



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-16-23

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с внепищеводными проявлениями, формированием пищевода Барретта на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы

Цыганкова О. В.^{1,2}, Латынцева Л. Д.², Батлук Т. И.², Гаскина Т. К.³, Старичков А. А.¹, Буеверов А. О.^{4,5}

¹ Новосибирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Новосибирск, Россия

² «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области, «Городская Клиническая больница № 1» (ГБУЗ НСО «ГКБН № 1»), Новосибирск, Россия

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ГБУ МЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Gastroesophageal reflux disease with non-esophageal manifestations, the formation of Barrett's esophagus on the background of a hiatal hernia

O. V. Tsygankova^{1,2}, L. D. Latyntseva², T. I. Batluk², T. K. Gaskina³, A. A. Starichkov¹, A. O. Bueverov^{4,5}

¹ Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia.

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russia.

³ Novosibirsk Regional Clinical Diagnostic Center, Novosibirsk, Russia

⁴ First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia

⁵ Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

Для цитирования: Цыганкова О. В., Латынцева Л. Д., Батлук Т. И., Гаскина Т. К., Старичков А. А., Буеверов А. О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с внепищеводными проявлениями, формированием пищевода Барретта на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;163(3): 16–23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-16-23

For citation: Tsygankova O. V., Latyntseva L. D., Batluk T. I., Gaskina T. K., Starichkov A. A., Bueverov A. O. Gastroesophageal reflux disease with non-esophageal manifestations, the formation of Barrett's esophagus on the background of a hiatal hernia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;163(3): 16–23. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-16-23

✉ **Corresponding author:**

Цыганкова

Оксана Васильевна

Oksana V. Tsygankova

oksana_c.nsk@mail.ru

Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ; с.н.с. лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний; ORCID iD: 0000-0003-0207-7063

Латынцева Людмила Дмитриевна, к.м.н., заслуженный врач РФ, заведующая терапевтическим отделением клиники, с.н.с. лаборатории неотложной кардиологии; ORCID iD 0000-0003-1913-5231

Батлук Татьяна Ивановна, аспирант; ORCID iD 0000-0002-0210-2321

Гаскина Тамара Константиновна, д.м.н., врач-гастроэнтеролог

Старичков Алексей Алексеевич, д.м.н. профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ

Буеверов Алексей Олегович, д.м.н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования; в.н.с. отдела гепатологии

Oksana V. Tsygankova, Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Doctor of medical sciences, Professor; Laboratory of clinical, biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Senior Researcher; *ORCID iD: 0000-0003-0207-7063*

Ludmila D. Latyntseva, Head of Therapeutic Department of the Clinic, Honored Doctor of the Russian Federation, Candidate of medical sciences, Emergency Cardiology Laboratory, Senior Researcher; *ORCID iD 0000-0003-1913-5231*

Tatiana I. Batluk, Post-graduate student of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Science; *ORCID iD 0000-0002-0210-2321*

Tamara K. Gaskina, Novosibirsk Regional Clinical Diagnostic Center, Doctor of medical sciences, gastroenterologist

Aleksey A. Starichkov, Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Professor, Doctor of medical sciences

Aleksey O. Bueverov, Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Professor, Doctor of medical sciences; Department of hepatology, Leading Research Fellow

Резюме

Пищевод Барретта (ПБ) с течением лет не теряет своей злободневности для клиницистов и исследователей. Острота проблемы обусловлена тем, что это заболевание рассматривается как предраковое состояние, ассоциированное с риском развития аденокарциномы нижней трети пищевода. В этой связи крайне актуальна своевременная диагностика ПБ у пациентов с высоким риском его развития, знание внепищеводных клинических «масок» гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а также комплексное лечение и динамическое наблюдение этих пациентов. В статье описан клинический случай 10-летнего безуспешного ведения молодого мужчины 36 лет с ГЭРБ, осложнившейся ПБ. Несмотря на яркую клиническую картину заболевания, неоднократное инструментальное обследование, в том числе эзофагогастроуденоскопию (ЭГДС), наблюдавшие пациента «узкие» специалисты не расценили кардиологические и ЛОР-жалобы пациента как внепищеводные «маски» ГЭРБ, в связи с чем неоправданно назначались курсы антиоксидантов, метаболических препаратов, вегетокорректоров, местное лечение ларингита, вплоть до внутритрахеальных инстилляций. Подобная практика подчеркивает неустаревающую актуальность оценки анамнестических данных, уточнение наличия коморбидных состояний для обеспечения адекватного персонализированного медикаментозного подхода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь, пищевод Барретта, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, внепищеводные проявления гастроэзофагеальнорефлюксной болезни

Summary

Over the years, Barrett's esophagus doesn't lose its relevance to clinicians and researchers. The problem is acute as the disease is considered as a precancerous condition associated with the risk of adenocarcinoma in the lower third of the esophagus. Knowledge of non-esophageal clinical "masks" of gastroesophageal reflux disease (GERD) and timely diagnosis is extremely relevant for Barrett's esophagus patients with a high risk of its development as well as complex treatment and dynamic observation of these patients. The article describes a clinical case of a 10-year unsuccessful case of a 36-years old man with GERD complicated by Barrett's esophagus. Different specialists who observed the patient didn't evaluate patient's cardiac and otorhinolaryngological complaints as extra-esophageal "masks" of GERD, although there was a bright clinical picture of the disease, repeated instrumental examination, including esophagogastroduodenoscopy. courses of antioxidants, metabolic drugs, vegetocorrectors, local treatment of laryngitis, intraperitoneal instillations were unjustifiably prescribed. This practice underlines the timeless relevance of assessing anamnestic data, clarifying the presence of comorbid conditions to ensure an adequate personalized drug approach.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, hiatal hernia, extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease

Пищевод Барретта (ПБ), являясь одним из осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), возникает в подавляющем большинстве случаев на фоне грыж пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), которые, в свою очередь, занимают второе место в структуре заболеваемости желудочно-кишечного тракта, конкурируя с такими заболеваниями, как хронический холецистит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [1,2]. Неослабевающий интерес клиницистов к проблеме ПБ обусловлен несколькими

моментами. С одной стороны, заболеваемость аденокарциномой пищевода в мире растет и претендует на первое место среди злокачественных опухолей пищевода (около 80% всех случаев), а пятилетняя выживаемость этой категории пациентов из-за поздней диагностики крайне низка и составляет не более 11–15%.

В то же время ПБ признан факультативным предраковым заболеванием, так как аденокарцинома развивается на фоне предшествующий кишечной метаплазии и дисплазии эпителия [3].

Своевременная диагностика, динамическое наблюдение и медикаментозное лечение ПБ способны остановить развитие неопластических процессов, а современные эндоскопические методы лечения позволяют получить полный регресс метаплазированного эпителия [4,5].

ПБ является приобретенной патологией, возникающей вследствие длительного кислотного рефлюкса, при котором многослойный плоский эпителий, выстилающий терминальный отдел пищевода, подвергается метаплазии в цилиндрический, напоминающий слизистую оболочку тонкой кишки. Главным морфологическим признаком этого эпителия – наличие бокаловидных (goblet) клеток [4]. При ПБ метапластические клетки обладают более высокой пролиферативной активностью по сравнению с нормальным эпителиоцитом. Постоянный заброс содержимого желудка в пищевод приводит к митогенной активности протеинкиназ, повышенной пролиферации и уменьшению апоптоза, что определяет неопластический прогресс ПБ [6,7].

Согласно международным и российским рекомендациям, диагноз ПБ основывается на эндоскопическом исследовании и обязательно подтверждается гистологически по обнаружению метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода по кишечному типу, так как это единственный тип цилиндрического эпителия, отличающийся повышенным потенциалом малигнизации [4,3,8]. Наличие у пациента ГПОД существенно изменяет положение ключевых ориентиров гистологической верификации ПБ, поскольку ее диагностика также является важным элементом эндоскопического исследования [4,9].

Ведущие гастроэнтерологические организации России – Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР), Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА), а также гастроэнтерологические сообщества других стран мира разрабатывают позиции, консенсусы по проблемам ГЭРБ и ПБ [1,4,5,9]. Опубликованы тысячи работ по различным аспектам этого заболевания, только в системе Pubmed выложены более 25000 публикаций, посвященных этой тематике. Но, по-прежнему, существует много клинических вопросов, связанных с ошибками в ведении таких пациентов, игнорированием внепищеводных клинических масок и, как следствие, развитием различных осложнений ГЭРБ [10].

Больной К., 38 лет, в сентябре 2018 года обратился в приемный покой клиники ФГБНУ «Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины» г. Новосибирска с жалобами на ежедневную изжогу без связи с приемом пищи, в том числе и в ночное время; чувство жжения по ходу пищевода через 30 минут после еды, усиливающееся в положении лежа; дисфагию; кашель, преимущественно ночью, першение в горле, осиплость голоса. Пациента также беспокоили кардиалгии, приступы сердцебиения, перебои в работе сердца, которые возникали без очевидной причины, сопровождались тяжестью в области желудка, иногда – тупой болью в области сердца.

Из анамнеза известно, что изжога присутствует более десяти лет, иногда принимал самостоятельно

антацидные препараты с кратковременным эффектом. По этому поводу впервые в 2008 году обращался в поликлинику по месту жительства, где была проведена ЭГДС без забора гистологического материала и выявлен неэрозивный рефлюкс-эзофагит. В последующие годы пациент к врачу не обращался, продолжал принимать антациды, изжога сохранялась. В 2014 году вновь обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на выраженную изжогу, кашель, боль в эпигастрии. При эндоскопическом исследовании впервые были обнаружены три участка измененной слизистой в нижней части пищевода, в виде двух «язычков пламени» протяженностью до 1 см, без циркуляторного поражения. Эндоскопическая картина была расценена исследователем как ПБ. Согласно многочисленным клиническим рекомендациям, для верификации диагноза ПБ необходимо обязательно провести множественную биопсию измененной слизистой пищевода или использовать узкоспектральную эндоскопию NBI (Narrow Band Imaging) или же оптическую увеличенную эндоскопию с технологией NBI [5], что не было сделано при проведении эндоскопического исследования пациенту К. Цитологическими методами диагностирована высокая степень обсеменения *Helicobacter pylori* слизистой антрального отдела желудка. От рекомендованной эрадикационной терапии пациент отказался, в течение двух месяцев с хорошим эффектом принимал ингибиторы протонной помпы (ИПП) совместно с альгинатами.

В марте 2015 года вновь посетил врача в связи с ухудшением состояния в виде усиления изжоги в дневные и появлением ее в ночные часы. При повторном ЭГДС исследовании впервые был взят материал измененной слизистой пищевода для гистологического исследования. В заключении ЭГДС отсутствовала информация о протяженности и распространенности поражения слизистой пищевода. Морфологическое исследование подтвердило диагноз ПБ по наличию цилиндрического эпителия с кишечной метаплазией. Лечащий врач неоднократно настойчиво рекомендовал пациенту осуществить классическую тройную эрадикационную терапию, изменить образ жизни, отказаться от курения, провел с ним подробную разъяснительную беседу, в том числе остановившись на рисках развития аденокарциномы пищевода как осложнения ПБ, что было зафиксировано в медицинской документации. Несмотря на это, пациент вновь отказался от эрадикационной терапии, не прекратил курение, возобновил нерегулярный прием ИПП.

С июня 2016 года пациент К. отметил появление болей в сердце по типу кардиалгий, которые возникали в горизонтальном положении, больше ночью, нередко сопровождались эпизодами изжоги. Врачом-терапевтом проведено комплексное инструментальное обследование (велоэргометрия, суточное мониторирование ЭКГ, ЭХОКГ) для исключения органической патологии сердечно-сосудистой системы, однако данные проявления не были расценены как клиническая маска длительно существующей ГЭРБ. Эндоскопическое исследование не было назначено. Пациенту без отчетливого эффекта

неоднократно проводились внутривенные курсы антиоксидантной, метаболической терапии, назначались витамины группы В и вегетокорректоры.

Не связал с ГЭРБ симптоматику патологии верхних дыхательных путей и врач-оториноларинголог, к которому пациент в течение полутора лет трижды обращался с жалобами на ощущение постоянного дискомфорта в глотке, наличие надсадного, приступообразного кашля. По поводу верифицированного хронического ларингита безуспешно назначались муколитики, препараты местного действия, антигистаминные, противокашлевые средства с кодеином и даже многократные курсы внутритрахеальных инстилляций.

Профессиональная деятельность пациента связана с поднятием тяжестей – работает грузчиком на предприятии. Отмечено увеличение массы тела на 8 кг за последние 3 года. Индекс курящего человека, рассчитанный по формуле: количество выкуриваемых в сутки сигарет × количество лет курения / 20, составил 20 условных единиц, что указывает на статус злостного курильщика. Алкоголь принимает систематически, предпочитает пиво в дозе среднего риска. Аллергологический и наследственный анамнез не отягощен. При поступлении состояние больного относительно удовлетворительное, сознание ясное. Телосложение нормостеническое, индекс массы тела – 28 кг/м². Кожные покровы обычной окраски и влажности, грудная клетка цилиндрической формы. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Артериальное давление 125/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 66 ударов в мин. Живот не увеличен, при пальпации мягкий. Размеры печени в пределах нормы. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Со стороны других систем при осмотре патологии не выявлено.

При обследовании в условиях клиники института терапии клинический анализ крови, анализ мочи, биохимические показатели крови – без отклонений от референсных значений. ЭКГ – синусовая брадикардия с ЧСС 55 ударов в минуту, нарушение внутривентрикулярной проводимости. Для исключения паразитарной инвазии, учитывая проживание пациента в Обь-Иртышском бассейне, эндемичном по описторхозу, выполнено дуоденальное зондирование и копроскопия [11]. Паразитоз не выявлен. При УЗИ органов брюшной полости обнаружена деформация желчного пузыря, незначительные диффузные изменения поджелудочной железы.

Учитывая длительное симптомное течение ГЭРБ, предположительно, с внепищеводными проявлениями, и манифестацию ПБ более 4 лет назад, пациенту был проведен ряд необходимых диагностических исследований, включая ЭГДС, суточную рН-метрию, рентгенологическое исследование желудка.

Видеоэзофагогастродуоденоскопия: пищевод проходим, просвет не деформирован. Слизистая пищевода бледно-розового цвета, в дистальной трети пищевода изменена, гиперемирована, матовая с единичными линейными эрозиями. Измененный эпителий расположен циркулярно в нижнем сегменте пищевода высотой до 1 см и рас-

пространяется двумя языками протяженностью до 3 см выше кардиоэзофагеального перехода. При осмотре в режиме NBI выявлены признаки кишечной метаплазии, взята прицельная биопсия из измененных участков. Розетка кардии не смыкается. При проведении исследования выявлены признаки ГПОД. В желудке небольшое количество слизи и желчи. Слизистая оболочка антрального отдела желудка с очагами гиперемии. Нет признаков наличия кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка при осмотре в режиме NBI, ямочный рисунок регулярный. Привратник округлой формы, проходим, имеется умеренный дуодено-гастральный рефлюкс желчи. Слизистая оболочка луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК) розовая, гладкая, блестящая, кишечные ворсинки сохранены, просвет не деформирован. Постбульбарный отдел ДПК – слизистая розовая, бархатистая. Большой дуоденальный сосочек расположен типично, холмовидной формы, виден отток желчи. Заключение: хронический эзофагит, эндоскопические признаки ПБ, нефиксированная ГПОД, поверхностный гастрит. Взяты биоптаты для уточнения наличия хронического гастрита, хеликобактерной инфекции и гистологической оценки слизистой пищевода. Результаты морфологического исследования: в пищеводе – кишечная метаплазия с дисплазией низкой степени, в желудке – хронический гастрит с умеренной воспалительной активностью без признаков атрофии слизистой оболочки, высокая степень обсеменения *H. pylori*.

Рентгенологическое исследование желудка подтвердило наличие аксиальной кардиальной нефиксированной ГПОД. По данным суточной рН-метрии пищевода зафиксированы патологические, высокие гастроэзофагеальные рефлюксы, всего 77 за сутки, которые преобладали в положении лежа, провоцировались курением. Среднее значение рН в пищеводе составило 2,8. В ночное время, при нахождении тела в горизонтальном положении имело место длительное закисление нижней половины пищевода, индекс DeMeester – 281,38. В ранние утренние часы зарегистрированы два дуоденогастральных рефлюкса. Ассоциация между симптомами (кашель, эпигастральная боль, кардиалгии) и ГЭР составила 99,3%.

Проведенные обследования впервые выявили у пациента ГПОД, кислотный и щелочной эзофагеальные рефлюксы, позволили с высокой степенью достоверности доказать наличие у пациента внепищеводных проявлений ГЭРБ [1,8,9,12]. Ведущими агрессивными факторами патогенеза ГЭРБ и ПБ у пациента являются высокий кислотный рефлюкс, щелочной рефлюкс с компонентами желчи и панкреатических ферментов, многолетнее воспаление слизистой пищевода, воздействие компонентов табачного дыма [7]. Смешанный пищеводный рефлюкс вызывает значительное повреждение клеток поверхностного эпителия, вследствие синергизма воздействия соляной кислоты желудочного сока и конъюгатов желчных кислот. Желчные кислоты повышают проницаемость слизистой и вызывают расширение межклеточных пространств, провоцируя гиперчувствительность пищевода к слабому рефлюксу.

На протяжении нескольких лет произошла трансформация неэрозивного рефлюкс-эзофагита в осложненную форму ГЭРБ с кишечной метаплазией эпителия и дальнейший прогресс в виде формирования циркулярного поражения пищевода с длинным сегментом тонкокишечной метаплазии и появлением дисплазии эпителия. Наличие у пациента длинного сегмента метаплазированного эпителия пищевода (Пражские критерии эндоскопического описания МЗС1) с дисплазией низкой степени – неблагоприятный признак высокого риска малигнизации ПБ [13]. У больных с дисплазией низкой степени риск развития аденокарциномы составляет менее 1% в год, но он существенно возрастает при распространении метаплазированного эпителия до длинного сегмента (более 3–4 см). Согласно стратификационной модели риска прогресса ПБ (2016), сумма баллов основных показателей пациента К. (мужской пол, курение, длина поражения) равна 17 и позволяет отнести его к группе среднего риска развития дисплазии тяжелой степени, что определяет частоту проведения эндоскопического контроля [3,4,5].

Принимая во внимание классическую клинику ГЭРБ, морфологические данные, ассоциацию внепищеводных «масок» с результатами суточной рН-метрии, было диагностировано осложненное течение ГЭРБ. Клинический диагноз: Гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь, эрозивный рефлюкс-эзофагит 2 степени с внепищеводными проявлениями (кардиологический, оториноларингологический синдромы). Пищевод Барретта, кишечная метаплазия с дисплазией легкой степени тяжести, МЗС1 (Пражские критерии 2013 года). Аксиальная кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический антральный гастрит, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori*, высокая степень обсеменения.

Анализируя особенности данного случая, необходимо отметить, что, несмотря на наличие выраженных клинических проявлений ГЭРБ, значимо ухудшающих качество жизни, развитие ПБ, неоднократные консультации врача-терапевта и узких специалистов, множественные инструментальные обследования (ЭГДС, велоэргометрия, суточное мониторирование ЭКГ, ЭХОКГ), пациент на протяжении 10 лет не модифицировал образ жизни и не получал терапию ИПП в адекватной дозе, что является фундаментом ведения больного ГЭРБ [1,5]. Более того, по поводу кардиалгий, «перебоев в работе сердца», упорного кашля неоднократно назначались неэффективные курсы инфузионной, таблетированной терапии, интратрахеальных инстилляций.

Этот, казалось бы, «студенческий» случай не теряет своей злободневности, указывая на важность междисциплинарного подхода к пациенту с ГЭРБ, напоминая о коморбидных состояниях и необходимости индивидуального подхода, реализующего провозглашенный М. Мудровым в IX веке принцип «Лечи не болезнь, а больного» [14,15]. Действительно, принципы персонализированной медицины, о которой в последнее время так много упоминают, основаны прежде всего не на изучении генетических полиморфизмов, к которым, согласно мнению

европейских экспертов, в рутинной практике прибегать не рекомендуется [16], а на составлении портрета коморбидностей пациента и анализе клинических симптомокомплексов.

В описанном нами случае врачи разных специальностей не увидели взаимосвязи клиники гастро-эзофагеального рефлюкса и одновременно манифестировавшими разнообразными кардиологическими симптомами и ЛОР-жалобами. При этом пациент имел целый ряд факторов риска ГЭРБ и ПБ, а именно: мужской пол, европеоидная раса, табакокурение, ГПОД, поднятие тяжестей, ИМТ > 25 кг/м². Высоковероятно, что своевременно начатое лечение предотвратило бы развитие кишечной метаплазии пищевода и дисплазии эпителия [6,17]. По литературным данным, появление этого серьезного осложнения ГЭРБ возможно у больных в возрасте от 20 до 80 лет, при этом частота возникновения нарастает в период от 47 до 66 лет, независимо от «стажа» заболевания (от одного года до 26 лет) [1]. Адекватная длительная терапия ИПП значительно снижает риск формирования дисплазии эпителия при ПБ и переход дисплазии в более тяжелую степень [18]. Отсутствие должной медикаментозной коррекции при ведении больного К. связано также с его низкой комплаентностью: не соблюдение рекомендаций по модификации образа жизни (табакокурение, антирефлюксный режим, снижение веса), отказом от проведения эрадикации, нерегулярным наблюдением у лечащего врача [19].

Внепищеводным проявлениям ГЭРБ, включающим бронхолегочный, оториноларингологический и стоматологический синдромы, посвящен отдельный раздел в рекомендациях российской ассоциации гастроэнтерологов по ГЭРБ (2017) [1]. Першение в горле, осиплость или даже потеря голоса, грубый лающий кашель могут быть результатом заброса желудочного содержимого в гортань. Изменение слизистой оболочки глотки и гортани встречаются у пациентов с ГЭРБ в 1,5–2 раза чаще, чем без нее. Среди ларингофарингеальных проявлений ГЭРБ наиболее часто встречается так называемый «задний ларингит». В этом случае ларингоскопически в области задней трети гортаных связок обнаруживают отек, гиперемию, эрозии и воспалительные гранулемы [6,10].

Боли за грудиной, по ходу пищевода могут создавать впечатление коронарных болей, так называемый симптом «non-cardiac chestpain». Подобные кардиалгии обусловлены спазмом пищевода, купируются нитратами, однако, в отличие от стенокардитической боли, не связаны с физической нагрузкой, ходьбой. В результате ГЭРБ могут возникать различные, в том числе желудочковые нарушения ритма, особенно в ночные часы [20]. Кардиалгии, независимо от формы ГЭРБ, ассоциированы не только механическим повреждением слизистой оболочки пищевода, но и повышенной висцеральной чувствительностью, характерной для пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Нередко при ГПОД образуется стойкий «кислотный карман» в кардиальном отделе желудка, содержимое которого не перемешивается с остальным желудочным

содержимым, имеет низкую рН и при забросе рефлюксата в нижнюю часть пищевода оказывает прямое раздражающее и повреждающее действие [1,20]. К стоматологическому синдрому ГЭРБ относят кариозное поражение зубов вследствие повреждения зубной эмали агрессивным содержимым желудка [1].

Целями медикаментозной терапии у пациентов с ГЭРБ, осложнившейся развитием ПБ, является не обратное развитие метапластических изменений эпителия, а снижение повреждающих свойств рефлюксата, контроль над секрецией соляной кислоты в желудке, купирование симптомов и улучшение качества жизни, эпителизация поврежденной слизистой оболочки, канцеропревенция (предотвращение развития аденокарциномы пищевода). Оптимальный уровень рН пищевода обеспечивают ИПП, прием которых должен осуществляться в адекватной дозе и длительно [1]. Стойкое подавление кислотного рефлюкса может привести к частичному регрессу цилиндрической метаплазии пищевода и сокращению площади поражения.

После установления развернутого клинического диагноза и подбора терапии, включающей эрадикационную схему, пациент был выписан без клинических проявлений ГЭРБ, ее внепищеводных симптомов со следующими рекомендациями:

1. Наблюдение терапевта, гастроэнтеролога
2. Соблюдение антирефлюксного режима, отказ от курения, снижение массы тела (ИМТ18–25кг/м²).
3. Консультация стоматолога
4. Прием ИПП в адекватной дозе – Т. Рабепразол 20 мг×2 раза в сутки или Т. Эзомепразол 20 мг×2 раза в сутки или Т. Пантопразол 20 мг×2 раза в сутки, за 40 минут до завтрака и ужина, длительно
5. Завершение эрадикационной терапии
6. Препараты урсодезоксихолевой кислоты (для уменьшения агрессивности рефлюкса за счет вытеснения токсичных желчных кислот из общего циркулирующего пула) 250 мг – 2 таблетки на ночь, 3 месяца
7. ЭГДС с прицельной биопсией и последующим гистологическим исследованием биопсийного материала, полученного из терминального отдела пищевода, через 3, 6 месяцев, а затем – ежегодно

Хотелось бы отметить, что целесообразность проведения эрадикационной терапии *H. pylori* у лиц с ГЭРБ долгое время вызывала дискуссии [21,22] в связи с существенным возрастанием риска заболеваемости ГЭРБ после успешной эрадикации *H. pylori* [23]. Обсуждались протективные свойства *H. pylori* (включая *cagA+*) в отношении развития пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [24]. Однако целый ряд эпидемиологических исследований доказал отсутствие связи инфекции *H. pylori* с развитием ГЭРБ, ее осложнений, возникновением эзофагиальной аденокарциномы [25]. Не получено убедительных данных, позволяющих утверждать о защитном эффекте *H. pylori* в отношении развития воспаления слизистой оболочки пищевода [26]. Долгосрочная эффективность

длительного лечения ИПП пациентов с ГЭРБ не зависит от статуса (наличие или эрадикация) по *H. pylori* [27]. С другой стороны, продолжительное по времени назначение ИПП, длительное снижение желудочной секреции приводит к колонизации всех отделов желудка *H. pylori* и развитию гастрита в теле желудка уже в первые недели лечения (от нескольких дней до нескольких недель). Длительное применение ИПП может сопровождаться 5–10 кратным повышением уровня гастрина, который обладает антиапоптотическим и пролиферативным механизмами действия [18].

В условиях дисбаланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, сниженной продукции кислоты, развивается атрофия слизистой оболочки желудка, переходящая в метаплазию и дисплазию, ускоренная потеря специализированных желез и прогрессирование гастрита до атрофической формы, что повышает риск аденокарциномы желудка. В консенсусе Маастрихт V признается целесообразным проведение эрадикационной терапии *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ до начала терапии ИПП с целью излечения гастрита, предотвращения прогрессирования воспаления и возникновения атрофии слизистой оболочки желудка, причем такой подход не влияет на течение и эффективность терапии ИПП [2,27]. Согласно клиническим рекомендациям РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* (2018), в нашем клиническом случае эрадикационная терапия также является целесообразной для профилактики атрофического гастрита [2,23,28].

Целью диспансерного наблюдения больных с ПБ является предотвращение развития аденокарциномы пищевода. В приведенном клиническом случае верифицирован ПБ с дисплазией низкой степени, что требует постоянного приема ИПП в полной дозе и проведения эндоскопического исследования с прицельной биопсией слизистой оболочки через 3 и 6 месяцев. При интерпретации гистологического материала необходимо понимать, что воспалительный процесс затрудняет оценку диспластических изменений эпителия [3]. Клеточные механизмы индукции метаплазии слизистой оболочки пищевода напрямую связаны с воспалением, экспрессией провоспалительных цитокинов, образованием активных форм кислорода и уровнем оксида азота в слизистой и плазме [17, 20]. Антисекреторная терапия ИПП уменьшает воспалительную инфильтрацию слизистой, снижает активацию цитокинов и факторов роста [20]. Повторное морфологическое исследование после продолжительной терапии ИПП позволяет уточнить истинную картину наличия и выраженности цилиндрической дисплазии эпителия как основного маркера злокачественной трансформации у пациентов с ПБ.

Сохранение протяженного сегмента метаплазии с дисплазией эпителия диктует необходимость проведения в комбинации с терапией ИПП эндоскопического метода абляции патологически измененной слизистой пищевода. На сегодняшний день основными эндоскопическими методами лечения ПБ являются: аргон-плазменная коагуляция, фотодинамическая и лазерная абляции слизистой оболочки. При эндоскопическом лечении

происходит элиминация метаплазированного эпителия и разрушение стволовых клеток на его базальной мембране, поскольку они потенциально могут генерировать новые пулы метаплазированных эпителиоцитов. После эндоскопических методов лечения возможен регресс кишечной метаплазии [5].

Таким образом, у пациентов с многолетним течением ГЭРБ и факторами риска развития ПБ (мужской пол, курение, европеоидная раса,

диафрагмальная грыжа, избыточная масса тела) необходимо своевременно проводить эндоскопическое исследование с ультроспектральным режимом и прицельной биопсией пищевода для диагностики ПБ. Подтвержденный эндоскопически и гистологически случай ПБ требует постоянной антисекреторной терапии ИПП, соблюдения антирефлюксного режима и динамического эндоскопического наблюдения с гистологическим исследованием метаплазированного эпителия пищевода.

Литература | References

1. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и соавт.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктолог 2017;27(4): 75–95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
Ivashkin V. T., Mayev I. V., Trukhmanov A. S. et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):75–95
2. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и соавт.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктолог 2018;28(1): 55–70. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):55–70. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
3. *Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K.* British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett esophagus. Gut 2014;63(1): 7–24. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305372
4. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и соавт.* Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению пищевода Барретта, 2014
Ivashkin V. T., Mayev I. V., Trukhmanov A. S. et al. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj Gastroehnterologicheskoiy Associacii po diagnostike i lecheniyu pishchevoda Barretta, 2014
5. *Зайратьянц О.В., Кононов А.В.* Пищевода Барретта. Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов, 2016
Zajratyanc O. V., Kononov A. V. Pishchevoda Barretta. Klinicheskie rekomendacii Rossijskogo obshchestva patologoanatomov, 2016
6. *Mikami D.J., Murayama K.M.* Physiology and pathogenesis gastroesophageal disease. Surg Clin North Am. 2015; 95(3): 515–25. doi: 10.1016/j.suc.2015.02.006
7. *Herregods T., Smout A. J., Sweis R., et al.* Pathophysiology of GERD: new understanding anew ear. Neurogastroenterol Motil 2015;27(9): 1202–13. doi: 10.1111/nmo.12611
8. *Katz PO, Gerson LB, Vela MF.* Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2013;108:308–328. doi: 10.1038/ajg.2012.444
9. *Weijenberg P.W., van Hoeij F.B., Smout A. J., et al.* Accuracy of hiatal hernia detection with esophageal high-resolution manometry. Neurogastroenterol Motil 2014;27(2): 293–9. doi: 10.1111/nmo.12507
10. *Старостин Б.Д.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (часть I). Эпидемиология, факторы риска. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2014;1-2:2-14
Starostin B. Gastroesophageal reflux disease (Part I). Epidemiology, risk factors. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2014;1-2:2-14
11. Постановление Роспотребнадзора от 12.12.2016 № 179, «О предупреждении распространения паразитозов, передающихся через рыбу и рыбную продукцию, в Российской Федерации». Дата последнего доступа: 19.03.2019
Postanovlenie Rospotrebnadzora ot 12.12.2016 № 179, «O preduprezhdenii rasprostraneniya parazitozov, perezdayushchihsya cherez rybu i rybnuyu produkciyu, v Rossijskoj Federacii». http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8a6/postanovlenie_179-ot-12-dekabrya-2016.pdf
12. *Saleh C.M., Smout J.P.M., Bredenoord A. J.* The diagnosis of the gastroesophageal reflux disease cannot be made with barium esophagograms. Neurogastroenterol Motil 2015;27: 195–200. doi: 10.1111/nmo.12457
13. *Alvarer Herrero L, Curvers WL, van Vilsteren FG, et al.* Validation of the Prague C&M classification of Barrett esophagus: in clinical practice. Endoscopy. 2013;45:876–82. doi: 10.1055/s-0033-1344952
14. *Цыганкова О.В., Соколова Т.А., Латынцева Л.Д. и соавт.* Синдром холестаза в практике врача-интерниста. РМЖ. Медицинское обозрение.-2017; 2: 110–112
Tsygankova O. V., Sokolova T. A., Latyntsev L. D. et al. Cholestasis syndrome in the practice of an internist. RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017; 2: 110–112
15. *Голованова Е.В., Лазебник Л.Б.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: особенности диагностики, клиники, лечения. Клиническая геронтология. 2016; 22(1–2):31–36.
Golovanova E. V., Lazebnik L. B. Gastroesophageal reflux disease in elderly: diagnostic features, clinical features, treatment. Clinical gerontology. 2016; 22(1–2):31–36.
16. *Massimo F Piepoli, Arno W Hoes, Stefan Agewall, et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Heart Journal, 2016; 37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
17. *Iijima K., Shimosegawa T.* Involvement of luminal nitric oxide in the pathogenesis of the gastroesophageal

- reflux disease spectrum. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(5):898–905. doi: 10.1111/jgh.12548.
18. *Hvid-Jensen F., Pedersen L., Funch-Jensen P., et al.* Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nationwide study of 9883 patients.. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39(9):984–991. doi: 10.1111/apt.12693
 19. *Ness-Jensen E., Hveem K., El-Serag H., et al.* Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):175–82. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.176
 20. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Consillium medicum*. 2013;8:30–34
Maev I. V., Andreev D. N., Dicheva D. T. Gastroehzofageal'naya refluksnaya bolezнь: ot patogeneza k terapevticheskim aspektam. *Consillium medicum*. 2013;8:30–34
 21. *Yaghoobi M., Farrokhyar F., Yuan Y., et al.* Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:1007–13 doi: 10.1038/ajg.2009.734.
 22. *Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G.* Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter*. 2011;16(4):255–65. doi: 10.1111/j.1523–5378.2011.00846.x.
 23. *Xie T., Cui X., Zheng H., et al.* Meta-analysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013; 25 (10): 1195–1205. doi: 10.1097/MEG.0b013e328363e2c7.
 24. *Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, et al.* Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's Esophagus, Erosive Esophagitis, and Gastroesophageal Reflux Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 26(13): 1231–47. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.029
 25. *Sugano K., Task J., Kuipers E. J., et al.* Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64(9): 1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015–309252
 26. *Hong S.J., Kim S. W.* *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease in the Asian Countries. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 985249. doi: 10.1155/2015/985249
 27. *Malfertheiner P., Megraud F., O Morain C.A, et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66:(1) 6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016–312288
 28. *Лазебник Л.Б., Бордин Д.С.* Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* в России: результаты проспективной наблюдательной программы «КАЙ-ДЗЕН». Эффективная фармакотерапия. 2016;15:12–23.
Lazebnik L. B., Bordin D. S. Diagnostics and Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Russia: Results of Prospective Observational Program. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;15:12–23.