

кураУДК 616,333-002.27:616.74-009

UDC 616,333-002.27:616.74-009

**ОСОБЕННОСТИ МАНОМЕТРИИ
ПИЩЕВОДА ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ
У ПАЦИЕНТА С МИАСТЕНИЕЙ**

**FEATURES OF HIGH RESOLUTION
ESOPHAGUS MANOMETRY IN A PATIENT
WITH MYASTHENIAS**

Рябчун Вадим Валерьевич – канд. мед. наук
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар

Ryabchun Vadim Valerievich – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar

Пелипенко Мария Евгеньевна
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар

Pelipenko Maria Evgenievna
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar

Алексамян Лусине Гагиковна
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар

Aleksanyan Lusine Gagikovna
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar

Беспечный Михаил Васильевич
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар

Bespechny Mikhail Vasilyevich
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar

Корочанская Наталья Всеволодовна – д-р мед.
наук, профессор
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар

Korochanskaya Natalia Vsevolodovna – MD,
professor
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar

Серикова Светлана Николаевна – д-р мед. наук
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар

Serikova Svetlana Nikolaevna – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;
SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar

В представленном клиническом случае у больной
с миастенией выявлены нарушения моторики
и повреждение слизистой пищевода, что
обусловило необходимость совместной курации
пациентки неврологом и гастроэнтерологом.

The clinical case presented the patient with myasthenia
gravis causing motility disorders and damage of the
esophageal mucosa. The joint supervision
of the patient by a neurologist and gastroenterologist
was necessary in that case.

Ключевые слова: МИАСТЕНИЯ, МАНОМЕТРИЯ
ПИЩЕВОДА ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ,
ДИСФАГИЯ, ТЕСТ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ
ГЛОТКАМИ

Key words: MYASTHENIAS, ESOPHAGUS
MANOMETRY, DYSPHAGIA, TEST WITH
MULTIPLIED SIPS

ВВЕДЕНИЕ

Миастения – это хроническое прогрессирующее аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, при котором наблюдаются кратковременные эпизоды слабости и утомляемости в различных группах мышц. Вариабельность мышечной слабости является отличительной чертой миастении [1].

Хроническое заболевание впервые было описано британским ученым-медиком Томасом Уиллисом в 1672 г., а доказательство его аутоиммунной природы появилось спустя более 200 лет.

Уровень распространенности миастении в мире варьирует от 2,17 до 32,0 случаев на 100 000 населения. В России за период с 2011 по 2016 г. частота встречаемости составила 8,1 случая на 100 000 населения [2].

В США частота заболеваемости миастенией регистрируется в пределах 14–20 случаев на 100 000 чел. [3].

Миастения встречается чаще у женщин моложе 40 лет и мужчин старше 60 лет. Однако это заболевание может дебютировать в любом возрасте, включая детский [3].

Патофизиология миастении у взрослых заключается в повреждении и уменьшении количества ацетилхолиновых рецепторов (АХР) на постсинаптической мышечной мембране поперечно-полосатых мышц циркулирующими специфическими комплиментфиксирующими антителами или в меньшей степени антителами к мышечно-специфической тирозинкиназе [4].

В настоящее время для классификации миастении используют классификацию Американской ассоциации неврологов MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America), предложенной R. J. Barohn [5]. Она позволяет оценить тяжесть клинических проявлений миастении по 5-балльной шкале:

1 – глазная форма: изолированная слабость только окулярных мышц, во всех других мышцах сила нормальная;

2 – легкая мышечная слабость (сопровождается слабостью глазных мышц любой выраженности)

2А: преобладание умеренной слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо того и другого. Возможны умеренное вовлечение в процесс бульбарной мускулатуры и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.

2В: преобладание умеренной слабости бульбарной и/или орофарингеальной мускулатуры, или того и другого. Происходит также умеренное вовлечение мышц туловища либо проксимальных отделов конечностей, появляется слабость окулярных мышц любой степени выраженности;

3 – умеренная мышечная слабость (может сопровождаться слабостью глазных мышц любой выраженности)

3А: преобладание средней степени слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо того и другого. Возможны умеренное вовлечение в процесс бульбарной и орофарингеальной мускулатуры и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.

3В: преобладание средней степени слабости бульбарной и орофарингеальной мускулатуры или того и другого. Сопровождается умеренным или средней степени тяжести вовлечением мышц туловища либо проксимальных отделов конечностей и слабостью окулярных мышц любой степени выраженности;

4 – мышечная слабость, может сопровождаться слабостью глазных мышц любой выраженности

4А: преобладание тяжелой степени слабости мышц туловища, либо проксимальных отделов конечностей, либо того и другого. Возможны

умеренное вовлечение в процесс бульбарной и орофарингеальной мускулатуры и слабость окулярных мышц любой степени выраженности.

4В: преобладание тяжелой степени слабости бульбарной и орофарингеальной мускулатуры, либо того и другого. Сопровождается умеренным, средним или тяжелым вовлечением мышц туловища либо проксимальных отделов конечностей и слабостью окулярных мышц любой степени выраженности;

5 – интубация с механической вентиляцией или без нее, кроме случаев обычных послеоперационных вмешательств [5].

Проведен поиск и проанализированы опубликованные результаты исследований в базе данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI) с ключевыми словами: *myasthenia gravis* (миастения) и *high resolution esophageal manometry* (манометрия пищевода высокого разрешения (МПВР)). Критерии отбора публикаций для анализа: использование метода МПВР для оценки манометрических показателей пищевода и его сфинктеров у пациентов с миастенией. Оценивали все типы исследований с доступностью результатов как минимум в виде резюме на русском или английском языках. В базе данных NCBI при поиске ключевых слов были найдены 83 публикации. В ходе отбора 81 работа не соответствовала критериям поиска. Таким образом, завершающему анализу оказались доступны две публикации, посвященные манометрическому исследованию пищевода при миастении.

Клинический случай нарушения моторики пищевода у пациентки с миастенией

Пациентка К., 43-х лет, находилась на лечении в гастроэнтерологическом центре поликлиники СКАЛ в апреле 2023 г. Обратилась со следующими жалобами: боль в груди, периодически изжога, дисфагия, поперхивание при употреблении твердой пищи, вздутие живота, послабление стула.

Анамнез заболевания: в июле 2018 г. лечилась в поликлинике ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» (НИИ ККБ № 1) с диагнозом: неэрозивная рефлюксная болезнь, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), микрохолецистолитиаз, доброкачественная гипербилирубинемия (синдром Жильбера, подтвержден генетически).

Пациентке назначено лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) в стандартной дозировке на 4 нед. Жалобы на изжогу, боль в груди, чувство горечи во рту были купированы.

В начале 2019 г. у пациентки впервые появились жалобы на птоз левого века, слабость в поясе верхних конечностей, усталость. Она обратилась к неврологу НИИ ККБ № 1. Выполнена компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости. Заключение – тимомы, ЖКБ, конкременты в желчном пузыре.

Для подтверждения диагноза миастении определено наличие антител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР). Выявлено увеличение титра до 0,73 нмоль/л (норма <0,45 нмоль/л). Иммунологическое исследование является одним из четырех обязательных критериев установления диагноза миастении [6].

Врачебное заключение невролога НИИ ККБ № 1: миастения, клинически глазная форма, тимомы. Пациентка была направлена в торакальное хирургическое отделение НИИ ККБ № 1 для оперативного лечения (тимэктомии). В феврале 2022 г. больной была выполнена расширенная тимэктомия. В последующем пациентка наблюдалась и лечилась у невролога НИИ ККБ № 1 с диагнозом: миастения, глазная форма, клинически в стадии субкомпенсации на фоне приема антихолинэргических препаратов (АХП) и глюкокортикостероидов. Состояние после видеоторакоскопии справа – расширенная тимэктомия, астено-невротический синдром.

На фоне проведенного лечения жалобы пациентки на птоз левого века, слабость в поясе верхних конечностей, усталость нивелировались. В связи с сохранением дисфагии, поперхивания твердой пищей больная поступила в гастроэнтерологический центр поликлиники СКАЛ ККБ № 2 для обследования.

Пациентке выполнена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с помощью видеоэндоскопического центра Olympus Evis Exera III. Заключение: недостаточность кардии, эрозивный дистальный рефлюкс-эзофагит, степень А по Лос-Анджелесской классификации. Эндоскопические признаки очагового атрофического гастрита С-1 по Kimura – Takemoto, дуоденогастральный рефлюкс.

Больной назначена рентгенография пассажа с барием по верхним отделам ЖКТ с применением рентгеновского диагностического комплекса «Диаком» (исполнение 3 Севкавренген-Д). Выявлены признаки недостаточности кардии, гастродуоденита, гастроптоз, дуоденогастральный рефлюкс.

Для уточнения причины дисфагии была выполнена манометрия пищевода высокого разрешения (МПВР) с помощью манометрической системы высокого разрешения для исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта фирмы MMS-Laborie (GI Solar, Нидерланды) UGI G3-7/8 и многоразового эзофагеального 24-канального водно-перфузионного катетера высокого разрешения. Методика проведения манометрии соответствовала зарубежным и отечественным рекомендациям [7, 8]. За двое суток до проведения исследования пациентке был отменен антихолинэстеразный препарат (пиридостигмина бромид), исследование выполняли натощак.

После подготовки системного обеспечения оборудования, подключения манометрического катетера к датчикам давления данные пациентки вносили в базу. Проводили нагнетание помпой давления в

резервуар с дистиллированной водой до значений в 1000 миллибар (0,986 атм.) и заполнение ей капилляров катетера. Калибровку катетера осуществляли на уровне будущего положения больной, проверяли работоспособность всех датчиков давления.

Подготовка пациентки к предстоящему исследованию включала: информирование о его целях, этапах проведения, правилах поведения, установка эмоционально-доверительного контакта, уточнение о наличии аллергических реакций на медицинские препараты. За 3–5 мин до введения катетера производили анестезию слизистой оболочки полости носа 10%-м раствором Лидокаина. Манометрический катетер деликатно вводили в положении сидя через левый (более проходимый) носовой ход до глотки. Далее просили больную наклонить голову вниз, дышать глубже, выполнять глотательные движения. Зонд при этом вводили в пищевод, а затем через кардию – в желудок под контролем компьютерного манометрического изображения и устанавливали так, чтобы четко визуализировались верхний пищеводный сфинктер (ВПС), верхний, грудной отдел пищевода, нижний пищеводный сфинктер (НПС) и желудок. Катетер фиксировали лейкопластырем к крыльям носа, пациентка занимала положение лежа на спине. После 5-минутной адаптации к наличию катетера начинали исследование. Регистрировали глубину введения катетера (55 см). Просили пациентку сделать глубокий вдох для выполнения контроля положения катетера. При вдохе давление в средостении снижается, а в брюшной полости повышается, соответственно наблюдали снижение давления в пищеводе и повышение его в желудке, что подтверждало корректное положение катетера. На анатомической панели отмечали границы ВПС и НПС, зону перехода поперечно-полосатой мускулатуры пищевода (верхняя треть) в гладкую (средняя и нижняя трети), желудок. Далее приступали к записи базального давления в ВПС и НПС, оценивали среднее базальное давление в

сфинктерах. Для этого просили пациентку спокойно дышать, воздержаться от глотков, кашля и разговоров в течение 30 с. После определения давления в сфинктерах приступали к основному тесту – оценке двигательной активности пищевода в ответ на 10 глотков жидкости (очищенная вода). Пациентке выдавали для выполнения глотков по 5 мл жидкости с интервалом в 30 с и просили воздержаться от повторных глотков.

Определяли следующие параметры МПВР: интегральная сократимость дистального сегмента (ИСДС), латентный период дистального сегмента (ЛПДС), суммарное давление расслабления (СДР) НПС. Далее выполняли тест (3 эпизода) с множественными быстрыми глотками (ТМБГ). Для этого просили пациентку сделать 5 глотков по 3 мл жидкости с интервалом в 2–3 с. По окончании ТМБГ приступали к определению базального давления в ВПС и НПС после глотков жидкости, просили пациентку спокойно дышать, воздержаться от глотков, кашля и разговоров в течение 30 с. После этого заканчивали исследование, отключали катетер от датчиков давления, просили пациентку сделать глубокий вдох и задержать дыхание, удаляли катетер и приступали к анализу полученных данных.

При проведении МПВР базальное давление в ВПС до выполнения теста с глотками жидкости составило 87,2 мм рт. ст., после – 55,2 мм рт. ст. (референсные значения 33–180 мм рт. ст.), базальное давление НПС составило 24,9 мм. рт. ст. и 20,5 мм. рт. ст. соответственно (референсные значения 10–45 мм рт. ст.) (рисунки 1–2).

Манометрические показатели первых двух выполненных глотков по 5 мл жидкости соответствовали физиологической норме (рисунок 3). Последующие глотки характеризовались ослабленными или неудавшимися сокращениями (рисунок 4) в сравнении с нормой (рисунок 5).

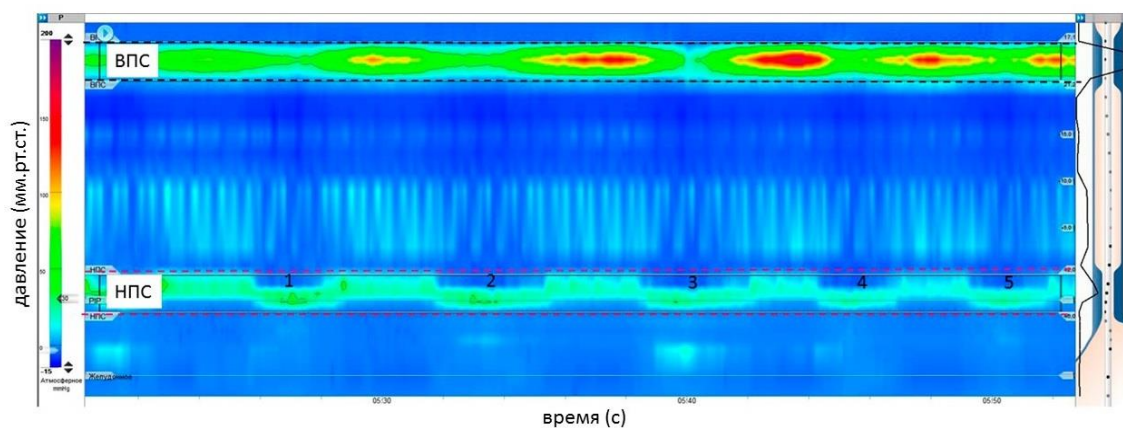


Рисунок 1 – Базальное давление в ВПС и НПС до выполнения теста с глотками жидкости:
1–5 – инспираторное снижение давления в области НПС

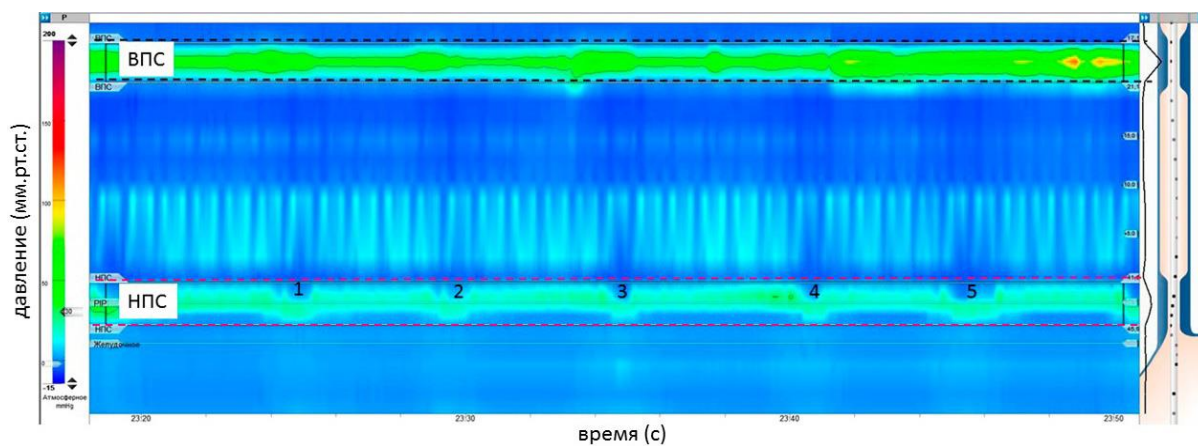


Рисунок 2 – Базальное давление в ВПС и НПС после выполнения теста с глотками жидкости

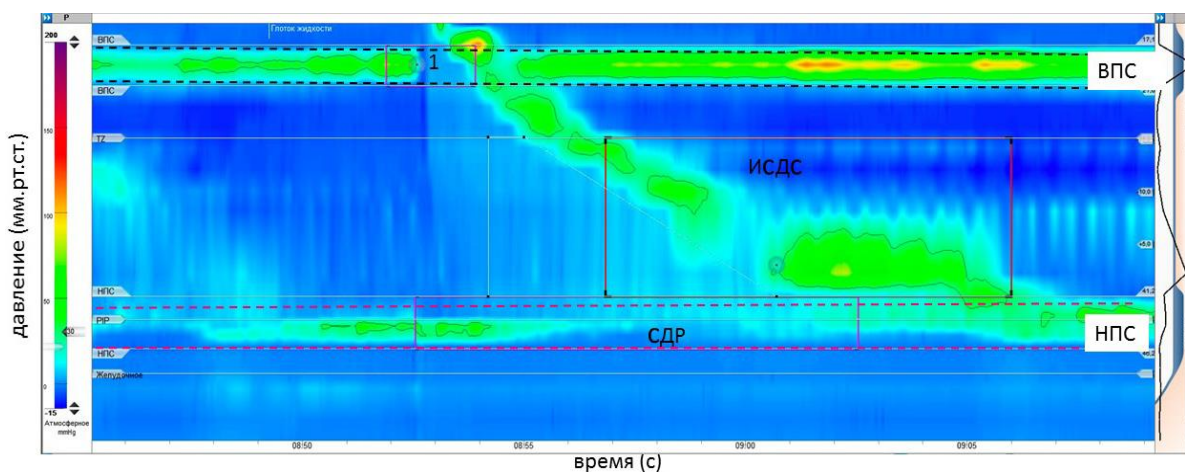


Рисунок 3 – Первый тестовый глоток 5 мл жидкости:
1 – снижение давления в ВПС, обусловленное его расслаблением в ответ на глоток (ИСДС – 533 мм рт. ст. · см · с, СДР – 11 мм рт. ст.)

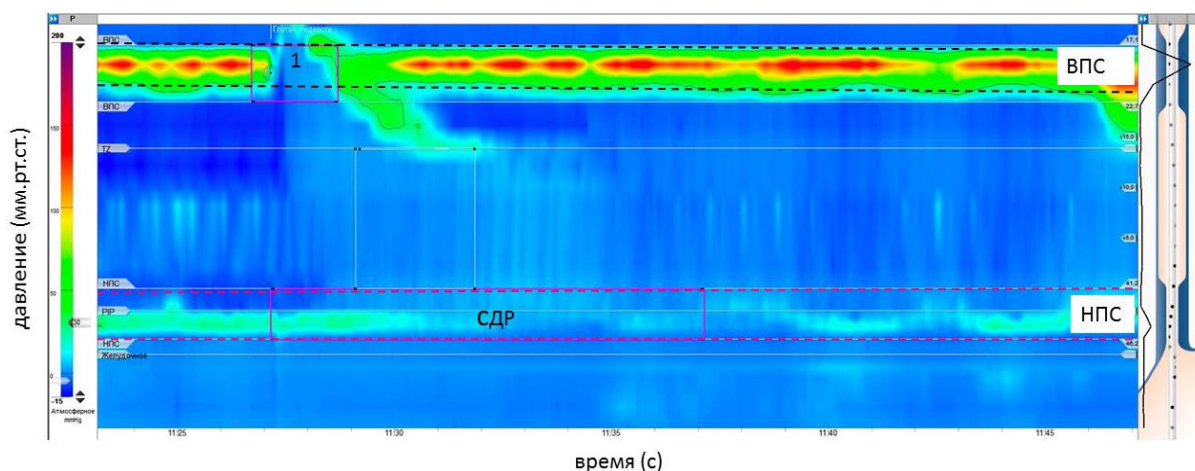


Рисунок 4 – Шестой тестовый глоток 5 мл жидкости. Отсутствие сократимости пищевода: 1 – снижение давления в ВПС, обусловленное его расслаблением в ответ на глоток жидкости (СДР – 6 мм рт. ст.)

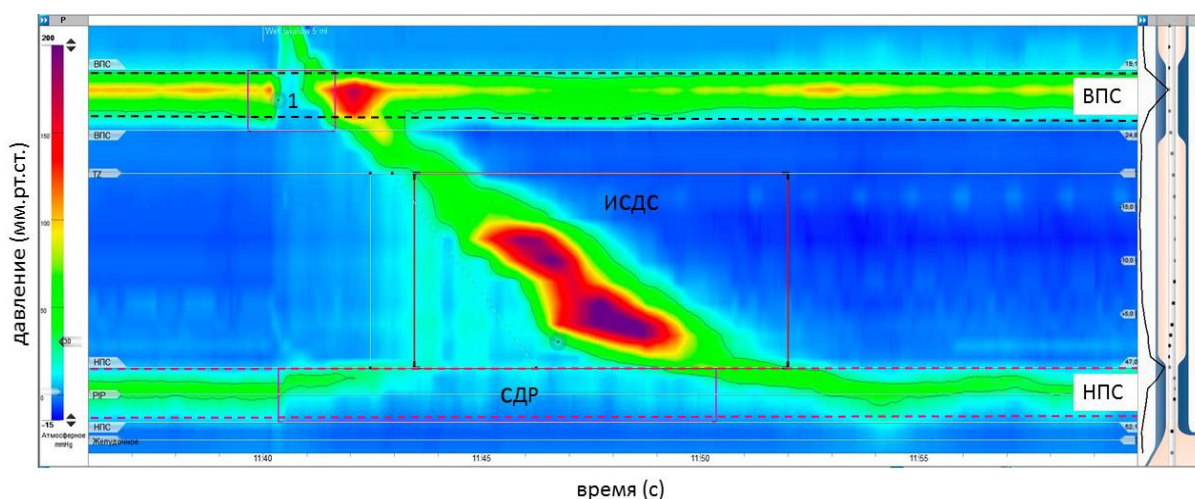


Рисунок 5 – Нормальный глоток 5 мл жидкости
(ИСДС – 4145 мм рт. ст. · см · с,
СДР – 14 мм рт. ст.)

Суммарное (10 глотков) значение интегральной сократимости дистального сегмента (ИСДС) составило 423 мм рт. ст. · см · с, при норме 450–8000 мм рт. ст. · см · с (рисунки 6–7).

Значения суммарного давления расслабления (СДР) НПС составили 7,8 мм рт. ст. (референсные значения < 15 мм рт. ст.). С учетом наличия преимущественно неэффективных сокращений пищевода при выполнении основного теста был выполнен ТМБГ. Основу теста составляет физиологический механизм ингибирования перистальтических

сокращений во время фазы глотания и возникновения усиленной перистальтической волны (результатирующее сокращение или резерв сокращения) по завершении. Результаты теста выявили отсутствие резерва сократительной способности пищевода в сравнении с адекватным ТМБГ. (рисунки 8–9). После последнего глотка сокращения пищевода отсутствовали во всех трех эпизодах провокационного теста.

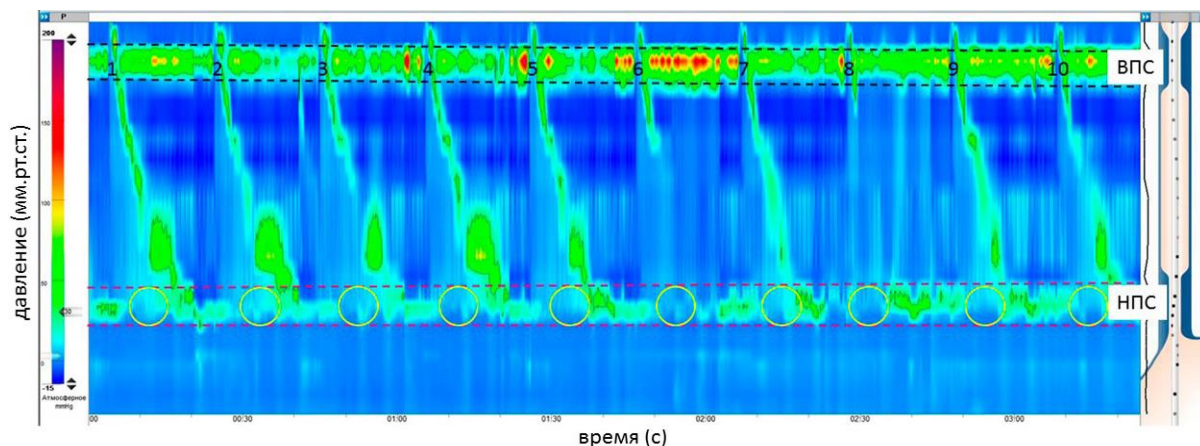


Рисунок 6 – Последовательные 10 глотков жидкости у пациентки с миастенией:
1–10 – снижение давления в ВПС, обусловленное его расслаблением в ответ на глоток жидкости;

○ – падение давления в нижнем пищеводном сфинктере, обусловленное его расслаблением в ответ на глотки жидкости

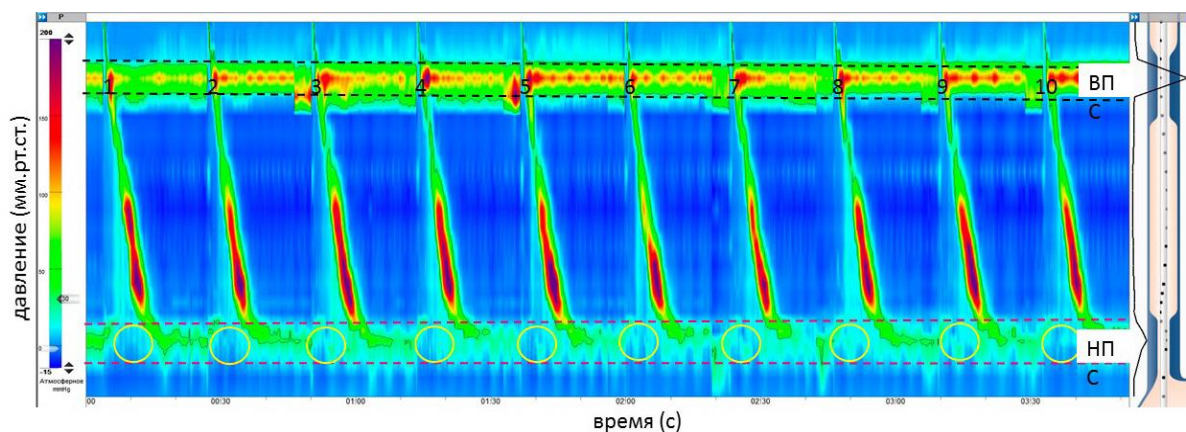


Рисунок 7 – Последовательные 10 глотков жидкости в норме;
1–10 – снижение давления в ВПС, обусловленное его расслаблением в ответ на глоток жидкости;

○ – снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере, обусловленное его расслаблением в ответ на глотки жидкости

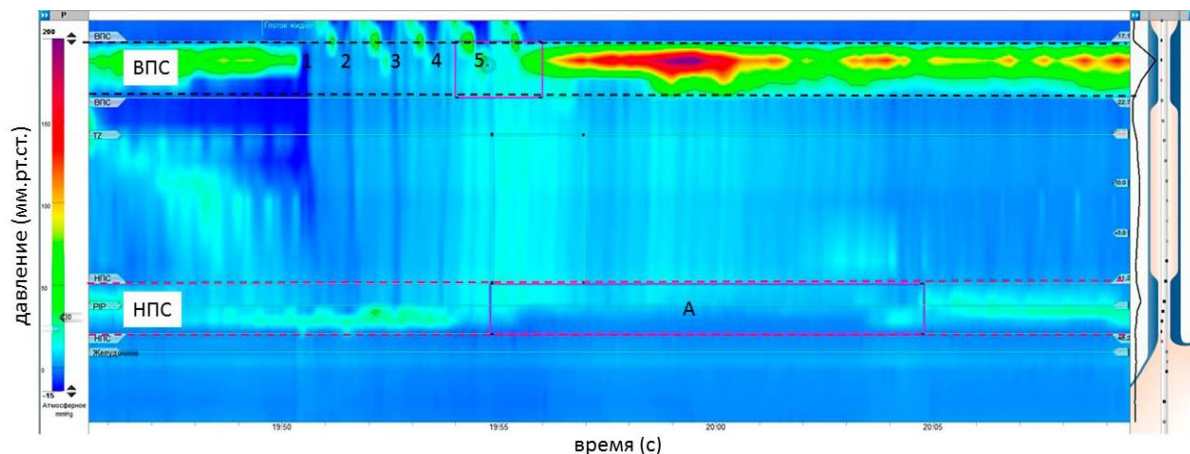


Рисунок 8 – Отсутствие сократительного резерва по данным ТБГ:
1–5 – быстрые глотки жидкости;
А – СДР – 6 мм рт. ст.

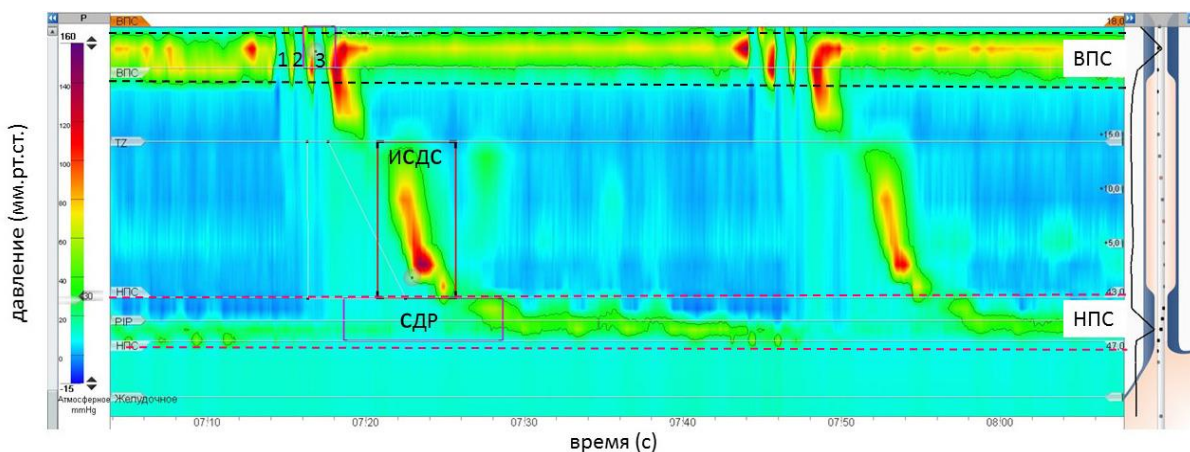


Рисунок 9 – Адекватный ТБГ ИСДС – 1271 мм рт. ст. · см · с;
СДР – 4 мм рт. ст.

На фоне постоянного приема АХП (пиридостигмина бромид) проводили электромиографию группы мышц (круговой глаза, дельтовидной, отводящей мизинец и большеберцовой с помощью пятиканального электромиографа «Нейро-МВП-5» (производитель ООО «Нейрософт», г. Иваново). Выполнено исследование нервно-мышечной передачи методом ритмической стимуляции частотой 3 и 50 Гц. Миастенической реакции с исследованием групп мышц (круговой глаза, дельтовидной, отводящей мизинец, передней большеберцовой) не выявлено.

У пациентки результаты анализа крови на антитела к АХР через два года после тимэктомии были в норме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку патофизиология миастении заключается в повреждении и уменьшении количества АХР на постсинаптической мышечной мембране поперечно-полосатых мышц, некоторые исследователи описывают нарушение сократимости мышц верхней трети пищевода [8, 9], двигательные нарушения, выявленные при выполнении манометрии высокого разрешения у пациентки с миастенией в дистальном сегменте пищевода, стенка которого состоит из гладкой мускулатуры, оказались неожиданными. Однако результаты проведенного исследования подтверждаются работами других исследователей, указавших на ослабление или отсутствие сокращений дистального сегмента пищевода при выполнении традиционной манометрии [10, 11].

Снижение тонуса НПС участвует в патофизиологии развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), нарушая естественную архитектуру пищеварения. Появление гастроэзофагеального рефлюкса способствует повреждению слизистой оболочки пищевода и без применения своевременных методов лечения может привести к развитию эрозивного эзофита. Нежелательными осложнениями ГЭРБ могут стать язвы пищевода, кровотечения, пептические стриктуры и пищевод Барретта. Нарушение целостности структуры органа приводит к некорректной работе моторики пищевода, усугубляя течение болезни. Целесообразно назначение пациентам антисекреторной и цитопротективной терапии при выявлении повреждений слизистой оболочки пищевода с подтвержденным диагнозом миастении.

Поперечно-полосатые мышцы верхней трети пищевода получают холинергическую иннервацию через никотиновые ацетилхолиновые

рецепторы, а гладкие мышцы средней и дистальной трети пищевода сокращаются под влиянием постганглионарных холинергических нейронов, ацетилхолин которых возбуждает мускариновые ацетилхолиновые рецепторы (М-холинорецепторы) [10, 12]. Они были обнаружены в гладких мышцах нижней трети пищевода и НПС [13]. Холинергические нейроны, медиатором которых является ацетилхолин, присутствуют в верхней, средней и нижней третях пищевода, поэтому не исключается возможность возникновения нарушений сократимости в любом отделе пищевода при миастении.

ВЫВОДЫ

Манометрия пищевода высокого разрешения (МПВР) и фиброгастроуденоскопия (ФГДС) являются важными методами диагностики состояния пищевода у пациентов с миастенией, как при наличии слабо выраженных бульбарных нарушений с целью их последующей коррекции до возникновения выраженных осложнений, так и при генерализованных формах заболевания и жалобах на дисфагию.

Рассмотренные методики позволяют объективизировать жалобы, определить характер и выраженность двигательных нарушений пищевода, повреждений слизистой оболочки пищевода и провести их медикаментозную коррекцию. Дальнейшие исследования будут направлены на уточнение уровня и степени вовлечения мускулатуры пищевода в патологический процесс и его динамики.

Ввиду повреждения бульбарной и/или орофарингеальной мускулатуры при миастении обоснована необходимость совместной курации таких пациентов неврологом и гастроэнтерологом.

Список литературы

1. *Sharon I.* Myasthenia Gravis and Pregnancy / *I. Sharon* // Medical Society of the State of New York. – 2021. November 2: 2–4.
2. Эпидемиологические исследования миастении : обзор литературы / *Т. М. Алексеева, В. В. Крючкова, Т. Р. Стучевская, А. Н. Халмурзина* // Нервно-мышечные болезни. – 2018; 8 (3): 12–8.
3. Myasthenia Gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations / *L. Dresser, R. Wlodarski, K. Rezanian, B. Soliven* // J. Clin. Med. – 2021. – May 21; 10(11): 2235.
4. *Дедаев С. И.* Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике / *С. И. Дедаев* // Нервно-мышечные болезни. – 2014; (2): 6–15.
5. Myasthenia gravis: recommendation for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America / *A. Jaretzki 3rd, R. J. Barhon, R. M. Ernstoff et al.* // Neurology. – 2000. – Jul. – 12; 55(1):16–23.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миастении / *Е. И. Гусев, А. Б. Гехт и др.* // Президиум Всероссийского общества неврологов. – 2013: 6–19.
7. Клинические рекомендации / *В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. С. Трухманов и др.* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. – 2020:30(3): 61–88.
8. *Linke, R.* Assessment of esophageal function in patients with myasthenia gravis / *R. Linke, T. Witt, K. Tatsch* // Journal Neurology. – 2003; 250, 601–606.
9. Исследование моторики пищевода у больных миастенией до и после видеоторакоскопической тимэктомии / *А. М. Сигал, Е. И. Сигал, М. В. Бурмистров, А. В. Бердников* // Практическая медицина. – 2015; 6: 50–53.
10. *Huang M. H.* Esophageal manometric studies in patients with myasthenia gravis / *M. H. Huang, K. L. King, Ka. Y. Chien* // J Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1988; 95: 281–285.
11. *Llabre's M.* Dysphagia as the role manifestation of myasthenia gravis / *M. Llabre's, F. J. Molina-Martinez, F. Miralles* // Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2005; 76: 1297–1300.
12. *Коротько Г. Ф.* Моторная деятельность системы пищеварения / *Г. Ф. Коротько.* – Краснодар: Изд-во «ЭДВИ», 2022. – 236 с.
13. *Rattan S.* Effect of nicotine on the lower esophageal sphincter: studies on the mechanism of action / *S. Rattan, R. K. Goyal* // Gastroenterology – 1975; 69: 154–159.