

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-71-76

Диагностические предикторы эффективной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Федоренко С. В.², Сарсенбаева А. С.¹, Гладков О. А.²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64)

² Общество с ограниченной ответственностью «Эвимед» (Российская Федерация, 454048, г. Челябинск, ул. Блюхера, 9в)

Diagnostic predictors of effective therapy for gastroesophageal reflux disease

S. V. Fedorenko², A. S. Sarsenbaeva¹, O. A. Gladkov²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo st., 64.)

² Limited Liability Company "Evimed" (Russian Federation, 454048, Chelyabinsk, Blucher st., 9v)

Для цитирования: Федоренко С. В., Сарсенбаева А. С., Гладков О. А. Диагностические предикторы эффективной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;178(6): 71–76. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-71-76

For citation: Fedorenko S. V., Sarsenbaeva A. S., Gladkov O. A. Diagnostic predictors of effective therapy for gastroesophageal reflux disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;178(6): 71–76. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-71-76

Федоренко Светлана Владимировна, врач-гастроэнтеролог, к.м.н.

Сарсенбаева Айман Силкановна, д.м.н., профессор, кафедра терапии ИДПО, декан ИДПО

Гладков Олег Александрович, директор, д.м.н.

Svetlana V. Fedorenko, Cand. of Med. Sci., Gastroenterologist at "Evimed" LLC;

Aiman S. Sarsenbaeva, Dean of the ICPE, Department of Therapy ICPE, Professor, Doctor of Medical Sciences;

Scopus Author ID: 8580282400

Oleg A. Gladkov, Doctor of Med. Sci., director at "Evimed" LLC.

✉ *Corresponding author:*

Сарсенбаева

Айман Силкановна

Aiman S. Sarsenbaeva

aiman-ss@yandex.ru

Резюме

В Челябинске с января 2020г внедрена методика 24-часового pH-импедансомониторирования пищевода. Анализ диагностических возможностей данного исследования даже на небольшой первоначальной выборке пациентов подтверждает высокую информативность метода в разделе заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Совокупность параметров суточной записи pH-импедансограмм позволяет достоверно провести идентификацию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и функциональной диспепсии (ФД). Задачи дифференцирования нозологической принадлежности симптомов (изжога, жжение, боли за грудиной, ком в горле, осиплость голоса, кашель) встают перед врачами разных специальностей: гастроэнтерологов, отоларингологов, пульмонологов, кардиологов. Сопоставляя отмеченные пациентом жалобы с эпизодами попадания болюса в просвет пищевода, мы получаем возможность рассчитать вероятность ассоциации симптомов с рефлюксами, а значит правильно маршрутизировать «сложного» пациента.

Таким образом, суточная pH-импедансометрия демонстрирует высокие диагностические возможности и позволяет достоверно отличить патологический гастроэзофагеальный рефлюкс от функциональной изжоги. Проведение исследования на этапе диагностики и в процессе лечения делает методику эффективным инструментом контроля качества терапевтического решения в каждой клинической ситуации.

Ключевые слова: суточная pH-импедансометрия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная изжога, внепищеводные проявления ГЭРБ

Summary

In Chelyabinsk from January 2020 the method of 24-hour pH-impedance-monitoring of the esophagus was introduced. The analysis of diagnostic possibilities of this research even on a small initial sample of patients confirms high informativeness of the method in the section of diseases of the upper parts of the gastrointestinal tract. The combination of parameters of daily recording of pH-impedanceograms allows reliable identification of gastroesophageal reflux disease (GERD) and functional dyspepsia. The tasks of differentiating the nosological affiliation of symptoms (heartburn, burning, chest pain, lump in the throat, voice axis, cough) arise for doctors of different specialties: gastroenterologists, otolaryngologists,

pulmonologists, cardiologists. Comparing the complaints noted by the patient with episodes of the bolus hitting the esophagus, we get the opportunity to calculate the probability of association of symptoms with refluxes, and thus correctly route the "complex" patient.

Thus, the daily pH-impedanceometry demonstrates high diagnostic capabilities and allows us to reliably distinguish the pathological gastroesophageal reflux from functional heartburn. Conducting research at the stage of diagnosis and during treatment makes the technique an effective tool for quality control of the therapeutic solution in each clinical situation.

Keywords: daily pH-impedanceometry, gastroesophageal reflux disease, functional heartburn, non-food GERD manifestations

Введение

Актуальность достоверной диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни остается очевидной до настоящего времени для каждого врача-гастроэнтеролога в ходе ежедневной консультативной работы. «Золотого» стандарта диагностики ГЭРБ не утверждено, и согласно резюме Монреальского соглашения 2006г, диагноз рефлюксной болезни ставится по одному из критериев: наличие характерных симптомов, эндоскопических, гистологических признаков воспалительных изменений в слизистой пищевода, подтверждающих рефлюкс функциональных исследований пищевода (суточное мониторирование рН) [1]. Первое

и второе условия носят до некоторой степени субъективный характер, а значит могут быть причиной диагностических ошибок.

Другая актуальная сторона вопроса – недостаточная эффективность в части случаев антирефлюксной терапии. По данным авторов [2] надежно контролировать симптомы у 10–30% пациентов не удается, встает проблема поиска причин терапевтических неудач.

Целью нашей работы стало изучение диагностических возможностей и преимуществ внутрипросветной рН-импедансометрии пищевода для оптимизации терапевтического ведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Материалы и методы

Исследование внутрипросветного рН-импеданса пищевода проводилось на аппарате «ГастроСкан-ИАМ» производства ЗАО Научно-производственное предприятие «Исток-Система», г. Фрязино [3]. Зонды для суточного мониторирования имеют три рН-датчика, из которых второй располагается на 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера. Расположение НПС определялось по заключению эндоскопической гастроскопии, а также по границе перехода рН от щелочных к кислым значениям. Датчики рН дают возможность оценить кислотность болюса, клиренс кислоты, время консумции пищи из желудка и др. Семь z-датчиков зонда измеряют импеданс, значение которого зависит от физических свойств болюса. По импедансным кривым мы получаем информацию о составе болюса (жидкий, газовый, смешанный), о высоте распространения болюса, об экспозиции и клиренсе патологического содержимого, средний уровень ночного базального импеданса коррелирует с выраженностью воспалительных изменений в нижней трети пищевода [4].

Суточное мониторирование проведено 15 пациентам: 10 женщинам в возрасте от 28 до 61 года (средний возраст 44,6 лет); 5 мужчинам в возрасте 38–64 года (средний возраст 47 лет).

На исследование в преобладающем большинстве (10 человек) были направлены пациенты, имеющие жалобы на ком и жжение в горле, за грудиной боли и жжение, ощущение кислого в ротовой полости, при отсутствии эндоскопических признаков воспалительных изменений в пищеводе и изжоги, соответственно требующие дифференцированного диагностического поиска связи этих симптомов с рефлюксной болезнью или другой патологией (1 группа).

На фоне терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) проведено внутрипросветное мониторирование рН-импеданса трем пациентам с эндоскопически позитивной рефлюксной болезнью в связи с неэффективностью лечения (2 группа).

Два пациента с эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофагита, но не имевшие каких-либо постоянных тягостных симптомов ГЭРБ, обследованы для подбора оптимального терапевтического алгоритма (3 группа).

Зонды устанавливались трансназально. Датчик сравнения фиксировался на коже в подключичной области. Пациенты в течение времени мониторирования вели дневник, в котором указывали временные интервалы приемов пищи, положения лежа, симптомов. Показания прибора записываются на флеш-карту в течение 24 часов с частотой 40 Гц. Специальное программное обеспечение обрабатывает полученную информацию в графическом и табличном виде. Выделение на графиках эпизодов рефлюкса проводилось вручную в соответствии с характерным для каждого вида рефлюкса изменением графика.

Решающим в определении патологического характера рефлюкса является время с $\text{pH} < 4$ более 4,5% времени мониторирования [5], а также положительная корреляция симптомов с эпизодами рефлюксов [6,7]. Связь рефлюкса с симптомами обсчитывается программой и отражается тремя показателями: индекс симптома (SI – отношение количества симптомов, связанных с рефлюксами к общему количеству симптомов), индекса чувствительности симптома (SSI – отношение количества рефлюксов, сопровождающихся симптомами к общему количеству рефлюксов), вероятность

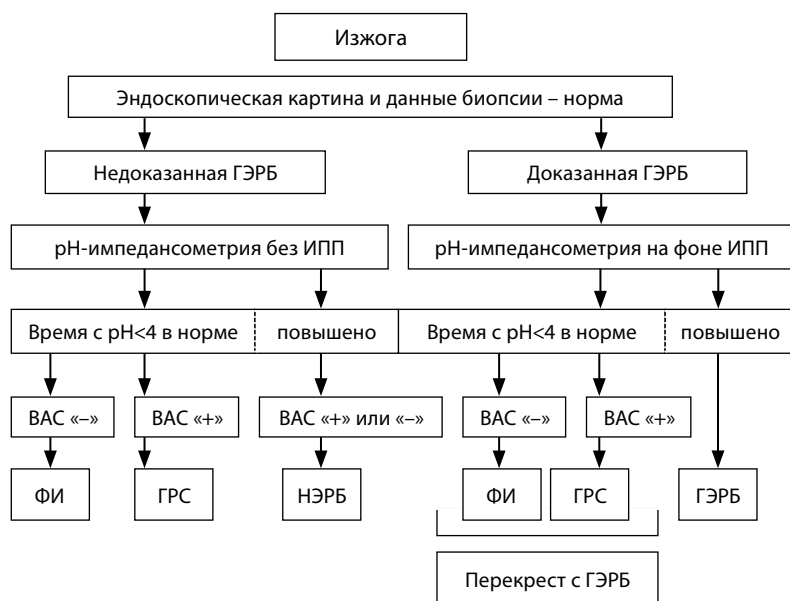


Рисунок 1. Дифференциальная диагностика рефлюксной болезни и функциональных синдромов с изжогой без признаков эзофагита по данным pH-импедансометрии (Q. Aziz et al.).

ассоциации симптома с рефлюксом (SAP – вычитывается с помощью таблицы сопряжения). Qasin Aziz et al. [8] предлагает следующий алгоритм интерпретации полученных результатов

в приложении к разным клиническим ситуациям (рисунок 1). Достоверность различий оценивали по непараметрическим критериям Манна – Уитни (U), Пирсона (χ^2).

Результаты

В общей группе пациентов, не принимающих антирефлюксную терапию, количество всех рефлюксов на одного пациента было наибольшим (64,75) при гиперсенситивном рефлюксном синдроме. При подтвержденной ГЭРБ среднее число рефлюксов было 49,25, а при ФД – 40,5. Однако доля кислых болюсов значительно превалировала у пациентов с органическим расстройством верхних отделов пищеварительного тракта (56,3%), при функциональной диспепсии только 24,1% рефлюксов имели кислые pH, а при ГРС – 32% ($p < 0,05$). В структуре рефлюксов при функциональной диспепсии 72,2% забросов были слабокислыми, при гиперсенситивном синдроме – 62,5% (таблица 1).

Кроме того, механизмы очищения просвета пищевода от болюса в значительной степени были нарушены у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (таблица 2). При норме клиренса кислоты до 87с (95% центильный интервал), у обратившихся в этой группе показатель составил 118,7с, а объемный клиренс пищевода – 26,25с, при норме 20с (95% центильный интервал). Нарушение очищения просвета пищевода у пациентов с ГРС и ФД имели менее выраженный характер, и анализируемые показатели превышали по времени лишь средние нормы клиренса кислоты (34с) и болюса (11с) – 46с и 19с соответственно. С учетом рекомендаций исследователей [4] использовать в качестве

Вид рефлюкса	ГЭРБ		ГРС		ФД	
	N=4		N=4		N=4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
кислый	111	56,3	83	32	39	24,1
слабокислый	79	40,1	162	62,5	117	72,2
газовый	7	3,6	14	5,4	6	3,7
всего рефлюксов	197		259		162	
среднее количество рефлюксов в группе	49,25		64,75		40,5	

Таблица 1. Сравнительная характеристика рефлюксов у пациентов с ГЭРБ, ГРС, ФД.

Клинический вариант	N	Средний клиренс кислоты, с	Средний объемный клиренс, с
ГЭРБ	4	118,25	26,25
ГРС	4	46,25	19
ФД	4	46,5	18,5

Таблица 2. Характеристика клиренса пищевода при ГЭРБ, ГРС, ФД.

Таблица 3.
Средний ночной базальный импеданс в исследуемых группах.

Клинический вариант	N	СНБИ, кОм
ГЭРБ	4	2,9
ГРС	4	3,9
ФД	4	5,8

нормальных значений 24-часовой рН-импедансометрии показатели в рамках 95% интервала, различия в группах в нашем исследовании приобретают определенно достоверный характер.

При органическом рефлюксе кислотный фактор, формирующийся, как за счет большей агрессивности болюса, так и за счет дефицита компенсирующих гастро-эзофагеальный заброс механизмов, приводит к более выраженным воспалительным изменениям в слизистой оболочке пищевода, что коррелирует с более низким уровнем среднего ночного базального импеданса (СНБИ). И в нашем анализе эта взаимосвязь подтверждена (таблица 3). Медиана СНБИ у пациентов с ГЭРБ была в пределах 2,9 кОм (норма 2–4 кОм), у пациентов с ФД – 5,8 кОм.

При общих тенденциях изменений показателей рН-импедансометрии внутри каждой нозологической группы у отдельных пациентов выявлены индивидуальные особенности патогенеза имеющегося симптомокомплекса, что отразилось в нюансах назначенной терапии.

При анализе графиков записи импеданса и рН в просвете пищевода в первой группе пациентов с соответствующими жалобами и отсутствием эндоскопического подтверждения эзофагита только у двух (20%) выявлены критерии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (время с рН<4 более 4,5% времени исследования, положительная связь симптомов с рефлюксами SAP>95%). 4 пациента (40%) по результатам исследования имели гиперсенситивный рефлюксный синдром – ГРС (время с рН<4 менее 4,5% времени мониторинга, положительная связь симптомов с рефлюксами SAP>95%). У 4-х пациентов (40%) подтвержден функциональный характер жалоб (время с рН<4 менее 4,5%, связь симптомов с рефлюксами не подтверждена SAP<95%).

У всех исследуемых с подтвержденной эндоскопически ГЭРБ и принимающих ИПП в дозе 40 мг в день, но с неполным клиническим ответом (2 группа), время с рН<4 на 5 см выше нижнего пищевода сфинктера было менее 4,5% (0,26%, 3,86% и 0,01% соответственно). Количество рефлюксов не превышало порогового значения (53, 33 и 25 соответственно). Из этого мы делаем вывод,

что антисекреторный эффект терапии был достаточным. Однако, жалобы на ком в горле, отрыжку, изжогу, кашель, ощущение кислого в ротовой полости сохранялись. При оценке корреляции симптомов с рефлюксами лишь у одной пациентки она была положительной (индекс симптома 33%, SAP 99,9%), значит в данной ситуации имеет место перекрест рефлюксной болезни и гиперсенситивного рефлюксного синдрома. Две другие пациентки соответственно имеют сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с функциональной диспепсией, и в этих клинических ситуациях малоперспективно рассчитывать только на кислотоподавляющее действие ИПП. Дальнейший анализ мониторинговой записи рН-импеданса у одной из них выявил увеличение времени объемного (37,61с при норме до 20с) и химического (1мин 45с при норме до 87с) клиренсов, что свидетельствует о возможных моторных расстройствах и нарушениях ощелачивающего действия слюны. Коррекция этих нарушений позволит повысить эффективность терапевтического подхода в этом случае. А вот у второй пациентки с перекрестом ГЭРБ – ФД все показатели суточного мониторинга рН-импеданса на фоне приема рабепразола 40 мг в сутки были в норме. В данном случае резонно изучить психологический статус пациента и предложить необходимую терапию.

Также неодинаковыми оказались результаты по проведенному исследованию у двух клинически сходных пациентов с эндоскопическими признаками эзофагита, периодически отмечающих изжогу и не принимающих ИПП. Только один имел критерии патологического характера рефлюкса по времени с рН<4 на 5 см выше нижнего пищевода сфинктера (4,6%) при достоверной связи изжоги с рефлюксами (индекс симптома 66,7%, SAP 98,2%). Второй пациент имел соответствующие показатели в референсных пределах. В обоих случаях отмечено увеличение времени химического (более 34с) и объемного (более 11с) клиренса, снижение среднего ночного базального импеданса (менее 2 кОм), что подтверждает наличие воспалительных изменений в нижней трети пищевода и участие расстройств моторной функции гладкой мускулатуры пищевода и буферного действия слюны.

Обсуждение

Около 30 лет существует метод многоканальной внутрипросветной импедансометрии, разработанный группой немецких специалистов под руководством с J. Silney. [9]. Последовательное расположение семи импеданс-датчиков дает полную информацию о появлении и исчезновении болюса, а также о направлении его движения, высоте распространения, длительности воздействия

желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода. Комбинация импеданса с рН-электродом позволяет охарактеризовать рефлюксы по их рН: кислые, слабокислые и слабощелочные [10]. Чувствительность и специфичность многоканальной импеданс-рН-мониторинга в диагностике ГЭРБ была продемонстрирована при сравнении с видеофлюороскопией пищевода ($r=0,89$; $p<0,0001$) [11].

Показано, что комбинированный импеданс-rН-мониторинг выявляет 96% всех рефлюксов, определенных с помощью остальных методов, rН-мониторинг – 76% [12].

Анализ проведенных нами исследований показывает, что самые значимые патофизиологические изменения выявляются у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, у которых с одной стороны имеет место высокая агрессивность рефлюктата (преобладание кислых рефлюксов), с другой стороны – максимально выражены нарушения объемного и химического клиренса. Срабатывает классическая схема патогенеза кислотозависимых заболеваний: нарушение равновесия между факторами агрессии и факторами защиты.

Наш личный опыт подтверждает высокую практическую значимость исследования в дифференцированном подходе к лечению пациентов с изжогой, жжением/комом в горле, отрыжкой. Традиционная терапия ингибиторами протонной помпы в части случаев оказалась бы необоснованной (при функциональной диспепсии) или недостаточной (при гиперсенситивном рефлюксном синдроме, при синдромах перекреста ГЭРБ с ФД и ГЭРБ с ГРС). Грамотная первичная оценка патогенетических механизмов дисфункции верхних отделов желудочно-кишечного тракта позволила нам избежать временных потерь на подбор терапии в режиме тестирования, как это случается обычно. Так в наших исследованиях, назначение ИПП-терапии при отсутствии эндокопических признаков воспаления в пищеводе оказалось обоснованным лишь у двух пациентов с ГЭРБ и четырех пациентов с ГРС. Патологическое количество рефлюксов и преобладание среди них кислых по нашим данным определяет хороший прогноз лечения антисекреторными препаратами. И в других

исследованиях положительная SAP с кислыми рефлюксами считается предиктором ответа на антисекреторную терапию [13].

Для пациентов с выявленной функциональной природой жалоб первостепенное значение приобретает коррекция психоэмоционального статуса, которая также необходима и пациентам с гиперчувствительностью пищевода. По данным литературы ГРС может быть следствием изменений психического статуса (беспокойство, напряжение, депрессия и т.д.), на фоне которых больной ощущает малоинтенсивные воздействия весьма болезненно [14]. Действительно, у наших пациентов с ГРС 2/3 рефлюксов носили слабокислый характер. По данным литературы значение неких рефлюксов возрастает также у больных с атипичными симптомами ГЭРБ (кашель и другие) [15].

В случае подтверждения расстройств объемного и химического клиренса пищевода, а они отмечены в той или иной степени при всех вариантах заключительного диагноза, резонными в терапии становятся прокинетики и антациды.

Оценивая результаты rН-импедансомониторинга пищевода у пациентов с ГЭРБ на фоне приема ИПП, мы пришли к заключению, что у одного пациента проводимая антисекреторная терапия нуждалась в пересмотре по выбору препарата или по дозе в связи с неэффективностью. У двух других пациентов подтвержденный перекрест ГЭРБ и ФД потребовал комбинации ИПП с коррекцией психоэмоционального статуса.

Таким образом, суточная многоканальная rН-импедансометрия повышает качество диагностики ключевых звеньев патогенеза ГЭРБ и ГЭРБ-ассоциированных синдромов и позволяет обосновать алгоритм эффективного терапевтического подхода.

Литература | References

1. *Vakil N., van Zanden S. V., Kahrilas P., et al.* The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus// *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – 101. – p.1900–1920.
2. *Пасечников В.Д., Пасечников Д.В.* Как добиться максимальной эффективности медикаментозной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни// *Фарматека.* – 2008. – № 13. – с. 68–72.
Pasechnikov V.D., Pasechnikov D. V. How to maximize the effectiveness of drug therapy for gastroesophageal reflux disease. *Farmateka.* 2008, No. 13, pp. 68–72
3. *Артемьев А.С., Ильин И. А.* Первый российский прибор для импеданс-rНметрии пищевода «Гастроскан-ИАМ»//Сб. докл. науч.-техн. конф. «Мед.-техн. техн. на страже здоровья» («МЕДТЕХ-2012»). 2012 г. Португалия. – М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2012. с. 116–119.
Artemev A. S., Ilyin I. A. The first Russian device for impedance-rHmetry of the esophagus “Gastroskan IAM” // *Sat. doc. scientific and technical conf. “Medical and technical technol. on guard of health ”(“MEDTECH-2012”).* 2012 Portugal. – М.: MSTU. N.E. Bauman, 2012. 116–119.
4. *Трухманов А.С., Кайбышева В. О., Ивашкин В. Т. (ред).* rН-импедансометрия//Пособие для врачей. – М.: «Медпрактика-М», 2013, 31с.
5. *Trukhmanov A. S., Kaybysheva V. O., Ivashkin V. T.* rH-impedance measurement, A manual for doctors. Moscow, Medpraktika-M Publ., 2013, 31P.
6. *Bredenoord A., Weusten B., Smout A.* Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring// *Gut.* – 2005. – Dec; 54(12). – p. 1810–1817.
7. *Roman S., Gyawali C. P., Savarino E. et al.* Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group// *Neurogastroenterol. Motil.* – 2017.
8. *Frazzonia L., Frazzoni M., Bortolc N. et al.* Critical appraisal of Rome IV criteria: hypersensitive esophagus does belong to gastroesophageal reflux disease spectrum// *Annals of Gastroenterology.* –2018. – 31. – p.1–7.
9. *Aziz Q., Fass R., Gyawali C. P. et al.* Esophageal Disorders // *Gastroenterology.* – 2016. – 150. – p.1368–1379.
10. *Silny J.* Intraluminal multiple electrical impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility // *J. Gastrointest. Motil.* – 1991. – 3. – p. 151–162.
11. *Shay S.* Esophageal impedance Mmnitoring: the ups and downs of a new test. // *Am. J. of Gastroenterol.* – 2004. – 5. – p. 1020–1022.

11. *Simren M., Silny J., Holloway R. et al.* Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance // *Gut.* – 2003. – 52. – p. 784–790.
12. *Shay S., Richter J.* Direct comparison of impedance, manometry and pH probe in detecting reflux before and after a meal // *Dig. Dis. Sci.* – 2005. – 50 (9). – p. 1584–1590.
13. *Hersh M.J., Sayuk G.S., Gyawali C.P.* Long-term therapeutic outcome of patients undergoing ambulatory pH monitoring for chronic unexplained cough // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – 44. – p. 254–260.
14. *Trimble K.C., Pryde A., Heading R. C.* Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD // *Gut.* – 1995. – 37. – p. 7–12.
15. *Sifrim D., Dupont L., Blondeau K.* Weakly acidic efflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour ph pressure and impedance monitoring // *Gut.* – 2005. – 54. – p. 449–454.