

Диафрагмальные грыжи: механизмы формирования, клиника, лечебная тактика

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, А. В. Юрьева
Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, типы диафрагмальных грыж, патогенез, клиника, лечение, пантопразол

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) — хроническое рецидивирующее заболевание, при котором через расширенное пищеводное отверстие диафрагмы в грудную полость (заднее средостение) периодически может смещаться кардиальный отдел пищевода, фундальный отдел желудка, иногда другие органы брюшной полости (петли кишки, сальник и др.) [18, 26].

Основными механизмами развития ГПОД считают [15, 18]:

- несостоятельность соединительнотканых структур, участвующих в образовании пищеводно-желудочного соединения;
- значительное повышение внутрибрюшного давления;

- повышение двигательной активности пищевода (гипермоторная дискинезия).

Различают три типа ГПОД [4]:

1. Аксиальная (осевая) грыжа характеризуется тем, что абдоминальная часть пищевода, кардиальный и фундальный отделы желудка при повышении внутрибрюшного давления могут свободно проникать («скользить») в грудную полость. Такие грыжи часто называют скользящими. Они обусловлены слабым прикреплением пищеводно-желудочного соединения к диафрагме. Скользящие грыжи обычно не ущемляются, а грыжи небольшого размера могут протекать бессимптомно и выявляются только при рентгенологическом исследовании или фиброгастро-дуоденоскопии [18, 25] (рис. 1, 2).

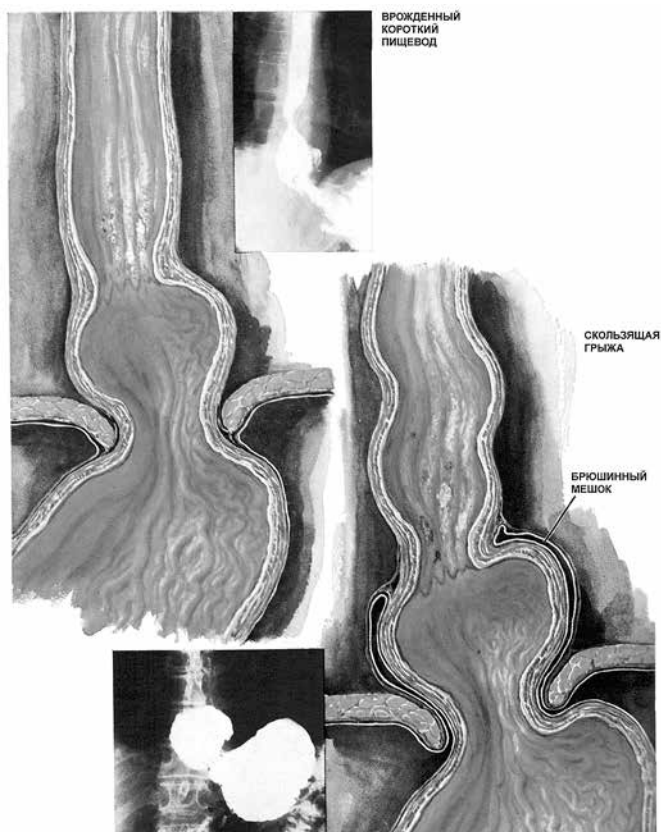


Рис. 1. Короткий пищевод и аксиальная ГПОД (по F. H. Netter, 2002 [44]).



Рис. 2. Рентгенограмма. Аксиальная ГПОД (по Я. Г. Колкину с соавт., 1996 [8]).

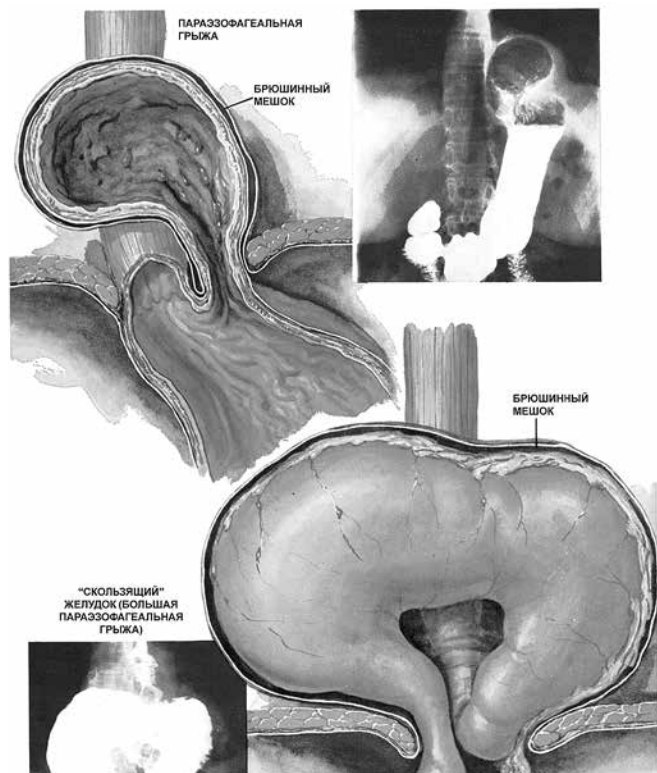


Рис. 3. Параэзофагеальные ГПОД (по Ф. Н. Netter, 2002 [44]).

2. Параэзофагеальные (околопищеводные) грыжи отличаются от аксиальных грыж тем, что абдоминальный (кардиальный) отдел пищевода остается в брюшной полости, будучи фиксирован в области пищеводного отверстия диафрагмы, тогда как фундальный и/или антральный отделы желудка, а иногда и другие органы брюшной полости (петли тонкой или толстой кишки, сальник и др.) могут проникать в грудную полость, располагаясь рядом с пищеводом (т. е. параэзофагеально). Таким образом, параэзофагеальные грыжи образуются при нормальной фиксации пищеводно-желудочного соединения к диафрагме, но при существенном расширении отверстия диафрагмы, в которое могут проникать органы брюшной полости. Параэзофагеальные грыжи встречаются реже, чем аксиальные, могут сопровождаться ущемлением сместившегося органа [18] (рис. 3, 4).

3. Смешанные грыжи характеризуются сочетанием признаков аксиальных и параэзофагеальных грыж (рис. 5) [18].

Каждый из перечисленных типов ГПОД может быть временным, преходящим, возникающим только при повышении внутрибрюшного давления (нефиксированная грыжа), и постоянным (фиксированным) выпячиванием того или иного отдела пищевода или желудка в грудную полость [18].

Патогенез боли при ГПОД, безусловно, состоит из ряда компонентов. В его формировании участвуют дистензионный компонент (вследствие растяжения стенок пищевода при рефлюксе содержимого желудка), воспаление (изъязвление) слизистой оболочки пищевода, спастический компонент (гипермоторная дискинезия пищевода), ишемический компонент (сдавление грыжевого выпячивания в области

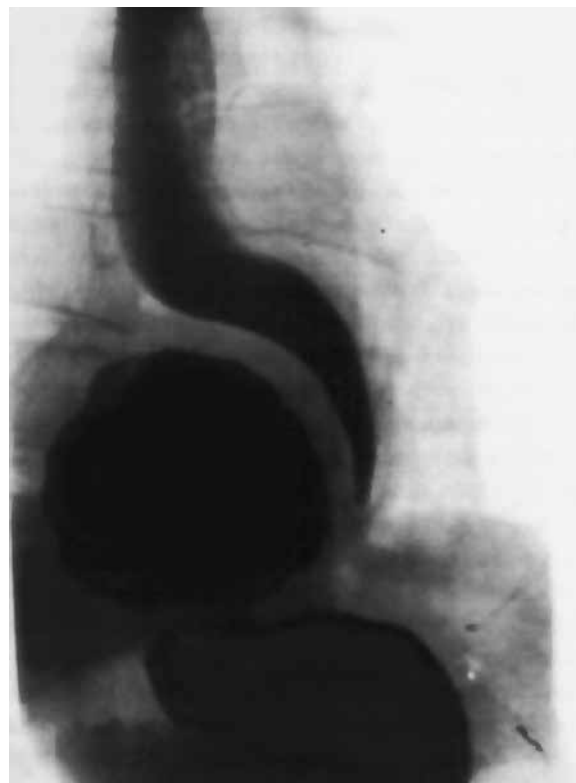


Рис. 4. Рентгенограмма. Параэзофагеальная ГПОД (по Я. Г. Колкину с соавт., 1996 [8]).

пищеводного отверстия диафрагмы). Особенно выражен последний компонент при ущемлении ГПОД [4].

При ГПОД возможно развитие как псевдокоронарных, так и коронарных болей, аритмий [25]. Я. Г. Колкин с соавт. (1996) [8] при обследовании более тысячи больных с ГПОД выявили 29% пациентов с болями, сходными со стенокардией. Среди этих пациентов нормальная ЭКГ зарегистрирована только в 18% случаев, ЭКГ-признаки ишемической болезни

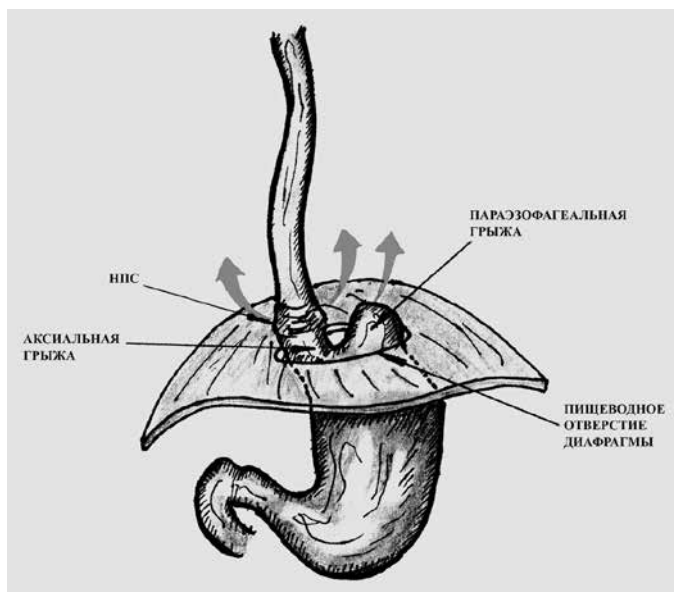


Рис. 5. Схематическое изображение смешанной ГПОД, для которой характерно сочетание признаков аксиальных и параэзофагеальных грыж (по Г. Е. Ройтбергу с соавт., 2007 [18]); НПС — нижний пищеводный сфинктер.

сердца выявлены в 15%, диффузные изменения миокарда — в 13%, отклонение электрической оси сердца влево — в 19%, вправо — в 2%, синусовая тахикардия — в 1%, синусовая брадикардия — в 19%, желудочковая экстрасистолия — в 8%, нарушения атрио-вентрикулярной проводимости — в 2%, мерцательная аритмия — в 3% случаев.

Вероятен следующий механизм возникновения боли при ГПОД: правый блуждающий нерв, разветвляясь, направляет часть своих ветвей к задней стенке желудка, часть — к солнечному сплетению. Смещение желудка вверх при образовании грыжи сопровождается натяжением ветвей блуждающего нерва, идущих к солнечному сплетению, вследствие чего возникают болевые ощущения. Подобное раздражение блуждающего нерва может привести также к сокращению продольной мускулатуры пищевода и дальнейшему увеличению грыжи, т. е. к образованию «порочного круга» [15, 27].

Соотношение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ГПОД может быть двояким: ГЭРБ может способствовать формированию ГПОД и наоборот [1, 7, 26]. По мнению В. Х. Василенко (1971) [3], у половины больных ГЭРБ обнаруживают ГПОД. В отличие от ГЭРБ без ГПОД, когда доминирующим проявлением является изжога, при ГЭРБ в сочетании с ГПОД преобладает боль [19]. Боль при ГПОД, по данным различных авторов, беспокоит 25–85% больных [8, 19]. В связи с преобладанием при ГПОД болевого синдрома над диспепсией в настоящей статье мы уделяем больше внимания именно боли.

При ГПОД боль имеет отчетливые особенности. Чаще боль локализуется в эпигастриальной области, она имеет самый различный характер и разностороннюю иррадиацию. Обычно наблюдаются постоянные боли длительностью от нескольких дней до нескольких месяцев, иногда боли исчезают, но вскоре возобновляются опять. Иногда боль смещается ближе к пупку, нередко иррадируя в спину и подреберья. Периодически боли обостряются в виде кратковременных приступов, принимают опоясывающий характер, причем иррадиация может быть сильнее, чем местная боль. Последняя — диффузная, глубокая, резко усиливающаяся в период обострений, иногда сопровождается обморочными состояниями. Боль имеет самый разнообразный оттенок: сверлящий, жгучий, острый, тупой. Лежание на спине и стояние на ногах усиливают боль. Больной инстинктивно ищет положение, уменьшающее боль, чаще «застывая» на левом боку. Болевой приступ, как правило, резко окрашен эмоционально, сопровождается вазомоторными реакциями, страхом смерти. Нередко приступ боли сопровождается рвотой вначале пищей, а затем слизью и желчью. Иногда рвотные массы содержат примесь крови. Рвота сменяется тошнотой и резким усилением обычно имеющейся отрыжки. Этому может сопутствовать падение температуры тела, учащение мочеиспускания, похолодание конечностей. Пульс частый, слабый, мягкий. Приступ может оборваться также внезапно, как и начался. Чаще всего, однако, после некоторого перерыва он повторяется, и начинается

длинная цепь рецидивов, иногда постепенно ослабевающих. После приступа — разбитость, депрессия, слабость [8, 26].

Боль характерна для «кардиальной маски» ГПОД, тем более что приступы болей могут сопровождаться изменениями на ЭКГ (см. выше). Многие из пациентов с ГПОД годами лечатся по поводу стенокардии, и лишь постоянное отсутствие соответствующих изменений на многократно проводимых ЭКГ приводит к дальнейшим поискам причин сердечных нарушений, иногда с обнаружением хиатусной грыжи [8, 15, 23, 25].

Для дифференциальной диагностики различных заболеваний пищевода, сопровождающихся болью, целесообразно пользоваться критериями, представленными в табл. 1.

Таблица 1

Зависимость характера болей от механизма возникновения (по В. С. Голочевской, 2009 [5])

Характер боли	Заболевания
Приступообразные (ангиноподобные) загрудинные боли раздражающего характера, иррадиирующие в шею, челюсть, спину. Могут сопровождаться вегетативными проявлениями (ощущением жара, потливостью, дрожью в теле). Купируются нитроглицерином, глотком воды, анальгетиками	Дискинезия пищевода Ахалазия кардии ГПОД ГЭРБ
Загрудинные боли жгучего характера, усиливающиеся в горизонтальном положении или наклоне туловища вперед. Купируются переменной положением тела, антацидами	ГЭРБ
Постоянные тупые или жгучие боли за грудиной	Ахалазия кардии Дивертикулиты Опухоли пищевода
Одинофагия (болезненность при глотании)	Эзофагиты Язва пищевода
Загрудинная боль с ощущением распирания в эпигастрии и нехватки воздуха, проходит после отрыжки	Аэрофагия

Лечение ГПОД подразумевает, прежде всего, лечение эзофагита, устранение гастроэзофагеального рефлюкса, т. е. соответствует лечению ГЭРБ (см. ниже). Оперативное лечение целесообразно при неэффективности консервативной терапии, невозможности длительного медикаментозного лечения, развитии осложнений, сочетании ГПОД с другими заболеваниями брюшной полости, требующими хирургического вмешательства (желчнокаменная болезнь и др.), больших размерах ГПОД в сочетании с дыхательной недостаточностью, нарушением сердечной деятельности. Чаще выполняют эзофаго-фундопликацию, а при рубцовом стенозе пищевода — его резекцию [4, 8, 18].

Основные направления лечения ГЭРБ [17, 26]:

- уменьшение агрессивности рефлюксата;
- уменьшение времени контакта слизистой оболочки пищевода с рефлюксатом путем уменьшения частоты и длительности эпизодов рефлюкса;
- повышение тонуса нижнего пищеводного сфинктера.

Прежде всего необходимо дать больному рекомендации по изменению образа жизни и питания. Пациенту необходимо спать с приподнятым не менее чем на 15 см головным концом кровати; после приема пищи избегать наклонов вперед и не ложиться; не носить тесную одежду и тугие пояса; избегать поднятия тяжестей более 8–10 кг, перенапряжения брюшного пресса и работы, связанной с наклонами туловища вперед; бороться с избыточной массой тела; бросить курить [17, 26].

Рекомендуют частое дробное питание, ограничение объема пищи и некоторых пищевых продуктов (животных жиров, шоколада, кофе, грубой клетчатки, газированных напитков, острых и пряных продуктов, свежего хлеба, мучных изделий и др.). После приема пищи в течение не менее 3 часов следует находиться в вертикальном положении. Ужин должен быть легким и не позднее, чем за 2–3 часа до сна. Следует полностью отказаться не только от курения, но и от употребления алкоголя [18].

Необходимо также исключить, а если это невозможно, то уменьшить прием препаратов, которые могут ухудшать течение ГЭРБ, снижая тонус нижнего пищеводного сфинктера или раздражая слизистую оболочку пищевода. К таким препаратам относят метилксантины (эуфиллин, теофиллин, Теодур), холинолитики (атропин, платифиллин, метацин), антидепрессанты (амитриптилин, имизин, флуоксетин — Прозак; флувоксамин — Феварин), нитраты (нитроглицерин, Нитросорбид, Сустанг, Тринитролонг), блокаторы β -адренорецепторов (пропранолол, атенолол, метопролол, бисопролол, небиволол, карведилол), антагонисты кальция (верапамил, нифедипин, дилтиазем), контрацептивы (Триквилар, Марвелон, Микрогинон, Логест), миотропные спазмолитики (Но-шпа, папаверин, Бускопан), нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, индометацин), наркотические анальгетики (Оmnopон, Промедол, бупренорфин) [17, 26].

При медикаментозном лечении ГЭРБ используют два принципиальных варианта тактики [15]:

1. Начинают лечение с применения наиболее мощных антисекреторных средств — ингибиторов протонной помпы (ИПП) в стандартной или двойной терапевтической дозировке, а после достижения клинического эффекта дозу ИПП снижают до поддерживающей (step-down therapy).

2. Назначают поэтапно нарастающую терапию, используя последовательно антациды (альгинаты), а при их неэффективности — блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов и, наконец, ИПП (step-up therapy) [3, 26].

Безусловно, антисекреторная терапия дополняется прокинетиками при выборе любого из двух указанных выше вариантов тактики.

При лечении ГПОД предпочтительной является тактика step-down. При этом лечение начинают с ИПП. Установлено, что для успешного лечения ГЭРБ необходимо, чтобы показатель pH внутри желудка превышал 4,0 в течение 16–18 часов в сутки. Достичь такого результата, применяя блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов в терапевтических дозах, невозможно. Такой результат могут обеспечить только ИПП. Это основное преимущество данных препаратов. Кроме того, ИПП не требуют повышения доз в процессе лечения, имеют четко установленный механизм действия, обладают антихеликобактерными свойствами, при лечении используется простой режим дозирования (1–2 раза в сутки), они хорошо переносятся, а частота побочных эффектов низка [15, 21].

Стандартная доза омепразола — 20 мг утром и вечером или 40 мг однократно; лансопразола — 30 мг 2 раза в сутки или 60 мг однократно; пантопразола — 40 мг 2 раза в сутки или 80 мг однократно; рабепразола — 10 мг 2 раза в сутки или 20 мг однократно; эзомепразола — 20 мг 2 раза в сутки или 40 мг однократно. При необходимости дозы ИПП могут быть увеличены [26].

В 1974 г. был синтезирован первый ИПП. С того времени создан целый ряд поколений этих препаратов. Хотя по результатам исследований каждое последующее поколение ИПП отличается в среднем более высокой активностью и продолжительностью эффекта, на реальную эффективность того или иного препарата влияет большое количество факторов: индивидуальные особенности секреторного аппарата в целом (т. н. гиперсекреторный статус), рецепторов на поверхности париетальных клеток, а также метаболизма (в т. ч. различная интенсивность микросомального окисления в печени). Следует также учитывать возможность выработки антител к препарату [2, 13, 14].

На фармацевтическом рынке доступен пантопразол.

ИПП различаются по биодоступности. Например, биодоступность омепразола снижается при повторном приеме, эзомепразола — возрастает. Преимуществом пантопразола является стабильно высокая биодоступность, т. е. она не изменяется в зависимости от того, принял ли пациент препарат первый, второй или более раз. Важно также, что на биодоступность пантопразола не влияет прием пищи и антацидов [2, 15, 39].

Пантопразол выпускается в форме таблеток по 20 мг и 40 мг, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, предотвращающей его разрушение соляной кислотой в желудке. После перорального применения пантопразол быстро всасывается, затем он подвергается незначительному пресистемному метаболизму. Абсолютная биодоступность пантопразола при пероральном введении составляет 77% [34]. Для парентерального введения используют флаконы, содержащие 40 мг пантопразола.

Пантопразол (в отличие от омепразола и эзомепразола) не аккумулируется в организме после приема повторных доз [4, 10, 34].

ИПП поступают в организм человека в виде предшественников, а затем проходят определенную активацию, превращаясь в канальцах париетальных клеток в тетрациклический сульфенамид, который необратимо блокирует активность протонной помпы, связываясь с молекулами цистина. Пантопразол связывается с цистином в положении 813 и 822. Именно такая связь имеет ключевое значение для торможения активности транспортной системы. В отличие от пантопразола омепразол связывается с цистином в положении 892 и 813, лансопразол — 321, 813 и 892 [2]. Пантопразол — единственный ИПП, связывающийся с цистином 822, расположенным глубоко в транспортном домене протонной помпы, вследствие чего он становится недоступным для глутатиона и дитиотреитола, которые способны устранить ингибирование. Поэтому предполагается, что пантопразол имеет более продолжительное действие, чем другие ИПП [4, 6, 34].

С этим же связан более длительный период, необходимый для восстановления секреции соляной кислоты после приема ИПП. Так, для лансопразола время восстановления желудочной секреции составляет около 15 часов, для омепразола и рабепразола — около 30 часов, а для пантопразола — примерно 46 часов [47]. Т. е. пантопразол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект. Длительное ингибирование продукции соляной кислоты позволяет избегать «ночного кислотного прорыва» или резкого подъема кислотности рефлюксата при пропуске пациентом очередного приема препарата [12].

Именно эта особенность определяет большую клиническую эффективность препарата по сравнению с другими ИПП, оцененную по проценту пациентов с купированной изжогой и общему проценту успешного лечения ГЭРБ [9, 43, 45].

В нейтральной среде с умеренной кислотностью ($\text{pH}=3,5-7,4$) *in vitro* пантопразол стабильнее омепразола, лансопразола и особенно рабепразола, при $\text{pH}=5,1$ полупериод химической активации пантопразола (4,7 часа) больше, чем у омепразола, лансопразола и рабепразола (1,4; 1,5; 0,12 часа соответственно), при этом все четыре лекарственных вещества в сильнокислой среде ($\text{pH}=1,2$) быстро преобразовывались в активные формы (полупериод активации 4,6; 2,8; 2,0; 1,3 минут соответственно). Более высокая pH -селективность пантопразола означает, что он, в отличие от омепразола, лансопразола и рабепразола, с меньшей вероятностью будет накапливаться в организме или активироваться в умеренно кислой среде ($\text{pH}=3-5$), например в лизосомах, в поздних эндосомах и микросреде под поверхностью адгезивных макрофагов и остеокластов [42].

Таким образом, селективность пантопразола объясняет меньшее количество побочных эффектов и большую безопасность препарата по сравнению с другими ИПП [11, 28, 46]. Эти качества пантопразола объясняются еще и особенностями его метаболизма. Метаболизм ИПП происходит в основном в печени при участии цитохрома P450, основными

изоферментами которого являются CYP1A, CYP2C8-10, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Ключевыми изоферментами в деактивации ИПП являются CYP2C19 и CYP3A4, обеспечивающие процессы гидроксилирования и деалкилирования. Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма с мочой (на 80%). Пантопразол является исключением: его метаболизм проходит без участия указанных изоферментов, а путем конъюгации (в первую очередь, сульфатирования), что обеспечивает незначительное влияние препарата на метаболизм других лекарственных средств. Этим же, вероятно, объясняется постоянная биодоступность пантопразола после первого применения [2, 4, 24].

У здоровых добровольцев не было отмечено клинически значимых лекарственных взаимодействий между пантопразолом и целым рядом других лекарственных средств. Не было отмечено также влияния пантопразола на концентрацию циклоспорина или такролимуса в крови у пациентов, перенесших трансплантацию почки [34].

Отсутствие «перекреста» метаболизма пантопразола и других препаратов является значительным преимуществом. При лечении пантопразолом врач может быть уверен в отсутствии риска передозировки или в уменьшении эффекта других препаратов. Во множестве исследований показано, что пантопразол не влияет на метаболизм клопидогреля, глибенкламида, нифедипина, диазепамы, диклофенака, карбамазепина, варфарина, теофиллина и широкого круга других препаратов (табл. 2). В связи с этим пантопразол считают наиболее безопасным ИПП [9, 25, 29, 33].

В современных клинических руководствах большинству пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, рекомендуют прием препаратов ацетилсалициловой кислоты; многие из них также будут принимать клопидогрель и ИПП [30]. Прием пантопразола не ассоциировался с увеличением риска повторного инфаркта миокарда у пациентов, принимающих клопидогрель, в связи с тем, что он не ингибирует цитохром P450 2C19, и, напротив, использование других ИПП было ассоциировано с увеличением риска повторного инфаркта миокарда на 40% в течение 90 дней после выписки [36]. В то же время, FDA (Food and Drug Administration) рекомендует избегать одновременного приема клопидогреля с другими препаратами, ингибирующими CYP2C19 (омепразол, эзомепразол) [51].

Отсутствуют сообщения о клинически значимых изменениях фармакокинетики пантопразола у лиц пожилого возраста или у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Таким образом, у пациентов данных групп нет необходимости в коррекции дозы [16, 33]. Пантопразол в дозе 40–120 мг в сутки при пероральном применении длительностью до 5 лет хорошо переносился пациентами с кислотозависимыми заболеваниями, включая больных с тяжелым циррозом печени [33]. Через два года лечения пантопразолом в дозе 40–80 мг в сутки не отмечалось значительного изменения количества энтерохромаффиноподобных клеток в слизистой оболочке желудка [33].

Таблица 2

Взаимодействия различных ИПП с другими препаратами (по S. M. Cheer et al., 2003 [33], A. Fitton et al., 1996 [34])

Препараты	Пантопризол	Омепразол	Лансопризол	Эзомепразол	Рабепразол
<i>Противоэпилептические средства</i>					
Карбамазепин	Нет	↓ клиренс	Нет	Неизвестно	Неизвестно
Фенитоин	Нет	↓ клиренс	Нет	↓ клиренс	Нет
Диазепам	Нет	↓ клиренс	Нет	↓ клиренс	Нет
<i>Сердечные препараты</i>					
Метопролол	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Нифедипин	Нет	↑ абсорбция ↓ клиренс	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Варфарин	Нет	↓ клиренс	Нет	↓ клиренс	Нет
Дигоксин	Нет	↑ абсорбция	Неизвестно	Неизвестно	↑ абсорбция
<i>Анальгетические средства</i>					
Диклофенак	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Напроксен	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Пироксикам	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
<i>Противодиабетические средства</i>					
Глибенкламид	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Пероральные контрацептивы	Нет	Неизвестно	Противоречивые результаты	Неизвестно	Неизвестно
Этанол	Нет	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно
<i>Противоастматические средства</i>					
Теofilлин	Нет	Нет	Противоречивые результаты	Неизвестно	Нет

При пероральном применении пантопризол в дозе 40–120 мг в сутки хорошо переносится пациентами как при кратковременном (менее 8 недель), так и при длительном (более 4 лет) лечении [31, 34].

Пантопризол в схемах эрадикационной терапии оказывается более эффективным, чем другие ИПП [9], при этом эффективность заживления гастродуоденальных язв с успешной эрадикацией *Helicobacter pylori* через 4 недели лечения составляет 88–91%, а через 8 недель — 98–100% [39].

Пантопризол быстрее эзомепразола купирует дневные и ночные симптомы ГЭРБ [25, 50].

Поддерживающая терапия ГЭРБ пантопризолом в дозе 20 мг или 40 мг в сутки в течение 12–24 месяцев и более безопасна и предотвращает развитие рецидивов рефлюкс-эзофагита у большинства пациентов [20, 22, 31, 33, 38, 49].

Пантопризол купирует проявления бронхоспазма, вызванные гастроэзофагеальным рефлюксом, у большинства больных ГЭРБ (более 80%) [32, 41, 48].

Пантопризол эффективен для купирования и профилактики язвенных кровотечений, а также гастропатий, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств [40].

Пантопризол является высокоэффективным и безопасным ИПП. При этом он обладает оптимальным соотношением цена/эффективность, что важно для наших пациентов [2, 25].

Таким образом, пантопризол, на наш взгляд, является оптимальным ИПП для лечения ГЭРБ на фоне ГПОД, когда заболевание нередко отличается упорным течением, резистентностью к терапии [21, 35, 37, 52]. Как правило, больные нуждаются в назначении целого ряда препаратов, метаболизм которых не страдает при приеме пантопризола. Частое развитие внепищеводных проявлений ГЭРБ при наличии ГПОД также определяет сложность лечения. Выгодные фармакоэкономические характеристики пантопризола также крайне важны в этой ситуации.

Литература:

1. Аллахвердян А. С. Анализ неудач и ошибок антирефлюксных операций. *Анн. хирургии*. 2005. № 2. С. 8–15.
2. Бельмер С. В. Пять поколений ингибиторов протонного насоса: проблема выбора. *Лечащий врач*. 2009. № 7. С. 14–17.
3. Василенко В. Х., Гребенев А. Л., Сальман М. М. Болезни пищевода. Москва: Медицина, 1971. 407 с.
4. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Диагностика и лечение. Под ред. М. Ф. Ваези. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с.
5. Голочевская В. С. Пищеводные боли: умеем ли мы их распознавать? *Новости медицины и фармации*. 2009. № 7. С. 3–4.
6. Губергриц Н. Б., Фоменко П. Г., Голубова О. О., Беляева Н. В. Рациональний вибір інгібітору протонної помпи для лікування хронічного панкреатиту у поєднанні з медикаментозними ураженнями печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 1. С. 63–81.
7. Исаков В. А. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: восток и запад. *Эксперим. клинич. гастроэнтерология*. 2004. № 5. С. 2–6.
8. Колкин Я. Г., Вечерко В. Н. Грыжи пищевода от верстия диафрагмы. Тель-Авив: Helsin Trading (Israel) Ltd., 1996. 208 с.
9. Кучерявый Ю. А. Сравнительная эффективность тройной антихеликобактерной терапии I линии при использовании препаратов пантопразола и омепразола. *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*. 2010. № 1. С. 4–5.
10. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В. Эффективность пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эксперим. клинич. гастроэнтерология*. 2008. № 2. С. 102–104.
11. Лапина Т. Л. Безопасность ингибиторов протонной помпы. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009. № 4. С. 22–28.
12. Логинов А. Ф. Возможности использования пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Фарматека*. 2012. № 2. С. 29–33.
13. Лопина О. Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002. № 2. С. 38–44.
14. Маев И. В. Когда могут быть неэффективными ингибиторы протонной помпы? *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*. 2010. № 1. С. 2–3.
15. Маев И. В., Бурков С. Г., Юренев Г. Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. Москва: Литтерра, 2014. 352 с.
16. Машарова А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: особенности применения ингибиторов протонной помпы. *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*. 2010. № 1. С. 6–7.
17. Передерий В. Г., Ткач С. М., Кузенко Ю. Г., Скопиченко С. В. Кислотозависимые заболевания. Киев: ААБ, 2008. 425 с.
18. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Система органов пищеварения: учебн. пособие. Москва: МЕДпресс-информ, 2007. 560 с.
19. Руководство по внутренним болезням для врача общей практики: от симптома и синдрома — к диагнозу и лечению. Под ред. Ф. И. Комарова. Москва: Мед. информ. агентство, 2007. 872 с.
20. Степанов Ю. М., Будзак И. Я. Ингибиторы протонной помпы: насколько безопасно длительное применение пантопразола. *Гастроэнтерология*. 2013. № 3. С. 133–137.
21. Ткач С. М. Современные возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология*. 2014. № 2. С. 82–88.
22. Ткач С. М. Современные подходы к инициальному и противорецидивному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гастроэнтерология*. 2015. № 3. С. 142–146.
23. Ткач С. М., Кляритская И. Л., Балабанцева А. П. Внепищеводные и атипичные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Киев, 2013. 165 с.
24. Ткач С. М., Кузенко Ю. Г., Марусанич Б. Н. Цитохром р450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 1. С. 50–55.
25. Фадеенко Г. Д., Гриднев А. Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность. Киев: Библиотека «Здоровье Украины», 2014. 376 с.
26. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 816 с.
27. Чернин В. В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Москва: Медицинское информационное агентство, 2010. 528 с.
28. Черноусов А. Ф., Хоробрых Т. В., Ветшев Ф. П. Повторные антирефлюксные операции. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2011. № 3. С. 4–17.
29. Ahlawat S. K., Mohi-Ud-Din R., Williams D. C., Maher K. A., Benjamin S. B. A prospective study of gastric acid analysis and esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux refractory to medical therapy. *Dig. Dis. Sci.* 2005. Vol. 50, No 11. P. 2019–2024.
30. Bhatt D. L., Scheiman J., Abraham N. S., Antman E. M., Chan F. K. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Document. *Circulation*. 2008. Vol. 118. P. 1894–1909.
31. Brunner G., Athmann C., Schneider A. Long term, open label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid peptic disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36, No 1. P. 37–47.
32. Calabrese C., Fabbri A., Areni A., Scialpi C., Zahlane D., Di Febo G. Asthma and gastroesophageal reflux disease: effect of long-term pantoprazole therapy. *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11, No 48. P. 7657–7660.
33. Cheer S. M., Prakash A., Faulds D., Lamb H. M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs*. 2003. Vol. 63, No 1. P. 101–133.
34. Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs*. 1996. Vol. 51, No 3. P. 460–482.

35. Hunt R., Armstrong D., Katelaris P. GERD: Global perspective on gastroesophageal reflux disease. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/User-Files/file/guidelines/gastroesophagel-reflux-disease-english-2015.pdf> (Updated: October 2015).
36. Juurlink D. N., Gomes T., Ko D. T., Szmitko 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. Vol. 180, No 7. P. 713–718.
37. Kahrilas P. J., Shaheen N. J., Vaezi M. F., Hiltz S. W., Black E., Modlin I. M., Johnson S. P., Allen J., Brill J. V. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135. P. 1383–1391.
38. Katz P. O., Gerson L. B., Vela M. F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108, No 3. P. 308–328.
39. Malfertheiner P., Kirchner T., Kist M., Leodolter A., Peitz U., Strobel S., Bohuschke M., Gatz G. Helicobacter pylori eradication and gastric ulcer healing — comparison of three pantoprazole-based triple therapies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 17, No 9. P. 1125–1135.
40. McNamara D., Mahmood Z. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe. The burden of gastrointestinal disease in Europe. *UEGF*. 2004. P. 31–36.
41. Moore J. M., Vaezi M. F. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 26, No 4. P. 389–394.
42. Mullin J. M., Gabello M., Murray L. J., Farrell C. P., Bellows J., Wolov K. R., Kearney K. R., Rudolph D., Thornton J. J. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug. Disc. Today*. 2009. Vol. 14, No 13–14. P. 647–660.
43. Naumburger A., Schoffel L., Gillissen A. Comparison of two treatment regimens in symptomatically homogenous GERD patient populations: pantoprazole relieves gastrointestinal symptoms significantly better than omeprazole. *Gut*. 2004. Vol. 53, Suppl. 4. P. A108.
44. Netter F. H. The Netter collection of medical illustrations. New York: Colorpress, 2002. Vol. 3. Digestive System: p. 1. 206 p.
45. Pilotto A., Franceschi M., Leonardo G. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13, No 33. P. 4467–4472.
46. Richter J. The refractory GERD patient. *World Gastroenterol. News*. 2007. Vol. 12. P. 11–13.
47. Sachs G. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors. *Drugs of Today*. 2003. Vol. 39, Suppl. A. P. 11–14.
48. Saritas Yuksel E., Vaezi M. F. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med. Wkly*. 2012. Vol. 22. P. 135–144.
49. Scholten T., Dekkers C. P., Schutze K., Korner T., Bohuschke M., Gatz G. On-demand therapy with pantoprazole 20 mg as effective long-term management of reflux disease in patients with mild GERD: the ORION trial. *Digestion*. 2005. Vol. 72. P. 76–85.
50. Scholten T., Gatz G., Hole U. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 18. P. 587–594.
51. US Food and Drug Administration, 2009. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm191169.html>
52. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101, No 8. P. 1900–1920.

УДК 616.34-007.43-031:611.26]-092-08

doi: 10.33149/vkp.2019.03.10

RU **Диафрагмальные грыжи: механизмы формирования, клиника, лечебная тактика**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, А. В. Юрьева

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, типы диафрагмальных грыж, патогенез, клиника, лечение, пантопразол

В статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Подробно описаны типы диафрагмальных грыж: аксиальные, параэзофагеальные, смешанные. Каждый из перечисленных типов грыж может быть временным, возникающим только при повышении

внутрибрюшного давления (нефиксированная грыжа), или постоянным (фиксированным) выпячиванием того или иного отдела пищевода или желудка в грудную полость. Патогенез формирования диафрагмальных грыж включает несостоятельность соединительнотканых структур, участвующих в образовании пищеводно-желудочного соединения; значительное повышение внутрибрюшного давления; повышение двигательной активности пищевода (гипермоторная дискинезия). Механизм формирования боли при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы обусловлен дистензионным компонентом (вследствие растяжения стенок пищевода при рефлюксе содержимого желудка), воспалением (изъязвлением) слизистой оболочки пищевода, спастическим (гипермоторной дискинезией пищевода) и ишемическим компонентами (сдавление грыжевого выпячивания в области пищеводного отверстия диафрагмы). Описаны клинические проявления и особенности болевого синдрома,

в т. ч. при псевдокоронарных болях, дифференциальная диагностика. Представлены рекомендации по немедикаментозному лечению, включающие изменение образа жизни и питания. Особое внимание уделено пантопразолу как средству выбора лечения больных, представлены преимущества пантопразола по сравнению с другими ингибиторами протонной помпы: селективность действия в зависимости от pH, отсутствие «перекреста» с метаболизмом других лекарственных средств, эффективность, длительность кислотосупрессивного действия, безопасность, выгодные фармакоэкономические характеристики.

УДК 616.34-007.43-031:611.26]-092-08

doi: 10.33149/vkr.2019.03.10

UA **Діафрагмальні грижі: механізми формування, клініка, лікувальна тактика**

Н. Б. Губергіц, Н. В. Беляєва, О. Є. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, А. В. Юр'єва

Донецький національний медичний університет, Україна

Ключові слова: грижа стравохідного отвору діафрагми, типи діафрагмальних гриж, патогенез, клініка, лікування, пантопразол

У статті наведені сучасні дані про етіологію, патогенез гриж стравохідного отвору діафрагми. Докладно описані типи діафрагмальних гриж: аксіальні, параезофагальні, змішані. Кожен з перерахованих типів гриж може бути тимчасовим, що виникає тільки при підвищенні внутрішньочеревного тиску (нефіксована грижа), або постійним (фіксованим) випинанням того чи іншого відділу стравоходу або шлунка в грудну порожнину. Патогенез формування діафрагмальних гриж включає неспроможність сполучнотканинних структур, що беруть участь в утворенні стравохідно-шлункового з'єднання; значне підвищення внутрішньочеревного тиску; підвищення рухової активності стравоходу (гіпермоторна дискінезія). Механізм формування болю при грижах обумовлений дистензійним компонентом (внаслідок розтягнення стінок стравоходу при рефлюксі вмісту шлунка), запаленням (виразкою) слизової оболонки стравоходу, спастичним (гіпермоторною дискінезією стравоходу) і ішемічним компонентами (здавленням грижового випинання в ділянці стравохідного отвору діафрагми). Описані клінічні прояви і особливості больового синдрому, зокрема при псевдокоронарных болях, дифференціальна діагностика. Надаються рекомендації

щодо немедикаментозного лікування, які передбачають зміну способу життя і харчування. Особливу увагу приділено пантопразолу як засобу вибору лікування хворих, представлені переваги пантопразолу у порівнянні з іншими інгібіторами протонної помпи: селективність дії залежно від pH, відсутність «перехрещення» з метаболизмом інших лікарських засобів, ефективність, тривалість кислотосупресивної дії, безпека, вигідні фармакоэкономічні характеристики.

EN **Diaphragmatic hernia: formation mechanisms, clinical picture, treatment tactics**

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. Ye. Klochkov, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko, A. V. Yur'eva
Donetsk National Medical University, Ukraine

Key words: hiatal hernia, types of diaphragmatic hernia, pathogenesis, clinical picture, treatment, pantoprazole

The article presents current data on etiology, pathogenesis of diaphragmatic hernia. Types of diaphragmatic hernia are described in detail, namely: axial, paraesophageal, mixed. Each of the listed types of hernias can be temporary, occurring only with an increase in intra-abdominal pressure (non-fixed hernia), or permanent (fixed) protrusion of one or another esophagus or stomach into the chest cavity. Pathogenesis of the formation of hiatal hernia includes failure of the connective tissue structures involved in the formation of the esophago-gastric junction; significant increase in intra-abdominal pressure; increase in motor activity of the esophagus (hypermotor dyskinesia). The mechanism of pain formation in hiatal hernia is caused by the distortion component (due to stretching of the esophagus walls with reflux of the stomach contents), inflammation (ulceration) of the esophageal mucosa, spastic (hypermotor dyskinesia of the esophagus) and ischemic components (compression of the hernial protrusion in the esophageal opening of the diaphragm). Clinical manifestations and peculiarities of pain, including pseudo-coronary pain, differential diagnosis, are described. Recommendations for non-drug treatment, including lifestyle and nutritional changes, are presented. Particular attention is paid to pantoprazole as a means of choice for therapy of patients. Advantages of pantoprazole as compared with other proton pump inhibitors are presented: selectivity of action depending on pH, absence of “decussation” with the metabolism of other drugs, efficacy, duration of acid suppressive action, safety, favorable pharmacoeconomic characteristics.