

# ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ: 1. ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКА

Профессор Ю.В. ВАСИЛЬЕВ

*Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва*

**Показана актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рассмотрены современные представления о ее патогенезе и клинике.**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — одно из наиболее распространенных серьезных заболеваний пищевода, способное значительно ухудшить качество жизни, по мере прогрессирования приводящее к появлению опасных осложнений, в том числе пищевода Барретта, а позднее и аденокарциномы пищевода. ГЭРБ в общей популяции встречается в 20% случаев и имеет тенденцию к увеличению распространенности. Симптомы заболевания отмечаются одинаково часто у мужчин и у женщин.

Различные определения и собственно оценки этого заболевания вносят определенные трудности в изучение его распространенности, установление характера течения и в разработку тактики лечения больных. Нередко в качестве самостоятельного заболевания выделяется «гастроэзофагеальный рефлюкс», при котором имеются такие клинические проявления, как изжога, боль за грудиной, отрыжка, иногда и срыгивание, при неизменной слизистой оболочке пищевода и патологические показатели при контроле рН. Одни исследователи выделяют диффузные патологические изменения слизистой оболочки пищевода, рассматриваемые как эзофагит в качестве заболевания, ассоциированного с гастроэзофагеальным рефлюксом, полагая, что рефлюкс-эзофагит является частым проявлением ГЭРБ. Другие под ГЭРБ понимают все случаи патологических забросов желудочного содержимого в пищевод вне зависимости от того, развивается при этом воспаление его слизистой оболочки или нет.

В 1999 г. на международном симпозиуме (г. Генваль, Бельгия), в котором участвовали научные сотрудники и врачи, были обсуждены вопросы терминологии ГЭРБ и лечения больных, что послужило определенным толчком к продолжению исследований этиологии, патогенеза и терапии ГЭРБ. В настоящее время заболевание нередко подразделяют на эндоскопически «негативную» ГЭРБ (при отсутствии каких-либо патологических изменений слизистой оболочки пищевода, по данным эзофагоскопий) и эндоскопически «позитивную» ГЭРБ (при наличии эзофагита с наличием эрозий и язв или без них, также по данным эзофагоскопий). По-видимому, с целью упрощения классификации ГЭРБ в последнее время некоторые исследователи стали выделять лишь неэрозивную и эрозивную ГЭРБ.

Рефлюкс-эзофагит, пептическая язва пищевода, также ассоциированные с желудочно-пищеводным рефлюксом, и до настоящего времени значительной частью исследователей рассматриваются в качестве

осложнений ГЭРБ или в качестве самостоятельных заболеваний.

Анализ результатов проведенных нами исследований показывает, что по существу речь идет об одном заболевании — ГЭРБ. Да и сам термин «ГЭРБ» получает все большее признание в практике. По нашему мнению, ГЭРБ — хроническое, как правило, постепенно прогрессирующее рецидивирующее заболевание, в основе развития которого лежат различные факторы (нарушение двигательной функции пищевода и желудка, продолжительное и периодически возникающее воздействие желудочного и дуоденального содержимого на слизистую оболочку пищевода, нервно-трофические и гуморальные нарушения), приводящие к появлению воспалительно-дегенеративных поражений пищевода. Пока еще не полностью ясно, почему у одних больных, особенно пожилого возраста, заболевание нередко относительно быстро прогрессирует (возможно, с прогрессированием ухудшения моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая пищевод), у других — течение болезни довольно медленное, с различной продолжительностью сроков ремиссии (после проведенного лечения).

Наблюдения показывают, что в течении ГЭРБ можно (с учетом клинко-эндоскопических данных) выделить несколько стадий: первая стадия — без патологических изменений слизистой оболочки пищевода (при наличии клинических данных), так называемая эндоскопически «негативная» рефлюксная болезнь; вторая стадия — рефлюкс-эзофагит, условно разделяемая на три подстадии — незначительно выраженный, умеренно выраженный и резко выраженный (эрозивный) рефлюкс-эзофагит; третья стадия — пептическая язва пищевода (при отсутствии эффективного лечения больных всегда с наличием рефлюкс-эзофагита, в том числе с наличием эрозий или без них). Эта клинко-эндоскопическая классификация позволяет объединить ГЭРБ в единое целое и весьма удобна для понимания, запоминания и интерпретации находок в слизистой оболочке пищевода, сделанных врачами-эндоскопистами и врачами-гастроэнтерологами. Появление кровотечений, пептической стриктуры пищевода и пищевода Барретта согласно этой классификации следует рассматривать как осложнение заболевания.

**Патогенез ГЭРБ.** Нарушению моторной функции пищевода отводится значительное (нередко основное) место в патогенезе ГЭРБ, особенно в начальной стадии ее развития. Известно, что двигательная функ-

ция пищевода в норме характеризуется перистальтическими сокращениями (первичными в ответ на глотание и вторичными — при местном растяжении стенки пищевода), а также наличием двух сфинктеров — верхнего и нижнего, обычно находящихся в состоянии тонического сокращения. Первичная перистальтика (57%) обеспечивает продвижение твердой пищи из ротовой полости в желудок, вторичная перистальтика (40%) — очищение пищевода от рефлюктата. Нарушение моторики пищевода заключается в изменении силы и продолжительности перистальтических сокращений, повышении или снижении тонуса его сфинктеров. Ослабление перистальтики пищевода, приводящее к замедлению его опорожнения и снижению сократительной способности стенок пищевода при рефлюксе, снижению давления нижнего сфинктера пищевода и деструктуризации его антирефлюксной функции, а также к замедлению опорожнения кишечника, имеет большое значение в патогенезе ГЭРБ. Среди двигательных нарушений в ее патогенезе важнейшую роль играет снижение базального давления нижнего сфинктера пищевода. Недостаточность нижнего сфинктера лишь после приема пищи обычно рассматривается в качестве нормы.

В патологических случаях снижение давления нижнего сфинктера пищевода приводит к возникновению недостаточности кардии, а при ее прогрессировании — и к возникновению чаще всего аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Появление последней — благоприятный фактор, создающий условия для возникновения (или усиления выраженности и частоты возникновения) желудочно-пищеводного рефлюкса (реургитации). Возникновение аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы исключает возможность запирающего механизма кардии (клапан Губарева), увеличивается внутригрудное давление, что усиливает вероятность и выраженность желудочно-пищеводного рефлюкса.

Основным дефектом у большинства больных, возможно, является не структурная патология нижнего сфинктера пищевода, а, скорее всего, дефект нейромышечного контроля сфинктеров, позволяющий возникать частым и продолжительным по времени периодам его преходящего расслабления.

Среди механизмов появления желудочно-пищеводного рефлюкса в настоящее время выделяют следующие: увеличение числа преходящих (транзиторных) расслаблений и понижение давления нижнего сфинктера пищевода (ниже 6 мм Hg). Хотя и не замечено причинной связи между возникновением рефлюкса и преходящими расслаблениями нижнего сфинктера пищевода, все же установлено, что эти расслабления чаще всего встречаются у больных ГЭРБ, да и время воздействия рефлюкса желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода у таких больных значительно больше.

Желудочно-пищеводный рефлюкс считается патологическим лишь в тех случаях, когда частота его составляет более 50 раз в день или когда pH достигает 4,0 и более низких цифр, превышая 4,2% всего времени записи. Патологический тип желудочно-пищеводного рефлюкса ассоциируется с нарушением целостности

механического компонента антирефлюксного механизма (недостаточность кардии с грыжей пищеводного отверстия или без нее, стойкие моторно-эвакуаторные нарушения вследствие органических поражений или хирургических операций). Этот рефлюкс возникает и при перемене положения тела больного, повышении внутрибрюшного давления, при нарушениях диеты.

Увеличение частоты и продолжительности контакта желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода способствует возникновению рефлюкс-эзофагита. В патогенезе ГЭРБ (по мере прогрессирования болезни) из агрессивных факторов желудочного содержимого все большее значение приобретают соляная кислота и пепсин, из дуоденального содержимого — желчные кислоты и трипсин. Замечена некоторая связь между вероятностью возникновения рефлюкс-эзофагита и уровнем закисления пищевода.

Для оценки защитного механизма пищевода, позволяющего ликвидировать (снижать) сдвиги интраэзофагеального pH в сторону кислой среды, предложен так называемый «пищеводный клиренс», под которым подразумевается способность пищевода нейтрализовать и удалять (эвакуировать) обратно в желудок попавшее в него содержимое. Пищеводный клиренс в норме условно подразделяют на объемный клиренс (сила тяжести, первичная и вторичная перистальтика) и химический клиренс (нейтрализация кислоты буферными системами слюны). Установлено, что при ГЭРБ наряду с увеличением числа непрерывных сокращений пищевода отмечается замедление вторичной перистальтики в связи с уменьшением порога возбудимости, что приводит в целом к замедлению пищеводного клиренса, прежде всего в связи с ослаблением перистальтики пищевода, и дисфункции антирефлюксного барьера.

Определенная роль отводится слюне как фактору, в некоторой степени способствующему нейтрализации кислого желудочного содержимого, попавшего в пищевод, что подтверждает наши наблюдения. В пользу этого свидетельствует факт увеличения количества слюны при употреблении жевательной резинки (например, «Дирол»), которое, по словам больных, приводит к уменьшению интенсивности изжоги и болей за грудиной при ГЭРБ. Возможно ли без стимуляции увеличение слюноотделения при ГЭРБ? Некоторые исследователи отвергают гипотезу о нарушении слюноотделения при ГЭРБ, полагая, что существует возрастная зависимость слюноотделения на воздействие кислоты, которая, вероятнее всего, и служит причиной обнаруживаемых пептических изменений при рефлюкс-эзофагите у больных пожилого возраста.

Возможно, что в патогенезе ГЭРБ имеет значение и нарушение холинергической регуляции к воздействию соляной кислоты, пепсина, желчных кислот и трипсина на слизистую оболочку пищевода. Нейрорегуляторные, гормональные или экзогенные агенты (например, лекарственные препараты), связываясь с соответствующими рецепторами нижнего сфинктера пищевода, могут влиять на его функциональное состояние. В настоящее время уже известны рецепторы,

вливающие на функцию сфинктеров пищевода: холинергические (мускаринового и никотинового типа), адренергические ( $\alpha_1$  и  $\beta$ -адренергические, допаминовые), гистаминергические (типа H1 и H2), серотонинергические (5-HT), рецепторы простагландинов и различных полипептидов желудка и кишечника.

В патогенезе образования эрозивно-язвенных поражений пищевода определенное место отводят синдрому Барретта, основным морфологическим признаком которого считается замещение многослойного плоского эпителия пищевода цилиндрическим однослойным эпителием тонкой кишки вследствие хронического желудочно-пищеводного рефлюкса. Возможно замещение эпителия пищевода и однослойным цилиндрическим эпителием желудка.

**Клиническая картина ГЭРБ.** Симптоматика ГЭРБ довольно вариабельна по частоте возникновения, интенсивности и продолжительности тех или иных симптомов. Замечено, что выраженность клинических симптомов ГЭРБ в значительной степени зависит от концентрации кислоты, поступающей с рефлюксом желудочного содержимого в пищевод, частоты и продолжительности его действия на слизистую оболочку пищевода. Считается, что нормальный pH в пищеводе составляет от 5,5 до 7,0, при патологическом поступлении рефлюктата в пищевод значение pH становится ниже 4,0.

В начальных стадиях ГЭРБ нет параллелей между выраженностью клинических проявлений болезни и наличием или отсутствием патологических изменений слизистой оболочки пищевода, свидетельствующих о наличии эзофагита. Однако по мере прогрессирования ГЭРБ количество симптомов, считающихся характерными для ГЭРБ, начинает возрастать, частота их появления и интенсивность увеличиваются. Один из начальных признаков появления рефлюкс-эзофагита — исподволь развивающаяся у больных привычка запивать пищу водой или делать несколько глотков воды после выкуренной сигареты.

Чаще всего выделяют основные клинические симптомы ГЭРБ — изжога (жжение) и боль за грудиной и/или в эпигастральной области, отрыжка. Один из основных, наиболее часто встречающихся симптомов ГЭРБ — изжога. Под изжогой обычно понимают своеобразное чувство жжения или тепла различной интенсивности и продолжительности, возникающее за грудиной (на уровне нижней ее трети) и/или в подложечной области. Изжога усиливается при наклонах туловища, а также при горизонтальном положении больных. По некоторым данным, рефлюксные симптомы ГЭРБ (изжога, регургитация) отмечаются у 77 из 100 женщин во время coitus. Чаще всего изжога возникает в результате продолжительного контакта кислого содержимого желудка (pH менее 4,0) со слизистой оболочкой пищевода. Однако появление изжоги возможно и у больных с повышенной чувствительностью пищевода к растяжению или к механическому раздражению слизистой оболочки пищевода. Следует помнить, что при выраженных пептических стриктурах пищевода больные ГЭРБ отмечают уменьшение частоты и интенсивности изжоги.

Боль за грудиной (реже в эпигастральной об-

ласти) — один из наиболее частых симптомов ГЭРБ. Боль, появляющаяся за грудиной и в других отделах грудной клетки, чаще всего в ее левой половине, нередко рассматривается как «стенокардическая». Боль в грудной клетке при ГЭРБ может локализоваться не только за грудиной или несколько левее ее, нередко она распространяется и на другие ее отделы. В частности, у некоторых больных ГЭРБ возможно появление различных по интенсивности болей в грудной клетке, локализующихся лишь в ее задней части, на уровне грудины, возникающих нередко даже после выкуренной сигареты или в положении лежа, особенно по ночам. Прием антацидных препаратов, изменение положения тела (переход из горизонтального в вертикальное положение) оказывают положительный эффект — боль исчезает или уменьшается ее интенсивность. В подобных случаях прием нитроглицерина, валокардина или корвалола, по словам больных, часто не дает эффекта.

Боли за грудиной и/или в других отделах грудной клетки при ГЭРБ отличаются от коронарных болей и отсутствием связи с физическим и эмоциональным напряжением, неэффективностью применения и приемом более эффективных коронарорасширяющих средств, включая и нитроглицерин, уменьшением болей после ходьбы. Вероятность появления болей за грудиной и в подложечной области увеличивается при возникновении и прогрессировании пептической стриктуры пищевода. В отличие от больных со злокачественным сужением пищевода больные с доброкачественной стриктурой пищевода относительно долго не теряют в массе.

Отрыжка — также один из наиболее частых симптомов ГЭРБ, однако обычно она меньше беспокоит больных. Отрыжка часто усиливается после приема пищи, особенно во второй половине дня, и употребления газированных напитков. Иногда отрыжка сочетается со срыгиванием пищи, особенно при физическом напряжении, наклонах туловища, в положении лежа.

Типичные клинические проявления ГЭРБ возможны и при отсутствии рефлюкс-эзофагита (у больных с эндоскопически «негативной» ГЭРБ).

Реже при ГЭРБ отмечаются и симптомы, чаще всего ассоциируемые с нарушением моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая пищевод, и/или с гиперчувствительностью желудка к растяжению. Это чувство раннего (преждевременного) насыщения, тяжести, растяжения, переполнения и вздутия, возникающих в эпигастральной области непосредственно во время или сразу после приема пищи, нередко объединяемые в единый термин «дискомфорт», которые встречаются в 50–60% случаев. Следует отметить, что комплекс всех этих симптомов наблюдается редко; чаще всего встречаются один-три (отмеченных выше) ассоциированных симптома ГЭРБ.

При ГЭРБ возможно появление тошноты, слюнотечения. Такие симптомы, как метеоризм, боли в животе, тошнота, отрыжка, иногда объединяют в единый термин «несварение». Наряду с этими симптомами возможно появление одинофагии и рефлюксной

диспареунии — изжоги во время полового акта. При прогрессировании болезни у части больных появляется и дисфагия.

Под дисфагией обычно понимают расстройство глотания, нарушение движения пищевого комка по глотке и пищеводу, обусловленное задержкой пищи в этих органах. На ранних стадиях ГЭРБ дисфагия обычно не постоянна и, очевидно, в значительной степени связана с гипермоторной дискинезией пищевода. Перед возникновением выраженных симптомов дисфагии возможно появление и слабо выраженных признаков дисфагии — чувство «кома» за грудиной, возникновение ощущения прохождения горячей пищи и/или «царапанье» при прохождении пищевого комка по пищеводу.

Типичная, постоянная дисфагия при ГЭРБ обычно возникает при появлении стриктуры пищевода, однако дисфагия возможна у больных ГЭРБ и при ее отсутствии. Дисфагия может сопровождаться появлением болей. Возникновение последних нередко рассматривается как появление одиофагии, свидетельствующей о возможном «присоединении»

к ГЭРБ (участи больных) кандидоза или простого герпеса. Однако такое сочетание встречается довольно редко. Быстро прогрессирующая дисфагия в сочетании со снижением массы тела — один из признаков уже появившейся и развившейся аденокарциномы пищевода и/или кардии желудка.

При ГЭРБ возможно возникновение и «внепищеводных» («атипичных») клинических проявлений, возникающих при этом заболевании, но свойственных поражению других органов: болезням сердца, поражению зубов, придаточных пазух носа, трахеи, гортани и легких (ИБС со стенокардией и/или с нарушениями сердечного ритма, рефлюксные ларингит и фарингит, рецидивирующие пневмонии, бронхиальная астма, эрозии зубов и др.). В связи с отмеченным выше больные ГЭРБ подвержены повышенному риску приобретения различных заболеваний придаточных пазух носа, заболеваний трахеи, гортани и легких, а при сочетании ГЭРБ с бронхиальной астмой — и прогрессированию последней.

Поступила 05.03.2003

#### GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: 1. PATHOGENESIS AND CLINICAL PICTURE

Yu.V. Vasiliev

#### S u m m a r y

Urgency of the problem of gastroesophageal reflux disease is shown. Modern ideas about its pathogenesis and clinical picture are discussed.