

Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

И.В. МАЕВ, Е.В. БАРКАЛОВА, М.А. ОВСЕПЯН, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, Д.Н. АНДРЕЕВ

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — широко распространенное заболевание, оказывающее существенное влияние на качество жизни больных и являющееся ведущим фактором риска развития аденокарциномы пищевода. В настоящее время терапия ингибиторами протонного насоса (ИПН) представляет собой базисный метод лечения пациентов с ГЭРБ, однако у 1/3 пациентов наблюдается устойчивость к назначенной терапии. Причины рефрактерной ГЭРБ представляют собой довольно большую группу гетерогенных факторов, обуславливающих неэффективность ИПН в адекватной дозировке. Среди данных факторов выделяют несоблюдение пациентами схемы назначенного лечения, феномен «ночного кислотного прорыва», полиморфизм гена *CYP2C19*, «перекрест» с функциональной патологией желудочно-кишечного тракта, наличие неацидных рефлюксов у пациента, нарушения моторной активности грудного отдела пищевода, увеличение количества и продолжительности периодов транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, а также ошибочную постановку диагноза. В настоящее время 24-часовая рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения являются наиболее информативными методами диагностики у пациентов, резистентных к терапии ИПН. Эти методы позволяют своевременно распознавать причины рефрактерного течения ГЭРБ, проводить дифференциальную диагностику с другими нозологиями, вовремя корректировать терапию индивидуально для каждого пациента.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, рефрактерность, рН-импедансометрия, манометрия высокого разрешения.

Possibilities of pH impedance and high-resolution manometry in managing patients with refractory gastroesophageal reflux disease

I.V. MAEV, E.V. BARKALOVA, M.A. OVSEPYAN, Yu.A. KUCHERYAVYI, D.N. ANDREEV

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common condition that has a substantial impact on quality of life in patients and is a leading risk factor for esophageal adenocarcinoma. Now therapy with proton pump inhibitors (PPIs) is a basic method in the treatment of patients with GERD; however, one third of the patients do not respond to the therapy used. The causes of refractory GERD are a fairly large group of heterogeneous factors contributing to the inefficacy of PPIs in adequate dosage. Among these factors, there is low compliance by patients to the prescribed treatment regimen; nocturnal acid breakthrough; *CYP2C19* gene polymorphism; chiasm syndrome with functional diseases of the gastrointestinal tract; non-acidic refluxes in a patient; thoracic esophageal motility disorders; the increased number and duration of transient lower esophageal sphincter relaxation periods; hiatus hernia; and misdiagnosis. 24-hour pH impedance and high-resolution esophageal manometry are now the most informative diagnostic techniques in patients who fail to respond to PPI therapy. These techniques allow one to timely recognize the causes of refractory GERD, to make a differential diagnosis with other nosological entities, and to timely correct therapy for each individual patient.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, refractoriness, pH impedance, high-resolution manometry.

ГПОД — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ИПН — ингибиторы протонного насоса
НПС — нижний пищеводный сфинктер
НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь
РЭ — рефлюкс-эзофагит
СРК — синдром раздраженного кишечника

ФД — функциональная диспепсия
ИЛ — интерлейкин
РАФ — фактор активации тромбоцитов (platelet-activating factor)
SAP — вероятность ассоциации симптома с рефлюксом (symptom association probability)
SI — индекс симптома (symptom index)

Изучение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) имеет многовековую историю. Первое описание воспалительных изменений пищевода принадлежит Клавдию Галену, который во II веке новой эры отметил, что поражение органа может сопровождаться изжогой и болью при глотании. Более полное представление клинической картины ГЭРБ, включившей такие симптомы, как изжога, отрыжка кислым и горьким, можно встретить в трудах Авиценны [1].

Впервые ГЭРБ как самостоятельное заболевание пищевода, связанное с рефлюксом кислого содержимого желудка, выделено Albert в 1839 г., а первое гистологическое описание дано Qunke в 1879 г. Термин «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» предложен M. Rossetti в 1967 г. [2]. В дальнейшем интерес к данной проблеме неуклонно возрастал, в результате чего сформировалось современное понимание данной патологии как самостоятельной нозологической единицы (Междисциплинарный кон-

гресс гастроэнтерологов и эндоскопистов в Генвале, Бельгия, 1997 г.) [3]. По определению Монреальского консенсуса 2006 г. «ГЭРБ — это состояние, развивающееся в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает у больного причиняющие неудобство симптомы и/или приводит к развитию осложнений» [4].

Согласно определению Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) ГЭРБ представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем функциональных нарушений и/или дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, простого (катарального), эрозивного или язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита — РЭ), а у отдельных больных со временем — цилиндроклеточной (железистой) метаплазии (пищевода Баррета) [4–6].

В настоящее время выделяют две формы ГЭРБ [4]: неэрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), составляющую 60–65% всех случаев, и эрозивный РЭ, выявляемый у 30–35% пациентов. Для РЭ рекомендовано использовать классификацию, принятую на X Всемирном съезде гастроэнтерологов (Лос-Анжелес, 1994) [7].

Клиническую значимость ГЭРБ (особенно за последние 10 лет) определяют ее высокая распространенность среди хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и продолжающийся рост заболеваемости даже в тех географических зонах, где ранее данная патология выявлялась редко. В связи с этим актуально утверждение, что «XX век — век язвенной болезни, а XXI век — это век ГЭРБ», которое было предложено на VI Объединенной гастроэнтерологической неделе в Бирмингеме в 1997 г. [8].

Анализ эпидемиологических исследований, проведенных с целью оценки распространенности заболевания, демонстрирует существенные географические различия (табл. 1), и только восточноазиатский регион имеет неизменно относительно низкие показатели, не превышающие 10% [9]. В России распространенность ГЭРБ составляет в среднем 13,3% [10], однако в Московском регионе достигает 23,6%, что является одним из самых высоких показателей среди западной популяции [11].

Рефрактерное течение ГЭРБ. В настоящее время для диагностики ГЭРБ, помимо неинвазивных методов (использование опросника GERD Q) [12], широко используется целый арсенал современных инструментальных исследований, включающий в том числе эзофагогастродуоденоскопию с биопсией пищевода и гистологическим исследованием биоптатов, внутрипищеводную 24-часовую рН-импедансометрию, внутрипищеводную манометрию высокого разрешения. Кроме того, постоянно совершенствуются подходы к лечению пациентов с ГЭРБ, среди которых лидирующие позиции прочно закреплены за ингибиторами протонного насоса (ИПН) [5].

Несмотря на большое число исследований, посвященных ГЭРБ, многие вопросы диагностики и лечения остаются спорными и нуждаются в дальнейшем изучении. Среди них особое место занимает ГЭРБ с рефрактерным течением, что наблюдается в среднем у 30% пациентов [13].

Единого определения рефрактерной ГЭРБ не существует. Согласно Y. Fujiwara и соавт. [14] это форма заболевания, при которой сохраняются клинические проявления РЭ при лечении ИПН в двойной дозе или их комбинацией с блокаторами гиста-

Таблица 1. Распространенность ГЭРБ в мире (сводные данные [9–11])

Регион	Распространенность, %
Северная Америка	18,1–27,8
Европейские страны	8,8–25,9
Южная Америка	23
Средний Восток	8,7–33,1
Австралия	11,6
Восточноазиатские страны	2,5–7,8
Россия	11,3–14,3

миновых (H_2) рецепторов, а при суточном мониторинге не удается достичь желаемого рН и купирования симптомов заболевания. По определению РГА, резистентными к терапии ИПН считают пациентов с отсутствием полного заживления слизистой оболочки пищевода и/или удовлетворительного купирования симптомов после полного курса лечения стандартной дозой ИПН [5].

Общая частота случаев клинической неэффективности лечения больных ГЭРБ, выражающейся частичным или полным сохранением симптомов на фоне приема стандартных доз ИПН, составляет 10–40% [15–17], а по некоторым данным — 50% [18], что отчасти определяется отсутствием единой дефиниции рефрактерной ГЭРБ. В настоящее время установлено, что при НЭРБ частота случаев несоответствия антисекреторной терапии составляет около 50% [19, 20].

За последнее десятилетие активно изучались предикторы развития резистентности ГЭРБ к ИПН. Известно, что природа рефрактерной ГЭРБ носит мультифакторный характер (рис. 1).

Одним из факторов рефрактерности ГЭРБ является несоблюдение пациентами схемы назначенного лечения, которое включает целый ряд субъективных причин, обуславливающих неэффективность терапии: несоблюдение кратности, времени и продолжительности приема ИПН, замена дорогостоящих препаратов более доступными, а также зачастую отсутствие четких врачебных рекомендаций по лечению [21, 22].

В отношении феномена «ночного кислотного прорыва» и его вклада в развитие рефрактерной формы ГЭРБ исследования немногочисленны и результаты их противоречивы. «Ночной кислотный прорыв» определяется как период снижения рН в пищеводе <4 в ночные часы продолжительностью >1 ч, в том числе у пациентов, принимающих ИПН 2 раза в сутки [23]. Согласно исследованию A. Bredenoord и соавт. [24] данный феномен нельзя считать ключевым в патогенезе рефрактерной формы ГЭРБ.

Выраженность антисекреторного эффекта многих ИПН во многом определяется принадлежностью пациента к «быстрым» или «медленным метаболизаторам». Способность метаболизировать ИПН преимущественно с помощью системы CYP2C19 цитохрома P-450 определяется генетически детерминированным полиморфизмом этого изофермента. В одном из первых российских исследований полиморфизма гена CYP2C19 у проживающих на территории Москвы и Московской области «быстрый метаболизм» выявлялся в 85%, «промежуточный» — в 13% и лишь 1 пациент был отнесен к числу «медленных метаболизаторов» [25, 26]. Исследование полиморфизма гена CYP2C19 в других регионах нашей страны требует дальнейшего изучения. Перечисленное свидетельствует о преобладании в Московском регионе индивидов с быстрым метаболизмом ИПН, что может существенно снижать эффективность антисекреторной терапии, поскольку у «быстрых метаболизаторов» кислотосупрессивный эффект в среднем в 5 раз ниже, чем у «медленных» [27]. Помимо полиморфизма гена CYP2C19 на фармакокинетику ИПН могут

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович — акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Баркалова Елена Вячеславовна — асс. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Овсян Мария Александровна — старший лаборант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Кучерявый Юрий Александрович — к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич — асс. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; e-mail: dna-mit8@mail.ru

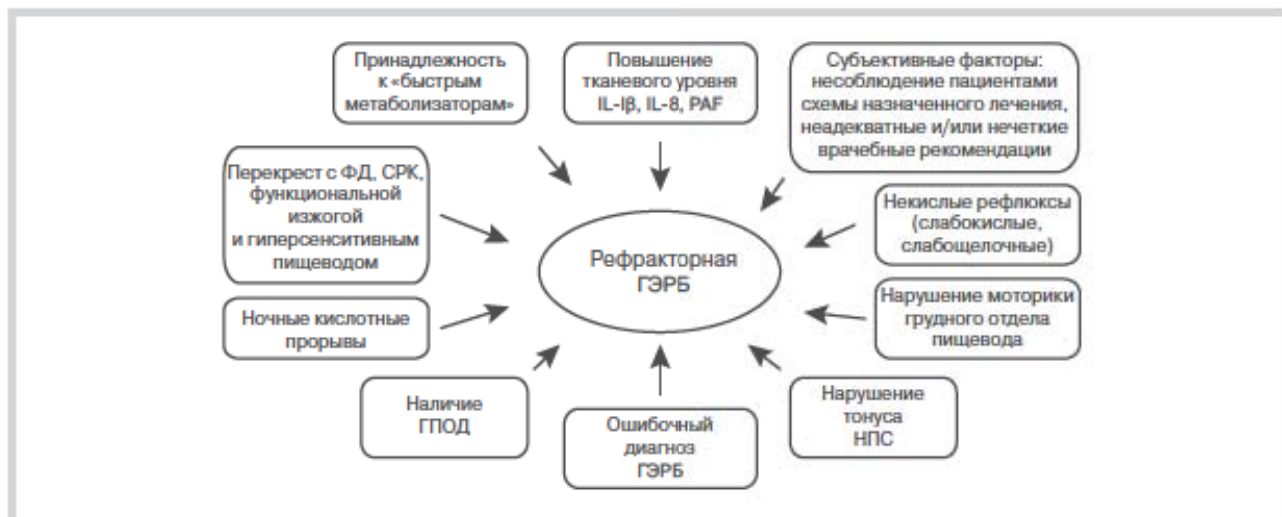


Рис. 1. Факторы, обуславливающие рефрактерное течение ГЭРБ.

IL — интерлейкин; PAF — фактор активации тромбоцитов (platelet-activating factor); НПС — нижний пищеводный сфинктер; ФД — функциональная диспепсия; СРК — синдром раздраженного кишечника; ГПОД — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

влиять варианты формы гена *MDR1 (ABCB1)*, определяя резистентность к назначенной терапии [28].

По данным многих исследований, одним из клинически значимых предикторов рефрактерного течения ГЭРБ и в большей степени неэрозивной ее формы является синдром перекреста с функциональными заболеваниями органов пищеварения, такими как ФД и СРК [29]. Актуальность этой проблемы подчеркивается данными S. Rasmussen и соавт. [30], продемонстрировавшими, что распространенность перекреста ГЭРБ, ФД и СРК среди населения Запады составляет 30,7%. В другом исследовании, проведенном в Корее W. Young и соавт. [31], показано преобладание функциональных расстройств у пациентов преимущественно с НЭРБ. Так, распространенность ФД у пациентов с НЭРБ значительно выше, чем у больных с РЭ, и составила 74,3 и 10,5% соответственно. НЭРБ в отличие от РЭ чаще сочеталась с синдромом эпигастральной боли и постпрандиальным диетресс-синдромом, причем синдром эпигастральной боли (68,9%) превалировал над постпрандиальным диетресс-синдромом (48,6%). У пациентов с НЭРБ в значительно большей степени отмечалось наличие СРК — 41,9% против 11,2% при эрозивном эзофагите. По данным С. Нгу и соавт. [32], перекрест СРК и ГЭРБ усугубляет течение последней, что обусловлено общностью патофизиологических звеньев данных заболеваний, таких как нарушения моторики и защитного барьера, висцеральная гиперчувствительность, психологические факторы.

Кроме того, в последнее время проблема рефрактерности активно изучается на тканевом и клеточном уровнях с особым вниманием к характеру рефлюктата и оценке цитокинового профиля при ГЭРБ. Согласно обзору R. Florian и соавт. [33] для ГЭРБ характерна экспрессия таких провоспалительных цитокинов, как IL-1 β , IL-8, PAF. Так, высокий уровень хемоаттрактанта IL-8 в тканях коррелирует с эндоскопическими и гистологическими признаками воспаления и обуславливает рецидив ГЭРБ в течение 3 лет даже на фоне успешно проводимой терапии. PAF стимулирует выработку перекиси водорода, что приводит к образованию IL-1 β , который индуцирует производство PAF, в результате чего формируется «порочный круг» выработки воспалительных медиаторов, что поддерживает воспаление [34].

К факторам, которые могут влиять на отсутствие ответа на антисекреторную терапию ГЭРБ или недостаточное купирование симптомов, относятся также наличие некислых рефлюксов у пациента, нарушения моторной активности грудного отдела пищевода, увеличение количества и продолжительности периодов транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, ГПОД. Стоит отметить, что при постановке диагноза рефрактер-

ной ГЭРБ необходимо не только проводить анализ возможных обуславливающих ее факторов, но и учитывать вероятность ошибочного определения ГЭРБ как рефрактерной и, более того, ошибочного диагноза самой ГЭРБ.

Современные возможности диагностики рефрактерной ГЭРБ.

В современной клинической практике ответить на многие из вышеперечисленных вопросов позволяет применение 24-часовой рН-импедансометрии и внутрипищеводной манометрии высокого разрешения. рН-импедансмониторинг незаменим для выявления некислых рефлюксов, эзофагальная манометрия помогает в диагностике моторных нарушений пищевода. Кроме того, эти методы позволяют порой скорректировать диагностическую концепцию порой рефрактерной ГЭРБ, демонстрируя результаты, которые позволяют исключить диагноз ГЭРБ и установить другую нозологическую форму или выявить перекрест ГЭРБ и других функциональных расстройств [35].

24-Часовая рН-импедансометрия. Метод представляет собой комбинацию рН-метрии и многоканальной импедансометрии. В данном случае используются катетеры, имеющие как датчики импеданса, так и один или более рН-датчиков. При этом о наличии рефлюкса судят по изменению на импедансной кривой, тогда как рН-датчики позволяют дать химическую характеристику рефлюктата по значениям рН (кислый, слабощелочной, щелочной), а также оценить химический клиренс пищевода [36].

Импедансные датчики представляют собой металлические электроды, расположенные на катетере по ходу пищевода. Они фиксируют изменение сопротивления (импеданса — Z), оказываемого переменному электрическому току содержимым, которое попадает в просвет органа, и позволяют регистрировать импеданс на различной высоте от НПС и таким образом получать информацию о местонахождении болюса в пищеводе и направлении его движения (анте- или ретроградное). В случае антеградного движения болюса (глоток) снижение базальной линии начинается с проксимальных каналов, соответствующих верхним электродам катетера, и распространяется в дистальном направлении. В случае рефлюкса содержимого из желудка изменения на кривой начинаются с самого дистального канала и прогрессируют в оральном направлении (рис. 2 см. на цв. вклейке).

Импедансометрия позволяет не только определять эпизоды рефлюксов, а также их физическое состояние (газ, жидкость) и клиренс болюса. В отсутствие глотков или рефлюксов импедансная кривая представляет собой базальную линию с уровнем Z=800—2400 Ом. При глотке или рефлюксе жидкого содержимого, проводимость которых значительно выше проводимости сте-

нок пищевода, импеданс между соседними электродами измерительного сегмента уменьшается и импедансная кривая опускается ниже базального уровня. В дальнейшем, когда жидкий блок покидает измерительный сегмент, импедансная кривая возвращается на исходный уровень (рис. 3 см. на цв. вклейке). Проводимость газового пузыря ниже проводимости стенок пищевода. Поэтому при попадании в пищевод газового пузыря импеданс между электродами возрастает вплоть до разрыва электрической цепи, что регистрируется в виде резкого подъема импедансной кривой более чем на 3000 Ом, как минимум в двух смежных каналах, с достижением уровня импеданса хотя бы в одном из каналов более 7000 Ом (рис. 4 см. на цв. вклейке) [37].

Важными диагностическими показателями рН-импедансометрии выступают индекс симптома (symptom index — SI) и вероятность ассоциации симптома с рефлюксом (symptom association probability — SAP) [38]. SI — это процент симптомов одного типа, связанных с рефлюксами, от общего числа симптомов этого типа, зафиксированных во время исследования. SI считается положительным, что свидетельствует о наличии связи симптома с рефлюксами, если его значение составляет не <50%. SAP — характеристика, которая устанавливает вероятность взаимосвязи симптомов и рефлюксов. Считается, что связь между рефлюксами и симптомами установлена, если SAP ≥95%. В случае, если SI ≥50% и SAP ≥95%, то правомочен диагноз ГЭРБ.

Как отмечено ранее, частой причиной рефрактерного течения ГЭРБ (у 7–23% больных) служат некишечные рефлюксы (слабокислые, слабощелочные), что в ряде случаев позволяет объяснить сохранение жалоб на фоне приема ИПН [13, 39–42], являющихся основой терапии ГЭРБ [5, 43]. Рефлюкс считается некишечным при уровне кислотности выше 4 [44]. Традиционная рН-метрия пищевода идентифицирует кислые рефлюксы желудочного содержимого в пищевод, фиксируя снижение внутрипищеводного рН <4. Однако этот условный порог (рН <4) значительно ограничивает использование рН-метрии для диагностики некишечных рефлюксов, когда рН забрасываемого пузыря >4. В связи с этим некишечные рефлюксы при традиционной рН-метрии чаще всего остаются «незамеченными», что является существенным недостатком метода, тогда как рН-импедансометрия регистрирует рефлюксы независимо от значения рН (см. рис. 3 на цв. вклейке).

Кроме обнаружения некишечных рефлюксов 24-часовая рН-импедансометрия дает возможность дифференцировать НЭРБ, функциональную изжогу и так называемый гиперсенситивный пищевод. Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) [45] функциональная изжога представляет собой отдельную нозологию и определяется как чувство жжения за грудиной или боль, рефрактерная к стандартной антисекреторной терапии, при условии исключения ГЭРБ, патологических изменений слизистой оболочки пищевода, больших расстройств моторики (major motor disorders — ахалазия, обструкция пищеводно-желудочного перехода, диффузный эзофагоспазм, отсутствие перистальтики и пищевод по типу «отбойного молотка») или нарушений структуры органа. Симптомы наблюдаются как минимум в течение 3 мес с момента их появления и 6 мес до постановки диагноза с частотой как минимум 2 раза в неделю [45]. В качестве признаков функциональной изжоги по данным рН-импедансометрии будет выступать значение SI и SAP. Функциональная изжога характеризуется отрицательным SI (<50%) и отрицательной SAP (<95%), когда не выявляется убедительной связи между изжогой и эпизодами рефлюкса [46].

Кроме того, среди пациентов с доказанной ГЭРБ, но имеющих эзофагеальные симптомы при адекватной терапии ИПН, возможны случаи перекреста между функциональной изжогой и ГЭРБ. При этом результаты рН-импедансомониторинга демонстрируют эффективность антисекреторной терапии в виде нормального времени экспозиции кислоты, а также отрицательный SAP, свидетельствующий об отсутствии связи между рефлюксами и симптомами [45].

Отдельную группу составляют пациенты с гиперсенситивным пищеводом, который по Римским критериям IV определяется как отдельная функциональная эзофагеальная нозология. Гиперсенситивный пищевод представляет собой чувство жжения за грудиной или боль, возникающие в отсутствие как изменений

слизистой оболочки пищевода по эндоскопическим данным, так и патологического рефлюкса по результатам рН-импедансометрии (нормальное количество рефлюксов и время экспозиции кислоты) в ответ на физиологический рефлюкс. Симптомы наблюдаются как минимум в течение 3 мес с момента их появления и 6 мес до постановки диагноза с частотой как минимум 2 раза в неделю [45].

Эпидемиология и распространенность гиперсенситивности пищевода неизвестны, но некоторые данные можно получить из популяции пациентов с НЭРБ. По данным E. Savajno и соавт. [47], при обследовании 329 пациентов с НЭРБ 36% продемонстрировали взаимосвязь симптомов с рефлюксами (SAP+) при нормальном количестве рефлюксов и времени экспозиции кислоты (гиперсенситивный пищевод), тогда как у 40% имелись SAP+ и повышенная экспозиция кислоты (истинная НЭРБ) и у 24% связь симптомов с рефлюксами (SAP-) и показатели рН-импедансомониторинга отсутствовали, количество рефлюксов и время экспозиции кислоты были нормальными (функциональная изжога).

Более того, истинная ГЭРБ и гиперсенситивный пищевод не исключают друг друга и могут сочетаться. В такую группу относятся пациенты с установленным диагнозом ГЭРБ, получающие эффективную антисекреторную терапию, но отмечающие при этом появление эзофагеальных симптомов. При рН-импедансометрии, проводимой на фоне приема ИПН, отмечается отсутствие патологических рефлюксов, что свидетельствует об эффективности антисекреторной терапии. Вместе с тем выявляются физиологические рефлюксы, ассоциированные с эпизодами появления симптомов (SAP+) [45].

Таким образом, широкие диагностические возможности 24-часовой рН-импедансометрии позволяют максимально индивидуализировать подход к каждому пациенту (рис. 5) и выбрать наиболее рациональный путь дальнейшей терапии.

Манометрия высокого разрешения. В развитии рефрактерности при ГЭРБ нередко имеют значение такие факторы, как нарушения моторной активности грудного отдела пищевода, увеличение количества и продолжительности периодов транзиторных расслаблений НПС, наличие ГПОД, которые позволяют выявить внутрипищеводная манометрия. Манометрия высокого разрешения представляет собой высокотехнологичный метод исследования с использованием многоканальных зондов, который позволяет детально оценить моторную функцию пищевода на всем его протяжении, включая верхний пищеводный сфинктер, грудной отдел пищевода и НПС.

Методика проведения исследования основана на том, что пациент выпивает 10 глотков воды по 5 мл, затем на основании полихромного изображения участков с различным уровнем давления выполняется автоматический расчет параметров для каждого глотка (IRP, DCI, CDP, DL, Break — табл. 2) с последующей оценкой как каждого отдельного глотка, так и всех глотков в целом. В настоящее время оценка результатов манометрии высокого разрешения основана на Чикагской классификации III пересмотра (2015 г.), которая позволяет определить наличие или отсутствие двигательных нарушений пищевода (рис. 6 и далее см. на цв. вклейке) [48].

Чикагская классификация охватывает первичные расстройства моторики пищевода, включая расстройства моторики пищеводно-желудочного перехода (ахалазия, обструкция пищеводно-желудочного перехода), большие расстройства моторики (диффузный эзофагоспазм, отсутствие перистальтики и пищевод по типу «отбойного молотка») и малые расстройства перистальтики (minor disorders of peristalsis — неэффективная моторика) [48]. Среди них особое значение в случаях рефрактерного течения ГЭРБ имеет так называемая неэффективная моторика (слабая или фрагментированная перистальтика), когда при нормальном функционировании НПС (IRP_{med} в норме) ≥50% всех глотков являются неэффективными, о чем свидетельствует значение DCI <450 мм рт.ст.·см·с. Таким образом, мы можем судить о нарушении клиренса пищевода, что является одной из частей причин, обуславливающих резистентность пациентов с ГЭРБ к лечению (рис. 7).

Так, в исследовании, проведенном K. Wang и соавт. [49], 176 пациентам с рефрактерной изжогой проводилась внутрипище-

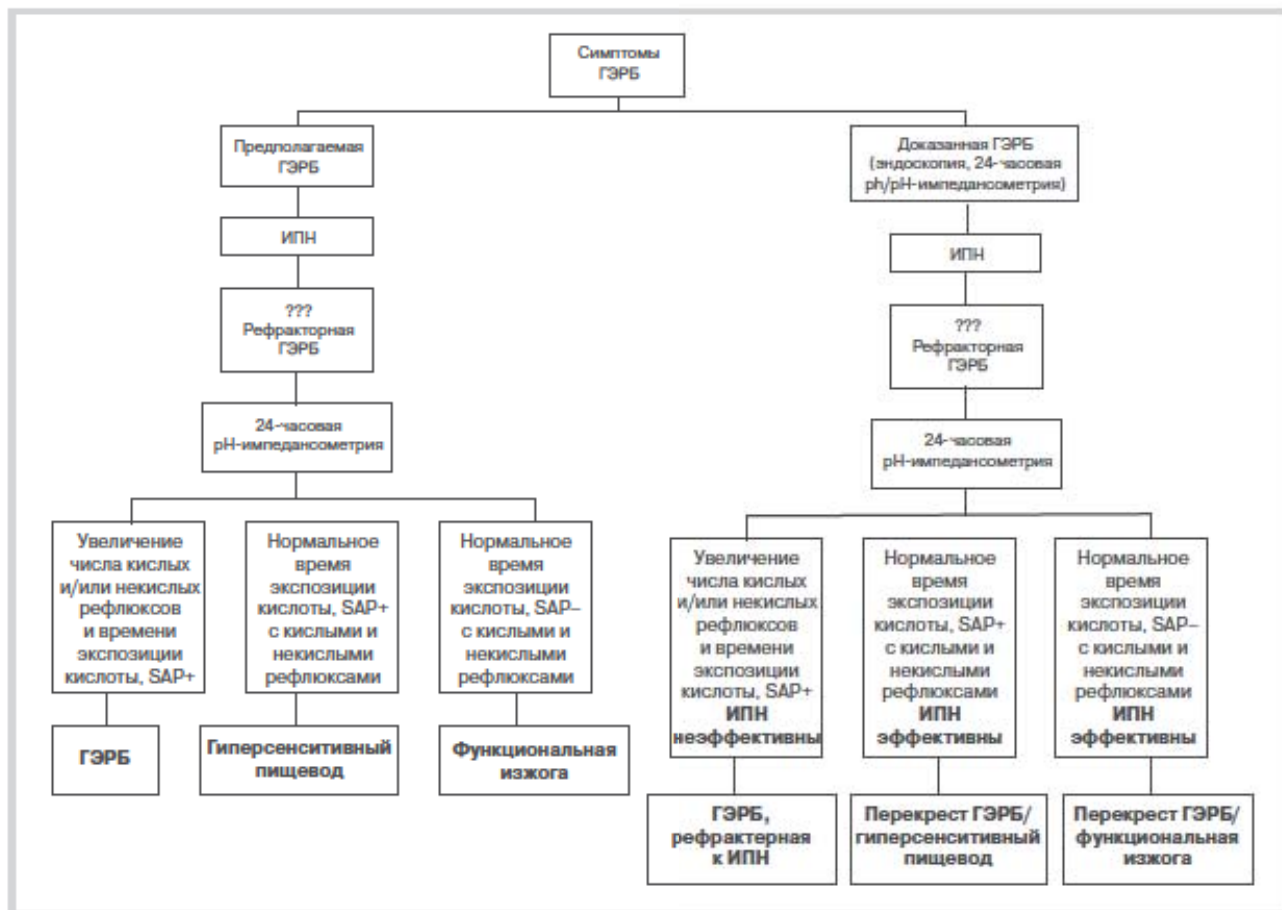


Рис. 5. Возможности рН-импедансометрии при рефрактерной ГЭРБ.

водная манометрия высокого разрешения с целью выявления моторных нарушений пищевода и оценки их значения при рефрактерной ГЭРБ. В 43% случаев выявлены признаки ослабленной перистальтики, что существенно превышало долю других моторных нарушений.

Используя манометрию высокого разрешения, мы имеем возможность в том числе обнаружить двигательные нарушения НПС, влияющие на развитие рефрактерной ГЭРБ [50].

Несостоятельность НПС связывают со снижением давления покоя, увеличением частоты и продолжительности эпизодов его переходящих расслаблений [51]. В случае переходящих расслаблений НПС данные манометрического исследования демонстрируют периоды расслабления НПС >10 с вне глотка. Таким образом, возникают периоды, в течение которых желудочное и дуоденальное содержимое может беспрепятственно забрасываться в пищевод, обуславливая сохранение типичных симптомов ГЭРБ (рис. 8). При сравнении данных манометрии в группе пациентов с ГЭРБ и здоровых добровольцев выявлено, что в группе с ГЭРБ по сравнению с контрольной группой отмечалось значительно большее количество как эпизодов рефлюкса, так и переходящих расслаблений НПС. Это свидетельствует о значении переходящих расслаблений НПС как механизма, лежащего в основе возникновения гастроэзофагеальных рефлюксов [39, 52].

Наличие ППОД также может иметь значение в случаях рефрактерной ГЭРБ и выявляется с помощью манометрического исследования [50]. Известно, что давление в зоне НПС обусловлено двумя компонентами — как непосредственно его собственным давлением, так и давлением ножек диафрагмы. При аксиальных грыжах НПС располагается выше отверстия диафрагмы, перемещаясь в грудную полость. При этом манометрическое изображение демонстрирует две параллельные зоны давления, определяющие давление ножек диафрагмы и мышечного кольца НПС (рис. 9) [53].

Таблица 2. Основные параметры манометрии пищевода высокого разрешения [48]

Программный параметр	Норма*
IRP — Integrated Relaxation Pressure — интегральное давление расслабления НПС среднее значение давления максимального 4-секундного расслабления НПС при глотке в 10-секундном интервале от начала расслабления верхнего пищевода сфинктера	12–28 мм рт.ст.**
DCI — Distal Contractile Integral — интегральный показатель сократительной способности дистального отдела пищевода уровень давления (в мм рт.ст.) · продолжительность (в с) · длина (в см) сокращения дистального отдела пищевода	450–8000 мм рт.ст.·см·с
CDP (time, position) — Contractile Deceleration Point — точка замедления скорости сокращения точка замедления перистальтической волны	
DL — Distal Latency — дистальная латентность временной интервал между началом расслабления верхнего пищевода сфинктера и точкой замедления скорости сокращения CDP	≥4,5 с
Breaks — Peristaltic breaks — разрывы перистальтики	<5 см

Примечание. * — по Чикагской классификации; ** — для MMS Unisensor твердотельного зонда с 36-ю датчиками.

Важно отметить, что манометрическое исследование и рН-импедансометрия обязательны при решении вопроса о проведении лапароскопического антирефлюксного хирургического вмешательства в случае рефрактерной ГЭРБ. Результаты ретроспективного многоцентрового исследования, проведенного С. Алдольфи и соавт. [54], доказывают необходимость проведения манометрии и рН-импедансометрии всем пациентам перед планируемой фундопликацией. На базе двух крупных медицинских центров США и Италии изучены истории болезни 524 пациентов с ахалазией. Из них 152 (29%) пациента изначально были направлены на фундопликацию по поводу предполагаемой рефрактерной ГЭРБ после длительной неэффективной кислотосупрессивной терапии. По данным манометрии пищевода у всех 152 пациентов выявлена ахалазия. Согласно Чикагской классификации у 9,5% пациентов имелся тип I, у 49,2% тип II и у 6,4% тип III ахалазии. У 34,9% пациентов выявлено отсутствие расслабления НПС и перистальтики. У 3 (2%) пациентов по результатам рН-импедансомониторинга выявлены патологические рефлюксы, которые расценены как проявление стаза пищевых масс в пищеводе и, соответственно, свидетельствовали о нарушении его клиренса. В дальнейшем всем пациентам выполнена миотомия с последующей фундопликацией. Таким образом, данное исследование показало, что 1/3 пациентов с ахалазией изначально ошибочно относят к группе рефрактерной ГЭРБ на основании сохранения жалоб на изжогу на фоне длительной терапии ИППН. Кроме того, отмечена необходимость комплексного обследования с обязательным выполнением манометрии пищевода и рН/рН-импедансометрии пациентам с предполагаемой рефрактерной

ГЭРБ для уточнения диагноза ГЭРБ, исключения ахалазии или других расстройств моторики пищевода перед антирефлюксным хирургическим лечением [54].

В исследовании Т. Негтегодс и соавт. [35] также с помощью данных манометрии пищевода и рН-импедансомониторинга показано, что из 106 пациентов с симптомами ГЭРБ, не ответивших на терапию ИППН, только у 65% диагностирована ГЭРБ, в то время как у 35% диагностированы другие состояния (функциональная изжога, ахалазия и др.).

Заключение

Таким образом, в настоящее время 24-часовая рН-импедансометрия и манометрия пищевода высокого разрешения являются наиболее информативными методами диагностики у пациентов, резистентных к стандартным дозам ИППН. Эти методы позволяют своевременно распознавать причины рефрактерного течения ГЭРБ, проводить дифференциальную диагностику с другими нозологиями, вовремя корректировать терапию индивидуально для каждого пациента и определять показания к антирефлюксному хирургическому лечению. Диагностические возможности данных методов определяют их актуальность и необходимость более широкого внедрения 24-часовой рН-импедансо- и манометрии пищевода высокого разрешения в клиническую практику.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абу Али ибн Сина (Авиценна). *Канон врачебной науки*. Изд. ЭНИО; 2003.
2. Rossetti M. The reflux disease of the esophagus--clinical-surgical aspects. *Hippokrat*. 1967;38(3):92-97.
3. Dent J, Brun J, Fendrick M, Fennerty J, Janssens P, Kahrilas K, Lauritsen J, Reynolds M, Shaw N. Talley on behalf of the Genval Workshop Group An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44(suppl 2):S1-S16. doi:10.1136/gut.44.2008.S1
4. Vakil N, Zanten S, Kahrilas P, Dent J, Jones R. Global Consensus Group The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-1920. doi:10.1111/j.1442-2050.2011.01271.x
5. Ивашкин В.Т., Масв И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Пасечников В.Д., Сайфудинов Р.Г., Шептулин А.А., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Кайбышева В.О. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации*. Москва, 2014.
6. Ивашкин В.Т., Масв И.В., Трухманов А.С. *Пищевод Баррета*. В двух томах. М.: Издательство «Шико»; 2011.
7. Dent J. Endoscopic grading of reflux oesophagitis: the past, present and future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(4):585-599. doi:10.1016/j.bpg.2008.01.002
8. 6th United European Gastroenterology Week. Birmingham, United Kingdom, 18-23 October 1997. Abstracts. *Gut*. 1997;41(Suppl 3):A1-258,E1-61.
9. El-Serag H, Sweet S, Winchester C, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63:871-880. doi:10.1136/gutjnl-2012-304269
10. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. Результаты мультицентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЕГРЕ). *Тер. архив* 2011;83:45-50.
11. Bor S, Lazebnik L, Kitapcioglu G, Manannikof I, Vasiliev Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29(2):159-165. doi:10.1111/dote.12310
12. Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Масв И.В., Ивашкин В.Т. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника Gerd Q для диагностики ГЭРБ. *РЖТК*. 2013;5:15-23.
13. Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, Poudereux P, Chaput U, Mion F, Vérin E, Galmiche JP, Sifrim D. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):1956-1963. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00711.x
14. Fujiwara Y, Higuchi K, Yamamoto K, Watanabe Y, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Oshitani N, Matsumoto T, Arakawa T. Pathogenesis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease in Japanese patients *Nihon Rinsho*. 2004;62(8):1510-1515.
15. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, Haug K, de Groot G, van Oudvorst A, Dalvåg A, Junghard O, Wiklund I. Gastroesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10(2):119-124.
16. Crawley J, Schmitt C. How satisfied are chronic heartburn sufferers with their prescription medications? Results of the Patient Unmet Needs Study. *J Clin Outcomes Manag*. 2000;7:29-34.
17. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Stepdown from multiple single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective

- study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(9):1940-1944.
doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07665.x
18. Cicala M, Emerenziani S, Guarino MP, Ribolsi M. Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2013;19(39):6529-6535.
doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6529
 19. Scarpignato C. Poor effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease: the truth in the end! *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(8):697-704.
doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01977.x
 20. Kawami N, Iwakiri K, Sakamoto C. Pathophysiology and Treatment of PPI-resistant NERD. *Nihon Rinsho.* 2015;73(7):1197-1201.
 21. Chey WD, Inadomi JM, Boohar AM, Sharma VK, Fendrick AM, Howden CW. Primary-care physician's perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(6):1237-1242.
doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41364.x
 22. Pezanoski J, Guanaratnam N, Cowen M. Correct and incorrect dosing of proton pump inhibitors and its impact on GERD symptoms. *Gastroenterology.* 2003;124(suppl.):128.
 23. Peres de la Serna J, Ruiz de Leon A, Sevilla-Mantilla C. Acid breakthrough in GERD patients under proton pump inhibitors (PPI) treatment in a daily practice. *Gut.* 2007;56(suppl. 3):217.
 24. Bredenoord A, Smout A. Therapy resistance of gastro-oesophageal reflux symptoms: acid reflux, non-acid reflux or no reflux. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152(47):2548-52.
 25. Кучерявый Ю.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2009;4:128-132.
 26. Маев И.В., Оганесян Т.С., Момыналиев К.Т., Кучерявый Ю.А., Белый П.А. Полиморфизм гена цитохрома P-450 2C19 и лечение инфекции *Helicobacter pylori*. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2008;3:78-85.
 27. Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, Andoh A, Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(4):716-726.
doi: 10.1111/jgh.13233
 28. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyi YuA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sciences Journal.* 2014;30:134-40.
doi:10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61
 29. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013;5:17-22.
 30. Rasmussen S, Jensen T, Henriksen S, Haastrup P, Larsen P, Sondergaard J, Jarbol D. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(2):162-169.
doi: 10.3109/00365521.2014.983157
 31. Young W, Hye-Kyung J, Seong-Eun K, Sung-Ae J. 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
 32. Hsu C, Liu T, Wen S, Wang C, Yi C, Chen J, Lei W, Orr W, Fabio P, Chen C. Clinical, metabolic, and psychological characteristics in patients with gastroesophageal reflux disease overlap with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(5):516-522.
doi: 10.1097/MEG.0000000000000334
 33. Rieder F, Biancani P, Harnett K, Yerian L, Falk GW. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(5):G571-G581.
doi: 10.1152/ajpgi.00454.2009
 34. Cicala M. Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception. *World J Gastroenterol.* 2013;19(39):6523-6528.
doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6523
 35. Herregods T, Troelstra M, Weijenborg P, Bredenoord A, Smout A. Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(9):1267-1273.
doi: 10.1111/nmo.12620
 36. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам. *Consillium medicum.* 2013;15(8):30-34.
 37. Трухманов А.С., Кайбышева В.О. *pH-импедансометрия пищевода. Пособие для врачей.* Под ред. акад. РАМН, проф. В.Т. Ивашкина М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2013.
 38. Yinan S, Xiao Y, Chen M. Predictors for proton pump inhibitor failure in non-erosive gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(suppl. 3):60.
 39. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consillium Medicum. Гастроэнтерология.* 2013;2:9-14.
 40. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Обсуждение проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в материалах Всемирного гастроэнтерологического конгресса (Шанхай, 2013). *РЖГТК.* 2014;24(3):22-27.
 41. Eun H, Lee D, Park K. Evaluation of efficacy of proton pump inhibitors in refractory gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(suppl. 3):290.
 42. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO. Acid and nonacid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy. A multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut.* 2006;55(10):1398-1402.
doi:10.1136/gut.2005.087668
 43. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-328.
doi: 10.1038/ajg.2012.444
 44. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux monitoring: Review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut.* 2004;53(7):1024-1031.
doi:10.1136/gut.2003.033290
 45. Aziz Q, Fass R, Gyawali C, Miwa H, Pandolfino J, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1368-1379.
doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.012
 46. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С. Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *РМЖ.* 2015;28:1682-1683.
 47. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Gemignani L, Malesci A, Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol.* 2012;47:159-168.
doi: 10.1007/s00535-011-0480-0

48. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:160-174. doi: 10.1111/nmo.12477
49. Wang K, Duan L, Xia Z, Xu Z, Ge Y. Esophageal motility characteristics of refractory heartburn: a study based on high resolution manometry and 24 hour pH-impedance monitoring. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(34):2650-2655.
50. Boeckstaens G. Alterations confined to the gastro-oesophageal junction: the relationship between low LOSP, TLOSRS, hiatus hernia and acid pocket. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. 2010;24:821-829. doi: 10.1016/j.bpg.2010.08.011
51. Pandolfino JE, Zhang QG, Ghosh SK, Han A, Boniquit C, Kahrilas PJ. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry. *Gastroenterology*. 2006;131:1725-1733. doi:10.1053/j.gastro.2006.09.009
52. Grossi L, Ciccaglione A, Travaglini N, Marzio L. Transient lower esophageal sphincter relaxations and gastroesophageal reflux episodes in healthy subjects and GERD patients during 24 hours. *Dig Dis Sci*. 2001;46(4):815-821.
53. Bredenoord A, Weusten B, Carmagnola S, Smout A. Double-peaked high-pressure zone at the esophagogastric junction in controls and in patients with a hiatal hernia: a study using high-resolution manometry. *Dig Dis Sci*. 2004;49(7-8):1128-1135.
54. Andolfi C, Bonavina L, Kavitt R, Konda V, Asti E, Patti M. Importance of Esophageal Manometry and pH Monitoring in the Evaluation of Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: A Multicenter Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech. A*. 2016 May 24. [Epub ahead of print]. doi:10.1089/lap.2016.0189

Поступила 04.07.2016