

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ТЕСТ С ИНГИБИТОРОМ ПРОТОННОГО НАСОСА В ДИАГНОСТИКЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Проф. Ю. В. ВАСИЛЬЕВ

THERAPEUTIC TEST WITH PROTON PUMP INHIBITORS IN DIAGNOSIS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Yu. V. VASILIEV

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва, Российская Федерация

Представлены современные сведения о лечебно-терапевтическом тесте диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, предназначенном для обследования больных в амбулаторно-поликлинических условиях в тех случаях, когда возникают трудности в проведении эндоскопического исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: ингибитор протонного насоса, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Updated information about a therapeutic test of gastroesophageal reflux disease diagnosis, used to investigate the patients in out-patient conditions when endoscopy of the esophagus, stomach and duodenum is difficult, is presented.

Key words: proton pump inhibitor, gastroesophageal reflux disease.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — одно из наиболее распространенных заболеваний, и в последнее время отмечается тенденция увеличения его частоты. Коварство ГЭРБ заключается в том, что в начале заболевания имеют место незначительные по выраженности и продолжительности клинические симптомы, на которые, как правило, больные долго не обращают внимания и не обращаются за медицинской помощью. Однако по мере увеличения продолжительности заболевания частота и выраженность его клинических симптомов при отсутствии адекватного лечения начинают возрастать, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Увеличивается частота возникновения симптомов, в той или иной степени связанных с функциональными нарушениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая пищевод, появляются и прогрессируют патологические изменения пищевода, возможно появление эрозий, пептических язв, пептической стриктуры и пищевода Барретта, а также возникновение аденокарциномы пищевода, частота появления которой в последние 20 лет увеличилась в 3–3,5 раза [1].

Неоднократно предпринимались попытки разработать определение ГЭРБ, методы диагностики этого заболевания и лечения больных [2–8]. В настоящее время известны различные определения ГЭРБ. Согласно одному из них, ГЭРБ — хроническое, как правило, постепенно прогрессирующее заболевание, в основе которого лежат различные факторы (нарушение двигательной функции пи-

щевода и желудка, продолжительное и периодически возникающее воздействие желудочного и дуоденального содержимого на слизистую оболочку пищевода, нервно-трофические и гуморальные нарушения), приводящие к возникновению воспалительно-дегенеративных поражений пищевода [2, 3].

Известны клинические проявления ГЭРБ, среди которых обычно выделяют следующие: 1) основные, наиболее часто встречающиеся симптомы, — изжога (жжение), боль за грудиной и/или в эпигастральной области, отрыжка (сравнительно часто и регургитация), по мере прогрессирования болезни возможно появление и дисфагии; 2) симптомы, ассоциируемые в основном с нарушением моторики пищевода и желудка и/или с повышенной чувствительностью желудка к растяжению, встречающиеся при ГЭРБ в 40–60 % случаев, — чувство раннего насыщения, тяжести, вздутия, переполнения желудка, возникающее в эпигастральной области во время или непосредственно сразу после приема пищи; 3) атипичные (внепищеводные) симптомы [2–4]: ларингофагеальные (дисфония, хронический грубый, «лающий» кашель, чувство кома в глотке, осиплость голоса, гранулемы/стеноз и рак гортани; у 50 % больных такие симптомы связаны с ГЭРБ, что подтверждается исчезновением или уменьшением симптомов на фоне лечения большими антагонистами H₂-рецепторов или ингибиторами протонного насоса (PPI).

«Заброс» кислоты в пищевод при ГЭРБ, вероятно, встречается у половины — 2/3 эндоско-

пически негативных больных. Оценка симптомов ГЭРБ и данных анамнеза чрезвычайно полезны для диагностики этого заболевания, но выявление ГЭРБ лишь по этим данным, по мнению некоторых исследователей [9], явно недостаточно, чтобы рассматривать этот способ в качестве «золотого» стандарта выявления ГЭРБ. Постановка диагноза может быть затруднена в связи с отсутствием эзофагита у 40–60% больных с типичными симптомами ГЭРБ.

Проведение в амбулаторно-поликлинических условиях суточной рН-метрии и эндоскопического исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки — проблема, часто возникающая перед врачами в тех случаях, когда появляется необходимость проведения этих исследований. Суточная рН-метрия как метод исследования кислотообразующей функции желудка не лишена недостатков, хотя нередко рассматривается в качестве «золотого» стандарта диагностики ГЭРБ, но это, разумеется, неверно [10] в связи с тем, что 24-часовая рН-метрия не всегда чувствительна и специфична. В частности, это особенно заметно в диагностике ГЭРБ, прежде всего при интерпретации данных, полученных в разное время суток по состоянию кислотообразующей функции желудка, что может привести к постановке ошибочного заключения. Диагностика ГЭРБ этим методом может быть затруднена и при отсутствии эзофагита у 40% больных с типичными симптомами гастроэзофагеального рефлюкса. Воздействие даже небольшого количества кислоты на слизистую оболочку пищевода у больных с тяжелым рефлюкс-эзофагитом может привести к ошибочно-негативному результату.

С 1992 г. в практику обследования больных ГЭРБ стал внедряться так называемый терапевтический тест, суть которого — назначение больным с рефлюксоподобными симптомами ежедневно 80 мг омепразола. Установлена большая чувствительность этого теста по сравнению с суточной рН-метрией [11–13]. Сравнительное изучение лечебно-диагностических возможностей терапевтического теста с омепразолом в суточной дозе 80 мг показало [11] его большую эффективность по сравнению с суточным использованием омепразола в дозе 40 мг или ранитидина в дозе 300 мг. Ценность этого метода диагностики особенно заметна при обследовании больных, страдающих ГЭРБ, сочетающейся с бронхиальной астмой. Позднее при проведении терапевтического теста стали использоваться и другие ингибиторы протонного насоса [PPI].

По-видимому, указанные выше оптимистические сообщения об эффективности диагностики ГЭРБ с использованием терапевтического теста с одним из PPI и собственные наблюдения различных исследователей послужили основанием для более широкого применения этого теста в практике обследования больных, клинические симптомы и анамнез заболевания которых вы-

зывает у врача подозрение на наличие ГЭРБ. Однако нередко искажается суть проведения терапевтического теста диагностики ГЭРБ. Отдельные врачи и даже авторы некоторых российских публикаций существенно уменьшают дозы ингибиторов протонного насоса при проведении терапевтического теста и даже предлагают использовать этот тест в амбулаторно-поликлинической практике в качестве метода отбора больных для хирургического лечения ГЭРБ, что, разумеется, совершенно неправомерно. Собственно, этот факт послужил основанием для данного сообщения.

В общей практике терапевтический тест с одним из PPI специально рекомендуется [14] как высокоэффективный диагностический тест (по сравнению с суточной рН-метрией) для выявления ГЭРБ. Очевидно, что основная роль суточной рН-метрии — определение эффективности ингибирования кислотообразования в желудке на фоне лечения больных язвенной болезнью или ГЭРБ оригинальными PPI (омепразолом, лансопразолом, пантопразолом, эзомепразолом, копиями этих препаратов) или антагонистами H₂-рецепторов (ранитидин, фамотидин), имеющимися на аптечном рынке России. При отсутствии достаточного эффекта в устранении боли и изжоги, а также заживления эрозивно-язвенного поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки для коррекции лечения больных с учетом данных суточной рН-метрии целесообразно увеличение суточной дозировки и/или длительности используемого в лечении больных препарата либо замена его другим препаратом.

Невольно возникает вопрос: почему именно при проведении терапевтического теста целесообразно использовать в лечении больных PPI?

PPI [15, 16] показали высокую эффективность в терапии язвенной болезни и ГЭРБ как в выраженном и длительном ингибировании кислоты в желудке, так и в скорости устранения изжоги, боли за грудиной и в эпигастральной области. Очевидно, поэтому 7–10-дневная терапия ингибиторами протонного насоса стала рассматриваться в качестве первого диагностического теста, который целесообразно использовать при обследовании больных с подозрением на наличие у них ГЭРБ [11, 12]. После получения положительного результата в лечении больных обычно рекомендуется продолжить лечение PPI в стандартных дозах (например, омепразолом по 20 мг 2 раза в сутки) еще в течение в 4–8 нед.

Установлено [13], что эмпирическое лечение больных ГЭРБ омепразолом по 40 мг 2 раза в день более чувствительно, специфично и дешевле по финансовой стоимости для постановки диагноза, чем суточная рН-метрия. Такое лечение позволяет устранить у многих больных неясные до этого симптомы, возникающие за грудиной, в том числе и у больных с атипичными (внепищеводными)

симптомами. Как показывают наши собственные наблюдения, этот тест может быть использован прежде всего для обследования больных в амбулаторно-поликлинической практике.

Несмотря на то, что положительный ответ на лечение PPI больных ГЭРБ все чаще рассматривается в качестве подтверждения диагноза ГЭРБ, в последнее время стали появляться сообщения, критически оценивающие диагностические возможности терапевтического теста с PPI, поскольку точность этой диагностической стратегии все еще не установлена. По мнению некоторых исследователей [6], успешная краткосрочная терапия PPI больных с ГЭРБ или с подозрением на ГЭРБ не является критерием при постановке диагноза ГЭРБ согласно распространенной в настоящее время дефиниции ГЭРБ. По наблюдениям этих исследователей, при 24-часовой рН-метрии, как при исходном стандарте, положительное отклонение правдоподобия в диапазоне чувствительности и специфичности составили 0,78 (95 % ДИ: 0,66–0,86) и 0,54 (95 % ДИ: 0,44–0,45) соответственно. Эти значения были более низкими по сравнению с другими исходными стандартами.

По мнению других исследователей [17], в популяции с высокой частотой распространенности НР значительное количество больных имеют сопутствующую язвенную болезнь. Поэтому эмпирическое лечение больных ГЭРБ, основанное лишь на «типичных» симптомах желудочно-пищеводного рефлюкса, может быть неадекватным. Однако, по нашим наблюдениям, необходимо учитывать следующие факты: 1) положительный эффект терапевтического теста с одним из PPI может свидетельствовать о наличии у больных ГЭРБ язвенной болезни или язвенной болезни, сочетающейся с ГЭРБ; 2) медикаментозная терапия ГЭРБ не ограничивается лечением в течение лишь 7–10 дней, поэтому продолжение лечения больных два раза в сутки стандартными дозами PPI, т. е. в уменьшенной дозе по сравнению с терапевтическим тестом (например, омепразол до 40 мг вместо 80 мг в сутки), в течение 4–8 нед, как правило, приводит к заживлению неосложненных язв двенадцатиперстной кишки почти у всех больных независимо от наличия или отсутствия обсемененности *Helicobacter pylori* (НР) слизистой оболочки желудка; 3) НР обладает некоторым, пока еще не совсем ясным, цитопротективным действием; очевидно, поэтому нецелесообразно (без последующей длительной антисекреторной терапии) проводить эрадикацию НР; 4) с уменьшением обсемененности НР слизистой оболочки желудка возрастает частота и выраженность эрозивно-язвенного поражения пищевода, повышается и риск развития пищевода Барретта; 5) эрадикация НР повышает риск прогрессирования ГЭРБ и даже после проведения эрадикации НР способствует ее развитию у части больных,

которые ранее не страдали ГЭРБ (по-видимому, в основном за счет повышения уровня секреции соляной кислоты, прежде всего повышения уровня базальной секреции кислоты); 6) отдаленные результаты состояния больных ГЭРБ и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетающейся с ГЭРБ и ассоциированной с НР, после проведения эрадикации НР существенно хуже по сравнению с лечением больных, которым не проводилась эрадикация НР. Исключение составляют те случаи, когда больным подобными групп была проведена эрадикационная терапия с последующим проведением в течение года антисекреторной терапии. Разумеется, в подобных случаях эффективность лечения больных связана не с эрадикационной НР-терапией, а с достаточно длительной последующей антисекреторной терапией. Если действительно в течение года больным ГЭРБ проводится антисекреторная терапия, этот факт, по современным представлениям, оправдывает, при наличии обсемененности НР слизистой оболочки желудка, проведение с профилактическими целями эрадикационной терапии.

Все сказанное позволяет сделать следующее заключение. Быстрый (короткий по времени) терапевтический тест с PPI эффективен в устранении (уменьшении интенсивности) таких симптомов, как изжога (жжение) и боль за грудиной и/или в эпигастральной области, которые возможны у больных ГЭРБ или язвенной болезнью (чаще двенадцатиперстной кишки), а также у больных язвенной болезнью, сочетающейся с ГЭРБ, что свидетельствует о целесообразности (при отсутствии эффекта от дальнейшей терапии PPI) проведения дифференциальной диагностики этих заболеваний. Терапевтический тест с PPI более чувствительный, менее дорогостоящий и более стабильный метод, чем 24-часовая рН-метрия. Отсутствие (уменьшение) эффективности в устранении симптомов ГЭРБ может быть связано с неадекватно выбранной (недостаточной) суточной дозировкой PPI, использованной в лечении конкретного больного. При отсутствии существенного эффекта в устранении изжоги и/или боли в результате 7–10-дневного проведения терапевтического теста с PPI целесообразно для уточнения диагноза провести эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, прежде всего для уточнения диагноза. Терапевтический тест с одним из PPI в качестве первичного обследования больных (после выяснения симптомов, анамнеза заболевания и физикального обследования) целесообразно использовать в амбулаторно-поликлинических условиях при обследовании больных, основными жалобами которых являются изжога и/или боли за грудиной и/или в эпигастральной области, а также регургитация желудочного содержимого в полость рта (из внепищеводных проявлений этот симптом может быть единственным симптомом ГЭРБ).

Литература

1. Symptomatic gastroesophageal reflux a risk factor for esophageal adenocarcinoma / J. Lagergren, I. Rydberg, A. Kyleback et al. // *New. Engl. Med.*— 1999.— Vol. 340.— P. 825–831.
2. Васильев Ю. В. Болезни органов пищеварения: Блокаторы H₂-рецепторов гистамина.— М.: Дубель Фрейг,— 2002.— 93 с.
3. Васильев Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Избранные главы клинической гастроэнтерологии / Под ред. Л. Б. Лазебника.— М.: Анахаркис.— 2005.— С. 7–30.
4. Терапия кислотозависимых заболеваний / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев, П. Я. Григорьев и др. // Проект (Первое Московское соглашение, 5 февраля 2003 г.).— М.: Анахаркис, 2003.— 15 с.
5. Heartburn without oesophagitis: Efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response / T. Lind, T. Havelund, R. Carlsson et al. // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1997.— Vol. 32.— P. 974–979.
6. Short-term treatment with proton pump inhibitors as a test gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis of diagnostic test characteristics / M. E. Numans, J. Lau, N. J. de Wit et al. // *Ann. Intern. Med.*— 2004.— Vol. 150.— P. 518–527.
7. Васильев Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: 1. Патогенез и клиника // *Междун. мед. журн.*— 2003.— Т. 9, № 1.— С. 31–34.
8. Васильев Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: 2. Современная стратегия в диагностике и терапии // *Междун. мед. журн.*— 2003.— Т. 9, № 2.— С. 14–21.
9. Klauser A. G., Schinbeck N. E., Muller-Lissner S. E. Symptoms in gastroesophageal reflux disease // *Lancet.*— 1990.— Vol. 335.— P. 205–208.
10. Lundell L. Clinician's Guide to the Management of Symptomatic Gastro-esophageal Reflux Disease.— London: Science Press Ltd.— 1998.— 54 p.
11. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease / N. E. Schindlbeck, A. G. Klauser, W. A. Voderholzer et al. // *Arch. Intern. Med.*— 1995.— Vol. 102.— P. 1808–1812.
12. One week omeprazole treatment as a diagnostic test for gastroesophageal reflux disease / F. Johnsson, I. Weyvadt, J. H. Solhaug et al. // *Gut.*— 1998.— Vol. 39 (Suppl. 1) A: 39.
13. Omeprazole administration as a test for gastroesophageal reflux / M. F. Young, R. A. Sanowski, G. A. Talbert et al. // *Gastroenterol.*— 1992.— Vol. 103.— P. 192.
14. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guidelines development / American Gastroenterological Association // *Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 110.— P. 1981–1996.
15. Васильев Ю. В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и возможности альтернативной терапии // *Consilium Medicum.* (Приложение).— 2003.— № 1.— С. 7–10.
16. Bell N. J. V., Hunt R. H. Role of gastric acid suppression in the treatment of gastroesophageal reflux disease // *Gut.*— 1992.— Vol. 33.— P. 118–124.
17. Empirical treatment based on “typical” reflux symptoms is inappropriate in population with a high prevalence of *Helicobacter pylori* infection / J. C. Wu, F. K. Chan, J. Y. Ching et al. // *Gastrointest. Endosc.*— 2000.— Vol. 55.— P. 461–465.

Поступила 14.03.2006.