

*На правах рукописи*

**КАЙБЫШЕВА**  
**Валерия Олеговна**

**РЕАКЦИЯ ПИЩЕВОДА НА КИСЛЫЙ И ЩЕЛОЧНОЙ РЕФЛЮКСЫ**  
**У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ**  
**БОЛЕЗНЬЮ**

14.01.28 – гастроэнтерология

**А в т о р е ф е р а т**  
диссертации на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2015

• Работа выполнена в ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Трухманов Александр Сергеевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ФГБУ «Поликлиника №3» Управления делами Президента Российской Федерации

**Бурков Сергей Геннадьевич**

доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Юренев Георгий Леонидович**

• **Ведущая организация:**

• ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «.....»..... 2015 года в ..... часов на заседании диссертационного совета Д. 208.040.10 при Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке и на сайте Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова

(117998, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 49).

Автореферат разослан «.....» .....2014 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность проблемы**

Актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) определяется ростом ее распространенности во всем мире, значительным влиянием симптомов ГЭРБ на качество жизни больных, утяжелением течения заболевания, возникновением у значительного процента больных осложнений со стороны пищевода, ЛОР – органов и легких (Курилович С.А., 2000; Трухманов А.С., 2008; Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л., 2014; Dent J. et al., 2005).

Согласно современным представлениям, ГЭРБ является классическим кислотозависимым заболеванием, в связи с чем в основе её терапии лежат антисекреторные препараты. В то же время известно, что общая частота случаев клинической неэффективности лечения больных ГЭРБ, выражающейся в частичном или полном сохранении имеющихся симптомов на фоне приема стандартных доз ингибиторов протонной помпы (ИПП), составляет до 40% (Fass R. et al., 2009; Woodland P. et al., 2013). Кроме субъективной неудовлетворенности больных результатами лечения на фоне приема ИПП, с каждым годом растет число осложнений ГЭРБ, таких как язвы, стриктуры, опухоли пищевода (Tytgat G.N.J. et al., 2003).

Наиболее вероятными причинами неэффективности ингибиторов секреции соляной кислоты считаются слабокислый характер рефлюктата (Sifrim D. et al., 2005; Mainie I. et al., 2006) и преобладание в рефлюктате содержимого 12-ти перстной кишки с преимущественно щелочной средой (Vaezi M.F. et al., 1999; Tack J. et al., 2004). Присутствием компонентов желчи

с щелочной реакцией среды в рефлюктате объясняют не только сохранение симптомов на фоне лечения ИПП, но и развитие у части пациентов с ГЭРБ осложнений (цилиндроклеточной метаплазии эпителия и аденокарциномы пищевода), несмотря на активную антисекреторную терапию. Таким образом, своевременное распознавание не кислых рефлюксов имеет большое значение для оценки прогноза и выбора оптимального метода лечения больных ГЭРБ (Трухманов А.С., Ивашкин В.Т., 2010; Koeck G.H. et al., 2008; Kauer W.K. et al., 2009).

Важную роль играет уточнение особенностей клинической симптоматики ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата, которые позволили бы уже на этапе первичного обращения больного заподозрить наличие билиарного щелочного рефлюкса и провести дополнительные исследования для его подтверждения (Mabrut J.Y. et al., 2006).

Требуют более подробного изучения инструментальные методы диагностики слабокислых и щелочных рефлюксов (Pace F. et al., 2007), такие как рН-импедансометрия. Актуальность данного метода подчеркивают исследования, проведенные в США и Европе с использованием внутрипищеводной рН-импедансометрии у здоровых добровольцев (Zerbib F, 2005; Shay S, 2004), показавшие, что 40-60% всех эпизодов рефлюксов не являются кислыми.

Таким образом, широкая распространенность и большая социально-экономическая значимость ГЭРБ диктуют необходимость продолжения изучения механизмов развития ГЭРБ и оптимизации диагностики различных форм заболевания, что послужило нам основанием для проведения настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Изучить клинические и морфофункциональные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от преобладающего характера рефлюктата для совершенствования диагностики ГЭРБ и дифференцированного подхода к лечению.

## **Задачи исследования**

- Изучить особенности клинического течения ГЭРБ в зависимости от преобладающего (кислый, слабокислый, щелочной) характера рефлюктата.
- Определить функциональные особенности пищевода у здоровых лиц с помощью суточной рН-импедансометрии пищевода на аппарате отечественного производства «Гастроскан-ИАМ».
- Изучить функциональные особенности пищевода при ГЭРБ в зависимости от преобладающего (кислый, слабокислый, щелочной) характера рефлюктата с помощью суточной рН-импедансометрии пищевода.
- Выделить особенности эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ в зависимости от преобладающего характера рефлюктата.
- Охарактеризовать морфологические изменения слизистой оболочки пищевода (степень выраженности воспаления, активность воспаления, развитие метаплазии, дисплазии) при ГЭРБ в зависимости от преобладающего характера рефлюктата.

## **Научная новизна**

В рамках данной работы были выделены клинические, функциональные, эндоскопические и морфологические особенности ГЭРБ в зависимости от преобладающего характера гастроэзофагеального рефлюктата.

## **Практическая значимость и пути реализации работы**

Изучены особенности клинического течения ГЭРБ в зависимости от преобладающего (кислый, щелочной, слабокислый) характера рефлюктата.

Установлена зависимость между характером рефлюктата при ГЭРБ и особенностями эндоскопических и морфологических изменений слизистой оболочки пищевода (эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки, развитие метаплазии, дисплазии).

Показана более высокая чувствительность метода внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике некихлых гастроэзофагеальных рефлюксов у больных ГЭРБ по сравнению с традиционной рН-метрией пищевода.

Установлены нормы показателей для работы на приборе отечественного производства Гастроскан-ИАМ фирмы “Исток-система”.

Результаты исследования внедрены в педагогический и научно-исследовательский процесс на кафедре пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в лечебно-диагностический процесс УКБ№2 (Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко).

По результатам исследования написано пособие для интернов, ординаторов и врачей, обучающихся в системе дополнительного профессионального образования «рН-импедансометрия пищевода».

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

- Суточная внутрипищеводная рН-импедансометрия обладает более высокой чувствительностью в отношении выявления слабокихлых и щелочных рефлюксов, чем традиционная суточная рН-метрия пищевода.
- Применение 24-часовой рН-импедансометрии пищевода позволяет выделить 3 группы больных ГЭРБ в зависимости от преобладающего характера рефлюктата: больные ГЭРБ с патологической экспозицией кислого болюса, с патологической экспозицией щелочного болюса, с патологической экспозицией слабокихлого болюса.
- Клиническая картина ГЭРБ не зависит от характера рефлюктата, однако при ГЭРБ с патологической экспозицией щелочного болюса жалобы на отрыжку горьким, тошноту, боли в правом подреберье и загрудинные некардиальные боли встречаются значительно чаще, чем в других группах больных ГЭРБ, что позволяет считать их

выявление у больных ГЭРБ предиктором наличия щелочных рефлюксов.

- ГЭРБ с патологической экспозицией кислого болюса характеризуется развитием у значительной доли больных эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищевода и цилиндрической метаплазии эпителия пищевода по желудочному типу.
- Особенностью ГЭРБ с патологической экспозицией щелочного болюса является высокий риск развития цилиндрической метаплазии кишечного типа и дисплазии эпителия пищевода.
- ГЭРБ, вызванная экспозицией в пищеводе преимущественно слабокислого болюса, отличается наиболее благоприятным течением, катаральными изменениями слизистой оболочки пищевода, минимальным риском развития метаплазии и дисплазии эпителия пищевода.

### **Апробация работы**

Материалы работы доложены на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 4 июня 2014 года, на 73-ей Осенней Сессии Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов (Москва, октябрь 2012 года), на XVIII Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, октябрь 2012 года), на научно-практических конференциях «Пищевод 2012» (Москва, сентябрь 2012 года) и «Пищевод 2013» (Москва, сентябрь 2013 года), на Всемирном гастроэнтерологическом конгрессе (Шанхай, сентябрь 2013 года), на XX Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, октябрь 2014 года), на 21-ой Европейской Гастроэнтерологической Неделе (Берлин, октябрь 2013 года), на 22-ой Европейской Гастроэнтерологической Неделе (Вена, октябрь 2014).

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 6 в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

## **Объем и структура работы**

Материалы диссертации изложены на 150 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, главу, посвященную результатам собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель содержит 221 источник литературы (49 отечественных и 172 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 21 таблицей, 38 рисунками.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.28-гастроэнтерология «Заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки».

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы исследования**

Для решения поставленных задач обследовано 168 человек в возрасте 18 лет и старше, которые включались в исследование после подписания информированного согласия на проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и рН-импедансометрии. Все пациенты находились на обследовании и лечении в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова в период с 2011-2013 гг.

Включенные в исследование пациенты были подвергнуты тщательному клиническому обследованию, включавшему оценку жалоб, сбор анамнеза,



общий осмотр, определение индекса массы тела (ИМТ). Расспрос пациентов сопровождался заполнением оригинального опросника.

Инструментальное обследование включало проведение суточной внутрипищеводной рН-импедансометрии и ЭГДС с биопсией слизистой оболочки пищевода для последующего морфологического исследования. В случае приема пациентом антисекреторных препаратов за 7 дней до рН-импедансометрии их было рекомендовано отменить. Перед проведением ЭГДС и рН-импедансометрии всем пациентам проводилась регистрация ЭКГ на электрокардиографе АТ-2 (Schiller, Швейцария) для исключения ишемических изменений миокарда, нарушений проводимости и ритма сердечных сокращений.

рН-импедансометрия пищевода была лично проведена диссертантом всем 168 пациентам на отечественном аппарате «Гастроскан-ИАМ» (ЗАО НПП «Исток-Система», г. Фрязино). Исследование проводилось по стандартной методике. Оценивались следующие параметры: общее количество рефлюксов за сутки (учитывались как кислые, так и некислые рефлюксы), продолжительность нахождения в пищеводе рефлюктата в течение суток (экспозиция болюса), скорость очищения пищевода от рефлюктата после эпизода рефлюкса (клиренс болюса), суммарное время с рН в пищеводе  $<4$  (экспозиция кислоты), индекс De Meester. В зависимости от значения внутрипищеводного рН гастроэзофагеальные рефлюксы (ГЭР) классифицировались как кислые ( $\text{pH}<4$ ), слабокислые ( $4<\text{pH}<7$ ) и щелочные ( $\text{pH}>7$ ) (Shay S. et al., 2004).

По результатам рН-импедансометрии, учитывая данные объективного исследования, была выделена контрольная группа (КГ), которую составили 24 человека с нормальными показателями рН-импедансометрии, не имевшие жалоб, свидетельствующих о заболеваниях пищевода и анамнестических указаний на наличие ГЭРБ.

рН-импедансометрическими критериями включения в КГ служили ранее определенные в исследованиях у здоровых добровольцев показатели

экспозиции кислоты и болюса в пищеводе (De Mesteer, 1974 и Zerbib F. et al., 2005 год):

1. Длительность экспозиции кислоты (время с  $pH < 4$ ) в пищеводе не превышает 4,5% от времени исследования;

2. Длительность экспозиции болюса, заброшенного в пищевод ретроградно, не превышает 2% от времени исследования.

Остальные 127 человек, имеющие отклонения показателей рН-импедансометрии от референсных значений составили основную группу (ОГ), внутри которой в зависимости от длительности экспозиции кислого, слабокислого и щелочного болюса в пищеводе были выделены подгруппы больных с патологической экспозицией кислого болюса (ГЭРБ с КБ), с патологической экспозицией слабокислого болюса (ГЭРБ с СКБ) и с патологической экспозицией щелочного болюса (ГЭРБ с ЩБ).

Критериями разделения больных ОГ на подгруппы служили установленные ранее в исследованиях на здоровых добровольцах показатели экспозиции кислоты и болюса в пищеводе (De Mesteer et al., 1974, Zerbib F. et al., 2005), а также собственные данные по экспозиции щелочного болюса, полученные при обследовании пациентов КГ:

1. Группа ГЭРБ с КБ:

В пищеводе время с  $pH < 4$  составляет более 4,5% от общего времени исследования (De Mesteer et al., 1974), время экспозиции болюса, заброшенного в пищевод ретроградно, составляет 2% и более от времени исследования (Zerbib F. et al., 2005), время экспозиции щелочного болюса не превышает 0,5% от продолжительности исследования (собственный критерий).

2. Группа ГЭРБ с ЩБ:

В пищеводе время экспозиции болюса, заброшенного ретроградно, составляет 2% и более от времени исследования (Zerbib F. et al., 2005), время экспозиции щелочного болюса превышает 0,5% от продолжительности исследования (собственный критерий).

### 3. Группа ГЭРБ с СКБ:

В пищеводе время с  $pH < 4$  составляет не более 4,5% от общего времени исследования (De Mestee et al., 1974), время экспозиции болюса, заброшенного в пищевод ретроградно, составляет 2% и более от времени исследования (Zerbib F. et al., 2005), время экспозиции щелочного болюса не превышает 0,5% от продолжительности исследования (собственный критерий).

По результатам pH-импедансометрии 15 человек были исключены из исследования в связи с возникновением технических погрешностей метода.

**Эзофагогастродуоденоскопия** была проведена 153 пациентам гибким эндоскопом «FUSINON FG -1ZP» (Япония) по стандартной методике.

Исследовались состояние слизистой оболочки пищевода, выраженность воспалительных изменений, локализация, размеры, количество дефектов слизистой, оценивалось состояние нижнего пищеводного сфинктера.

Для характеристики изменений слизистой оболочки пищевода применялась классификация Savary-Miller (1978 г.) в модификации Carisson и соавт. (1996 г.) и клиничко-эндоскопическая классификация, принятая на IX Европейской гастроэнтерологической неделе в Амстердаме.

По результатам ЭГДС 2 человека были исключены из исследования в связи с выявлением признаков ахалазии кардии.

129 пациентам была выполнена биопсия из слизистой оболочки дистального отдела пищевода по схеме: 4 фрагмента из участков, расположенных на 12, 3, 6, 9 часах на 2 см выше Z-линии, а также из отдельных очагов поражения слизистой оболочки.

**Морфологическое исследование биоптатов** было выполнено на кафедре патологической анатомии ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Парафиновые срезы готовили традиционным методом, окрашивали гематоксилином и эозином. Для повышения вероятности выявления кишечной метаплазии использовалась окраска препаратов красителем

альциановым синим с  $pH=2,5$ , который позволяет идентифицировать специфические бокаловидные железы. В препаратах оценивали степень выраженности и активность воспаления, наличие и тип метаплазии, наличие и степень выраженности дисплазии.

Таким образом, исследование закончили 151 человек. В их число вошли 60 мужчин (39,7%) и 91 женщина (60,3%), средний возраст исследуемых был равен 49 [44,3; 49,2] лет. Контрольную группу составили 24 человека (16 женщин (66,7%) и 8 мужчин (33,3%), средний возраст -34,7 [30,8; 43,2] лет), не имеющих жалоб, свидетельствующих о наличии заболеваний пищевода и анамнестических указаний на ГЭРБ или другие заболевания пищевода, с отсутствием признаков эзофагита при ЭГДС и нормальными показателями pH-импедансометрии. В основную группу вошли 127 пациентов (75 женщин (59,1%) и 52 мужчин (40,9%), средний возраст - 50,9 [46; 51,2] лет) с отклонениями показателей pH-импедансометрии от референсных значений.

**Статистическая обработка** полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc.).

Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей, количественные – с помощью медианы (Me) и 95% доверительного интервала (Me [-95%ДИ; +95%ДИ]) и/или квартилей.

Для оценки статистической значимости различий между группами определяли следующие параметры: количественные показатели, две независимые группы – метод Манна–Уитни; количественные показатели, более двух независимых групп – метод Краскела–Уоллиса; качественные показатели, независимые группы – метод хи-квадрат, при необходимости использовали точный критерий Фишера (одно- или двусторонний). Уровень статистической значимости был принят как достаточный при  $p < 0,05$ ; в случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони, в

этом случае  $p$  определялось как  $p=0,05/n$ , где  $n$  - количество сравнений одних и тех же данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от типа рефлюктата (кислый, слабокислый, щелочной) показал, что частота и выраженность пищеводных жалоб у больных ГЭРБ не зависит от кислотности рефлюктата. Наиболее частой жалобой для больных ГЭРБ являлась изжога, которая отмечалась у 81,5% больных ГЭРБ с КБ, 72,2% больных ГЭРБ с СКБ и 80,8% больных ГЭРБ с ЩБ. Жалобы на регургитацию и отрыжку кислым наблюдались у значительной доли больных ГЭРБ вне зависимости от характера рефлюктата. Различия в частоте изжоги, регургитации, отрыжки кислым, одинофагии и дисфагии в группах больных ГЭРБ с разным характером рефлюктата были статистически незначимы,  $p>0,05$  (рисунок 1).



Рисунок 1 - Сравнительная частота пищеводных жалоб (в %) у больных ГЭРБ с разным характером рефлюктата

Среди внепищеводных жалоб у обследованных больных ГЭРБ наиболее частыми были покашливание по утрам и загрудинная боль некардиального происхождения. Покашливание наблюдалось у 26,2% больных ГЭРБ с КБ, у 44,4% больных ГЭРБ с СКБ и у 46,2% больных ГЭРБ с ЩБ, различия между группами не достигли статистической значимости

( $p > 0,05$ ). Некардиальная загрудинная боль в группе больных ГЭРБ с ЩБ наблюдалась значительно чаще, чем в группе больных ГЭРБ с КБ (69% vs. 34%,  $p = 0,002$ ).

Частота таких жалоб, как отрыжка горьким (54%,  $p_{2-3} = 0,005$ ), тошнота (61,5%,  $p_{1-3} = 0,04$ ), боли в правом подреберье (73,1%,  $p_{1-3} = 0,003$ ) в группе больных ГЭРБ с ЩБ была статистически значимо выше, чем в других группах пациентов с ГЭРБ, что позволяет считать их выявление у больных ГЭРБ предиктором в отношении наличия дуоденального содержимого в рефлюктате (рисунок 2).



Рисунок 2 - Сравнительная частота других гастроэнтерологических жалоб (в %) у больных ГЭРБ с разным характером рефлюктата

В настоящем исследовании нами были изучены функциональные особенности пищевода у здоровых лиц с помощью суточной рН-импедансометрии на аппарате «ИАМ Гастроскан» (НПП Исток-система, г. Фрязино) (таблица 1).

Таблица 1- Показатели суточной рН-импедансометрии у лиц контрольной группы (Ме, 25-95 перцентиль)

Показатель	25-95 перцентиль	Медиана
Общее число рефлюксов	20-61	48
Число кислых рефлюксов (КР)	10-48	16
Число слабокислых рефлюксов (СКР)	10-32	23
Число щелочных рефлюксов (ЩР)	0-12	4
Химический клиренс, с	25,5-74	37
Объемный клиренс, с	10,2-17,7	13
Экспозиция болюса, %	1,1-1,9	1,4
Экспозиция кислого болюса, %	0,1-0,9	0,4
Экспозиция слабокислого болюса, %	0,5-1,5	0,8
Экспозиция щелочного болюса, %	0-0,5	0,2

Экспозиция болюса в пищеводе лиц КГ не превышала 1,9% от времени суток. В рамках настоящего исследования совместный анализ импедансометрических и рН-метрических данных, кроме общей экспозиции болюса, впервые позволил определить длительность экспозиции болюса с разной реакцией среды: экспозиция кислого болюса (с  $\text{pH} < 4$ ) составляла у здоровых лиц 0,1-0,9%, экспозиция слабокислого болюса (с  $4 < \text{pH} < 7$ ) занимала 0,5-1,5%, экспозиция щелочного болюса (с  $\text{pH} > 7$ ) не превышала 0,5% от времени исследования.

Таким образом у здоровых лиц, не страдающих ГЭРБ и не принимающих антисекреторные препараты, экспозиция слабокислого болюса в пищеводе занимала почти в два раза больше времени, чем экспозиция кислого болюса.

У лиц КГ экспозиция кислого болюса в пищеводе занимала в среднем в 3,6 раз меньше времени, чем экспозиция кислоты (время с  $\text{pH} < 4$ ), что можно объяснить различиями в скорости объемного и химического клиренса: у здоровых лиц химический осуществлялся в 2,9 раз медленнее (37 vs. 13 секунд), чем объемный клиренс (рисунок 3).

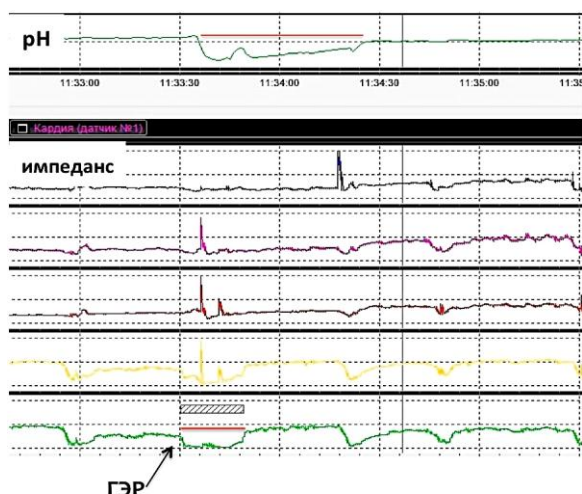


Рисунок 3 - Продолжительность химического (верхняя красная линия) и объемного клиренса (нижняя красная линия) у лиц КГ

Полученные при исследовании лиц КГ показатели экспозиции кислого, слабокислого и щелочного болюса использовались в дальнейшем в качестве референсных значений и позволили выделить среди пациентов ОГ 3 типа больных ГЭРБ: с патологической экспозицией кислого болюса (ГЭРБ с КБ, n=65), щелочного болюса (ГЭРБ с ЩБ, n=26) и слабокислого болюса (ГЭРБ с СКБ, n=36).

Больные ГЭРБ с КБ составили наиболее многочисленную группу (51,2%). В нее вошли 35 женщин (53,8%) и 30 мужчин (46,2%), средний возраст больных был равен 53,4 [46,7; 54,1] года.

При анализе функциональных показателей пищевода у больных ГЭРБ с КБ (таблица 2) обращало на себя внимание значительное увеличение числа кислых рефлюксов, замедление химического и объемного клиренса (таблица 3), более длительная экспозиция агрессивного кислого болюса в просвете пищевода по сравнению с КГ и другими группами больных ГЭРБ.

Больные ГЭРБ с СКБ составили 28,3% от всех больных ГЭРБ, среди них оказалось 24 женщины (66,7%) и 12 мужчин (33,3%), средний возраст пациентов был равен 46,1 [41; 50,2] лет.

Группа больных ГЭРБ с СКБ характеризовалась минимальными отклонениями показателей рН-импедансометрии от референсных значений, в частности, небольшим увеличением числа гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) за сутки за счет слабокислых рефлюксов, которые возникали главным



образом в постпрандиальный период и, вероятнее всего, содержали нейтрализованное пищевой кислотой содержимое желудка (рисунок 4).

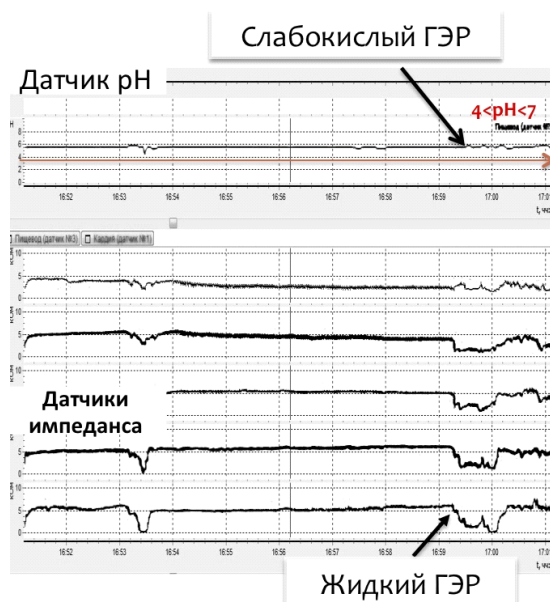


Рисунок 4– рН-импедансометрия пищевода: слабокислый жидкий рефлюкс

Таблица 2 - Сравнительная характеристика показателей рН-импедансометрии у больных ГЭРБ с разным характером рефлюктата, Me (25;75) процентиль

Показатель	ГЭРБ с КБ(1)	ГЭРБ с СКБ(2)	ГЭРБ с ЩБ(3)	p1-2	p1-3	p2-3
Число рефлюксов за сутки	111(88; 12)	86(67,5; 97,5)	98(71; 128)	<0,001	0,24	0,06
Число КР	75(53; 99)	28(14; 44)	28(6; 64)	<0,001	<0,001	0,87
Число СКР	32(22; 42)	53,5(40; 58,5)	34(25; 47)	<0,001	0,45	0,001
Число ЩР	1(0; 4)	3(0; 6,5)	24,5 (16; 33)	0,17	<0,001	<0,001
Время с рН<4, % от времени исследования	9,5(6,7; 15,5)	1,5(0,9; 3,3)	1,3(0,2; 6,1)	<0,001	<0,001	0,69
Время с 4<рН<5,5, % от времени исследования	21(14,5; 31,4)	13,5(7; 25,3)	4,5(2,4; 8,3)	0,002	<0,001	<0,001
Время с рН>7, % от времени исследования	4,5(1,1; 11,7)	4,4(0,6; 11,6)	37,3(24,7; 43,8)	0,699	<0,001	<0,001
Экспозиция болюса общая, % от времени исследования	3,2(2,7; 3,8)	2,7 (2,4; 3,2)	3,4(2,8; 4,1)	0,004	0,355	0,005
Экспозиция кислого болюса, %	2,1(1,5; 2,6)	0,7(0,3; 1,1)	0,9(0,1; 1,7)	<0,001	<0,001	0,909

от времени исследования						
Экспозиция с/кислого болюса, % от времени исследования	1,1(0,8; 1,6)	1,9(1,5; 2,2)	1,4(1;1,9)	<0,001	0,083	0,005
Экспозиция щелочного болюса, % от времени исследования	0(0; 0,1)	0,1(0; 0,3)	0,9(0,6; 1,2)	0,093	<0,001	<0,001
Показатель De Meester	30,6(20,6; 45,5)	6,7(3,7; 10,5)	5,3(1,4; 15,7)	<0,001	<0,001	0,870

В группе больных ГЭРБ с СКБ обнаруживалось также небольшое повышение продолжительности объемного клиренса (таблица 3), что приводило к увеличению экспозиции слабокислого болюса в пищеводе.

Группа больных ГЭРБ с ЩБ состояла из 26 пациентов (16 женщин (61,5 %) и 10 мужчин (38,5%)), что составило 20,5% от общего числа больных ГЭРБ, средний возраст пациентов был равен 49,6 [41,5; 55,2] лет.

Среди функциональных особенностей пищевода при ГЭРБ с ЩБ можно выделить увеличение суточного числа ГЭР за счет щелочных и смешанных (кислотно-щелочных) рефлюксов (рисунок 5).

Таблица 3 - Химический и объемный клиренс у больных ГЭРБ с разным характером рефлюктата и лиц КГ, Me (25;75) 95 перцентиль

Группа	Химический клиренс, с	Объемный клиренс, с
ГЭРБ с КБ (1)	124 (80; 155)	21,6 (18,1; 26,9)
ГЭРБ с СКБ (2)	51(31; 76,5)	21,5 (17,5; 25)
ГЭРБ с ЩБ (3)	58 (27; 67)	20,9 (18,5; 23,4)
КГ (4)	37 (25,5; 53) 74	12,9 (10,2; 15,1) 17,7
p 1-2	<0,001	0,489
p 1-3	<0,001	0,465
p 2-3	0,695	0,465
p 1-4	<0,001	<0,001
p 2-4	0,021	<0,001
p 3-4	0,148	0,002

Число щелочных рефлюксов в группе больных ГЭРБ с ЩБ было статистически значимо выше, чем в группах пациентов ГЭРБ с КБ (p<0,001)

и ГЭРБ с СКБ ( $p < 0,001$ ), обнаруживалось также увеличение длительности объемного клиренса (таблица 3), что в совокупности с большим числом щелочных и смешанных ГЭР приводило к увеличению экспозиции щелочного болюса в пищеводе.

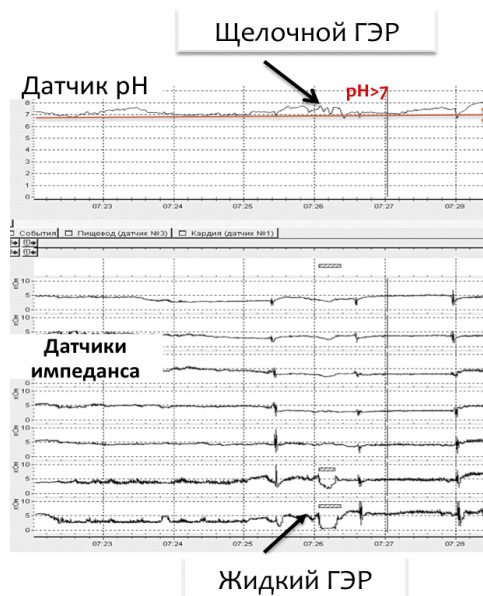


Рисунок 5 - рН-импедансометрия пищевода: щелочной жидкий рефлюкс

При сравнении между собой данных рН-импедансометрии в трех группах больных ГЭРБ было обнаружено, что общая длительность экспозиции болюса в группах ГЭРБ с КБ(1) и ГЭРБ с ЩБ(3) была сопоставима ( $p_{1-3} = 0,355$ ) и значительно превышала аналогичный показатель в группе ГЭРБ с СКБ (2) ( $p_{1-2} = 0,004$  и  $p_{2-3} = 0,005$ ) (таблица 2, рисунок 6).

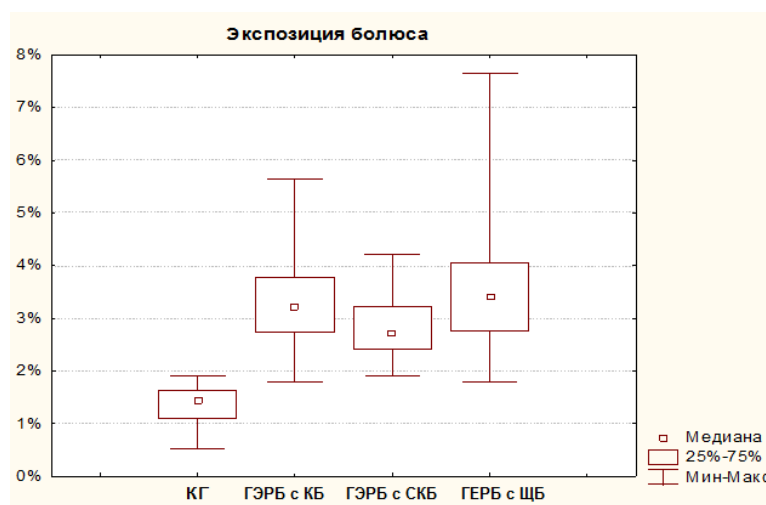


Рисунок 6 - Экспозиция болюса в пищеводе больных ГЭРБ с разным характером рефлюктата (по данным рН-импедансометрии пищевода)

Среди лиц, закончивших исследование (151 человек), совместное применение датчиков рН- и импедансометрии позволило выявить наличие патологических рефлюксов (кислых, слабокислых и щелочных) и установить диагноз ГЭРБ у 127 пациентов. В то же время, изолированный анализ данных с датчика рН (без использования данных импедансометрии) выявлял патологические ГЭР лишь у 73 пациентов. Таким образом, чувствительность традиционной рН-метрии в диагностике ГЭРБ по сравнению с рН-импедансометрией составляет 57,5%.

Более того, если среди больных ГЭРБ с КБ диагноз с помощью традиционной рН-метрии удалось установить у всех пациентов, то при ГЭРБ с ЩБ – лишь в 30,7% случаев, а при ГЭРБ с СКБ правильный диагноз не был поставлен ни у кого.

При проведении ЭГДС у больных ГЭРБ с КБ эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки пищевода обнаруживались в 44,6% случаев. Множественные эрозии наблюдались у 18,5% больных, язвы слизистой оболочки пищевода - у 4,6% пациентов.

У большинства больных ГЭРБ с СКБ (86,1%) изменения слизистой оболочки пищевода были представлены катаральным эзофагитом. Эрозивный эзофагит был обнаружен лишь у 13,9% больных, при этом различия с группой ГЭРБ с КБ достигли статистической значимости ( $p=0,004$ ). Язвы и множественные эрозии слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ с СКБ при ЭГДС не выявлялись.

В группе больных ГЭРБ с ЩБ катаральный эзофагит был выявлен у 76,9% пациентов, эрозивный эзофагит - у 23,1%. Множественные эрозии встречались у пациентов этой группы в 11,5% случаев, язвы пищевода обнаружены не были.

Морфологическое исследование слизистой оболочки пищевода показало, что у больных ГЭРБ с СКБ степень и активность воспаления были

статистически значимо ниже, чем у больных ГЭРБ с КБ и ГЭРБ с ЩБ (таблица 4). Степень и активность воспаления при ГЭРБ с КБ и ГЭРБ с ЩБ были сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4 - Сравнительная оценка средних показателей активности и степени воспаления у больных ГЭРБ с разным характером рефлюктата (в баллах)

	ГЭРБ с КБ(1)	ГЭРБ с СКБ(2)	ГЭРБ с ЩБ(3)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
Степень воспаления	1,9±0,7	1,4±0,5	1,9±0,7	0,001	0,872	0,009
Активность воспаления	1,2±0,8	0,5±0,6	1,2±1,0	<0,001	0,553	0,034

Цилиндрическая метаплазия эпителия пищевода была верифицирована при морфологическом исследовании у больных ГЭРБ с КБ в 57,1% случаев: при этом у 41,1% пациентов наблюдалась метаплазия желудочного типа (рисунок 7), у 16% больных - кишечная метаплазия.

В группе больных ГЭРБ с ЩБ цилиндрическая метаплазия эпителия пищевода обнаруживалась более чем у половины пациентов (61,9%): при этом в 19,1% случаев отмечалась желудочная метаплазия, в 42,9% - кишечная метаплазия (рисунок 8).

Цилиндрическая метаплазия эпителия пищевода в группе больных ГЭРБ с СКБ выявлялась значительно реже (23,5%), чем в группах больных ГЭРБ с КБ и ГЭРБ с ЩБ ( $p_{1-2}=0,02$ ,  $p_{2-3}=0,027$ ). В большинстве случаев отмечалась желудочная метаплазия, кишечная метаплазия эпителия обнаруживалась лишь у 2 (5,8%) больных ГЭРБ с СКБ.

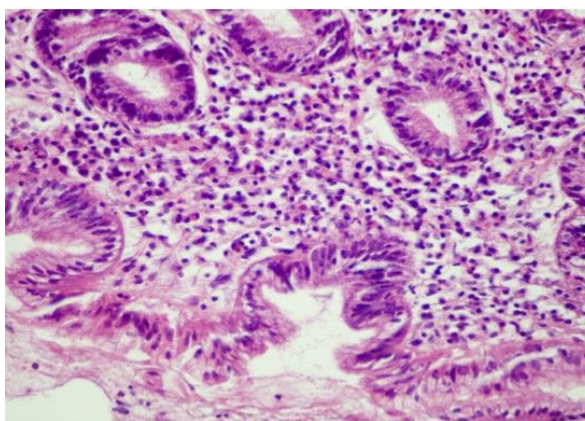
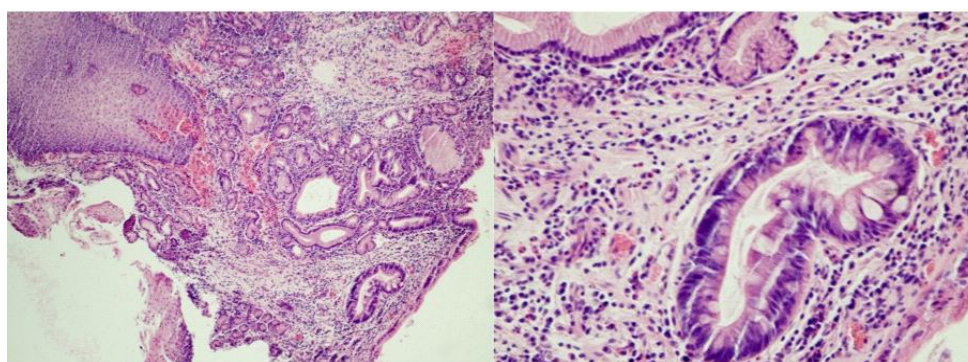


Рисунок 7 - Желудочная метаплазия эпителия пищевода у больного ГЭРБ с КБ, окраска гематоксилином и эозином, x400



а

б

Рисунок 8 - Неполная кишечная метаплазия эпителия пищевода у больного ГЭРБ с ЩБ, окраска гематоксилином и эозином: а) многослойный плоский эпителий с признаками акантоза и гиперплазии базальных клеток. В подлежащей ткани видны железы, образованные цилиндрическим эпителием с признаками неполной толстокишечной метаплазии, x100; б) неполная кишечная метаплазия, x400

Гистологические маркеры дисплазии эпителия пищевода были выявлены у 5,4% больных из группы ГЭРБ с КБ, у 2,9% пациентов из группы ГЭРБ с СКБ и 9,5% больных из группы ГЭРБ с ЩБ.

Таким образом, как показало настоящее исследование, эрозивно-язвенные поражения и желудочная метаплазия слизистой оболочки пищевода наиболее часто возникают при воздействии на нее кислого рефлюктата, к развитию кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода чаще всего приводит воздействие щелочного рефлюктата.

Полученные данные подтверждают необходимость применения 24-часовой рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ и определении тактики лечения.

## **ВЫВОДЫ**

1. Применение 24-часовой рН-импедансометрии пищевода позволяет выделить 3 группы больных ГЭРБ: больные ГЭРБ с патологической экспозицией кислого болюса (51,2%), с патологической экспозицией слабокислого болюса (28,3%), с патологической экспозицией щелочного болюса (20,5%).

2. Чувствительность суточной рН-импедансометрии пищевода в диагностике ГЭРБ с КБ сопоставима с таковой при традиционной суточной рН-метрии пищевода и значительно превосходит ее в диагностике ГЭРБ с ЩБ и ГЭРБ с СКБ, что объясняется способностью рН-импедансометрии выявлять слабокислые и щелочные рефлюксы.

3. Частота и интенсивность пищеводных жалоб (изжоги, отрыжки кислым, регургитации) не зависит от характера рефлюктата. Отрыжка горьким, тошнота, боли в правом подреберье и за грудиной некардиальные боли встречаются при ГЭРБ с ЩБ значительно чаще, чем в других группах ГЭРБ, что позволяет считать выявление данных жалоб у больных ГЭРБ предиктором наличия щелочных рефлюксов.

4. У здоровых лиц экспозиция ретроградно заброшенного болюса в пищевод не превышает 1,9% от времени исследования, представлена в наибольшей степени рефлюктатом со слабокислым характером среды (до 1,5% от времени исследования). Экспозиция кислого болюса у здоровых лиц не превышает 0,9%, экспозиция щелочного болюса не превышает 0,5% от времени исследования. Объемный клиренс болюса в пищеводе здоровых лиц осуществляется значительно быстрее (до 18 с), чем химический клиренс (до 74 с).

5. Морфофункциональные особенности пищевода при ГЭРБ с КБ включают увеличение числа кислых рефлюксов, замедление химического и

объемного клиренса, увеличение экспозиции агрессивного кислого болюса в просвете пищевода по сравнению с референсными значениями, что приводит к частому развитию эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищевода (у 44,6% больных) и цилиндрической метаплазии эпителия пищевода по желудочному типу (у 41,1% пациентов).

6. Морфофункциональные особенности пищевода при ГЭРБ с СКБ характеризуются увеличением числа слабокислых рефлюксов на фоне отсутствия патологических кислых и щелочных рефлюксов, нормальной продолжительности химического клиренса, что обуславливает благоприятное течение ГЭРБ. У большинства больных ГЭРБ с СКБ (86,1%) изменения слизистой оболочки пищевода представлены катаральным эзофагитом с минимальной активностью и степенью воспаления, наименьшей частотой развития кишечной метаплазии (5,8%).

7. Морфофункциональные особенности пищевода при ГЭРБ с ЩБ представлены увеличением числа щелочных и смешанных кислотно-щелочных рефлюксов, замедлением объемного клиренса, приводящих к значительно более высокой, чем в других группах больных ГЭРБ, частоте развития цилиндрической метаплазии эпителия пищевода кишечного типа (42,9%) и дисплазии эпителия пищевода (9,5%).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Наличие у больных ГЭРБ жалоб на тошноту, отрыжку горьким, боль в правом подреберье, загрудинную боль требует исключения щелочных дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов.

2. В случае подозрения на наличие у больного ГЭРБ щелочных или слабокислых рефлюксов необходимо отдавать предпочтение проведению суточной рН-импедансометрии, а не традиционной суточной рН-метрии пищевода.

3. При неэффективности антисекреторной терапии у больных ГЭРБ целесообразно проведение рН-импедансометрии пищевода для исключения ГЭРБ с СКБ и ГЭРБ с ЩБ.



4. В случае выявления у пациентов с ГЭРБ метаплазии эпителия слизистой оболочки пищевода по кишечному типу желательна проведение суточной рН-импедансометрии для исключения щелочных ГЭР.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

- **Кайбышева В.О.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы / Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.** – 2011. - № 4. – С. 4–13.
- **Кайбышева В.О.** рН-импедансометрия пищевода в диагностике ГЭРБ/ Кайбышева В.О., Трухманов А.С, Коньков М.Ю., Ивашкин В.Т. // Материалы XVIII Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2012. - № 5. прил. 40. С. 8.
- Трухманов А.С. рН-импедансометрия пищевода: пособие для врачей / Трухманов А.С., **Кайбышева В.О.** –М.: Медпрактика –М-2013.-31с.
- **Кайбышева В.О.** Возможности внутрипищеводной рН-импедансометрии в диагностике ГЭРБ/ Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.** – 2013. – № 2. – С. 4-16.
- **Кайбышева В.О.** Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GERD Q для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ В.О., Кайбышева., Ю.А. Кучерявый, А.С. Трухманов // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии** – 2013 - №5. – С. 15-23.
- Трухманов А.С. Внутрипищеводная рН-импедансометрия в диагностике ГЭРБ/ Трухманов А.С., **Кайбышева В.О.**, Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. / **Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.** – 2014. – №1. – С. 16–25.

- **Кайбышева В.О.** Обсуждение проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в материалах Всемирного гастроэнтерологического конгресса (Шанхай, 2013)/ Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.** –2014. - №3. - С.22-27.
- **Кайбышева В.О.** Морфофункциональные изменения в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата/ Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Пономарев А.Б., Напалкова Н.Н., Нечаев В.М., Ивашкин В.Т. // **Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.** – 2014. – №5. –С. 28-36.
- **Кайбышева В.О.** Морфофункциональные особенности ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата / Кайбышева В.О., Трухманов А.С, Коньков М.Ю., Пономарев А.Б., Ивашкин В.Т. // **Материалы XX Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.** - 2014. - № 5. прил. 44. С. 7.
- **Кайбышева В.О.** Функциональные показатели пищевода при неэрозивной и эрозивной ГЭРБ / Кайбышева В.О., Трухманов А.С, Коньков М.Ю., Пономарев А.Б., Ивашкин В.Т. // **Материалы XX Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.** - 2014. - № 5. прил. 44. С. 7.
- **Кайбышева В.О.** Функциональные показатели пищевода у больных ГЭРБ / Кайбышева В.О., Трухманов А.С, Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. // **Материалы XX Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.** - 2014. - № 5. прил. 44. С. 7.
- **Кайбышева В.О.** Показатели рН-импедансометрии у здоровых лиц / Кайбышева В.О., Трухманов А.С, Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. // **Материалы XX Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.** - 2014. - № 5. прил. 44. С. 133

- **Kaibysheva V.** Role of acid and non-acid reflux in esophageal mucosal damage / V.Kaibysheva, A. Trukhmanov, A. Ponomarev, O. Storonova, M. Konkov, V. Ivashkin// UEG-journal. - 2014. -Vol.2 (suppl. 1). – p.277
- **Kaibysheva V.** Impedance –pH reflux patterns in patients with non-erosive reflux disease and erosive reflux disease / Kaibysheva V., Trukhmanov A., Ivashkin V. // UEG-journal. - 2014. -Vol.2 (suppl. 1). – p.277

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:  
<http://www.gastroscan.ru/literature/>