

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ НА ФУНКЦИЮ НИЖНЕГО ПИЩЕВОДНОГО СФИНКТЕРА У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ*

Унгуряну С. Н.¹, Лепадату К. И.¹, Шипитко Н. И.¹, Видиборский В. Л.², Гладун Н. В.¹, Балика И. М.¹

¹ Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николае Тестемитану, Республика Молдова

² Компания Labromed Laborator SRL

* Иллюстрации к статье — на цветной вклейке в журнал.

INFLUENCE OF ELECTRICAL STIMULATION ON FUNCTION OF THE LOWER ESOPHAGEAL SPHINCTER IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Ungureanu S. N.¹, Lepadatu K. I.¹, Sipitco N. I.¹, Vidiborschii V. L.², Gladun N. V.¹, Balica I. M.¹

¹ State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu“ of the Republic of Moldova

² Labromed Laborator SRL company, Republic of Moldova

Унгуряну С. Н. доцент кафедры Хирургии, факультета непрерывного образования в Медицине и Фармации, Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николае Тестемитану Республики Молдова

Лепадату К. И. доцент кафедры Хирургии, факультета непрерывного образования в Медицине и Фармации, Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николае Тестемитану Республики Молдова

Шипитко Н. И. доцент кафедры Хирургии, факультета непрерывного образования в Медицине и Фармации, Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николае Тестемитану Республики Молдова

Видиборский В. Л. клинический инженер, компания Labromed Laborator SRL, Республика Молдова

Гладун Н. В. профессор кафедры Хирургии, факультета непрерывного образования в Медицине и Фармации, Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николае Тестемитану Республики Молдова

Балика И. М. профессор кафедры Хирургии, факультета непрерывного образования в Медицине и Фармации, Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николае Тестемитану Республики Молдова

Ungureanu S. N. ass. prof., Department of Surgery, faculty of Continuing Medical Education, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu“ of the Republic of Moldova

Lepadatu K. I. ass. prof., Department of Surgery, faculty of Continuing Medical Education, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu“ of the Republic of Moldova

Sipitco N. I. ass. prof., Department of Surgery, faculty of Continuing Medical Education, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu“ of the Republic of Moldova

Vidiborschii V. L. clinical engineer, Labromed Laborator SRL company, Republic of Moldova

Gladun N. V. professor, Department of Surgery, faculty of Continuing Medical Education, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu“ of the Republic of Moldova

Balica I. M. professor, Department of Surgery, faculty of Continuing Medical Education, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu“ of the Republic of Moldova

Унгуряну Сергей Николаевич,
Ungureanu Sergey N.
Spitalul Clinic Republican,
str. Testemitanu 29, MD-2025,
Chisinau, Moldova,
sergiu63@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Недавно опубликованные работы подтверждают возможность увеличения тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) с помощью имплантируемого электростимулятора. Хотя этот метод уже используется в клинической практике, оптимальные параметры для электростимуляции НПС не определены.

Материалы и методы. Оценка эффектов электростимуляции НПС с использованием внешнего генератора импульсов была проведена у 9 пациентов с тяжелой гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и низким тонусом НПС. Всем больным была проведена стандартная антирефлюксная лапароскопическая операция с последующей фиксацией 2 временных электродов на уровне пищеводножелудочного соединения. Были исследованы три набора параметров электростимуляции: 1) низкочастотная с длинными импульсами (375 мс, 5 мА, 6 импульсов/мин); 2) высокочастотная (0,3 мс, 5 мА, 20 Гц); 3) высокочастотная с частотой 40 Гц (0,3 мс, 5 мА). Для оценки влияния электростимуляции на функцию НПС была использована пищеводная манометрия высокого разрешения.

Результаты. Значения давления покоя НПС и параметра IRP статистически достоверно изменяются после электростимуляции НПС. Первый набор параметров вызывал улучшение расслабления пищеводножелудочного соединения в постстимуляционный период. Пациенты со вторым и третьим набором демонстрировали умеренное расслабление НПС во время стимуляции и значительное увеличение тонуса сфинктера в постстимуляционный период.

Заключение. Электростимуляция НПС оказывает влияние на его тонус. Изменения в функции НПС во время стимуляции и в постстимуляционный период зависят от частоты и ширины импульса. Для определения оптимальных параметров для электростимуляции НПС, которые могут быть использованы для лечения ГЭРБ, необходимы дальнейшие клинические исследования.

Ключевые слова: нижний пищеводный сфинктер, электростимуляция, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 128 (4): 51–55

Summary

Study aims. Recently the possibility of LES tonus increasing by the means of implantable electrical stimulator was described. Although this method is already used in clinical practice, optimal parameters of LES electrical stimulation are still unknown. The goal of this study was obtaining of clinical data regarding effects of different modes of electrical stimulation on LES tonus.

Methods. LES electrical stimulation using external pulse generator was assessed in 9 patients with severe GERD and decreased LES tonus. These patients underwent standard laparoscopic antireflux intervention with additional insertion of 2 temporary electrodes at the level of gastroesophageal junction. Three sets of parameters were studied: 1) low-frequency, long pulse (375 ms pulses, 5 mA at 6 pulse/min); 2) high-frequency stimulation (0.3 ms, 5 mA at 20 Hz); 3) high-frequency at 40 Hz (0.3 ms, 5 mA). High resolution esophageal manometry was used to assess changes in LES tonus.

Results. Values of LES resting pressure and integrated relaxation pressure (IRP) were significantly different between prestimulation and poststimulation periods. The low-frequency, long pulse stimulation produces improvement of esophago-gastric junction relaxation in the poststimulation period. Patients stimulated with the second and the third sets of parameters demonstrated moderate relaxation of LES during the stimulation period and considerable increase of sphincter tonus in the poststimulation period.

Conclusions. Electrical stimulation of LES produces changes in its tonus. Modifications of LES function during the stimulation and after the stimulation period depend on frequency and pulse width. Further clinical studies are necessary for selection of optimal stimulation parameters, which can be applied in the treatment of GERD.

Keywords: lower esophageal sphincter, electrical stimulation, gastroesophageal reflux disease.

Exsperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 128 (4): 51–55

Введение

Контроль над гастроэзофагеальным рефлюксом может быть достигнут путем прямого воздействия на нижний пищеводный сфинктер (НПС). Одним из методов такого воздействия является электростимуляция НПС, которая может рассматриваться как альтернативный метод лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В настоящее время лапароскопические антирефлюксные операции признаны наиболее эффективным методом лечения ГЭРБ, однако у 10% пациентов развивается рецидив или же появляются осложнения (еще у 2–6%), связанные с изменением анатомии пищевода-желудочного соединения (ПЖС) [1]. В таком контексте электростимуляция НПС представляется физиологическим, менее травматичным и обратимым методом лечения.

Электростимуляция пищеварительного тракта имеет уже сравнительно длинную историю. В 1999 году аппарат Enterra предназначенный для лечения гастропареза был утвержден к использованию на территории США, а в Европе в 2009 году началось использование имплантируемого прибора Endostim для лечения ГЭРБ. Третий год продолжается многоцентровое исследование эффективности

электростимуляция НПС для лечения ГЭРБ [2]. Вместе с тем мы не смогли найти опубликованных данных о влиянии электростимуляции на тонус НПС у человека. Экспериментальные данные свидетельствуют, что некоторые режимы стимуляции усиливают давление на уровне НПС, в то время как другие вызывают изолированное сокращение продольных гладкомышечных волокон или даже релаксацию сфинктера [3,4,5]. Следовательно, существует необходимость в клинических исследованиях для определения оптимальных параметров электростимуляции НПС, которые можно будет рекомендовать для терапии ГЭРБ. В данной работе мы предлагаем модель подобного исследования и оцениваем эффект трех различных режимов электростимуляции на тонус и функцию НПС у пациентов с ГЭРБ. Принимая во внимание этическую сторону вопроса, в этой модели пациентам предлагается проводить электростимуляцию НПС уже после стандартного лапароскопического лечения одновременно с постоперационным манометрическим контролем. Выбранные режимы представляют собой наборы параметров, наиболее часто используемые для стимуляции НПС в опубликованных работах [3,6,7].

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 9 пациентов, которые были рандомизированы в 3 группы по трем наборам параметров стимуляции. Критерии включения согласно протоколу исследования были следующие: возраст > 18 лет; ГЭРБ, которая имеет показания к хирургическому антирефлюксному лечению, вес от 60 до 90 кг. В исследование не включались пациенты с большими хиатальными грыжами (> 5 см),

параэзофагеальными грыжами, стенозом ПЖС, подозрением на рак пищевода, а также тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Критериями исключения являлись также противопоказания к проведению лапароскопической операции, установленный кардиостимулятор, аритмии сердца и наличие в анамнезе аллергических реакций на металлы.

Все пациенты добровольно участвовали в исследовании и подписали форму информированного согласия. В ходе работы мы руководствовались принципами хельсинской декларации.

Для подтверждения диагноза ГЭРБ, дифференциального диагноза и оценки возможности включения пациента в исследование предоперационное обследование обязательно включало фиброзофагогастродуоденоскопию, рентгенологическое контрастное исследование и 24-часовую рН-метрию.

За день до операции всем 9 пациентам была проведена манометрия пищевода высокого разрешения с использованием 22-канального водно-перфузионного катетера.

Исследуемым пациентам были проведены стандартные лапароскопические антирефлюксные операции, включающие круоропанию и фундопликацию с обязательной калибровкой пищевода отверстия диафрагмы. После выполнения калибровки два временных электрода фиксировались за серозно-мышечный слой абдоминального отдела пищевода по обеим его сторонам, на расстоянии минимум 2 см, избегая включения в шов вагусных стволов. Концы электродов были раздельно выведены на переднюю брюшную стенку в эпигастральной области и фиксированы к коже. Послеоперационная манометрия высокого разрешения проводилась обычно на 3-й день после операции, после восстановления кишечного транзита и отмены обезболивающих и спазмолитических препаратов. Во время сеанса манометрии проводилась и электростимуляция НПС. Для этого использовался внешний генератор импульсов. Наборы параметров электростимуляции, использованные в исследовании, приводятся в таблице 1.

Результаты исследования

В ходе предоперационной манометрии высокого разрешения у исследуемых пациентов были выявлены следующие нарушения моторной функции пищевода: у 5 (55,6%) пациентов — фрагментированный перистальтизм, у 2-х (22,2%) — неэффективная моторика, один пациент (11,1%) — отсутствие сокращения пищевода, в еще одном случае была получена нормальная манометрическая картина.

Показатели давления покоя НПС и IRP полученные во всех трех группах представлены в таблицах 2 и 3.

В общей группе из 9 пациентов была определена значительная разница между предоперационными и постоперационными (до стимуляции) показателями тонуса НПС. Значения давления покоя НПС и IRP стали статистически больше после антирефлюксной процедуры (для обоих показателей $p < 0,01$).

Сравнение среднего давления покоя НПС, зарегистрированного в ходе постоперационной манометрии до стимуляции НПС, с аналогичным показателем в постстимуляционный период в общей группе больных выявило статистически значимую разницу $p < 0,05$ для ненаправленной альтернативы.

Внутри подгрупп пациентов рандомизированных по разным типам стимуляции статистический анализ был невозможен в связи с малым

Послеоперационная манометрия проводилась в три этапа: предстимуляционный, стимуляционный (25 мин) и постстимуляционный. Общая длительность процедуры не превышала 45 мин, во время которых пациент выпивал 150 мл воды. Тест быстрого множественного глотания не выполнялся. Имея в виду, что скорость потока воды в перфузионной системе манометра 0,6 мл/мин, за время процедуры в желудок поступало еще 27 мл.

Отдельно регистрировались показатели манометрии, связанные с тонусом НПС (давление покоя НПС и индикатор функции ПЖС — IRP integrated relaxation pressure). Значения этих параметров, предоперационные и послеоперационные (полученные до, во время и после стимуляции), сравнивались между собой как на уровне подгрупп по 3 пациента, так и на уровне общей группы из 9 пациентов.

Для статистической обработки данных использовался критерий Вилкоксона для связанных выборок.

Во время электростимуляции НПС с помощью осциллографа Instrustar ISDS205B замерялись сопротивление и амплитуда сигнала. Сопротивление тканей варьировало в пределах 310–415 Ом, создаваемое напряжение — 1–2 В.

После стимуляции НПС и манометрии, электроды удалялись, пациенты оставались под наблюдением до следующего дня и выписывались в рутинном порядке.

Оценка данных манометрии высокого разрешения, полученных в предоперационный период, основывалась на критериях Чикагской классификации нарушения моторики пищевода 3-й версии [8].

количеством наблюдений. Вместе с тем были выявлены тенденции характерные для каждого типа электростимуляции НПС. Первый набор параметров (непрерывная низкочастотная стимуляция, с длинными импульсами) не вызывал заметных изменений в тонусе НПС во время стимуляции, однако в постстимуляционный период было отмечено улучшение расслабления ПЖС во время глотков. Об этом свидетельствует нормализация показателя IRP, который после операции был больше нормы у всех трех пациентов из данной группы. Рисунок 1(а, б).

Пациенты со вторым набором (периодическая высокочастотная стимуляция, которая обычно используется в существующих имплантируемых стимуляторах) демонстрировали умеренное расслабление НПС во время стимуляции и значительное увеличение тонуса сфинктера в постстимуляционный период. Третий набор параметров (с увеличенной вдвое по сравнению со вторым частотой) производил похожий на второй набор эффект. У этих пациентов в постстимуляционный период тонус НПС внезапно значительно увеличивался (иногда свыше 100 мм рт.ст) и сохранял такие значения до конца процедуры. Рисунок 2. При этом пациенты не испытывали каких-либо неприятных ощущений и сохраняли способность

Таблица 1.
Параметры электростимуляции НПС

№ набора	Длина импульса	Частота	Сила тока	Кол-во пациентов
1	375 мс	6 имп./мин, непрерывно	5 мА	3
2	0,3 мс	20 Гц Интервалами по 5 мин	5 мА	3
3	0,3 мс	40 Гц Интервалами по 5 мин	5 мА	3

Таблица 2.
Среднее давления покоя НПС, мм рт.ст.

№ набора	№ пациента	До операции	Пред-стимуляционная манометрия	Манометрия во время стимуляции	Пост-стимуляционная манометрия
I	1	25,9	38,0	40,8	36,2
	2	17,9	32,7	38,2	35,0
	3	31,2	44,3	45,0	31,4
II	1	34,2	38,5	30,4	118,5
	2	11,2	29,3	27,7	58,9
	3	8,9	34,5	33,0	47,2
III	1	33,6	41,0	40,2	95,4
	2	34,6	45,5	44,2	139,0
	3	22,6	38,3	32,4	47,3

Таблица 3.
Средний показатель IRP 4с, мм рт.ст.

№ набора	№ пациента	До операции	Пред-стимуляционная манометрия	Манометрия во время стимуляции	Пост-стимуляционная манометрия
I	1	6,7	17,6	18,0	12,2
	2	5,3	29,1	24,6	14,9
	3	11,4	39,7	42,9	15,7
II	1	10,8	14,5	13,3	60,1
	2	4,5	12,7	11,4	31,4
	3	2,3	13,8	11,2	34,5
III	1	12,6	24,5	18,5	46,2
	2	13,4	22,1	21,0	81,4
	3	10,1	16,7	14,8	21,4

проглатывать воду. Осложнений, связанных с установкой и извлечением электродов, не было зафиксировано. Данное исследование проводилось в рамках проекта «Электростимуляции нижнего пищеводного сфинктера с помощью

имплантированного микроstimулятора с беспроводным питанием у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью» финансируемого Академией Наук Молдовы из государственного бюджета.

Обсуждение полученных результатов

Оценка данных постоперационной манометрии для общей группы из 9 пациентов свидетельствует, что электростимуляция НПС (по крайней мере, некоторые из использованных режимов) изменяют тонус НПС и воздействуют на функцию ПЖС при силе тока в 5 мА. Сравнение предоперационных и постоперационных данных демонстрирует усиление «запирательной» функции ПЖС. При этом программное обеспечение манометрической системы выдает диагнозы «ахалазия» или «обструкция ПЖС», так как в Чикагскую классификацию не включены постоперационные состояния. Недавно была опубликована работа, в которой авторы попытались определить нормальные значения манометрических показателей для больных оперированных по поводу ГЭРБ [9]. Наши данные соответствуют этим нормам. Тенденции, обнаруженные в ходе исследования в подгруппах пациентов

соответствующих разным режимам стимуляции, позволяют предположить, что эффекты электростимуляции НПС у людей зависят от параметров стимуляции. В нашем исследовании, при одинаковой силе тока, изменение частоты и ширины импульса привело к разным манометрическим проявлениям. Примечательно, что наиболее выраженные изменения тонуса НПС были зарегистрированы не во время стимуляции, а в постстимуляционный период. Для получения статистически достоверных данных необходимо накопить большее количество наблюдений (10 и более пациентов в каждой подгруппе). Согласно некоторым исследованиям также может иметь значение форма импульса и длительность циклов стимуляции-покоя [10,11].

Предложенная модель клинического исследования влияния электростимуляции на тонус НПС кажется нам удачной, так как, несмотря на

постоперационные модификации, были обнаружены статистически значимые отличия между предстимуляционными и постстимуляционными показателями. Более «чистые» результаты можно получить, используя существующий имплантируемый электростимулятор НПС. В данное время в открытое многоцентровое исследование (Rodriguez L. et al), в котором такой имплантируемый электростимулятор НПС применяется для лечения ГЭРБ, включены 15 пациентов [2]. Высокочастотная стимуляция (20 Гц, 220 мкс, 5 мА, сеанс 30 мин, 12 раз/день) проводится уже 3 года, авторы докладывают эффективность лечения в 73% (11 из 15 пациентов), основываясь на данных рН-метрии и анализе опросников GERD-HRQL. К сожалению, организаторы исследования не используют манометрию высокого разрешения для оценки эффектов стимуляции на тонус НПС и анализа отдаленных изменений моторики пищевода. Возможно, что использование более

эффективных параметров стимуляции, привело бы к улучшению результатов лечения, но в настоящее время эти данные еще не доступны. Длительность функционирования и размер имплантируемых генераторов импульсов лимитируется характеристиками источником питания. В 2014 году была опубликована работа группы из Стэнфордского университета, в которой описывается принцип создания микроимплантов заряжаемых посредством беспроводной передачи энергии [12]. В теории данный метод позволяют создать имплантируемые микростимуляторы размером в несколько миллиметров, без необходимости в эксплантации после окончания срока службы батареи. Такое технологическое решение сделает электростимуляцию НПС реальной альтернативой лапароскопической антирефлюксной хирургии. Определение оптимальных параметров для электростимуляции НПС необходимо для использования данного метода в лечении ГЭРБ.

Литература

1. Minjarez R., Blair A. Surgical therapy for gastroesophageal reflux disease. *GI Motility online*, 2006, doi:10.1038/gimo56.
2. Rodriguez L., Rodriguez P. A., Gomez B., Netto M. G. et al. Electrical stimulation therapy of the lower esophageal sphincter is successful in the treating GERD: long-term 3-year results. *Surg.Endoscopy*, 2015, oct. Epub.
3. Sanmiguel C. P., Hagiike M., Mintchev M. P. et al. Effect of electrical stimulation of the LES on LES pressure in a canine model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, no. 295, pp.389–394.
4. Xing J., Felsher J., Brody F., Soffer E. Gastric electrical stimulation significantly increases canine lower esophageal sphincter pressure. *Dig Dis Sci*, 2005, no.50, pp.1481–1487.
5. Clarke J. O., Jagannath S. B., Kalloo A. N., Long V. R. et al. An endoscopically implantable device stimulates the lower esophageal sphincter on demand by remote control: a study using a canine model. *Endoscopy*, 2007, no. 39, pp. 72–76.
6. Xing J. H., Lei Y., Chen J. D. Gastric electrical stimulation (GES) with parameters for morbid obesity elevates lower esophageal sphincter (LES) pressure in conscious dogs. *Obes Surg*, 2005, no.15, pp.1321–1327.
7. Hoppe T., Rodriguez L., Soffer E., Crowell M. D. et al. Long-term results of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter for treatment of proximal GERD. *Surg Endosc*, 2014, vol. 28, no.12, pp. 3293–301.
8. Kahrilas P. J., Bredenoord A. J., Fox M., Gyawali C. P. et al. International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, vol.27, no.2, pp.160–74.
9. Weijenborg P. W., Savarino E., Kessing B. F., Roman S. et al. Normal values of esophageal motility after antireflux surgery; a study using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, vol. 27, no.7, pp. 929–35.
10. Tottrup A, Forman A, Funch-Jensen P, Raundahl U, Andersson KE. Effects of transmural field stimulation in isolated muscle strips from human esophagus. *Am J Physiol*. 1990 Mar;258(3 Pt 1): G344–51.
11. Gonzalez A. A., Farre R., Clave P. Different responsiveness of excitatory and inhibitory enteric motor neurons in the human esophagus to electrical field stimulation and to nicotine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 2004, no.287, pp. G299–G306.
12. Ho J. S., Yeh A. J., Neofytou E., Kim S. et al. Wireless power transfer to deep-tissue microimplants. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, vol.111, no.22, pp. 7974–9.

К статье

Влияние электростимуляции на функцию нижнего пищеводного сфинктера у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (стр. 51–55)

Рисунок 1 а, б.

Манометрия пищевода в послеоперационный период до электростимуляции НПС (а) и в постстимуляционный период (б). Использована низкочастотная стимуляция с длинными импульсами (375 мс, 5 мА, 6 импульсов/мин).

На рисунке 1а отмечается отсутствие релаксации ПЖС после глотка и дополнительная зона увеличения давления ниже НПС — «манжетка» фундопликации. На рисунке 1б заметно появление постглоткового расслабления НПС (соответственно уменьшенный индикатор IRP), сохранение высокого давления НПС и дополнительная «тень» фундопликации.

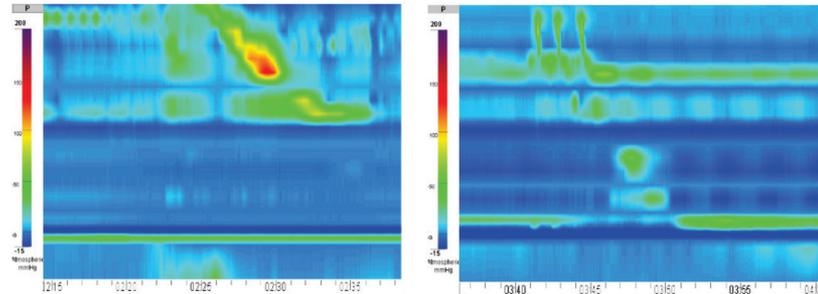


Рисунок 2.

Манометрия пищевода в послеоперационный в постстимуляционный период. Была использована высокочастотная электростимуляция НПС (0,3 мс, 5 мА, 20 Гц). Отмечается значительное увеличение давления покоя НПС со спастическими сокращениями.

