

УДК [616.33-008.17-031:611.329]-06:616.3-008.6

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: есть ли какая-то связь?

А.А. Шептулин¹, М.А. Визе-Хрипунова²

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова,

²Кафедра госпитальной терапии Ульяновского государственного университета)

Gastroesophageal reflux disease and the functional diseases of gastro-intestinal tract: are there any interrelations?

А.А. Sheptulin, М.А. Vize-Khripunova

Цель обзора. Обсудить возможную связь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и показать, какие формы ГЭРБ можно рассматривать с позиций функциональной патологии.

Полученные данные. Показано, что ГЭРБ часто сочетается с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника. Это может быть обусловлено общностью патофизиологических механизмов данных заболеваний. В рамках неэрозивной формы ГЭРБ можно выделить 2 подгруппы больных, у которых: 1) отмечается связь клинических симптомов с эпизодами физиологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) – больные с гиперсенситивным пищеводом или 2) эти клинические симптомы вообще не связаны с ГЭР – пациенты с функциональной изжогой и которые можно трактовать в рамках функциональной патологии. Для оптимизации диагностики и лечения этих форм ГЭРБ необходимы дальнейшие исследования.

Заключение. В рамках ГЭРБ существуют формы заболевания, которые можно рассматривать с позиций функциональных расстройств ЖКТ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника.

The aim of review. To discuss possible relation of gastroesophageal reflux disease (GERD) and other functional diseases of gastro-intestinal tract (GIT) and demonstrate, which forms of GERD can be taken into account from the standpoints of functional diseases.

Received data. It is shown, that the GERD is frequently combined with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. It can be caused by common pathophysiological mechanisms of these diseases. Within the framework of non-erosive form of GERD it is possible to define 2 subgroups of patients, at which: 1) correlation of clinical symptoms to episodes of physiological gastroesophageal reflux (GER) is present – patients with hypersensitive esophagus or 2) clinical symptoms are not related to GER at all – patients with functional heartburn, which can be considered within the framework of functional pathology. Further studies are necessary to improve diagnostics and treatment of these forms of GERD.

Conclusion. Within the framework of GERD there are forms of disease which can be assessed from positions of functional disorders of GIT.

Key words: gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome.

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава

В статье будут рассмотрены 3 вопроса.

1. Действительно ли часто встречается сочетание *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) и функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта?

2. Существуют ли общие патофизиологические механизмы, способствующие частому сочетанию ГЭРБ с *функциональной диспепсией* (ФД) и *синдромом раздраженного кишечника* (СРК)?

3. Какие формы ГЭРБ можно отнести к функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта?

В последние годы очень большое внимание уделяется функциональным заболеваниям органов пищеварения (в первую очередь, ФД и СРК), что объясняется прежде всего их высокой распространенностью и теми затратами, которые несет здравоохранение в связи с обследованием и лечением таких больных. Данные большого числа исследований функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта систематизируются и в дальнейшем оформляются в виде так называемых «Римских критериев», третий пересмотр которых состоялся в 2006 г. («Римские критерии III»). При изучении клинических особенностей ФД и СРК многие авторы обратили внимание на высокую частоту их сочетания с ГЭРБ.

Если говорить о взаимоотношениях между ГЭРБ и ФД, то они являются очень непростыми и неоднозначными. Можно вспомнить, что в «Римских критериях I» (1988) изжога, рассматриваемая сейчас как ведущий клинический симптом ГЭРБ, вообще считалась одним из симптомов функциональной диспепсии [24]. В дальнейшем она была изъята из синдрома диспепсии и отнесена к симптомам ГЭРБ, однако с указанием о нередкой возможности сочетания функциональной диспепсии и ГЭРБ [1, 23, 25]. Было показано, что у половины больных ГЭРБ (при эрозивных формах — даже у 65%) одновременно обнаруживаются симптомы диспепсии, а в 20% случаев ГЭРБ протекает только с симптомами диспепсии, т. е. с болями в эпигастрии, чувством тяжести и переполнения в подложечной области [13, 15].

Правда, не все авторы согласны с точкой зрения о частом сочетании ГЭРБ и ФД. Так, L. Goldkind [8] пришел к выводу, что пациенты, имеющие сочетание симптомов ГЭРБ (изжоги) и ФД, хорошо отвечают на лечение *ингибиторами протонной помпы* (ИПП), тогда как большие ФД, у которых нет симптомов ГЭРБ, на терапию указанными препаратами отвечают плохо. По мнению автора, это говорит о том, что больные с сочетанием симптомов ГЭРБ и ФД в действительности страдают только ГЭРБ. Данная позиция, несмотря на то что она была озвучена на представительном симпозиуме по функциональной диспепсии, проходившем в рамках Всемирного конгресса гастроэнтерологов

в Монреале, не нашла поддержки. В последних Римских критериях функциональных расстройств (2006) было подчеркнуто, что наличие ГЭРБ не исключает диагноза ФД, особенно если симптомы, свойственные синдрому боли в эпигастрии и постпрандиальному дистресс-синдрому, сохраняются после курса антисекреторной терапии [23].

Что же касается СРК, то он выявляется у 30–50% больных ГЭРБ, что в 2–2,5 раза превышает его распространенность в популяции (в среднем 20%). В свою очередь, около $\frac{1}{3}$ больных с СРК имеют симптомы сопутствующей ГЭРБ [11]. Если говорить о причинно-следственных соотношениях между этими заболеваниями, то, как полагают сегодня, высокая частота ГЭРБ при обстипационном варианте СРК может быть связана с действием ректогастрального ингибиторного рефлекса, который заключается в замедлении моторики желудка в результате задержки опорожнения прямой кишки и последующем повышении вследствие этого внутрижелудочного давления. Здесь уместно вспомнить известное в свое время немецкое руководство по гастроэнтерологии, вышедшее в 1926 г. [4]. В нем отсутствуют такие понятия, как ГЭРБ, *гастроэзофагеальный рефлюкс* (ГЭР) и даже эзофагит, но фигурирует такой симптом, как изжога, причиной возникновения которой объявляются ... запоры (!).

Столь высокая частота сочетания ГЭРБ с СРК и ФД привела к изменению привычной клинической оценки симптомов ГЭРБ. Одна из последних клинических шкал оценки проявлений ГЭРБ, получившая популярность в Германии, Великобритании, Франции, Испании (шкала ReQuest™), учитывает наряду с симптомами ГЭРБ симптомы ФД (тяжесть и чувство переполнения в подложечной области) и СРК (метеоризм, запоры и др.), а также тошноту, которая в Римских критериях III была изъята из синдрома ФД и вынесена в отдельную рубрику функциональных расстройств — синдром хронической идиопатической тошноты [2, 9, 10, 15, 26]. Полная ремиссия ГЭРБ оценивается не только по купированию ее клинической симптоматики и нормализации эндоскопической картины, но и по исчезновению сопутствующих симптомов ФД и СРК.

Весьма нередкое сочетание ГЭРБ с ФД и СРК не является случайным, а может быть объяснено общностью некоторых патофизиологических механизмов, присущих данным заболеваниям (см. таблицу) [21].

Несмотря на существенные различия (прежде всего это касается конкретных нарушений моторной функции пищевода, желудка и кишечника), общность основных звеньев патогенеза ГЭРБ, ФД и СРК дает основание предполагать, что определенные формы ГЭРБ можно рассматривать в рамках функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. Целый ряд исследований,

Общность патофизиологических механизмов ГЭРБ, СРК, ФД

Патофизиологические механизмы	ГЭРБ	СРК	ФД
Нарушения моторики	Увеличение числа спонтанных расслаблений <i>нижнего пищевода сфинктера</i> (НПС), снижение тонуса НПС, снижение пищевода клиренса, повышение внутрижелудочного давления	Спазм, усиление или ослабление перистальтики толстой кишки	Нарушение аккомодации, ослабление моторики антрального отдела, нарушение антродуоденальной координации
Висцеральная гиперчувствительность	+	+	+
Нарушения защитного барьера	+	+	+
Психологические факторы	+	+	+

проведенных в последние годы, подтвердили высказанное предположение.

Очень простая и потому заслужившая популярность у практикующих врачей классификация ГЭРБ, предусматривающая выделение трех ее основных форм – эрозивной (ЭРБ), на долю которой приходится около 37% всех случаев заболевания, неэрозивной (НЭРБ), составляющей основную часть в структуре ГЭРБ (60%), и пищевода Баррета (3% больных ГЭРБ), – неожиданно дала трещину. Оказалось, что НЭРБ не является единой формой заболевания. Как было подчеркнуто в материалах известного Уистлерского соглашения, посвященного оптимизации диагностики и лечения ГЭРБ (2007), пациентов с НЭРБ можно разделить по меньшей мере на 3 самостоятельные подгруппы [10, 14, 18].

В первую подгруппу входят больные, у которых имеются характерные изменения показателей внутрипищеводного рН, а при гистологическом исследовании в большинстве случаев обнаруживается картина воспаления. В ряде работ показано, что при эндоскопически негативной форме ГЭРБ у части пациентов на самом деле имеются изменения слизистой оболочки пищевода (утолщение базальной мембраны, межклеточные воспалительные инфильтраты, содержащие лимфоциты и нейтрофилы, удлинение сосочков и др.), позволяющие трактовать их как «микроскопический эзофагит» [6, 12]. Н. Neumann и соавт. [16], используя электронную микроскопию, способную давать трехмерное пространственное изображение, обнаружили, что у части больных НЭРБ, как и у больных ЭРБ, отмечается увеличение объема межклеточных пространств, чего не наблюдается у здоровых лиц.

Вторую подгруппу составляют пациенты, у которых при нормальном уровне рН в пищеводе (по некоторым данным к таковым относятся почти 50% больных НЭРБ) имеется корреляция клинических симптомов с эпизодами физиологического пищеводно-желудочного рефлюкса. В настоящее

время этих больных НЭРБ принято обозначать как пациентов с «гиперсенситивным пищеводом», у которых, как было установлено, отмечается более высокая чувствительность к вводимой соляной кислоте, а также к растяжению пищевода в момент рефлюкса по сравнению со здоровыми [5, 20, 22]. В возникновении данной формы НЭРБ, как и в развитии ФД и СРК, определенную роль играют нервно-психические стрессы, способные повышать чувствительность слизистой оболочки пищевода и часто выявляющиеся у больных НЭРБ, у которых регистрируются нормальные показатели суточного мониторирования рН в пищеводе [17, 19]. Применение ИПП в течение 6 мес повышает порог чувствительности слизистой оболочки пищевода к соляной кислоте у таких больных [20].

Наконец, третью подгруппу образуют больные, у которых не только отмечаются нормальные показатели рН в пищеводе, но и отсутствует какая-либо связь между появлением клинических симптомов и эпизодами рефлюкса (как кислотного, так и некислотного). Эти больные обозначаются как пациенты, страдающие функциональной изжогой. Многие гастроэнтерологи ставят под сомнение правомерность отнесения данной подгруппы больных к одной из форм ГЭРБ, поскольку они не отвечают главному признаку этого заболевания (наличие причинной связи клинических симптомов и/или морфологических изменений слизистой оболочки пищевода с эпизодами ГЭР) [18].

В настоящее время функциональная изжога рассматривается не как самостоятельная форма ГЭРБ, а включается в рамки функциональных заболеваний пищеварительной системы в соответствии с «Римскими критериями III» и представляет собой, по-видимому, наименее изученную форму функциональной патологии желудочно-кишечного тракта. Это связано главным образом с трудностью ее диагностики. Действительно, чтобы выявить пациентов, у которых отсутствует связь изжоги с эпизодами гастроэзофагеального рефлюкса,

требуется провести (помимо, разумеется, эзофагогастроэноскопии) еще и суточное мониторирование внутрипищеводного pH в комбинации с импедансометрией, чтобы исключить связь изжоги не только с кислотными, но и некислотными рефлюксами. Если же анализировать результаты работ (обычно с ограниченным числом обследуемых), в которых применялись указанные методы, то они, как правило, преследовали цель выявления больных не с функциональной изжогой, а с некислотными рефлюксами. Вот почему практически всем пациентам с функциональной изжогой ставится диагноз эндоскопически негативной или неэрозивной формы ГЭРБ, хотя, как уже говорилось выше, функциональная изжога представляет собой самостоятельное функциональное заболевание пищевода, отличное от ГЭРБ.

Очень скудный материал в Римских критериях III, посвященный этой нозологической форме (объемом 1,5 стр.), содержит не анализ исследований, проведенных у больных с функциональной изжогой (такие исследования просто пока отсутствуют), а в основном общие положения, характерные для всех функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [7]. Даже данные о распространенности функциональной изжоги, которые приводятся в этом разделе (10% больных с изжогой, обращающихся к гастроэнтерологу), следует считать явно завышенными, поскольку они были получены лишь на основании результатов суточного мониторирования pH в пищеводе без проведения импедансометрии.

Если говорить о рекомендациях по лечению больных с функциональной изжогой, содержащихся в Римских критериях III, то они опять же базируются не на накопленном опыте, которого еще нет, а на общих подходах к терапии функциональных расстройств, которые применительно к функциональной изжоге представляются по меньшей мере спорными. Так, упоминание о баклофене, повышающем тонус НПС, вряд ли уместно, поскольку, *во-первых*, этот препарат из-за побочных эффектов не вошел в широкую клиническую

практику, а, *во-вторых*, функциональная изжога, как уже отмечалось выше, причинно не связана с эпизодами ГЭР. Касаясь приводимых в рассматриваемом разделе трициклических антидепрессантов, нужно сказать, что они обладают способностью снижать тонус НПС и, назначая их больным с функциональной изжогой, мы рискуем перевести функциональную изжогу в органическую.

Что же реально можно предложить для лечения больных с гиперсенситивным пищеводом и функциональной изжогой? Опыт применения психотерапевтических методов в этом отношении пока отсутствует. Препараты, снижающие висцеральную гиперчувствительность (в частности, ингибитор обратного захвата серотонина циталопрам), находятся на стадии клинических испытаний [3]. Единственный реальный способ помочь таким пациентам на сегодняшний день заключается в правильном подборе ИПП. Известный гастроэнтеролог G.N.J. Tytgat [27], говоря в ходе Уистлерского совещания об оптимизации консервативного лечения больных ГЭРБ, подчеркнул: «Я по-прежнему убежден, что лечение ГЭРБ ингибиторами протонной помпы является наиболее эффективным, но только в том случае, если эти препараты назначать в необходимых дозах и в соответствующее время... Правильное применение ИПП позволяет перевести многих пациентов из группы резистентных к ИПП в группу отвечающих на лечение этими препаратами».

Таким образом, частое сочетание ГЭРБ с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ФД и СРК) не является случайным, а обусловлено общностью патофизиологических механизмов данных заболеваний. Некоторые формы НЭРБ (гиперсенситивный пищевод и функциональную изжогу) правомерно рассматривать в рамках функциональной патологии органов пищеварения. Многие вопросы, связанные с патогенезом этих форм ГЭРБ, а также с оптимизацией их диагностики и лечения требуют дальнейших исследований.

Список литературы

1. *Agreus L., Svardstudd K., Nyren O.* et al. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. — *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 109. — P. 671–680.
2. *Armstrong D.* Symptom assessment: methods and content // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 184–192.
3. *Broekaert D., Fischler B., Sifrim D.* et al. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor on esophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 365–370.
4. *Erkrankungen der Verdauungsorgane / bearb. von G.V. Bergmann et al.* — 1. Teil. — Berlin: Springer Verlag, 1926. — 1051 s.
5. *Fass R., Tougas G.* Functional heartburn: the stimulus, the pain and the brain. — *Gut*. — 2002. — Vol. 51. — P. 885–892.
6. *Focca R., Riddell R., Takubo K.* Microscopic esophagitis: interobserver consistency using consensus-based criteria // *Gut*. — 2007. — Vol. 56 (suppl. III). — P. 75.
7. *Galmiche J.P., Clouse R.E., Balint A.* et al. Functional esophageal disorders // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 1459–1465.
8. *Goldkind L.* Meeting expectations in FD: clinical and regulatory objectives. Regulatory viewpoint // *Functional dyspepsia: current evidence and cutting edge outcomes*. — Abstract book. — Montreal, 2005. — P. 19.
9. *Heading R.C.* Complete remission in GERD: dream or reality // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 198–101.
10. *Hunt R.H., Tytgat G., Malfertheiner P.* et al. Whistler consensus // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — P. 47–50.

11. *Locke G.R., Zinsmeister A.R., Fett S.L.* et al. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2005 – Vol. 17. – P. 29–34.
12. *Malfertheiner P., Mönkemüller K., Wex T.* GERD: endoscopic assesment: a reconciliation with symptoms // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 2). – P. 193–197.
13. *McQuaid K.R.* Dyspepsia // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease* / Ed. *M. Feldman* et al. – 7th ed. – Philadelphia–London–Toronto–Montreal–Sydney–Tokyo, 2002. – P. 102–118.
14. *Modlin I.M., Hunt R.* Whistler meeting // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 2). – P. 45–46.
15. *Mönnikes H., Schwan T., Sander P.* Request as a potential tool for the assesment of treatment response in functional gastrointestinal disorders // *Gut.* – 2008. – Vol. 57 (suppl. II). – P. 322.
16. *Neumann N., Mönkemüller K., Fry L.C.* Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in non-erosive and erosive reflux disease patients and appropriate controls // *Gut.* – 2007. – Vol. 56 (suppl. III). – P. 206.
17. *Nunez-Rodriguez H., Miranda-Sivela A., Madrigal R.* et al. Gastroesophageal reflux disease and psychological factors // *Gut.* – 2007. – Vol. 56 (suppl. III). – P. 206.
18. *Quigley E.M.M.* NERD, GERD and beyond: a consideration of the expanding spectrum of gastroesophageal reflux disease // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 2). – P. 175–180.
19. *Sarkar S.* et al. Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 1154–1159.
20. *Sarkar S., Thompson D.G., Woolf C.J.* et al. Patients with chest pain and occult gastroesophageal reflux demonstrate visceral pain hypersensitivity which may be partially responsive to acid supression // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 1998–2006.
21. *Stanghellini V., Barbara G., Cogliandro R.* Overlap between GERD and IBS: irrefutable but subtle // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 2). – P. 114–117.
22. *Tack J.* What are we feeling: motility and hypersensitivity in GERD // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 2). – P. 163–167.
23. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M.* et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1466–1479.
24. *Talley N.J.* and the working team for functional gastroduodenal disorders. *Functional gastroduodenal disorders* // *The functional gastrointestinal disorders.* – Boston–New York–Toronto–London, 1994. – P. 71–113.
25. *Talley N.J., Zinsmeister A.R., Schleck C.D.* et al. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 102. – P. 1259–1268.
26. *Thomson A.B.R.* ReQuest: pain, pH, pills and promises // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 2). – P. 81–86.
27. *Tytgat G.N.J.* Gastroesophageal reflux disease // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 41 (suppl. 2). – P. 223–225.