

## Стипендіати конкурсу наукових робіт молодих учених до V з'їзду гастроентерологів України



Д. Т. Джанелідзе

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

### Повышение эффективности диагностики и лечения больных с разными вариантами неэрозивной рефлюксной болезни, сочетанной с функциональной диспепсией

**Цель** — разработать алгоритм диагностики и лечения больных с перекрестным синдромом (функциональная диспепсия/неэрозивная рефлюксная болезнь (ФД/НЭРБ)) с учетом жалоб пациентов, взаимосвязи симптомов заболевания с данными суточного рН-мониторирования пищевода, наличием или отсутствием инфекции *Helicobacter pylori*.

**Материалы и методы.** Материалом исследования служили результаты клинического обследования и лечения 175 больных с ФД/НЭРБ. Были выделены клинические варианты перекрестного синдрома: *H. pylori*-положительные и *H. pylori*-отрицательные, а также варианты, определяемые при рН-мониторировании пищевода, когда клинические симптомы ФД и/или НЭРБ появлялись при патологическом кислотном гастроэзофагеальном рефлюксе или при физиологическом кислотном гастроэзофагеальном рефлюксе.

**Результаты.** Разработаны алгоритм диагностики варианта перекрестного синдрома и схемы лечения в зависимости от варианта заболевания, что позволило устранить клинические проявления заболевания, нормализовать моторику, кислотопродуцирующую функцию желудка и психоэмоциональное состояние больных в 92 % случаев.

**Выводы.** Перекрестный синдром (ФД/НЭРБ) чаще развивается у женщин молодого трудоспособного возраста (от 20 до 30 лет) и имеет разное клинико-функциональное течение и морфологическую картину. Особенности течения перекрестного синдрома зависят от взаимосвязи гастроэзофагеального рефлюкса (физиологического или патологического) с клиническими проявлениями, инфекцией *H. pylori*, нарушениями моторной функции желудка, особенностями эмоционального состояния.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, неэрозивная рефлюксная болезнь, перекрестный синдром.

На протяжении последних десятилетий в структуре гастроэнтерологической патологии во многих странах мира сохраняется тенденция к увеличению распространенности функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Лидирующую позицию среди

них занимает функциональная диспепсия (ФД), которая может сочетаться с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ). Наличие этих двух заболеваний называют перекрестным синдромом (оверлап-синдромом) ФД/НЭРБ [1].

Понятия ФД и НЭРБ в настоящее время недостаточно четко определены. Согласно Римским критериям III ФД — это «наличие боли

или дискомфорта в эпигастральной области на протяжении 3 последних месяцев при условии манифестации жалоб в течение 6 месяцев». Выделяют две клинические формы ФД: постпрандиальный дистресс-синдром (постпрандиальное вздутие, раннее насыщение, чувство тяжести и переполнения в эпигастральной области) и эпигастральный болевой синдром (появление боли в эпигастрии после приема пищи) [6].

НЭРБ диагностируют при наличии у пациента характерных рефлюксных жалоб и отсутствии повреждения слизистой оболочки пищевода по данным эндоскопии. К характерным рефлюксным жалобам, кроме изжоги, относят боль за грудиной и/или в эпигастральной области [2].

Сходство между определением ФД и НЭРБ, а также клинических и инструментальных данных затрудняет не только установление диагноза в клинической практике, но и оценку и интерпретацию результатов клинических исследований, посвященных изучению этих заболеваний [7].

В настоящее время предполагается, что распространенность перекрестного синдрома составляет около 40–50 % от числа всех пациентов, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), в то время как частота НЭРБ — 60–70 % [4, 5]. В Украине численность пациентов с симптомами ФД/НЭРБ составляет примерно 1 848 400–2 310 500 [1].

Для перекрестного синдрома характерна широкая распространенность, что сопряжено со значительными экономическими затратами (согласно результатам большинства фармакоэкономических исследований прямые расходы на лечение одного пациента с НЭРБ и ФД примерно одинаковы и составляют в среднем около 2 тыс. дол. США в год) [4]. Отсутствие четких критериев диагностики ФД/НЭРБ, небольшое количество данных доказательной медицины по лечению больных ФД/НЭРБ делают актуальным изучение перекрестного синдрома, в частности поиск более оптимальных лечебно-диагностических алгоритмов.

Цель исследования — разработать алгоритм диагностики перекрестного синдрома (ФД/НЭРБ) с учетом особенностей жалоб пациентов, взаимосвязи симптомов заболевания с данными суточного рН-мониторирования пищевода, наличием или отсутствием инфекции *Helicobacter pylori*; определить влияние данной инфекции на выраженность симптомов, уровень тревоги и депрессии у больных с разными вариантами перекрестного синдрома; обосновать и усовершенствовать назначение дифференцированного ле-

чения в зависимости от варианта перекрестного синдрома с учетом данных инструментальных методов обследований.

### Материалы и методы

Материалом исследования служили результаты клинического обследования и лечения 175 больных с ФД/НЭРБ. Были выделены клинические варианты перекрестного синдрома: *H. pylori*-положительные и *H. pylori*-отрицательные варианты, а также варианты, определяемые при рН-мониторировании пищевода, когда клинические симптомы ФД и/или НЭРБ появлялись при патологическом кислотном гастроэзофагеальном рефлюксе (ГЭР) — АЕТ+SI+ или при физиологическом кислотном ГЭР (АЕТ–SI+), то есть когда патологический рефлюкс отсутствовал и наличие симптома не было связано с ним. Диагноз у всех больных устанавливали на основании клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических данных.

С целью исключения органической патологии использовали общеклинические методы исследования: опросники, клинические, лабораторные, морфологические, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, <sup>13</sup>C-октаноевый дыхательный тест, определение рН (экспресс-метод и 24-часовое мониторирование) желудка и пищевода.

Проводили общеклинические анализы крови, мочи и кала. Биоптаты при ЭГДС забрали из пилорического отдела, верхней трети тела желудка по большой кривизне и из дна желудка.

Для определения *H. pylori* использовали быстрый аммиачный дыхательный тест, Хелик-тест и метод полимеразной цепной реакции ДНК *H. pylori* в кале.

Диспепсические симптомы определяли с помощью опросника SF-LDQ (Short Form Leeds Dyspepsia Questionnaire, 2006), который является сокращенной версией опросника качества жизни SF-36. Для определения психиосоциального статуса пациентов использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (Hospital anxiety and depression scale), которая была разработана Зигмондом и Снеизом в 1983 г. и преимущественно применялась для оценки уровня депрессии и тревоги у больных.

Для изучения терапевтической эффективности разных схем лечения больные были распределены на четыре группы в зависимости от наличия или отсутствия *H. pylori* и от варианта рефлюкса (физиологический, патологический).

Первую группу составили 26 (14,9 %) больных с наличием *H. pylori* и АЕТ+SI+, которым назна-

чали 10-дневную последовательную эрадикационную терапию согласно рекомендациям Маастрихт-4 (2010): ингибитор протонной помпы рабепразол 20 мг два раза в сутки + амоксицилин 1000 мг два раза в сутки в течение первых 5 дней, затем рабепразол 20 мг два раза в сутки + кларитромицин 500 мг два раза в сутки + метронидазол 500 мг два раза в сутки — в последующие 5 дней. После окончания эрадикационной терапии больные продолжали прием рабепразола по 20 мг два раза в сутки (за 30–40 мин до завтрака и до обеда) в течение 4 нед и прокинетики — итоприда гидрохлорид по 50 мг три раза в сутки за 15 мин до приема пищи в течение 4 нед.

Во вторую группу включили 96 (54,9 %) больных с отсутствием *H. pylori* и АЕТ+SI+, которые получали рабепразол по 20 мг два раза в сутки (за 30–40 мин до завтрака и до обеда) в течение 4 нед и прокинетики — итоприда гидрохлорид по 50 мг три раза в сутки за 15 мин до приема пищи в течение 4 нед.

Третью группу составили 13 (7,4 %) больных с наличием *H. pylori* и АЕТ–SI+, которым назначали 10-дневную последовательную эрадикационную терапию. После этого больные продолжали прием рабепразола по 20 мг один раз в сутки (до завтрака) в течение 2 нед и дневной транквилизатор (анксиолитик) по 0,3 г три раза в сутки независимо от приема пищи в течение 4 нед.

В четвертую группу вошли 40 (22,9 %) больных с отсутствием *H. pylori* и АЕТ–SI+, которые получали рабепразол по 20 мг один раз в сутки (до завтрака) в течение 2 нед и дневной транквилизатор (анксиолитик) по 0,3 г три раза в сутки независимо от приема пищи в течение 4 нед.

Пятую группу (группа контроля) составили 12 практически здоровых добровольцев, прошедших все обследования, результаты которых были в пределах нормы.

### Результаты и обсуждение

Среди 175 больных мужчины было 43 (24,6 %), женщин — 132 (75,4 %), то есть данная патология более часто встречается среди женщин.

Анализ возрастного состава больных показал, что большинство пациентов (109 (62,69 %)) принадлежали к возрастной группе от 20 до 30 лет (средний возраст — (26,95 ± 0,4) года). Это свидетельствует о том, что перекрестный синдром (ФД/НЭРБ) чаще встречается у лиц молодого трудоспособного возраста.

Количество больных с АЕТ+SI+ — 122 (69,7 %), с АЕТ–SI+ — 53 (30,3 %). Инфекция *H. pylori* обнаружена у 39 (22,3 %) лиц, что ниже, чем в общей популяции населения (60–70 %). Различий

в частоте инфицированности больных, как с патологическим, так и с физиологическим кислотным рефлюксом не обнаружено.

В группе больных с наличием инфекции *H. pylori* средний показатель депрессии по шкале HADS составил 12,6 (95 % доверительный интервал (ДИ) 11,7–13,5), то есть у них была клинически выраженная депрессия, в группе больных с отсутствием инфекции *H. pylori* — 8,61 (95 % ДИ 7,99–9,23) — субклинически выраженная депрессия, в контрольной группе — 3,25 (95 % ДИ 2,7–3,8), что соответствует норме.

По данным опросника шкалы тревоги и депрессии, у пациентов как с наличием инфекции *H. pylori*, так и без нее наблюдались более выраженные тревога/депрессия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). При этом в группе *H. pylori*-позитивных больных уровень депрессии был достоверно выше, чем у *H. pylori*-негативных пациентов ( $p < 0,05$ ), достоверного отличия в уровне тревоги между группами с *H. pylori* и без нее не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При исследовании уровня депрессии у больных с учетом наличия или отсутствия патологического ГЭР (рис. 1) установлено, что средний показатель депрессии по шкале HADS у пациентов с АЕТ–SI+ составил 10,43 (95 % ДИ 9,7–11,5), что свидетельствовало о наличии клинически выраженной депрессии и было достоверно выше по сравнению с показателями как группы АЕТ+SI+, так и группы контроля ( $p < 0,05$ ). В группе больных с АЕТ+SI+ средний показатель депрессии по шкале HADS составил 6,53 (95 % ДИ 4,89–7,24), что соответствовало норме, и достоверно не отличался от показателей контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

При проведении  $^{13}\text{C}$ -октаноевого дыхательного теста с целью изучения моторно-эвакуаторной

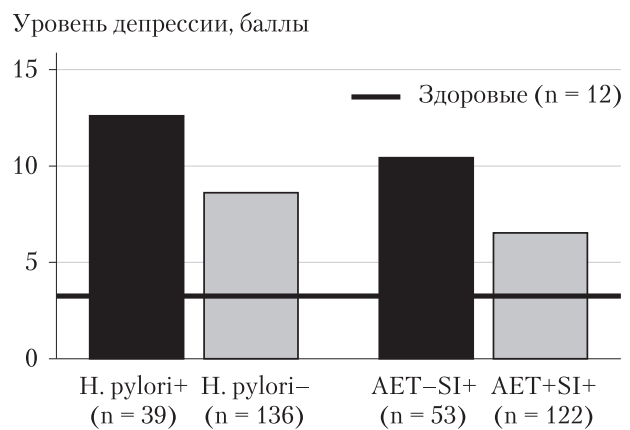
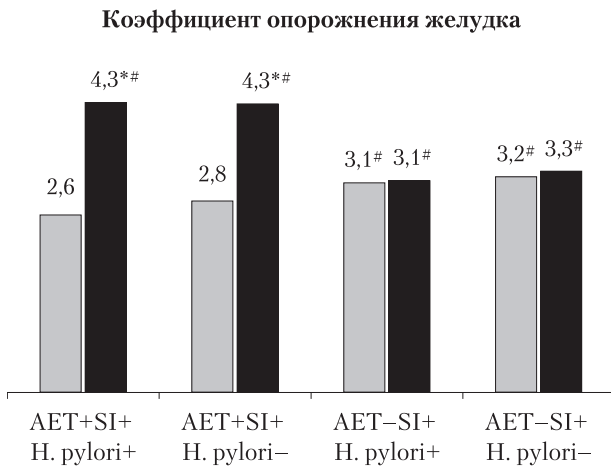
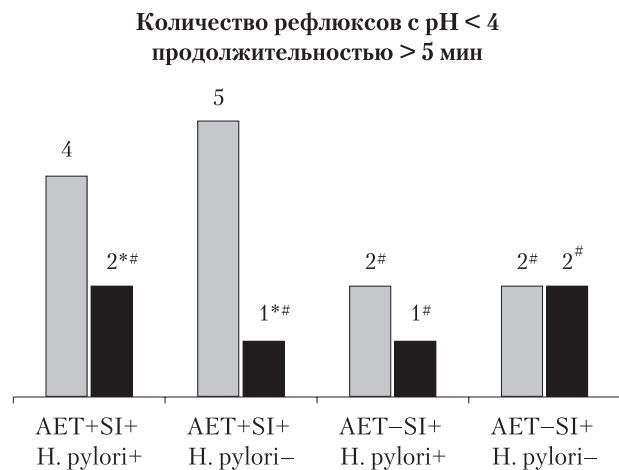
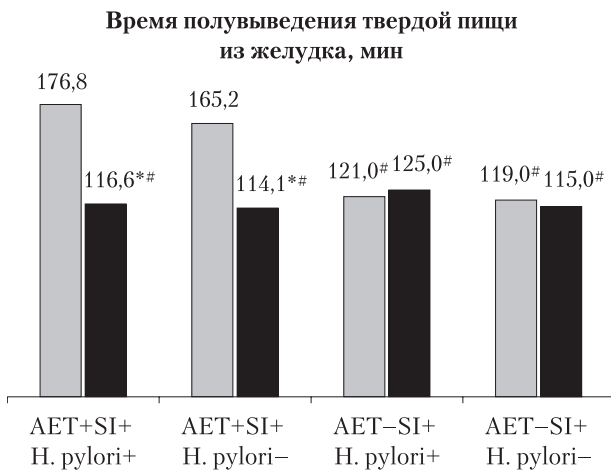
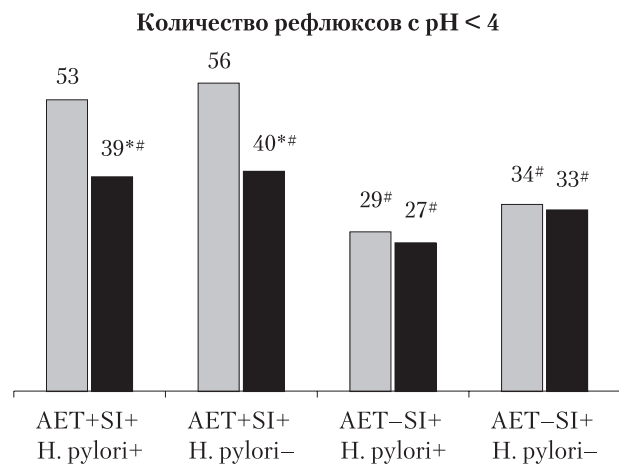


Рис. 1. Уровень депрессии по шкале HADS в зависимости от варианта ГЭР и *H. pylori*-статуса

■ До лечения  
■ После лечения



■ До лечения  
■ После лечения



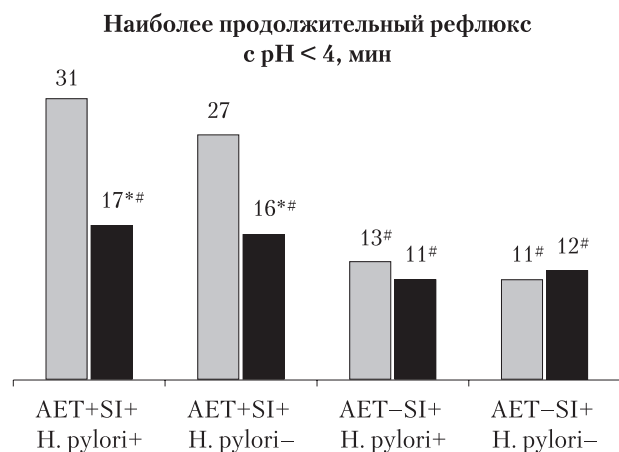
\* Различия относительно показателей до лечения статистически значимы (p < 0,05).

# Различия относительно контрольной группы статистически не значимы (p > 0,05).

Рис. 2. Показатели <sup>13</sup>С-октанового дыхательного теста до и после лечения

функции желудка в зависимости от варианта перекрестного синдрома (ФД/НЭРБ) установлено достоверное нарушение моторики желудка по сравнению с контрольной группой (p < 0,05) у пациентов первой и второй групп, у которых зарегистрировано наличие патологического ГЭР (рис. 2). У пациентов третьей и четвертой групп, у которых отсутствовал патологический ГЭР, показатели моторно-эвакуаторной функции желудка были умеренно нарушены, однако достоверной разницы с группой контроля не выявлено (p > 0,05).

Во всех группах больных после окончания курса терапии отмечена нормализация моторной



\* Различия относительно показателей до лечения статистически значимы (p < 0,05).

# Различия относительно контрольной группы статистически не значимы (p > 0,05).

Рис. 3. Средние показатели суточного мониторингирования pH пищевода до и после лечения

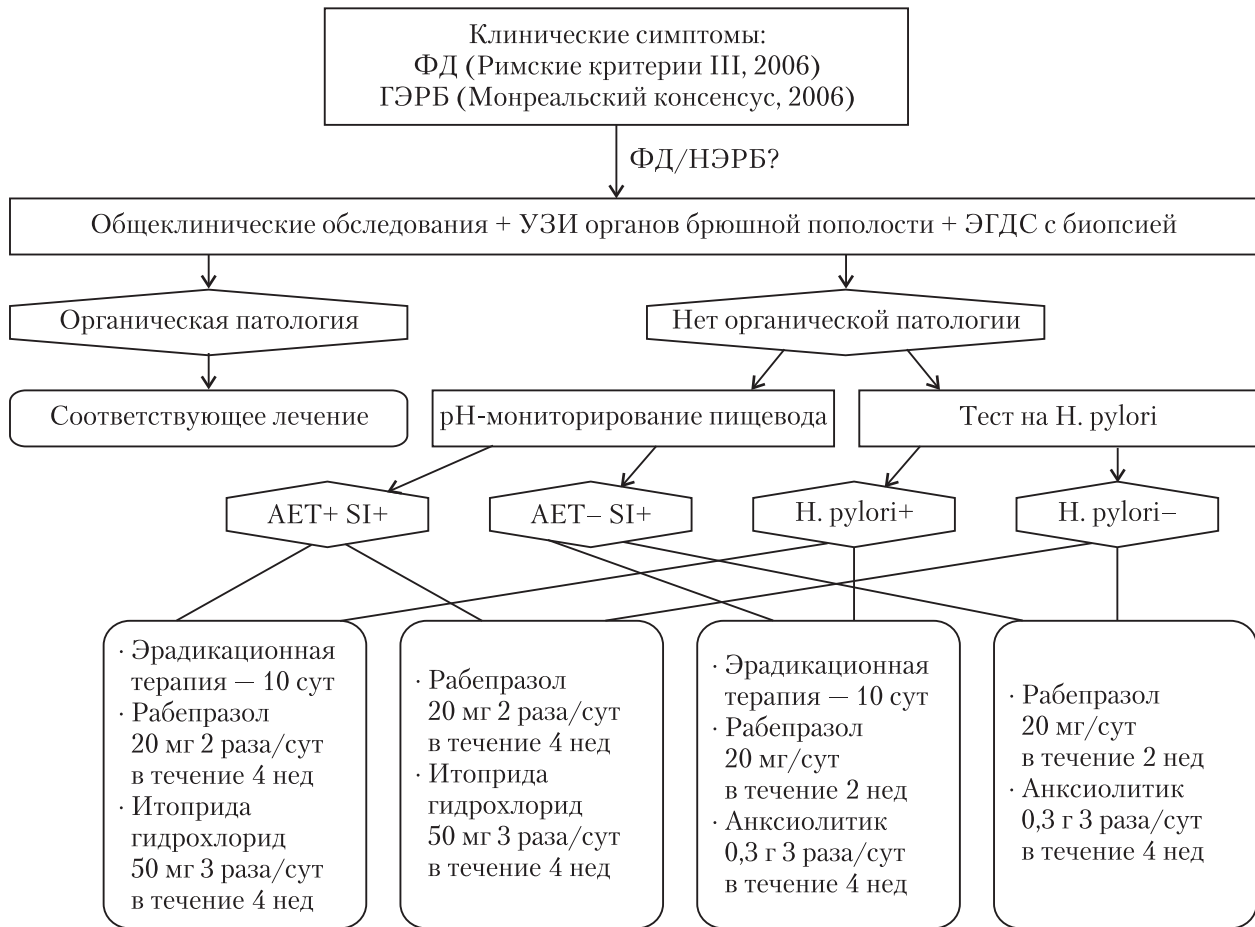


Рис. 4. Алгоритм диагностики и лечения больных с разными вариантами перекрестного синдрома (ФД/НЭРБ)

функции желудка (см. рис. 2). Статистически достоверной разницы по сравнению с показателями контрольной группы не установлено ( $p > 0,05$ ).

Во всех группах больных после окончания курса терапии результаты суточного рН-мониторирования пищевода соответствовали нормальным показателям ГЭР и достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ) от таковых контрольной группы (рис. 3).

При сравнении показателей моторно-эвакуаторной функции желудка в группе *H. pylori*-положительных больных до и после курса терапии достоверной разницы не выявлено. Так у *H. pylori*-положительных больных до проведения антихеликобактерной терапии период полувыведения твердой пищи в среднем составил  $(151,57 \pm 6,55)$  мин, а коэффициент опорожнения желудка –  $2,87 \pm 0,17$ , после проведения эрадикации показатели существенно не изменились –  $(159,6 \pm 7,2)$  мин ( $p > 0,05$ ) и  $2,35 \pm 0,19$  ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, согласно результатам инструментальных обследований *H. pylori*-статус не влияет на частоту и продолжительность эпизо-

дов ГЭР, коэффициент опорожнения желудка и период полувыведения твердой пищи из желудка у больных с перекрестным синдромом (ФД/НЭРБ).

Эрадикационная терапия не оказывает влияние на частоту и длительность эпизодов рефлюкса (патологический, физиологический) и на показатели  $^{13}\text{C}$ -октанового дыхательного теста (коэффициент опорожнения желудка и период полувыведения твердой пищи из желудка).

По результатам исследования разработан алгоритм диагностики и лечения больных с разными вариантами перекрестного синдрома (ФД/НЭРБ) (рис. 4).

### Выводы

Перекрестный синдром (ФД/НЭРБ) чаще развивается у женщин молодого трудоспособного возраста (от 20 до 30 лет) и имеет разное клиничко-функциональное течение и морфологическую картину. Особенности течения перекрестного синдрома зависят от взаимосвязи ГЭР (физиологического или патологического) с кли-



ническими проявлениями, инфекцией *H. pylori*, нарушениями моторной функции желудка, особенностями эмоционального состояния. Более выраженная клиническая картина наблюдалась у *H. pylori*-позитивных и АЕТ+SI+-больных. Наиболее выраженными диспепсическими проявлениями согласно опроснику SF-LDQ были боль и/или чувство дискомфорта в эпигастрии, изжога. При наличии перекрестного синдрома преобладают пациенты, у которых манифестация жалоб совпадает с патологическими ГЭРП по данным суточной рН-метрии (АЕТ+SI+).

В зависимости от клинического течения выделены четыре варианта перекрестного синдрома (ФД/НЭРБ): 1) *H. pylori*+; 2) *H. pylori*-; 3) случаи, при которых эпизод патологического рефлюкса совпадал с клиническими проявлениями (АЕТ+SI+); 4) случаи, при которых отсутствовал патологический рефлюкс и клинические проявления совпадали с эпизодом физиологического рефлюкса (АЕТ-SI+). Среди обследованных больных с ФД/НЭРБ преобладали пациенты с вариантом АЕТ+SI+ *H. pylori*-.

При перекрестном синдроме (ФД/НЭРБ) у большинства больных (89,14%) отмечены нарушения моторной функции желудка разной степени. Преобладало умеренное снижение моторики желудка (у 51,4% больных). Степень и характер нарушений моторной функции желудка не зависели от кислотопродуцирующей функции желудка и наличия *H. pylori*, тогда как клинические проявления (диспепсические и психоэмоциональные симптомы) коррелировали со степенью нарушения моторики желудка и наличием *H. pylori*. Наиболее выраженные изменения показателей моторики желудка наблюдали у пациентов с наличием патологического рефлюкса ( $p < 0,05$ ), тогда как у пациентов с его отсутствием показатели моторной функции статистически

достоверно не отличались от таковых контрольной группы ( $p > 0,05$ ). После проведенного лечения у всех больных показатели моторной функции желудка были в пределах нормы.

У обследованных больных преобладала гиперацидность (у 86,9%). Использование половинной дозы ингибитора протонной помпы у больных с отсутствием патологического рефлюкса способствовало нормализации рН в теле желудка. После завершения лечения во всех группах больных достоверной разницы в рН в теле желудка по сравнению с показателями контрольной группы не выявлено. Инфицированность *H. pylori* установлена у 22,3% больных с перекрестным синдромом, что ниже, чем в общей популяции населения (60–70%).

Морфологическая картина слизистой оболочки желудка отличалась в зависимости от наличия или отсутствия *H. pylori*. У *H. pylori*-позитивных больных отмечены более выраженные изменения морфологической картины по сравнению с *H. pylori*-негативными больными. Эпителий на желудочных валиках местами отсутствовал, обнаружены участки эпителиального покрова, лишённые базальной мембраны. Выявлена агрессия круглоядерных лейкоцитов в отношении железистых эпителиоцитов в участках отсутствия базальной мембраны. Parietalные клетки были более крупные, с увеличенным ядром. Количество клеток с прозрачной цитоплазмой, расположенных в слое железистого эпителия, было увеличено.

Разработаны алгоритм диагностики варианта перекрестного синдрома и схемы лечения в зависимости от варианта заболевания, что позволило устранить клинические проявления заболевания, нормализовать моторику, кислотопродуцирующую функцию желудка и психоэмоциональное состояние больных в 92% случаев.

## Список литературы

1. Фадеев Г.Д., Можина Т.Л. Перекрестный синдром, функциональная диспепсия и неэрозивная рефлюксная болезнь: тактика врача общей практики // Здоров'я України. — 2009. — № 6/1 — С. 26–27.
2. Armstrong D., Marshall J.K., Chiba N. et al. Canadian association of gastroenterology GERD consensus group. Canadian consensus conference on the management of gastro-esophageal reflux disease in adults — update 2004 // Can. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 19. — P. 15–35.
3. Ofman J. The economic and quality-of-life impact of symptomatic gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — N98 (suppl.). — P. S8–S14.
4. Ofman J.J., Dorn G.H., Fennerty M.B. et al. The clinical and economic impact of competing management strategies for gastro-esophageal reflux disease // Aliment Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 261–273.
5. Pace F., Casini V. Heterogeneity of endoscopy negative heartburn: Epidemiology and natural history // World J. Gastroenterol. — 2008. — N 14 (34). — P. 5233–5236.
6. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology. — 2006. — N 130. — P. 1466–1479.
7. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — N 101. — P. 1900–1920.

Д. Т. Джанелідзе

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

## Підвищення ефективності діагностики та лікування хворих з різними варіантами неерозивної рефлюксної хвороби, поєднаної з функціональною диспепсією

**Мета** — розробити алгоритм діагностики та лікування хворих з перехресним синдромом (функціональна диспепсія/ неерозивна рефлюксна хвороба (ФД/НЕРХ)) з урахуванням скарг пацієнтів, взаємозв'язку симптомів захворювання з даними добового рН-моніторингу стравоходу, наявністю або відсутністю інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

**Матеріали та методи.** Матеріалом дослідження слугували результати клінічного обстеження та лікування 175 хворих з ФД/НЕРХ. Було виділено клінічні варіанти перехресного синдрому (ФД/НЕРХ): *H. pylori*-позитивні і *H. pylori*-негативні, а також варіанти, які визначалися при рН-моніторингу стравоходу, коли клінічні симптоми ФД та/або НЕРХ виникали при патологічному кислотному гастроєзофагеальному рефлюксі або при фізіологічному кислотному гастроєзофагеальному рефлюксі.

**Результати.** Розроблено алгоритм діагностики варіанта перехресного синдрому і схеми лікування залежно від варіанта захворювання, що дало змогу усунути клінічні вияви захворювання, нормалізувати моторику, кислотопродукуючу функцію шлунка і психоемоційний стан хворих у 92 % випадків

**Висновки.** Перехресний синдром (ФД/НЕРХ) частіше розвивається у жінок молодого працездатного віку (від 20 до 30 років) і має різні клініко-функціональний перебіг і морфологічну картину. Особливості перебігу перехресного синдрому залежать від взаємозв'язку гастроєзофагеального рефлюксу (фізіологічного або патологічного) з клінічними виявами, інфекцією *H. pylori*, порушеннями моторної функції шлунка, особливостями емоційного стану.

**Ключові слова:** функціональна диспепсія, неерозивна рефлюксна хвороба, перехресний синдром.

D. T. Janelidze

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

## The improvement of efficacy of the diagnosis and treatment of patients with various variants of the non-erosive reflux disease combined with functional dyspepsia

**Objective** — to work out the algorithm for diagnosis and treatment of patients with overlap syndrome functional dyspepsia/non-erosive reflux disease (FD/NERD) with account of the complaints of patients, relationship of symptoms with the data of 24-hours esophageal pH-monitoring and presence or absence of *H. pylori* infection.

**Materials and methods.** The study was based on the results of clinical examination and treatment of 175 patients with FD/NERD. The clinical variants of cross syndrome (FD/NERD) have been identified: *H. pylori* positive and *H. pylori* negative, as well as options that were determined at pH monitoring of the esophagus when the clinical symptoms of FD and/or NERD appeared in pathological acid gastroesophageal reflux or physiological acidic gastroesophageal reflux.

**Results.** The algorithm has been worked out for the diagnosis of the cross syndrome and schemes for the treatment depending on the disease variant, that enabled to remove the clinical manifestations of the disease, achieve normalization of motility, acid-producing stomach function and psycho-emotional state of patients in 92 % of cases.

**Conclusions.** The cross syndrome (FD/NERD) develops more often in young women of employable age (20 to 30 years) and have various clinical and functional course and morphological picture. The peculiarities of the course of cross syndrome depend on the relationship of the gastroesophageal reflux (physiological or pathological) with clinical manifestations, *H. pylori* infection, disturbances of gastric motor function, peculiarities of the emotional state.

**Key words:** functional dyspepsia, non-erosive reflux disease, overlap syndrome.

### Контактна інформація

Джанелідзе Давид Теймуразович, аспірант

04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8, КМКІ № 8, поверх 8. Тел. (44) 432-04-73. E-mail: david\_janelidze@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 24 вересня 2014 р.