

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Тема: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, формы, методы диагностики и дифференциальной диагностики. Кардиоспазм и ахалазия пищевода.

Цель: закрепить знания по постановке диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), кардиоспазма, ахалазии пищевода. Наметить план обследования больного, провести дифференциальную диагностику и выбрать тактику лечения.

Задачи: рассмотреть этиологию и патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), кардиоспазма, ахалазии пищевода, изучить диагностику и критерии диагноза, основные принципы рациональной терапии и профилактики.

Средства и методы обучения: обсуждение теории, клинический разбор.

Иметь представление об организации медицинской помощи пациентам с заболеваниями пищевода, последовательности работы на амбулаторном и стационарном этапах, основных методах обследования и лечения заболеваний пищевода и их применении в соответствии с порядком оказания гастроэнтерологической помощи.

Ординатор должен знать:

МКБ-10

основные этиологические факторы ГЭРБ, кардиоспазма и ахалазии пищевода;

важнейшие патогенетические механизмы развития этого заболевания;

основные клинические симптомы болезни;

методы инструментальной диагностики заболеваний пищевода;

дифференциально-диагностические критерии ГЭРБ;

классификацию ГЭРБ;

методы лечения и профилактики;

основные положения международных и национальных клинических рекомендаций по теме занятия

Ординатор должен уметь:

Применяя объективные методы обследования больного, выявлять общие и специфические признаки заболевания, получать информацию о заболевании. Выполнять перечень работ и услуг для диагностики заболевания, оценки состояния больного и клинической ситуации в соответствии со стандартом медицинской помощи. Определять показания для госпитализации и организовывать ее. Проводить дифференциальную диагностику.

Обосновывать клинический диагноз, план и тактику ведения и лечения больного.

Выявлять факторы риска развития осложнений. Осуществлять первичную профилактику в группах высокого риска.

Ординатор должен владеть:

целенаправленным сбором жалоб и анамнеза у пациентов с заболеваниями пищевода; клиническим осмотром пациента;

планированием обследования пациента с патологией пищевода;

интерпретацией результатов инструментальных исследований;

постановкой диагноза в типичном случае ГЭРБ с различной степенью выраженности рефлюкс-эзофагита;

проведением дифференциального диагноза с заболеваниями пищевода и другими заболеваниями внутренних органов;
рациональной лечебной тактикой ведения больного с ГЭРБ;
рекомендациями для больного с ГЭРБ в отношении стиля жизни и соблюдения диеты.

Учебно-тематический план темы:

Лекции – 1 час

Практические занятия – 1 час

Всего – 2 часа

План лекции:

Актуальность проблемы.

Современные воззрения на этиологию и патогенез ГЭРБ

Классификация ГЭРБ

Клиническая картина

Внепищеводные проявления заболевания

Дифференциальная диагностика. Ахалазия пищевода. Кардиоспазм

Осложнения

Этапная диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В условиях поликлиники

В условиях стационара

Лечение

Ведение больных с пищеводом Баррета

Клиническое практическое занятие включает в себя:

Вводный контроль (тесты).

Беседа по теме занятий.

Клинический разбор пациентов (ГЭРБ, НЭРБ, кардиоспазм, ахалазия пищевода, пищевод Баррета)

Интерпретация лабораторных исследований: клинический анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический, анализ мочи общий, определение основных групп крови (A, B, 0), определение резус-принадлежности, проведение реакции Вассермана (RW), определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови. Интерпретация инструментальных исследований:

эзофагогастроуденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), регистрация электрокардиограммы, рентгенография легких, рентгенография пищевода, рентгеноскопия пищевода с контрастным веществом, рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки, внутрижелудочное определение концентрации водородных ионов (рН) в желудочном содержимом, внутрипищеводная рН-метрия, суточная пищеводная монотрия.

Решение ситуационных задач, представляющих типичные клинические ситуации при ГЭРБ.

Разбор историй болезней пациентов с ГЭРБ в ведении которых допущены типичные ошибки.

Рольевые игры : маршрут пациента от кабинета доврачебного осмотра и далее (врач общей практики, зав.отделением (или врач скорой помощи). Врач приемного покоя и т.д.); учебная ЛКК.

Отработка практических навыков: обследование пациентов с ГЭРБ: осмотр, интерпретация данных лабораторных и инструментальных методов исследований; обучение пациентов принципам диетотерапии.

Перечень вопросов для собеседования

Этиология и патогенез ГЭРБ

Классификация ГЭРБ

Клиническая картина ГЭРБ

Внепищеводные проявления заболевания

Дифференциальная диагностика ГЭРБ

Ахалазия пищевода. Кардиоспазм

Осложнения

Этапная диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Ведение больных с пищеводом Баррета

Основные группы препаратов для лечения ГЭРБ

Тактика ведения и лечения ГЭРБ

Особенности диетотерапии при ГЭРБ

Самостоятельная работа

Вид работы	Контроль выполнения работы
Подготовка к аудиторным занятиям (проработка учебного материала по конспектам лекций и учебной литературе)	Собеседование
Работа с учебной и научной литературой	Собеседование
Ознакомление с видеоматериалами электронных ресурсов	Собеседование
Самостоятельная проработка отдельных тем учебной дисциплины в соответствии с учебным планом	Тестирование
Подготовка и написание рефератов, докладов на заданные темы	Проверка рефератов, докладов
Выполнение индивидуальных домашних заданий (решение клинических задач, перевод текстов, проведение расчетов, подготовка клинических разборов)	Собеседование Проверка заданий Клинические разборы
Участие в научно-исследовательской работе кафедры	Доклады Публикации
Работа с тестами и вопросами для самопроверки	Тестирование Собеседование

Основные темы рефератов:

Классификация ГЭРБ

Особенности клинической картины ГЭРБ (пищеводные, внепищеводные проявления)

Морфологическая картина при заболеваниях пищевода.

Кардиоспазм .Ахалазия пищевода.
Пищевод Баррета.

Основные темы докладов:

Актуальность проблемы изучения ГЭРБ.

Современные воззрения на этиологию и патогенез ГЭРБ

Ингибиторы протонной помпы в лечении ГЭРБ.

Диагностические возможности суточного мониторирования рН верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Фонд оценочных средств:

Тесты

1. Назовите главный патогенетический механизм развития ГЭРБ?

Нарушение клиренса пищевода (+)

Нарушение антирефлюксного барьера (+)

Уменьшение выработки слюны (0)

Кислотно-пептический фактор (+)

2. Назовите основные подходы к лечению НЭРБ?

Изменение режима и характера питания (+)

Консультация хирурга (0)

Терапия первой линии – ИПП (0)

Терапия первой линии – антацидные или антирефлюксные средства (+)

Умеренная физическая нагрузка (+)

3. К числу предрасполагающих к развитию ГЭРБ факторов не относится:

а) курение (0)

б) ожирение (0)

в) курсовое лечение антибактериальными препаратами (+)

г) позиционные факторы с повышением внутрибрюшного давления (0)

4. Для изжоги при ГЭРБ не типично:

а) усиление в положении лежа (0)

б) появление натошак (+)

в) быстрое исчезновение после приема антацидов (0)

г) сочетание с кислой отрыжкой (0)

5. Дисфагия при ГЭРБ является проявлением:

а) “физиологического” гастроэзофагеального рефлюкса (0)

б) рефлюкс-эзофагита I степени (0)

в) рефлюкс-эзофагита II степени (0)

г) рефлюкс-эзофагита III-IV степени (+)

Эталон ответа: 2.

6. К числу внепищеводных проявлений ГЭРБ не относится:

а) бронхиальная астма (0)

б) бронхоэктатическая болезнь(+)

в) аспирационная пневмония(0)

г) ларингит и фарингит (0)

7. Под термином “пищевод Баррета” понимают:

а) рефлюкс-эзофагит с цилиндрической метаплазией эпителия(+)

б) тяжелый эрозивный рефлюкс-эзофагит(0)

в) рефлюкс-эзофагит с множественными пептическими язвами(0)

г) рефлюкс-эзофагит с исходом в стриктуру пищевода(0)

8. Больным ГЭРБ рекомендуется выработать привычку спать:

а) на низкой подушке(0)

б) на высокой подушке(+)

в) на левом боку(+)

г) на правом боку(0)

9. Какие патогенетические механизмы развития ГЭРБ во беременных женщин?

А. Дуоденостаз (0)

В. Повышение внутрибрюшного давления (+)

С. гастростаз (0)

Д. Повышение кислотности желудочного содержимого(0)

Е. Снижение кислотности желудочного содержимого (0)

10. Назовите основные клинические формы ГЭРБ

А. Неэрозивна и эрозивная ГЭРБ (+)

В. Пищеводная и позаэстрохида ГЭРБ(0)

С. Стриктуры пищевода (0)

Д.Пищевод Баррета (0)

Е. Все выше перечисленные (0)

11. Характерной особенностью боли при гастроэзофагальной рефлюксной болезни является:

А. Усиление после еды (+)

В. Усиление во время еды (0)

С. Длительное и жгучий характер боли (0)

Д. иррадиацией боли по ходу пищевода (0)

Е. Биллю натошак (0)

12. Рабепразоловий тест помогает?

А. Диагностировать ГЭРБ (+)

В. Диагностировать язву желудка(0)

С. Выявить уровень секреции желудка (0)

Д. Диагностировать *H. pylori* (0)

Е. Диагностировать цирроз печени (0)

13. Наиболее эффективная комбинация препаратов при лечении ГЭРБ?

А. Ингибитор протонной помпы + прокинетики (+)

В. H₂-блокатор рецепторов + антациды (0)

С. Спазмолитики + прокинетики (0)

Д. М-холинолитики + H₂-блокатор рецепторов (0)

Е. Спазмолитики + анальгетики (0)

14. Жгучие боли у основания мечевидного отростка с иррадиацией в область сердца, возникающие и усиливающиеся через полчаса после еды, при физической нагрузке и наклоне туловища; они не купируются полностью альмагелем. Отмечается также отрыжка воздухом, приступы удушья, кашель. При рентгенологическом исследовании с бариевой взвесью - рефлюкс контрастной массы из желудка в пищевод. Все перечисленное позволяет заподозрить:

а) рефлюкс-эзофагит (+)

- б) рак пищевода (0)
 - в) бронхиальную астму(0)
 - г) хронический гастрит (0)
 - д) ахалазию кардии (0)
15. В понятие «гастроэзофагеальной рефлюксной болезни» входит все, КРОМЕ:
- а) недостаточности кардии
 - б) гастро-эзофагеального рефлюкса
 - в) ахалазии кардии (+)
 - г) хронического эзофагита
 - д) халазии кардии
16. В основе развития ГЭРБ лежат все следующие болезни из ниже перечисленных, КРОМЕ:
- а) хронический гастрит
 - б) язвенная болезнь
 - в) короткий пищевод
 - г) неспецифического язвенного колита (+)
 - д) ахалазии кардии
17. При ГЭРБ в развитии моторных нарушений имеет значение дисбаланс гормонов:
- а) гипофиза
 - б) надпочечников
 - в) гастроинтестинальных (+)
 - г) щитовидной железы
 - д) половых
18. В первые месяцы жизни ГЭРБ проявляется одним из ниже перечисленных симптомов:
- а) икота
 - б) изжога
 - в) срыгивание (+)
 - г) тошнота
 - д) аэрофагия
19. Из основных клинических проявлений рефлюкс-эзофагита все перечисленное ниже верно, КРОМЕ:
- а) загрудинной боли
 - б) жажды (+)
 - в) отрыжки
 - г) изжоги
 - д) регургитации
20. Укажите основной симптом эзофагита из перечисленного ниже:
- а) загрудинные боли
 - б) боли при глотании
 - в) отрыжка
 - г) изжога (+)
 - д) рвота
21. К внепищевым симптомам гастро-эзофагеального рефлюкса, относятся все, КРОМЕ одного:
- а) ларингоспазма
 - б) бронхообструкции
 - в) пневмонии
 - г) ринофарингита
 - д) боли при глотании (+)
22. Выберите из перечисленных ниже препаратов средство, обладающее прокинетическим действием:
- а) мотилиум (+)

- б) квамател
- в) фосфалюгель
- г) ранитидин
- д) омепразол

23. Для лечения хронического эзофагита НАИБОЛЕЕ целесообразным является сочетание прокинетиков с одной из перечисленных ниже групп препаратов:

- а) холинолитиками
- б) седативными
- в) простагландинами
- г) β -блокаторами
- д) ингибиторами протонной помпы (+)

24. При рефлюкс-эзофагите применяют: а) Нитроглицерин; б) Мотилиум; в) Но-шпу; г) ПАПАВЕРИН; д) Маалокс; е) РАБЕПРАЗОЛ. Выберите правильную комбинацию:

а) а, б, в

б) б, в, г

в) в, г, д

г) а, д, е

д) б, д, е (+)

25. К препаратам, снижающим желудочно-пищеводный рефлюкс, не относится:

а) мотилиум

б) ганатон

в) метоклопрамид

г) папаверин (+)

д) гевискон

Контрольные вопросы

Дать определение понятия ГЭРБ.

Указать критерии “патологического рефлюкса”.

Назвать основные этиологические факторы пазвития ГЭРБ.

Указать наиболее важные предрасполагающие факторы развития ГЭРБ.

Указать основные патогенетические механизмы развития ГЭРБ.

Назвать основные механизмы реализации процесса клиренса пищевода.

Перечислить основные группы лекарственных препаратов, снижающих тонус НПС.

Указать основные типичные клинические признаки ГЭРБ.

Указать основные внепищеводные симптомы при ГЭРБ.

Провести дифференциальный диагноз субъективных ощущений больных со стенокардией и изжогой.

Перечислить инструментальные методы выявления гастроэзофагеального рефлюкса.

Указать эндоскопические критерии выделения различных степеней тяжести рефлюкс-эзофагита.

Перечислить осложнения ГЭРБ.

Дать рекомендации по изменению стиля жизни больному ГЭРБ.

Дать диетические рекомендации больному ГЭРБ.

Назвать основные группы лекарственных препаратов, назначаемых при лечении больных ГЭРБ.

Перечислить оптимальные для больных ГЭРБ антациды и указать механизм их лечебного эффекта.

Перечислить показанные для назначения больным ГЭРБ антисекреторные препараты.

Составить наиболее рациональные лечебные схемы для больных с рефлюкс-эзофагитом разной степени тяжести.

Указать показания для оперативного лечения больных с ГЭРБ.

Ситуационные задачи

1. Женщину О. 33 лет, доставили в клинику с болью в области мечевидного отростка, которая возникла во время сна, сопровождалась тошнотой и однократной рвотой с примесью крови. В анамнезе: жалобы на изжогу в течение последнего года. Живот участвует в акте дыхания, умеренно болезненный в эпигастрии. Проведите дифференциальную диагностику, какие лабораторно-инструментальные данные необходимо выполнить?

Ответ: Инфаркт миокарда, острый гастрит, острый панкреатит, желчная колика, ГЭРБ. Клинический анализ крови, амилаза крови, диастаза мочи, АЛТ, АСТ, Щелочная фосфатаза, билирубин в крови, ЭКГ, кровь на тропонин, ФГДС, УЗИ брюшной полости.

2. Больная К., 43 лет, направлена на эндоскопическое исследование желудка в связи с жалобами на упорные изжоги, возникающие многократно в течение дня вскоре после приема пищи, а также в вечернее время перед сном. Изжога может длиться по несколько часов, "спасается" приемом пищевой соды. В последние дни при глотании горячей пищи стали возникать жгучие боли за грудиной. Ранее изжоги носили эпизодический характер, возникали после употребления кислых соков, жареных изделий из теста и при длительной работе в наклон. Упорные изжоги отмечала также в последние месяцы беременности. Предположите характер и выраженность эндоскопических "находок" в слизистых оболочках верхних отделов пищеварительного тракта?

Ответ: при проведении ФГДС у больной с большой вероятностью следует ожидать обнаружения рефлюкс-эзофагита II-III степени тяжести на фоне недостаточности кардиального сфинктера, а также наличия сопутствующего неатрофического варианта хронического гастрита. Слизистая оболочка пищевода в нижней его трети должна быть отечной, ярко гиперемированной с множественными эрозиями, захватывающими существенную часть ее поверхности. Скорей всего, в заключении эндоскопического исследования будет отмечено зияние или неполное смыкание кардии.

3. Больной В., 50 лет, обратился к гастроэнтерологу в поликлинику по месту жительства с жалобами на затруднение глотания на уровне нижней трети грудины, при приеме любой пищи, но преимущественно свежих фруктов, хлеба и кисломолочных продуктов.

Проглатывание пищи облегчается после предварительной задержки дыхания. Нарушение глотания впервые возникло более 3 лет назад, однако оно значительно усилилось около месяца назад, слюнотечения, жжения за грудиной после еды. Ранее за медицинской помощью не обращался, не обследовался.

Объективно: Кожные покровы обычной окраски, чистые. АД 125/85 мм. рт.ст. Пульс 74 удара в минуту, ритмичный. Тоны сердца слегка приглушены, ритмичные. В легких без патологии. Язык влажный, слегка обложен беловатым налетом. Живот мягкий, при пальпации умеренно болезненный в эпигастрии. Печень по краю правой реберной дуги, край ровный, при пальпации безболезненный. Стул, со слов больного, без особенностей. Больному выполнено рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием сульфатом бария и эзофагогастродуоденоскопия. После проведения ЭГДС пациент

обратил внимание на уменьшение дисфагии, сохранявшееся в течение нескольких дней. Какое заболевание следует заподозрить в первую очередь? С чем связано временное уменьшение выраженности симптоматики после начала обследования? Какова тактика ведения данного больного?

Ответ: ахалазию кардии; временное уменьшение выраженности симптоматики после начала обследования связано с бужирующим действием эндоскопа при его введении в желудок, проведение пневмокардиодилатации, назначение нитратов или β -блокаторов.

4. Пациентка З. 27 лет, курит, с повышенной массой тела, предъявляет жалобы на «ком» за грудиной, постоянную отрыжку, ощущение кислоты во рту, изжогу. Изжога увеличивается при наклоне вперед. Улучшение самочувствия после приема фосфалюгеля. Какое заболевание следует заподозрить? Какие методы исследования вы назначите?

Ответ: ГЭРБ-? Необходимо на первом этапе выполнить: ФГДС, ЭКГ, клинический анализ крови, железо сыворотки крови.

5. Мужчина 53 лет, курит, обратился к гастроэнтерологу в поликлинику по месту жительства с жалобами на изжогу, дискомфорт при глотании. Ранее обследовался, диагностировали ГЭРБ, рекомендации не выполнял. Утверждает, что постоянно посещает стоматолога, лечит кариес. Иногда отмечает покашливание. Какие рекомендации вы дадите по терапии обострения ГЭРБ? Как долго продолжать лечение?

Ответ: Самый высокий процент эффективного лечения обострений ГЭРБ и сохранения ремиссии достигается при комбинированном применении ИПП (Париет в дозе 20 мг в день или Нольпаза 40 мг в день или омепразол в дозе 20 мг 2 раза в день или эзомепразол 40 мг в день), прокинетики (Ганатон в дозе 150 мг в день) и алгинатов (Гевискон-Форте, Гевискон в дозе 5-10-20 мл 3 раза в день). Решение о длительности поддерживающей терапии ГЭРБ должно приниматься с учетом возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, имеющих осложнения, а также стоимости и безопасности лечения. Антирефлюксное хирургическое лечение считается показанным при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие синдрома Баррета с дисплазией эпителия высокой степени), а также при доказанной неэффективности медикаментозной терапии. Рассматривать вопрос об оперативном лечении нужно совместно с опытным в данной области хирургом, если длительное консервативное лечение ГЭРБ, проводившееся очень активно, оказалось безуспешным, выполнены все мероприятия по нормализации образа жизни и доказано (с помощью рН-метрии) наличие выраженного желудочно-пищеводного рефлюкса.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА:

Основная литература:

1. Денисов И.Н., Общая врачебная практика. В 2 т. Т. 1 [Электронный ресурс] : национальное руководство / под ред. акад. РАМН И.Н. Денисова, проф. О.М. Лесняк. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 976 с. - ISBN 978-5-9704-4164-0 - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970441640.html>
2. Денисов И.Н., Общая врачебная практика: национальное руководство: в 2 т. Т. II [Электронный ресурс] / под ред. акад. РАН И.Н. Денисова, проф. О.М. Лесняк - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 888 с. - ISBN 978-5-9704-3906-7 - Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970446539.html>
3. Основы внутренней медицины [Электронный ресурс] / Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеев, В. С. Моисеев ; под ред. В. С. Моисеева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970427729.html>

Дополнительная литература:

1. Циммерман Я.С., Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство / Я. С. Циммерман. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 816 с. - ISBN

978-5-9704-3273-0 - Режим доступа:
<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html>

Методическое обеспечение:
таблицы классификаций
наборы лабораторных анализов по теме занятия,
набор ситуационных задач
набор заданий программированного контроля
истории болезни

Приложение

Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Российская гастроэнтерологическая ассоциация

Пособие для врачей

Содержание

[Введение](#)

[Определение](#)

[Эпидемиология](#)

[Основные факторы патогенеза](#)

[Клиническая картина](#)

[Внепищеводные проявления заболевания](#)

[Осложнения](#)

[Этапная диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни](#)

[В условиях поликлиники](#)

[В условиях стационара](#)

[Лечение](#)

[Ведение больных с пищеводом Баррета](#)

[Заключение](#)

Список сокращений

АКП Аденокарцинома пищевода

ГАМК Гаммааминомасляная кислота

ГПОД Грыжа пищеводного отверстия
диафрагмы

ГЭР Гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
НЭРБ	Неэрозивная рефлюксная болезнь
ИПП	Ингибиторы протонной помпы
ИМТ	Индекс массы тела
МРГ	Метаботропные рецепторы глутамата
НПС	Нижний пищеводный сфинктер
ПРНПС	Преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
ЭТКГ	Эзофаготонокимография
NO	Оксид азота

Введение

Одной из самых злободневных задач современной отечественной гастроэнтерологии следует считать внедрение в широкую практику методических руководств, содержащих стандарты диагностики и лечения основных заболеваний пищеварительной системы.

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) решает данную задачу, выпуская пособия для врачей по наиболее актуальным проблемам. Пособия, посвященные гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, диспепсии, язвенной болезни, синдрому диареи, заболеваниям печени, выпущенные РГА, приобрели широкую популярность в силу своей практической направленности и высокого научно-методического уровня. Отвечая на запросы практической гастроэнтерологии и реализуя одну из своих уставных задач Российская гастроэнтерологическая ассоциация продолжает публикацию методических руководств по гастроэнтерологии.

Настоящее методическое руководство посвящено одному из самых актуальных разделов внутренней медицины и гастроэнтерологии - гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Актуальность проблемы ГЭРБ заключается в ее высокой и продолжающейся увеличиваться распространенности, значительном ухудшении качества жизни больных, развитии тяжелых осложнений, таких как стриктуры пищевода и кровотечения из язв пищевода. Внепищеводные проявления заболевания существенно расширяют область вовлеченных в патологический процесс систем органов. Особую значимость ГЭРБ приобрела в последние годы, когда на фоне роста заболеваемости аденокарциномой пищевода пристальное внимание было обращено на пищевод Баррета - предраковое состояние, развивающееся у больных ГЭРБ. Необходимость своевременного выявления пищевода Баррета служит значимым и достаточным обоснованием проведения

эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта у всех больных с хронической изжогой.

Целью настоящего руководства явилось изложение единых стратегических и тактических установок, касающихся адекватной диагностики, тактики ведения и схем рациональной фармакотерапии, основанной на принципах доказательной медицины. Пособие для врачей «Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни» содержит наиболее актуальную информацию о патологической физиологии, клинической картине и принципах диагностики ГЭРБ. В пособии изложены последние данные о подходах к лечению больных ГЭРБ с учетом современных достижений фармакологии. Авторами уделено особое внимание проблеме пищевода Баррета - одного из осложнений ГЭРБ, потенциально предракового состояния. Пособие предназначено для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов (в том числе клинических ординаторов, интернов, слушателей курсов повышения квалификации), руководителей органов здравоохранения.

Определение

В настоящее время под термином «гастроэзофагальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ) следует понимать комплекс симптомов и/или воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода и осложнений, возникающих вследствие заброса в пищевод желудочного содержимого.

Актуальной классификацией ГЭРБ сейчас можно считать Монреальскую, которая делит проявления заболевания на пищеводные и внепищеводные. Первые, в свою очередь, подразделяются на клинические синдромы: типичный симптомокомплекс рефлюкса и боли в грудной клетке, и синдромы с наличием повреждения слизистой оболочки пищевода: рефлюкс-эзофагит, пептическая стриктура, пищевод Баррета и аденокарцинома. Такие внепищеводные проявления как кашель, ларингит, астма, эрозии эмали зубов классифицируются как несомненно связанные с желудочно-пищеводным рефлюксом, в то время как синусит, легочный фиброз, фарингит, отит - вероятно связанные с ГЭРБ.

Если применяется термин «неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (НЭРБ), то имеется ввиду наличие типичного симптомокомплекса в отсутствие эндоскопических проявлений эзофагита или при наличии только катарального эзофагита. Неэрозивную рефлюксную болезнь можно рассматривать как фазу ГЭРБ и как одну из форм ГЭРБ. Диагноз НЭРБ устанавливается на основании типичной клинической картины с учетом данных, полученных при дополнительных методах исследования ([pH-метрическом](#), [импедансометрии](#), [манометрическом](#), рентгенологическом, проведении лекарственных проб). В общей популяции пациентов с ГЭРБ лица с типичным симптомокомплексом рефлюкса без эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода составляют более 60%. НЭРБ следует дифференцировать с функциональной изжогой, которая подразумевает отсутствие патологического желудочно-пищеводного рефлюкса и, таким образом, не отвечает определению ГЭРБ. Пациенты с функциональной изжогой представляют гетерогенную группу с различными механизмами развития симптомов.

Пищевод Баррета - появление цилиндрического метаплазированного эпителия в слизистой оболочке дистального отдела пищевода, повышающее риск развития аденокарциномы

пищевода (АКП).

Эпидемиология

Распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет до 40%. Широкие эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 40% лиц постоянно (с различной частотой) испытывают изжогу - основной симптом ГЭРБ. Отечественные исследования показали высокую частоту гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: изжогу испытывают 61,7% мужчин и 63,6% женщин в Новосибирске, причем 10,3% и 15,1% - часто или постоянно, 46% жителей Санкт-Петербурга, 46% жителей Красноярска, 37% - республики Тыва. В целом, распространенность ГЭРБ в России среди взрослого населения составляет 40-60%, причем у 45-80% лиц с ГЭРБ обнаруживается эзофагит. В общей популяции населения распространенность эзофагита оценивается в 5-6%; при этом у 65-90% больных отмечается незначительно выраженный и умеренный эзофагит, 10-35% - тяжелый эзофагит. Частота возникновения тяжелого эзофагита в общей популяции составляет 5 случаев на 100 000 населения в год. Распространенность пищевода Баррета среди лиц с эзофагитом приближается к 8% с колебаниями в диапазоне от 5 до 30%. В последние десятилетия наблюдается заметный рост заболеваемости АКП и частота ее выявления в настоящее время оценивается как 6-8 новых случаев на 100 000 населения в год. Накапливаются данные об ассоциации инфекции [Helicobacter pylori](#) с меньшим риском развития аденокарциномы пищевода и пищеводно-желудочного соединения. АКП развивается у 0,5% больных с пищеводом Баррета в год при низкой степени дисплазии эпителия, у 6% в год - при дисплазии высокой степени. Частота АКП у пациентов с пищеводом Баррета возрастает до 800 случаев на 100 000 населения в год. Таким образом, наличие пищевода Баррета повышает риск последующего развития АКП в десятки раз. Формирование стриктур пищевода отмечено у 7-23% больных эрозивно-язвенным эзофагитом, возникновение кровотечений - у 2% пациентов. Среди лиц старше 80 лет с желудочно-кишечными кровотечениями эрозии и язвы пищевода были их причиной в 21% случаев, среди пациентов отделений интенсивной терапии, перенесших операции, - в 25% случаев.

Основные факторы патогенеза

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь рассматривается как составная часть группы кислотозависимых заболеваний, поскольку соляная кислота желудка выступает основным повреждающим фактором при развитии клинических симптомов и морфологических проявлений ГЭРБ. Следует помнить, однако, что патологический рефлюкс служит отражением недостаточности нижнего пищеводного сфинктера, то есть ГЭРБ - заболевание с исходным нарушением двигательной функции пищеварительной системы. Ключевым фактором патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни выступает патологически высокая частота эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. Эта дисфункция у большей части пациентов сопровождается существенным замедлением восстановления [рН](#) дистальной части пищевода после каждого эпизода рефлюкса. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь развивается вследствие:

1. снижения функции антирефлюксного барьера, которое может происходить тремя путями:

- а) в результате увеличения числа эпизодов преходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС) вкупе с расслаблением ножек диафрагмы и сокращением продольных мышц пищевода;

- б) из-за полной или частичной его деструктуризации при грыже пищеводного отверстия диафрагмы;
 - в) за счет первичного снижения давления в нижнем пищеводном сфинктере;
2. нарушения клиренса пищевода, развивающегося вследствие комбинации двух факторов: ослабления перистальтики грудного отдела пищевода и снижения секреции слюны;
3. повреждающих свойств рефлюктата (соляная кислота, [пепсин](#), [желчные кислоты](#), [лизолецитин](#));
4. повышения внутрибрюшного давления, в частности вследствие наличия избыточной массы тела и ожирения; ожирение увеличивает возможность появления ПРНПС, ассоциированных с рефлюксом жидкого содержимого из желудка в пищевод - количество эпизодов ПРНПС в течение 2 часов после еды у больных с ожирением и избыточной массой тела статистически достоверно превышает таковое у здоровых лиц;
5. нарушения опорожнения желудка;
6. неспособности слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого.

Другие причины недостаточности нижнего пищеводного сфинктера включают в себя склеродермию, беременность, применение препаратов, снижающих тонус гладких мышц (нитраты, блокаторы кальциевых каналов, бета-адренергические средства, эуфиллин) и т.п.

Таким образом, с патофизиологической точки зрения ГЭРБ - это кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта. В патогенезе НЭРБ особую роль играют особенности слизистой оболочки пищевода.

Клиническая картина

Пищеводные проявления

Типичный симптомокомплекс рефлюкса - изжога, отрыжка, срыгивание, болезненное и затрудненное прохождение пищи - являются мучительными для пациентов, значительно ухудшают качество их жизни, отрицательно сказываются на их работоспособности. Особенно значительно снижается качество жизни больных ГЭРБ, у которых клинические симптомы заболевания наблюдаются в ночное время.

Изжога представляет собой наиболее характерный симптом, встречается у 83 % больных и возникает вследствие длительного контакта кислого (рН<4) желудочного содержимого со слизистой пищевода. Типичным для данного симптома считается усиление при погрешностях в диете, приеме алкоголя, газированных напитков, физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении. Интенсивность и частота изжоги (как дневной, так и ночной) прямо зависит от показателей индекса массы тела, что

соответствует предрасположенности людей с избыточным весом к гастроэзофагеальному рефлюксу.

Отрыжка как один из ведущих симптомов ГЭРБ, встречается достаточно часто и обнаруживается у 52% больных. Отрыжка, как правило, усиливается после еды, приема газированных напитков.

Срыгивание пищи, наблюдаемое у некоторых больных ГЭРБ, усиливается при физическом напряжении и при положении, способствующем регургитации.

Дисфагия и одиофагия наблюдаются у 19% пациентов с ГЭРБ. Характерной особенностью данных симптомов является их перемежающийся характер. В основе их возникновения лежит гипермоторная дискинезия пищевода, нарушающая его перистальтическую функцию, а причиной одиофагии помимо этого может быть эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки. Появление более стойкой дисфагии и одновременное уменьшение изжоги может свидетельствовать о формировании стриктуры пищевода.

Одним из наиболее характерных симптомов ГЭРБ служит боль в эпигастральной области, появляющаяся в проекции мечевидного отростка вскоре после еды и усиливающаяся при наклонах.

К другим симптомам ГЭРБ можно отнести ощущение кома в горле при глотании, боль в нижней челюсти, жжение языка.

Боли в грудной клетке возникают у больных ГЭРБ вследствие гипермоторной дискинезии пищевода (вторичного эзофагоспазма), причиной которой может быть дефект системы ингибирующего трансммитера - оксида азота. Пусковым моментом для возникновения эзофагоспазма и соответственно боли, тем не менее, всегда оказывается патологический (т.е. продолжительный) желудочно-пищеводный рефлюкс.

Внепищеводные проявления заболевания

К бронхолегочным, отоларингологическим и стоматологическим проявлениям ГЭРБ относят кашель, астму, ларингит, легочный фиброз, синусит, фарингит, отит и эрозии эмали зубов. Многочисленные зарубежные и отечественные исследования показали увеличение риска заболеваемости бронхиальной астмой, а также тяжести ее течения у больных ГЭРБ. Гастроэзофагеальный рефлюкс выявляется у 30-90% больных бронхиальной астмой, предрасполагая к ее более тяжелому течению. Причинами развития бронхообструкции при ГЭРБ являются: 1) вагоспалный рефлекс, 2) микроаспирация. Бронхолегочные проявления могут выступать единственным клиническим признаком гастроэзофагеального рефлюкса и обуславливать недостаточную эффективность лечения бронхиальной астмы. Напротив, включение в таких случаях в комплексную терапию препаратов, назначаемых при ГЭРБ, повышает эффективность лечения бронхиальной астмы.

Дифференциальный диагноз при внепищеводных проявлениях ГЭРБ строится на комплексной клинико-инструментальной оценке. Необходимо тщательно анализировать время и причины появления клинических симптомов. В случае ГЭРБ они возникают при наклонах, в горизонтальном положении, сочетаются с изжогой, отрыжкой, прекращаются при приеме антацидов, глотка воды.

Наиболее точно можно верифицировать связь внепищеводных симптомов ГЭРБ с эпизодами патологического рефлюкса при проведении [24 часовой внутрипищеводной рН-метрии](#). Данный метод (см. ниже) позволяет установить наличие корреляции между появлением симптома и эпизодами рефлюкса (индекс симптома > 50%).

Доступным методом дифференциального диагноза можно считать рабепразоловый тест, суть которого заключается в исчезновении соответствующей симптоматики (изжоги, болей в грудной клетке или бронхолегочных проявлений) в течение суток после приема 20 мг [рабепразола](#). Этот метод основан на способности рабепразола, в отличие от других ИПП, купировать симптомы ГЭРБ в течение первых 24 часов после начала применения.

Синдромы с наличием повреждения слизистой оболочки пищевода

Осложнения

Рефлюкс-эзофагит, выявляемый при эндоскопическом исследовании, включает в себя катаральный эзофагит, эрозии и язвы пищевода. Эрозивный эзофагит может быть различной степени тяжести - с А по D стадию по Лос-Анджелесской классификации и с 1-й по 4-ю стадии по классификации Савари-Миллера - в зависимости от площади поражения. К осложнениям ГЭРБ относятся стриктуры пищевода, кровотечение из язв пищевода. Стриктуры требуют в дальнейшем проведения дорогостоящих хирургических и эндоскопических (причем нередко повторных) процедур (бужирование, оперативное лечение и т.д.). Каждый подобный случай следует рассматривать как результат неадекватной консервативной терапии, что обосновывает необходимость ее совершенствования для профилактики развития стриктур. Кровотечения, обусловленные эрозивно-язвенными поражениями пищевода, могут осложнять течение цирроза печени, а также наблюдаются у больных, перенесших оперативные вмешательства, и престарелых пациентов. Среди лиц старше 80 лет с желудочно-кишечными кровотечениями эрозии и язвы пищевода становятся их причиной в одном случае из пяти, среди пациентов отделений интенсивной терапии, перенесших операции, - в одном случае из четырех. Наиболее грозное осложнение ГЭРБ - пищевод Баррета - представляет собой развитие цилиндрического метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода, повышающее в последующем риск развития АКП. Экспозиция соляной и желчных кислот в пищеводе, с одной стороны, увеличивает активность протеинкиназ, иницирующих митогенную активность клеток и соответственно их пролиферацию, а, с другой стороны, угнетает апоптоз в пораженных участках пищевода. При АКП отмечается низкая пятилетняя выживаемость, не превышающая 11 %. Выживаемость больных зависит от стадии заболевания, причем одной из неблагоприятных характеристик АКП следует считать раннее прорастание стенок органа и мета-стазирования, которое может произойти задолго до появления первых клинических симптомов. Примерно 95% случаев АКП диагностируется у больных с пищеводом Баррета. Поэтому основную роль в профилактике и ранней диагностике рака пищевода играет диагностика и эффективное лечение пищевода Баррета. После применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) у

больных пищеводом Баррета отмечается снижение уровня маркеров пролиферации, отсутствующее у тех пациентов, у которых сохраняется стойкий патологический кислотный рефлюкс ($\text{pH} < 4$). Активность пролиферации увеличивается также у тех больных, которые применяют [антагонисты H₂-рецепторов](#), - лекарственные препараты, обладающие гораздо меньшей по сравнению с ИПП антисекреторной активностью. В свою очередь, длительное применение ИПП может приводить к частичной регрессии ограниченного участка цилиндрической метаплазии.

Среди факторов риска развития осложнений ГЭРБ наибольшее значение имеют частота возникновения и длительность существования симптомов, в частности, изжоги, выраженность эрозивного эзофагита, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), ожирение при [индексе массы тела](#) (ИМТ) более 30. Имеется прямая связь индекса массы тела и основных показателей суточного мониторинга pH в пищеводе. В частности, степень избыточного веса коррелирует с длительностью снижения pH в пищеводе до 4 и ниже. Следовательно, при избыточном весе и ожирении слизистая пищевода дольше подвергается воздействию кислого содержимого желудка. Одной из причин можно назвать повышение внутрибрюшного давления, способствующее гастроэзофагеальному рефлюксу.

Быстро прогрессирующая дисфагия и потеря веса могут указывать на развитие АКП, однако эти симптомы возникают лишь на поздних стадиях заболевания, поэтому клиническая диагностика рака пищевода, как правило, запаздывает. Вследствие этого профилактика и ранняя диагностика рака пищевода предполагают своевременное выявление и адекватное лечение пищевода Баррета.

Этапная диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В условиях поликлиники

Диагностика ранних стадий ГЭРБ основана на первичной обращаемости и анализе клинической картины заболевания. Важным этапом, помогающим выявить больных ГЭРБ и способствующим профилактике ее осложнений, следует считать информирование пациентов по различным информационным каналам, образование и самообразование врачей, в том числе в рамках комплексной программы Российской гастроэнтерологической ассоциации «Выявление и ведение больных ГЭРБ».

Дополнительные методы исследования

Эндоскопическое исследование

У больных, предъявляющих жалобы на изжогу, при эндоскопическом исследовании могут отмечаться признаки рефлюкс-эзофагита различной степени выраженности. В их число входят гиперемия и рыхлость слизистой оболочки пищевода (катаральный эзофагит), эрозии и язвы (эрозивный эзофагит различной степени тяжести - с 1-й по 4-ю стадии - в зависимости от площади поражения), наличие экссудата, фибрина или признаков кровотечения.

Помимо этого могут отмечаться пролапс желудочной слизистой в пищевод, особенно при

рвотных движениях, истинное укорочение пищевода с расположением пищеводно-желудочного перехода существенно выше диафрагмы, заброс желудочного или дуоденального содержимого в пищевод. Оценить замыкательную функцию кардии при эзофагоскопии достаточно сложно, так как кардия может быть приоткрыта рефлекторно в ответ на введение эндоскопа и инсуффляцию воздуха.

Во многих случаях клиническая симптоматика заболевания не сопровождается эндоскопическими и морфологическими изменениями, характерными для эрозивного эзофагита (неэрозивная форма заболевания, НЭРБ).

В условиях стационара

При торпидном течении заболевания (отсутствии клинической и эндоскопической ремиссии в течение 8 недель проведения стандартной адекватной терапии), а также наличии осложнений заболевания (стриктуры, пищевод Баррета) необходимо проведение обследования в условиях специализированного стационара или гастроэнтерологической клиники, в том числе в амбулаторных подразделениях этих учреждений. При необходимости больным должны быть проведены: гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода для исключения пищевода Баррета и аденокарциномы, [манометрия пищевода](#), [рН-метрическое](#) и рентгенологическое исследования, [импедансометрия](#), другие специальные методы (см. ниже).

Гистологическое исследование

При анализе гистологической картины биоптатов слизистой оболочки пищевода могут быть выявлены выраженные в той или иной степени изменения эпителия. Эпителиальный пласт редко сохраняет обычную толщину (это бывает только при катаральном эзофагите и длительности заболевания от нескольких месяцев до 1-2 лет). Чаще выявляются атрофия эпителия, истончение эпителиального слоя, но изредка наряду с атрофией могут быть обнаружены участки гипертрофии эпителиального пласта. Слоистость эпителия местами нарушена, при этом эпителиальные клетки (эпителиоциты) находятся в состоянии дистрофии различной степени. В отдельных случаях дистрофия завершается некрозом кератиноцитов, особенно ярко выраженным в поверхностных слоях эпителия. Базальная мембрана эпителия в большинстве случаев сохраняет обычные размеры, но у некоторых больных может быть утолщена и склерозирована.

Наряду с выраженными дистрофически-некротическими изменениями эпителия отмечается гиперемия сосудов, во всех случаях количество сосочков значительно увеличено. В толще эпителия и в субэпителиальном слое выявляются очаговые (как правило, периваскулярные), а местами диффузные лимфоплазмочитарные инфильтраты с примесью единичных эозинофилов и полинуклеарных нейтрофилов. Существенное увеличение количества эозинофилов служит критерием диагноза эозинофильного эзофагита. В небольшом проценте случаев признаков активно текущего воспаления гистологически не обнаруживается. При этом в слизистой оболочке пищевода отмечается разрастание рыхлой, а местами плотной волокнистой соединительной ткани (склероз). В полях склероза нередко встречаются фибробласты и разрушенные макрофаги. Гладкомышечные клетки собственной пластинки слизистой оболочки демонстрируют признаки выраженной дистрофии или атрофии, а в редких случаях состояние

коагуляционного некроза.

При гистологическом исследовании может быть обнаружена метаплазия плоского неороговевающего эпителия пищевода, которая приводит к развитию цилиндрического эпителия с фундальными железами (выявляются париетальные, главные и добавочные клетки в железах, а покровный эпителий формирует типичные валики, покрытые покровно-ямочным эпителием). При этом железы немногочисленны, «сдавлены» разрастаниями соединительной ткани и диффузным лимфоплазмозитарным инфильтратом.

Если метаплазия приводит к развитию цилиндрического эпителия кардиального или фундального типа слизистой желудка, то риск развития аденокарциномы пищевода не увеличивается. Однако, если метаплазия приводит к появлению специализированного кишечного цилиндрического эпителия, риск озлокачествления становится явным. Специализированный цилиндрический эпителий при этом диагностируется как неполная тонкокишечная метаплазия с наличием бокаловидных клеток. Морфологическим субстратом НЭРБ можно считать расширение межклеточных пространств в базальном слое эпителия слизистой оболочки пищевода, которое отчетливо определяется при электронно-микроскопическом исследовании.

Манометрия

Исследование двигательной функции пищевода позволяет изучить показатели движения стенки пищевода и деятельности его сфинктеров. При ГЭРБ [манометрическое исследование](#) выявляет снижение давления нижнего пищеводного сфинктера, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, увеличение количества преходящих расслаблений сфинктера, снижение амплитуды перистальтических сокращений стенки пищевода. Манометрия позволяет выявить эзофагоспазм, атипичные случаи ахалазии кардии. Исследование позволяет верифицировать положение НПС для проведения [рН-метрии](#). Оно является непременным атрибутом обследования пациента для решения вопроса о хирургическом лечении ГЭРБ.

На смену традиционной манометрии приходит методика манометрии высокого разрешения, которая обладает более высокой чувствительностью в диагностике нарушений двигательной функции пищевода, демонстрирует возможность проанализировать многие показатели, недоступные до сих пор.

рН-метрическое исследование пищевода

Основным методом диагностики ГЭР служит [рН-метрия](#). Исследование может проводиться как амбулаторно, так и в стационарных условиях. При диагностике ГЭР результаты рН-метрии оценивают по общему времени, в течение которого рН принимает значения менее 4-х единиц, общему числу рефлюксов за сутки, числу рефлюксов продолжительностью более 5 минут, длительности наиболее продолжительного рефлюкса.

[Суточная рН-метрия](#) имеет очень высокую чувствительность (88-95 %) в диагностике ГЭРБ и кроме того помогает в индивидуальном подборе лекарственных препаратов.

Комбинированное исследование [импедансометрии](#) и рН-метрии может быть необходимым для проведения дифференциального диагноза в сложных случаях.

Рентгенологическое исследование

Рентгенологическое исследование пищевода может применяться с целью диагностики ГЭРБ и позволяет обнаружить грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, стриктуры пищевода, диффузный эзофагоспазм, а также гастроэзофагеальный рефлюкс как таковой.

В диагностике ГЭРБ могут быть использованы такие методы, как [импедансометрия](#), билиметрия, сцинтиграфия, тест Бернштейна. Билиметрия позволяет верифицировать желчные рефлюксы, [импедансометрия](#), сцинтиграфия выявляют нарушения моторно-эвакуаторной функции пищевода. Использование импедансометрии совместно с рН-метрией позволяет определить наличие рефлюкса как такового и направление потока жидкости (или газа) по пищеводу, одновременно оценивая характер рефлюктата. Эти методики используются в высокоспециализированных учреждениях. Тест Бернштейна состоит из вливания 0,1 N раствора HCl в пищевод, что при ГЭРБ приводит к появлению типичных клинических симптомов. Этот тест может оказаться полезным и в диагностике НЭРБ.

Внедрение хромоэндоскопии помогает обнаружить метапластические изменения эпителия пищевода путем нанесения на слизистую оболочку веществ, по-разному прокрашивающих здоровые и пораженные ткани.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование пищевода служит основной методикой, выявляющей эндофитно растущие опухоли.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь должна быть включена в круг дифференциально-диагностического поиска при наличии болевого синдрома в грудной клетке, дисфагии, желудочно-кишечного кровотечения, бронхообструктивного синдрома.

Лечение ГЭРБ

Лечение должно быть направлено на уменьшение рефлюкса, снижение повреждающих свойств рефлюктата, улучшение пищеводного клиренса и защиту слизистой оболочки пищевода. В настоящее время основными принципами лечения ГЭРБ можно считать следующие: необходимость назначения больших доз антисекреторных препаратов и проведения длительной основной (не менее 4-8 недель) и поддерживающей (6-12 месяцев) терапии. При несоблюдении этих условий вероятность рецидива заболевания очень высока. Исследования, проведенные во многих странах мира, показали, что более чем у 80% пациентов, не получающих адекватного поддерживающего лечения, рецидив развился в течение ближайших 26 недель, а в течение года вероятность рецидива составляет 90-98%. Из этого следует обязательная необходимость поддерживающего лечения.

Изменение образа жизни следует считать обязательной предпосылкой эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ. В первую очередь, необходимо снизить

массу тела, если она избыточна, и прекратить курение.

Нужно избегать употребления кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, а также жиров, шоколада, кофе, чеснока, лука, перца. Необходимо исключить употребление алкоголя, очень острой, горячей или холодной еды и газированных напитков.

Пациентам следует избегать переедания; они должны прекратить прием пищи за несколько часов до сна. Больных нужно предупредить о побочном действии препаратов, которые снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера (теофиллин, прогестерон, антидепрессанты, нитраты, антагонисты кальция), а также могут сами явиться причиной воспаления ([нестероидные противовоспалительные средства](#), [доксциклин](#), [хинидин](#)). Поднятие изголовья кровати необходимо для пациентов, которых беспокоит изжога или регургитация в лежачем положении.

Медикаментозное лечение включает в себя известные группы препаратов.

[Антациды](#) эффективны в лечении умеренно выраженных и редко возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни.

Антациды следует принимать часто (в зависимости от выраженности симптомов), обычно через 1,5-2 часа после еды и на ночь.

Алгинаты представляют собой высокоэффективные средства, реализующие один из принципов патогенетического лечения ГЭРБ. В общемировой клинической практике алгинатные средства успешно применяются уже более 30 лет, в нашей стране после некоторого перерыва они стали использоваться вновь. Алгинаты могут применяться как в качестве монотерапии клинических проявлений, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ, эффективно подавляя кислотный рефлюкс, спровоцированный рефлюксогенной пищей.

Таблетированные и жидкие формы препаратов обычно содержат растворимые соли алгината (натрия алгинат и калия гидрокарбонат). Механизм действия этих средств по своему уникален. Под влиянием кислой среды желудка алгинаты ([Гевискон](#), Гевискон Форте) образуют прочный гелевый невсасывающийся барьер с pH~7, так называемый «плот», плавающий на поверхности содержимого желудка и существенно снижающий частоту эпизодов рефлюкса. Структуру барьера дополняет углекислый газ, образующийся при взаимодействии бикарбоната натрия с соляной кислотой. Дополнительно усиливает барьер связывающийся кальций.

При каждом эпизоде рефлюкса первым в пищевод из желудка возвращается алгинатный барьер-плот, оказывая лечебное воздействие. Влияние алгинатов комплексное: во-первых они обладают связывающим действием, нейтрализуя повреждающее действие кислоты,

пепсина и желчи. Во-вторых, алгинатный "плот" первым попадая в пищевод, образует механическое препятствие для проникновения рефлюктата в просвет пищевода. И в-третьих Гевискон формирует защитную пленку, создающую градиент рН между слизистой оболочкой и просветом пищевода и защищающую эпителий от агрессивного влияния желудочного сока, в результате, устраняя ощущение изжоги и одинофагии.

Антирефлюксные свойства гавискона являются универсальными не только по степени значимости и временному интервалу, но и по качественным характеристикам. Создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, гевискон способен значительно и длительно, более 4,5 часов, уменьшать количество как патологических гастроэзофагеальных рефлюксов, так и дуоденогастроэзофагеальных, создавая тем самым условия физиологического «покоя» для слизистой оболочки пищевода.

Системное действие у препарата отсутствует, механизм действия имеет физическую природу, вследствие этого рН в желудке под барьером не меняется и пищеварение не нарушается, но при этом рН в пищеводе нормализуется чрезвычайно быстро. В связи с отсутствием всасывания и физической природой механизма действия, Гевискон подходит практически для всех пациентов и может применяться у беременных женщин. Препарат Гевискон применяется в качестве монотерапии при лечении клинических проявлений гастроэзофагеального рефлюкса и в составе комплексной терапии ГЭРБ совместно с антисекреторными препаратами. Назначается взрослым и детям старше 12 лет по 10-20 мл, детям 6-12 лет по 5-10 мл после еды и перед сном. Гевискон форте назначается по 5-10 мл после еды и перед сном.

Прокинетики приводят к восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, эффективно воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ: уменьшают количество преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, усиливают перистальтику пищевода и улучшают пищеводный клиренс (агонисты ГАМК, антагонисты МРГ).

Прокинетики препарат [Ганатон \(Итоприда гидрохлорид\)](#), относится к средствам патогенетического лечения ГЭРБ, поскольку нормализует двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта. Ганатон имеет уникальный двойной механизм действия, включающий с одной стороны угнетение ацетилхолинэстеразы, с другой - антидофаминергическое действие. Пролонгация действия ацетилхолина приводит к стимуляции мускариновых рецепторов и соответственно усилению перистальтики пищеварительной трубки, в том числе усилению моторики и ускорению опорожнения желудка, восстановлению антродуоденальной координации и уменьшению времени транзита по тонкой кишке, реализуя таким образом прокинетики эффект. У больных с изжогой терапия Ганатоном в течение 4 недель приводит к полному устранению симптома у 60,4%, значительному уменьшению её выраженности у 27,8% больных (Российское многоцентровое клиническое исследование препарата Ганатон).

Ганатон применяют в комплексной терапии эрозивного эзофагита совместно с ингибиторами протонной помпы, в качестве сопутствующей терапии (совместно с антацидами или ИПП) при НЭРБ, в качестве монотерапии симптомов гастроэзофагеального рефлюкса в сочетании с неязвенной диспепсией. Ганатон

назначается по 50 мг 3 раза в сутки.

При наличии как пищеводных, так и внепищеводных проявлений ГЭРБ эффективно назначение ингибиторов протонной помпы. ИПП эффективно контролируют уровень pH в нижней трети пищевода, поэтому выраженность симптомов быстро уменьшается и они исчезают (в течение 3 суток при назначении омепразола или эзомепразола в дозе 40 мг, пантопразола в дозе 80 мг, и в течение первых суток при назначении рабепразола в дозе 20 мг). Снижение кислотной продукции считается основным фактором, способствующим заживлению эрозивно-язвенных поражений. Назначение ИПП необходимо для лечения эрозивного эзофагита в течение не менее 8 недель при наличии 2-й и большей стадии эзофагита и не менее 4 недель при наличии эзофагита 1-й стадии. Пациентам с типичным симптомокомплексом рефлюкса, которые не дают адекватного ответа на терапию ИПП в стандартной дозе один раз в день, рекомендуется дозировка ИПП дважды в день.

Париет (рабепразол) представляет собой ингибитор протонной помпы нового поколения. В результате его применения снижается уровень секреции соляной кислоты независимо от природы раздражителя. Действие препарата наступает быстро (в течение первых часов после приема первой дозы препарата) и длится 24 часа.

Париет применяется в дозе 20 мг 1 раз в день в течение 4 последовательных недель при лечении типичного симптомокомплекса рефлюкса и эрозивного эзофагита 1-й стадии, 1-2 раза в день 8 недель - при лечении типичного симптомокомплекса рефлюкса, устойчивого к стандартной дозировке, и эрозивного эзофагита 2-4-й стадии, 2 раза в день 8-12 недель - при лечении внепищеводных проявлений, а также осложнений ГЭРБ.

На фоне проводимого лечения препаратом Париет у всех больных наблюдается существенная положительная динамика основных клинических проявлений. Все пациенты отмечают значительное уменьшение интенсивности или полное исчезновение изжоги, уменьшение интенсивности болевого синдрома в первый день лечения. Париет в настоящее время считается «золотым стандартом» лечения ГЭРБ. В отличие от других ИПП его стойкий антисекреторный эффект отмечается уже с первых суток приема. Он оказывает лучший антисекреторный эффект у лиц с избыточной массой тела по сравнению с другими ИПП. Кроме того, Париет обеспечивает наиболее предсказуемый эффект, так как он метаболизируется преимущественно минуя систему цитохрома P450.

Отмечена высокая эффективность Париета в отношении купирования клинической симптоматики и заживления эрозий пищевода. При применении Париета боли и изжога купируются у 85,8%-100% пациентов, а заживление эрозий пищевода - в зависимости от исходной степени тяжести - достигается у 84,2%-100% пациентов.

При поддерживающей терапии Париетом в дозе 20 мг в течение 52 недель ремиссия ГЭРБ сохраняется у 90% больных.

При назначении ИПП в больших дозах на длительный срок (более года) следует учитывать возможность развития побочных эффектов. Важной проблемой безопасности

является возможность изменения эффектов лекарственных средств при совместном приеме с ИПП. Известно, что метаболизм ИПП осуществляется в печени с участием изоформ цитохрома P450. В процессе метаболизма происходит снижение их монооксидазной активности, которое лежит в основе лекарственного взаимодействия. Наибольшее значение придается воздействию на [CYP2C19](#), поскольку он участвует в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов. В частности, описано, что в процессе метаболизма ИПП замедляют метаболизм антипирина, карбамазепина, циклоспорина, диазепам, дигоксина, [нифедипина](#), фенитоина, теофиллина, R-варфарина и др. Самую низкую афинность к системе цитохрома P450 среди ИПП имеет [пантопразол](#), поскольку после инициального метаболизма, дальнейшая биотрансформация происходит под воздействием сульфаттрансферазы цитозоля. Это объясняет наименьший потенциал лекарственного взаимодействия пантопразола. На данный момент пантопразол является единственным ИПП, который можно использовать совместно с [клопидогрелем](#). Если у больных, принимающих данный препарат, необходимо также использовать ИПП, то, с учетом профиля лекарственного взаимодействия, предпочтение следует отдавать пантопразолу, к примеру, [Нольпазе](#).

Мы в своей клинической практике применяем индивидуальный подход к назначению антисекреторной и прокинетики терапии при лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, основанный на тщательном анализе клинической картины, а также данных эзофагогастродуоденоскопии.

В первую очередь, анализируются жалобы больного, в частности, изжога (кроме изжоги могут приниматься во внимание и другие доказанные симптомы ГЭРБ). Критериями оценки жалоб служат: частота их возникновения: редко (1-2 р/нед.) и часто (>2 р/нед.), а также длительность существования: небольшая (<6 месяцев) и значительная (>6 месяцев). При оценке анамнеза учитываются указания на наличие эрозивного эзофагита при проведении ЭГДС в прошлом, причем существенное значение имеет стадия существовавшего ранее эзофагита (по классификации Савари-Миллера). При оценке статуса больного следует обратить внимание на наличие избыточной массы тела (ИМТ>25) и ожирения (ИМТ>30) и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Также следует исключить наличие симптомов тревоги: дисфагии, похудания, анемии, лихорадки. Следует особо подчеркнуть то, что симптоматическое улучшение при терапии ингибиторами протонной помпы может иметь место и при других заболеваниях, в том числе злокачественном новообразовании желудка, поэтому необходимо исключить такие заболевания.

При наличии единичных эрозий пищевода (1-я стадия) вероятность их заживления в течение 4 недель лечения высока. Поэтому основной курс в данном случае, а также в отсутствие эрозий пищевода, может составлять только 4 недели (Париет в дозе 20 мг в день или Нольпаза 40 мг в день или омепразол в дозе 20 мг 2 раза в день или эзомепразол 40 мг в день, а также Ганатон в дозе 50 мг 3 раза в день и Гевискон 10-20 мл 3 раза в день после еды) с проведением контрольного эндоскопического исследования. При выявлении множественных эрозий пищевода (2-4-й стадий эзофагита), а также осложнений ГЭРБ, курс лечения любым препаратом из группы ИПП, а также алгинатами и прокинетиками, должен составлять не менее 8 недель, так как при такой продолжительности терапии можно добиться 90-95% эффективности. При 4х-недельном курсе лечения частота заживления множественных эрозий пищевода оказывается значительно ниже. Кроме того, такое необоснованное сокращение сроков лечения эрозивных форм ГЭРБ может быть

причиной быстрого последующего рецидивирования, а также развития осложнений.

Поддерживающую терапию после заживления эрозий следует проводить в течение 16-24 недель. При наличии осложнений ГЭРБ поддерживающую терапию следует проводить ингибиторами протонной помпы также в полной дозе.

Больные ГЭРБ подлежат активному диспансерному наблюдению с контрольным обследованием, проводимым не реже 1 раза в год. При наличии осложнений необходимо обследовать таких пациентов 2 раза в год, в том числе с применением эндоскопического исследования.

Самый высокий процент эффективного лечения обострений ГЭРБ и сохранения ремиссии достигается при комбинированном применении ИПП (Париет в дозе 20 мг в день или Нольпаза 40 мг в день или омепразол в дозе 20 мг 2 раза в день или эзомепразол 40 мг в день), [прокинетики](#) (Ганатон в дозе 150 мг в день) и алгинатов (Гевискон-Форте, Гевискон в дозе 5-10-20 мл 3 раза в день).

Как уже отмечалось выше, ГЭРБ характеризуется обычно хроническим рецидивирующим течением. Больные, у которых клинические симптомы заболевания не сопровождаются развитием эзофагита, нуждаются в приеме препаратов pro re nata - по мере необходимости. Однако, у пациентов с эрозивно-язвенным эзофагитом при таком режиме поддерживающей терапии останется высокий риск (80-90%) развития рецидива заболевания в течение года. Вероятность возникновения рецидивов возрастает в случаях устойчивости начальных стадий эзофагита к терапии антисекреторными препаратами, а также при обнаружении низкого давления в нижнем пищеводном сфинктере. Такие больные нуждаются в применении высоких доз антисекреторных препаратов.

Решение о длительности поддерживающей терапии ГЭРБ должно приниматься с учетом возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, имеющих осложнения, а также стоимости и безопасности лечения. Антирефлюксное хирургическое лечение считается показанным при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие синдрома Баррета с дисплазией эпителия высокой степени), а также при доказанной неэффективности медикаментозной терапии. Рассматривать вопрос об оперативном лечении нужно совместно с опытным в данной области хирургом, если длительное консервативное лечение ГЭРБ, проводившееся очень активно, оказалось безуспешным, выполнены все мероприятия по нормализации образа жизни и доказано (с помощью [рН-метрии](#)) наличие выраженного желудочно-пищеводного рефлюкса.

Ведение больных с пищеводом Баррета

Необходимость активного диспансерного наблюдения больных пищеводом Баррета обуславливается возможностью предупреждения аденокарциномы пищевода в случаях ранней диагностики дисплазии эпителия. Верификация диагноза пищевода Баррета и установление степени дисплазии проводится с помощью гистологического исследования. Если при этом выявляется дисплазия низкой степени, необходимо назначить Париет в дозе не менее 20 мг в сутки или Нольпаза в дозе не менее 40 мг или омепразол или

эзомепразол в дозе не менее 40 мг в сутки с повторением гистологического исследования через 3 месяца. При сохранении дисплазии низкой степени больным рекомендуется продолжить постоянный прием полной дозы ИПП и провести гистологическое исследование через 3 и 6 месяцев. Затем гистологическое исследование проводится ежегодно. Если выявляется дисплазия высокой степени, необходимо назначить двойную дозу ИПП с параллельной оценкой результатов гистологического исследования и последующим решением вопроса об эндоскопическом или хирургическом лечении больного.

Заключение

При создании данного методического пособия авторы ставили перед собой, прежде всего, собой задачу разработать стройную систему ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с целью улучшения качества жизни пациентов и предупреждения развития таких грозных осложнений, как стриктуры пищевода и пищевод Баррета. Эта система может функционировать только при выполнении стандартных рекомендаций, в частности, при соблюдении необходимых сроков лечения, проведении активного амбулаторного наблюдения соответствующих групп больных. Мы надеемся, что данное методическое пособие поможет практическим врачам и организаторам здравоохранения в реализации этих целей.

Таблица 1. Алгоритм лечения больных эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Данные ЭГДС	Анамнез (указание на наличие эзофагита)	Вариант лечения	Контрольная ЭГДС	Вариант лечения	Вариант поддерживающей терапии	Диспансерное наблюдение
неизменная слизистая, катаральный эзофагит	-	<u>Париет</u> 20 мг или <u>Нольпаза</u> 40 мг + <u>Ганатон</u> 150 мг + <u>Гевискон</u> 30 мл в день 4 недели	-	-	-	По обращаемости
Единичные эрозии пищевода	нет	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30 мл в	не требуется	-	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день	1 раз в год

		день 4 недели				
Единичные эрозии пищевода	есть	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30 мл в день 4 недели	неизменная слизистая, катаральный эзофагит	-	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день	1 раз в год
			Эрозивный эзофагит	Продолжительность приема Париета 20 или Нольпаза 40 мг в день 4 недели. Применять Гевискон, Ганатон	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день 8 недель + Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день 8-16 недель	1 раз в год
Множественные эрозии пищевода различной площади	-	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30-60 мл в день 8 недель	неизменная слизистая, катаральный эзофагит	-	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день 24 недели	1 раз в год
			Эрозивный эзофагит	Продолжительность приема Париета 20 или Нольпаза 40 мг в день 4 недели, добавить Гевискон, Ганатон	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день 24 недели	2 раза в год, включая ЭГДС
Множественные эрозии пищевода различной площади и осложнения (не требующие срочного	-	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30-60 мл в день 8 недель	неизменная слизистая, катаральный эзофагит	-	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день 24-52 недели	2 раза в год, включая ЭГДС
			Эрозивный эзофагит	Продолжительность приема Париета 20	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день	

хирургического вмешательства)				или Нольпаза 40 мг в день 8 недель, Гевискон, Ганатон	24-52 недели	
-------------------------------	--	--	--	---	--------------	--

Таблица 2. Алгоритм лечения симптомов гастроэзофагеального рефлюкса*

Жалобы на изжогу		Анамнез (указание на наличие эрозивного эзофагита)	Статус больного	Диагноз	Вариант лечения**	При неэффективности – проведение ЭГДС	Поддерживающая терапия
Частота (раз в неделю)	Длительность (мес)						
≤2	<6		–	НЭРБ	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30 мл в день 4 недели	Требуется Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день до 8 недель	Нет
			ИМТ>25 и/или ГПОД	НЭРБ	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30 мл в день 4 недели		
>2	<6		–	НЭРБ	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30 мл в день 4 недели	ЭГДС: лечение эрозивного эзофагита (см.) или Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг в день до 8 недель	
			ИМТ>25 и/или ГПОД	НЭРБ			
		1 стадии***		ГЭРБ	Париет 20 мг или Нольпаза 40 мг + Ганатон 150 мг + Гевискон 30 мл в день 4 недели		
>2	>6		Требуется ЭГДС				
>2		2 стадии****					

Литература

1. «Болезни пищевода» под ред. Ивашкина В.Т., Трухманова А.С.; Москва, «Триада - Х», 2000, 179 с.
2. Галлингер Ю.И., Годжелло Э.А. Оперативная эндоскопия пищевода. Москва.-1999. 273 с.
3. [Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2010. -Т.20.-№2.-С.13-19.](#)
4. Минушкин О.Н., Лоцинина Ю.Н. Эффективность применения препарата Ганатон в лечении больных ГЭРБ // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии и гепатологии. - 2008. - № 3. - С. 20-24.
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. Клинические аспекты функциональной диспепсии и эффективность ганатона (итоприда гидрохлорида) в ее лечении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2010 № 6 с.17-22
6. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Эффективность нового ингибитора протонной помпы париета при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии,

- колопроктологии № 5, 2000, с.47-51
7. Минушкин О.Н., Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Васильев Ю.В., Масловский Л.В. Париет в России: результаты многоцентрового клинического исследования // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии №6, 2000, с.43-46
 8. Рощина Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис... канд.мед.наук.М., 2002.-21 с.
 9. Черноусов А.Ф., Шестаков А.Л., Тамазян Е.С., Рефлюкс-эзофагит.-Москва, Издат.-1999. 135 с.
 10. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease //Gastroenterology 2008;135:1383-1391
 11. Blume H., Donath R, Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Drug Saf. 2006;29(9):769-84
 12. Breiter J.R., Birbara C, Niecestro R., Perdomo C. Rabeprazole prevents recurrence of pathology and symptoms in patients with healed erosive or ulcerative GERD // Gastroenterology. -1999.-Vol. 116.-P. 1637
 13. Cheer S.M.,Prakash A., Faulds D., Lamb H.M.Pantoprazole:anupdateof its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. Drugs. 2003;63(1):101-33.
 14. Cloud ML, Enas N, Humphries TJ, Bassion S, and the Rabeprazole Study Group. Rabeprazole in treatment of acid peptic diseases: results of three placebo-controlled dose response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease (GERD). DigDisSci. 1998;43:993-1000.
 15. Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy. Neurogastroenterol Motil 2008; 20 (Suppl 1): 91-102
 16. Dettmar P. W., Hampson F. C, Taubel J. et al.The suppression of gastro-oesophageal reflux by alginates //Int J Clin Pract, October 2007, 61,10,1654-1662
 17. Farley A, Wruble LD, Humphries TJ Rabeprazole versus ranitidine for the treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a double-blind, randomized clinical trial. American Journal of Gastroenterology 2000;8:1894-9
 18. Hampson FC et al. Alginate rafts and their characterization // International Journal of Pharmaceutics 2005,294,137-147
 19. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T., Szmítko P.E., Austin P.C, Tu J.V., Henry D.A., Kopp A., Mamdani M.M. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ. 2009;180(7)713-8.
 20. Kirchheiner J. et al., Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65,19-31
 21. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. Nonerosive reflux disease - defining the entity and delineating the management. Digestion 2008; 78(Suppl 1):1-5.
 22. Pantoflickova D, Dorta G, Jornod P, Ravic M, Blum AL. Identification of the characteristics influencing the degree of antisecretory activity of PPIs. Gastroenterology.2000;118:A1290. Abstract.
 23. Peters FT, Ganesh S, Kuepers EJ, et al Scand J Gastroenterol 2000;35:1238-1244
 24. Sloan S., Perdomo C, Barth J. Rabeprazole prevents GERD relapse in patients with Barretts esophagus Gut 2000; 47(Suppl III):A70 22.
 25. Yachi A., Yabana T., Tokuji S., et al Clinical evaluation of E3810 (rabeprazole sodium) for the treatment of GERD. Mod Physician 1994;14:124-136 24.
 26. Yoshida Y, Munakata A., Tagasugi T., et al. Clinical evaluation of E3810 (rabeprazole sodium) for the treatment of GERD. Mod Physician 1994; 14:137-147
 27. Vakil et al. The Montreal Definition and Classification of GERD Am J Gastroenterol 2006;101:1900-1920
 28. Warrington S.J., et al. Rabeprazole is more potent than esomeprazole in control of gastric

- pH in healthy volunteers *Gut*; Vol. 49 (Suppl III); November 2001; abstract no. 2800 23.
29. Whiteman DC, Parmar P, Fahey P et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with reduced risk for esophageal cancer is independent of environmental and genetic modifiers. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):73-83.
 30. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation *Digestion* 2007 Mar;132(3):883-9