Н.В., Журавлева М.С. и др.* Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов по данным периферической электрогастроэнтерографии // *Фарматека.* – 2012. – № 13. – С. 1–4.
12. *Рапопорт С.И., Ракитин Б.В.* Периферическая электрогастроэнтерография / В кн.: *Руководство по гастроэнтерологии* / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: МИА, 2010. – 864 с.
13. *Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., Щербина Н.Н., Орос А.И.* Механизмы формирования моторных функциональных нарушений. Эффекты селективных М₃-холинолитиков у пациентов с гастроэнтерологической патологией // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* – 2012. – № 8. – С. 67–71.
14. *Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А. и др.* Влияние селективных М₃-холинолитиков на функциональное состояние слизистой оболочки кишечника // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* – 2013. – № 3–4. – С. 15–17.
15. *Wotta D.R., Wattenberg E.V., Langason R.B. et al.* M1, M3 and M5 muscarinic receptors stimulate mitogen-activated protein kinase // *Pharmacology.* – 2008 – Vol. 56, No. 4. – P. 175–178.