



# Палитра ГЭРБ: различные формы, внепищеводные проявления, сочетание с другими заболеваниями

Последние десятилетия в мире отмечается рост патологии желудочно-кишечного тракта среди взрослых и детей. Одним из распространенных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). По данным эпидемиологических исследований, отмечается тенденция к увеличению частоты этого заболевания. Диагностика ГЭРБ затруднена, поскольку заболевание характеризуется не только пищеводными, но и внепищеводными клиническими проявлениями, а также разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода. В рамках 22 объединенной Российской гастроэнтерологической недели ведущие эксперты обсудили вопросы диагностики ГЭРБ, поделились клиническим опытом лечения, рассмотрели современные мультидисциплинарные подходы к терапии и профилактике осложнений.

## Дифференцированная терапия различных форм ГЭРБ

Последние годы особое внимание уделяется вопросам рефрактерности ГЭРБ, обусловленной низкой приверженностью пациентов лечению, неадекватным назначением препаратов, некачественными субстанциями, используемыми в лекарственных препаратах. Не следует сбрасывать со счетов и гетерогенность ГЭРБ, вызванную разнородностью этиопатогенеза заболевания.

По словам профессора, д.м.н. Владимира Ильича СИМАНЕНКОВА (Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург), диагностический каскад, представленный в рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации 2015 г., отражает проблемы дифференциальной диагностики разных форм ГЭРБ. Диагноз ГЭРБ может быть установлен на основании типичных клинических признаков, при инструмен-

тальном подтверждении гастроэзофагеального рефлюкса с помощью рН-мониторирования.

рН-импедансометрия пищевода позволяет выявлять все виды рефлюксов независимо от уровня рН рефлюктата (кислые, щелочные, слабокислые рефлюксы и сверхрефлюксы), диагностировать ГЭРБ на фоне терапии антисекреторными препаратами и оценивать ее эффективность. Этот метод помогает установить связь симптомов со слабокислыми, слабощелочными рефлюксами, определить физическое состояние рефлюктата (газовый, смешанный, жидкий), высоту проксимального распространения рефлюксов и рассчитать клиренс болюса.

У 50% больных ГЭРБ рефлюктат обычно имеет кислотный характер, у 39,7% – кислотный характер с желчным компонентом. При этом 10,3% пациентов предъявляют жалобы на желчный рефлюкс. У многих наблюдаются сочетанные рефлюксы.

У одного и того же больного уровни рН одних рефлюксов 4–7, других – менее 4. Выявление сочетанных рефлюксов существенно затрудняет проведение фармакотерапии.

В литературе встречаются термины «желчный рефлюкс», «дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс» (ДГЭР). В частности, механизмами формирования желчного рефлюкса являются несостоятельность сфинктерного аппарата, при которой дуоденальное содержимое может свободно достигать желудка и пищевода через пилорический и нижний пищеводный сфинктеры, а также антродуоденальная дисмоторика и ликвидация естественного антирефлюксного барьера<sup>1</sup>. Удельный вес этих расстройств, особенно у лиц, перенесших холецистэктомию, чрезвычайно высок.

По данным исследований, в отличие от классического кислого рефлюкса, проявляющегося изжогой, регургитацией и дисфагией, ассоциация ДГЭР с соответствующей симптоматикой выражена слабее. При ДГЭР чаще, чем при кислотном

<sup>1</sup> Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г., Беляева Н.В. Желчный рефлюкс: современные теория и практика / ДНМУ им. М. Горького, Украина. М.: Форте принт, 2014.



## 22 объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя

рефлюксе, имеют место симптомы диспепсии. Пациенты могут предъявлять жалобы на боль в эпигастриальной области, усиливающуюся после еды, тошноту, рвоту желчью, в ряде случаев на горечь во рту<sup>2</sup>. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) предусмотрено использование в терапии ДГЭР различных комбинаций препаратов, в том числе с ингибиторами протонной помпы (ИПП), таких как адсорбенты, антациды, прокинетики, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), алгиновая кислота. При наличии билиарного рефлюкса адсорбенты и антациды назначают в целях не только нейтрализации соляной кислоты, но и адсорбции желчных кислот и лизолецитина, а также повышения устойчивости слизистой оболочки к действию повреждающих агрессивных факторов. Основанием для применения УДХК служит ее цитопротективное действие<sup>3</sup>.

Согласно данным исследований, УДХК обладает рядом положительных эффектов при ДГЭР. Повышение концентрации УДХК в рефлюкate уменьшает его повреждающие свойства за счет вытеснения пула гидрофобных желчных кислот и предотвращения индуцированного ими апоптоза эпителиоцитов. Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты УДХК способствуют уменьшению выраженности симптомов, риска малигнизации при пищеводе Барретта. Кроме того, УДХК оказывает прокинетическое воздействие на дуоденальную зону. Прокинетики восстанавливают физиологическое состояние пищевода, эффективно воздействуя на патогенетические механизмы ГЭРБ, уменьшают количество переходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, улучшают пищеводный клиренс, в том числе за счет улучшения двигательной функции нижних отделов пищеварительного тракта.

Следует отметить, что неадекватная антисекреторная терапия может увеличить долю слабодиссоцированных рефлюксов среди общего количества рефлюксных эпизодов. С помощью рН-импедансометрии у больных с рефрактерностью к дневной дозе ИПП продемонстрировано изменение характера рефлюкса до начала и во время терапии. Если до приема ИПП регистрируются преимущественно кислотные рефлюксы, то во время терапии в основном слабодиссоцированные. Количество рефлюксов не меняется. ИПП, оказывая супрессивное воздействие на протонные помпы, трансформируют кислотные рефлюксы в неадекватные. Несмотря на многообразие лекарственных препаратов, применяемых при ГЭРБ, лечение заболевания остается непростой задачей. Поэтому при подходе к диагностике и терапии ГЭРБ необходимо учитывать ее гетерогенность.

### Лечение пациентов с пищеводом Барретта в условиях коморбидности

**П**ищевод Барретта (синдром Барретта) – одно из серьезных осложнений ГЭРБ, проявляющееся в виде замещения плоского эпителия цилиндрическим под влиянием определенных факторов. Как отметила Оксана Сергеевна РУДЕНКО (Медицинский центр Банка России, Москва), актуальность данной проблемы в нашей стране обусловлена широкой распространенностью ГЭРБ среди населения. По данным РГА, ГЭРБ встречается у 40–60% взрослого населения, у 45–80% из них в сочетании с рефлюкс-эзофагитом. На долю рака пищевода приходится 3% всех злокачественных новообразований. В последнее десятилетие особое внимание уделяется проблеме ме-

таболического синдрома (комплекс метаболических, гормональных, клинических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия). Избыточная масса тела и ожирение – компоненты метаболического синдрома, служащие фактором риска развития ГЭРБ и пищевода Барретта. При метаболическом синдроме у пациентов с ГЭРБ повышается внутрибрюшное давление, нарушается моторно-эвакуаторная функция, усиливается выработка соляной кислоты. Ожирение приводит к увеличению содержания периезофагеальной жировой ткани. Как следствие – воспалительные изменения слизистой оболочки пищевода и развитие пищевода Барретта.

Среди объективных методов диагностики особая роль отводится эндоскопическим методам, таким как эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Для определения тактики ведения пациента решающую роль играют данные морфологического исследования и длина сегмента пищевода Барретта. Биопсия считается обязательной частью эндоскопического исследования при патологии пищевода. При подозрении на пищевод Барретта целесообразно проводить множественную прицельную и четырехквadrантную эзофагобиопсию слизистой оболочки. Наиболее информативной, особенно при длинных сегментах пищевода Барретта, считается четырехквadrантная биопсия. При пищеводе Барретта проводится консервативное, эндохирургическое или хирургическое лече-

гастроэнтерология

<sup>2</sup> Лапина Т.Л., Буеверов А.О. Горечь во рту: интерпретация гастроэнтеролога // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. № 3. С. 18–24.

<sup>3</sup> Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации. М., 2014.



ние. Тактика ведения конкретного пациента зависит от морфологического типа пищевода Барретта – желудочного, тонкокишечного или толстокишечного. Спустя год после терапии ИПП необходимо повторное выполнение ЭГДС.

Тактика ведения пациентов с выявленной дисплазией различной степени тяжести более сложная. В такой ситуации ЭГДС проводят через один, три, шесть месяцев для обнаружения потенциальных онкологических процессов. При подтверждении тяжелой степени дисплазии, которая эквивалентна раку, выбирают метод определенного внутрипросветного эндоскопического вмешательства и хирургического лечения.

В зависимости от состояния пациента применяют различные методы эндохирургического вмешательства. Аргоноплазменная коагуляция показана при длительно существующей (более года) дисплазии низкой степени, фотодинамическая терапия – при дисплазии высокой степени длительностью более месяца и аденокарциноме пищевода, мультифокальном поражении при невозможности проведения хирургического лечения. Мукозэктомия выполняется при дисплазии тяжелой степени, ранней форме аденокарциномы пищевода ( $d < 2$  см, глубина инвазии  $m1-3$  и  $sm1$ ) и дисплазии 3-й степени длительностью более месяца, оча-

говом поражении. Хирургическое лечение (лапароскопическая фундопликация) проводят при эрозивно-язвенных изменениях в пищеводе, сохраняющихся диспластических изменениях, внепищеводных проявлениях ГЭРБ.

Согласно ретроспективным данным, риск развития пищевода Барретта выше у женщин в возрасте от 50 лет и старше. Тактика ведения больных зависит от морфологического типа заболевания и коморбидности. Для успешного лечения пищевода Барретта необходимы ранняя диагностика, обязательная диспансеризация при отягощенном онкологическом анамнезе, наличии факторов риска, метаболического синдрома.

#### Распространенность пищевода Барретта с дисплазией у городского населения Республики Хакасия

По данным, приведенным к.м.н. Николаем Николаевичем БУТОРИНЫМ (Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова), длина сегмента пищевода Барретта более 3 см характеризуется максимальным канцерогенным потенциалом. У пациентов с длинным, коротким и ультракоротким сегментом изучали частоту выявления пищевода Барретта, совмещенного с раком пищевода, а также рака пищевода и перехода в рак в течение года разных форм пищевода Барретта. Установлено, что у пациентов с длинным сегментом пищевода Барретта риск развития рака в два раза выше, чем у пациентов с коротким и ультракоротким сегментом<sup>4</sup>.

В 2011–2015 гг. в эндоскопическом отделении Хакасской республиканской больницы были обследованы 11 791 мужчина и 15 024 женщины при помощи видеогастроскопов (Olympus). При подозрении на пищевод Барретта применялась функция узкоспектрального осмотра, хромогастроскопия с раствором

Люголя, 1,5%-ной уксусной кислоты. Кроме того, проводился забор биоптата согласно Сизтлскому биопсийному протоколу, предусматривающему четырехквadrантную биопсию цилиндроклеточного сегмента независимо от его длины. Пищевод Барретта диагностировался только после морфологической верификации диагноза. При подозрении на дисплазию биоптат в обязательном порядке оценивал второй морфолог. При подтверждении дисплазии лечение выполнялось методом аргоноплазменной абляции при помощи электрохирургического блока ERBE VIO 200D, APC 2. Средний период наблюдения после коагуляции составил два года. Результаты исследования показали, что распространенность пищевода Барретта с длиной сегмента более одного сантиметра – 1,3%. Пищевод Барретта наблюдался у мужчин в 2,6 раза чаще, чем у женщин (отношение шансов (ОШ) 2,60; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,08–3,24;  $p < 0,001$ ). Признаки дис-

плазии обнаружены у 34 пациентов с пищеводом Барретта (распространенность 0,1% от исследованной популяции), в частности дисплазия тяжелой степени – у одного пациента. Дисплазия пищевода регистрировалась достоверно чаще у мужчин (ОШ 3,43; ДИ 1,63–7,22;  $p = 0,001$ ). У пациентов с длиной сегмента 1 см дисплазия низкой степени диагностировалась в 8% случаев, с длиной сегмента 1–3 см – в 19%, более 3 см – во всех случаях, в частности в одном дисплазия высокой степени.

Аргоноплазменная абляция пищевода Барретта проведена 14 пациентам с дисплазией после премедикации с использованием атропина, Эспумизана, седации Сибазоном, местной анестезии лидокаином. Применяли гастроэнтерологическую станцию ERBE VIO 200D, APC 2. После операции больным назначали диету, ограниченный двигательный режим, терапию ИПП, антацидами. Проводили контроль ЭГДС через десять дней, месяц, а также через шесть месяцев, год с выполнением биопсии.

Осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде не зарегистрировано.

<sup>4</sup> Pohl H., Pech O., Arash H. et al. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma // Gut. 2016. Vol. 65. № 2. P. 196–201.



## 22 объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя

Стриктура пищевода не развилась ни у одного пациента. Период наблюдения составил от 11 месяцев до трех с половиной лет, в течение которого рецидив зафиксирован

у одного пациента. Ему выполнили эндоскопическую резекцию слизистой оболочки, после чего в течение полутора лет рецидивов не наблюдалось.

Согласно данным метаанализа семи исследований с участием 2813 больных, назначение ИПП снижает риск развития рака пищевода у пациентов с пищеводом Барретта на 71%<sup>5</sup>.

### Клинико-морфологические особенности течения различных форм ГЭРБ

По мнению к.м.н. Натальи Евгеньевны ШАБАНОВОЙ (гастроэнтерологический центр городской больницы № 2 Краснодарского многопрофильного лечебно-диагностического объединения), актуальность проблемы лечения ГЭРБ не вызывает сомнения. Эпидемиологические исследования последних лет показали, что по распространенности ГЭРБ занимает лидирующие позиции среди других гастроэнтерологических заболеваний. Ведущим симптомом заболевания является изжога, которая выявляется у 20–40% населения развитых стран. В России распространенность ГЭРБ составляет 18–46%. Клинические проявления ГЭРБ классифицируют на пищеводные и внепищеводные. Рефлюкс-ассоциированные симптомы в отсутствие повреждения слизистой оболочки пищевода расценивают как пищеводный синдром, проявляющийся исключительно симптомами, а при наличии повреждения слизистой оболочки пищевода – как пищеводный синдром с повреждением пищевода (осложнения). В свою очередь внепищеводные синдромы подразделяют на синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена, и син-

дромы, связь которых с ГЭРБ предполагается.

На базе гастроэнтерологического отделения стационара и поликлиники ГКБ № 2 (Краснодар) проводили исследование клинико-морфологических особенностей течения разных форм ГЭРБ у 473 пациентов с длительным анамнезом заболевания (свыше пяти лет). Комплекс обследований включал обязательное проведение ЭГДС с хромокопией с последующей биопсией измененной слизистой оболочки, иммуногистохимическое исследование срезов биоптатов на секреторные муцины, маркеры цитокератинов СК7 и СК20 и ядерный антиген пролиферирующих клеток.

Диагностический алгоритм предполагал суточную рН-метрию пищевода, полипозиционную рентгенографию эзофагагастроудоденального комплекса, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Пациентов с ГЭРБ разделили на три группы. В первую вошли больные с установленной неэрозивной формой заболевания, во вторую – с эрозивным эзофагитом, третью – с выявленным пищеводом Барретта. Жалобы на изжогу предъявляли все

пациенты с неэрозивной формой ГЭРБ и свыше 90% пациентов с эрозивной формой. Больные пищеводом Барретта в большинстве случаев жаловались на икоту и утомляемость. Все остальные симптомы во всех группах встречались с одинаковой частотой. По данным эндоскопического исследования, у пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ достоверно чаще отмечалось плотное смыкание кардии и достоверно реже – воспалительные изменения двенадцатиперстной кишки. Это свидетельствовало о том, что у пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ основная причина развития болезни была связана с гиперчувствительностью слизистой оболочки пищевода к гастроэзофагеальному рефлюксу. У пациентов с эрозивной формой ГЭРБ содержание желчи в желудке натощак было выше, чем у пациентов с неэрозивной формой. Таким образом, всем пациентам с пищеводом Барретта необходимо проводить полный комплекс исследований, включающий морфологическую и гистологическую оценку слизистой оболочки пищевода, с целью определения степени дисплазии. Комплексный подход к анализу клинического диагноза заболевания и функциональных характеристик, разработка стратегии лечения, профилактика заболевания позволяют улучшить результаты лечения ГЭРБ.

рапией ГЭРБ связан ряд проблем. Прежде всего речь идет о низком комплаенсе. Как правило, после достижения хорошего эффекта от терапии и купирования симптомов заболевания пациенты прекращают прием ИПП, иногда даже не завершив инициальный курс. Кроме того, с одной стороны, существует риск развития побочных эффектов от

### Течение ГЭРБ по результатам ретроспективного пятилетнего наблюдения

Современная стратегия лечения ГЭРБ включает восьминедельный курс ИПП и последующую поддерживающую противорецидивную терапию. Поддерживающая терапия (непрерыв-

ная, в зависимости от степени выраженности эзофагита, либо терапия по требованию) – основная стратегия профилактики осложнений ГЭРБ и канцеропревенции. Однако с длительной поддерживающей те-

<sup>5</sup> Singh S., Garg S.K., Singh P.P. et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis // Gut. 2014. Vol. 63. № 8. P. 1229–1237.

гастроэнтерология



длительной терапии ИПП (более года), с другой – высокая вероятность рецидива заболевания в случае преждевременной отмены препаратов (80–100%). Вместе с тем достоверных данных о том, что продолжительная антисекреторная терапия изменяет течение ГЭРБ, нет. Неоднозначен и вопрос выбора дозы и продолжительности поддерживающего курса ИПП, которая в большей степени зависит от качества жизни пациента. К.м.н. Людмила Георгиевна ВОЛОГЖАНИНА (ГКБ № 2 им. доктора Ф.Х. Граля Пермь) представила предварительные результаты ретроспективного пятилетнего наблюдения за пациентами с ГЭРБ. Целями исследования стали оценка течения заболевания и прогноз больных ГЭРБ при пятилетнем наблюдении на основании ретроспективного анализа<sup>6</sup>.

Было проанализировано 985 историй болезни пациентов, обратившихся в специализированный гастроэнтерологический центр Перми в 2010 г. Критерием включения был подтвержденный диагноз ГЭРБ на основании симптомов рефлюкса, данных фиброгастродуоденоскопии (ФЭГДС) и суточной рН-метрии нижней трети пищевода. В исследовании участвовали 89 больных (36% мужчин и 64% женщин, средний возраст –  $42,62 \pm 8,9$  года) с ведущим диагнозом ГЭРБ. Всем пациентам назначили инициальный курс ИПП в течение четырех – восьми недель с переходом на поддерживающую терапию по требованию или длительную поддерживающую терапию, по показаниям – антациды, прокинетики,  $H_2$ -блокаторы. До курса терапии пациенты предъявляли жалобы на изжогу, кислый и/или горький привкус во рту, ощущение кома в горле, боли в эпигастрии, нарушение стула, реже на отрыжку и тошноту. Чаще пациенты жаловались на выраженную ежедневную изжогу или изжогу три раза в неделю и более.

При обследовании выявлена коморбидность ГЭРБ с патологией гастродуоденальной зоны и билиарной системы. Рецидив ГЭРБ обычно возникал на фоне обострения сопутствующей патологии желудка и двенадцатиперстной кишки, а также билиарной системы. Сочетание ГЭРБ с функциональной патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (функциональной диспепсией, синдромом раздраженного кишечника) встречалось значительно реже, чем указано в литературе (2,2–5,6% против 10–40%)<sup>7</sup>. До лечения эндоскопически негативная картина определялась у 51 пациента, у остальных выявлялись признаки рефлюкс-эзофагита – катарального и эрозивного. Практически у половины пациентов определены эндоскопические признаки дуоденогастрального рефлюкса и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. У 35 пациентов выборочно выполнена 24-часовая рН-метрия нижней трети пищевода и желудка. У 33 (94,3%) больных обнаружены признаки патологического гастроэзофагеального рефлюкса – смешанного (30,3%) и кислого (69,7%). У двух пациентов патологический рефлюкс не зафиксирован, что могло указывать на наличие у них функциональной изжоги.

В целях изучения течения ГЭРБ и отдаленных результатов консервативного лечения был проведен очный (60,7%) и заочный (по телефону) (39,3%) опрос данной группы пациентов спустя пять лет от начала терапии. У части больных в динамике были выполнены ФЭГДС и суточная рН-метрия нижней трети пищевода и желудка.

По результатам опроса, 62,9% пациентов в течение пяти лет не беспокоили симптомы рефлюкса, больные не принимали антисекреторных препаратов и не обращались за медицинской помощью. Беспокоящие симптомы отмечались у 37% больных, одному пациенту выполнена фундопликация

по Ниссену по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Пациенты с симптомами рефлюкса были вынуждены периодически принимать ИПП, в среднем одну стандартную дозу один раз в два дня.

Рецидивы изжоги нередко (в 79% случаев) совпадали с обострением сопутствующей патологии ЖКТ – гастрита, дуоденита, функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника, заболевания билиарного тракта. Большинство пациентов с рецидивирующими симптомами ГЭРБ (90,7%) жаловались на метеоризм. ФЭГДС была выполнена 20 (22,5%) больным с клиническими симптомами рецидивирования ГЭРБ. Признаки рефлюкс-эзофагита выявлены лишь у пяти пациентов, в том числе катарального – у четырех, эрозивного – у одного. Эндоскопически негативную форму ГЭРБ имели 15 пациентов. 24-часовая рН-метрия нижней трети пищевода и желудка выборочно проведена 13 пациентам, предъявлявшим жалобы на изжогу или кислый привкус во рту. У половины из них выявлены признаки патологического гастроэзофагеального рефлюкса: смешанного – в 42,8% случаев, кислого – в 57,2%.

Таким образом, большинство пациентов с диагнозом ГЭРБ, обратившихся в специализированный гастроэнтерологический центр Перми в 2010 г., были женщины средней возрастной группы. Симптомы ГЭРБ доминировали. При обследовании выявлена коморбидность ГЭРБ с патологией гастродуоденальной зоны и билиарной системы. Рецидив ГЭРБ чаще возникал на фоне обострения сопутствующей патологии желудка и двенадцатиперстной кишки, а также билиарной системы. Определенный интерес представляло наличие у большинства пациентов с рецидивирующими симптомами ГЭРБ и находившимися на поддерживающей терапии ИПП диарейного синдрома и метеоризма.

<sup>6</sup> Плотникова Е.Ю., Вологжанина Л.Г., Самсонов А.А. и др. Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни по результатам ретроспективного 5-летнего наблюдения // Фарматека. 2016. № 6. С. 64–68.

<sup>7</sup> Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. № 5. С. 17–22.



## 22 объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя

### Частота изжоги у больных с синдромом гипермобильности суставов

**В**опросам распространенности симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ, ГЭРБ в группах пациентов с синдромом гипермобильности суставов был посвящен доклад к.м.н. Ирины Александровны ГРИШЕЧКИНОЙ (Омский государственный медицинский университет).

Дисплазия соединительной ткани – генетически детерминированное состояние, обусловленное нарушением метаболизма соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся аномалиями экстрацеллюлярного матрикса (волокон и основного вещества) с проградентным течением и морфофункциональными изменениями различных систем и органов. Развитие дисплазии соединительной ткани связано с мутациями в одном или нескольких генах. Большая часть дисплазий соединительной ткани представлена генетически детерминированными многофакторными формами, в основе которых лежит множество генетически неоднородных вариантов, протекающих со стертой клинической симптоматикой. Дифференцированные формы дисплазии соединительной ткани выделяют в зависимости от расположения мутации:

- ✓ наследственные фибриллинотипии (синдром Марфана, MASS-фенотип, эктопия хрусталика, синдром Вейла – Марчезани и др.);
- ✓ наследственные коллагенопатии (несовершенный остеогенез, синдром Элерса – Данло, синдром Стиклера, синдром Альпорта, буллезный эпидермолиз и др.);
- ✓ наследственная дисплазия соединительной ткани, обусловленная мутациями генов-регуляторов морфогенеза соединительной ткани (синдром Льюиса – Дитца, мик-

сематозная дегенерация митрального клапана).

Под синдромом Элерса – Данло понимают гетерогенную группу наследственных соединительнотканых заболеваний, сформированную на основании ряда общих клинических проявлений, прежде всего сочетания поражения сердечно-сосудистой системы, кожи и суставов. Выделяют шесть типов синдрома Элерса – Данло: классический, васкулярный (сосудистый), гипермобильный, кифосколиотический, артрохалазию, дерматоспорахисис. Они имеют различную этиологию, тип наследования и клиническую симптоматику. Первые два типа (классический и сосудистый) наиболее изучены в силу крайне неблагоприятного прогноза.

Гипермобильный тип, или синдром гипермобильности суставов, ассоциирован с гиперрастяжимостью кожи и/или гладкой, бархатистой кожей, генерализованной гипермобильностью суставов, рецидивирующим смещением (подвывихами) суставов, хроническими болями в суставах конечностей, генетической предрасположенностью. Отдельным состоянием является гипермобильность суставов, которая характеризуется избыточной подвижностью в суставах в отсутствие жалоб пациента в отношении опорно-двигательного аппарата.

Дисплазия соединительной ткани достаточно часто ассоциируется с различными аномалиями со стороны органов и систем организма. Проявления дисплазии соединительной ткани со стороны органов пищеварительной системы – диафрагмальная грыжа, несостоятельность органов ЖКТ, нарушения фиксации органов, изменения размеров и длины полых органов, дивертикулы пищевода и отделов кишечника, выпадение прямой кишки в молодом и подростковом возраст-

те. Предпосылками функциональных нарушений в верхних отделах пищеварительного тракта при дисплазии соединительной ткани считаются функциональные изменения органов пищеварения, увеличение частоты гипомоторных изменений и рефлюксов, ишемические поражения органов пищеварения.

Можно ли считать дисплазию соединительной ткани дополнительным фактором риска развития ГЭРБ? Ответить на этот вопрос можно, изучив особенности течения заболеваний органов при дисплазии соединительной ткани. У пациентов с дисплазией соединительной ткани активируется воспалительный процесс, что определяет клинический прогноз. Это позволяет говорить о диспластикообусловленной модели формирования заболеваний ЖКТ. На фоне таких факторов, как наличие множества пораженных кариесом зубов, недостаточность нижнего пищеварительного сфинктера, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, возникают желудочно-пищеводные, а также дуоденогастральные рефлюксы. Как следствие – развитие эзофагита.

В одномоментном поперечном исследовании, проведенном на базе ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова (г. Омск), анализировали основные жалобы на гастроэнтерологические симптомы и предпосылки к их возникновению у пациентов с гипермобильностью суставов и синдромом гипермобильности суставов<sup>8</sup>. В исследование были включены 74 пациента (19 мужчин и 55 женщин) в возрасте 18–30 лет (средний возраст – 25,2 ± 4,3 года) без ревматологических заболеваний, подписавшие информированное согласие. Участников исследования на основании оценки анамнеза и осмотра разделили на три группы, сопоставимые по половозрастным характеристикам. Первую группу составили 32 пациента с синдромом гипермобильности суставов, вторую – 15 пациентов с гипермо-

гастроэнтерология

<sup>8</sup> Викторова И.А., Гришечкина И.А., Никитина Ю.П., Гершевич В.М. Распространенность изжоги и качество жизни у пациентов с диспластикозависимым фенотипом // Молодой ученый. 2016. № 21. С. 58–61.



бильностью суставов, третью – 27 здоровых добровольцев.

Всем пациентам проведено тестирование с помощью опросников GERD-Q и русской версии опросника оценки качества жизни SF-36. Наиболее частыми гастроэнтерологическими симптомами были боли в животе неопределенной ло-

кализации, изжога, отрыжка, неустойчивый стул.

Как показали результаты, у пациентов с синдромом гипермобильности суставов часто выявлялись изжога, регургитация и ГЭРБ. У больных синдромом гипермобильности суставов отмечались более низкие показатели качества жизни по шкале

«психическое здоровье» по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с гипермобильностью суставов.

Таким образом, полученные данные продемонстрировали значительную распространенность симптомов ГЭРБ у пациентов с синдромом гипермобильности.

**Мукоцилиарный транспорт, микробиота полости носа и околоносовых пазух при хроническом риносинусите, ассоциированном с ГЭРБ**

**В**рач-отоларинголог Ирина Васильевна ТЕМНИКОВА (Дорожная клиническая больница на станции «Иркутск-пассажирский») рассмотрела вопросы клинко-функциональной взаимосвязи поражения верхних отделов желудочно-кишечного и респираторного трактов при ГЭРБ.

ГЭРБ-ассоциированная патология ЛОР-органов составляет четвертую часть от общего числа внепищеводных проявлений ГЭРБ. Пациенты с такой патологией не отвечают на стандартные схемы лечения, долгое время безуспешно лечатся у ЛОР-врачей и не достигают стойкой ремиссии заболевания. Это приводит к хронизации воспалительного процесса, развитию онкопатологий и неоправданным хирургическим вмешательствам на ЛОР-органах.

Среди ГЭРБ-ассоциированной ЛОР-патологии наименее изучен хронический риносинусит. К механизмам влияния ГЭРБ на хронический риносинусит относят ларингофарингеальный рефлюкс (повреждающее действие пепсина, соляной кислоты и желчных кислот), ваго-вагальный (эзофагоназальный) рефлекс, инфекцию *Helicobacter pylori*. Раздражение соляной кислотой нижней трети пищевода вызывает повышенное слизееобразование в полости носа, что в свою очередь приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта. При этом колебательные движения ресничек мерцательного

эпителия полости носа способствуют перемещению носового секрета в носоглотку. В околоносовых пазухах движения ресничек ориентированы в сторону естественных соустьев, поэтому мукоцилиарный транспорт обеспечивает эвакуацию слизи, покрывающей поверхность слизистой оболочки околоносовых пазух, непосредственно в полость носа. При изменении качественного состава слизи нарушается движение ресничек и повышается адгезия микрофлоры на слизистой оболочке носа. Как следствие – воспаление околоносовых пазух и слизистой оболочки носа. Мукоцилиарный транспорт – важнейший механизм, обеспечивающий санацию дыхательных путей, один из основных механизмов системы местной защиты, создающий необходимый потенциал барьерной, иммунной и очистительной функции респираторного тракта.

В исследовании с участием 132 пациентов с ГЭРБ-ассоциированным хроническим риносинуситом изучали мукоцилиарный транспорт и спектр микрофлоры отделяемого из среднего носового хода и аспирата из околоносовых пазух<sup>9</sup>. Первую группу составил 41 больной с ГЭРБ-ассоциированным хроническим риносинуситом, вторую – 50 больных ГЭРБ без внепищеводных проявлений, третью – 41 пациент с хроническим риносинуситом без ГЭРБ. Для подтверждения диагноза больным провели ряд дополнительных

исследований. Диагноз ГЭРБ устанавливали согласно критериям Монреальского консенсуса, а хронический риносинусит – согласно EPOS 2012 г. ГЭРБ верифицирована на основании анкетирования (опросник GerdQ), показателей 24-часовой рН-метрии пищевода, ФЭГДС. Были проведены исследование мукоцилиарного транспорта (сахариновый тест), микробиологическое исследование отделяемого из среднего носового хода и пунктата околоносовых пазух, исследование на наличие инфекции *H. pylori* в слизистой оболочке задних концов нижних носовых раковин гистологическим методом, а также антрального отдела желудка гистологическим методом и быстрым уреазным тестом. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Количественные показатели сравнивали с помощью тестов Краскела – Уоллиса (при сопоставлении показателей в трех группах), U-теста Манна – Уитни (при сравнении в двух группах). Для оценки различий по качественному признаку применяли критерий хи-квадрат. Различия считали достоверными при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

Полученные данные продемонстрировали, что по сравнению с пациентами с хроническим риносинуситом без ГЭРБ у пациентов с ГЭРБ-ассоциированным хроническим риносинуситом было максимальное время мукоцилиарного транспорта. У больных хроническим риносинуситом с ГЭРБ в отделяемом из среднего носового хода достоверно

<sup>9</sup> Темникова И.В., Онучина Е.В., Субботина М.В. и др. Мукоцилиарный транспорт, микробиота полости носа и околоносовых пазух при ХРС, ассоциированном с ГЭРБ // РГТК. Материалы XXII Российской гастроэнтерологической недели. 2016. № 5. Т. 26. Приложение 48. С. 10.



## 22 объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя

чаще, чем у больных хроническим риносинуситом без ГЭРБ, выявляли *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Существенных различий микрофлоры околоносовых пазух при хроническом рино-

синусите, ассоциированном с ГЭРБ, и хроническом риносинусите без ГЭРБ не установлено. Результаты исследования инфекции *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и носа в группах показали, что при

сопоставимой частоте выявления в слизистой оболочке антрального отдела желудка только при ассоциации с ГЭРБ регистрируется инфекция *H. pylori* на слизистой оболочке полости носа в 24% случаев.

### Клиническое наблюдение пациента К. 64 лет с хронической икотой. Дифференциальный диагноз и выбор лечения

Врач-гастроэнтеролог Диана Евгеньевна РУМЯНЦЕВА (Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко университетской клинической больницы № 2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова) проиллюстрировала на конкретном примере дифференциальный диагноз и выбор тактики лечения при хронической икоте<sup>10</sup>.

Пациент К. 64 лет поступил в клинику с жалобой на постоянную мучительную икоту, не связанную с приемом пищи, изжогом после еды и вздутием живота. Из анамнеза известно, что впервые икота возникла внезапно в 1985 г. в возрасте 33 лет, сохранялась в течение трех дней и самостоятельно прекратилась. Впоследствии эпизоды икоты возникали при подъеме температуры тела, как правило при простудных заболеваниях. За медицинской помощью пациент не обращался. В 2013 г. он почувствовал онемение левой руки и левой ноги. Больного госпитализировали в нейрохирургическое отделение, где провели магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и выявили опухолевидное образование в продолговатом мозге с выходом в область Мажанди. В августе 2013 г. проведено хирургическое лечение. По результатам гистологического исследования операционного материала диагностирована экстраинтрадуральная гемангиобластома продолговатого мозга.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. После оперативного лечения пациента ста-

ла мучить постоянная икота, которая снижала качество жизни и мешала работе. В 2014 г. больной обратился к гастроэнтерологу. ЭГДС выявила эзофагит, гастрит и грыжу пищеводного отверстия диафрагмы. Пациенту были назначены ИПП, антацидные препараты. Тем не менее икота сохранялась. Спустя полгода к постоянной мучительной икоте присоединились изжога после еды, вздутие живота. Жалобы сохранялись, эффект от терапии отсутствовал, и в марте 2015 г. пациент обратился в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. Вредные привычки – курение, употребление алкоголя, наркотических веществ пациент отрицает, указания на сопутствующую лекарственную терапию отсутствуют.

При объективном обследовании состояние удовлетворительное, индекс массы тела в норме, кожные покровы чистые, умеренной влажности, дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 в минуту, артериальное давление в норме. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии. Печень, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Отеков нет. Данные объективного осмотра свидетельствуют об отсутствии патологических изменений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Предварительный диагноз: ГЭРБ, катаральный рефлюкс, эзофагит, грыжа пищеводного отдела диафрагмы.

Удаление гемангиомы продолговатого мозга в 2013 г.

Пациенту проведено разностороннее обследование. В клиническом и биохимическом анализе крови отклонений нет. Анализ мочи, анализ кала – показатели в норме. При эхокардиографическом исследовании зафиксирован синусовый ритм, ЧСС 85 в минуту, электрическая ось отклонена влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: печень не увеличена, контуры ровные, четкие, поверхность повышенной эхогенности, структура умеренно неоднородная, очаговых образований в печени не выявлено, печеночно-желчные протоки не расширены. Желчный пузырь средних размеров с перегибом шейки, стенки уплотнены, не утолщены, содержимое неоднородное, желчь образует аморфный осадок. Поджелудочная железа не увеличена, контуры волнистые нечеткие, структура диффузно-неоднородная, паренхима умеренно повышенной эхогенности. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена, структура не изменена. Почки средних размеров, контуры ровные, расположены типично, в обеих почках гиперэхогенные включения, вероятны мелкие конкременты. ЭГДС: недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит, кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, антральный гастрит с атрофией и наличием эпителизированных полных эрозий, бульбит и дуоденогастральный рефлюкс.

Согласно исследованиям двигательной функции пищевода в режиме HRM (High resolution manometry) – манометрии высокого разрешения), давление покоя верхнего пищеводного сфинктера (ВПС) повышено,

гастроэнтерология

<sup>10</sup> Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Шептулина А.Ф. и др. Некупируемая икота у пациента 64 лет // РЖГГК. 2016. № 3. С. 93–102.





раскрытие ВПС в ответ на глоток в пределах нормальных значений. Давление покоя нижнего пищеводного сфинктера (НПС) 36 мм рт. ст., что соответствует норме. Раскрытие НПС в ответ на влажный глоток сохранено. Признаки скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы размером до 2,4 см. Сокращение в грудном отделе пищевода перистальтическое с нормальной активностью в дистальном отделе. 24-часовая рН-импедансометрия пищевода: многочисленные кратковременные кислые рефлюксы в пищевод (рН < 4,0) в течение дня, продолжительные (до 30 минут), связанные с приемом пищи. В ночное время – немногочисленные слабокислые рефлюксы. Индекс DeMeester (24,01) повышен. Зарегистрированы 24 кислых рефлюкса, 11 слабокислых, 9 слабощелочных. 24-часовая рН-метрия желудка: тенденция к гиперацидности. Днем и ночью отмечались непродолжительные дуоденогастральные рефлюксы.

Клинический диагноз: ГЭРБ, катаральный рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, деформация желчного пузыря, билиарный сладж, удаление гемангиобластомы продолговатого мозга в 2013 г., мочекаменная болезнь, конкременты обеих почек. Пациенту было назначено лечение: ИПП омега-20 мг два раза в день, антацид Маалокс один пакетик три раза в день, прокинетики итиприда гидрохлорид 50 мг три раза в день и препарат УДХК 250 мг две капсулы на ночь. На фоне лечения состояние больного улучшилось: вздутие живота и изжога регрессировали. Однако икота, не связанная с приемом пищи, сохранялась, что потребовало дальнейшей дифференциальной диагностики заболеваний, способных вызывать ее. В зависимости от продолжительности икоту подразделяют на эпизодическую или кратковременную (до 10–15 минут), персистирующую (до двух дней) и некупируемую (в течение двух месяцев и более)<sup>11</sup>. В данном клиническом случае, учитывая

длительный анамнез икоты (30 лет), ее следует рассматривать как некупируемую.

В основе возникновения персистирующей и некупируемой икоты лежат состояния и заболевания, приводящие к поражению структур рефлекторной дуги: афферентного звена, представленного ветвями диафрагмального, блуждающего нервов и грудного отдела симпатического ствола (Т6–Т12), центрального звена, расположенного в шейном отделе спинного мозга (III–IV сегменты), и/или эфферентного звена, включающего двигательные волокна диафрагмального нерва, иннервирующего диафрагму, а также нервов, осуществляющих иннервацию наружных межреберных и лестничных мышц. В зависимости от уровня поражения выделяют центральную и периферическую икоту. Икоту центрального генеза могут вызвать нарушения кровообращения пораженных сосудов, например ишемические, геморрагические инсульты, васкулиты, опухоли глиомы ствола головного мозга, травмы и кровоизлияния, аутоиммунные заболевания, энцефалиты, менингиты. Периферическую икоту способны провоцировать язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, опухоль желудка, поджелудочной железы, токсический и лекарственный эзофагит, грыжа пищевого отверстия диафрагмы больших размеров (более 3 см). Икота токсического генеза обусловлена воздействием на афферентные и/или эфферентные нейроны лекарственных препаратов, алкоголя и никотина, а также метаболическими нарушениями.

В рассматриваемом случае дифференциальную диагностику икоты нужно проводить с заболеваниями ЖКТ и центральной нервной системы. В анамнезе больного указано оперативное вмешательство по поводу экстраинтрамедуллярной гемангиобластомы продолговатого мозга. Данными ЭГДС, 24-часовой рН-импедансометрии подтверждена ГЭРБ. Таким образом, у пациента некупируемая икота обусловлена

двумя наиболее частыми причинами – поражением центральной нервной системы и заболеваниями ЖКТ. При заболеваниях ЖКТ икота, как правило, носит волнообразный характер и связана с приемом пищи. При заболеваниях центральной нервной системы характер икоты постоянный, с приемом пищи она не связана. В анамнезе больного прослеживается четкая связь между хирургическим вмешательством и изменением характера икоты, что позволяет из двух названных факторов выбрать последний. Повреждение структур ствола мозга в ходе операции могло привести к возникновению очага возбуждения в области треугольника Гийена – Моллара и, как следствие, развитию подкоркового мультифокального миоклонуса межреберных мышц и диафрагмы. Миоклонус – внезапные, кратковременные, произвольные движения, обусловленные сокращением мышц (позитивный миоклонус) или падением тонуса постуральных мышц (негативный миоклонус).

На основании анамнеза, данных объективных исследований, консультации невролога установлен клинический диагноз: мультифокальный миоклонус, удаление гемангиобластомы продолговатого мозга в 2013 г., ГЭРБ – катаральный рефлюкс-эзофагит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, мочекаменная болезнь – конкременты обеих почек.

Пациенту назначили комбинированную терапию Баклофеном и клонидином, которая привела к купированию икоты. Вместе с тем ввиду ее смешанного генеза, включавшего центральный (последствия хирургического вмешательства на стволе мозга) и периферический (ГЭРБ) компоненты, к лечению были добавлены ИПП и прокинетики.

Таким образом, определение этиологии такого распространенного симптома, как икота, требует мультидисциплинарного подхода, проведения тщательного обследования и анализа полученных результатов. ●

Подготовила А. Горчакова

<sup>11</sup> Chang F.Y.I., Lu C.L. Hiccup: mystery, nature and treatment // J. Neurogastroenterol. Motil. 2012. Vol. 18. № 2. P. 123–130.