

ГЭРБ

и

**Пищевод Баррета.
Как диагностировать и
как лечить?**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Определение. ГЭРБ – заболевание, обусловленное регулярно повторяющейся регургитацией в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, приводящей к повреждению пищевода и появлению характерных симптомов (изжоги, ретростернальных болей, дисфагии) (Kahrilas P.J., 1996).

Патогенез ГЭРБ.

Защитные факторы и их нарушение:

- **антирефлюксная барьерная функция нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и гастроэзофагеального соединения**
 - увеличение числа спонтанных расслаблений НПС
 - первичное снижение давления НПС (гипотония)
 - полная или частичная деструктуризация барьера (при ГПОД и др.)
- **клиренсная (очищающая) функция пищевода**
 - нарушение перистальтики пищевода (дискинезии, склеродермия и др.)
 - снижение и нарушение секреторной функции слюнных желез и желез подслизистой оболочки пищевода (сахарный диабет, склеродермия и др.)
 - горизонтальное положение (отсутствие действия силы тяжести)
- **резистентность слизистой оболочки пищевода**
- **моторика верхних отделов ЖКТ**

Факторы агрессии:

- соляная кислота
- ферменты желудка и поджелудочной железы (пепсин, трипсин)
- желчные кислоты

Предрасполагающие факторы:

- **употребление продуктов и лекарственных препаратов, содержащих кофеин (кофе, чай, кока-кола, цитрамон, кофетамин и др.), мяты перечной**
- **прием лек. препаратов, снижающих тонус НПС (антагонисты кальция, спазмолитики, нитраты, β -блокаторы, анальгетики, холинолитики, теофиллины и др.)**
- **сахарный диабет (вагусная нейропатия)**
- **курение, употребление алкоголя**
- **беременность**
- **дискинезии пищевода, системная склеродермия**
- **ГПОД**
- **Торопливая быстрая и обильная еда с заглатыванием воздуха и увеличением интрагастрального давления, метеоризм**
- **Дуоденостаз, язвенная болезнь**
- **Избыточное употребление в пищу жирной, острой пищи, мучных изделий и жареных блюд**

Механизмы появления симптомов ГЭРБ:

- **Непосредственное воздействие H^+ на рецепторы СО пищевода**
- **Воздействие медиаторов воспаления СО пищевода**
- **Воздействие холецистокинина и др. кишечных гормонов**
- **Воздействие на рецепторы пищевода объемом рефлюктата (жидкого или газа)**
- **Расстройства сократительной функции пищевода (длительные сокращения продольной мускулатуры)**
- **Психологическая коморбидность (беспокойство, напряжение, депрессия и т.д.)**

ГАСТРО-ЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Диагностика



ГАСТРО-ЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Диагностика



Инструментальные исследования

Эндоскопия



Манометрия



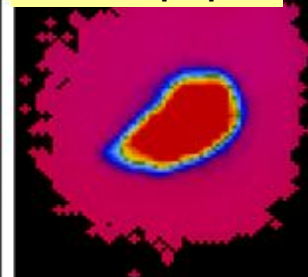
pH-метрия



Рентгенография

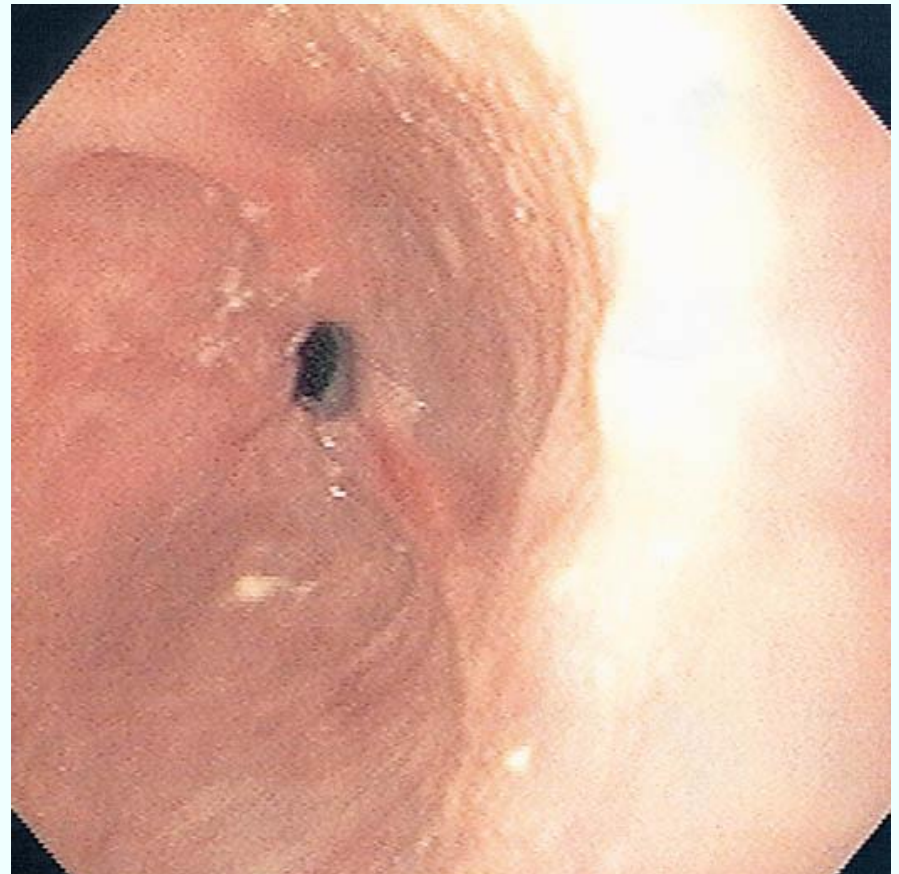


Сцинтиграфия



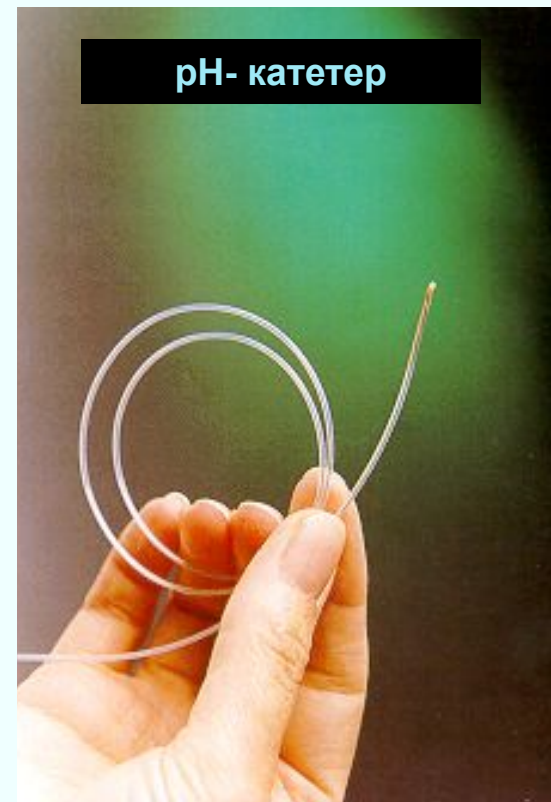
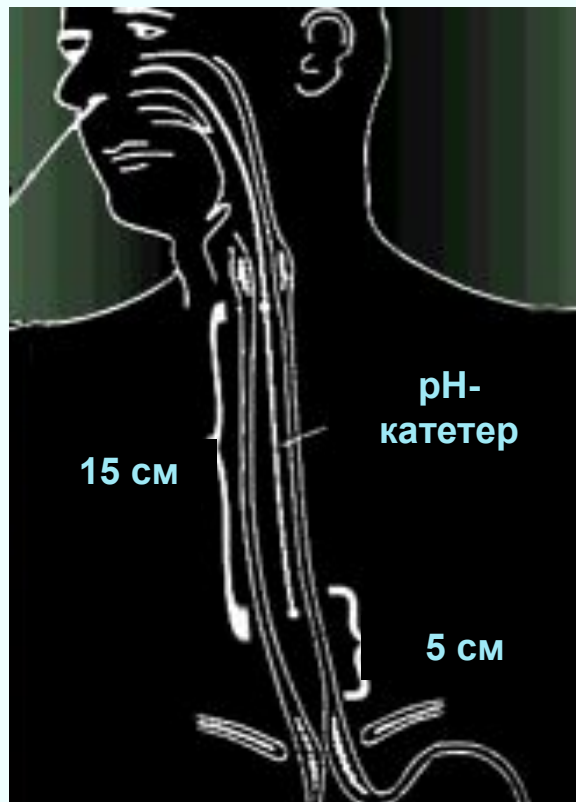
ГАСТРО-ЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ Диагностика

Рентгенография пищевода



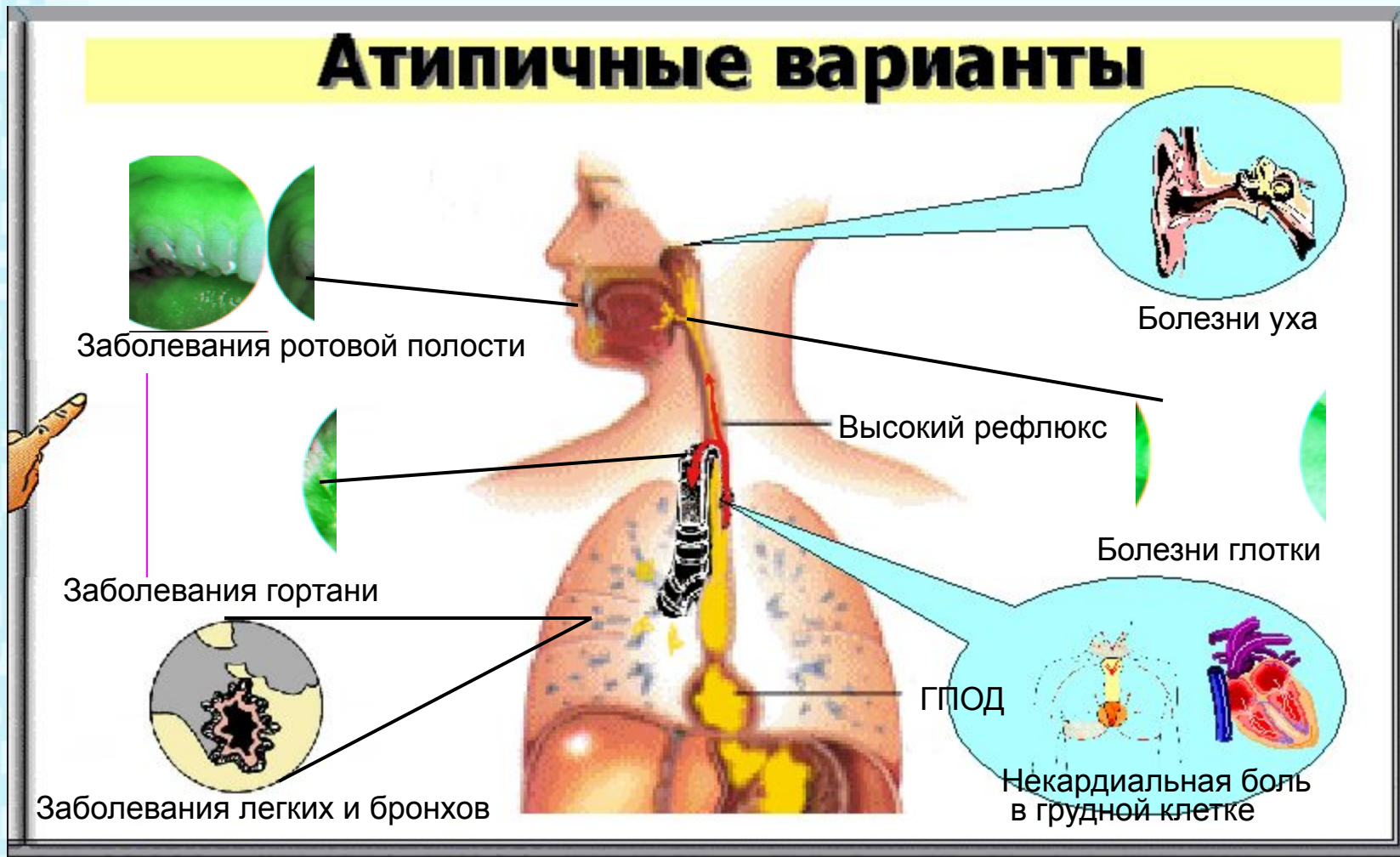
ГАСТРО-ЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ Диагностика

24-часовая внутрипищеводная рН-метрия



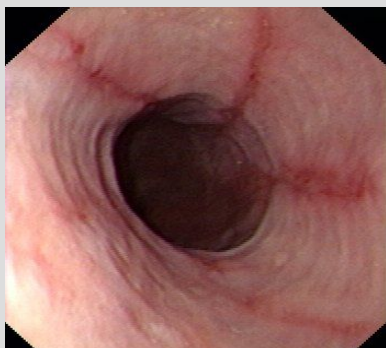
ГАСТРО-ЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Атипичные варианты



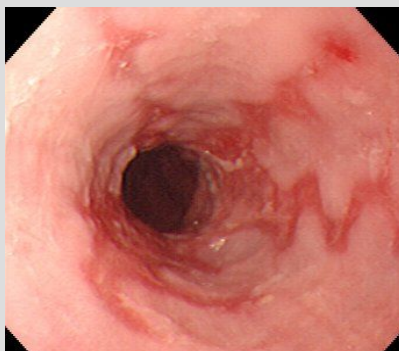
Классификация рефлюкс-эзофагита по Savary-Miller (1978)

I степень



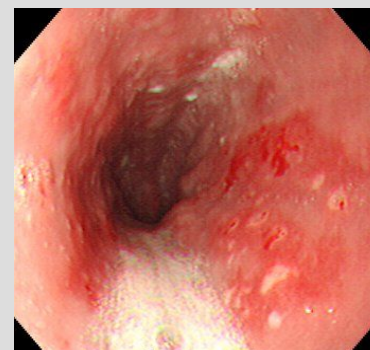
Одна или более линейных повреждений слизистой оболочки, занимающие менее 10% окружности

II степень



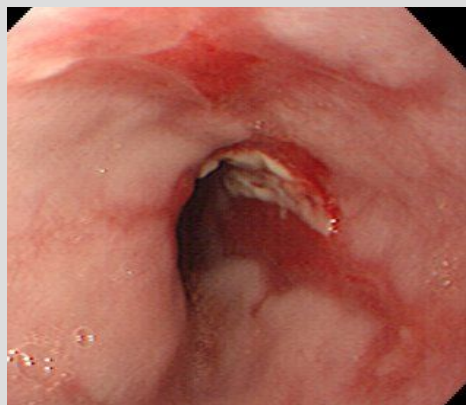
Сливные повреждения слизистой оболочки, занимающие 10-50% окружности

III степень



Сливающиеся повреждения слизистой оболочки, занимающие всю окружность

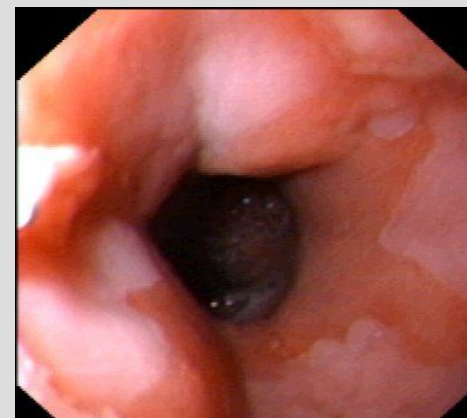
IV степень



Язва на фоне метаплазии



Стриктура пищевода



Пищевод Баррета

Клинико-эндоскопическая классификация ГЭРБ

- ❖ Неэрозивная форма (НЭРБ) – наиболее частая (60% всех случаев ГЭРБ), благоприятно текущая форма, к которой относят ГЭРБ без признаков эзофагита и катаральный РЭ
- ❖ Эрозивно-язвенная форма (34%) и ее осложнения: язва и стриктура пищевода
- ❖ Пищевод Баррета, который является предраком – 6%

Осложнения ГЭРБ

Стриктура пищевода и язва



Стеноз пищевода



Пищевод Барретта

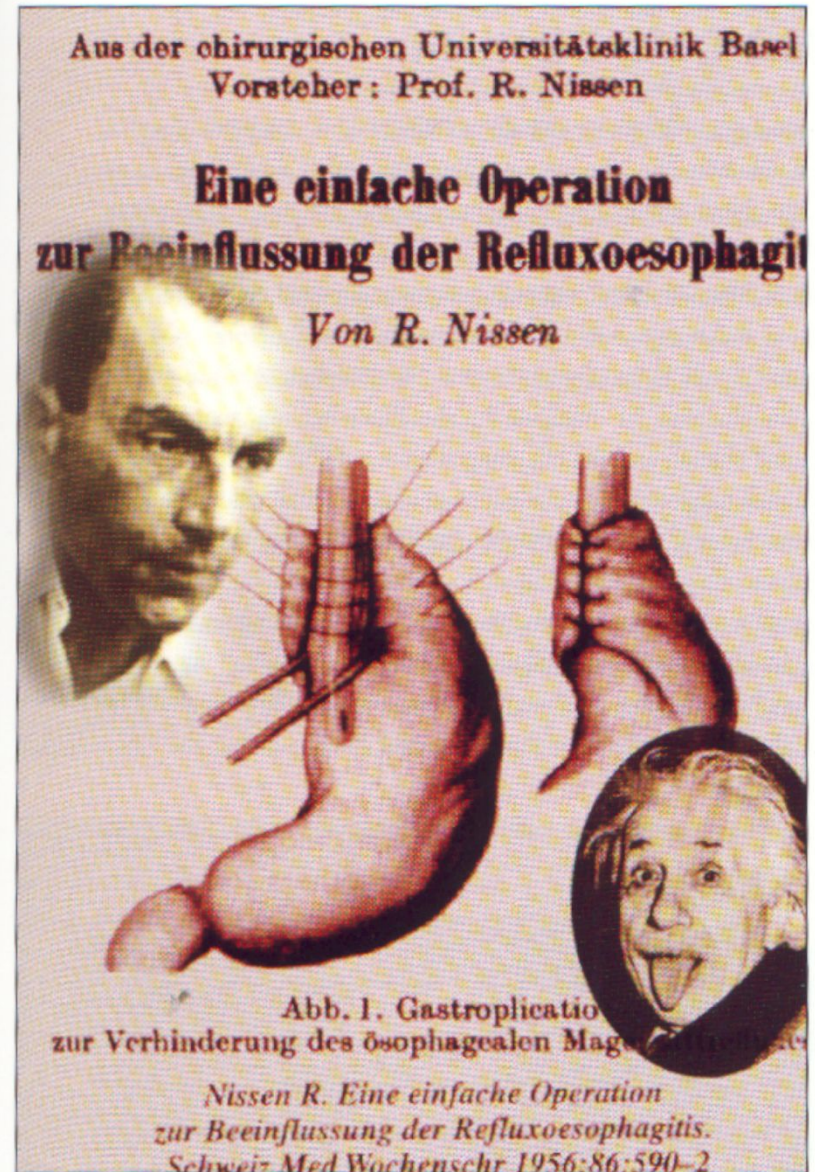


Рак пищевода



Фундопликация по Ниссену

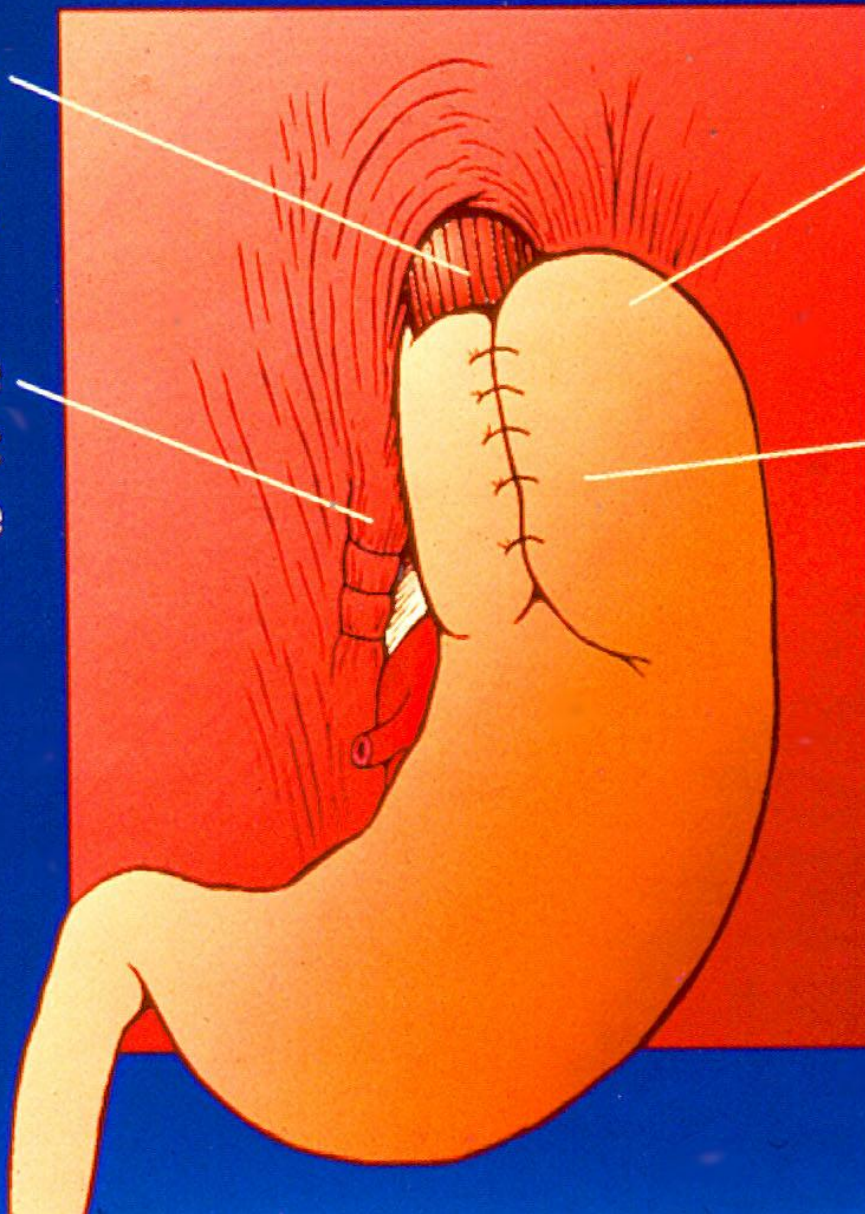
- 1956 – Рудольф Ниссен предложил антирефлюксную операцию – фундопликацию при ГЭРБ. Известно, что он оперировал Эйнштейна.
- Результаты:
 - 80-85% – длительное время хороший результат
 - 15-18% – неудовлетворительный результат, осложнения (дисфагия, стриктуры и др.)
 - 1% – летальный исход



Principles of Anti-Reflux Surgery

**Restore
Intra-abdominal
esophagus**

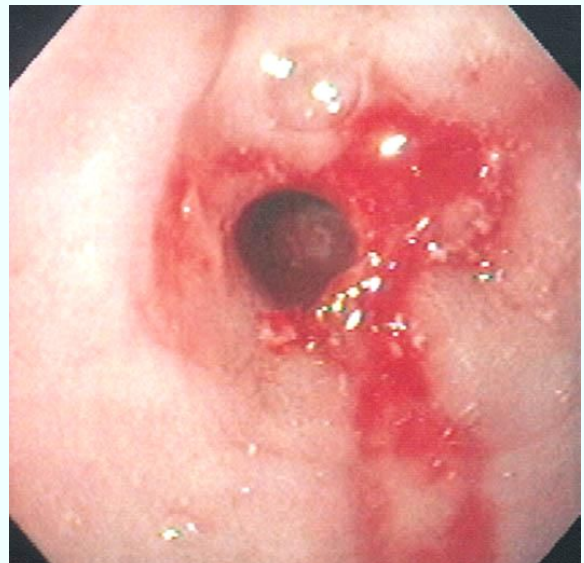
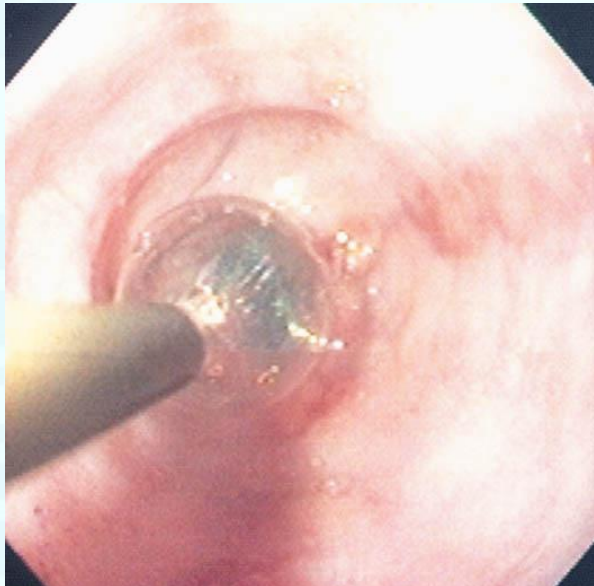
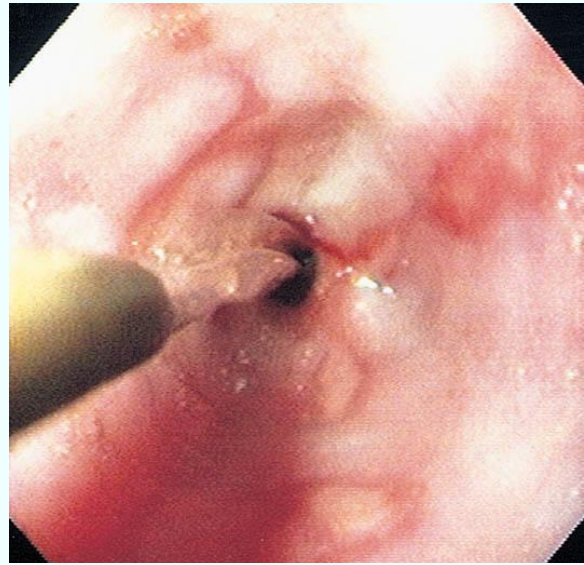
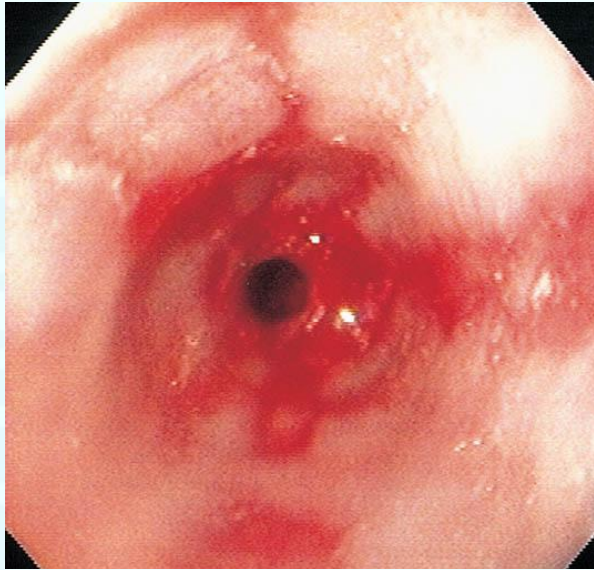
**Approximate
Diaphragmatic
crurae**



**Reduce
Hiatal hernia**

**Perform
Fundoplication**





Общие рекомендации по режиму и диете

- ❑ После принятия пищи избегать наклонов вперед и не ложиться
- ❑ Спать с приподнятым головным концом кровати
- ❑ Не носить тесную одежду и тугие пояса, приводящие к повышению внутрибрюшного давления
- ❑ Избегать обильной еды и приема пищи на ночь
- ❑ Ограничить прием продуктов, усиливающих рефлюкс (жиры, алкоголь, кофе, шоколад, цитрусовые)
- ❑ Снижение массы тела
- ❑ При возможности отказ от приема лекарств, вызывающих рефлюкс (антихолинэргические, спазмолитики, седативные, нитраты и др.)

ИПП, применяемые в России

- омепразол: Омез (Др.Редди'с), Ультоп (КРКА), Лосек (Астра Зенека) + около 15 отечественных и зарубежных МНН-дженериков
- лансопразол: Эпикур (Оболенское), Ланзап (Др.Редди'с), Ланзотоп (КРКА), Лансопразол (Хетеро/Макиз)
- рабепразол: Париет (Янссен Силаг)
- эзомепразол: Нексиум (Астра Зенека)

Продажи пантопразола в России начались в 2008 году: в начале года – «Санпраз» (SUN, Индия), в конце года – «Зипантола» (Pliva, Хорватия). Также уже зарегистрированы препараты «Контролок» (Nusomed) и «Нольпаза» (КРКА).

Отличия разных ИПП

Все ИПП являются производными бензимидазола, имеющими в основе единое молекулярное ядро. Однако химические радикалы - "надстройка" - индивидуализируют свойства разных ИПП:

- различные точки связывания с молекулой Н⁺/К⁺-АТФ-азы
- особенности трансформации молекулы пролекарства в активную форму и различную стабильность в кислой среде
- особенности взаимодействия с системой цитохрома Р450
- скорость наступления и продолжительность кислотоснижающего эффекта (обусловлено их рН-селективностью)
- антихеликобактерный эффект
- межлекарственное взаимодействие с другими одновременно принимаемыми препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома Р450
- преимущественная эффективность при ЯЖ и ГЭРБ



Продолжительность кислотоснижающего эффекта

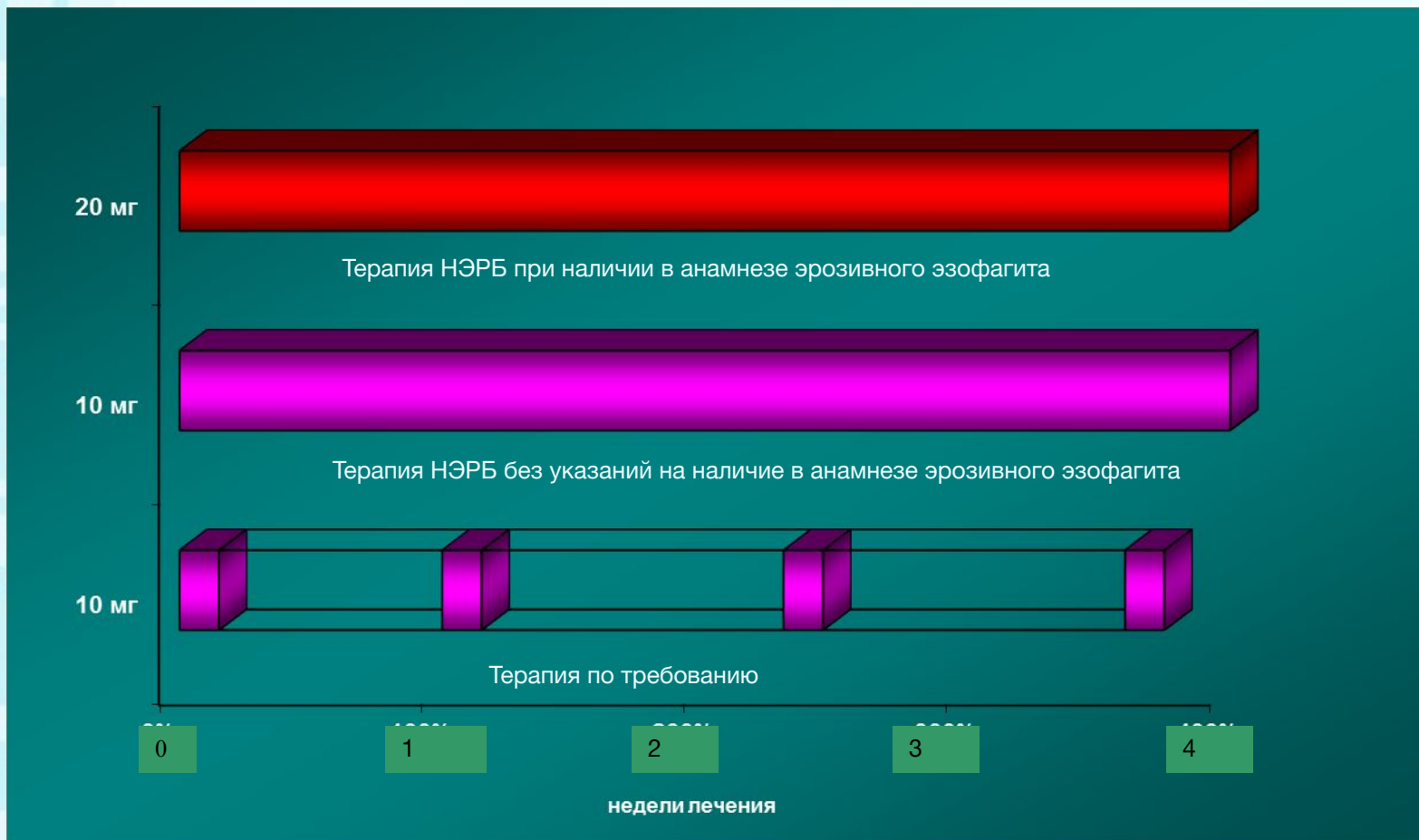
Различные ИППП обеспечивают неодинаковую длительность ингибции ПП и снижения продукции соляной кислоты

Время восстановления ингибированной секреции HCl:

- Для лансопразола – 15 ч
- Для омепразола и рабепразола – 30 ч
- Для пантопразола – 46 ч

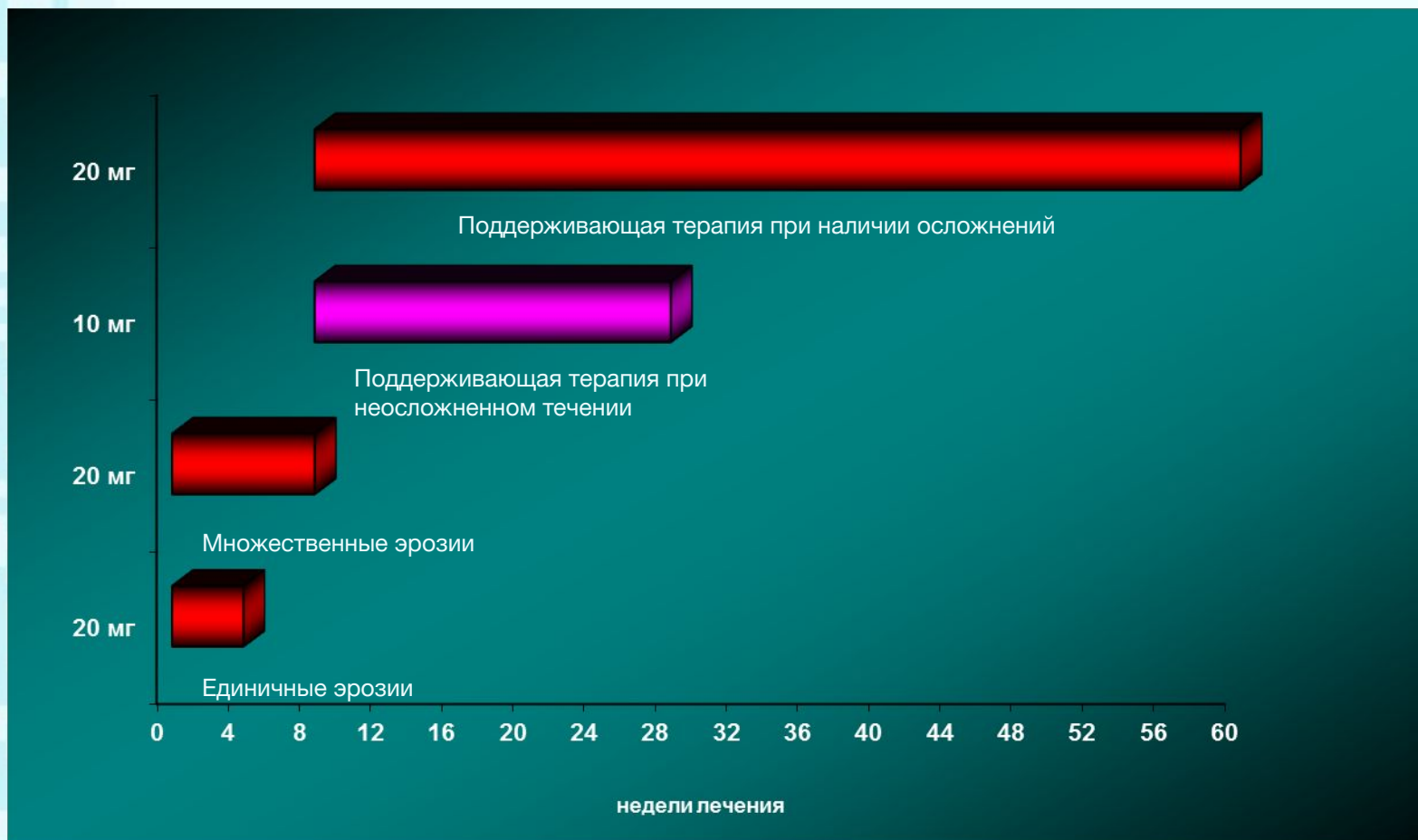
Пантопразол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект. Поэтому и эффективность, например, 4-недельного лечения язвы желудка, пантопразолом выше, чем другими ИППП, благодаря тому, что при его приёме рН желудка более стойко и длительно удерживается на уровне >4,0.

Рекомендации РГА по лечению неэрозивной рефлюксной болезни



Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., РМЖ, 2003

Рекомендации РГА по лечению эрозивного эзофагита



Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., РМЖ, 2003

Ингибиторы протонной помпы во время беременности увеличивают риск рождения детей с пороками сердца

- Прием ингибиторов протонной помпы для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во время первого триместра беременности увеличивает риск рождения ребенка с пороками сердца более, чем в два раза

GI & Hepatology News, August 2010

Рост кардиоэзофагеальных раков



Что такое «Пищевод Баррета»?

Пищевод Баррета – приобретенное патологическое состояние, возникающее в результате желудочно-пищеводного рефлюкса, повреждения многослойного плоского эпителия дистальной части пищевода и замещение его специализированным цилиндрическим эпителием кишечного типа



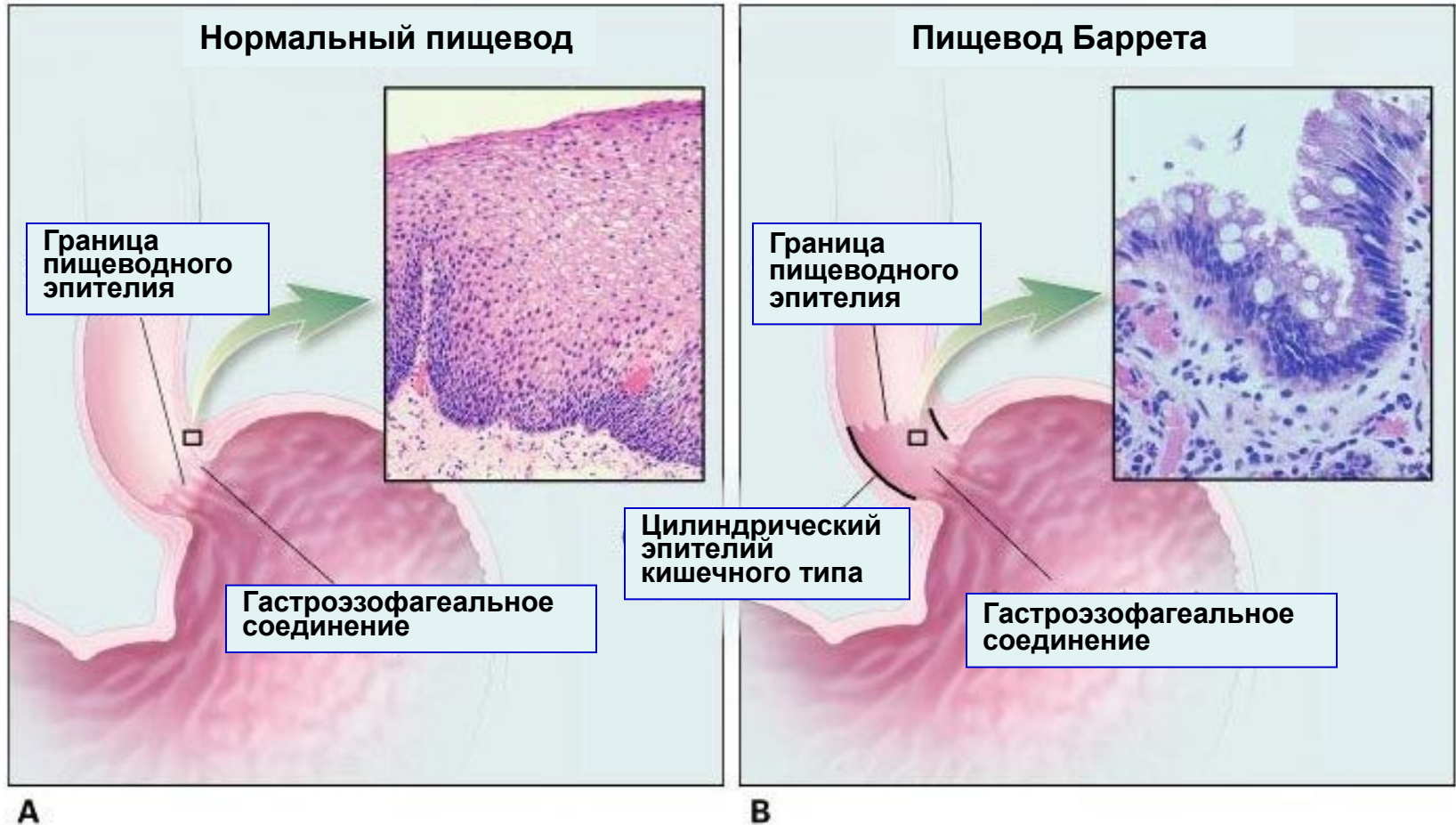
N.R. Barrett

. В 1950 г. Норман Баррет описал призматический эпителий в дистальной части пищевода и считал, что это не пищевод, а сместившийся в грудную полость желудок

. В 1957 г Баррет согласился, что речь идет не о сместившимся желудке, а пороке развития – дислокации в пищевод желудочного эпителия

. Заслуга же Баррета в том, что он связал развитие аденокарциномы пищевода с наличием очагов призматического эпителия

Пищевод Баррета



Пищевод Баррета в Европе и США

- Обнаружение ПБ:
при эндоскопии – 0.5-2%¹,
при обследовании пациентов с ГЭРБ –
10-15%^{2,3}
- ПБ чаще обнаруживается у мужчин⁴,
преимущественно старше 40 лет,
длительно страдающих изжогой: 20-40%³
- ПБ увеличивает риск развития рака
пищевода в 50 – 100 раз⁴

1. Jankowski *et al.*, *The Lancet* 2000; 356: 2079–85.

2. Gore *et al.*, *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 623–8.

3. Spechler, *Digestion* 1992; 51(Suppl1): 24–9.

4. Peters *et al.*, *Gut* 1999; 45: 489–94.

Распространенность пищевода Баррета по данным клинического обследования и по результатам аутопсий

Пищевод Баррета установлен:	На 100 000 населения
при клиническом обследовании	22,6
на аутопсии	376,0

P < 0,001

Cameron A. et al. Gastroenterology. 1990; 99:918

Факторы риска развития пищевода Баррета

- ❑ Нарастает с возрастом (старше 40 лет)
- ❑ Мужской пол
- ❑ Европеоидная раса
- ❑ Симптомы ГЭРБ
 - выраженные
 - длительно текущие
 - часто повторяющиеся
- ❑ Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
- ❑ Отсутствие *H. pylori* инфекции

Обнаружение *Helicobacter pylori* при различных

болезнях



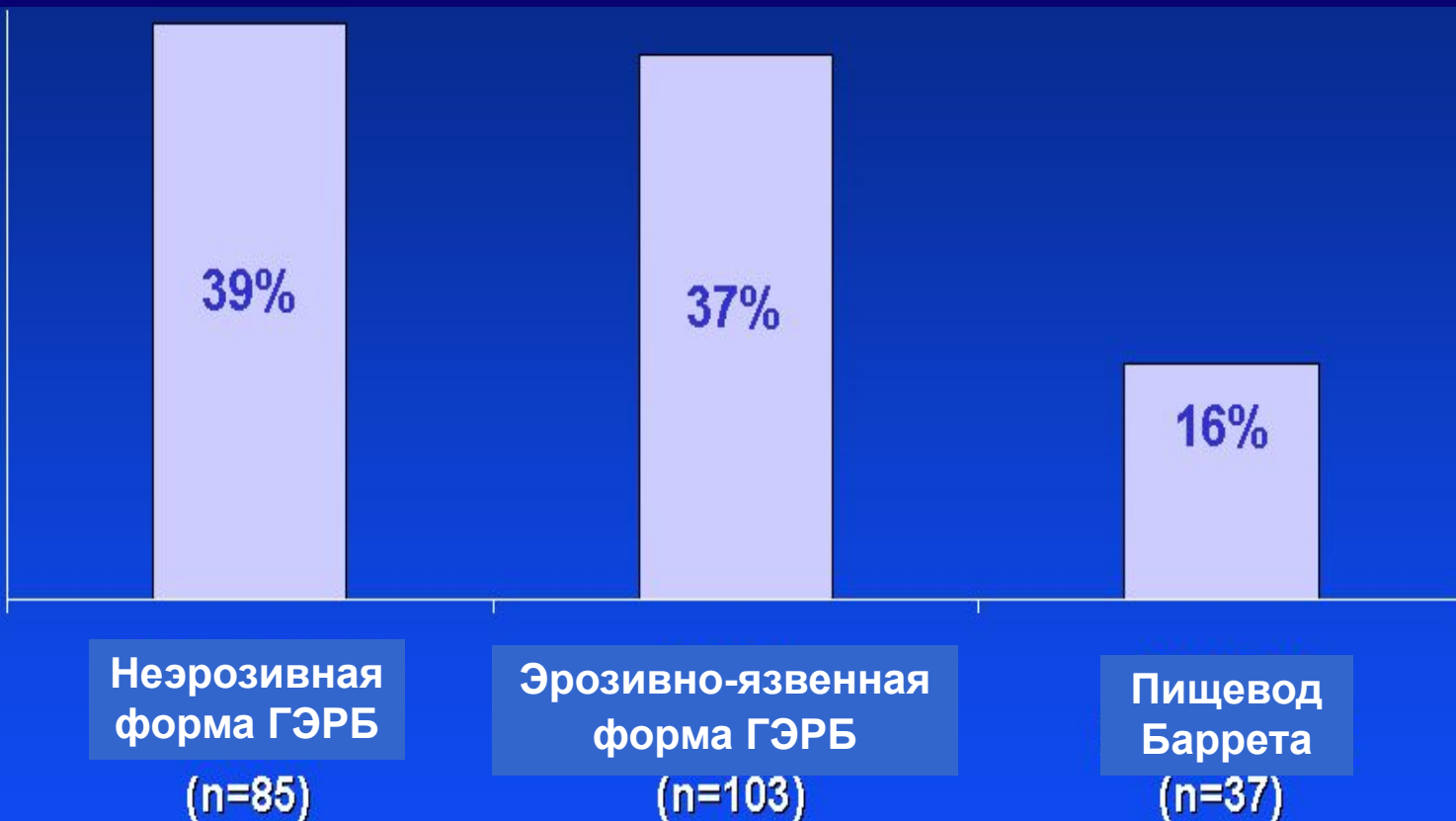
и в контроле



* Мета-анализ, включающий 562 больных и 2010 контрольных случаев

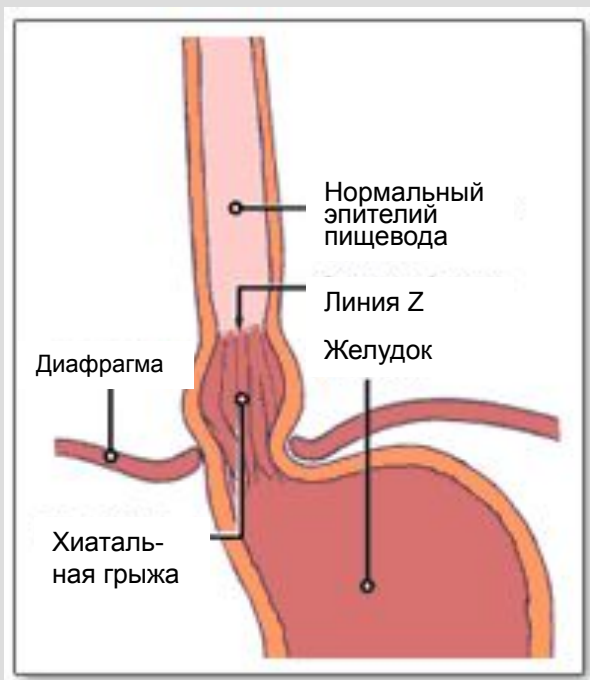
Helicobacter pylori инфекция и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Обнаружение
H. Pylori

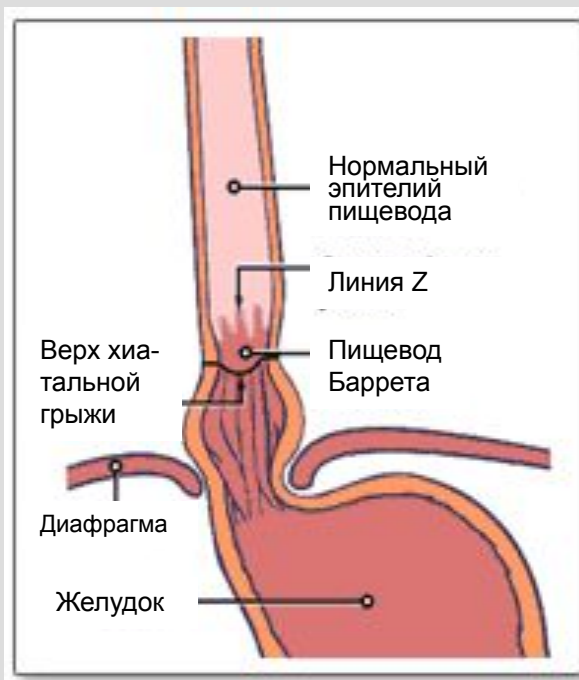


Wu et al 2000

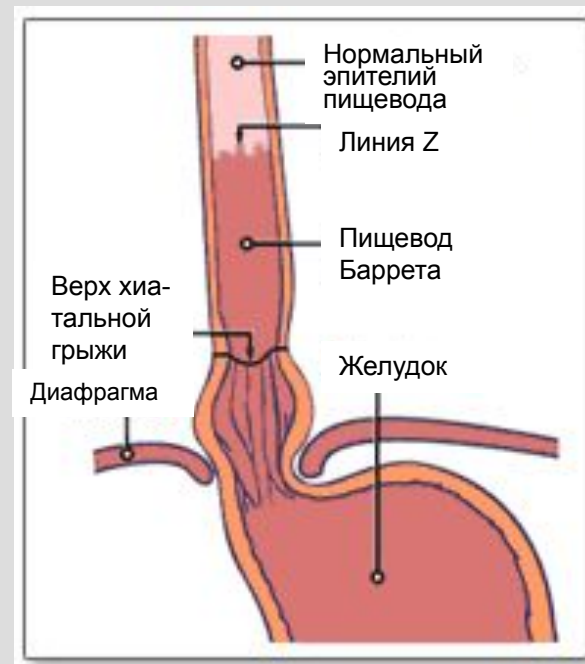
Схема сегментов пищевода Баррета



Нет ПБ



**Короткий сегмент ПБ
(меньше 3 см)**

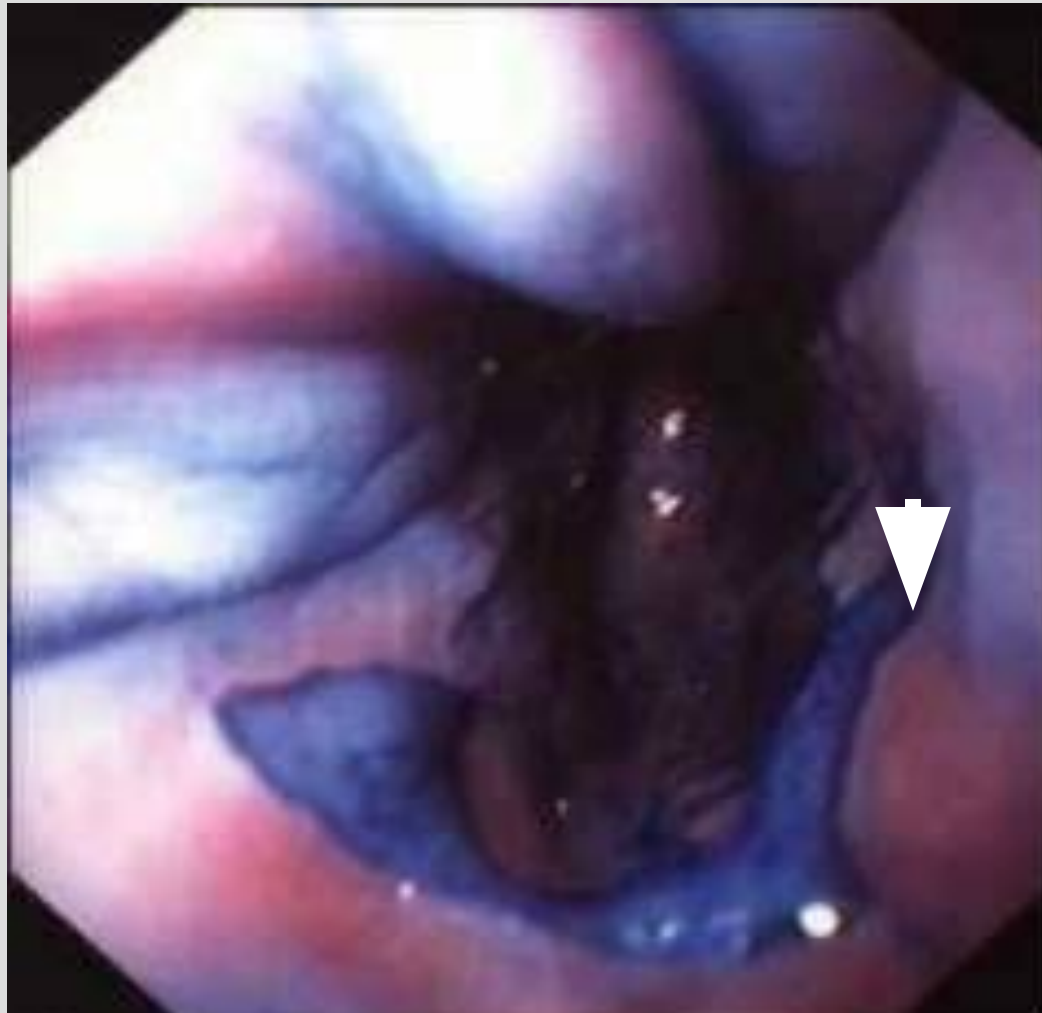


**Длинный сегмент ПБ
(больше 3 см)**

Пищевод Баррета



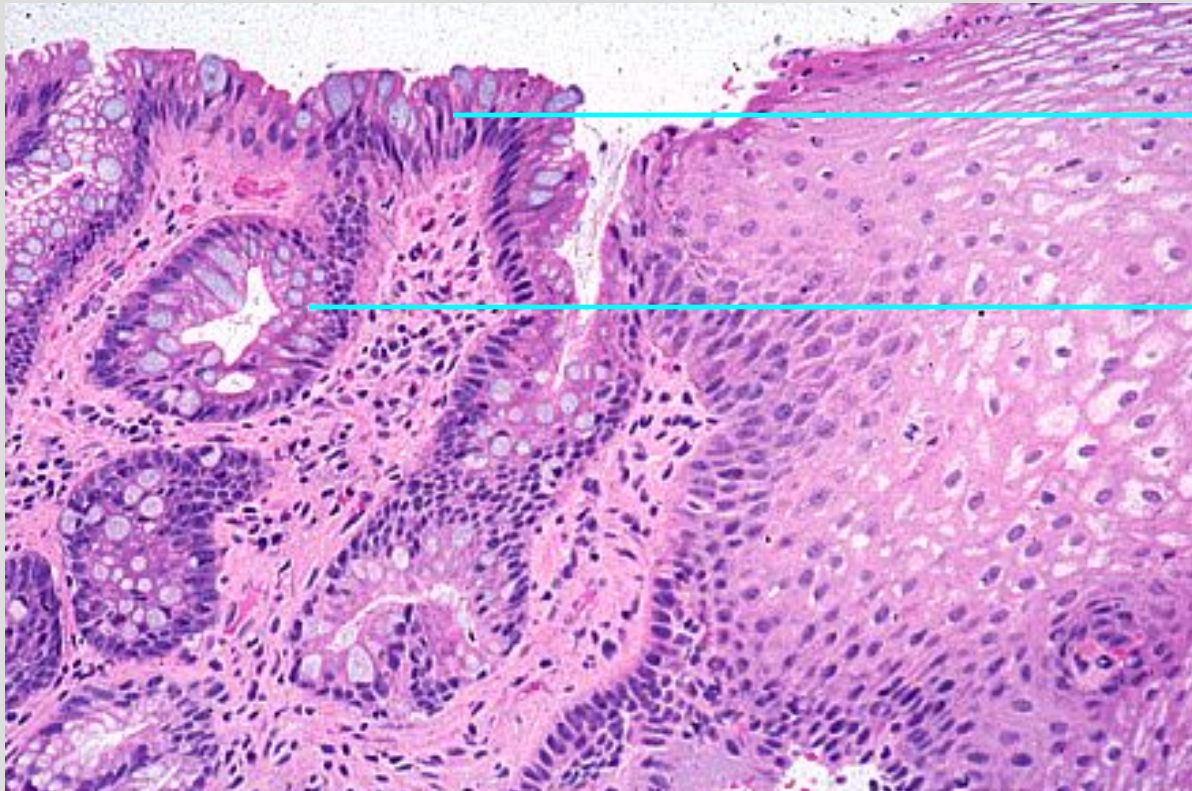
Пищевод Баррета



Окраска метиленовым синим

Гистологические критерии пищевода Баррета

Диагностика

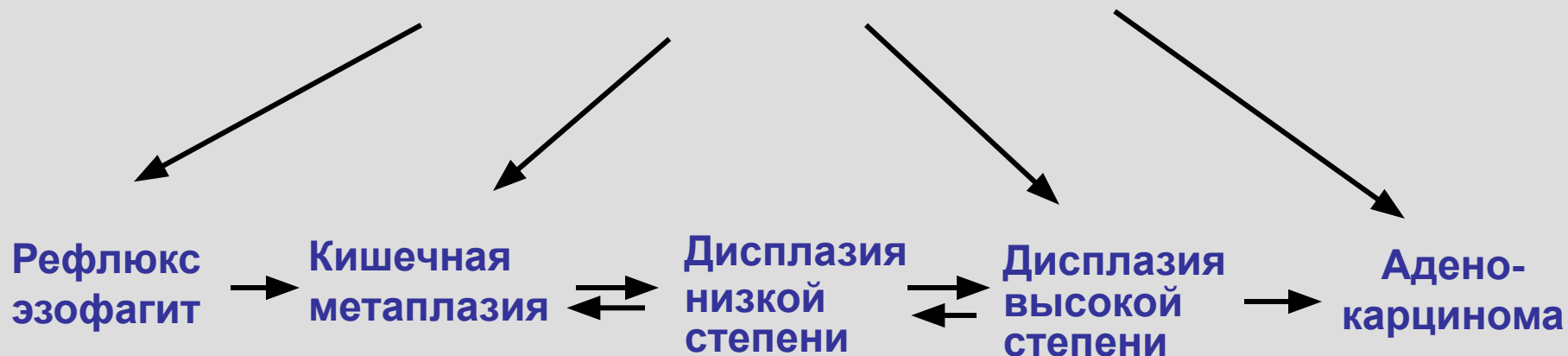


Метаплазия эпителия по кишечному типу (специализированная кишечная метаплазия)

Бокаловидные клетки

Этапы злокачественной трансформации эпителия пищевода

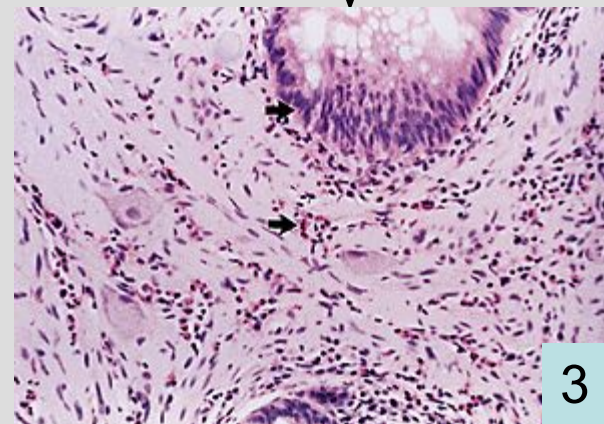
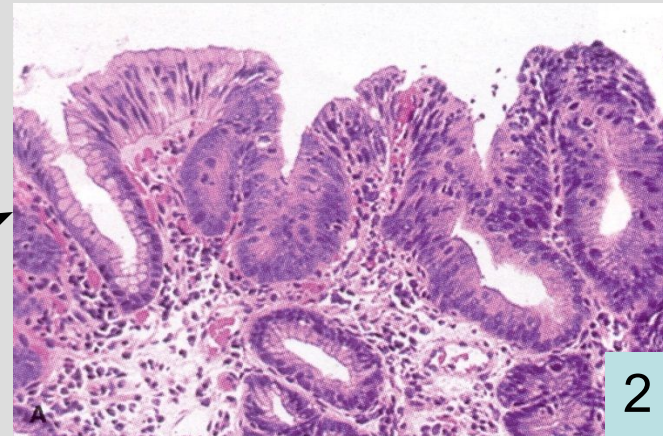
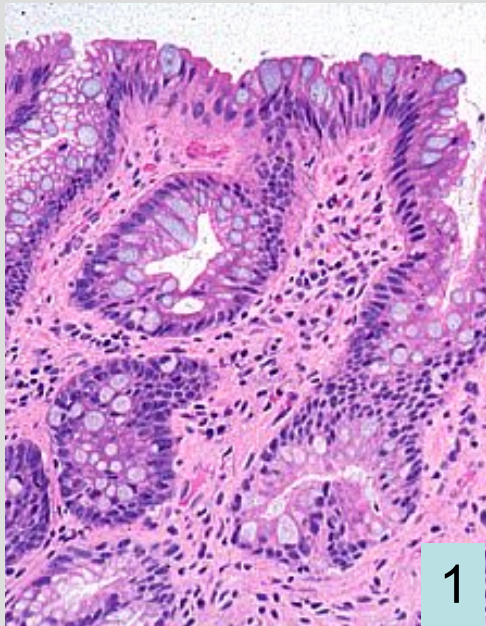
**Воздействие
соляной кислоты и желчных
кислот**



Риск рака– 0,5 % в год

Риск рака- 7 % в год

Пищевод Баррета – аденокарцинома: облигатная последовательность



1 – специализированный кишечный
эпителий

2 – дисплазия

3 – аденокарцинома

Развитие аденокарциномы при пищеводе Баррета в зависимости от степени дисплазии

Дисплазия	N	Рак	%
Нет	382	9	2
Низкой степени	72	5	7
Высокой степени	170	37	22

783 пациента; 2,9 – 7,3 года наблюдения

Лечение больных пищеводом Баррета – профилактика развития аденокарциномы

- ❑ Консервативное (основные препараты – ингибиторы протонной помпы) проводится при отсутствии дисплазии и при дисплазии низкой степени
- ❑ Хирургическое и эндоскопическое лечение при наличии дисплазии высокой степени

Консервативная терапия

- I. Соблюдение режима и диеты
- II. Длительный прием ИПП: первые 6-8 нед. полная доза 2 раза в день, затем 1 раз в день утром:
 - пантопразол 40 мг
 - омепразол 20 мг;
 - лансопразол 30 мг;
 - эзомепразол 20 мг;
 - рабепразол 10 мг в сутки

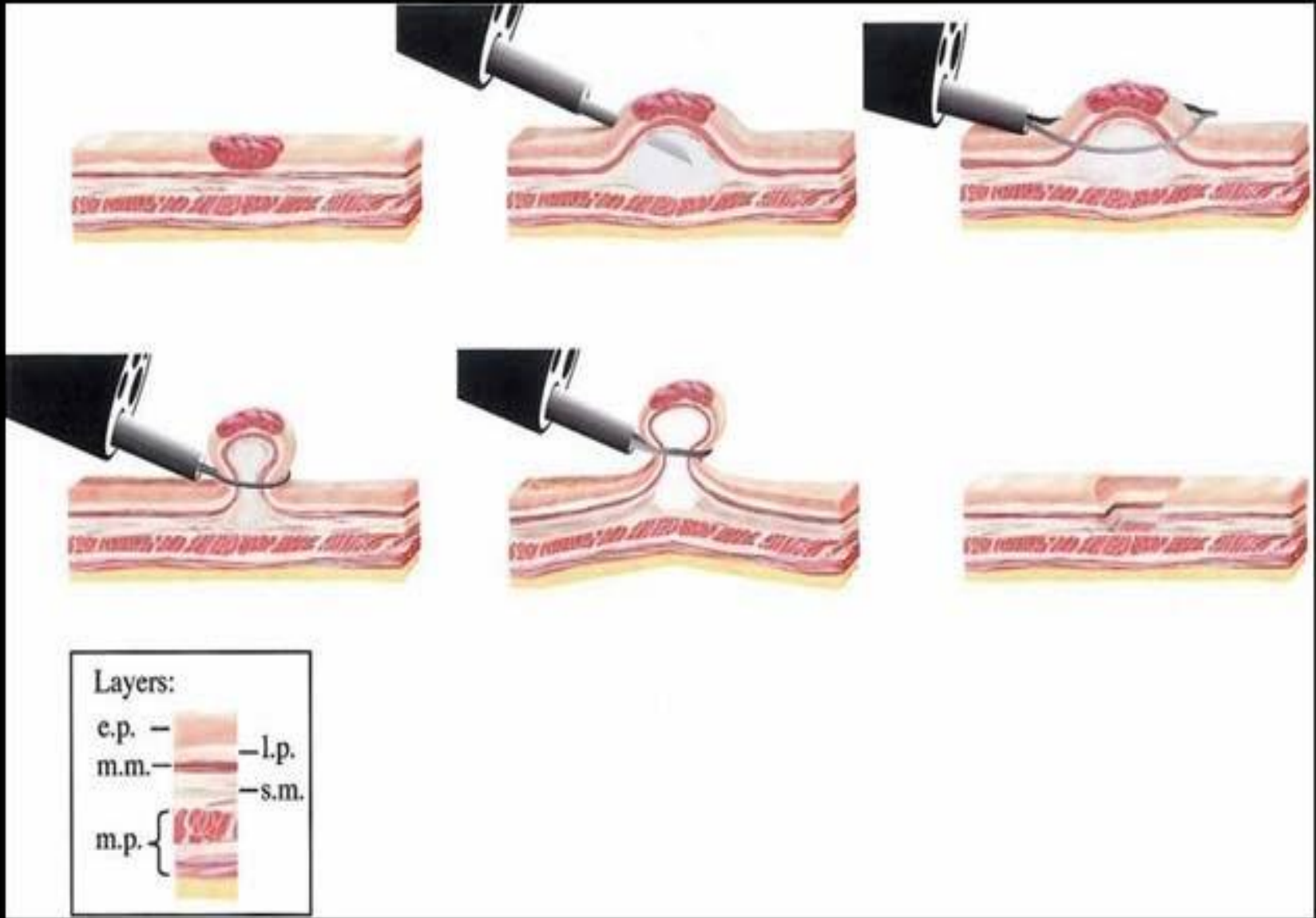
Интенсивная терапия ГЭРБ может приводить к регрессии метаплазии и предотвратить развитие рака у больных ПБ

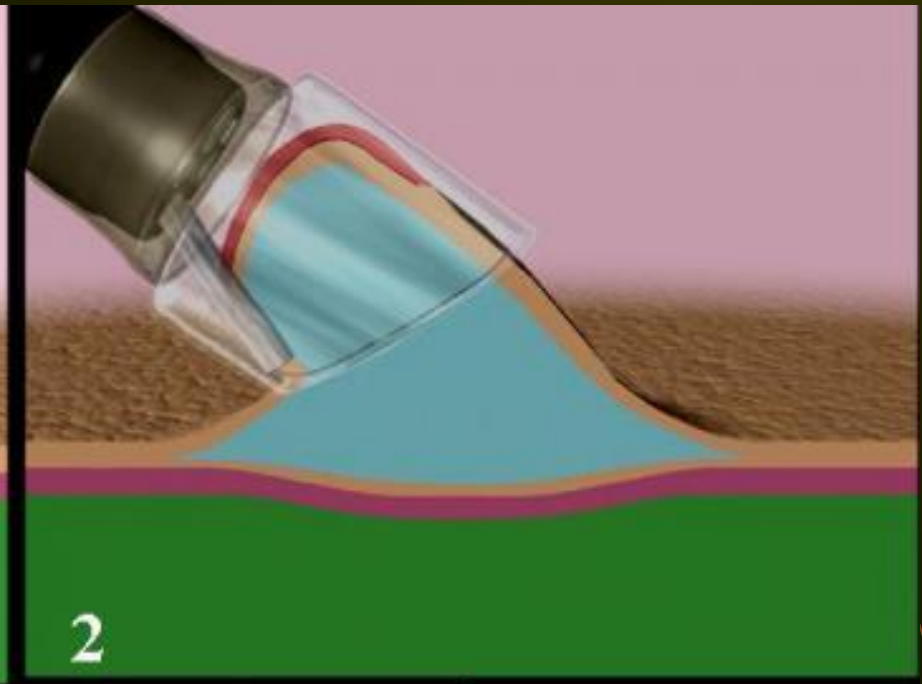
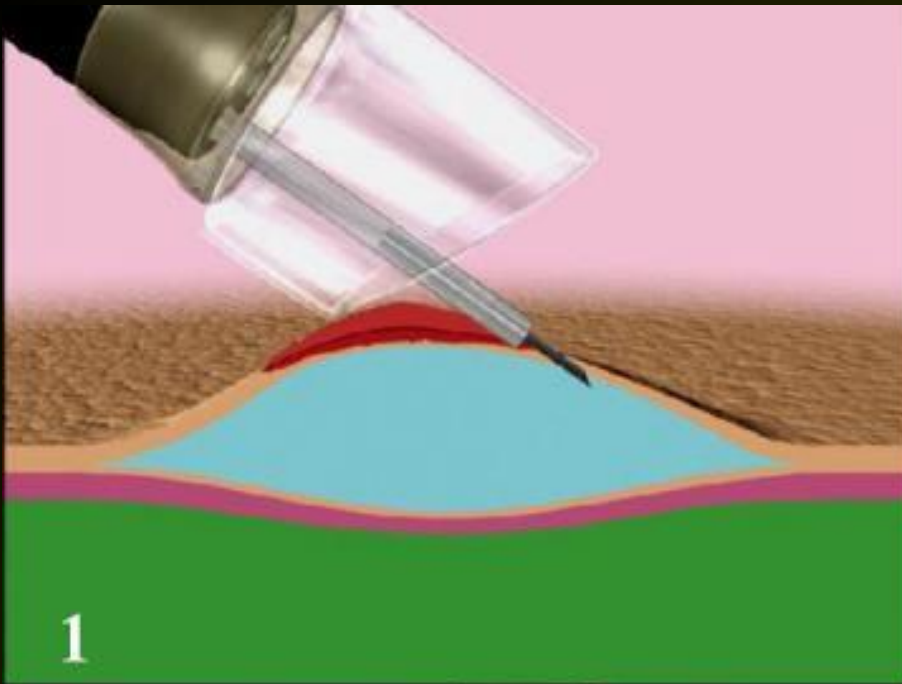
- **Длительное применение ИПП приводит к частичной регрессии ограниченного участка кишечной метаплазии**
- **После применения ингибиторов протонной помпы было отмечено снижение маркера пролиферации PCNA**
- **Такого снижения не было у тех пациентов, у которых сохранялся стойкий патологический кислотный рефлюкс (pH<4).**

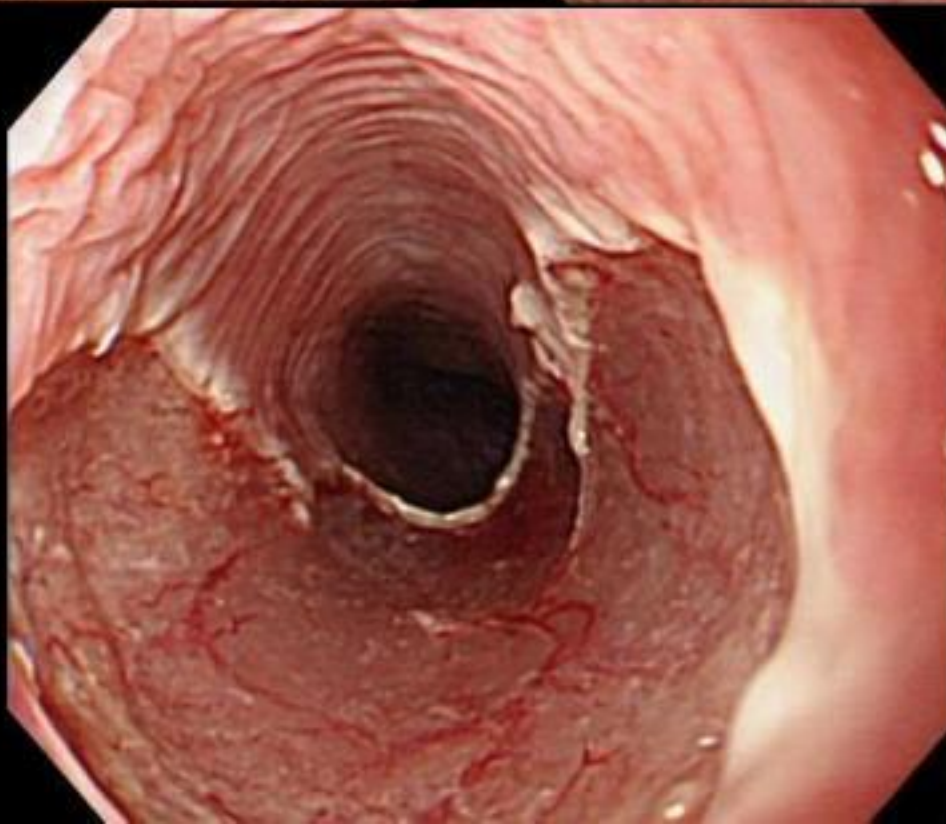
Peters F.T. et al. Scand J Gastroenterol 2000;35:1238

Хирургическое лечение ГЭРБ

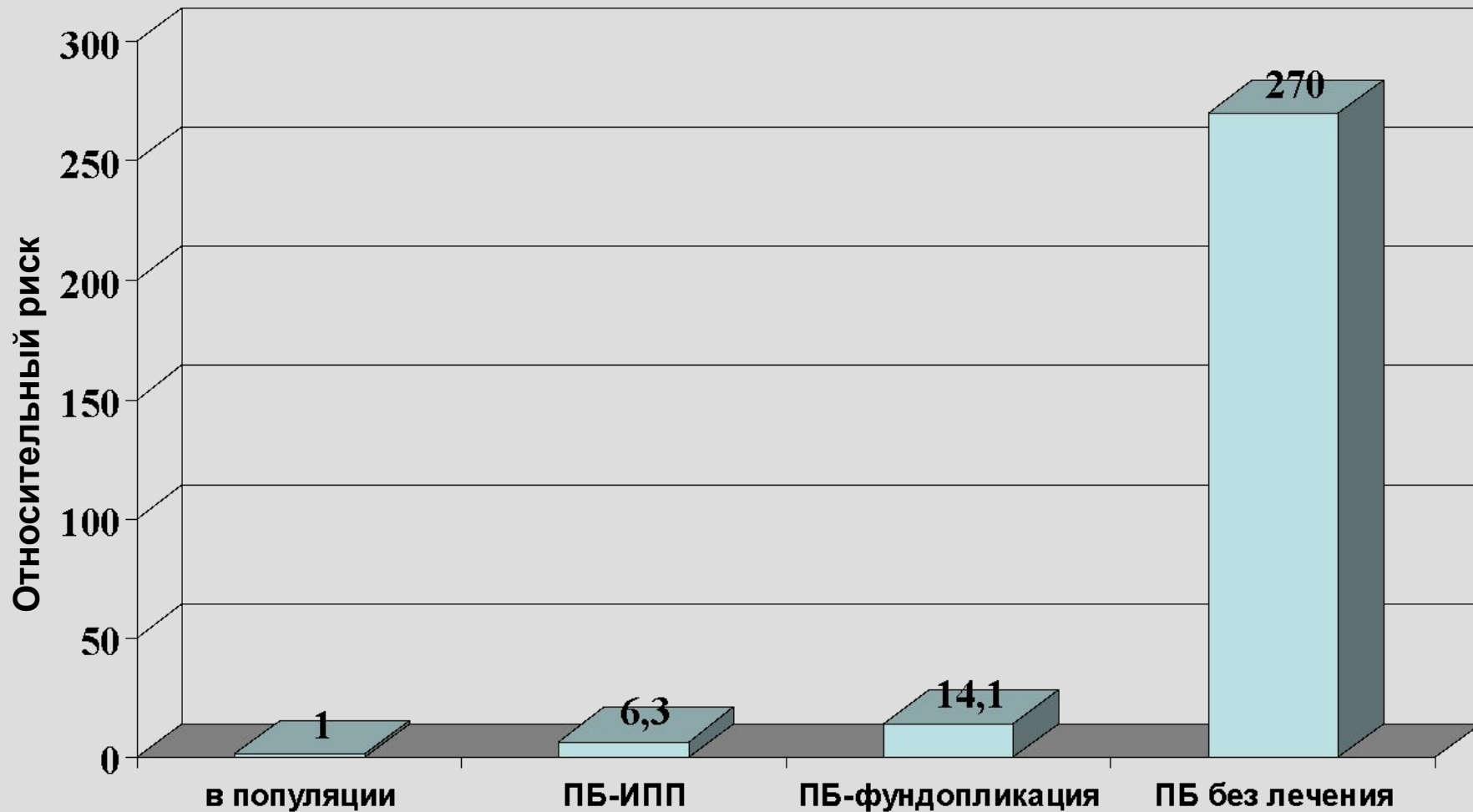
- Основной тип операции при РЭ – фундопликация по Ниссену, в том числе лапароскопическая
- При пищеводе Баррета и дисплазии высокой степени она дополняется:
 - лазерной деструкцией, коагуляцией аргоновой плазмой;
 - фотодинамической деструкцией (за 48 - 72 ч до процедуры вводят фотосенсибилизирующие препараты, затем воздействуют лазером);
 - эндоскопическая локальная резекция слизистой оболочки пищевода
- При высокой степени дисплазии и подозрении на развитие аденокарциномы – резекция дистального отдела пищевода







Медикаментозное лечение или фундопликация – риск развития аденокарциномы



41 680 пациентов

YYe W. et al.. Gastroenterology 2001; 121:1286;

Наблюдение за больными пищеводом Баррета

Симптомы ГЭРБ > 5 лет, возраст > 40 лет

ЭГС – 4 квадрантная биопсия через 1-2 см из измененной слизистой оболочки

Нет дисплазии

ЭГС + биопсия
каждые 3 года

Низкая степень
дисплазии

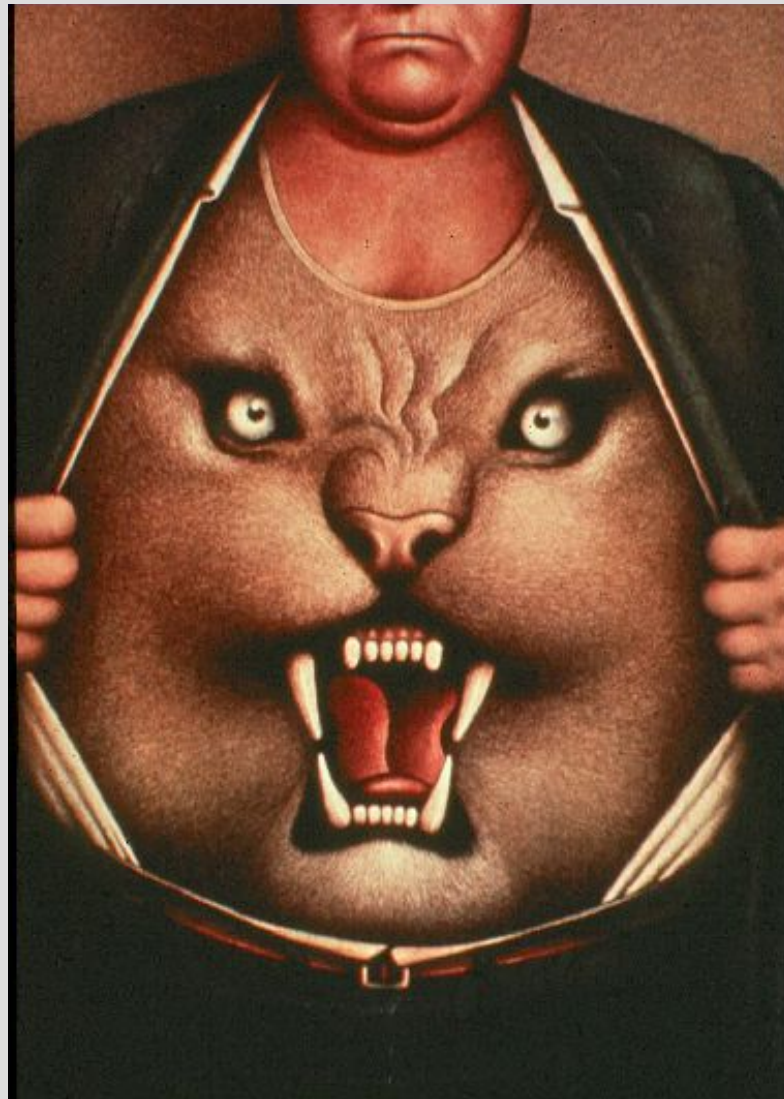
ЭГС + биопсия
каждые 6 мес x 2,
затем каждые 12 мес

Высокая степень
дисплазии

Повторная биопсия через
1 мес с заключением 2-х
независимых морфологов

Высокая степень
дисплазии подтверждена

Резекция ИЛИ обязательный осмотр
каждые 3-6 мес



**Своевременная диагностика и лечение пищевода
Баррета – путь к победе над этим зверем
(аденокарциномой пищевода)**