



## Хроническая боль в грудной клетке

### Клиническая проблема

Боль в грудной клетке, подобная стенокардитической - тревожный симптом. Она является частой причиной первичного обращения в отделение неотложной помощи и составляет основную часть нагрузки врачей-кардиологов. Клиническая диагностика варьирует от простых исследований таких, как снятие электрокардиограмм (как в покое, так и при физической нагрузке) и эхокардиограмм, до более дорогостоящих и инвазивных методов таких, как коронарная ангиография и фармакологические стресс-тесты. У пациентов с периодически повторяющимися симптомами при отсутствии очевидной причины дальнейшая диагностика должна быть направлена на исключение кардиомиопатии, микроваскулярной стенокардии, болезни перикарда. Однако, 10-50% пациентов, обращающихся с жалобами на боль в грудной клетке, подобную стенокардитической, высокой интенсивности, достаточной, чтобы оправдать назначение инвазивных методов исследований сердца, не имеют сердечной патологии [30] и классифицируются как имеющие экстракардиальную боль в грудной клетке (ЭКБГ)

### Эпидемиология и социально-экономическое значение

ЭКБГ более распространена в странах Запада. До 30% пациентов, подвергающихся коронарной ангиографии по поводу боли в грудной клетке, имеют нормальные коронарные артерии [15]. Недавно проведенный мета-анализ 14 отдельных совокупностей, включающий 25000 субъектов, показал общую распространенность ЭКБГ порядка 13% (ДИ (доверительный интервал) 95%, 9-16). Отмечалась одинаковая распространенность, как среди женщин, так и среди мужчин, но ЭКБГ встречалась чаще у субъектов, с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [19]. Другие факторы риска включают ожирение, генетическую предрасположенность к ГЭРБ, курение и применение анальгетиков [13]. Прогноз для пациентов с ЭКБГ благоприятный. Инфаркт миокарда возникает не более чем в 1% случаев [31,44], а необратимая остановка сердца - только в 0,6% при последующем наблюдении до 10 лет. В противоположность, среди пациентов с ишемической болезнью сердца, смертность достигает 15% в течение 48 месяцев и 35% в течение 11 лет [10]. Экономическое бремя очень велико. В одном исследовании, проведенном в Америке, затраты на здравоохранение были оценены в более чем 315 млн. долларов ежегодно вследствие многократных посещений поликлиник и отделений оказания первой помощи, госпитализаций и лекарственных назначений [36]. В Австралии на ЭКБГ ежегодно отчисляется по крайней мере 30 миллионов долларов из бюджета на здравоохранение [14].

### Клиническая характеристика кардиальных и эзофагеальных причин боли в грудной клетке.

При обследовании пациентов с ЭКБГ необходимо учитывать болезни желудочно-кишечного тракта, болезни легких, костно-мышечную патологию, инфекции, симптомы, связанные с приемом лекарственных средств, а также психологические расстройства. Считается, что эзофагеальные симптомы являются наиболее частым фактором, способствующим возникновению более некардиогенного происхождения в грудной клетке, подобных стенокардитическим [16]. Примечательно, что история болезни часто не устанавливает различия между кардиальными и эзофагеальными причинами, приводящими к возникновению боли в грудной клетке, потому что боль эзофагеального происхождения также может локализоваться за грудиной с иррадиацией в руки, шею, челюсти или спину. Боль часто описывается как сжимающая или жгучая и может возникать при прохождении пищи через пищевод, а также при физической нагрузке. У пациентов со стенокардией наличие изжоги или дисфагии может повысить вероятность наличия первичной эзофагеальной патологии [2]; однако, примерно 50% пациентов с кардиогенной болью в грудной клетке может также иметь изжогу, регургитацию или дисфагию [7]. Более того, заболевание сердца и пищевода могут иметь перекрещивающиеся симптомы, например, у пациентов с ишемической болезнью сердца гастроэзофагеальный рефлюкс может инициировать изменения сегмента ST на ЭКГ и боль в грудной клетке [29]. Следовательно, наличие заболевания сердца или пищевода не может быть установлено на основании только клинических проявлений.

Несмотря на эти мешающие факторы, пациенты с ЭКБГ обычно моложе, и вероятнее всего имеют нормальные результаты при снятии ЭКГ в состоянии покоя по сравнению с пациентами со стенокардией [11].

### Патофизиология ЭКБГ

Общие причины эзофагеального происхождения, вызывающие боль в грудной клетке, - это ГЭРБ, висцеральная гиперчувствительность, а также нарушение моторики пищевода. Из них ГЭРБ является наиболее частой причиной ЭКБГ эзофагеального происхождения. РН-метрия пищевода показала, что около половины пациентов с ЭКБГ подвергаются патологическому воздействию кислоты на стенки пищевода [9,41]. Не ясно, почему воздействие кислоты на стенки пищевода вызывает изжогу у одних пациентов и боли в грудной клетке у других. Висцеральная гиперчувствительность - это явление, при котором осознанное восприятие висцеральных стимулов усиливается. У пациентов с ЭКБГ, по сравнению со здоровыми субъектами контрольной группы, выявляется повышенный уровень болевой чувствительности на воздействие к ряду эзофагеальных стимулов, включая баллонную дилатацию, инфузию кислоты, а также электрическую и тепловую стимуляцию [28,35].

Предполагают, что механизмы, ответственные за гиперчувствительность пищевода у пациентов с ЭКБГ включают сенситизацию периферических афферентных нервов (периферическая сенситизация) и сенситизацию нейронов дорсальных рогов спинного мозга (центральная сенситизация [25]). Пациенты с нарушением моторики, таким, как симптоматический диффузный спазм пищевода и ахалазия могут имитировать за грудиной боль, подобную стенокардитической и у 30% пациентов с ЭКБГ обнаруживаются манометрические признаки патологии пищевода [8,24]. Однако, взаимоотношения, между манометрическими признаками и болью в грудной клетке не всегда просты. Пациенты, в основной своей массе, не обнаруживают симптомов в то время, когда выявляется

нарушение моторики. Фармакотерапия препаратами, регулирующими моторику не коррелирует с облегчением симптомов [37]. По данным некоторых исследований наблюдается высокий уровень заболеваемости психиатрической патологией, такой как панические расстройства, генерализованное тревожное расстройство, депрессия и соматизированное расстройство у пациентов с ЭКБГ [6,23].

#### **Диагностическая оценка**

Обследование желудочно-кишечного тракта направлено на выявление патологического гастроэзофагеального рефлюкса, гиперчувствительности пищевода или нарушения моторики пищевода.

Исследования, направленные на выявление гастроэзофагеального рефлюкса: (1) **Ингибиторы протонной помпы (ИПП)**. Эмпирическая ИПП терапия («ИПП тест») рекомендуется до проведения любого инвазивного обследования для диагностики ГЭРБ-ассоциированной ЭКБГ. Дозировка омепразола, используемая при проведении ИПП теста, варьирует от 40 мг до 80 мг ежедневно в течение 7-28 дней [17,21]. Если оценка по шкале симптомов улучшается более чем на 50-75% по отношению к исходному уровню, тест считается положительным. В различных исследованиях чувствительность ИПП теста в отношении ГЭРБ-ассоциированной ЭКБГ варьирует от 69% до 95%, а специфичность теста варьирует от 67% до 86% [18]. ИПП тест является экономически-выгодным методом, который значительно снижает число инвазивных диагностических тестов (2). **Рефлюкс-мониторинг**. pH-мониторинг пищевода выявляет патологическую ГЭРБ практически у 62% пациентов с ЭКБГ [9, 32]. Группа пациентов может иметь нормальную экспозицию кислоты, но у них все еще может наблюдаться выраженная временная связь между эпизодами возникновения рефлюкса и появлением болевых симптомов в грудной клетке. Считается, что такие пациенты имеют гиперчувствительный к кислоте пищевод. [39]. (3) **Эндоскопия**. Гастроинтерстициальная эндоскопия выявляет рефлюкс-эзфагит практически у 31% пациентов с болью в грудной клетке некардиогенного происхождения [43]. Проведение эндоскопии следует отложить у пациентов с ЭКБГ и наличием тревожных симптомов, включающих дисфагию, одинофагию, потерю веса или анемию.

Тесты на выявление гиперчувствительности пищевода. (1) Тест с перфузией кислоты. Соляная кислота, введенная в среднюю треть пищевода, способна индуцировать возникновение боли в грудной клетке. Данный тест положителен у 10-38% пациентов с ЭКБГ [3, 32]. Чувствительность и специфичность теста с перфузией кислоты составляют 57% и 62% соответственно [20]. (2) Баллонная дилатация. Небольшой баллонный дилататор вводят в нижний отдел пищевода и нагнетают воздух до тех пор, пока пациент не почувствует боль [35]. Ritcher et al. и другие исследователи наблюдали, что баллонная дилатация воспроизводит боль в грудной клетке при меньших объемах у пациентов с ЭКБГ, по сравнению с группой контроля. [28, 34]. Чувствительность теста, по имеющимся сведениям, варьирует от 5% до 50% [34].

Исследование моторики пищевода: (1) Манометрия высокого разрешения (МВР) является золотым стандартом для распознавания и классификации нарушений моторики пищевода. Значительная доля (48-64%) пациентов с ахалазией ощущает боль в грудной клетке. Недавнее исследование с использованием МВР показало, что пациенты с ЭКБГ, обладающие повышенной чувствительностью к воздействию кислоты, имеют явный оттенок усиления моторики на участке гладкой мускулатуры пищевода [26]. (2) Фармакологические провокационные тесты: провокационные тесты с эдрофониумом, эргоновином, бетанехолом и пентагастрином были разработаны для выявления пациентов с ЭКБГ эзофагеального происхождения [38]. В целом, фармакологические провокационные тесты являются инвазивными, ассоциированы с возникновением нежелательных явлений, не стандартизованы, имеют низкую диагностическую чувствительность в отношении ЭКБГ и не способны предопределить результаты лечения.

#### **Лечение ЭКБГ**

Лечение некардиогенной боли в грудной клетке является сложной задачей ввиду гетерогенной природы данного расстройства. (1) Подавление выработки кислоты. Несколько открытых исследований продемонстрировали эффективность подавления выработки соляной кислоты как с помощью ИПП, так и с помощью антагонистов H<sub>2</sub> – гистаминовых рецепторов вслед за первым описанием Demeester et al. в 1982 г. [9]. Со времени проведения первого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования подавления выработки соляной кислоты у пациентов с ЭКБГ Achem et al. [1,5] подобные контролируемые исследования раз за разом показывали эффективность лечения ИПП у пациентов в ЭКБГ. (2) Релаксанты гладкой мускулатуры. Нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, антихолинэргические препараты, а также блокаторы кальциевых каналов были использованы для лечения ЭКБГ с нарушением моторики. Большинство исследований отличалось малым количеством наблюдений, и лишь некоторые исследования были плацебо-контролируемыми, что не позволяет нам делать какие-либо определенные выводы в отношении эффективности данных препаратов. (3) Трициклические антидепрессанты (ТЦА). Несколько клинических испытаний были направлены на оценку эффективности ТЦА при ЭКБГ. В двойном слепом плацебо контролируемом испытании [4] у 60 пациентов имипрамин (50 мг) значительно снизил частоту возникновения болей в грудной клетке у 52% пациентов. Prakash и Clouse [33] показали, что 75% пациентов с ЭКБГ ощущали облегчение симптомов в течение длительного применения ТЦА продолжительностью до 3 лет. (4) Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании действия сертралина выявлено значительное уменьшение баллов при оценке по шкале боли по сравнению с плацебо [42]. Однако, другое исследование [40] не выявило различий между пароксетином и плацебо. (5) Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗС). Недавно Lee et al. провели оценку эффективности венлафаксина по отношению к плацебо при ЭКБГ в двойном слепом контролируемом исследовании, выявив, что 52% пациентов ощущали облегчение симптомов по сравнению с 4% пациентов, принимавших плацебо. [27]. (6) Другие методы лечения. Облегчение симптомов наблюдалось у пациентов с ЭКБГ, принимающих аденозин как при внутривенном, так и при пероральном введении. Мелкомасштабные исследования выявили улучшение при применении эндоскопической инъекции ботулинического токсина, когнитивно-бихевиоральной терапии и гипнотерапии [22].

## Литература

- [1] Achem SR, Kolts BE, MacMath T, Richter J, Mohr D, Burton L, Castell DO. Effects of omeprazole versus placebo in treatment of noncardiac chest pain and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1997;42:2138–45.
- [2] Bak YT, Lorang M, Evans PR, Kellow JE, Jones MP, Smith RC. Predictive value of symptom profiles inpatients with suspected oesophageal dysmotility. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:392–7. [3] Breumelhof R, Nadorp JH, Akkermans LM, Smout AJ. Analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data in unselected patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1990;99:1257–64. [4] Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, Geraci MF, Black BC, UhdeTW, Waclawiw MA, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronaryangiograms. *N Engl J Med* 1994;330:1411–7.
- [5] Chambers J, Cooke R, Anggiansah A, Owen W. Effect of omeprazole in patients with chest pain and normal coronary anatomy: initial experience. *Int J Cardiol* 1998;65:51–5.
- [6] Cormier LE, Katon W, Russo J, Hollifield M, Hall ML, Vitaliano PP. Chest pain with negative cardiac diagnostic studies. Relationship to psychiatric illness. *J Nerv Mental Dis* 1988;176:351–8.
- [7] Davies HA, Page Z, Rush EM, Brown AL, Lewis MJ, Petch MC. Oesophageal stimulation lowers exertional angina threshold. *Lancet* 1985;1:1011–4.
- [8] Dekel R, Pearson T, Wendel C, De Garmo P, Fennerty MB, Fass R. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain: the Clinical Outcomes Research Initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1083–9.
- [9] DeMeester TR, O'Sullivan GC, Bermudez G, MidellAI, Cimochoowski GE, O'Drobinak J. Esophageal function in patients with angina-type chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Surg* 1982;196:488–98.
- [10] Detre KM, Peduzzi P, Hammermeister KE, Murphy ML, Hultgren HN, Takaro T. Five-year effect of medical and surgical therapy on resting left ventricular function in stable angina: Veterans Administration Cooperative Study. *Am J Cardiol* 1984;53:444–50.
- [11] Dumville JC, MacPherson H, Griffith K, Miles JN, Lewin RJ. Non-cardiac chest pain: a retrospective cohort study of patients who attended a Rapid Access Chest Pain Clinic. *Fam Pract* 2007;24:152–7.
- [12] Eckardt VF, Stauf B, Bernhard G. Chest pain in achalasia: patient characteristics and clinical course. *Gastroenterology* 1999;116:1300–4.
- [13] Eslick GD. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural history, health care seeking, and quality of life. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33:1–23.
- [14] Eslick GD, Talley NJ. Non-cardiac chest pain: squeezing the life out of the Australian healthcare system? *Med J Aust* 2000;173:233–4.
- [15] Fass R, Achem SR. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural course and pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:110–23.
- [16] Fass R, Malagon I, Schmulson M. Chest pain of esophageal origin. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:376–80.
- [17] Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE, Fennerty MB. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2161–8.
- [18] Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE, Camargo L, Wendel C, Fennerty MB. The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:389–96.
- [19] Ford AC, Suares NC, Talley NJ. Meta-analysis: the epidemiology of noncardiac chest pain in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:172–80.
- [20] Ghillebert G, Janssens J. Provocation tests versus 24-h pH and pressure measurements. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:1141–6.
- [21] Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:15–20.
- [22] Jones H, Cooper P, Miller V, Brooks N, Whorwell PJ. Treatment of non-cardiac chest pain: a controlled trial of hypnotherapy. *Gut* 2006;55:1403–8.
- [23] Katon W, Hall ML, Russo J, Cormier L, Hollifield M, Vitaliano PP, Beitman BD. Chest pain: relationship of psychiatric illness to coronary arteriographic results. *Am J Med* 1988;84:1–9.
- [24] Katz PO, Dalton CB, Richter JE, Wu WC, Castell DO. Esophageal testing of patients with noncardiac chest pain or dysphagia. Results of three years' experience with 1161 patients. *Ann Intern Med* 1987;106:593–7.
- [25] Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2008;57:674–83.
- [26] Kushnir VM, Prakash Gyawali C. High resolution manometry patterns distinguish acid sensitivity in non-cardiac chest pain. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:1066–72.
- [27] Lee H, Kim JH, Min BH, Lee JH, Son HJ, Kim JJ, Rhee JC, Suh YJ, Kim S, Rhee PL. Efficacy of venlafaxine for symptomatic relief in young adult patients with functional chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1504–12.
- [28] Mehta AJ, De Caestecker JS, Camm AJ, Northfield TC. Sensitization to painful distention and abnormal sensory perception in the esophagus. *Gastroenterology* 1995;108:311–9.
- [29] Mellow MH, Simpson AG, Watt L, Schoolmeester L, Haye OL. Esophageal acid perfusion in coronary artery disease. Induction of myocardial ischemia. *Gastroenterology* 1983;85:306–12.
- [30] Ockene IS, Shay MJ, Alpert JS, Weiner BH, Dalen JE. Unexplained chest pain in patients with normal coronary arteriograms: a follow-up study of functional status. *N Engl J Med* 1980;303:1249–52.
- [31] Pasternak RC, Thibault GE, Savoia M, DeSanctis RW, Hutter AM, Jr. Chest pain with angiographically insignificant coronary arterial obstruction. Clinical presentation and long-term follow-up. *Am J Med* 1980;68:813–7.
- [32] Peters L, Maas L, Petty D, Dalton C, Penner D, Wu W, Castell D, Richter J. Spontaneous noncardiac chest pain. Evaluation by 24-hour ambulatory esophageal motility and pH monitoring. *Gastroenterology* 1988;94:878–86.
- [33] Prakash C, Clouse RE. Long-term outcome from tricyclic antidepressant treatment of functional chest pain. *Dig Dis Sci* 1999;44:2373–9. [34] Rao SS, Gregersen H, Hayek B, Summers RW, Christensen J. Unexplained chest pain: the hypersensitive, hyperreactive, and poorly compliant esophagus. *Ann Intern Med* 1996;124:950–8.
- [35] Richter JE, Barish CF, Castell DO. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain. *Gastroenterology* 1986;91:845–52.
- [36] Richter JE, Bradley LA, Castell DO. Esophageal chest pain: current controversies in pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Ann Intern Med* 1989;110:66–78.
- [37] Richter JE, Dalton CB, Bradley LA, Castell DO. Oral nifedipine in the treatment of noncardiac chest pain in patients with the nutcracker esophagus. *Gastroenterology* 1987;93:21–8.
- [38] Richter JE, Hackshaw BT, Wu WC, Castell DO. Edrophonium: a useful provocative test for esophageal chest pain. *Ann Intern Med* 1985;103:14–21.
- [39] Shi G, Bruley des Varannes S, Scarpignato C, Le Rhun M, Galmiche JP. Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid. *Gut* 1995;37:457–64.
- [40] Spinhoven P, Van der Does AJ, Van Dijk E, Van Rood YR. Heart-focused anxiety as a mediating variable in the treatment of noncardiac chest pain by cognitive-behavioral therapy and paroxetine. *J Psychosom Res* 2010;69:227–35.
- [41] Stahl WG, Beton RR, Johnson CS, Brown CL, Waring JP. Diagnosis and treatment of patients with gastroesophageal reflux and noncardiac chest pain. *South Med J* 1994;87:739–42.
- [42] Varia I, Logue E, O'Connor C, Newby K, Wagner HR, Davenport C, Rathey K, Krishnan KR. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am Heart J* 2000;140:367–72.
- [43] Voskuil JH, Cramer MJ, Breumelhof R, Timmer R, Smout AJ. Prevalence of esophageal disorders in patients with chest pain newly referred to the cardiologist. *Chest* 1996;109:1210–4.
- [44] Wielgosz AT, Fletcher RH, McCants CB, McKinnis RA, Haney TL, Williams RB. Unimproved chest pain in patients with minimal or no coronary disease: a behavioral phenomenon. *Am Heart J* 1984;108:67–72.

