

Laboratorinė medicina.
2021, t. 23, Nr. 3(89), p. 171–176.

Neerozinė gastroezofaginio reflukso liga ir funkciniai stemplės sutrikimai

Indrė Rašinskaitė¹
Sandra Strainienė^{1,2}
Ieva Stundienė^{2,3}
Ilona Savlan^{2,3}

Santrauka

Įvadas. Gastroezofaginio reflukso liga yra lėtinė būklė, kuri pasireiškia rūgštaus skrandžio turinio grįžimu atgal į stemplę ir sukelia klinikiškus simptomus ir (ar) matomus stemplės gleivinės pažeidimus bei komplikacijas. Dažniausiai nustatoma neerozinė gastroezofaginio reflukso ligos forma (NERL). Kliniškai ir fenotipiškai ji yra itin panaši į Romos IV kriterijuose apibrėžtus funkcinis stemplės sutrikimus: padidėjusį stemplės jautrumą refluksui ir funkcinį rėmenį. Būklės diferencijuoti padeda 24 valandų stemplės pH-metrija ir impedansometrija, tačiau iki šiol nėra vieno diagnostikos standarto. Vis daugėja mokslinių straipsnių apie klinikinius tyrimus, atliekamus naudojant naujus endoskopinės diagnostikos modulius, nes jų pritaikymas praktiškai leidžia geriau diferencijuoti skirtingas gastroezofaginio reflukso ligos formas. Empiriškai NERL gydyti skiriami protonų siurblio inhibitoriai nėra veiksmingi funkciniam rėmeniui gydyti.

Darbo tikslas. Apžvelgti naujausios mokslinės literatūros duomenis, susijusius su neerozinės gastroezofaginio reflukso ligos, padidėjusio stemplės jautrumo refluksui ir funkcinio rėmens klinikiniais skirtumais, diagnostika ir gydymo galimybėmis.

Metodai. Literatūros paieška atlikta naudojant duomenų bazes „PubMed“, „Medscape“, „Cochrane Library“, „UpToDate“ ir specializuotą paieškos sistemą „Google Scholar“.

Išvados. NERL ir funkciniai stemplės sutrikimai pasireiškia tokiais pat simptomais ir pagrindiniai yra rėmuo bei regurgitacija. Pagrindinis diagnostikos metodas, leidžiantis diferencijuoti NERL, padidėjusį stemplės jautrumą refluksui ir funkcinį rėmenį, yra ambulatorinė 24 valandų pH-metrija. Didelės skiriamosios gebos endoskopiniai tyrimai taip pat gali būti naudingi diagnozuojant šias būkles. Skiriant gydymą siekiama ne išgydyti, o sumažinti pacientą varginančius simptomus ir taip pagerinti gyvenimo kokybę. Dažniausiai pacientams, kuriuos vargina reflukso simptomai, skiriami protonų siurblio inhibitoriai, tačiau esant funkciniam stemplės sutrikimams šis gydymas dažnai yra neveiksmingas. Tokiais atvejais rekomenduojama apsvarstyti neuromoduliatorių skyrimo galimybes.

Reikšminiai žodžiai: neerozinė gastroezofaginio reflukso liga, funkcinis rėmuo, padidėjęs stemplės jautrumas refluksui, didelės skiriamosios gebos endoskopija, neuromodulatoriai.

ĮVADAS

Gastroezofaginio reflukso liga (GERL) yra viena dažniausių gastro-

enterologų nustatomų diagnozių šių dienų medicinos praktikoje [1]. Pagal Montrealio apibrėžimą, tai lėtinė būklė, kuri pasireiškia rūgštaus skrandžio

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: sandra.strainiene@yahoo.com

²Vilniaus universiteto Santaros klinikų Gastroenterologijos, hepatologijos ir dietologijos centras
Vilnius University Santaros Clinics, Centre of Gastroenterology, Hepatology and Dietology

³Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika
Vilnius University, Faculty of Medicine, Clinic of Gastroenterology, Nephrourology and Surgery

turinio grįžimu į stemplę ir sukelia varginančius simptomus ir (ar) matomus stemplės gleivinės pažeidimus bei komplikacijas (ezofagita, Bareto stemplę, stemplės striktūras, adenokarcinoma) [2]. Sergamumas GERL kasmet didėja visame pasaulyje, ypač Rytų Europos ir Šiaurės Amerikos šalyse, kiek mažesnis jis Azijos ir Ramiojo vandenyno regione [3]. Paplitimas Europoje įvairuoja nuo 8,8 % iki 25,9 % [4].

Remiantis naujausia literatūra, GERL yra šeima sindromų, turinčių skirtingą ir sudėtingą patologinę fiziologiją. Tradiciškai išskiriamos trys pagrindinės pacientų grupės. Tai pacientai:

- 1) kuriems pasireiškia tik stempliniai arba ekstraefozofaginiai (nestempliniai) simptomai;
- 2) kurie serga eroziniu ezofagitu;
- 3) kuriems liga komplikavosi Bareto stemple, stemplės adenokarcinoma, plaučių fibroze [1, 5].

Labiausiai paplitusi yra neerozinė GERL forma (NERL), kuri pasireiškia apie 60–70 % GERL sergančių pacientų [2]. Naujausia Romos IV klasifikacija NERL skirsto į: tikrąją NERL, padidėjusį stemplės jautrumą refluiksui (angl. *reflux hypersensitivity*) ir funkcinį rėmenį [1]. Apibrėžus naujus fenotipus buvo tiriami jų diagnostikos metodai ir gydymo būdai, tačiau iki šiol nėra vieno aukštinio diagnostikos standarto.

NERL gydymas daugelį metų išlieka toks pat: rekomenduojama keisti mitybą ir gyvenimo būdą, skiriami protonų siurblio inhibitoriai (PSI). Ši taktika nėra pakankamai efektyvi, lyginant su rezultatais, gaunamais gydant erozinę GERL formą [6]. Nuolatinis PSI skyrimas nėra tinkamas visiems GERL sindromo tipams gydyti. Požiūris į GERL yra pernelyg supaprastintas, o nerimas ir padidėjęs visceralinis ir centrinis jautrumas dažnai neatpažįstami [1].

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Mokslinės literatūros paieška atlikta naudojant duomenų bazes „PubMed“, „UpToDate“ ir specializuotą paieškos sistemą „Google Scholar“. Straipsniai atrinkti pagal jų prieinamumą, senumo intervalą ir turinio atitiktį. Nagrinėta literatūra apie NERL ir itin į ją panašias, naujai Romos IV kriterijuose apibrėžtas, funkcinės stemplės būklės: padidėjusį stemplės jautrumą refluiksui ir funkcinį rėmenį.

DISKUSIJA

Apibrėžimai ir klinika

Kliniškai GERL dažniausiai pasireiškia tipiniais simptomais: rėmeniu, refluiksu, regurgitacija, arba atipiniais simptomais: krūtinės skausmu, diskomfortu, pilnumo jausmu, gerklės ar burnos deginimu, rūgštaus ar karštaus skonio burnoje jutimu, dantų erozijomis, lėtiniu kosuliu, laringitu ar astma. Rėmuo yra dažniausias simptomas, apibrėžiamas kaip deginimo jausmas, kartu su skausmu ar diskomfortu, prasidedantis epigastriume ir plintantis už krūtinkaulio [2].

Pacientai, turintys padidėjusį stemplės jautrumą refluiksui, jaučia tipinius rėmens ir regurgitacijos simptomus. Atlikus 24 valandų pH-metrijos tyrimą nustatomas normalus stemplės pH ir ryšys tarp rūgštingumo stemplėje padidėjimo ir simptomų atsiradimo. Padidėjusio stemplės rūgštingumo trukmė yra normali, o atlikus ezofagogastroduodenoskopiją (EGDS) stemplės gleivinės patologinių pokyčių nerandama. Be to nėra histologinių ir stemplės motorikos pokyčių [7].

Funkcinis rėmuo yra sudėtingesnė diagnozė, kai kurie autoriai jos nepriskiria prie GERL ligų spektro. Pacientams pasireiškia tipiniai GERL simptomai, tačiau atsako į gydymą PSI nėra, stemplės rūgštingumas yra nepakitęs ir nėra jokio ryšio tarp pasireiškiančių simptomų ir stemplės pH [8].

Romos IV kriterijai apibrėžia tris panašias, tačiau skirtingas ligas: NERL, padidėjusį stemplės jautrumą refluiksui ir funkcinį rėmenį (žr. lentelę) [1]. Funkcinis stemplės sutrikimas diagnozuojamas, jeigu atliekant EGDS matomas normalus stemplės vaizdas ir nėra striktūrų, histologiškai nėra eozinofilinio ezofagito ir stemplės manometrijos tyrimu nenustatomi

stemplės motorikos sutrikimai. Diagnozė patvirtinama, jei simptomai pasireiškia mažiausiai tris mėnesius ir prasidėjo mažiausiai prieš šešis mėnesius iki diagnozės nustatymo, simptomai pasireiškia mažiausiai du kartus per savaitę ir nėra struktūrinių, uždegiminių, motorikos ar metabolinių pokyčių [9].

Etiologija ir patogenezė

Pacientų, sergančių NERL, jaučiami simptomai yra susiję su dažnesniais apatinio stemplės rauko trumpalaikio atsipalaidavimo epizodais, dėl kurių atsiranda rūgštaus skrandžio turinio refluiksas į distalinę stemplės dalį [10]. Stemplės daugiasluoksnis neragėjantis plokščiasis epitelis veikia kaip barjeras ir apsaugo pogleivėje esančius jutimo receptorių nuo kenksmingo rūgštaus skrandžio turinio. Tarp stemplės epitelio ląstelių yra tvirtos ir glaudžios jungtys, desmosomos, kurios išlaiko glaudų ląstelių išsidėstymą. Vienas iš labiausiai ištirtų NERL požymių yra histologiškai matomos išsiplėtusios tarplastelinės jungtys. Literatūros duomenimis, NERL sergančių pacientų tarplastelinis tarpas yra dvigubai didesnis nei sveikų žmonių. Dėl pakitusio gleivinės vientisumo rūgštys pasiekia tarplastelinę erdvę ir nociceptorius, juos dirgina ir sukelia simptomus [11]. K. Nikaiki ir kiti autoriai ištyrė skirtingus GERL fenotipus turinčių pacientų stemplės biopsijas ir įvertino nervinių skaidulų išsidėstymą. Pastebėta, kad sergant NERL nervinis audinys yra arti stemplės paviršiaus, būdingi išsiplėtę tarplasteliniai tarpai. Funkciniu rėmeniu sergančių pacientų stemplės nervinis audinys išsidėsto giliai, kaip ir sveikiems asmenims. Todėl funkciniam rėmeniui, kaip ir kitoms funkcinėms virškinamojo trakto ligoms, būdingas nociceptinis patofiziologinis mechanizmas. Kartu yra didelė nerimo ir kitų afektyvių sutrikimų tikimybė [12].

Lentelė. Skirtingų gastroezofaginio refluiksos ligos fenotipų diagnostikos kriterijai [8]

Table. Diagnostic criteria for different gastroesophageal reflux disease phenotypes [8]

GERL fenotipas	EGDS	pH	SAT (>95 %)	SI (>50 %)
Erozinė GERL	Erozinis ezofagitas (LA A-D)	–	–	–
NERL	Be pakitimų	Patologinis	–	–
Padidėjęs stemplės jautrumas refluiksui	Be pakitimų	Nepakitęs	(+)	(+)
Funkcinis rėmuo	Be pakitimų	Nepakitęs	(–)	(–)

GERL – gastroezofaginio refluiksos liga; EGDS – ezofagoduodenoskopija; LA – Los Andželo klasifikacija; SAT – simptomų asociacijos tikimybė; SI – simptomų indeksas, NERL – neerozinė GERL.

Diagnostika

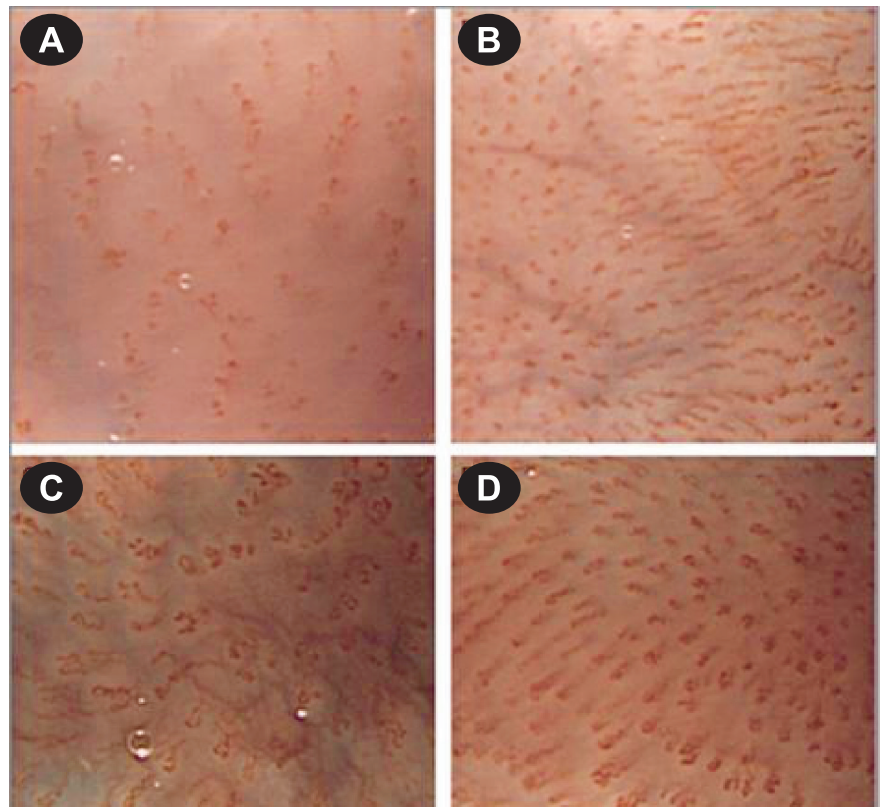
Daugeliui gydytojų visame pasaulyje trūksta sudėtingų ir inovatyvių NERL diagnostikos technikų. Todėl dažniausiai GERL diagnozuojama remiantis simptomais ir EGDS išvadomis. Tipinių GERL simptomų palengvėjimas vartojant PSI, vadinamasis PSI testas, yra viena pagrindinių diagnostikos priemonių.

Endoskopinis tyrimas ir biopsija. EGDS yra dažniausiai atliekamas tyrimas, kuriuo siekiama nustatyti endoskopiškai matomus reflukso sukeltus stemplės pažeidimus, GERL komplikacijas (ar nėra Bareto stemplės, striktūrų, neoplazijos) ir įvertinti galimas alternatyvias GERL sindromo diagnozes. GERL endoskopiškai patvirtinama tik esant didelio laipsnio ezofagitui (pagal Los Andželo klasifikaciją C/D), Bareto stemplei arba peptinėms striktūroms. Kitais atvejais apie 70–85 % pacientų, kuriuos vargina GERL simptomai, atitinkantys Montrealio apibrėžimą, yra matomas normalus endoskopinis stemplės vaizdas [13]. Nesant endoskopinių stemplės pokyčių galima įtarti NERL, tačiau dažniausiai ši liga nėra toliau diferencijuojama nuo kitų GERL sindromų.

Atliekant įprastinę EGDS baltos šviesos endoskopu sudėtinga pastebėti subtilius stemplės gleivinės pokyčius. Didelės skiriamosios gebos endoskopija (angl. *image-enhanced endoscopy*, IEE), pradėta taikyti 2010 m., leidžia tiksliau detalizuoti stemplės gleivinės pažeidimus [14]. Naudojant siauros juostos vaizdinimo (angl. *narrow band imaging*, NBI) endoskopiją, gaunamas vaizdas, pasižymintis daug didesniu kontrastu tarp kraujagyslių ir gleivinės, todėl geriau vizualizuojami stemplės gleivinės kapiliarai ties gastroezofagine jungtimi.

Įprastai daugiasluoksniame plokščiajame stemplės gleivinės epitelyje yra išsišakojančių kraujagyslių, kurios ateina į gleivinės paviršių ir sudaro intrapapilines kapiliarų kilpas. Taikant NBI intrapapilinės kapiliarų kilpos matomos kaip rudi taškeliai, kurie normaliai yra 7–10 m dydžio [15]. Esant NERL intrapapilinių kapiliarų kilpų skaičius yra didesnis ir skiriasi morfologiškai – kilpos yra išsiplėtusios ir vingiuotos (1 pav.) [16]. Literatūros duomenimis, šis tyrimas pasižymi dideliu 90 % jautrumu ir 70 % specifiškumu [17].

Romos IV konsensusas rekomenduoja esant GERL simptomams ir normaliam endoskopiniam stemplės vaizdui paimti stemplės gleivinės biopsinės medžiagos ir ją ištirti dėl



1 pav. Stemplės gleivinės pokyčiai taikant siauros juostos vaizdinimo endoskopiją: normalios intrapapilinės kapiliarų kilpos (IPKK) (A); padidėjęs IPKK skaičius (B); vingiuotos IPKK (C); išsiplėtusios IPKK (D) (pagal Sharma P, et al. A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 454–64) [16]

Fig. 1. Esophageal changes using narrow band imaging endoscopy:

normal intrapapillary capillary loops (IPCLs) (A); increased number of IPCLs (B); tortuous IPCLs (C); dilated IPCLs (D) (adapted from Sharma P, et al. A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 454–64) [16]

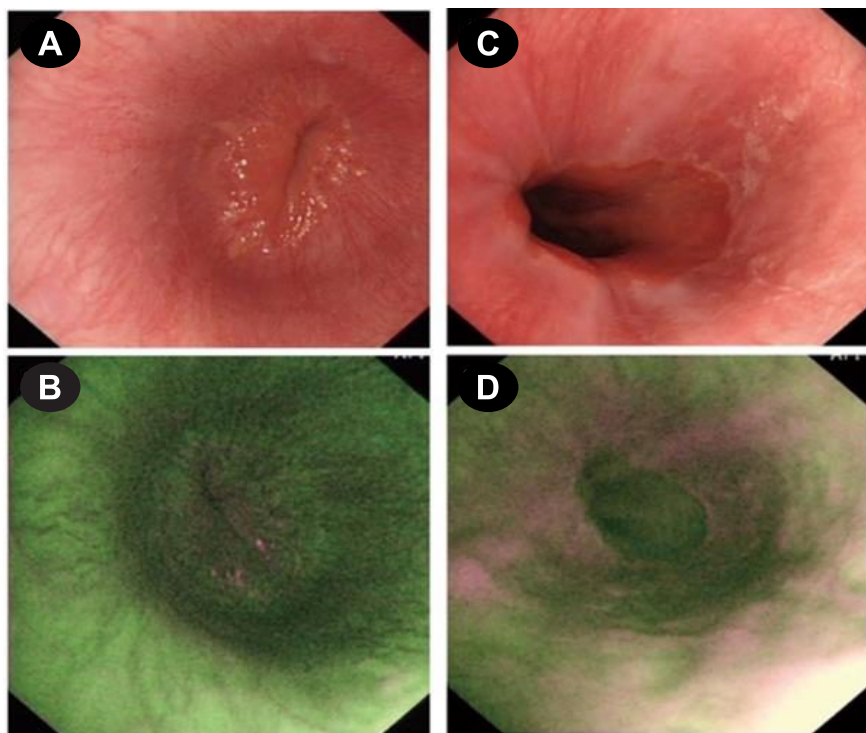
eozinofilinio ezofagito [13, 18]. Po empirinio gydymo antirefluksiniais vaistais tikimybė nustatyti eozinofilinį ezofagitą yra < 10 %, o prieš gydymą – apie 30 % [19]. Histopatologiškai matomas mikroskopinis ezofagitas padeda diferencijuoti NERL nuo funkcinio rėmens. Biopsatai imami iš daugiasluoksnių plokščiojo stemplės epitelio ties Z-linija, 2 cm virš jos ir ties stemplės viduriu. Morfolginiai požymiai, patvirtinantys GERL, yra pamatinių ląstelių hiperplazija, pailgėjimas, išsiplėtę tarpląsteliniai tarpai, intraepitelinė infiltracija eozinofilais, nekrozė ar erozijos. Remiantis pokyčiais bioplate, galima diferencijuoti NERL, eozinofilinį ezofagitą nuo funkcinio rėmens, tačiau negalima atskirti NERL nuo padidėjusio stemplės jautrumo reflukso [13, 20].

Diferencijuoti NERL nuo funkcinio rėmens padeda autofluorescencinio vaizdinimo endoskopija. Tyrimas dažniau naudojamas vertinant Bareto stemplę ir atsiradusius neoplazinius pokyčius, tačiau pastebėta, kad ir uždegimo apimtuose gleivinės plo-

tuose keičiasi autofluorescencijos tankis. X. Luo ir bendraautorių atliktas tyrimas patikino, kad autofluorescencinio vaizdinimo endoskopija pasižymi dideliu specifiškumu (90 %) ir jautrumu (90,5 %). NERL galima įtarti, jei matoma viena ar daugiau ilgesnių nei 1 cm violetinių išilginių linijų distalinėje stemplės dalyje, o esant funkciniam rėmeniui gleivinė nusidažo vientisai žaliai (2 pav.). Tačiau atliekant tyrimą po gydymo PSI teigiamų rezultatų skaičius sumažėja [21].

Minimalių pokyčių ezofagitas (MPE) yra siejamas su NERL ir apibūdinamas kaip diagnostinis jos kriterijus, nors išlieka ir prieštarų nuomonių. MPE būdingi pokyčiai yra eritema, neryški Z linija, trapumas, sumažėjęs kraujagyslių kiekis, matomi drumstos baltos spalvos pakitimai, edema, paryškėjusios gleivinės raukšlės.

Lasero sistema yra endoskopinis modulis, gebantis rodyti keturių rūšių vaizdus: baltos šviesos, su spalvotu vaizdu susietos šviesos (angl. *linked color imaging*), prisitaikanti spektri-



2 pav. Endoskopiniai stemplės vaizdai.

A ir B matomas funkcinio rėmenio sergančio paciento stemplės endoskopinis vaizdas: nepakitusi stemplės gleivinė apžiūrint baltos šviesos endoskopu (A); nepakitusi stemplės gleivinė apžiūrint autofluorescencinio vaizdinimo endoskopu (B). C ir D matomas NERL sergančio paciento stemplės endoskopinis vaizdas: nepakitusi stemplės gleivinė apžiūrint baltos šviesos endoskopu (C); išilginės violetinės linijos apžiūrint autofluorescencinio vaizdinimo endoskopu (D) (pagal Luo X, et al. *Autofluorescence imaging endoscopy can distinguish non-erosive reflux disease from functional heartburn: A pilot study. World J Gastroenterol* 2016; 22(14): 3845–51) [21]

Fig. 2. Endoscopic esophageal images.

A and B show endoscopic images in a patient with functional heartburn: a normal appearance of esophageal mucosa on white light imaging (A); a normal esophagus on autofluorescence imaging (B). C and D shows images in a patient with non-erosive reflux disease: a normal appearance of esophageal mucosa on white light imaging (A); longitudinal purple lines on autofluorescence imaging (D) (adapted from Luo X, et al. *Autofluorescence imaging endoscopy can distinguish non-erosive reflux disease from functional heartburn: A pilot study. World J Gastroenterol* 2016; 22(14): 3845–51) [21]

nio vaizdo spalvų pagerinimą ir mėlynos šviesos vaizdą (angl. *blue light imaging*). Gauta spalvinė informacija yra diferencijuojama ir išryškina raudoną spalvą, kuri atspindi kraujagysles bei sustiprina baltos spalvos ryškumą. P. Deng ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis, MPE diagnostika tiriant baltos spalvos endoskopu su spalviniu vaizdinimu buvo daug efektyvesnė, nei tiriant tik baltos šviesos endoskopu [22].

Ambulatorinė 24 valandų pH-metrija ir impedansometrija. Stemplės pH-metrija arba jos derinys su impedansometrija yra naudingiausias GERL diagnostikos metodas [23]. Yra trys ambulatorinio stemplės pH stebėjimo būdai: intrakaterinis pH matavimas, intrakaterinis pH ir impedanso matavimas ir belaidis pH matavimas. Ambulatorinė stemplės pH-metrija atliekama, kai NERL simptomai išlieka po PSI testo ir nėra endoskopinių stemplės pokyčių. Šiais

tyrimais siekiama įvertinti, ar simptomus sukelia pasikartojantys reflukso epizodai [23]. Rūgšties ekspozicijos laikas (REL) yra dažniausiai vertinamas ambulatorinės pH-metrijos rodiklis. Pagal Liono sutarimą, normos atveju REL yra <4 %, o patologijos – REL >6 % [23]. Nustatomas tikėtinas ryšys tarp reflukso ir rėmens ar regurgitacijos pasireiškimo bei vertinama simptomų asociacijos tikimybė (SAT) [8]. Simptomų asociacija nustatoma, kai simptomai pasireiškia per dvi minutes nuo užfiksuoto reflukso epizodo. Simptomų indeksas (SI) yra su reflukso susijusių simptomų ir visų tyrimo metu fiksuotų simptomų santykis, išreikštas procentais (pakitęs, kai >50 %) [24]. Šiuo metu diferencijuojant padidėjusį jautrumą refluksui ir funkcinį rėmenį vertinami du rodikliai: SI ir SAT. Jei abu rodikliai teigiami, nustatomas padidėjęs jautrumas refluksui, jei abu rodikliai neigiami – nustatomas funkci-

nis rėmuo (žr. lentelę). Šis vertinimas yra mažiau patikimas, jei pacientui pasireiškia nedaug reflukso reiškinių [8].

Gydymas

Pagrindinis NERL gydymo tikslas yra simptomų palengvinimas ir gyvenimo kokybės gerinimas. Tikimybė, kad simptomai visiškai išnyks, yra maža.

Medikamentinis gydymas

GERL gydyti vartojami kelių grupių preparatai: antisekreciniai (PSI), antacidai (aliuminio hidroksidas, magnio hidroksidas), alginatai (magnio alginatas), prokinetikai (metoklopramidai).

NERL gydymas dažniausiai pradedamas empiriškai skiriant PSI. C. H. Park ir kitų autorių atlikto tyrimo duomenimis, po aštuonių savaičių NERL gydymo PSI 60 % pacientų sumažėjo rėmuo ir 61,8 % regurgitacija, tačiau 7,3 % rėmuo ir 9,1 % regurgitacija neišnyko. Tai siejama su padidėjusio stemplės jautrumo ir funkcinio rėmens būklėmis, kurių gydymas PSI yra neveiksmingas [6]. Jeigu vartojant dvigubą PSI dozę simptomai išlieka pastaruosius tris mėnesius mažiausiai du kartus per savaitę, reikia įtarti funkcinį rėmenį. Antirefluksiniai vaistai neturi terapinio poveikio funkciniam refluksui [25].

Konkurenciniai kalio blokatoriai (angl. *potassium-competitive acid blockers*) yra naujos vaistų klasės atstovai. Vonoprazanas, iki šiol pagrindinis šios klasės vaistas, veikia konkurencinės inhibicijos būdu, prisijungdamas prie vandenilio jonų ir kalio ATP-azės, dėl ko yra ne sustabdoma, bet sumažinama skrandžio rūgšties sekrecija. Y. Gotoh ir kiti autoriai ištyrė erozinį ezofagitą, NERL ir PSI atsparia GERL sergančius 200 pacientų, kurie 24 savaites kasdien vartojo vonoprazaną po 20 mg pradiniam gydymui 4 savaites ir po 10 mg likusį laiką. Rezultatai parodė, kad 60,4 % NERL sergančių pacientų sumažėjo rėmens jutimas, o bendra savijauta pagerėjo 80 % pacientų [26]. Y. Kinoshita ir bendraautorių tyrimas taip pat patvirtino, kad vonoprazanas reikšmingai sumažino simptomus ir buvo gerai toleruojamas pacientų, sergančių NERL [27].

Alginatai yra papildomas vaistas, kuris nemažina skrandžio rūgštingumo, tačiau neleidžia rūgščiai skrandžio turiniui grįžti į stemplę [24]. Alginatai veikia kaip fizinis barjeras, todėl aktyviau slopina refluksą. Alginatų preparatų sudėtyje yra antacidų, ku-

rie neutralizuoja rūgštis, mažina rėmenį. Monoterapija alginatais pusei pacientų sumažina rėmens ir regurgitacijos simptomus [28]. Jų derinys su antacidiniais vaistais yra veiksmingesnis, palyginti su monoterapija antacidiniais vaistais, ir reikšmingai mažina rėmenį, regurgitaciją, raugėjimą, pagerina skrandžio rūgštingumą po valgio [8].

Prokinetikai pasižymi keletu potencialių mechanizmų, kuriais gali mažinti reflukso ar refluksato poveikį stemplės gleivinei. Šie preparatai gali padidinti bazinį apatinio stemplės rauko spaudimą, pagerinti stemplės peristaltiką, sustiprinti rūgšties klirensą stemplėje ir paskatinti skrandžio ištuštinimą. Vartojami atskirai prokinetikai neturi pranašumo prieš PSI, tačiau jie naudingi pacientams, kurių simptomai susiję su skrandžio veiklos sutrikimu. Dažniausiai skiriami prokinetikai yra metoklopramidai, domperidonai, itopridai. Šiuos vaistus reikia skirti atsargiai dėl galimų šalutinių poveikių [29].

Išrodyta, kad baklofenas, gama amino sviesto rūgšties B receptorių agonistas, sumažina stemplės apatinio rauko atsipalaidavimą ir reflukso epizodų dažnį. Tačiau jo veiksmingumas yra ribotas dėl tachifilaksijos [24].

Neuromodulatoriai gali būti skiriami kai kuriems GERL fenotipams gydyti. Tricikliai antidepresantai ir selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai skiriami esant padidėjusiam stemplės jautrumui ir funkciniam rėmeniui. Fluoksetinas, citalopramas, imipraminas gali sumažinti stemplinius ir nestemplinius simpto-

mus pacientams, turintiems padidėjusį jautrumą refluksui ir funkcinį rėmenį [24]. M. R. Ostovaneh ir kitų autorių atlikto atsitiktinių imčių dvigubai aklų tyrimo būdu buvo lyginamas fluoksetino, omeprazolio ir placebo poveikis pacientams, kuriems po gydymo standartine omeprazolio doze išliko reflukso simptomai nesant endoskopinių stemplės pokyčių [25]. Jiems paskirta 20 mg fluoksetino arba omeprazolio dviguba terapinė dozė, arba placebo. Fluoksetiną vartojusios grupės rezultatai buvo daug geresni: nustatytas didesnis dienų be rėmens simptomų skaičius (mediana 35 d., $P < 0,01$) nei vartojusių dvigubą PSI dozę (mediana 7,14 d., $P < 0,01$) ar placebo (mediana 7,14 d., $P < 0,01$) grupių [30]. Todėl funkcinį stemplės sutrikimą turintiems pacientams, kuriems išlieka GERL simptomai po gydymo PSI, rekomenduojama skirti neuromodulatorių [24].

Funkcinio rėmens varginamiems pacientams pakartotinių diagnostinių tyrimų atliekama daugiausiai. Mokslinėje literatūroje nuolat diskutuojama, ar funkcinis rėmuo yra GERL spektro dalis, nes psichologiniai sutrikimai yra itin dažna gretutinė būklė. Šiems pacientams nereikėtų skirti didelių PSI dozių ar chirurginio gydymo. Gydymą reikėtų pradėti nuo psichiatro konsultacijos ir neuromodulatorių.

Chirurginis gydymas

Laparoskopinė antirefluksinė operacija yra efektyvus ilgalaikis tinkamai atrinktų pacientų gydymo būdas. Prieš skiriant operacinį gydymą NERL pacientams turi būti atlikti šie tyrimai:

- EGDS ir biopsija siekiant iširti dėl eozinofilinio ezofagito;
- stemplės manometrija;
- 24 valandų pH-metrija ar impedansometrija;
- įvertinta psichologinė paciento būklė [8].

IŠVADOS

- NERL ir funkciniai stemplės sutrikimai pasireiškia tokiais pat simptomais, ir pagrindiniai yra rėmuo bei regurgitacija.
- Pagrindinis diagnostikos metodas, leidžiantis diferencijuoti NERL, padidėjusį stemplės jautrumą refluksui ir funkcinį rėmenį, yra ambulatorinė 24 valandų pH-metrija.
- Didelės skiriamosios gebos endoskopiniai tyrimo metodai gali būti naudingi diferencijuojant NERL ir funkcinį stemplės sutrikimus.
- Skiriant gydymą siekiama ne išgydyti, o sumažinti pacientą varginančius simptomus ir taip pagerinti gyvenimo kokybę.
- PSI yra plačiausiai vartojami vaistai, tačiau prieš juos skiriant svarbu atmesti būklę, kurioms jie yra neveiksmingi.
- Vonoprazanas reikšmingai sumažina NERL simptomus ir tikėtina, kad ateityje gali būti skiriamas NERL gydyti.
- Pacientams, turintiems funkcinį stemplės sutrikimą, rekomenduojama skirti neuromodulatorių. ♦

Gauta: 2021 05 03

Priimta spaudai: 2021 09 29

Summary

NON-EROSIVE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND FUNCTIONAL ESOPHAGEAL DISORDERS

Indrė Rašinskaitė, Sandra Strainienė, Ieva Stundienė, Ilona Savlan

Introduction. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic condition characterized by acidic gastric contents reflux to the esophagus resulting in clinical symptoms and/or visible esophageal mucosal damage and complications. The most common form of GERD is non-erosive esophageal reflux disease (NERD). Clinically and phenotypically, it is very similar to the functional esophageal disorders defined by Rome IV criteria: reflux hypersensitivity and functional heartburn. Ambulatorial 24-hour esophageal pH-metry and impedansometry helps to differentiate these conditions, but there is still no confirmed diagnostic

standard. The number of ongoing clinical trials on new endoscopic diagnostic modules, which would allow better differentiation between the GERD and functional esophageal disorders in clinical practice, is increasing. Proton pump inhibitors, which are empirically prescribed for the treatment of NERD, are not effective for functional heartburn.

Objective. To review the recent literature on clinical differences, diagnosis, and treatment options of NERD, esophageal reflux hypersensitivity and functional heartburn.

Methods. The literature search was performed using PubMed, Medscape,

Cochrane Library, UpToDate and Google Scholar.

Conclusions. GERD and functional esophageal disorders present with similar symptoms, basically heartburn and regurgitation. The main diagnostic method to differentiate GERD, esophageal reflux hypersensitivity and functional heartburn is ambulatorial 24-hour pH-metry. Image-enhanced endoscopy may also be useful for the diagnosis of these conditions. The aim of prescribing treatment is not to cure but to reduce the symptoms and improve quality of life. Proton pump inhibitors are commonly prescribed for patients with reflux symptoms, but in cases of functional esophageal disorders, this treatment is often ineffective. Therefore, neuromodulators must be considered.

Keywords: non-erosive gastroesophageal disease, functional heartburn, reflux hypersensitivity, image-enhanced endoscopy, neuromodulators.

LITERATŪRA

1. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: where Rome, Lyon, and Montreal meet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(4): 767–76.
2. Vakil N, Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastro esophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8): 1900–20.
3. Nirwan, JS, Hasan SS, Babar ZUD, Conway BR, Ghori Mu. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10(1): 5814.
4. Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, Ganocy S, Fass R. The changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease: are patients getting younger? *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24(4): 559–69.
5. Ribolsi M, Giordano A, Guarino MPL, Tullio A, Cicala M. New classifications of gastroesophageal reflux disease: an improvement for patient management? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13(8): 761–9.
6. Park CH, Seo SI, Kim JS, Kang SH, Kim BJ, Choi YJ, et al. Treatment of non-erosive reflux disease and dynamics of the esophageal microbiome: a prospective multicenter study. *Scientific Reports* 2020; 10(1): 15154.
7. Aggarwal P, Kamal AN. Reflux hypersensitivity: how to approach diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2020; 22(9): 42.
8. Bor S. Reflux esophagitis, functional and non-functional. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2019; 40–41: 101649.
9. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262–79.
10. Patel D, Fass R, Vaezi M. Untangling nonerosive reflux disease from functional heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19(7): 1314–26.
11. Triantos C, Koukias N, Karamanolis G, Thomopoulos K. Changes in the esophageal mucosa of patients with non-erosive reflux disease: how far have we gone? *World J Gastroenterol* 2015; 21(19): 5762–7.
12. Nikaki K, Woodland P, Lee C, Ghisa M, Marinelli C, Savarino E, et al. Esophageal mucosal innervation in functional heartburn: closer to healthy asymptomatic subjects than to non-erosive reflux disease patients. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31(9): e13667.
13. Ang D, Lee Y-Y, Clarke JO, Lynch K, Guillaume A, Onyimba F, et al. Diagnosis of gastroesophageal reflux: an update on current and emerging modalities. *Ann NY Acad Sci* 2020; 1481: 154–69.
14. Jeong E, Yoo IK, Yeniova AÖ, Yon DK, Cho JY. Confocal laser endomicroscopic findings of refractory erosive reflux disease versus non-erosive reflux disease with anti-reflux mucosectomy: an in vivo and ex vivo study. *Clin Endosc* 2021; 54(1): 55–63.
15. Kamboj AK, Kahn A, Leggett CL. Narrowed-spectrum technologies in endoscopic imaging of the upper gastrointestinal tract. *Techniq Inn Gastrointest Endosc* 2021; 23(1): 19–29.
16. Sharma P, Wani S, Bansal A, Hall S, Puli S, Mathur S, et al. A feasibility trial of narrow band imaging endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 454–64.
17. Gabbard SL, Fass R, Maradey-Romero C, Gingold Belfer R, Dickman R. Identifying minimal changes in nonerosive reflux disease: is the pay worth the labor? *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 11–6.
18. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJP, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon consensus. *Gut* 2018; 67: 1351–62.
19. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc* 2010; 71(1): 28–34.
20. Savarino E, Zentilin P, Mastracci L, Dulbecco P, Marabotto E, Gemignani L, et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J Gastroenterol* 2013; 48(4): 473–82.
21. Luo X, Guo X-X, Wang W-F, Peng L-H, Yang Y-S, Uedo N. Autofluorescence imaging endoscopy can distinguish non-erosive reflux disease from functional heartburn: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2016; 22(14): 3845–51.
22. Deng P, Min M, Dong T, Bi Y, Tang A, Liu Y. Linked color imaging improves detection of minimal change esophagitis in non-erosive reflux esophagitis patients. *Endosc Int Open* 2018; 6(10): E1177–83.
23. Ghisa M, Barberio B, Savarino V, Marabotto E, Ribolsi M, Bodini G, et al. The Lyon consensus: does it differ from the previous ones? *J Neurogastroenterol Motil* 2020; 26(3): 311–21.
24. Gyawali CP, Azagury DE, Chan WW, Chandramohan SM, Clarke JO, Bortoli N de, et al. Nonerosive reflux disease: clinical concepts. *Ann NY Acad Sci* 2018; 1434: 290–303.
25. Rodriguez-Stanley S, Ciociola AA, Zubaidi S, Proskin HM, Miner PB. A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 975–82.
26. Gotoh Y, Ishibashi E, Honda S, Nakaya T, Noguchi C, Kagawa K, et al. Efficacy of vonoprazan for initial and maintenance therapy in reflux esophagitis, nonerosive esophagitis, and proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(11): e19520.
27. Kinoshita Y, Sakurai Y, Takabayashi N, Kudou K, Araki T, Miyagi T, et al. Efficacy and safety of vonoprazan in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10(11): e00101.
28. Chapelle N, Ben Ghezala I, Barkun A, Bardou M. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22(2): 219–27.
29. Chugh P. Pocket guide to gastroesophageal reflux disorder. Anejo Health Communications, 2016.
30. Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, Farrokhi-Khaje-Pasha Y, Fotouhi A, Mirbagheri SS, et al. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26(5): 670–8.