

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (Сообщение 1)

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО «БГМУ»¹,
ГУ «432 главный военный клинический медицинский центр ВС РБ»²

В статье представлены современные данные об этиопатогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, классификация, пищеводные и экстрапищеводные симптомы заболевания.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит, неэрозивная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта.

A. A. Bova, V. V. Valuyevich, A. S. Rudoy, O. V. Chernysh, J. V. Medushevskaja

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: ETHIOPATHOGENESIS AND CLINICAL MANIFESTATIONS

Current understanding of the ethiopathogenesis of gastroesophageal reflux disease, classification, esophageal and extraesophageal symptoms of the disease are presented in the article.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, erosive esophagitis, non-erosive reflux disease, Barrett's esophagus.

Проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) привлекает к себе в настоящее время внимание многих ученых и практических врачей. Это связано с ее широкой распространенностью среди населения, разнообразием клинических проявлений (включая большое число «внепищеводных» жалоб, порой затрудняющих своевременную постановку диагноза заболевания), возможностью развития серьезных осложнений (в частности, пищевода Барретта), необходимостью длительного медикаментозного лечения. Если средние сроки заживления язв двенадцатиперстной кишки составляют 3–4 недели, язв желудка — 4–6 недель, то сроки заживления эрозий пищевода у многих больных могут достигать 8–12 недель.

Определение. ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем функциональных нарушений и/или дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, простого (катарального), эрозивного или язвенного эзофагита,

а у части больных со временем — цилиндроклеточной (железистой) метаплазии (пищевода Барретта) [1].

Эрозивный эзофагит и неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ) следует считать двумя формами ГЭРБ. Согласно совещанию экспертов по проблеме НЭРБ в г. Вевё (Швейцария, 2007) утверждено следующее определение НЭРБ: «НЭРБ — это субкатегория ГЭРБ, характеризующаяся наличием вызванных гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) и снижающих качество жизни симптомов без эрозий/повреждений слизистой оболочки пищевода, выявляемых при проведении обычного эндоскопического исследования, и в отсутствие антисекреторной терапии в данный момент. Подтвердить диагноз НЭРБ могут лекарственные пробы с проведением антисекреторного лечения, обнаружение патологического ГЭР или выявление специфических симптомов при проведении новых высокотехнологичных методов эндоскопического исследования». У части больных НЭРБ при использовании новейших эндоскопических технологий (увеличение с высоким разрешением, узкоспектральная эндоскопия) обнаруживаются признаки эзофагита. НЭРБ следует дифференцировать с функциональной изжогой, которая подразумевает отсутствие патологического желудочно-пищеводного рефлюкса.

Необходимо помнить, что сам по себе ГЭР является физиологическим явлением и может встречаться у абсолютно здоровых людей в основном в дневное время после приема пищи (постпрандиально), между приемами пищи (интерпрандиально) и значительно реже в ночное время (в горизонтальном положении), но в этих случаях интраэзофагеальный pH снижается до уровня менее 4,0 в течение не более 5% общего времени pH-мониторирования пищевода.

В нормальных условиях в нижней трети пищевода pH составляет 6,0. Эпизод ГЭР фиксируется как снижение pH до уровня менее 4,0 (кислотный вариант ГЭР — при попадании в пищевод кислого желудочного содержимого) или повышение pH до уровня более 7,0 (щелочной или желчный вариант ГЭР — при попадании в пищевод желчи и панкреатического сока).

Пищевод Барретта — наличие очагов метаплазии — замещение многослойного плоского эпителия цилиндрическим эпителием желудочного или кишечного типа. С повышенным риском развития аденокарциномы пищевода ассоциирована кишечная метаплазия [2].

Эпидемиология. Исследования последних лет показали, что по своей распространенности ГЭРБ выходит на лидирующие позиции в ряду других гастроэнтерологических заболеваний. Изжога — ведущий симптом ГЭРБ — выявляется у 20–40% населения развитых стран. В Российской Федерации распространенность ГЭРБ составляет 18–46%. Частота возникновения тяжелого эзофагита в общей популяции составляет 5 случаев на 100 000 населения в год. Мужчины болеют в основном в возрасте от 35 до 44 лет, женщины — от 25 до 34 лет, причем одинаково часто.

Распространенность пищевода Барретта среди лиц с эзофагитом приближается к 8% с колебаниями в диапазоне от 5 до 30%. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости аденокарциномой пищевода (АКП), которая развивается на фоне прогрессирования диспластических изменений в метаплазированном по кишечному типу эпителии слизистой оболочки дистального отдела пищевода. АКП и дисплазия высокой степени развиваются у 0,4–0,6% больных с пищеводом Барретта с кишечной метаплазией в год. АКП ежегодно развивается у 0,5% больных при низкой степени дисплазии эпителия, у 6% в год — при дисплазии высокой степени.

Формирование стриктур пищевода отмечено у 7–23% больных эрозивно-язвенным эзофагитом, возникновение кровотечений — у 2% пациентов. Среди лиц старше 80 лет с желудочно-кишечными кровотечениями эрозии и язвы пищевода были их причиной в 21% случаев, среди пациентов отделений интенсивной терапии, перенесших операции, — в 25% случаев.

Этиопатогенез. Ключевым фактором патогенеза ГЭРБ выступает патологически высокая частота и/или длительность эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. Эта дисфункция у большей части пациентов сопровождается существенным замедлением восстановления pH дистальной части пищевода после каждого эпизода рефлюкса. Нарушение клиренса пищевода развивается вследствие комбинации двух факторов: ослабления перистальтики грудного отдела пищевода и снижения секреции слюны [1].

Эпизоды рефлюкса развиваются из-за значительно ослабленного тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), не способного осуществлять барьерную функцию по отношению к ретроградному току желудочного со-

держимого. У пациентов с ГЭРБ с выраженным эрозивным эзофагитом или большой грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, наблюдаются длительные периоды низкого давления НПС (ниже 5 мм рт.ст.).

У подавляющего большинства больных ГЭРБ эпизоды рефлюкса возникают преимущественно во время так называемых преходящих расслаблений НПС, когда антирефлюксный барьер между желудком и пищеводом исчезает на 10–15 секунд. У пациентов с НЭРБ, а также с умеренно выраженным эрозивным эзофагитом, которые составляют подавляющее большинство больных ГЭРБ, преходящие расслабления НПС могут быть причиной эпизодов рефлюкса почти в 85% случаев.

Гипотензия НПС в базальных условиях может быть вызвана *внешними* факторами: употреблением ряда продуктов, содержащих кофеин (кофе, чай, кола, шоколад) или мяту перечную, жирной пищи, перца, приемом медикаментов (нитраты, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, теофиллин), снижающих тонус НПС, курением, употреблением алкоголя. К *внутренним* факторам относятся вагусная нейропатия, беременность, при которой имеют значение не только гипотензия НПС за счет гормональной перестройки организма женщины, но и увеличение внутрибрюшного давления в результате роста плода, что приводит к изменению градиента давления между желудком и пищеводом. Гипотензия НПС имеет место только у 1% пациентов с интактной слизистой пищевода и встречается чаще при наличии выраженных ее изменений.

Для того, чтобы развилась ГЭРБ, необходима определенная экспозиция агрессивного фактора, т. е. время контакта кислоты, пепсина или желчных кислот со слизистой оболочкой пищевода. Это время зависит от способности пищевода к удалению или нейтрализации рефлюксной жидкости. Данный защитный механизм принято называть *пищеводным клиренсом* или *пищеводным очищением*.

Главными условиями пищеводного очищения являются нормальная эзофагеальная перистальтика, нормальная секреторная функция слюнных желез и желез подслизистой оболочки пищевода, сила тяжести.

У пациентов с ГЭРБ время кислотного очищения в 2–3 раза дольше, чем у здоровых.

Ухудшают пищеводное очищение:

- эзофагеальная дисмоторика (дискинезии пищевода, склеродермия и др.);
- дисфункция слюнных желез;
- количество и состав слюны у здоровых молодых людей регулируются пищеводно-слюнным рефлексом, который может быть нарушен у более старших пациентов, а также при эзофагите;
- курение (время кислотного очищения удлиняется за счет гипосаливации).

Ксеростомия встречается при нарушении центрального механизма слюноотделения (сухотка спинного мозга, ушиб основания головного мозга и др.), при функциональных расстройствах нервной системы, токсико-инфекционном поражении нервной системы (ботулизм и др.), эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, тиреотоксикоз и др.), при склеродермии, синдроме Шегрена, заболеваниях слюнных желез, при лучевой терапии опухолей в области головы и шеи, а также при приеме определенных медикаментов (холинолитические, психотропные и другие препараты).

Очищение пищевода улучшается в вертикальном положении.

Резистентность слизистой оболочки пищевода. Присутствие некоторого количества пепсина или желчных кислот в просвете пищевода является необходимым для развития ГЭРБ, нарушение защитных факторов способствует развитию повреждения (эрозий) слизистой пищевода в процессе рефлюкс-эпизодов. Защитная система слизистой пищевода складывается из трех элементов:

1) презептимальная защита (слюнные железы, железы подслизистой оболочки пищевода), включающая муцины, немугициновые протеины, бикарбонаты, простагландины E2, фактор эпидермального роста;

2) эпителиальная защита, обеспечивающая нормальную регенерацию слизистой оболочки пищевода;

3) постэпителиальная защита, обеспечивающая адекватный кровоток и нормальный тканевый кислотно-щелочной баланс.

В конечном итоге развитие ГЭРБ можно представить в виде весов, на одной чаше которых лежат агрессивные факторы (ГЭР с забросом кислоты, пепсина, желчи, панкреатических ферментов; повышенное интраабдоминальное, интрагастральное давление; курение, алкоголь, лекарства, жирная пища, переедание, продукты, содержащие кофеин, мяту и др.), а на другой — факторы защиты (эффективное пищеводное очищение, резистентность слизистой пищевода, антирефлюксная барьерная функция НПС и др.). Нарушение равновесия между ними и приводит к развитию ГЭРБ, причем степень повреждения слизистой пищевода зависит от степени нарушения защитных факторов.

Классификация. Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра, принятой в 1989 году сорок третьей сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения (далее — МКБ-10) ГЭРБ классифицируется как: K21.0 гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом; рефлюкс-эзофагит. K21.9 гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита. K22.7 пищевод Барретта.

В настоящее время предложено множество различных классификаций ГЭРБ, но наибольший интерес для практики имеет эндоскопическая Лос-Анджелесская классификация эзофагита (1994): степень А — одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода, располагающихся на верхушках складок, каждое из которых длиной не более 5 мм; степень В — одно или несколько поврежденных слизистой оболочки пищевода длиной 5 мм и более, располагающихся на верхушках складок и не распространяющихся между ними; степень С — одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, распространяющихся между складками, но занимающих менее 75% окружности пищевода; степень D — повреждения слизистой оболочки пищевода, охватывающие 75% и более по его окружности. Также используется модифицированная классификация по Savary — Miller (1978), согласно которой выделяют 5 степеней тяжести. I степень — одна или несколько изолированных овальных или линейных эрозий, расположенных только на одной продольной складке слизистой оболочки пищевода, II степень — множественные эрозии, которые могут сливаться или располагаться более чем на одной продольной складке, но не циркулярно, III степень — эрозии расположены циркулярно (на воспаленной слизистой), IV степень — хронические повреждения слизистой оболочки: одна или несколько язв, одна или несколько стриктур и/или короткий пищевод, V степень — наличие цилиндрического эпителия (пищевод Барретта).

Степень тяжести пищевода Барретта оценивается по его распространенности в соответствии с Пражской градационной системой C&M, при этом в диагнозе указывается индекс C_xM_y, (например, C2M4) где: С — длина участка с циркулярным поражением (X — расстояние в см от желудочно-пищеводного перехода до Z-линии), М — максимальная длина «языка» метаплазии (Y — расстояние в см от желудочно-пищеводного перехода до верхушки наиболее длинного участка метаплазии).

Клиническое течение. Многообразные проявления ГЭРБ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая классификация ГЭРБ (Монреальский консенсус, 2006) [5]

Эзофагеальные синдромы		Экстраэзофагеальные синдромы	
Симптомо-комплексы	Синдромы с поражением пищевода	Синдромы с поражением пищевода	Предполагаемая взаимосвязь
Типичный рефлюксный синдром	Рефлюксный эзофагит	Синдром рефлюксного кашля	Фарингит
Синдром рефлюксной боли в груди	Рефлюксная стриктура	Синдром рефлюксного ларингита	Синусит
	Пищевод Барретта	Синдром рефлюксной астмы	Идиопатический фиброз легких
	Аденокарцинома пищевода	Синдром рефлюксных эрозий зубов	Рецидивирующий средний отит

Клиническими критериями ГЭРБ являются как типичные симптомы: изжога, кислая регургитация, боль в грудной клетке (также могут присутствовать отрыжка, дисфагия, срыгивание), так и атипичные проявления: икота, жжение и боли в языке, дисфония, зловонный запах изо рта, хронический кашель, спонтанное ночное апноэ, ночные приступы бронхоспазма, упорный хронический ларингит, боли в спине, повреждения зубов (эрозирование за счет срыгивания кислого желудочного содержимого) [1, 2, 3].

Эзофагеальные симптомы

Изжога — основной симптом ГЭРБ — чувство ретростернального жжения, распространяющегося вверх от мечевидного отростка. Изжога может быть вызвана приемом определенных продуктов, перееданием, наклоном туловища, физической нагрузкой или может возникать в горизонтальном положении, после курения, употребления алкоголя. Обычно коррелирует со снижением pH в пи-

шеводе до уровня менее 4,0, но может встречаться даже при рефлюксе анацидного желудочного сока.

Регургитация — пассивное движение желудочного содержимого через НПС в пищевод и далее через верхний эзофагеальный сфинктер в ротовую полость. Часто сопровождается чувством горечи или ощущением кислоты во рту. Усугубляется лежачим положением или повышенным внутриабдоминальным давлением, вызванным наклоном туловища.

Боли в эпигастральной области или за грудиной (50% пациентов с несердечными болями в грудной клетке). Клинические проявления болей в грудной клетке, связанных с рефлюксом имеют определенные особенности:

- боли носят жгучий характер;
- характерна загрудинная локализация без иррадиации;
- боли связаны с приемом пищи, перееданием, погрешностями в диете;
- боли возникают при перемене положения тела (наклоны, горизонтальное положение);
- уменьшаются или проходят после приема антацидов или блокаторов секреции;
- сочетаются с изжогой и/или дисфагией.

Отрыжка кислым, горьким или пищей.

Дисфагия. Причины дисфагии у пациентов с ГЭРБ — нарушение двигательной функции пищевода, механическая обструкция (при стриктуре пищевода), гипосаливация.

Одинофагия — боль при прохождении пищи по пищеводу, что встречается обычно при выраженном поражении слизистой пищевода.

Ощущение повышенного количества жидкости во рту. Возникает одновременно с изжогой и обусловлено эзофагослюнным рефлексом.

Ощущение кома за грудиной, прохождения горячей пищи по пищеводу, царапание при прохождении пищевого комка, застревание пищевого комка.

Икота, рвота.

Экстраэзофагеальные симптомы в основном представлены жалобами, свидетельствующими о вовлечении в процесс бронхолегочной системы, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы и зубов.

Легочные симптомы: 82% пациентов с бронхиальной астмой имеют симптомы ГЭРБ за счет прямого действия и инициации эзофагобронхиального рефлекса в виде бронхоспазма, в свою очередь препараты, применяемые при бронхиальной астме, индуцируют развитие ГЭРБ. Примерно у 75% пациентов хроническим бронхитом кашель ассоциирован с ГЭРБ. Повторные пневмонии, возникающие вследствие аспирации желудочного содержимого — синдром Мендельсона. 80% пациентов с идиопатическим пневмофиброзом имеют симптомы ГЭРБ.

Оториноларингофарингеальные симптомы: ларингит с характерной для него хронической охриплостью (78% пациентов с хронической охриплостью имеют симптомы ГЭРБ); язвы, гранулемы голосовых связок; стеноз ниже складок голосовой щели; фарингит с характерным для ГЭРБ поражением задней стенки глотки, ощущением кома в горле; хронический ринит; отиты, отоалгия.

Стоматологические симптомы: кариес с последующим развитием халитоза (дурной запах изо рта), дентальные эрозии.

Кардиальные симптомы: аритмии, возникающие в результате инициации эзофагокардиального рефлекса.

Анемический синдром возникает вследствие хронического кровотечения из эрозий или язв пищевода. Чаще всего это гипохромная железодефицитная анемия.

Порой пациенты обращаются в первый раз уже при наличии осложнений ГЭРБ, поэтому большое значение имеет своевременная диагностика ГЭРБ на ранних стадиях для предупреждения развития поражения экстраэзофагеальных структур и осложнений со стороны самого пищевода.

Осложнения ГЭРБ:

- повторные пищеводно-желудочные кровотечения;
- развитие пептических стриктур пищевода;
- пенетрация;
- формирование синдрома Барретта, сочетающегося с дисплазией эпителия пищевода высокой степени.

Симптомы «тревоги»:

- дисфагия;
- одинофагия;
- рецидивирующие бронхолегочные симптомы, аспирационная пневмония;
- дисфония;
- рецидивирующий или постоянный кашель;
- желудочно-кишечные кровотечения;
- частая тошнота и/или рвота;
- постоянный болевой синдром;
- железодефицитная анемия;
- прогрессирующая потеря веса;
- лимфоаденопатия;
- чувство тяжести в эпигастральной области;
- вновь появившиеся атипичные симптомы ГЭРБ в возрасте 45–55 лет (тошнота, отрыжка, чувство раннего насыщения, эпигастральная боль, чувство распирания, рвота, боль в груди, респираторные симптомы (кашель, свистящее дыхание, хронический риносинусит), симптомы ЛОР (охриплость, боль в горле, чувство комка в горле), раннее пробуждение, ночное пробуждение, ночные кошмары);
- отягощенный семейный анамнез по раку пищевода или желудка.

Большинство из этих симптомов не являются специфическими для ГЭРБ и характерны для рака желудка, осложненной гастродуоденальной язвы или других серьезных заболеваний [4].

Таким образом, с патофизиологической точки зрения, ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, развивающимся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта. Поскольку ГЭРБ может проявляться как типичной эзофагеальной симптоматикой, так и атипичными экстраэзофагеальными проявлениями, для верификации диагноза необходимо проводить исследование пищевода.

Литература

1. Ивашкин, В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации // Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М., 2014. — 30 с.
2. Ивашкин, В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. и др. Пищевод Барретта. Клинические рекомендации // Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М., 2014. — 31 с.
3. Масловский, Л. В., Минушкин О. Н. Терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. — 2008. — № 1. — С. 2–7.
4. Hunt, R, Armstrong D, Katelaris P, et al. GERD. Global perspective on gastroesophageal reflux disease. Update October 2015. World Gastroenterology Organisation (WGO). <http://www.worldgastroenterology.org>
5. Vakil, N., van Zanten S. V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. and the Global Consensus Group. Monreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am J Gastroenterol. — 2006. — V. 101. — P. 1900–1920.

Поступила 12.12.2016 г.