

7. Di Nardo, W. Transtympanic electrical stimulation for immediate and long-term tinnitus suppression / W. Di Nardo, F. Cianfrone, A. Scorpecci et al. // [Journal Article] *Int Tinnitus J.* — 2009. — 15(1). — P. 100–106.

8. Kunert, W. Pathologische Veränderungen an der Arteria vertebralis and ihre Bedeutung für die cerebrale Durchblutung / W. Kunert // *Dtsch. Arch. klin./ med.* — 1957. — Bd. 204. — S. 375.

Адрес для переписки: kse_sh@mail.ru

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

УДК 616.329-071

Р.И. Акименко, О.М. Хромцова, И.Б. Хлынов

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

В статье представлен обзор литературных данных о ведущих патогенетических механизмах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и современных функциональных методах диагностики заболеваний пищевода — рН-метрии, импедансометрии и манометрии высокого разрешения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс, рН-импедансометрия, манометрия высокого разрешения.

FUNCTIONAL METHODS IN DIAGNOSTING OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (LITERATURE REVIEW)

R.I. Akimenko, O.M. Khromtsova, I.B. Khlynov

Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation

The article presents an overview of the literature data on the leading pathogenetic mechanisms of gastroesophageal reflux disease and modern functional methods for diagnosing esophageal diseases - pH-metry, impedance-monitoring and high-resolution manometry.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, gastroesophageal reflux, pH-impedance monitoring, high-resolution manometry.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является широко распространенным заболеванием пищеварительной системы: по различным данным, частота встречаемости ГЭРБ в России составляет 18–46% [2]. Изучение симптомов ГЭРБ по данным опросника FSSG (Frequency Scale for Symptoms of GERD) в Свердловской области продемонстрировало, что общее количество лиц, испытывающих изжогу, составляет 57,9% респондентов, причем изжога возникает «постоянно» (2 раза в неделю и более) у 5,7% опрошенных, «часто» (1 раз в неделю) — у 13,1%, «иногда» (реже 1 раза в неделю) — 39,1%, «никогда» и «случайно» — у 42,1% опрошенных [10].

Актуальность изучения ГЭРБ обусловлена как ее широкой распространенностью, так и склонностью заболевания к прогрессированию и развитию осложнений: кровотечений из язв и эрозий, пептических стриктур пищевода и пищевода Барретта (ПБ). Ранний диагноз и своевременное лечение ГЭРБ является крайне важным по причине того, что длительно текущий рефлюкс-эзофа-

гит является ключевым фактором риска развития ПБ, предиктора аденокарциномы пищевода.

Цель работы

Провести анализ современных литературных данных о патогенезе и методах функциональной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — рН-метрии, импедансометрии, манометрии высокого разрешения.

Патогенез ГЭРБ является комплексным и включает нарушения на уровне пищевода, гастроэзофагеального перехода, желудка и воздействие ряда других факторов, приводящих к развитию патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) — ретроградного продвижения содержимого желудка в пищевод.

Содержимое пищевода имеет близкие к нейтральным показатели рН — от 6,0 до 7,0. Содержимое желудка, в результате секреции париетальными клетками соляной кислоты с ее последующим поступлением по специальным ионным каналам в просвет желудка, имеет более кислые

значения pH — от 1,6 до 2,5 в теле, до 5,0 и более — в антральном отделе желудка. Протеолитические ферменты пепсин и трипсин оказывают повреждающее воздействие на эпителий СО пищевода путем переваривания клеточных мембран и разрушения внутриклеточных структур, но лишь в сочетании с соляной кислотой, оказывающей на них активирующее действие при $\text{pH} < 4$ [12].

Отдельной разновидностью рефлюкса является дуоденогастро-эзофагеальный рефлюкс (ДГЭР), при котором в пищевод может попадать содержимое двенадцатиперстной кишки. Наиболее выраженное повреждающее действие оказывают желчные кислоты и трипсин [21]. Желчные кислоты нарушают целостность СО пищевода через детергентное воздействие на клеточные мембраны и межклеточные соединения; известно, что липофильное состояние способствует проникновению желчных кислот в СО и повреждению клеточных мембран [22].

Спонтанный заброс содержимого желудка и ДПК в пищевод может встречаться и у здоровых людей [12]. Эпизоды рефлюкса считаются нормальными физиологическими актами, если развиваются после приема пищи, не сопровождаются развитием симптоматики, имеют суммарную продолжительность не более 1 часа за сутки, развиваются не более 50 раз за сутки и преимущественно днем. Патологическими считаются частые и/или продолжительные эпизоды рефлюкса, регистрирующиеся как в дневное, так и в ночное время, сопровождающиеся развитием клинической симптоматики и/или повреждением СО пищевода [9; 11].

Пищевод обладает рядом мощных антирефлюксных механизмов, к которым относятся пищеводный клиренс, защитные свойства СО пищевода и антирефлюксные барьеры гастроэзофагеального соединения.

Пищеводный клиренс — это время элиминации химического раздражителя из полости пищевода. Перистальтика пищевода считается механическим компонентом клиренса — за счет нее происходит удаление 90% объема рефлюктата, химический клиренс реализуется за счет бикарбонатов слюны, обеспечивающих поддержание нейтральных значений pH. Нормальному очищению пищевода также способствуют прием пищи и жидкости, гравитация и синтез муцина подслизистыми железами СО пищевода [7; 12].

Резистентность СО по отношению к повреждающему действию компонентов рефлюктата обеспечивается трехуровневой защитой. Преэпителиальная защита представлена слоем слизи, выстилающим стенку пищевода и состоящим из проглатываемой слюны и секрета собственных

глубоких желез пищевода. Эпителиальная защита СО пищевода включает в себя структурный и функциональный компоненты. Структурный компонент представляет собой физические структуры клеток многослойного плоского неороговевающего эпителия, а функциональной составляющей являются клеточные и межклеточные буферные системы, нейтрализующие кислоту, попадающую в межклеточное пространство. К постэпителиальным механизмам защиты относятся кислотно-основное состояние ткани и адекватное кровоснабжение СО пищевода [7].

Функцию антирефлюксного барьера на уровне гастроэзофагеального перехода выполняют нижний пищеводный сфинктер (НПС), диафрагмально-пищеводная связка, ножки диафрагмы, протяженность абдоминальной части пищевода, угол Гиса (угол впадения пищевода в желудок, в норме его размеры составляют от 20 до 90 градусов), складка Губарева, образованная слизистой розетки кардии [4].

НПС обладает специфической автономной моторной деятельностью, в покое нормальное давление на уровне НПС составляет приблизительно 20—25 мм рт. ст. Активация симпатических рефлексов усиливает тонус НПС, расслабление НПС стимулируется блуждающим нервом в результате рецептивно-релаксационного рефлекса, действующего при участии тормозных холинергических неадренергических нейронов межмышечного сплетения. Тонус сфинктера изменяется в зависимости от фаз дыхания, положения тела, приема пищи; в ночное время тонус НПС максимальный, а при приеме пищи снижается. Было установлено, что гипотонии НПС способствуют никотин, алкоголь, кофеин, шоколад, мята перечная, некоторые группы лекарственных средств (антихолинергические препараты, бензодиазепины, опиоиды, нифедипин, верапамил, изопреналин, теofilлин), а также гормональные факторы (высокая эстрогемия и прогестеронемия при беременности) [3; 5].

Несмотря на очевидную взаимосвязь между снижением тонуса НПС и возникновением ГЭР, некоторые данные свидетельствуют о том, что у больных ГЭРБ около 50—80% эпизодов патологических рефлюксов возникает преимущественно в процессе преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС), которые не связаны с актом глотания и могут длиться от 3 до 30 секунд [11; 17]. Растяжение желудка, увеличивающее градиент давления в гастроэзофагеальном переходе, является основным причинным фактором появления ПРНПС [12]. Посредством ПРНПС желудок освобождается от проглоченного во время еды воздуха или углекислого газа, содержащегося в газированных напитках [23]. ПРНПС является

нормальным компонентом моторики органов гастроэзофагеальной зоны и встречается как у здоровых людей, так и у пациентов с ГЭРБ, а увеличение количества ПРНПС после приема пищи является основным механизмом физиологического постпрандиального ГЭР [19].

Таким образом, при возникновении ГЭР по причине несостоятельности компонентов антирефлюксной защиты результат воздействия рефлюктата на СО пищевода определяется составом рефлюкса, длительностью воздействия (определяемого адекватностью клиренса пищевода) и собственной резистентностью СО.

ГЭРБ подразделяется на эрозивную и неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ). Эрозивная ГЭРБ характеризуется повреждением слизистой оболочки пищевода в виде эрозивно-язвенного эзофагита. НЭРБ — это «субкатегория» ГЭРБ, включающая обязательное наличие симптомов, вызванных гастроэзофагеальным рефлюксом и снижающих качество жизни, при которой в отсутствие антисекреторной терапии эндоскопическое исследование не обнаруживает повреждений слизистой оболочки пищевода. НЭРБ является преобладающей по частоте формой ГЭРБ и встречается приблизительно в 60% случаев у больных с эзофагеальными симптомами [16].

Клиническая картина ГЭРБ в настоящее время изучена достаточно. Согласно Монреальской классификации к типичным симптомам ГЭРБ относят изжогу, дисфагию, одиофагию, боль в груди по ходу пищевода, отрыжку и регургитацию. Также выделяют внепищеводные, или «нетипичные» проявления ГЭРБ, которые подразделяют на бронхолегочные, отоларингологические и стоматологические проявления [3].

Диагностику ГЭРБ целесообразно начинать с детального расспроса жалоб и анамнеза, анализа клинической картины заболевания. В арсенале клинициста также имеется значительное количество инструментальных методов диагностики.

«Золотым стандартом» диагностики ГЭРБ признана 24-часовая рН-метрия пищевода, чувствительность и специфичность которой в отношении выявления кислого ГЭР составляет 88–96% и 85–100% соответственно [18]. рН-метрия — это процесс измерения концентрации водородных ионов непосредственно в желудочно-кишечном тракте с помощью рН-зонда и соответствующего регистрирующего прибора. 24-часовая рН-метрия пищевода позволяет выявить наличие и частоту кислых ГЭР, их взаимосвязь с симптомами, зависимость их появления от различных факторов, оценить эффективность антисекреторной терапии у пациентов как с типичными, так и с внепищеводными проявлениями ГЭРБ [9].

Для оценки результатов 24-часовой рН-метрии пищевода в 1985 г. L.F. Johnson и T.R. DeMeester был предложен обобщенный показатель DeMeester, который служит критерием наличия патологического рефлюкса у пациентов с ГЭРБ, в норме не превышающий 14,72. При расчете показателя DeMeester учитываются: общий процент времени суток, в течение которого регистрируют $\text{pH} < 4,0$; процент времени суток, в течение которого регистрируют $\text{pH} < 4,0$ в горизонтальном положении пациента; процент времени, в течение которого регистрируют $\text{pH} < 4,0$ в вертикальном положении пациента; общее число рефлюксов с $\text{pH} < 4,0$ за сутки; число рефлюксов с $\text{pH} < 4,0$ продолжительностью более 5 мин. за сутки; длительность наиболее продолжительного рефлюкса за сутки [13]. Выделяет четыре категории в зависимости от уровня рН: кислотные рефлюксы ($\text{pH} < 4,0$); наложенные кислотные, или ре-рефлюксы — это забросы желудочного содержимого в пищевод, уже содержащий рефлюктат; слабокислые ($\text{pH} > 4,0$ и $< 7,0$) и слабощелочные ($\text{pH} > 7,0$) рефлюксы, объединенные в группу не-кислотных [20].

При анализе рН-грамм для выявления связи кислых рефлюксов с симптомами автоматически рассчитываются индекс симптома (symptom index, SI), индекс чувствительности симптома (symptom sensitivity index, SSI) и вероятность ассоциации симптома с рефлюксом (symptom association probability, SAP) [6].

Ценным дополнением к методу рН-метрии является импедансометрия пищевода, основанная на измерении комплексного электрического сопротивления (импеданса), которое изменяется в ответ на любые внутрипросветные колебания. При возникновении рефлюкса происходит снижение импеданса более чем на 50% от исходного уровня, движущееся в проксимальном направлении. Данная методика позволяет регистрировать все типы рефлюкса, независимо от значения рН рефлюктата и его физического состояния (газ, жидкость), а также клиренс болюса, попавшего в пищевод во время рефлюкса [14; 20].

Рефлюксы, регистрируемые при импедансометрии, подразделяют на жидкостные, газовые и смешанные. Жидкостный рефлюкс определяют как ретроградное падение импеданса на 50%, начинающееся дистально и распространяющееся в проксимальном направлении. Газовый рефлюкс определяют как быстрое увеличение импеданса при отсутствии глотания. Смешанные рефлюксы определяют как газовые рефлюксы, возникающие немедленно после или совместно с жидкостным рефлюксом. В дальнейшем жидкостные и смешанные рефлюксы описывают с помощью

анализа уровня рН как кислые, слабо-кислые или слабо-щелочные [24].

Таким образом, данная комбинированная методика позволяет выявить наличие основного патофизиологического механизма ГЭРБ — гастроэзофагеального рефлюкса, его связь с симптомами и основные характеристики, а также наличие нарушений моторики пищевода.

Представлены результаты применения 24-часовой рН-импедансометрии в клинической практике на базе ЕМЦ «УГМК-Здоровье» (г. Екатеринбург). 24 пациентам с неэрозивной формой ГЭРБ (10 (42%) мужчин и 14 (58%) женщин, средний возраст 51 (46–61) год) была проведена суточная рН-импедансометрия пищевода. Патологические значения рН-импедансометрии выявлены у 100% больных. Кислые рефлюксы зарегистрированы у 71% пациентов, щелочные рефлюксы — у 87,5% пациентов, причем их сочетание определялось у 58% пациентов. Число щелочных рефлюксов было больше, чем кислых рефлюксов, в 83% рН-импедансограмм, а количество кислых рефлюксов превалировало лишь в 17%. Отклонение от нормальных значений распределения рефлюксов по составу регистрировалось в 62,5% случаев, в 73% аномальных рН-импедансограмм преобладали смешанные рефлюксы, в 20% — жидкие рефлюксы, в 7% — газовые рефлюксы [1].

Современным и перспективным методом функциональной диагностики двигательных расстройств пищевода является манометрия высокого разрешения (МВР).

МВР — это высокотехнологичный метод исследования двигательной функции пищевода, при котором используются многоканальные катетеры, оснащенные многочисленными датчиками давления, расположенными на расстоянии 1 см друг от друга. Данная методика позволяет в режиме реального времени наблюдать продвижение перистальтической волны по пищеводу, оценивать показатели внутрипищеводного давления, координату моторики грудного отдела пищевода, верхнего и нижнего пищеводного сфинктеров [8]. Изменения, выявляемые при проведении МВР, систематизированы в Чикагской классификации 3-го пересмотра [15].

Литература

1. Акименко, Р. И. Значение рН-импедансометрии в диагностике НЭРБ / Р. И. Акименко, И. Б. Хлынов, О. В. Морозова, О. М. Хромцова // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы III Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, III Всероссийского форума медицинских и фармацевтических вузов «За качественное образование». — 2018. — Т. 1. — С. 244–249.
2. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2017. — № 27. — С. 75–95.

С учетом данных о значительной роли нарушений двигательной активности пищевода в патогенезе ГЭРБ целесообразным является применение МВР у данной категории больных для определения давления покоя в НПС, наличия ПРН-ПС, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дефектов перистальтики грудного отдела пищевода. Выявить сочетание ПРНПС с ГЭР, определить высоту его распространения и рассчитать время объемного клиренса пищевода позволяет комбинированная методика МВР и импедансометрии.

Заключение

В заключение важно отметить, что современные функциональные методы диагностики заболеваний пищевода, применяемые у больных ГЭРБ, позволяют выявить индивидуальные особенности патогенеза у каждого конкретного пациента.

рН-метрия определяет наличие и частоту кислых ГЭР, их взаимосвязь с симптомами, провоцирующие факторы и позволяет оценить эффективность антисекреторной терапии.

Импедансометрия является ценным дополнением при проведении рН-метрии, обеспечивает регистрацию всех типов рефлюкса, независимо от состава рефлюктата, и позволяет оценить моторику пищевода.

По результатам собственного исследования 24 пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ рН-импедансометрия выявила отклонения изучаемых параметров у 100% больных НЭРБ, что подтверждает диагностическую ценность данного метода. Были выявлены значительные колебания характеристик рефлюктата у больных НЭРБ.

Манометрия высокого разрешения является новым и перспективным методом диагностики заболеваний пищевода и дополняет данные, получаемые при рН-метрии и импедансометрии.

Внедрение рН-метрии, импедансометрии и манометрии высокого разрешения в клиническую практику существенно расширяет диагностические возможности и позволяет произвести подбор персонализированной терапии с учетом индивидуальных особенностей патогенеза каждого пациента с ГЭРБ.

3. Ивашкин, В. Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические и фармакологические аспекты / В. Т. Ивашкин, Ю. О. Шульпекова // РМЖ. — 2002. — Т. 10. — № 4. — С. 200—212.
4. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: учебно-методическое пособие / под ред. И. В. Маева. — М.: ВУНМЦМЗРФ, 2000. — 49 с.
5. Маев, И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева // Consilium medicum. — 2013. — Т. 15. — № 8. — С. 30—34.
6. pH-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта: учебно-методическое пособие / под ред. Ф. И. Комарова. — М., 2005. — 207 с.
7. Сторонова, О. А. Роль защитных факторов слизистой оболочки пищевода в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О. А. Сторонова, А. С. Трухманов, В. Т. Ивашкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2014. — № 5. — С. 37—42.
8. Сторонова, О. А. Манометрия высокого разрешения в клинической практике: анализ двигательной функции пищевода в соответствии с Чикагской классификацией / О. А. Сторонова, А. С. Трухманов, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2018. — № 28. — С. 11—23.
9. Трухманов, А. С. Клиническое значение 24-часовой pH-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка / А. С. Трухманов, О. А. Сторонова, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — № 26. — С. 55—68.
10. Чикунова, М. В. Гендерные и возрастные особенности распространенности изжоги в популяции / М. В. Чикунова, О. М. Хромцова, И. Б. Хлынов // Лечебное дело. — 2016. — № 1. — С. 33—38.
11. Dent, J. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease and novel options for its therapy / J. Dent // Neurogastroenterology and Motility. — 2008. — Vol. 20. — № 1. — P. 91—102.
12. Boeckxstaens, G. E. Review article: the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease / G. E. Boeckxstaens // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. — 2007. — Vol. 26. — P. 149—160.
13. Johnson, L. F. Development of 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system / L. F. Johnson, T. R. DeMeester. — Esophageal Disorders: Pathophysiology and Therapy. — Raven Press, 1985. — P. 561—570.
14. Kandulski, A. Esophageal Intraluminal Baseline Impedance Differentiates Gastroesophageal Reflux Disease From Functional Heartburn / A. Kandulski // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2015. — № 13. — P. 1075—1081.
15. Kahrilas, P. J. The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. / P. J. Kahrilas et al. // Neurogastroenterology and Motility. — 2015. — № 27. — P. 160—174.
16. Modlin, I. M. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease—the Vevey NERD Consensus Group / I. M. Modlin, R. H. Hunt, P. Malfertheiner et al. // Digestion. — 2009. — № 80. — P. 74—88.
17. Pandolfino, J. E. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry / J. E. Pandolfino, Q. G. Zhang, S. K. Ghosh // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 131. — P. 1725—1733.
18. Patti, M. G. Role of Esophageal Function Tests in Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease / M. G. Patti, A. Tamburini, D. Molena, L.W. Way // Digestive Diseases and Sciences. — 2001. — Vol. 46. — № 3. — P. 597—602.
19. Sifrim, D. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? / D. Sifrim, R. Holloway // American Journal of Gastroenterology. — 2001. — № 96. — P. 2529—2532.
20. Sifrim, D. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux / D. Sifrim, D. Castell, J. Dent, P. J. Kahrilas // Gut. — 2004. — № 53. — P. 1024—1031.
21. Vaezi, M. F. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease / M. F. Vaezi // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 111. — № 5. — P. 1192—1199.
22. Vaezi, M. F. Duodenogastroesophageal reflux / M. F. Vaezi, J. E. Richter // Best Practice and Research Clinical Gastroenterology. — 2000. — № 14. — P. 719—729.
23. Wu, J. C. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation / J. C. Wu, P. M. Mui, C. M. Cheung // Digestion. — 2007. — Vol. 132. — № 3. — P. 883—889.
24. Zerbib, F. Normal Values of Pharyngeal and Esophageal 24-Hour pH Impedance in Individuals on and off Therapy and Interobserver Reproducibility / F. Zerbib, S. Roman, S. Bruley Des Varannes, G. Gourcerol // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2013. — Vol. 11. — № 4. — P. 366—372.

Адрес для переписки: reginaakimenko1708@gmail.com