

СИНДРОМ ИЗЖОГИ. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Хайретдинов Р.К., Куртов И.В., Данилова О.Е., Рогозина Л.А., Косякова Ю.А., Кривова С.П.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: maxlife2004@mail.ru

На современном уровне развития гастроэнтерологии представить патогенез, алгоритмы диагностики и лечения синдрома изжоги в условиях первичного звена здравоохранения. Показан патогенез изжоги при различных заболеваниях пищевода: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефлюксной гиперчувствительности и функциональной изжоге. Показано, что если в патогенезе изжоги при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ведущее значение принадлежит повреждению слизистой оболочки пищевода рефлюктом, то возникновение изжоги при функциональной изжоге и рефлюксной гиперчувствительности в основном обусловлено центральной и периферической гиперчувствительностью. Продемонстрированы подходы к ведению больного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, рефлюксной гиперчувствительностью и функциональной изжогой в условиях первичного звена здравоохранения в контексте Римского консенсуса IV (2016). Представлено, что препаратами выбора для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью являются ингибиторы протонной помпы, тогда как для терапии рефлюксной гиперчувствительности и функциональной изжоги – транквилизаторы и антидепрессанты, назначаемые в малых дозах, оказывающие висцеральный анальгетический эффект. При недостаточной эффективности терапии ингибиторами протонной помпы в лечении синдрома изжоги рекомендуется смена ингибитора протонной помпы с учетом метаболизма, добавление препаратов желчных кислот, прокинетики, препаратов альгиновой кислоты и психотропных средств. Отсутствие эффекта от проводимого консервативного лечения диктует необходимость госпитализации пациента с синдромом изжоги для дообследования и решения вопроса о выборе дальнейшей тактики лечения. Подтверждение диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при отсутствии эффекта от консервативной терапии служит показанием для оперативного лечения. Верификация рефлюксной гиперчувствительности и функциональной изжоги требует назначения психотерапии и длительной терапии психотропными препаратами.

Ключевые слова: синдром изжоги, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюксная гиперчувствительность, функциональная изжога, диагностика, лечение.

HEARTBURN SYNDROME. TOPICAL ISSUES OF THE PATHOGENESIS, DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Osadchuk A.M., Davydkin I.L., Gritsenko T.A., Hayretdinov R.K., Kurtov I.V., Danilova O.E., Rogozin L.A., Kosyakova Yu.A., Krivova S.P.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: maxlife2004@mail.ru

At the modern level of development of gastroenterology, to present pathogenesis, algorithms for diagnosing and treating heartburn syndrome in the context of primary health care. The pathogenesis of heartburn is demonstrated in various diseases of the esophagus: gastroesophageal reflux disease, reflux hypersensitivity and functional heartburn. It is shown that if in the pathogenesis of heartburn with gastroesophageal reflux disease the leading role belongs to damage to the mucous membrane of the esophagus by refluxing, then the occurrence of heartburn in functional heartburn and reflux hypersensitivity is mainly due to central and peripheral hypersensitivity. Approaches to the management of a patient with gastroesophageal reflux disease, reflux hypersensitivity and functional heartburn in the context of primary health care in the context of the Rome Consensus IV (2016) are demonstrated. It is shown that the drugs of choice for the treatment of gastroesophageal reflux disease are proton pump inhibitors, whereas for the treatment of reflux hypersensitivity and functional heartburn, there are tranquilizers and antidepressants prescribed in small doses that have a visceral analgesic effect. With insufficient effectiveness of therapy with proton pump inhibitors in the treatment of heartburn syndrome, it is recommended to change the proton pump inhibitor taking into account the metabolism, addition of preparations of bile acids, prokinetics, preparations of alginic acid and psychotropic drugs. The absence of the effect of conservative treatment dictates the necessity of hospitalization of a patient with a heartburn syndrome for additional examination and the decision of the choice of further treatment tactics. Confirmation of the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in the absence of the effect of conservative therapy serves as an

indication for surgical treatment. Verification of reflux hypersensitivity and functional heartburn requires the appointment of psychotherapy and long-term therapy with psychotropic drugs.

Keywords: heartburn syndrome, gastroesophageal reflux disease, reflux hypersensitivity, functional heartburn, diagnosis, treatment.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что около 161 млн человек в Европе и США страдают изжогой. Ежедневно изжогу испытывают около 13 млн, а раз в неделю – 27 млн американцев [1]. Жалобы на изжогу различной частоты и интенсивности в российской популяции предъявляют около половины взрослого населения и практически 20 % подростков [2,3,4]. Изжога может приводить к временной нетрудоспособности в течение 2,5 часов в неделю и снижать продуктивность во время работы на 23 % [5]. Термином «изжога» обозначают ощущение жжения, возникающее в области желудка или нижней части груди и распространяющееся снизу вверх на шею. Изжога может возникать в положении сидя, стоя, лежа или при наклонах туловища вперед, иногда сопровождаться ощущением кислоты и/или горечи в глотке и во рту, чувством переполнения в эпигастрии, возникающим натощак или после употребления пищи, алкоголя, неалкогольных напитков и табакокурения. Изжога является основным симптомом гастроэзофагельной рефлюксной болезни (ГЭРБ). У пациентов с ГЭРБ она регистрируется в 85 % случаев. Помимо ГЭРБ изжога может выявляться у пациентов с функциональными пищеводными расстройствами, такими как рефлюксная гиперчувствительность (РГ) и функциональная изжога (ФИ). В случае возникновения изжоги у больных с РГ и ФИ ее следует рассматривать в качестве синдрома. Это связано с тем, что ФИ и РГ являются самостоятельной патологией. При синдроме изжоги проведение дифференциального диагноза затруднительно, особенно, в условиях первичного звена здравоохранения [1,5]. При этом ранняя верификация ГЭРБ, РГ и ФИ является важной для выбора тактики лечения больного.

Цель. На современном уровне развития гастроэнтерологии представить патогенез, алгоритмы диагностики и лечения синдрома изжоги в условиях первичного звена здравоохранения.

Патогенез изжоги. Ощущение изжоги зависит от активности ноцирецепторов в пищеводе, являющихся внутриэпителиальными нервными окончания миспинальных афферентных волокон нейронов ганглиев дорсальных путей. Эти афферентные волокна участвуют в формировании боли или изжоги при воздействии рефлюктата, как правило, кислотного. Рецепторы спинальных афферентных нейронов в мышечном слое и серозной оболочке в основном являются чувствительными к механическому воздействию. Установлена роль вагусных эфферентных путей в восприятии растяжения стенки пищевода [1]. Патогенез изжоги зависит от состава пищеводного рефлюктата, который может быть кислым (рН менее 4), слабокислым (рН 4-7), щелочным или желчным (рН более 7) и

газовым. Присутствие в рефлюктате помимо кислоты и газа компонентов желчи положительно коррелирует с увеличением тяжести повреждения слизистой оболочки пищевода (СОП). Большинство эпизодов кислотных и не кислотных рефлюксов являются физиологическими и не вызывают изжоги. В то же время, изжога может возникать и на фоне физиологического количества кислоты, поступающей в пищевод, вне связи с пищеводными рефлюксами при нормальной морфологической картине СОП. Существенный вклад в развитие изжоги вносит гиперчувствительность хеморецепторов пищевода, формирующаяся как при непосредственном воздействии рефлюктата, так и опосредованно, при воздействии медиаторов воспаления [6,7]. Причиной изжоги может быть центральная сенситизация, связанная с нарушением функции афферентных нервов на уровне спинального дорсального пути и структур головного мозга, что может сопровождаться висцеральной гипералгией, персистирующей после заживления местных дефектов в пищеводе [6]. У больных с заболеваниями пищевода (ГЭРБ, РГ, ФИ), сопровождающимися изжогой, нередко выявляются повышенная тревожность и депрессия, ассоциирующиеся с повышенной чувствительностью висцеральных адренорецепторов, снижением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, нарушением местной эндокринной регуляции [6].

Изжога при ГЭРБ. Основной причиной изжоги при ГЭРБ является патологический гастроэзофагеальный рефлюкс [8]. Снижение рН пищевода ниже 4,0 в течение часа в течение суток сопровождается повреждением СОП [5]. Считается, что для неэрозивной формы ГЭРБ (НЭГЭРБ) характерны слабокислые и газовые рефлюксы [9]. Доказано, что воздействие ионов водорода, а не желчи в рефлюктате является главной причиной возникновения симптомов ГЭРБ [1,9]. В то же время пепсин и соли желчных кислот способствуют повышению проницаемости СОП, расширению межклеточных пространств [1,9]. Развитие патологического пищевода рефлюкса может быть обусловлено физиологическими и патологическими состояниями, связанными с повышением внутрибрюшного давления, недостаточностью эвакуаторной функции желудка, гастростазом, перееданием, нарушением запирающей функции нижнего пищевода сфинктера (НПС), курением, злоупотреблением алкоголем, приемом лекарственных препаратов, расслабляющих НПС [3,10,11], коморбидной патологией [12,13].

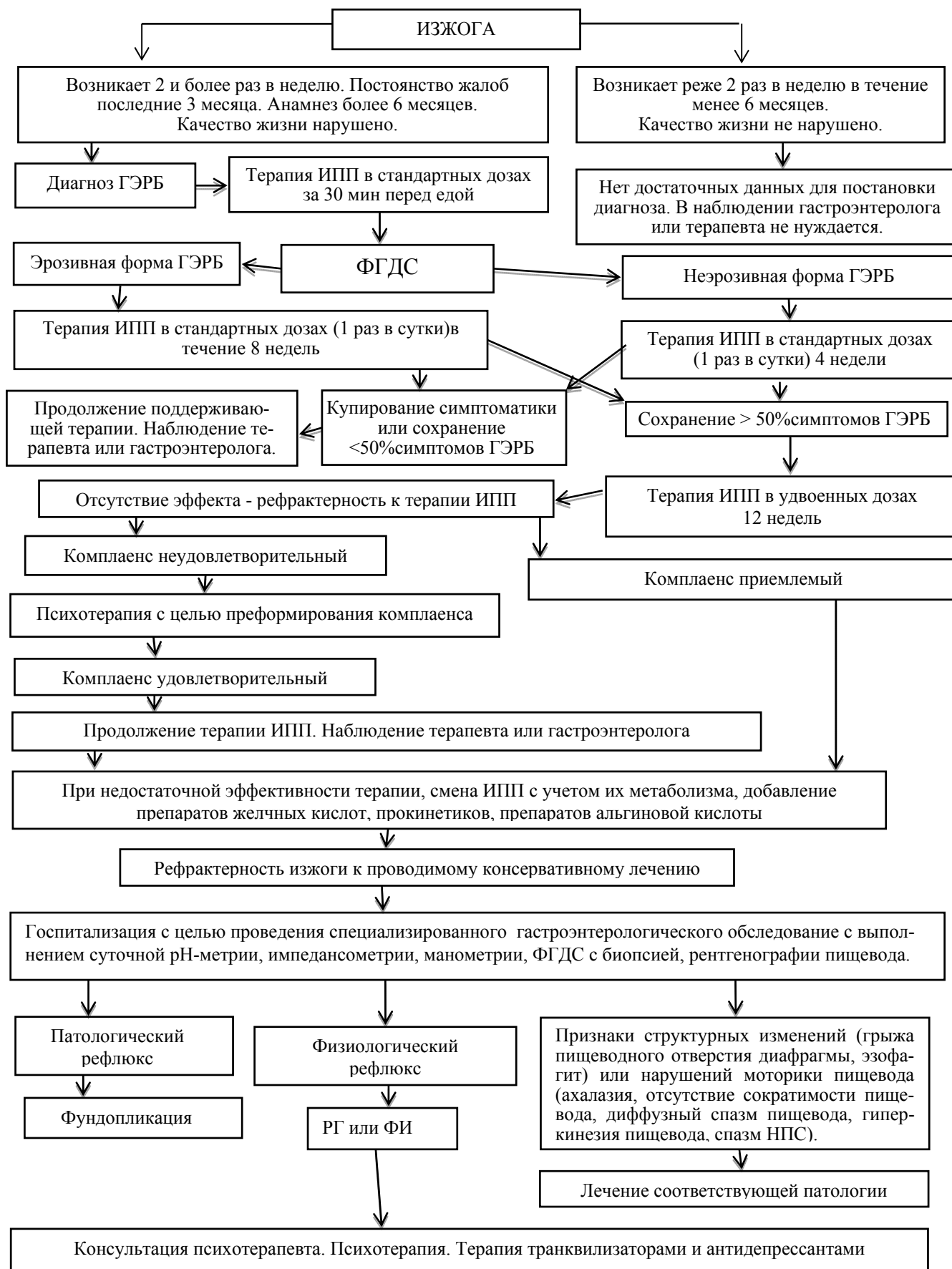
Практика показывает, что внутрипищеводная рН-метрия и импедансометрия вследствие трудоемкости не нашли широкого применения в клинической работе [2,5]. Сбор клинических данных методом анкетирования у лиц с изжогой, в большинстве случаев, обладает большей диагностической чувствительностью по сравнению с фиброэзофагогастродуоденоскопией (ФГДС) и мониторингом рН для верификации ГЭРБ

[2,5]. Так, диагноз ГЭРБ представляется вероятным, если изжога возникает два или более раз в неделю на протяжении полугода и отрицательно сказывается на качестве жизни пациента[5].

Диагноз ГЭРБ предполагает назначение «ex juvantibus» ингибиторов протонной помпы (ИПП), являющихся «золотым стандартом» терапии. В тоже время у 16–20 % больных ГЭРБ ИПП не эффективны. О рефрактерности ГЭРБ к лечению ИПП свидетельствует уменьшение её симптомов менее, чем на 50% при приеме двойных доз ИПП в течение, по крайней мере, 12 недель [1,11]. В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями, рефрактерной формой ГЭРБ предлагается считать заболевание с отсутствием полного заживления СОП и/или удовлетворительного купирования симптомов после проведения полного курса лечения стандартной (один раз в сутки) дозой ИПП [14]. Причинами рефрактерности могут быть особенности метаболизма ИПП, низкая приверженность больного к лечению, неправильный подбор дозы, гиперсекреция соляной кислоты, большая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, наличие «кислотного кармана», задержка опорожнения желудка, стойкие нарушения архитектоники СОП, ее гиперчувствительность, персистенция некислотного желудочного или дуоденального рефлюкса, с повышенным содержанием желчных кислот, ночного кислотного прорыва [1,10,11,15]. При рефрактерности ГЭРБ к лечению требуется переход на другой ИПП (например, эзомепразол). Неудовлетворительный комплаенс с целью преформирования требует применения психотерапевтических методик. При щелочном рефлюксе, нередко являющимся причиной рефрактерного течения ГЭРБ в качестве дополнительного лечения, рекомендуется применение препаратов урсодеооксиголевой кислоты, прокинетиков, антацидов, адсорбентов [14]. Рефрактерность изжоги к проводимой консервативной терапии требует исключения причин, не связанных с патологическим рефлюксом [4], что требует госпитализации для проведения специализированного обследования (импеданс-рН-метрия) и определения дальнейшей тактики лечения. Диагностика рефрактерной формы ГЭРБ подтверждается ассоциацией изжоги и патологического рефлюкса при отсутствии эффекта от проводимого лечения. Ее диагностика может служить показанием для хирургического лечения (фундопликация) (рисунок).

Изжога, не связанная с ГЭРБ. Установлено, что у 70% лиц с изжогой верифицируется нормальная эндоскопическая картина СОП. Дополнительное исследование биопсийного материала, взятого на расстоянии 2 и 5 см выше пищеводно-желудочного перехода, повышает чувствительность диагностики кислотного повреждения пищевода с помощью морфологических маркеров только на 46%. У 60% пациентов с первоначальным диагнозом НЭГЭРБ отмечены нормальные значения рН пищевода, а также рефрактерность к

ИПП [15,16]. Согласно данным Римского консенсуса IV, среди пациентов с предварительным диагнозом НЭГЭРБ он подтверждается только в 40% случаев. При этом в 36% выявляется РГ, а в 24% - ФИ[6,17].



Алгоритм дифференциального диагноза и лечения пациента с изжогой

Согласно современным представлениям, РГ отнесена к функциональным расстройствам пищевода, тогда как ранее входила в понятие ФИ и наблюдалась при ней в 25 % случаев [15]. В тоже время ФИ, ранее классифицировавшаяся как вариант НЭГЭРБ, в Римском консенсусе IV выделена в самостоятельную патологию. Отсутствие эффекта от применения ИПП и связи симптомов с патологическим рефлюксом может подтвердить наличие ФИ. За счет вариабельности в воздействии кислоты на слизистую пищевода в различные дни диагноз ФИ может смещаться в сторону НЭГЭРБ [6,17]. Клинические симптомы ГЭРБ, ФИ и РГ имеют широкую вариабельность, что затрудняет дифференциальный диагноз. Время кислотного рефлюкса при НЭГЭРБ превышает 5,3 % суточного времени, при РГ – менее 3,9–4,2 %. При ФИ нет взаимосвязи изжоги с возникновением пищеводного рефлюкса. Согласно Римскому консенсусу IV, РГ проявляется возникновением ретростернальных симптомов (изжоги и боли за грудиной) на фоне физиологического рефлюкса, при отсутствии эндоскопических признаков эзофагита, двигательных расстройств пищевода (ахалазии, атонии пищевода, диффузного эзофагеального спазма, гиперкинезия пищевода, спазма НПС) и обуславливается повышенной чувствительностью пищевода к рефлюкату [6,17,18]. В патофизиологии функциональных расстройств пищевода ведущее место принадлежит нарушениям взаимоотношений между генерацией периферических импульсов в ткани пищевода и их восприятием центральной нервной системой. Существуют данные о повышенной чувствительности рецепторов, воспринимающих кислоту (TRPV1), что связывается с нейрогенным воспалением, обусловленным повышенной экспрессией субстанции Р и рецептора нейрокина 1 [18]. Пациенты с РГ, как правило, остаются малочувствительными к терапии даже двойными дозами ИПП [17]. Диагностическими критериями ФИ являются: жжение за грудиной или боль; отсутствие облегчения симптомов, несмотря на оптимальную дозу ИПП; отсутствие данных за ГЭРБ, эозинофильный эзофагит, ахалазию кардии, атонию пищевода, диффузный эзофагеальный спазм, гиперкинезия пищевода, спазм НПС, для исключения которых необходимо проведение специализированного гастроэнтерологического исследования (эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, рН-метрии, импедансометрии, манометрии). В реальной клинической практике, при отсутствии возможности проведения специализированного обследования врач может применить диагностику «ex juvantibus» с повышением дозы ИПП вдвое [15]. Для диагностики ФИ и РГ необходимо появление симптомов 2 или более дней в неделю, негативно влияющих на качество жизни не менее 3 последних месяцев при давности симптомов более 6 месяцев на фоне назначения двойной дозы ИПП перед едой. Тем не

менее, удвоение дозы ИПП в течение 6–8 недель после назначения позволяет добиться положительного эффекта у 20–30 % пациентов, страдающих ФИ. У больных с ФИ и РГ наибольший положительный эффект наблюдается при использовании трициклических антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина, антиконвульсантов (гебапентин), психологических методов, поведенческой, релаксирующей терапии [6,17].

Заключение. Успешная диагностика и лечение больного с синдромом изжоги требует согласованного взаимодействия врачей различных специальностей. При этом подавляющее число больных с изжогой обращаются за помощью к врачу первичного звена. Выявление изжоги, соответствующей критериям ГЭРБ, требует незамедлительного назначения ИПП в стандартной дозе. Выполнение ФГДС не обязательно для постановки диагноза ГЭРБ и должно рекомендоваться для верификации формы заболевания, диагностики осложнений (например, язвы пищевода). При выполнении ФГДС целесообразно проводить хромозэндоскопию, что позволяет выявить участки СОП с дисрегенераторными изменениями (например, пищевод Барретта или дисплазию эпителия). Определение НЭГЭРБ диктует необходимость назначения ИПП сроком на 4 недели, тогда как диагностика эрозивной формы ГЭРБ – на 8 недель. Обнаружение дисрегенераторных изменений требует диспансерно-динамического наблюдения с выполнением контрольных ФГДС и биопсий. Рефрактерность ГЭРБ к проводимой антикислотной терапии диктует необходимость подробного гастроэнтерологического обследования больного для исключения различной функциональной и органической патологии.

Список литературы

1. Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors// Gut.2012. Vol. 61. № 9. P.1340-54.
2. Осадчук М.М., Лысов Н.А., Осадчук Т.К. Изжога – эпидемия XXI века/ М.М. Осадчук, Н.А. Лысов, Т.К. Осадчук // Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 2. – № 15. – С. 42-47.
3. Старостин Б.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска /Б.Д. Старостин //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2014. - № 1-2. – С.2-14.
4. Маев И.В., Юренев Г.Л., Бусарова Г.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (обзор материалов XVII Российской гастроэнтерологической недели, 10–12 октября 2017 г) /И.В. Маев, Г.Л. Юренев, Г.А. Бусарова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 5. – С.13-23.

5. Лапина Т.Л. Изжога: распространенность, клиническое значение, ведение пациентов. Фарматека / Т.Л. Лапина //Ежегодный сборник избранных научно-медицинских статей. Гастроэнтерология. – 2006. – С. 96–103.
6. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., Miwa H., Pandolfino J.E., Zerbib F. Functional Esophageal Disorders //Gastroenterology. 2016. Vol. 150. P.1368-1379.
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV. Florence Consensus Report // Gut. 2012. Vol. 61. P. 646-664.
8. Sharma N., Agrawal A., Freeman J. et al. An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring // Clin Gastroenterol Hepatol. 2008. Vol.6. P.521-524.
9. Fass R., Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors //Gut. 2009. Vol. 58. P.295-309.
10. Farre R., Van Malenstein M.H., de Vos R. Weakly acidic solutions containing pepsin and bile acids can increase significantly esophageal mucosa permeability //Gastroenterology. 2007. Vol. 132. №4 (2). P.1897.
11. Ливзан М.А., Лялюкова Е.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефрактерная к терапии ингибиторами протонной помпы. Клинические наблюдения //Лечащий врач.- 2015.- № 8.- С. 18–21.
12. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации // В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Е.К. Баранская, О.Б. Дронова, О.В. Зайратьянц, В.Д. Пасечников, Р.Г. Сайфутдинов, А.А. Шептулин, Ю.А. Кучерявый, Т.Л. Лапина, О.А. Сторонова, В.О. Кайбышева //Российская гастроэнтерологическая ассоциация. – 2014. – 23 с.
13. Скворцов В.В. Внутренние болезни /В.В. Скворцов. – М.: Эксмо, 2010. – 1072 с.
14. Давыдкин И.Л., Осадчук А.М., Бородулина Е.А. Инфильтративный туберкулез легких, язвенная болезнь и ВИЧ-инфекция (коморбидность и мультиморбидность заболеваний) / И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук, Е.А. Бородулина // Наука и инновации в медицине. - 2016.- №1 (1). – С.19-24.
15. Хуболов А.М., Толстокоров А.С., Коваленко Ю.В. Результаты антирефлюксной хирургической коррекции и грыж пищеводного отверстия диафрагмы у лиц пожилого и старческого возраста/ А.М. Хуболов, А.С. Толстокоров, Ю.В. Коваленко // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. –Т.1,№2. – С.167-171.
16. Penagini R., Sweis R., Mauro A., Domingues G., Vales A., Daniel Sifrim D. Inconsistency in the diagnosis of functional heartburn: usefulness of prolonged wireless pH monitoring in patients

with proton pump inhibitor refractory gastroesophageal reflux disease//J. Neurogastroenterol. Motil.2015. Vol.21. No. 2. P. 265-272.

17. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV //Gastroenterology. 2016. Vol. 150. P. 1262–1279.

18. Yoshida N., Kuroda M., Suzuki T., Kamada K., Uchiyama K., Handa O. et al.Role of nociceptors/neuropeptides in the pathogenesis of visceral hypersensitivity of nonerosive reflux disease//Dig. Dis. Sci.2013. Vol.58. P. 2237-2243.