



Современное понимание ГЭРБ

Н.НОВГОРОД, 2020

Определение ГЭРБ: рекомендации 2017

ГЭРБ: хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимися забросами в пищевод содержимого желудка, а иногда и ДПК, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, повреждению СО дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагит), а у части больных – цилиндроклеточной метаплазии

www.gastro-j.ru

Клинические рекомендации / Clinical guidelines

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.С. Трухманов¹, Е.К. Баранская¹, О.Б. Дронова³, О.В. Зайратьянц², Р.Г. Сайфутдинов⁴, А.А. Шептулин¹, Т.Л. Лапина¹, С.С. Пирогов⁵, Ю.А. Кучерявый², О.А. Сторонова¹, Д.Н. Андреев²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург, Российская Федерация

⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Казань, Российская Федерация

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin¹, I.V. Maev², A.S. Trukhmanov¹, Ye.K. Baranskaya¹, O.B. Dronova³, O.V. Zayratyants², R.G. Sayfutdinov⁴, A.A. Sheptulin¹, T.L. Lapina¹, S.S. Pirogov⁵, Yu.A. Kucheryavy², O.A. Storonova¹, D.N. Andreyev²

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

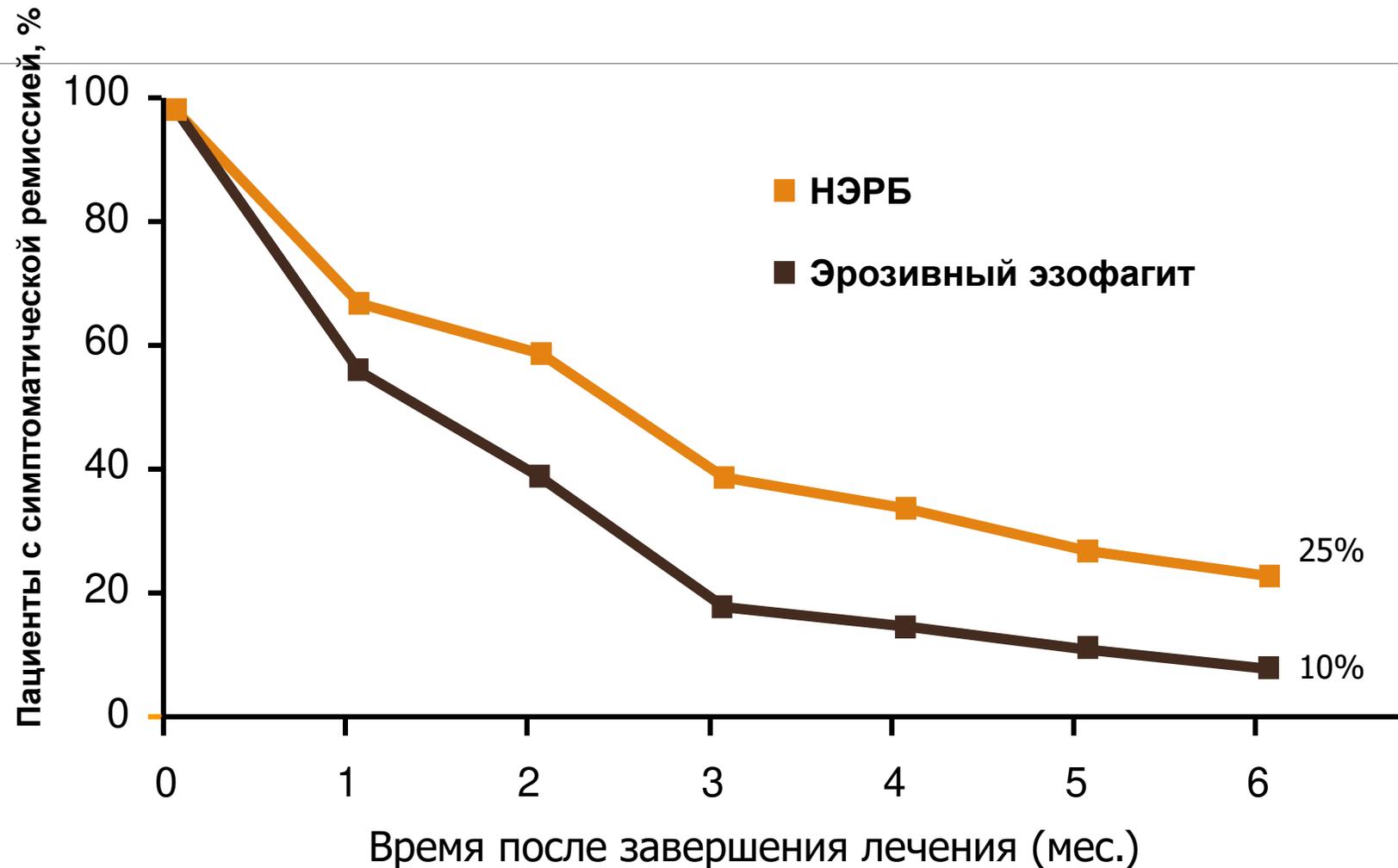
²Federal state government financed educational institution of higher education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³Federal state government financed educational institution of higher education «Orenburg State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Orenburg, the Russian Federation

⁴Federal state government financed educational institution of higher education «Kazan state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, the Russian Federation

⁵Gerzen Moscow oncological research institute, branch Federal government financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Более чем у половины пациентов рецидив наступает в течение первых трех месяцев в отсутствие терапии



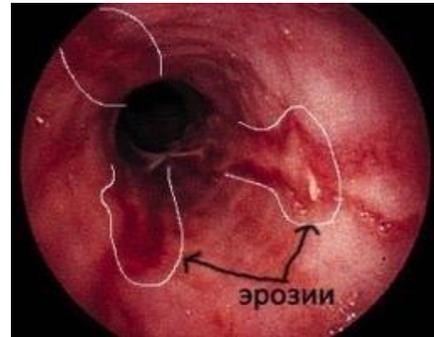
Натуральная история ГЭРБ

ГЭРБ не является категориальным заболеванием и может трансформироваться из одной формы в другую

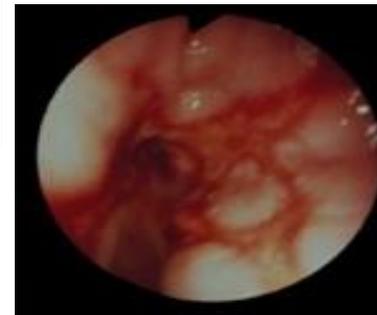
НЭРБ



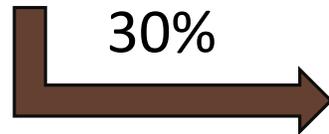
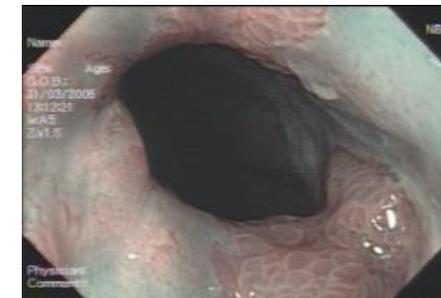
Эрозивный эзофагит
Легкая форма



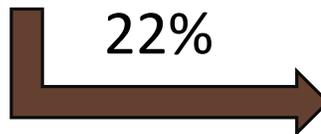
Эрозивный эзофагит
Тяжелая форма



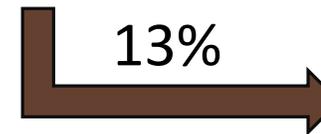
Пищевод Баррета



30%



22%



13%

Симптомы ГЭРБ увеличивают риск развития аденокарциномы пищевода

Изжога, регургитация
1 раз в неделю



**Увеличение риска
рака пищевода в
8 раз**

Частая интенсивная
изжога и
регургитация
более 20 лет



**Увеличение риска
рака пищевода
в 44 раза**

Актуальность проблемы

- Несмотря на то что удалось достигнуть значительных успехов в диагностике и лечении заболевания, одной из нерешенных проблем остается рефрактерность к проводимой антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы
- По данным публикаций, 40–50% пациентов с ГЭРБ частично или полностью не отвечают на стандартную дозу ИПП 1 раз в день в течение 8 нед
- У 38% пациентов, принимавших ИПП, отмечаются остаточные проявления болезни, а 47% в целях контроля проявлений заболевания принимают дополнительные медикаментозные средства, чаще всего антациды

Bytzer P, van Zanten SV, Mattsson H, Wernersson B. Partial symptomresponse to proton pump inhibitors in patients with nonerosive reflux disease or reflux oesophagitis – a post hoc analysis of 5796 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:635-643.

7. Cicala M, Emerenziani S, Guarino MP, Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2013;19(39):6529-6535.

КАК ЧАСТО ИПП НЕЭФФЕКТИВНЫ?

-
- 35% пациентов, принимающих ИПП один раз в день, не избавляются от симптомов полностью¹
 - У 10-40% пациентов, находящихся на стандартной терапии ИПП, сохраняются симптомы ГЭРБ
 - 42% пациентов, принимающих ИПП один раз в день, дополняют лечение другими препаратами, а 22% больных вынуждены принимать ИПП 2 раза в день²
 - Прием ИПП дважды в день связан с более низкой приверженностью к лечению и более высокой частотой преждевременного прекращения терапии (по сравнению с приемом 1 раз в сутки)³

1. Chey WD, et al. *Dig Dis Sci* 2010;55:3415-22;

2. Chey WD, et al. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1869-78

3. Boulanger L, et al. *Gastroenterology* 2008;134(4 Suppl. 1):A321-2

Эффективность антисекреторной терапии ГЭРБ

АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЭФФЕКТИВНЫ

Пациенты с типичными симптомами ГЭРБ

Пациенты с эрозивным эзофагитом

Пациенты с НЭРБ и изменениями рН-импедансометрии

Пациенты с гиперчувствительным пищеводом (нормальные показатели рН-импедансометрии)

Пациенты с ГЭРБ в сочетании с ФД

АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ МОГУТ БЫТЬ МЕНЕЕ ЭФФЕКТИВНЫ

Пациенты с атипичными симптомами ГЭРБ

Пациенты с повышенной чувствительностью пищевода к некислотному рефлюксу

Функциональная изжога (нормальные показатели рН-импедансометрии)

Пациенты с ДГР

Пациенты с внепищеводными проявлениями ГЭРБ

Причины рефрактерной ГЭРБ

Причины, связанные с пациентом	Причины, связанные с проводимой терапией	Причины, не связанные с ГЭРБ
Недостаточная приверженность лечению, несоблюдение времени и кратности приема препаратов	ПРНПС	Эозинофильный эзофагит
Наличие ГПОД	Постпрандиальный кислотный карман	Пищевод Баррета
Ожирение	<i>H. pylori</i> -статус пациента	Ахалазия кардии
Генетически детерминированный полиморфизм изоферментов CYP2C19 и CYP3A4 цитохрома P450	Ночные кислотные прорывы	Синдром Золлингера – Эллисона
Цитокиновый профиль пациентов	Гиперсенситивный пищевод	Лекарственный и лучевой эзофагит
Характер рефлюктата	и функциональная изжога	Инфекционный эзофагит
Замедление эвакуации из желудка		Аденокарцинома пищевода
Особенности микробиоты пищевода		Аутоиммунные заболевания кожи
		Синдром руминации

Современное понимание: РЕКОМЕНДАЦИИ РГА

рН-импедансометрия

- ✓ Метод регистрации жидких и газовых рефлюксов, основанный на измерении сопротивления (импеданса), которое оказывает электрическому току содержимое желудка, попадающее в просвет пищевода.
- ✓ Метод диагностики рефрактерной ГЭРБ, позволяющий определять эпизоды рефлюксов в пищевод независимо от значения рН рефлюктата, а также физическое состояние (газ, жидкость) и клиренс болюса, попавшего в пищевод во время рефлюкса.
- ✓ Основные показания к проведению рН-импедансометрии:
 - ✓ рефрактерная ГЭРБ,
 - ✓ симптомы ГЭРБ при гипо- и анацидных состояниях (резекция желудка, атрофический гастрит);
 - ✓ атипичные формы и внепищеводные проявления ГЭРБ: хронический кашель, бронхиальная астма, хронический фарингит, выраженная отрыжка;
 - ✓ оценка эффективности терапии ГЭРБ без отмены препарата при наличии постоянных симптомов болезни;
 - ✓ оценка эффективности хирургического лечения ГЭРБ.

УДД 1, УУР А)

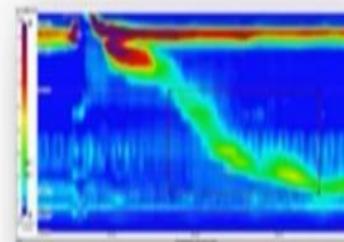


Фото из личного архива автора

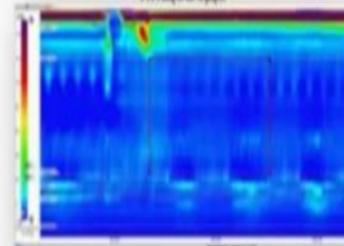
Манометрия высокого разрешения

- ✓ Исследование двигательной функции пищевода:
 - ✓ снижение давления НПС*,
 - ✓ наличие ГПОД,
 - ✓ увеличение количества ПРНПС**,
 - ✓ количественные показатели совокупной перистальтической активности стенки органа,
 - ✓ эзофагоспазм, атипичные случаи ахалазии кардии и др.
- ✓ Позволяет верифицировать положение НПС для проведения рН-метрии.
- ✓ Является необходимым атрибутом обследования пациента, которое проводят для решения вопроса о хирургическом лечении ГЭРБ.
- ✓ При анализе результатов следует пользоваться Чикагской классификацией нарушений моторики пищевода

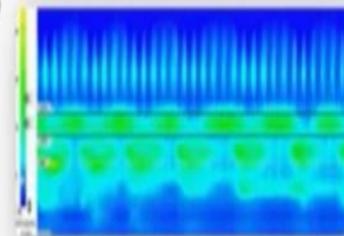
УДД 1, УУР А)



Неэффективная моторика
пищевода



Отсутствие моторики



ГПОД

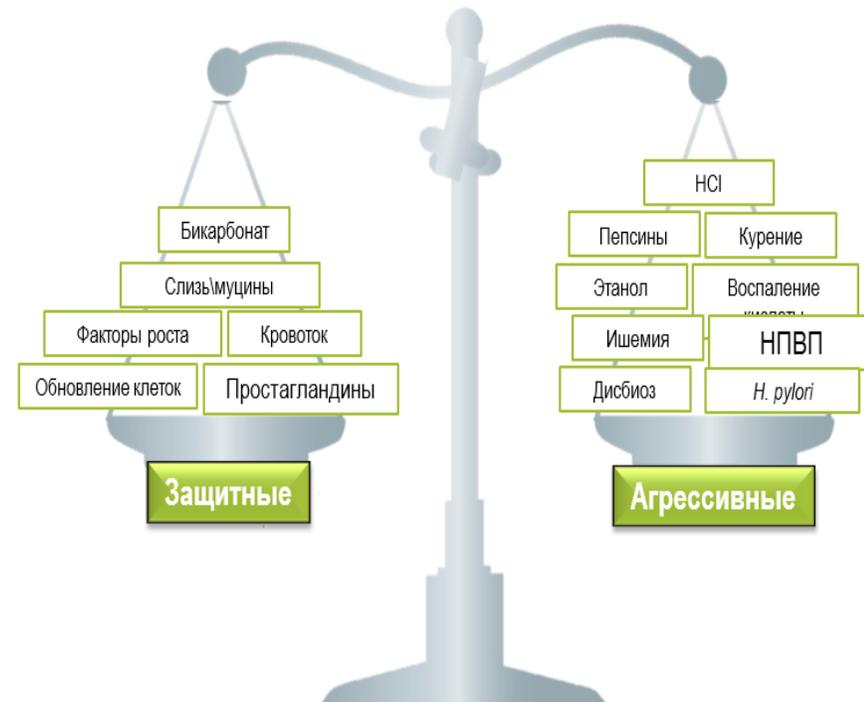
Фенотипы ГЭРБ по результатам рН импедансометрии

Фенотип ГЭРБ	Показатели рН-импедансометрии	Диагноз и дифференциальный диагноз	Методы лечения
Фенотип 1	Патологический рефлюкс Есть ассоциация симптомов	Симптоматическая ГЭРБ	Антирефлюксная терапия (высокие дозы ИПП, хирургическое лечение)
Фенотип 2	Физиологический рефлюкс Есть ассоциация с симптомами	Симптоматическая ГЭРБ, гиперчувствительный пищевод	Низкая эффективность стандартной терапии, добавление модуляторов чувствительности
Фенотип 3	Патологический рефлюкс Нет ассоциации с симптомами	ГЭРБ без прямой связи с симптомами	Низкий уровень доказательности эффективности антирефлюксной терапии. Нерешенная проблема
Фенотип 4	Физиологический рефлюкс Нет ассоциации с симптомами	Нет ГЭРБ, у пациента функциональное нарушение	Антирефлюксная терапия, вероятно, будет неэффективна. Поиск альтернативных методов лечения

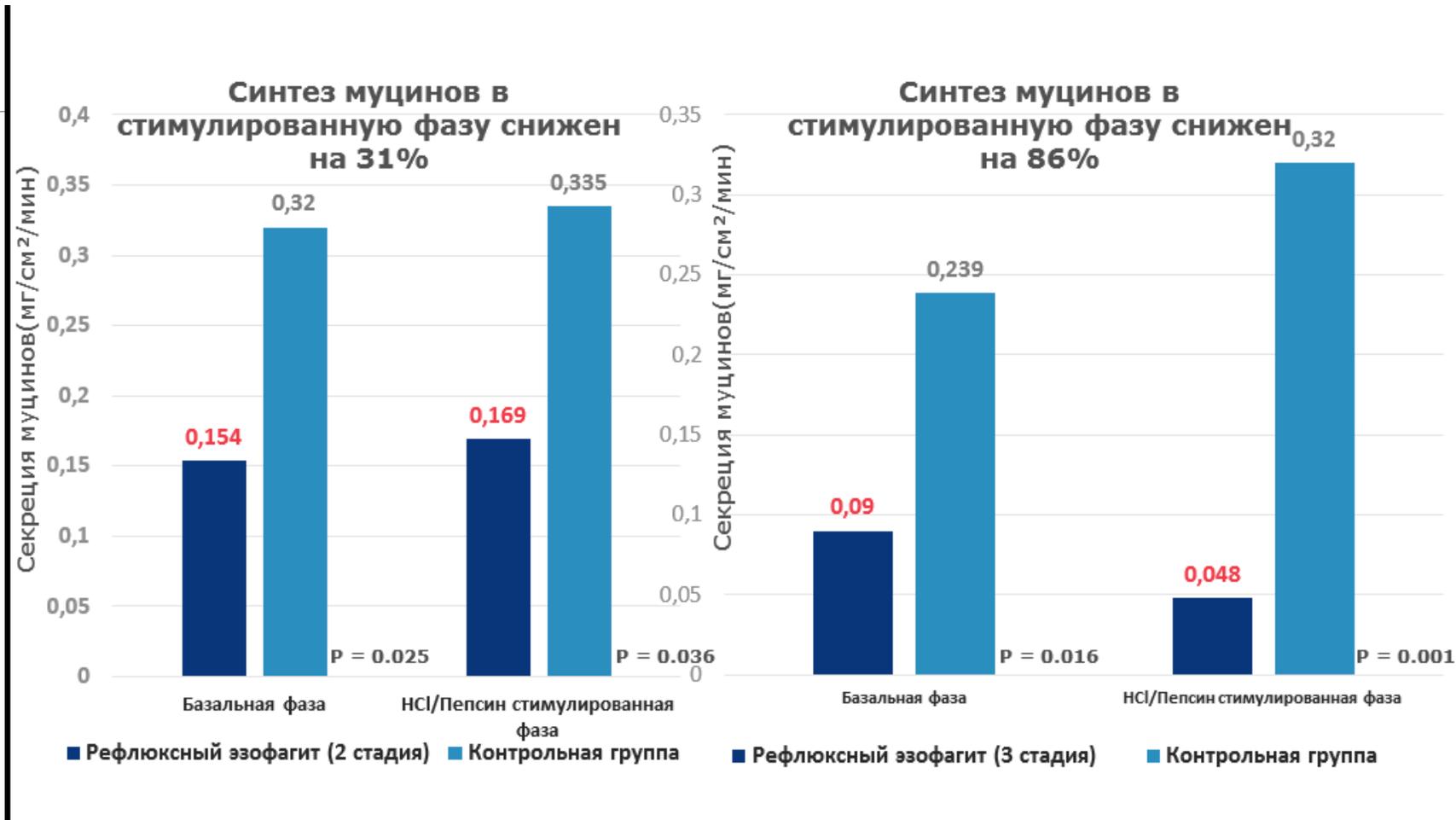
Современное понимание: акценты на патогенезе 2017

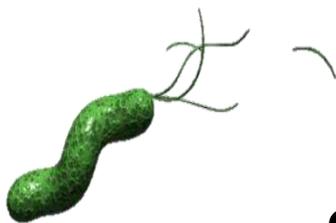
Снижение секреции муцинов является дополнительным фактором, предрасполагающим к развитию эрозивного эзофагита в условиях продолжающегося ГЭР, **отсюда дополнительное повышение защитных свойств слизистого барьера наряду с ИПП является важным компонентом лечения**

Факторы, способствующие формированию поражений ЖКТ
(весы Шея, 1959)

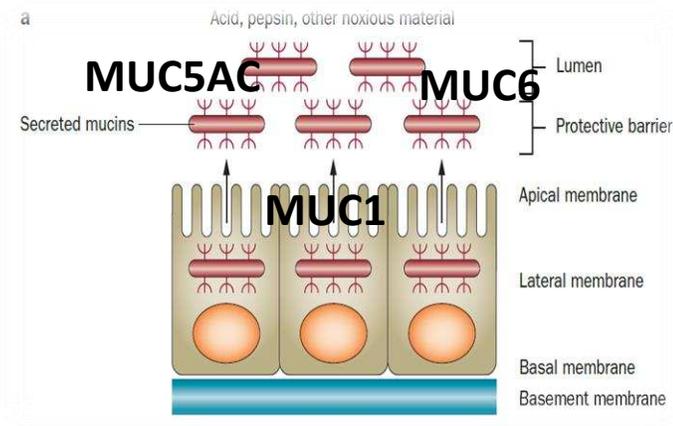


Патологическое снижение синтеза защитных муцинов на фоне рефлюксного эзофагита достигает 86%

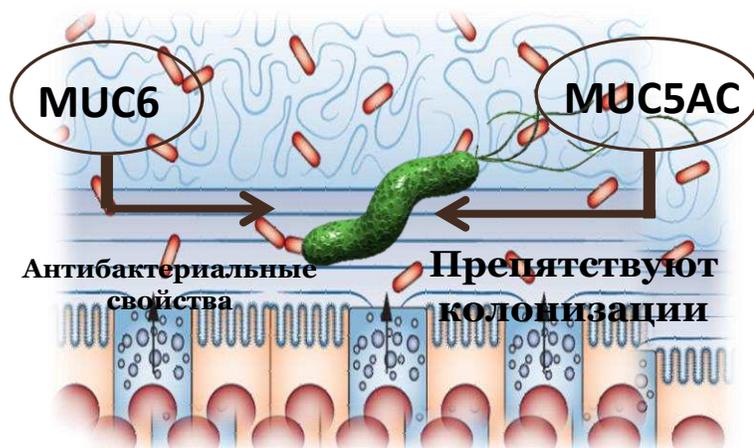




Презепителиальная защита: Муцины слизистой пищевода и желудка обеспечивают цитопротекцию и быструю регенерацию слизистой



- **Муцины** – основные компоненты слизи желудка, определяющие ее физико-химические свойства, обеспечивая ее барьерные (защитные) функции
- **Основные фракции муцинов слизистой желудка**
 - ✓ MUC1- мембран-связанный муцин
 - ✓ MUC 6 – секреторный муцин
 - ✓ MUC5AC – секреторный муцин

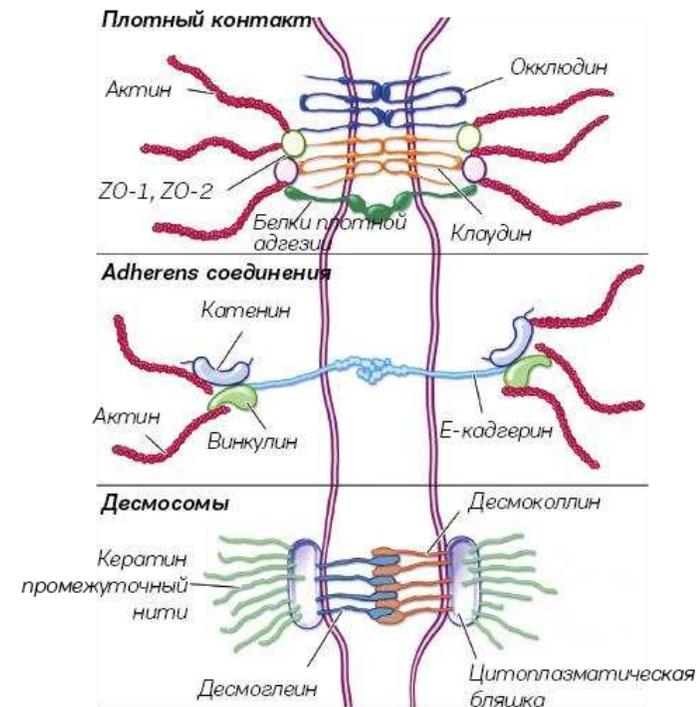
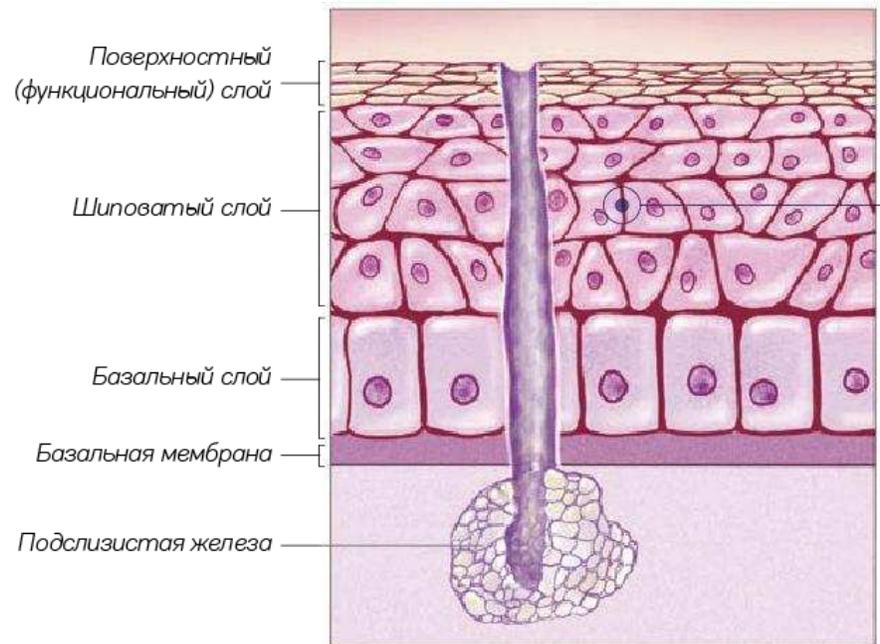


Муцины обеспечивают резистентность к инфекционным агентам

- MUC5AC – препятствует колонизации H.Pylori
- MUC6 – обладает антибактериальными свойствами

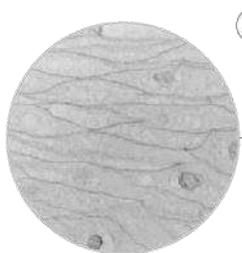
Эпителий слизистой пищевода образует непроницаемый барьер для диффузии соляной кислоты, пепсина и желчи, находящихся в просвете пищевода

Барьерная функция эпителия пищевода обеспечивается за счет клеток внутреннего рогового слоя, соединенных межклеточными контактами (гликопротеинами клеточной адгезии).



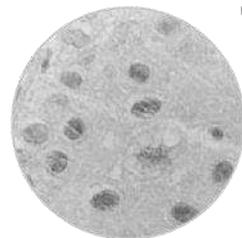
Расширение межклеточных промежутков – биомаркер ГЭРБ

Гистологическая градация расширенных межклеточных промежутков (РМП)



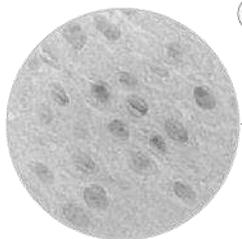
A

РМП степень 0 (клеточные контакты линейные и однородные, нет расширенных межклеточных промежутков)



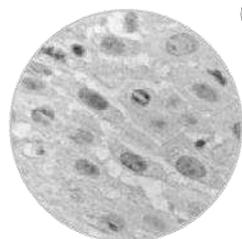
C

РМП степень ++ (умеренно расширенные межклеточные промежутки)



B

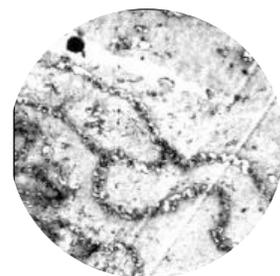
РМП степень + (локальные, слабо расширенные межклеточные промежутки)



D

РМП степень +++ (диффузные и значительно расширенные межклеточные промежутки)

Расширенные межклеточные промежутки являются морфологическим признаком ГЭРБ вне зависимости от наличия эндоскопических признаков эзофагита¹



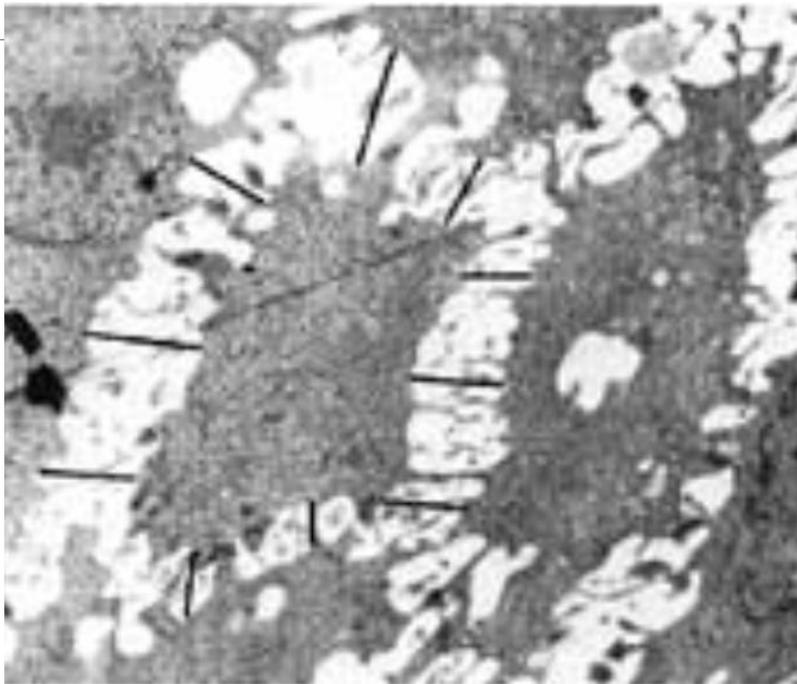
Электронная микроскопия



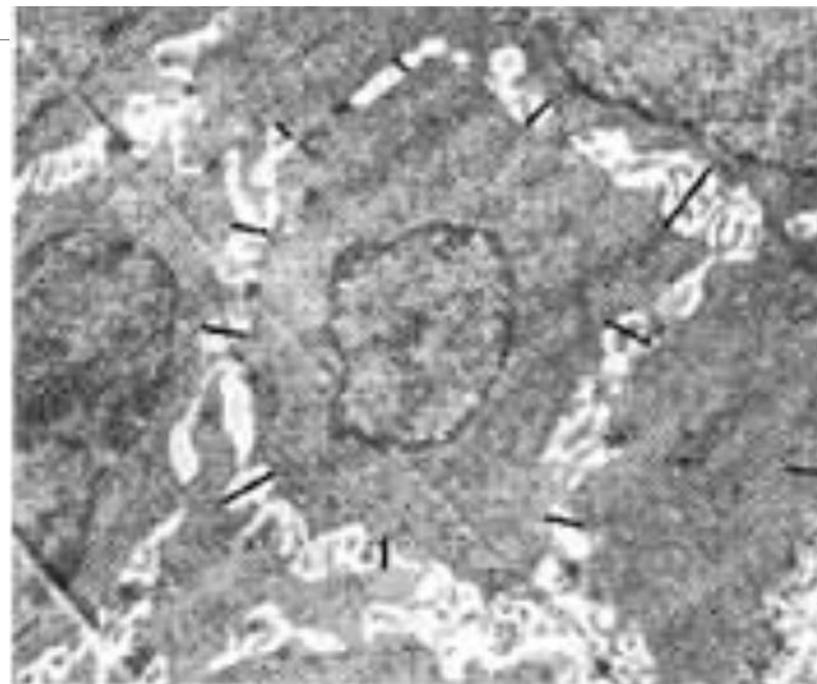
A – Нормальные межклеточные пространства

B – Расширенные межклеточные пространства (РМП)

Почему лечить ГЭРБ нужно не менее 4-8 недель?



Восстановление ширины межклеточных пространств у 83,3 и 85,5% больных ГЭРБ и НЭРБ за 8 недель терапии



100% контроль изжоги только у больных с восстановлением ширины межклеточных пространств

Альфазокс – первый эзофагопротектор с топическим действием в пищеводе



МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

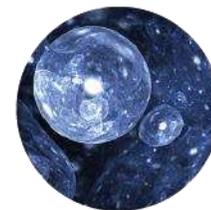
Раствор для приема внутрь
Пакетики – саше 10 мл,
в упаковке 20 саше



Низкомолекулярная
(80-100 кДа)
**гиалуроновая
кислота**



Низкомолекулярный
(10-20 кДа)
хондроитина сульфат



Биоадгезивный
носитель
полксамер 407

Показание - лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Низкомолекулярная гиалуроновая кислота индуцирует экспрессию ZO-1* слизистой оболочки in vivo

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить, влияет ли низкомолекулярная гиалуроновая кислота на уровни белков с плотным соединением в эпителии
2. Проверить, способствует ли гиалуроновая кислота также экспрессии ZO-1* на дополнительной модели воспаления

ДИЗАЙН

Группе здоровых мышей вводили 300 мкг гиалуроновую кислоту различных размеров (4,7, 16, 35, 74 и 2000 кДа), один раз в день в течение 3 дней

Другой группе мышей вводили перорально воду или гиалуроновую кислоту 35 кДа один раз в день в течение 5 дней, а затем вводили 2,5% декстрансульфат натрия (ДСН, повреждающий агент) в питьевую воду в течение 3 дней, одновременно вводя воду или гиалуроновую кислоту один раз в день во время введения ДСН

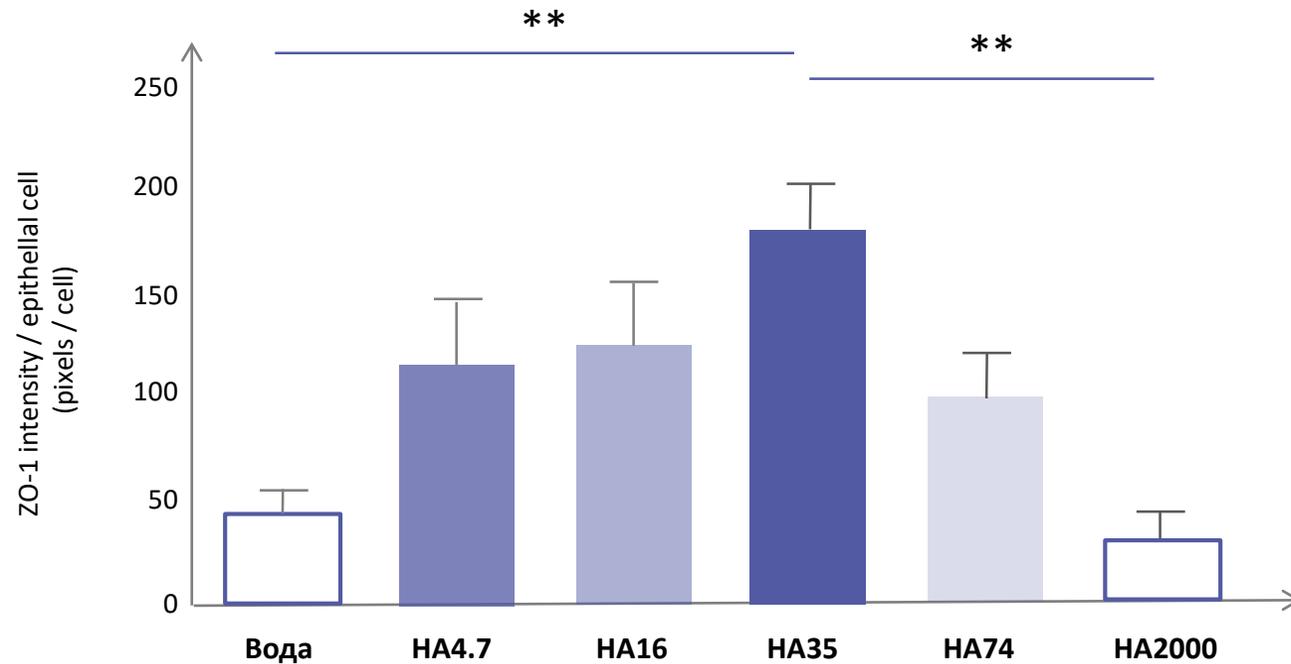
Уровни экспрессии белков плотного соединения в эпителии толстой кишки оценивали с использованием флуоресцентной гистохимии и иммуноблот-анализа.

В исследовании показано, что низкомолекулярная гиалуроновая кислота значительно и специфически индуцировала экспрессию ZO-1* в эпителии, результат достиг статистически значимых уровней.

Обработка гиалуроновой кислотой значительно увеличивает экспрессию ZO-1* также на поврежденной слизистой оболочке.

Пероральное введение низкомолекулярной гиалуроновой кислоты увеличивает экспрессию ZO-1* в слизистой оболочке

Иммунофлуоресцентное окрашивание
Интенсивность окрашивания ZO-1 (**, $p < 0,01$)

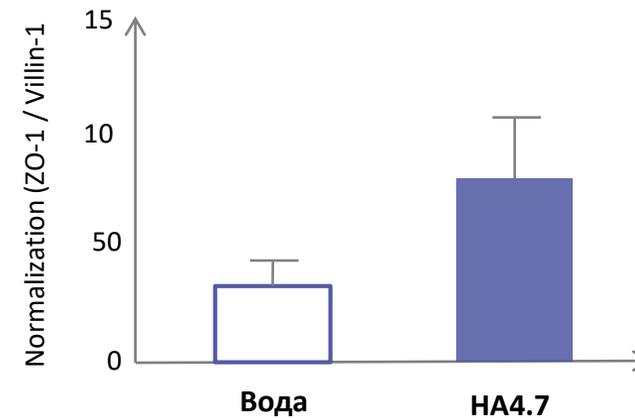
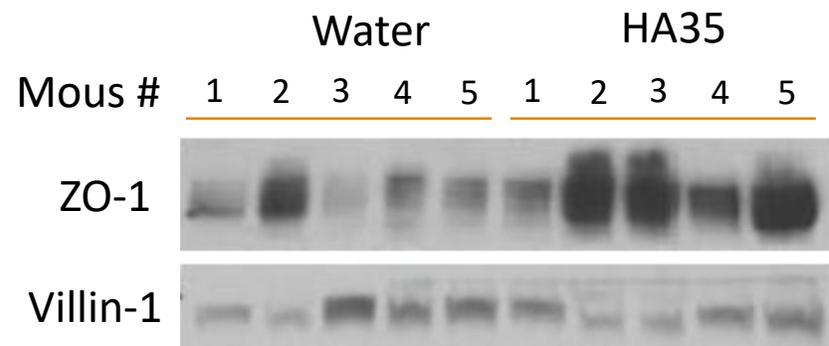


Yeojung Kim, Sean P. Kessler et al. Hyaluronan 35 kDa treatment protects mice from *Citrobacter rodentium* infection and induces epithelial tight junction protein ZO-1 *in vivo* *Matrix Biol.* 2017 October ; 62: 28–39.

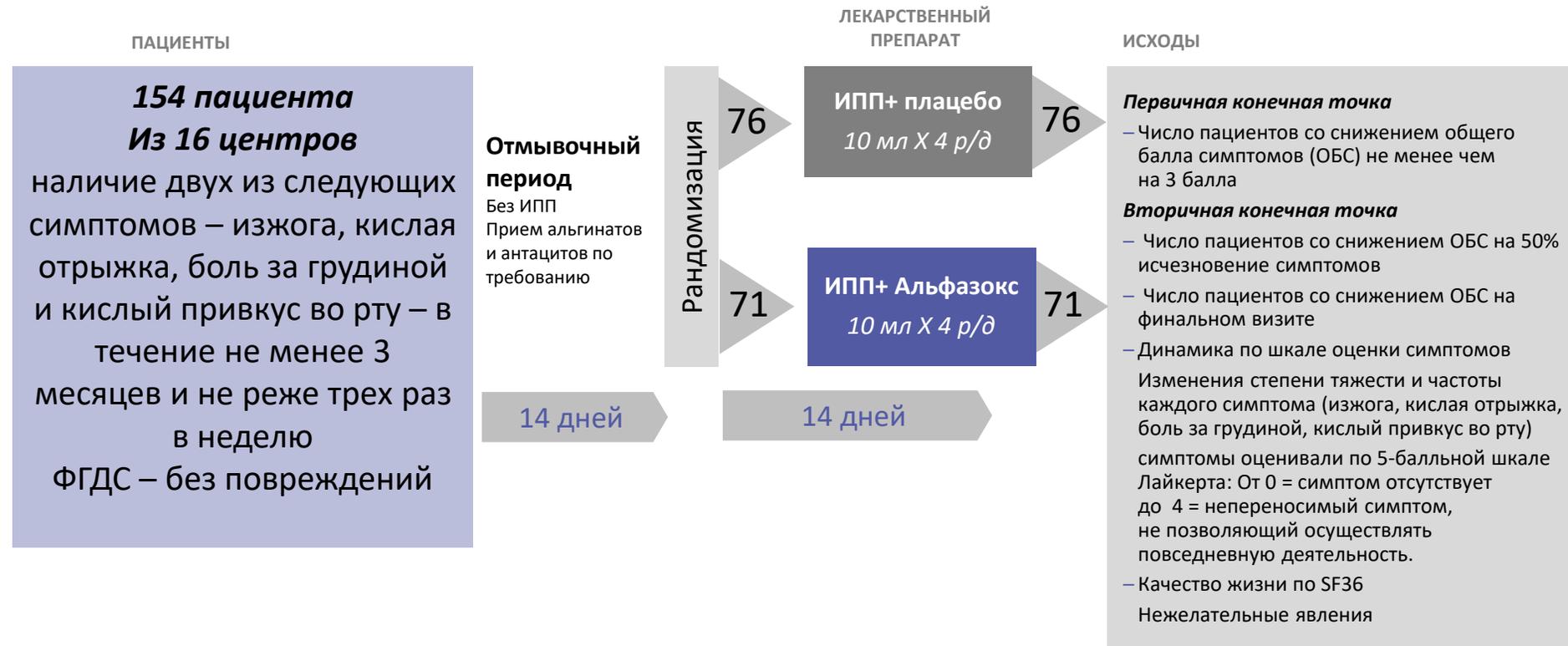
ZO-1 - Zonula occludens -1, белок плотных адгезионных контактов

Пероральное применение низкомолекулярной гиалуроновой кислоты индуцирует экспрессию ZO-1* в эпителии

Вестерн блот анализ
Интенсивность окрашивания ZO-1 (*, $p < 0,05$)

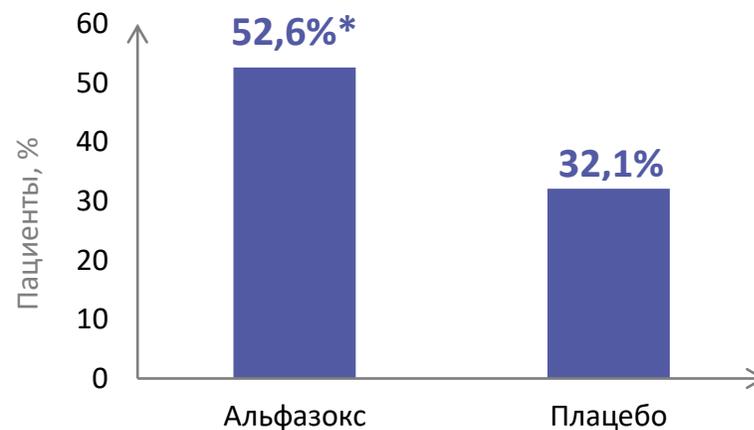


Альфазокс был изучен в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании: «Эффективность и безопасность применения Альфазокса в течение 15 дней в качестве дополнения к ИПП при лечении пациентов с НЭРБ»



Синергический эффект комбинированной терапии АЛЬФАЗОКС + ИПП может облегчить симптомы, связанные с качеством жизни у пациентов с НЭРБ

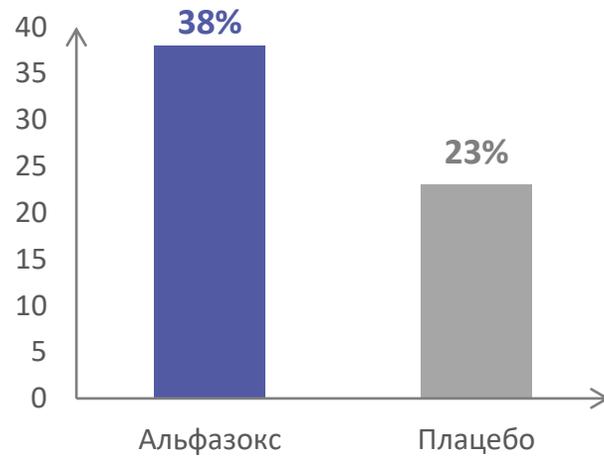
Снижение общей оценки симптомов
не менее чем на 3 балла



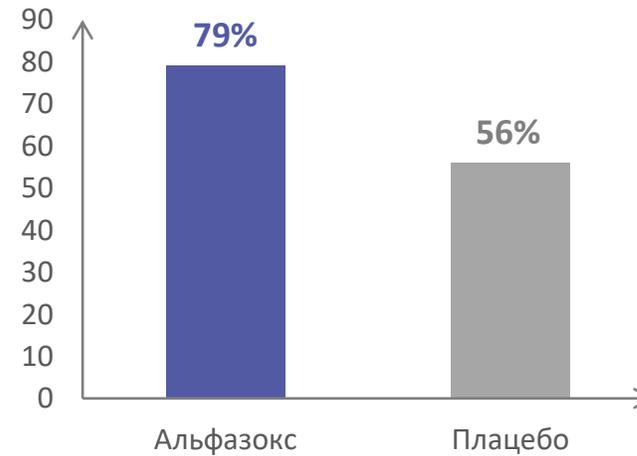
В конце терапии снижения общей оценки симптомов не менее чем на 3 балла (первичной конечной точки) достигли 52,6% пациентов, принимавших Альфазокс, по сравнению с 32,1% пациентов, принимавших плацебо ($p < 0,01$)

Защита слизистой Альфазоксом в сочетании с ИПП может снижать частоту случаев неэффективности терапии ГЭРБ

Число пациентов со снижением общего балла симптомов на 50%



Число пациентов со снижением общего балла симптомов на финальном визите



Общий балл симптоматики снизился значительно больше в группе, принимающей Альфазокс

Альфазокс – эзофагопротектор с уникальным составом и механизмом действия

Защищает слизистую пищевода от кислых и смешанных гастроэзофагеальных рефлюксов, обеспечивает снижение воспаления и заживление эрозивных повреждений слизистой оболочки пищевода.

ДОКАЗАННАЯ ВЫСОКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬФАЗОКСА ОБУСЛОВЛЕНА УНИКАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ:

- образование стойкого защитного покрытия на поверхности слизистой пищевода и создание механического барьера для кислотно-пептической атаки;
 - специфическое ингибирование пепсина хондроитина сульфатом;
- уменьшение проницаемости слизистой пищевода за счет повышения экспрессии протеинов ZO-1;
 - встраивание экзогенных ГК и ХС в состав протеогликана буферного слоя слизи с восстановлением его защитной функции;
- заживление эрозий и язв, опосредованное противовоспалительным и ранозаживляющим действием гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата.

1. Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, Rottigni V, Fistetto G, Esposito A. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 3272–8.

2. Yeojung Kim, Hyaluronan 35 kDa treatment protects mice from *Citrobacter rodentium* infection and induces epithelial tight junction protein ZO-1 *in vivo* *Matrix Biol.* 2017

3. Gabriella Guelfi, Gold nanoparticles approach to detect chondroitin sulphate and hyaluronic acid urothelial coating *Scientific reports*, 2017

Важные детали в применении Альфазокса



Альфазокс применяется в комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИПП и другими препаратами



Для увеличения длительности эффекта рекомендуется воздержаться от приема пищи и жидкости после приема Альфазокса



Длительность назначения Альфазокса определяется индивидуально соответственно длительности базовой терапии

Спасибо за внимание
