

Сочетанное течение ГЭРБ и функциональной диспепсии. Терапевтические возможности на клиническом примере

И.Г. Пахомова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru
 М.В. Малко-Скрозь², e-mail: marina-mskr@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

² Клиника «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 63

Резюме

В последние годы функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречаются достаточно часто. Одним из значимых функциональных нарушений является функциональная диспепсия (ФД), которая широко распространена в популяции. Кроме того, в клинической практике врачей амбулаторного звена возросла доля сочетанных вариантов или перекреста нескольких видов функциональных нарушений, или сочетание функциональных нарушений с органической патологией. Так, по данным систематических обзоров, сочетанное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ФД встречается как минимум у трети пациентов. При этом сочетанная функциональная патология ЖКТ изменяет клиническую картину ГЭРБ, что затрудняет дифференциальную диагностику, приводит к неадекватному назначению лекарственных препаратов и, нередко, низкой эффективности назначенной терапии. Все это отрицательно влияет на качество жизни больных. Тактика ведения пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ФД порой представляет определенные трудности, поскольку нет доступных рекомендаций по патогенетической терапии и профилактическим мероприятиям. На сегодняшний день изучены и описаны возможные звенья патогенеза как ГЭРБ, так и ФД, которые определяют те или иные подходы к лечению различных вариантов этих двух заболеваний. Медикаментозная терапия ГЭРБ включает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), антирефлюксных препаратов. В терапии ФД эффективны прокинетики и/или ИПП. Рациональным подходом к терапии перекреста ГЭРБ и ФД является назначение препарата с двойным механизмом действия, имеющего в своем составе как прокинетик, так и ИПП. Примером такого подхода является назначение омепразола и домперидона. Применение данной комбинации представлено в клиническом случае.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, синдром перекреста, омепразол, домперидон

Для цитирования: Пахомова И.Г., Малко-Скрозь М.В. Сочетанное течение ГЭРБ и функциональной диспепсии. Терапевтические возможности на клиническом примере. *Медицинский совет*. 2020;(15):20–26. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-20-26.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differentiated approach to the choice of PPI in a patient with GERD in the practice of an outpatient (with a clinical case)

Inna G. Pakhomova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-3125-6282, e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru
 Marina V. Malko-Skroz², e-mail: marina-mskr@yandex.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia

² Expert Clinic; 63 Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia

Abstract

In recent years, functional disorders of the gastrointestinal tract (GIT) are quite common. The most significant functional disorders are functional dyspepsia (FD), which is widespread in the population. In addition, in the clinical practice of outpatient doctors, the proportion of combined variants or overlap of several types of functional disorders or a combination of functional disorders with organic pathology has increased.

So, according to systematic reviews, the combined course of gastroesophageal reflux disease (GERD) and FD occurs in at least one third of patients. At the same time, the combined functional pathology of the gastrointestinal tract changes the clinical picture of GERD, which complicates differential diagnosis, leads to inadequate and multiple prescription of drugs and often low effectiveness of the prescribed therapy. All this negatively affects the quality of life of patients.

The tactics of managing patients with the combined course of GERD and FD sometimes presents certain difficulties, since there are no available recommendations for pathogenetic therapy and preventive measures.

To date, possible links in the pathogenesis of both GERD and FD have been studied and described, which predetermine certain approaches to the treatment of various variants of these two diseases. Drug therapy for GERD includes the appointment of proton pump inhibitors (PPIs), antireflux drugs. In FD therapy, prokinetics and/or PPIs are effective. A rational approach in the treatment of the intersection of GERD and FD is the appointment of a drug with a dual mechanism of action, which contains both a prokinetic and a PPI. An example of this approach is the appointment of omeprazole and domperidone. The use of this drug is presented in a clinical case.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, intersection syndrome, omeprazole, domperidone

For citation: Pakhomova I.G., Malko-Skroz M.V. Differentiated approach to the choice of PPI in a patient with GERD in the practice of an outpatient (with a clinical case). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):20–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-20-26.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития гастроэнтерологии проблема сочетанной патологии приобретает важный медико-социальный аспект. Нередко речь идет о наличии у больного синдрома перекреста не только функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (в рамках функционального «overlap-синдрома»), но и сочетанного течения функционального заболевания с органической патологией [1]. Одним из таких примеров является сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и функциональной диспепсии (ФД) [2]. Так, согласно данным некоторых исследователей, симптомы ГЭРБ у пациентов с ФД регистрируются с частотой от 1,6 до 8% [2, 3], а в ряде работ – до 37% [4]. Важно отметить, что частота встречаемости ФД у пациентов с ГЭРБ зависит от формы последней. Так, при неэрозивной форме ГЭРБ ФД диагностируется значительно чаще, чем при эрозивной форме ГЭРБ, – у 74,3% и 10,5% больных соответственно [5]. Интересно отметить, что в последнее время нередко диагностируется «диспепсия неуточненная», частота встречаемости которой, наряду с ФД, в популяции составляет 8% и 23–30% соответственно [6]. При этом в дальнейшем, по результатам детального обследования, «неуточненную диспепсию» диагностируют как ГЭРБ, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хеликобактер-ассоциированный гастрит [7].

На сегодняшний день хорошо изучены и описаны возможные звенья патогенеза ГЭРБ, которые определяют те или иные подходы к лечению различных ее вариантов, а также к профилактике рецидивов ГЭРБ. Распространенность ГЭРБ на сегодня составляет 8–33% по всему миру [8]. В России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,6 до 23,6% [9, 10]. При этом истинный показатель, вероятно, превышает статистические данные по причине высокой вариабельности симптоматики, самолечения пациентов и их низкой обращаемости за медицинской помощью.

Важно подчеркнуть, что функциональная патология ЖКТ, в т. ч. сочетанная, может изменять клиническую картину ГЭРБ [11], что затрудняет дифференциальную диагностику, приводит к неадекватному назначению лекарственной терапии и ее низкой эффективности [12].

Ситуация осложняется тем, что увеличивается число пациентов, страдающих ГЭРБ с рефрактерной к терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) формой. Следовательно, актуальным становится вопрос адекватной диагностики ГЭРБ, а при ее сочетанном с ФД течении – еще и диагностики последней. В этой связи важно дифференцированно подходить к терапии пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и ФД.

Целью данной публикации является представить обзор литературы об особенностях патогенеза и диагностики ГЭРБ и ФД, а также о персонализированном подходе к терапии сочетанного течения ГЭРБ и ФД на клиническом примере.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ГЭРБ И ФД

Известно, что в основе патогенеза ГЭРБ лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), которому способствует несостоятельность запирающего механизма кардии, что обусловлено первичным снижением давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС), увеличением числа эпизодов спонтанного расслабления НПС (преходящих его расслаблений, частота которых максимальна в ночные часы), полной или частичной деструктуризацией НПС [13]. Кроме того, в патогенезе ГЭРБ важное значение имеют:

- снижение клиренса пищевода (как химического – вследствие уменьшения нейтрализующего действия слюны и бикарбонатов пищеводной слизи, так и объемного – из-за угнетения вторичной перистальтики и снижения тонуса стенки грудного отдела пищевода);
- повреждающие свойства рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин и др.);
- снижение резистентности слизистой оболочки пищевода (неспособность противостоять повреждающему действию);
- нарушения опорожнения желудка;
- повышение внутрибрюшного (например, при ожирении, беременности, запоре) и внутрижелудочного давления (желудочный стаз, дуоденостаз функциональной или органической природы).

Важно отметить, что у части пациентов вследствие нарушений моторной функции желудка пища плохо перемешивается с его содержимым и формируется так называемый «кислотный карман» вблизи кардии [14]. Этот механизм играет роль в возникновении постпрандиальных рефлюксов и изжоги, появляющейся нередко через 30–60 мин после приема пищи. Помимо высокой кислотной экспозиции в пищевод и нарушения противорефлюксных механизмов у пациентов с ГЭРБ отмечается желчный компонент рефлюктата (желчные кислоты и др.) в рамках дуоденогастроэзофагеального рефлюкса (ДГЭР), что необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациента с ГЭРБ.

Патогенетические звенья ФД включают в себя нарушения секреции соляной кислоты, расстройства гастродуоденальной моторики и изменение висцеральной чувствительности. Вместе с тем одним из ведущих механизмов патогенеза ФД является замедление эвакуаторной функции желудка [15]. Нарушение релаксационной accommodation желудка (когда не происходит адекватного расслабления его проксимального отдела) приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел, его растяжению и появлению симптоматики ФД.

При сочетанном течении ГЭРБ и ФД можно выделить несколько этиопатогенетических механизмов перекреста ГЭРБ и ФД. К общим факторам манифестации данного синдрома можно отнести наличие минимального воспаления, моторно-эвакуаторных нарушений и висцеральной гиперчувствительности [16, 17]. При этом важно подчеркнуть, что висцеральная гиперчувствительность пищеварительного тракта является

общей основой не только ФД, но и ГЭРБ, а задержка эвакуации из желудка характерна только для ФД [18]. А основным фактором, вызывающим задержку эвакуации из желудка при ФД, может выступать уменьшение продукции грелина [19]. Интересно отметить, что при постпрандиальном дистресс-синдроме (ПДС) при ФД отмечено увеличение концентрации мелатонина в крови, а при эпигастральной боли – ее снижение, что может использоваться в дифференциации различных форм ФД [20].

ДИАГНОСТИКА ГЭРБ И ФД

Диагностика ГЭРБ включает в себя клиническую оценку предъявляемых жалоб и анамнеза заболевания, данных эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), функциональных методов исследования – рН-импедансометрии и, при необходимости, манометрии пищевода высокого разрешения. рН-импедансометрия на сегодняшний день является «золотым стандартом» выявления всех типов рефлюксов (жидких, газовых, смешанных).

В 2016 г. международной группой экспертов в рамках Римских критериев IV пересмотра (Римские критерии IV) систематизированы критерии диагностики и лечения функциональных заболеваний ЖКТ, в т. ч. ФД [21]. Под термином «функциональная диспепсия» понимают наличие у пациента одного и более из следующих симптомов: боль, жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии, раннее насыщение – при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы [22]. При этом соответствие критериям имеет место при наличии симптомов в течение 3 мес. с момента их появления, по крайней мере за 6 мес. до установления диагноза. Выделяют два основных клинических варианта ФД: синдром эпигастральной боли (СЭБ) и ПДС. СЭБ проявляется периодическими болями (как минимум умеренной интенсивности) в эпигастрии с частотой не менее одного раза в неделю. Боль негенерализованная, имеет четкую локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов. Дополнительные критерии – жгучий характер боли, связь абдоминальной боли с приемом пищи или возникновение боли натощак. Диагностическими критериями ПДС являются возникающие чаще 3 раз в неделю беспокоящее больного чувство тяжести в эпигастрии после приема обычного объема пищи и/или чувство раннего насыщения. Данные симптомы могут сопровождаться тошнотой, отрыжкой, ощущением вздутия в верхней части живота, эпигастральной болью.

Наличие *H. pylori* может провоцировать ФД, а достижение элиминации способствует уменьшению или исчезновению основных проявлений клинических симптомов заболевания [23]. Вместе с тем имеются работы, подчеркивающие сложность интерпретации данных по воздействию *H. pylori* на возникновение и течение функциональной патологии [24].

Определенное значение в возникновении ФД придается генетическим факторам [25].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЧЕТАНИЯ ГЭРБ И ФД

Наличие у пациента перекреста ГЭРБ и ФД может создавать трудности в выборе эффективной лекарственной терапии.

Основными целями терапии ГЭРБ являются купирование и контроль симптомов, улучшение самочувствия и качества жизни, лечение и предотвращение осложнений.

Основным направлением лечения во всех случаях ГЭРБ постулируется назначение адекватных доз ИПП, а также длительности их применения в зависимости от формы рефлюксной болезни. Современные препараты обладают высокой специфичностью и максимальным уровнем подавления базальной кислотопродукции (90–99%).

Согласно Римским критериям IV терапевтическая тактика при ФД базируется на модификации образа жизни, диетических рекомендациях, фармакотерапии и, в случае необходимости, коррекции психоэмоционального статуса [21]. При этом основными фармакотерапевтическими подходами к лечению ФД являются: антисекреторная и/или прокинотическая терапия, эрадикация инфекции *H. pylori* [21, 26].

Выбор медикаментозной терапии зависит от клинического варианта ФД. Так, при СЭБ препаратами выбора являются ИПП, а при ПДС – прокинетики. В случае смешанных и недифференцированных клинических вариантов ФД целесообразно использование комбинации ИПП и прокинетики [21, 26]. Среди препаратов с прокинотическим действием в настоящее время наиболее широкое распространение получили антагонисты дофаминовых D2-рецепторов (метоклопрамид, домперидон) и прокинетики с двойным комбинированным механизмом действия (итоприда гидрохлорид) [27].

Ввиду широкого представительства ИПП и прокинетики на фармацевтическом рынке врач зачастую стоит перед выбором назначения тех или иных препаратов, при этом в большинстве случаев учитываются клиническая эффективность, безопасность и рентабельность. Особенно важно учитывать и комплаентность пациента, что предопределяет поиск препаратов с двойным механизмом действия.

Примером такого подхода у пациентов с перекрестом ГЭРБ и ФД может быть назначение Омеза ДСР.

Препарат представляет собой комбинацию двух действующих веществ: омепразола 20 мг и домперидона 30 мг с модифицированным высвобождением, т. е. с замедленным высвобождением активного вещества¹. Так, в тестах растворения в кислой среде через 8 ч определяется от 75 до 83% от номинального содержания домперидона в одной капсуле, а через 12 ч – от 86 до 94%. Важно отметить, что зарегистрированные в России препараты, влияющие на моторику желудка, имеют короткий период полувыведения – 7–9 ч, поэтому назначаются 3 р/сут². При этом нарушение пациентом режима приема может негативно отразиться на результате терапии или привести к развитию побочных эффектов.

Омез ДСР оказывает комплексное действие на основные звенья патогенеза ГЭРБ и ФД. Домперидон усиливает

¹ Инструкция по применению препарата Омез ДСР.

² Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> (по состоянию на 03.06.2020).

и синхронизирует физиологические перистальтические волны, тем самым ускоряет естественное опорожнение желудка и повышает давление сфинктера нижнего отдела пищевода. Омепразол снижает базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты.

Препарат принимают внутрь натощак, за 20–30 мин до еды (содержимое капсулы нельзя разжевывать), запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая доза – 1 капсула 1 р/сут утром. Максимальная суточная доза – 1 капсула, что соответствует 20 мг омепразола и 30 мг домперидона³.

В ряде случаев у пациентов с синдромом перекреста ГЭРБ и ФД предпочтительна комбинированная терапия с применением ИПП и прокинетиков длительностью от 4 до 8 нед. и более [28].

В этой связи хотелось бы уделить внимание вопросам безопасности применения домперидона. Накопленные результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что домперидон относится к лекарственным препаратам с относительно небольшим количеством побочных эффектов [29–31]. Так, данные плацебо-контролируемых исследований по длительному приему домперидона (до 6 мес.) в высоких дозах (80–120 мг/сут) свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата при отсутствии противопоказаний к назначению [29]. Кроме того, систематический анализ литературы авторами из Нидерландов в отношении повышенного риска внезапной сердечной смерти от домперидона позволил заключить, что данное осложнение ассоциировано с приемом домперидона только в дозах, превышающих 30 мг/сут [30]. При этом подчеркивается следующее: «При дозе 30 мг в сутки домперидон может назначаться безопасно». Результаты еще одного исследования о влиянии домперидона на интервал QT позволили сделать вывод, что клинически значимого увеличения QTCP при разовой дозе домперидона 10 мг, а также при дозе в 10 мг 4 р/сут, включая максимальные дозы по 20 мг 4 р/сут, не наблюдалось⁴.

Результаты постмаркетингового наблюдения за безопасностью домперидона, которое было проведено в семи популяционных базах данных здравоохранения в трех странах (Дания, Италия и Нидерланды), показали, что риск серьезных сердечных реакций у метоклопрамида, феноксиметилпенициллина и эритромицина в 1,6 раза выше по сравнению с домперидоном, а цефтриаксона – в 3 раза выше (Domperidone – OR = 1,6 (95% CI = 1,4–1,8), Metoclopramide – 2,6 (2,2–3,1) Phenoxyethylpenicillin – 2,6 (2,3–2,9), Ceftriaxone – 5,2 (2,1–13,1), Erythromycin – 2,6 (1,9–3,40) [32].

Согласно рекомендациям координационной группы по взаимному признанию и децентрализованным процедурам в отношении человека – CMDh (орган, представляющий государства – члены Европейского союза, отвечает за обеспечение согласованных стандартов безопасности для лекарственных средств, разрешенных с помощью нацио-

нальных процедур в странах ЕС) домперидон-содержащие препараты должны оставаться доступными и могут продолжать использоваться в ЕС для воздействия на симптомы тошноты и рвоты, но рекомендуемая доза должна быть снижена до 10 мг 3 р/сут перорально (суточная – 30 мг) для взрослых и подростков с массой тела 35 кг и более.

Доза домперидона в лекарственном препарате Омез ДСР составляет 30 мг. По данным биоэквивалентных исследований, эта доза при медленном высвобождении соответствует дозе 10 мг и поддерживается в течение суток [33].

В качестве практической иллюстрации к вышесказанному приводится следующий клинический случай сочетанного течения ГЭРБ и ФД.

Пациентка Л., 29 лет, обратилась с жалобами на перидическую изжогу, иногда жжение и/или тяжесть в эпигастрии, иногда беспокоит ощущение «кома» в горле без четкой связи с чем-либо, тошнота.

Аппетит сохранен. Стул ежедневно, 1 раз в день, без патологических примесей.

Часто – тахикардия (90–96/мин), головная боль, нарушение сна (неполноценный сон, нет чувства отдыха).

Появление или усиление вышеописанных жалоб связывает с частыми стрессовыми ситуациями или погрешностями в диете.

Со стороны других органов и систем активно жалоб не предъявляла.

Из анамнеза: считает себя больной с 23 лет, когда на фоне сильного стресса (смерть отца) появились боли в эпигастрии, иногда жжение.

ЭГДС – катаральный эзофагит, недостаточность кардии, эритематозная гастропатия, Хелпил-тест на НР – отрицательный.

Из анамнеза жизни: работает бухгалтером, частые стрессы, питается неправильно, нерегулярно, часто «перекусы». Не курит, алкоголь (со слов – вино, шампанское) употребляет в небольших количествах по праздникам. Перенесенные заболевания: ОРВИ, аппендэктомия в детстве. Наследственные заболевания: мама – ГЭРБ. Эпидемиологический анамнез: гепатиты, кишечные инфекции и другое отрицала. Аллергологический анамнез спокойный.

При обследовании: общеклинические и лабораторные результаты – без значимых отклонений.

УЗИ органов брюшной полости: деформация желчного пузыря.

Врачом-терапевтом поликлиники назначались антациды, ферменты, спазмолитики. В дальнейшем к назначаемым препаратам был рекомендован прием пантопризола 20 мг 2 р/сут, с неполным положительным эффектом. По совету сестры (педиатр) самостоятельно принимала домперидон и отмечала положительную динамику. Кроме того, периодически принимала афобазол, новопассит, со слов – с «переменным успехом».

Настоящее обострение связывает с очередным стрессом, приемом алкоголя и погрешностями в диете (судебная тяжба по поводу долга).

При данном обращении выполнены все необходимые обследования: общеклинические и лабораторные результаты – без значимых отклонений.

³ Инструкция по применению препарата Омез ДСР.

⁴ A randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled, single- and multiple-dose, 4-way crossover study to evaluate the effects of domperidone on cardiac repolarization in healthy subjects. EudraCT number: 2012-001567-70, NCT No.: NCT01643889. Clin. Reg. No.: CR100893, Principal Investigator: Katrien Lemmens. Available at: http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.aspx?client=CTR_JNJ_6051&studyid=3561&filename=CR100893_CSR.pdf.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, влажности, чистые, тургор сохранен, видимые слизистые без изменений, глотание не нарушено, голос не изменен. ИМТ – 25,1 кг/м². Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. Язык обложен белым налетом у корня. Живот несколько вздут, урчит, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены, безболезненны. Пузырные симптомы отрицательные. В остальном – без изменений.

При объективном обследовании других органов и систем – без отклонений.

ЭГДС – катаральный эзофагит, недостаточность кардии, органической патологии со стороны желудка не выявлено.

13С-уреазный дыхательный тест – отрицательный.

УЗИ органов брюшной полости: деформация желчного пузыря, единичные хлопья в желчном пузыре при перемене положения тела.

По данным суточной импеданс-рН-метрии пищевода, в течение дня регистрируется 44 эпизода кислого (рН < 4) рефлюкса. Ночью кислые рефлюксы определяются в количестве 12. Индекс De Meester (составной показатель кислотных рефлюксов) в норме в дистальном отделе пищевода – 8,6 (N < 14,7). Общее время экспозиции кислоты в пищеводе в норме (N < 4,0%). Общее число всех рефлюксов (кислых, слабощелочных, смешанных) за сутки превышает допустимые значения, составляет 103 (N < 73). Рефлюксы смешанные. Количество не кислых рефлюксов – 39, в ночное время определяется 8 эпизодов. Количество рефлюксов, продолжающихся 5 мин и более, – 0. Продолжительность самого длинного кислого рефлюкса – 3,7 мин. Уровень среднего ночного базального импеданса снижен – 1846 ohms (N > 2292). Индекс ассоциации симптома с рефлюксом (SAP) – положительный для изжоги и кома в горле. Данные анализа суточной импеданс-рН-метрии пищевода наиболее характерны для ГЭРБ со смешанным рефлюксом (может быть характерно для дуоденогастроэзофагеального рефлюкса).

Был установлен диагноз: ГЭРБ, эндоскопически негативный вариант.

Функциональная диспепсия: смешанный вариант (эпигастральный болевой синдром и постпрандиальный дистресс-синдром).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Результаты обследования подтвердили у пациентки перекрест двух диагнозов: ГЭРБ и ФД, смешанный вариант. Данная клиническая ситуация обуславливает индивидуальный подход к подбору лекарственных препаратов с учетом неполной эффективности принимаемого ранее ИПП в варианте монотерапии. Важно отметить, что практикующие врачи, преимущественно первичного звена, выявляя у пациента диспепсическую симптоматику, нередко назначают различные группы препаратов, начиная ферментами и заканчивая пробиотиками. На сегодняшний день применение данных препаратов при ФД (при ГЭРБ – тем более) абсолютно не обоснованно, не имеет существенной доказательной базы.

С учетом особенностей патогенеза ГЭРБ и ФД вполне оправданным является назначение препарата с прокинетическим и антисекреторным действием – Омеза ДСР.

Пациентке было рекомендовано соблюдать диету, заменить пантопразол на Омез ДСР 1 таблетка утром за 30 мин до еды, до 28 дней, при необходимости – антирефлюксный препарат (гевискон) на ночь. При необходимости – консультация психотерапевта.

На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика, изжога не беспокоила, жжение и тяжесть купированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подход к терапии синдрома перекреста ГЭРБ и ФД должен учитывать патогенетические особенности заболеваний и особенности течения у каждого конкретного пациента. Для достижения наибольшей эффективности лечения и сохранения ремиссии заболевания необходимы комплексный подход с рекомендациями по изменению образа жизни и питания, а также применение препаратов с двойным механизмом действия, что позволяет еще добиться комплаентности.



Поступила / Received 24.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 08.09.2020

Принята в печать / Accepted 11.09.2020

Список литературы

1. Пасечников В.Д., Голубь И.В. Синдром перекреста гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии: распространенность, факторы риска и предикторы развития. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(6):3–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22620217>.
2. Kitapçioğlu G., Mandiracioğlu A., Caymaz Bor C., Bor S. Overlap of symptoms of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the community. *Turk J Gastroenterol*. 2007;18(1):14–19. Available at: <https://www.turkjgastroenterol.org/en/overlap-of-symptoms-of-dyspepsia-and-gastroesophageal-reflux-in-the-community-133508>.
3. Lee S.Y., Lee K.J., Kim S.J., Cho S.W. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion*. 2009;79(3):196–201. doi: 10.1159/000211715.
4. Yarandi S.S., Nasser-Moghaddam S., Mostajabi P., Malekzadeh R. Overlap of gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: increased dysfunctional symptoms. *World J Gastroenterol*. 2010;16(10):1232–1238. doi: 10.3748/wjg.v16.i9.1232.
5. Noh Y.W., Jung H.K., Kim S.E., Jung S.A. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):148–156. doi: 10.5056/jnm.2010.16.2.148.
6. Ghoshal U.C., Singh R., Chang F.Y., Hou X., Wong B.C., Kachintorn U. Epidemiology of Uninvestigated and Functional Dyspepsia in Asia: Facts and Fiction. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(3):235–244. doi: 10.5056/jnm.2011.17.3.235.
7. Wu H.C., Tuo B.G., Wu W.M., Gao Y., Xu Q.Q., Zhao K. Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients and the influence of age, sex, and Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci*. 2008;53(10):2650–2656. doi: 10.1007/s10620-007-0177-7.
8. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.

9. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.М. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;(1):20–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15238225>.
10. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(6):4–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15234959>.
11. De Bortoli N., Martinucci I., Bellini M., Savarino E., Savarino V., Blandizzi C., Marchi S. Overlap of functional heartburn and gastro-esophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5787–5797. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5787.
12. Kaji M., Fujiwara Y., Shiba M., Kohata Y., Yamagami H., Tanigawa T. et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(6):1151–1156. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06249.x.
13. Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy. *J Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(Suppl 1):91–102. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01096.x.
14. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2014;86(2):76–81. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21369875>.
15. Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B., Janssens J., Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):785–788. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07389.x.
16. Camilleri C.E., Carlson P.J., Camilleri M., Castillo E.J., Locke G.R. 3rd, Geno D.M. et al. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(3):581–592. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00481.x.
17. Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B., Janssens J., Tack J. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):1152–1159. Available at: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2004/06000/Impact_of_Coexisting_Irritable_Bowel_Syndrome_on.32.aspx.
18. Cao Y., Wilder-Smith C.H., Li X.H., Wong R.K.M., Hammer J., Ho K.Y. Characterization of a reproducible gastric pain model using oral capsaicin titration in healthy volunteers. *Neurogastroenterology and Motility*. 2011;23(7):261–270. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01734.x.
19. Suzuki H., Matsuzaki J., Hibi T. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48(2):122–125. doi: 10.3164/jcbn.10-16GFR.
20. Chojnacki C., Poplawski T., Klupinska G., Blasiak J., Chojnacki J., Reiter R.J. Secretion of melatonin and 6-sulphatoxymelatonin urinary excretion in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2011;17(21):2646–2651. doi: 10.3748/wjg.v17.i21.2646.
21. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
22. Маев И.В., Дичева Д.Т., Щегланова М.П., Андреев Д.Н., Заборовский А.В. Функциональная диспепсия в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016;(2):5–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28147422>.
23. Suzuki H., Masaoka T., Sakai G., Ishii H., Hibi T. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(11):1652–1660. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.04039.x.
24. Gwee K.A., Teng L., Wong R.K., Ho K.Y., Sutedia D.S., Yeoh K.G. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(4):417–424. doi: 10.1097/MEG.0b013e328317b89e.
25. Miwa H., Watari J., Fukui H., Oshima T., Tomita T., Sakurai J. et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(Suppl 3):53–60. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06633.x.
26. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.
27. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Delaney B., Innes M., Forman D. Pharmacologic interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001960. doi: 10.1002/14651858.CD001960.pub3.
28. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Ульянов Е.В. Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СРК: патогенетические связи и подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(36):64–70. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-64-70.
29. Daboul I., Taleb N., Alkhesheh M., Abell T.L. Domperidone decreases the average daily insulin requirement in patients with diabetic gastropathy. *Neurogastroenterol Motil*. 2000;12:480.
30. Van Roeden S.E., Belle-van Meerkerk G., van Tuyl S.A., van de Ree M.A., Muller A.F. Domperidone and the risk of sudden cardiac death. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157(45):A6770. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24191928>.
31. Ortiz A., Cooper C.J., Alvarez A., Gomez Y., Sarosiek I., McCallum R.W. Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting. *Am J Med Sci*. 2015;349(5):421–424. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000439.
32. Coloma P.M., Schuemie M.J., Trifirò G., Furlong L., van Mulligen E., Bauer-Mehren A. et al. Drug-induced acute myocardial infarction: identifying 'prime suspects' from electronic healthcare records-based surveillance system. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72148. doi: 10.1371/journal.pone.0072148.
33. Лялюкова Е.А., Батищева Г.А., Визе-Хрипунова М.А., Лапина Е.Д., Лялюкова А.С., Онучина Е.В. и др. Синдром диспепсии в первичном звене здравоохранения: клинические варианты, тактика ведения пациентов. *Трудный пациент*. 2019;17(6–7):38–46. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10051.

References

1. Pasechnikov V.D., Golub I.V. Gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps syndrome: prevalence, risk factors and andoesoph. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2014;(6):3–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22620217>.
2. Kitapçioğlu G., Mandiracioğlu A., Caymaz Bor C., Bor S. Overlap of symptoms of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the community. *Türk J Gastroenterol*. 2007;18(1):14–19. Available at: <https://www.turkjgastroenterol.org/en/overlap-of-symptoms-of-dyspepsia-and-gastroesophageal-reflux-in-the-community-133508>.
3. Lee S.Y., Lee K.J., Kim S.J., Cho S.W. Prevalence and risk factors for overlaps between gastroesophageal reflux disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion*. 2009;79(3):196–201. doi: 10.1159/000211715.
4. Yarandi S.S., Nasseri-Moghaddam S., Mostajabi P., Malekzadeh R. Overlapping gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: increased dysfunctional symptoms. *World J Gastroenterol*. 2010;16(10):1232–1238. doi: 10.3748/wjg.v16.i10.1232.
5. Noh Y.W., Jung H.K., Kim S.E., Jung S.A. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):148–156. doi: 10.5056/jnm.2010.16.2.148.
6. Ghoshal U.C., Singh R., Chang F.Y., Hou X., Wong B.C., Kachintorn U. Epidemiology of Uninvestigated and Functional Dyspepsia in Asia: Facts and Fiction. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(3):235–244. doi: 10.5056/jnm.2011.17.3.235.
7. Wu H.C., Tuo B.G., Wu W.M., Gao Y., Xu Q.Q., Zhao K. Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients and the influence of age, sex, and Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci*. 2008;53(10):2650–2656. doi: 10.1007/s10620-007-0177-7.
8. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871–880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
9. Isakov V.A., Morozov S.V., Stavrakis E.S., Komarov R.M. Distribution Analysis of Heartburn: National Epidemiological Study of Adult Urban Population (ARIADNA). *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2008;(1):20–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15238225>.
10. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasilyev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A. et al. Multi-center study "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE): first results. *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya gastroehnterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;(6):4–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15234959>.

11. De Bortoli N., Martinucci I., Bellini M., Savarino E., Savarino V., Blandizzi C., Marchi S. Overlap of functional heartburn and gastro-oesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5787–5797. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5787.
12. Kaji M., Fujiwara Y., Shiba M., Kohata Y., Yamagami H., Tanigawa T. et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(6):1151–1156. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06249.x.
13. Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy. *J Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(Suppl 1):91–102. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01096.x.
14. Bordin D.S. The Acid Pocket as the Pathogenic Basis and Therapeutic Target in Gastroesophageal Reflux Disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;86(2):76–81. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21369875>.
15. Sarnelli G., Caenepeel P., Geypens B., Janssens J., Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):783–788. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07389.x.
16. Camilleri C.E., Carlson P.J., Camilleri M., Castillo E.J., Locke G.R. 3rd. Geno D.M. et al. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(3):581–592. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00481.x.
17. Corsetti M., Caenepeel P., Fischler B., Janssens J., Tack J. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):1152–1159. Available at: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2004/06000/Impact_of_Coexisting_Irritable_Bowel_Syndrome_on.32.aspx.
18. Cao Y., Wilder-Smith C.H., Li X.H., Wong R.K.M., Hammer J., Ho K.Y. Characterization of a reproducible gastric pain model using oral capsaicin titration in healthy volunteers. *Neurogastroenterology and Motility*. 2011;23(7):261–270. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01734.x.
19. Suzuki H., Matsuzaki J., Hibi T. Ghrelin and oxidative stress in gastrointestinal tract. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48(2):122–125. doi: 10.3164/jcbn.10-16GFR.
20. Chojnacki C., Poplawski T., Klupinska G., Blasiak J., Chojnacki J., Reiter R.J. Secretion of melatonin and 6-sulfatoxymelatonin urinary excretion in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2011;17(21):2646–2651. doi: 10.3748/wjg.v17.i21.2646.
21. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
22. Maev I.V., Dicheva D.T., Shcheglanova M.P., Andreev D.N., Zaborovskiy A.V. Functional dyspepsia in the context of the 2016 Rome IV updates. *Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Gastroenterology. Appendix to the Journal Consilium Medicum*. 2016;(2):5–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28147422>.
23. Suzuki H., Masaoka T., Sakai G., Ishii H., Hibi T. Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(11):1652–1660. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.04039.x.
24. Gwee K.A., Teng L., Wong R.K., Ho K.Y., Sutedja D.S., Yeoh K.G. The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(4):417–424. doi: 10.1097/MEG.0b013e328317b89e.
25. Miwa H., Watari J., Fukui H., Oshima T., Tomita T., Sakurai J. et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(Suppl 3):53–60. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06633.x.
26. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61.
27. Moayyedi P., Soo S., Deeks J., Delaney B., Innes M., Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001960. doi: 10.1002/14651858.CD001960.pub3.
28. Dicheva D.T., Andreev D.N., Ulyankina Ye.V. Intersection Syndrome of Gastroesophageal Reflux Disease, Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Pathogenetic Links and Approaches to Therapy. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2019;15(36):64–70. (In Russ.) doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-64-70.
29. Daboul I., Taleb N., Alkhesheh M., Abell T.L. Domperidone decreases the average daily insulin requirement in patients with diabetic gastropathy. *Neurogastroenterol Motil*. 2000;12:480.
30. Van Roeden S.E., Belle-van Meerkerk G., van Tuyl S.A., van de Ree M.A., Muller A.F. Domperidone and the risk of sudden cardiac death. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157(45):A6770. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24191928>.
31. Ortiz A., Cooper C.J., Alvarez A., Gomez Y., Sarosiek I., McCallum R.W. Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting. *Am J Med Sci*. 2015;349(5):421–424. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000439.
32. Coloma P.M., Schuemie M.J., Trifirò G., Furlong L., van Mulligen E., Bauer-Mehren A. et al. Drug-induced acute myocardial infarction: identifying 'prime suspects' from electronic healthcare records-based surveillance system. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72148. doi: 10.1371/journal.pone.0072148.
33. Lyalyukova E.A., Batishcheva G.A., Vise-Khripunova M.A., Lapina E.D., Lyalyukova A.S., Onuchina E.V. et al. Dyspepsia Syndrome in Primary Health Care: Clinical Options, Patient Management Tactics. *Trudnyy patient = Difficult Patient*. 2019;17(6–7):38–46. (In Russ.) doi: 10.24411/2074-1995-2019-10051.

Информация об авторах:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Малко-Скрозь Марина Владимировна, врач-гастроэнтеролог, ООО Клиника «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 63; e-mail: marina-mskr@yandex.ru

Information about the authors:

Inna G. Pakhomova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Akkuratova St., St Petersburg, 197341, Russia; e-mail: pakhomova-inna@yandex.ru

Marina V. Malko-Skroz, Gastroenterologist, Expert Clinic LLC; 63, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; e-mail: marina-mskr@yandex.ru