

Трудности ведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: в фокусе – приверженность лечению и риски, ассоциированные с длительной антисекреторной терапией

К.м.н. Ю.В. Евсютина

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен современный взгляд на факторы риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), приверженность антисекреторной терапии и пути ее повышения, диагностику и лечение внепищеводных проявлений ГЭРБ и риски, ассоциированные с долгосрочной терапией ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Факторами риска ГЭРБ являются снижение давления и повышение числа переходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, употребление некоторых продуктов и лекарственных препаратов, повышение индекса массы тела. Вклад инфекции *Helicobacter pylori* в патогенез ГЭРБ и пищевода Барретта носит противоречивый характер.

Одной из причин неэффективности лечения ГЭРБ считается низкая приверженность пациентов терапии. Справиться с этой проблемой позволяют ИПП с двойным отсроченным высвобождением, которые принимаются независимо от приема пищи.

Большую сложность для клиницистов представляют внепищеводные проявления ГЭРБ – бронхиальная астма, кашель и ларингофарингеальный рефлюкс. Такие пациенты нуждаются в длительной терапии ИПП, безопасность которой (без повышения риска инфекций, снижения минеральной плотности костей, гипомagneмии) является темой для обсуждения.

Ключевые слова: ГЭРБ, ингибиторы протонной помпы, приверженность терапии, внепищеводные проявления ГЭРБ.

Для цитирования: Евсютина Ю.В. Трудности ведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: в фокусе – приверженность лечению и риски, ассоциированные с длительной антисекреторной терапией // PMJ. 2017. № 17. С. 1238–1242.

ABSTRACT

Difficulties in managing patients with gastroesophageal reflux disease - focus on the treatment compliance and the risks associated with prolonged antisecretory therapy

Evsyutina Yu.V.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

The review presents a modern view of the risk factors for gastroesophageal reflux disease (GERD), compliance to antisecretory therapy and ways to increase it, the diagnosis and treatment of extra-esophageal manifestations of GERD, and the risks associated with long-term therapy with proton pump inhibitors (PPIs). Risk factors for GERD are lowering the pressure of the lower esophageal sphincter, increasing the number of transient relaxations of the lower esophageal sphincter, eating certain products and taking medications, increasing the body mass index. The contribution of *Helicobacter pylori* infection to the pathogenesis of GERD and Barrett's esophagus is controversial.

One of the reasons for the treatment failure in patients with GERD is a low treatment compliance. This problem can be solved by the appointment of PPIs with double delayed release, which can be used regardless of mealtime.

A great difficulty for clinicians are extra-esophageal manifestations of GERD - bronchial asthma, cough and laryngopharyngeal reflux. Such patients need a long-term therapy with PPIs, whose safety (increased risk of infection, reduced bone mineral density, hypomagnesemia) is an open question for discussion.

Key words: GERD, proton pump inhibitors, therapy compliance, extra-esophageal manifestations of GERD.

For citation: Evsyutina Yu.V. Difficulties in managing patients with gastroesophageal reflux disease - focus on the treatment compliance and the risks associated with prolonged antisecretory therapy // RMJ. 2017. № 17. P. 1238–1242.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) вышла на одно из первых мест по распространенности среди хронических заболеваний за последние десятилетия. Симптомы рефлюкс-эзофагита отмечаются у 25,9% лиц, проживающих в европейских странах, однако истинный показатель превышает статистические данные, что обусловлено вариабельностью

симптомов и низкой обращаемостью за медицинской помощью [1, 2].

К факторам риска заболевания относят снижение давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и повышение количества переходящих расслаблений НПС (ПРНПС). Этому могут способствовать некоторые лекарственные препараты – бета-агонисты, антихолинергические сред-

ства, нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил), теофиллин, блокаторы кальциевых каналов и бензодиазепины [3]. Хорошо известно, что употребление шоколада и газированных напитков, курение ассоциированы со снижением давления НПС, однако отказ от этих привычек не всегда приводит к повышению давления, снижению числа ПРНПС и улучшению симптомов ГЭРБ [4]. У пациентов с ГЭРБ отмечается индивидуальная реакция на кофеин, цитрусовые, острую пищу и алкоголь, поэтому однозначно сказать, что данные продукты и напитки повышают риск заболевания, не представляется возможным. Одним из доказанных факторов риска ГЭРБ является ожирение; повышение индекса массы тела сопряжено со снижением давления НПС и повышением экспозиции кислоты, обусловленным учащением ПРНПС [5]. Результаты исследований демонстрируют повышение частоты и тяжести ГЭРБ с увеличением гестационного возраста, однако важно помнить, что симптомы могут манифестировать в любом триместре беременности.

Связь инфекции *H. pylori* и ГЭРБ

Существует противоречивое мнение о связи между эрадикацией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и ГЭРБ. Согласно результатам метаанализа, опубликованного в сентябре 2016 г. и включавшего 20 рандомизированных клинических исследований, эрадикация *H. pylori* представляет собой фактор риска ГЭРБ, особенно в азиатской популяции, у лиц 40–50 лет и пациентов с пептическими язвами. В то же время эрадикация *H. pylori* не коррелирует с тяжестью симптомов рефлюкс-эзофагита [6].

В американских клинических рекомендациях по лечению инфекции *H. pylori* (2017) говорится об отсутствии доказанной связи между инфекцией хеликобактера и ГЭРБ, а также о негативной ассоциации между распространенностью *H. pylori* и встречаемостью и тяжестью ГЭРБ [7]. При этом пищевод Барретта чаще встречается у лиц, которые не инфицированы *H. pylori* [8], и риск аденокарциномы у больных с пищеводом Барретта ниже у лиц с хеликобактерной инфекцией [9].

В развитых странах у пациентов с инфекцией *H. pylori* наиболее часто развиваются антральный гастрит, гипергастринемия, гиперплазия париетальных клеток, повышается секреция соляной кислоты. У некоторых пациентов с ГЭРБ отмечается улучшение симптомов рефлюкс-эзофагита после эрадикации *H. pylori*, что может объясняться снижением продукции соляной кислоты в ответ на разрешение антрального гастрита и гипергастринемии [9]. Интересны результаты *post hoc* анализа 8 рандомизированных клинических исследований, показавшего, что после эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки частота развития эрозивного эзофагита или рефлюкс-симптомов у больных не зависела от эффективности или неэффективности терапии [10]. При этом среди больных с уже имевшейся ГЭРБ отмечено ухудшение симптомов у 7% с успешно проведенной эрадикацией и у 15% – с персистирующей инфекцией *H. pylori* (отношение шансов (ОШ) 0,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,24–0,91; $p=0,02$). Теоретически возможно, что у больных с гастритом тела желудка ГЭРБ может манифестировать или ухудшаться после эрадикации вследствие восстановления париетальных клеток и повышения продукции соляной кислоты, но такой сценарий не типичен для жителей Северной Америки и европейских стран.

Большой интерес представляют результаты систематического обзора 27 исследований, продемонстрировавшие, что эрадикация *H. pylori* у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки не предрасполагает к развитию ГЭРБ и не ухудшает клинической картины уже имеющейся ГЭРБ [11]. Результаты двух мультицентровых плацебо-контролируемых исследований говорят об отсутствии влияния успешно проведенной ранее эрадикационной терапии на заживление слизистой оболочки у больных эрозивным эзофагитом, которым начато лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) [12, 13].

В контексте всего вышесказанного в международных клинических рекомендациях нет указания на исследование пилорического хеликобактера у пациентов с типичными ГЭРБ-симптомами, если только речь не идет о пептических заболеваниях в анамнезе или наличии диспептических симптомов. Необходимо обратить внимание, что в случае выявления *H. pylori* у больных ГЭРБ им должна быть предложена антихеликобактерная терапия. Важно отметить, что долгосрочная ИПП-терапия у лиц с пилорическим хеликобактером и гастритом тела желудка может потенцировать развитие атрофического гастрита [14]. Несмотря на то что проведение эрадикационной терапии без приема ИПП может оказывать профилактический эффект в отношении атрофического гастрита, клиническая значимость такой терапии не до конца ясна [15].

Приверженность больных терапии ГЭРБ и пути ее повышения

Основными препаратами для лечения пациентов с ГЭРБ являются ИПП. При наличии неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) рекомендован 4-недельный курс терапии, при выявлении эрозий пищевода, а также осложненный ГЭРБ курс лечения любым препаратом из группы ИПП должен составлять не менее 8 нед., т. к. при такой продолжительности можно добиться 90–95% эффективности. При 4-недельном курсе лечения частота заживления множественных эрозий пищевода оказывается значительно ниже. Кроме того, такое необоснованное сокращение сроков лечения эрозивных форм ГЭРБ может стать причиной быстрого рецидивирования и развития осложнений [16].

Результаты большого числа исследований свидетельствуют о том, что у 35–50% больных, принимающих ИПП в стандартной дозе в течение 4–8 нед., частично или полностью сохраняются симптомы [16, 17]. Одной из стратегий повышения ответа на терапию является переход на двукратный прием ИПП, что позволяет снизить частоту рефрактерных форм ГЭРБ до 5–15%. Однако при этом может снижаться приверженность лечению, возрастет частота нежелательных явлений [18]. Поиск причин неэффективного лечения надо начинать с уточнения диагноза и оценки приверженности терапии [19].

Результаты проведенных ранее исследований показывают, что назначение 30-дневного курса ИПП 1 р./сут соблюдают только 55% больных ГЭРБ, при этом 30–70% пациентов не принимают рекомендованную терапию в отсутствие симптомов заболевания [20]. Почему же так низка приверженность пациентов терапии ИПП, если данный класс лекарственных препаратов имеет хороший профиль безопасности? Большинство ИПП следует принимать строго за 30–60 мин до первого приема пищи (ИПП связывается только с активно секреторными протонными помпами, активирующимися постпрандиально) [21]. Это

обстоятельство становится причиной снижения комплаентности, т. к. 10–14% больных время от времени пропускают завтрак, а 19–26% взрослых завтракают не чаще одного раза в неделю [22]. Соответственно только 46% больных ГЭРБ соблюдают требование принимать ИПП за 30–60 мин до еды [1, 23]. В этой связи клиницисты нуждаются в ИПП, которые можно принимать независимо от приема пищи. Таким препаратом является декслансопразол – молекула с инновационной технологией двойного высвобождения, – который успешно применяется в России, США и европейских странах.

Декслансопразол представляет собой правовращающий энантиомер (оптический изомер) лансопразола. Отличительной особенностью препарата является форма выпуска – капсулы двойного отсроченного высвобождения (dual delayed release – DDR). Капсула декслансопразола (Дексилант®) содержит 2 типа гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, которые высвобождают активное вещество на разных уровнях pH. 25% всей дозы высвобождается в течение 2 ч в проксимальном отделе тонкой кишки при pH=5,5 и 75% – спустя 4–5 ч в дистальном отделе тонкой кишки при pH=6,75 [24]. Такое действие обуславливает два пика T_{max} – 1–2 ч и 4–5 ч и устойчивую концентрацию препарата в крови до 6,4 ч (к примеру, концентрация в крови лансопразола – препарата с однократным высвобождением – составляет 2,8–3,2 ч) [24].

Уникальное свойство декслансопразола заключается в том, что однократный прием препарата позволяет поддерживать pH>4 в пищеводе у большинства пациентов в течение 24 ч. Это наглядно демонстрируют результаты исследования M. Kukulka et al., в котором проводилось сравнение процента времени, в течение которого эзомепразол и декслансопразол способны поддерживать внутрипищеводный pH>4. Анализ данных показал, что средний процент времени поддержания pH>4 составил 58% для 60 мг декслансопразола и 48% – для 40 мг эзомепразола (p=0,003), а средний pH в пищеводе в течение суток был равен 4,3 и 3,7 при приеме декслансопразола и эзомепразола соответственно (p<0,001) [25].

Дексилант® (декслансопразол) имеет следующие показания к применению у взрослых пациентов: эрозивный эзофагит (рекомендуемая доза 60 мг 1 р./сут в течение 8 нед.); поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита (рекомендуемая доза 30 мг 1 р./сут, пациентам с эрозивным эзофагитом средней и тяжелой степени рекомендуется доза 60 мг 1 р./сут длительностью до 6 мес.); симптоматическое лечение ГЭРБ (т. е. НЭРБ; рекомендуемая доза 30 мг 1 р./сут в течение 4-х нед.) [26]. Капсулу препарата принимают целиком, запивая водой, независимо от приема пищи. При необходимости капсулу можно открыть, гранулы высыпать в столовую ложку и смешать с яблочным пюре [26].

Эффективность декслансопразола при лечении эрозивного эзофагита, НЭРБ, а также при длительной поддерживающей терапии продемонстрирована в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [27–29]. Препарат имеет хороший профиль переносимости, частота побочных эффектов в исследованиях была сопоставима с плацебо [30].

Риски, ассоциированные с длительной терапией ИПП

Долгосрочная терапия ИПП нередко используется у больных ГЭРБ и с пищеводом Барретта, при этом, соглас-

но эпидемиологическим исследованиям, количество таких назначений во всем мире увеличилось в 2 раза с 1999 по 2012 г. Клиницисты и пациенты часто задаются вопросом о безопасности долгосрочной антисекреторной терапии и эффективности стратегий по снижению частоты побочных эффектов. В апреле 2017 г. в журнале *Gastroenterology* были опубликованы практические рекомендации, разработанные под эгидой Американской гастроэнтерологической ассоциации, по ведению пациентов, длительно получающих ИПП [31]. Рекомендации были сформулированы на основании анализа публикаций, найденных в PubMed, EMBase и Cochrane library. Три ключевых положения заключаются в отсутствии необходимости: 1) рутинного назначения пробиотиков для профилактики инфекций; 2) регулярного повышения употребления кальция, витамина B₁₂ или магния; 3) регулярного скрининга или мониторинга минеральной плотности костей, сывороточного уровня креатинина, магния и витамина B₁₂. Остановимся на каждом положении более подробно.

Результаты исследований случай-контроль и контролируемых рандомизированных исследований свидетельствуют о нарушении абсорбции кальция у пациентов, длительно принимающих ИПП [32, 33]. Однако этот эффект не распространяется на соли кальция, растворимые в воде, и кальций, содержащийся в молоке и сыре [34, 35]. Помимо этого, мальабсорбция нерастворимых солей кальция в случае ахлоргидрии может быть полностью устранена, если кальций поступает из слабощелочной пищи [34].

В нескольких исследованиях оценивали потенциальную ассоциацию между приемом ИПП и дефицитом железа. В одном из исследований продемонстрировано, что у пациентов с синдромом Золлингера – Эллисона, получающих на протяжении 6 лет ИПП, не развивается дефицит железа [36]. С другой стороны, у больных наследственным гемохроматозом применение ИПП ассоциировано с достоверным снижением всасывания негемового железа в краткосрочном периоде и значимым снижением уровня железа, а также долгосрочной отменой ежегодной флеботомии (кровопускания) [37].

Случай гипомagneмии, опосредованные длительным приемом ИПП, известны в литературе [38]. Однако их количество очень незначительно относительно числа пациентов, получающих антисекреторные препараты, и носит форму идиосинкразической реакции. Тем не менее в нескольких обсервационных работах сообщается об умеренно позитивной связи между приемом ИПП и гипомagneмией (относительный риск 1,43; 95% ДИ 1,08–1,88) [39].

Результаты обсервационных анализов, изучавших связь между длительной ИПП-терапией и риском дефицита витамина B₁₂, носят противоречивый характер [40, 41]. В одной из таких работ отмечено увеличение дефицита витамина B₁₂ (ОШ 1,65; 95% ДИ, 1,58–1,73) при терапии длительностью более двух лет [41]. При этом прием 1,5 дозы ИПП в сутки более строго ассоциирован с повышением риска гиповитаминоза (ОШ 1,95) по сравнению с 0,75 стандартной суточной дозы (ОШ 1,63; p=0,007).

В 1992 г. впервые появились сообщения о развитии острого интерстициального нефрита и острого повреждения почек у больных, получающих ИПП. Особое внимание клиницистов привлекли два исследования, опубликованных в 2016 г., в которых повышение риска хронической болезни почек (ХБП) происходило без предшествующего развития острого почечного повреждения [42, 43]. В пер-

вое исследование В. Lazarus et al. включили 10 482 пациента, за которыми активно наблюдали, и 249 751 больного, которые были включены в ретроспективный анализ. Оказалось, что применение ИППП сопровождается повышением риска ХБП в малой когорте на 50%, в большой когорте – на 17% [42]. Во втором исследовании, выполненном У. Xie et al., сравнивался риск ХБП у 129 596 пациентов, впервые начавших прием ИППП, и 18 436 пациентов, начавших получать H₂-блокаторы (у всех скорость клубочковой фильтрации была нормальной перед началом терапии). Наблюдение за больными продолжалось на протяжении 5 лет, ХБП определялась по скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м². Исследователи обнаружили 1,8% абсолютное различие в ежегодном риске ХБП на фоне приема ИППП и на фоне приема H₂-блокаторов. Обращало на себя внимание то, что взаимосвязь ИППП и ХБП сохранялась, несмотря на исключение из мультивариантного анализа пациентов с острым повреждением почек, и что использование ИППП на протяжении 2-х лет и более обладает протективным действием в отношении развития ХБП [43]. Результаты анализов дают пищу для размышлений, но необходимо обратить внимание на то, что исследования являются наблюдательными и ретроспективными и не могут установить точную причинно-следственную связь. В частности, повышение риска ХБП может быть объяснено различиями в базовых характеристиках пациентов (наличие коморбидных патологий, к примеру сахарного диабета).

Связь между приемом ИППП и повышением частоты переломов потенциально может быть объяснена гипохлоридрией, ассоциированной с мальабсорбцией кальция и витамина В₁₂, гастрин-индуцированной гиперплазией паразитовидных желез и подавлением вакуолярных протонных помп остеокластов [31]. Результаты исследований, изучавших связь снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с приемом ИППП, носят противоречивый характер. В одном недавно опубликованном анализе продемонстрировано, что прием ИППП ассоциирован со снижением трабекулярной, но не кортикальной МПКТ [44]. В противовес этому Л. Targownik et al. показали, что ИППП не оказывают влияния на объемную МПКТ бедра, измеряемую при помощи трехмерной периферической количественной компьютерной томографии (pQCT) [45]. Учитывая противоречивые результаты и наблюдательный характер большинства исследований, в настоящее время не рекомендуется рутинный мониторинг МПКТ у лиц, находящихся на терапии ИППП. Подтверждением этому служат и результаты исследования, представленного в рамках Американской гастроэнтерологической недели (2017). К.Е. Hansen et al. сравнивали у женщин в постменопаузе влияние декслансопразола и эзомепразола в течение 26 нед. с влиянием плацебо на костный метаболизм. Анализ показателей МПКТ, выполненный через 26 и 52 нед. от начала терапии, не выявил достоверных различий между группами [46].

Еще одной проблемой, часто обсуждаемой в контексте длительной антисекреторной терапии, является инфекция *Clostridium difficile*. Несмотря на то что ИППП не оказывают прямого эффекта на рН в кишке, они могут иметь отрицательное воздействие на кишечный микробиом [47]. Так, установлено, что количество *Clostridium difficile* повышается в кале здоровых добровольцев после 4–8 нед. терапии ИППП в высокой дозе [48]. Необходимо отметить, что в об-

сервационных исследованиях показано примерно 50% повышение относительного риска клостридиальной инфекции [49], при этом повышение абсолютного риска составляет 0–0,09% на пациента в год [50]. Говоря о риске инфекции, ассоциированной с приемом ИППП, необходимо помнить, что он уступает риску, связанному с антибиотиками. Однако результаты некоторых исследований свидетельствуют о более значимом вкладе ИППП в развитие клостридиальной инфекции у детей [51].

Внепищеводные проявления ГЭРБ, диагностика и лечение

Большую сложность для клиницистов представляют внепищеводные проявления ГЭРБ – бронхиальная астма, кашель и ларингофарингеальный рефлюкс. На настоящий момент не существует критериев диагностики кашля, ассоциированного с рефлюксом. У пациентов с кашлем, персистирующим более 8 нед., которые не курят и не принимают ингибиторы АПФ, рекомендуется оценить наличие постназального синдрома, астмы, неастматического эозинофильного бронхита и ГЭРБ. При этом говорится о назначении эмпирической антисекреторной терапии на протяжении 8–16 нед., и если после отмены препаратов кашель возобновляется, это может говорить о его ГЭРБ-ассоциированном происхождении [52]. Более достоверными методами установления причины кашля являются 24-часовая рН-метрия, 24-часовая рН-импедансометрия и манометрия пищевода. При помощи первых двух методик можно оценить вероятность ассоциации симптома (SAP) с кислыми (рН-метрия и рН-импедансометрия) и некислыми (рН-импедансометрия) рефлюксами. Результаты одного исследования демонстрируют, что положительная SAP с кислыми рефлюксами может считаться предиктором ответа на антисекреторную терапию [53]. В другом исследовании с применением 24-часовой рН-импедансометрии отмечено, что у больных с хроническим кашлем без типичных симптомов ГЭРБ и с нормальными показателями внутрипищеводного рН SAP была позитивной в 44% случаев рефлюксов, при этом 75% были слабокислыми или слабощелочными [54]. Большим с кашлем, ассоциированным с рефлюкс-эзофагитом, показаны длительная ИППП-терапия (до 6 мес.) и прокинетики. Альтернативой лекарственной терапии является хирургическое лечение, эффективность которого достигает 65–74% [52], однако рецидивы симптомов отмечаются у больных с сопутствующими типичными рефлюкс-симптомами или наличием кислых рефлюксов, по данным рН-импедансометрии [55].

Согласно клиническим рекомендациям Американской академии оториноларингологии, пациентов с предполагаемым ларингофарингеальным рефлюксом необходимо обследовать при помощи опросников Reflux Symptom Index и Reflux Finding Score и при наличии суммы баллов более 13 и 7 соответственно назначить антисекреторную терапию ИППП в двойной дозе на 3–6 мес. [56]. В более поздних рекомендациях говорится о назначении двойной терапии ИППП на протяжении 8–12 нед. с последующей оценкой симптомов и проведением при необходимости рН-импедансометрии пищевода. Изучению эффективности антисекреторной терапии (преимущественно ИППП в двойной дозе) посвящены 9 рандомизированных клинических исследований, включающих небольшие выборки пациентов – от 14 до 145. Результаты 6 исследований [57–62] свидетельствуют об одинаковом эффекте лечения антисекре-

торными препаратами и приема плацебо, тогда как в 3-х работах выявлены достоверные преимущества лекарственной терапии [63–65]. На настоящий момент известно, что рандомизированные исследования по изучению эффективности лекарственного и хирургического лечения ларингофарингеального рефлюкса не проводились. Опубликованы результаты нескольких небольших обсервационных анализов, в которых отмечается, что частота разрешения ларингофарингеального рефлюкса после хирургического вмешательства значительно выше у больных с сопутствующими типичными симптомами ГЭРБ и наличием изменений по данным мониторинга рН [66, 67].

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению бронхиальной астмы говорится о необходимости исключения ГЭРБ при плохом контроле за симптомами на фоне максимальной лекарственной терапии. При этом пациенты с сопутствующими ГЭРБ-симптомами должны получать антисекреторную терапию. Обращают на себя внимание результаты исследований, свидетельствующие о целесообразности назначения антисекреторных препаратов в качестве эмпирической терапии больным с неконтролируемой астмой, в т. ч. без доказанных патологических рефлюксов. Такой вывод обусловлен в первую очередь повышением заболеваемости и смертности от неконтролируемой астмы. При отсутствии ответа на максимальную антисекреторную и правильно подобранную противоастматическую терапию целесообразно провести внутрипищеводную рН-импедансометрию [52]. Эффективность ИПП у больных с астмой и рефлюкс-симптомами продемонстрирована в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Так, в исследовании Т.О. Kiljander et al. показано улучшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, максимальной объемной скорости выдоха и качества жизни у больных, получающих 40 мг эзомепразола 1–2 р./сут, по сравнению с получающими плацебо. При этом различий в частоте тяжелых осложнений астмы, числе дней, свободных от астмы, частоте использования ингалятора и во времени до первого обострения не выявлено [68]. В противоположность этим результатам в анализе M.R. Littner et al. отмечено статистически значимое снижение частоты обострений астмы на фоне 24-недельной терапии лансопризолом, в то время как различий в показателях жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду не получено [69]. Различия в результатах исследований могут быть связаны со степенью тяжести бронхиальной астмы и ГЭРБ. Интересны результаты рандомизированного исследования, в котором проводилось сравнение медикаментозного и хирургического лечения астмы и ГЭРБ [70]. Наблюдение за больными в течение 2-х лет показало, что тяжесть симптомов астмы снизилась в большей степени после хирургического вмешательства, однако достоверных различий в показателях максимальной объемной скорости выдоха и потребности в лекарственной терапии не обнаружено. Клиницистам необходимо обратить внимание на целесообразность выполнения манометрии, рН-импедансометрии перед планируемой операцией, что позволит оценить факторы успешного лечения.

Таким образом, в диагностике внепищеводных проявлений ГЭРБ важная роль отводится рН-импедансометрии, которая позволяет не только установить связь между симптомами и патологическими рефлюксами, но и выявить факторы, предопределяющие ответ на лекарственную терапию и хирургическое вмешательство.

Литература

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Перспективы применения ингибитора протонной помпы нового поколения – декслансопризола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. 2015. №2. С. 6–11 [Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. Perspektivy primeneniya ingibitora pompy novogo pokoleniya – dekslansoprazola v terapii gastroezhofageal'noj refluksnoj bolezni // Farmateka. 2015. №2. S. 6–11 (in Russian)].
2. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. 2014. Vol. 63. P. 871–880.
3. Nwokodiuko S.C. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review. ISRN // Gastroenterol. 2012;391631.
4. Zeid Y., Confer J. Standards of Care for GERD // US Pharm. 2016. Vol. 41(12). P. 24–29.
5. Nam S.Y., Choi I.J., Ryu K.H. et al. Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women // Gastroenterology. 2010. Vol. 139(6). P. 1902–1911.
6. Wang X.T., Zhang M., Chen C.Y. et al. Helicobacter pylori eradication and gastroesophageal reflux disease: a Meta-analysis // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2016. Vol. 55(9). P. 710–716.
7. Hong S.J., Kim S.W. Helicobacter pylori infection in gastroesophageal reflux disease in the Asian Countries // Gastroenterol Res Pract. 2015;985249.
8. Gatenby P., Soon Y., Barrett's. Esophagus: evidence from the current meta-analyses // World J Gastrointest Pathophysiol. 2014. Vol. 5. P. 178–187.
9. Chey W.D., MD, Leontiadis G.I., Howden C.W. et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection // Am J Gastroenterol. 2017. Vol. 112. P. 212–238.
10. Laine L., Sugg J. Effect of Helicobacter pylori eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies // Am J Gastroenterol. 2002. Vol. 97. P. 2992–2997.
11. Raghunath A.S., Hungin A.P., Wooff D. et al. Systematic review: the effect of Helicobacter pylori and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis // Aliment Pharmacol Ther. 2004. Vol. 20. P. 733–744.
12. Schwizer W., Menne D., Schutze K. et al. The effect of Helicobacter pylori infection and eradication in patients with gastro-oesophageal reflux disease: A parallel-group, double-blind, placebo-controlled multicentre study // United European Gastroenterol J. 2013. Vol. 1. P. 226–235.
13. Xue Y., Zhou L.Y., Lin S.R. et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on reflux esophagitis therapy: a multicenter randomized control study // Chin Med J. 2015. Vol. 128. P. 995–999.
14. Moayyedi P., Watson C., Peacock R. et al. Changing patterns of Helicobacter pylori gastritis in long-standing acid suppression // Helicobacter. 2000. Vol. 5. P. 206–214.
15. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2016. Vol. 66(1). P. 6–30.
16. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. М. 2014. 31 с. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Truhmanov A.S. i dr. Gastroezhofageal'naya refluksnaya bolezni. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu. M. 2014. 31 s. (in Russian)].
17. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P. et al. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease // World J Gastroenterol. 2013. Vol. 19(39). P. 6529–6535.
18. Ивашкин В.Т., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П. и др. Декслансопризол для расширения возможностей терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // РЖГТК. 2015. №6. С. 120–123 [Ivashkin V.T., Abdulhakov R.A., Alekseeva O.P. i dr. Dekslansoprazol dlya rasshireniya vozmozhnostej terapii gastroezhofageal'noj refluksnoj bolezni // RZHGGK. 2015. №6. S. 120–123 (in Russian)].
19. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Ведение пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ // РМЖ. 2015. №28. С. 1684–1688 [Evsyutina Yu.V., Truhmanov A.S. Vedenie pacientov s refrakternoj formoj GEHRB // RMZh. 2015. №28. S. 1684–1688 (in Russian)].
20. Hungin A.P., Hill C., Molloy-Bland M. et al. Systematic review: Patterns of proton pump inhibitor use and adherence in gastroesophageal reflux disease // Clin Gastroenterol Hepatol. 2012. Vol. 10(2). P. 109–116.
21. Sachs G., Shin J.M., Briving C. et al. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺, K⁺ ATPase // Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1995. Vol. 35. P. 277–305.
22. Keski-Rahkonen A., Kaprio J., Rissanen A. et al. Breakfast skipping and health-compromising behaviors in adolescents and adults // Eur J Clin Nutr. 2003. Vol. 57. P. 842–853.
23. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Новые возможности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни путем повышения приверженности пациентов к лечению // РЖГТК. 2015. №2. С. 4–9 [Evsyutina Yu.V., Truhmanov A.S. Novye vozmozhnosti terapii gastroezhofageal'noj refluksnoj bolezni putem povysheniya priverzhennosti pacientov k lecheniyu // RZHGGK. 2015. №2. S. 4–9 (in Russian)].
24. Metz D.C., Vakil M., Dixit T. et al. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy // Aliment Pharmacol Ther. 2009. Vol. 29. P. 928–993.
25. Kulkulka M., Eisenberg C., Nudurupati S. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed-release esomeprazole 40 mg // Clin Exp Gastroenterol. 2011. Vol. 4. P. 213–220.
26. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Пер. уд. ЛП 002477-260514 [Instrukciya po primeniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Deksilant®. Reg. ud. LP 002477-260514 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>