

Ахалазия кардии: современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике

Ю. В. Евсютина, О. А. Сторонова, А. С. Трухманов, В. Т. Ивашкин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Cardiac achalasia: modern concepts on etiology, pathogenesis, clinical presentation and diagnostics

Yu. V. Yevsyutina, O. A. Storonova, A. S. Trukhmanov, V. T. Ivashkin

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Представить современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике ахалазии кардии.

Основные положения. Ахалазия кардии представляет собой первичное двигательное заболевание пищевода, при котором происходит поражение межмышечных сплетений.

Основными симптомами ахалазии являются: дисфагия, регургитация, боль в грудной клетке и похудание. «Золотым стандартом» диагностики является манометрия пищевода, которая позволяет оценить давление покоя и расслабления нижнего пищеводного сфинктера и перистальтическую активность дистального отдела пищевода.

В качестве возможных этиологических факторов рассматриваются генетическая, аутоиммунная и инфекционная теории.

Заключение. На настоящий момент патогенез, клиническая картина и методы диагностики ахалазии кардии изучены достаточно подробно, однако этиология заболевания, несмотря на многовековую историю вопроса, остается неизвестной. Большого внимания заслуживает аутоиммунная теория заболевания, которая требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: ахалазия кардии, аутоантитела, дисфагия.

The aim of review. To present up-to-date data on etiology, pathogenesis, clinical presentation and diagnostics of cardiac achalasia.

Key points. Cardiac achalasia represents primary esophageal motor disease with involvement of myenteric plexus.

Basic symptoms of achalasia include dysphagia, regurgitation, chest pain and weight loss. Esophageal manometry which allows to evaluate resting pressure and relaxation phenomenon of the lower esophageal sphincter and peristaltic activity of distal part of the esophagus is the «gold standard» of diagnostics.

Genetic, autoimmune and infectious theories are considered for disease etiology.

Conclusion. For the present moment pathogenesis, clinical presentation and diagnostics methods of cardiac achalasia are investigated in detail, however etiology of disease remains unknown, despite of centuries-old history. The major attention is drawn to autoimmune theory which requires further investigations.

Key words: cardiac achalasia, autoantibodies, dysphagia.

Евсютина Юлия Викторовна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: uselina@mail.ru, 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Yevsyutina Yuliya V — attending physician, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: uselina@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Trukhmanov Aleksander S — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Ахалазия кардии представляет собой идиопатическое заболевание, причиной развития которого является воспаление и дегенерация межмышечных сплетений, приводящие к потере постганглионарных тормозящих нейронов, необходимых для расслабления *нижнего пищевода сфинктера* (НПС) и перистальтических сокращений пищевода [33].

Очень часто кардиоспазм считают синонимом ахалазии кардии наряду с мегаэзофагусом и идиопатическим расширением пищевода, однако это утверждение является ошибочным. Кардиоспазм представляет собой заболевание, характеризующееся стойким спазмом кардии, возникающим в результате дегенеративно-дистрофических изменений преганглионарных нейронов дорсальных ядер блуждающих нервов [10]. В пользу различия этих заболеваний говорит и тот факт, что баллонная пневмокардиадилатация как метод лечения эффективен только при ахалазии кардии.

Первый случай ахалазии кардии был описан в 1674 г. английским доктором Т. Williams, который успешно вылечил пациента с постоянной прогрессирующей рвотой расширением пищевода с помощью китового уса [49]. Спустя 250 лет, в 1927 г., А. Hurst, наблюдавший около 20 пациентов с дисфагией и рвотой, предположил, что их причиной может быть отсутствие нормального расслабления НПС вследствие органического поражения ауэрбахова нервного сплетения, и впервые ввел термин «ахалазия», определив ее как отсутствие релаксации (от греч. *a* — отсутствие, *chhalasis* — расслабление) [21]. Но несмотря на многовековую историю изучения этого заболевания, его этиология по сей день остается неизвестной для исследователей.

Перистальтика пищевода и расслабление НПС контролируются *энтеральной нервной системой* (ЭНС), представляющей собой сложную сеть нервов и сплетений, работу которых координируют ЦНС и ядра блуждающего нерва, расположенные в дне IV желудочка. Нейроны, входящие в состав ЭНС, контролируют двигательную активность *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) и располагаются в ауэрбаховом межмышечном нервном сплетении. Существуют два основных типа нейронов: 1) тормозящие, нейротрансмиттерами которых являются *оксид азота* (NO) и *вазоактивный интестинальный пептид* (ВИП), и 2) возбуждающие, медиатором которых является *ацетилхолин* (АХ) [18].

Гистологическое исследование материала, взятого при аутопсии и миотомии, показывает, что в межмышечных сплетениях развивается воспаление, в котором принимают участие CD₃/CD₈-позитивные цитотоксические Т-лимфоциты, эозинофилы, тучные клетки, происходит потеря ганглионарных клеток и развивается фиброз [48]. На начальных стадиях заболевания преобладает

воспалительный компонент с поражением главным образом тормозящих нейронов, в которых осуществляется синтез NO и ВИП. При дальнейшем прогрессировании заболевания отмечаются полная потеря этих клеток и замещение их соединительной тканью [19]. Потеря тормозящих нейронов приводит к неполному расслаблению НПС. А характерное для ахалазии отсутствие перистальтики пищевода развивается в связи с потерей нейронов, нейротрансмиттером которых является NO [23].

Ахалазия кардии считается достаточно редким заболеванием, ее распространенность составляет 10 случаев на 100 000 населения [23]. Идиопатическая ахалазия встречается на всех континентах, причем мужчины и женщины подвержены этому заболеванию одинаково [38]. У взрослых ахалазию кардии чаще всего диагностируют в возрастной группе от 25 до 60 лет. На настоящий момент рассматриваются три основные этиологические гипотезы: генетическая, инфекционная и аутоиммунная.

Генетическая гипотеза

У детей самой частой причиной ахалазии кардии является мутация гена ALADIN 12q13, что приводит к развитию аутосомно-рецессивного заболевания, так называемого синдрома Allgrove, или синдрома AAA, характеризующегося развитием ахалазии, алакримии и болезни Аддисона [41].

Риск развития ахалазии повышен и у детей с трисомией 21 (болезнью Дауна). Примерно 75% таких пациентов имеют заболевания ЖКТ и у 2% развивается ахалазия [28]. Риск ахалазии у детей с синдромом Дауна выше в 200 раз, чем в общей популяции [50].

Еще одна теория, указывающая на роль генетических факторов в развитии ахалазии, связана с полиморфизмом гена IL23R, локализованного в хромосоме 1p31. Она находит свое подтверждение в исследовании, проведенном в Испании, в ходе которого изучался полиморфизм гена IL23R Arg381 Gln у 262 пациентов с ахалазией и 802 здоровых людей. Установлено, что у мужчин младше 40 лет с ахалазией достоверно чаще встречается полиморфизм данного гена, что позволяет сделать вывод о важной роли IL23R как предрасполагающего фактора в развитии идиопатической ахалазии кардии [13].

Найдена также ассоциация между ахалазией кардии и специфическим HLA-генотипом. Исследование, проведенное в 2002 г., изучавшее уровень циркулирующих аутоантител к HLA DQA1- и DQB1-аллелями у пациентов с ахалазией и здоровых лиц, показало, что у всех женщин и 66,7% мужчин с идиопатической ахалазией и DQA1 * 0103 и DQB1 * 0603-аллелями выявлены аутоантитела к межмышечным сплетениям [35].

Заслуживает внимания теория о полиморфизме *NO-синтазы* (NOS), которая представляет собой фермент, катализирующий образование NO из аргинина, кислорода и NADPH. Существуют три типа NOS: нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS) и эндотелиальная (eNOS). Ответственные за них гены локализованы в хромосомах: 12q24.2, 17q11.2-q12 и 7q36. В ряде работ показан полиморфизм всех трех генов у пациентов с ахалазией. При этом чаще всего выявлялся полиморфизм iNOS22*A/Ab и eNOS*4a4a [27, 47].

Кроме оксида азота, вторым нейротрансмиттером тормозящих нейронов является вазоактивный интестинальный пептид. Одним из его рецепторов является рецептор 1, который принадлежит к семейству секретинных и экспрессируется различными иммунными клетками, такими как Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки [32]. Полиморфизм этого гена (VIPR₁) также может играть роль в развитии идиопатической ахалазии. VIPR₁-ген локализуется в хромосоме 3p22, и в ходе некоторых исследований были показаны пять его простых нуклеотидных полиморфизмов, таких как (rs421558) Intron-1, (rs437876) Intron-4, (rs417387) Intron-6, rs896 и rs9677 (3'UTR) [31, 32].

Ген, ответственный за синтез протеин-тирозинфосфатазы нерцепторного типа 22 (PTPN₂₂), локализуется в хромосоме 1p13.м3-p13 и ассоциирован с развитием аутоиммунных заболеваний [13]. Одной из кодируемой им фосфатаз является специфическая *лимфоидная фосфатаза* (Lyp), которая представляет собой внутриклеточную тирозинфосфатазу, являющуюся важнейшим регулятором Т-клеточной активации [22]. Полиморфизм гена PTPN₂₂ C18₅T, когда происходит замена кодона 620 Arg (R) на Trp (W), вследствие чего вместо Lyp-R620 образуется Lyp-W620 и повышается активность Т-лимфоцитов, является фактором риска развития аутоиммунных заболеваний [42, 44]. Исследование, проведенное в Испании, показало, что вышеописанный полиморфизм повышает риск ахалазии в испанской популяции [36].

Инфекционная гипотеза

В течение многих лет болезнь Чагаса рассматривают как один из этиологических факторов в развитии ахалазии кардии. Это заболевание, называемое также американским трипаносомозом, вызывается микроорганизмом *Trypanosoma cruzi* и встречается в странах Латинской Америки. Заболевание протекает в две фазы. Первая является острой и связана с циркуляцией паразитов в крови. Вторая фаза проявляется в проникновении трипаносом в сердце и мышечный слой пищевода, где и происходит их кумуляция. Процесс сопровождается в основном поражением

межмышечных сплетений пищевода, что приводит к последующим дегенеративным изменениям в них и нарушению двигательной функции пищевода. Именно в эту фазу происходит нарушение расслабления НПС и развивается атония пищевода, которые проявляются дисфагией, пищеводной рвотой и болью по ходу пищевода при проглатывании пищи [11].

В качестве возможного этиологического фактора идиопатической ахалазии высказывается также предположение о вирусной природе заболевания. Так, существует некая корреляция между ахалазией кардии и предшествующими инфекционными заболеваниями, в частности корью и опоясывающим лишаем, возбудителем которого является *Herpes zoster* [30].

Аутоиммунная теория

Аутоиммунная теория в патогенезе ахалазии заслуживает отдельного внимания. Интересен тот факт, что одинаковые аутоантитела могут встречаться как при паранеопластических, так и идиопатических нарушениях моторики ЖКТ [24]. Примерами могут служить частое обнаружение антинейрональных нуклеарных антител (ANNA-1) при мелкоклеточном раке легких и антител к клеткам Пуркинье (РСА-1) при карциноме яичников и молочных желез, при сопутствующих им нарушениях двигательной функции пищевода [25, 29].

Как установлено в ряде работ, в популяции пациентов с ахалазией кардии возрастает риск развития аутоиммунных заболеваний. Так, проведенное в Канаде исследование, включавшее 193 пациента с диагнозом идиопатической ахалазии, показало повышенный риск развития некоторых аутоиммунных заболеваний у этих пациентов в сравнении с контрольной группой: сахарного диабета 1-го типа в 5,4 раза, гипотиреоза в 8,5 раза, синдрома Шегрена в 37 раз, системной красной волчанки в 43 раза и увеита в 259 раз, что в общем дает повышение риска аутоиммунных заболеваний у пациентов с ахалазией в 3,6 раза [12].

В некоторых исследованиях доказано сочетание ахалазии кардии и тиреоидной патологии. Так, в исследовании, проведенном в Иране в 2007 г., среди 30 пациентов с ахалазией у 23,2% выявлена патология щитовидной железы, из них у 13,3% — гипотиреоз, у 6,6% — гипертиреоз и у 3,3% — эутиреоидный зоб [15].

В одном из последних исследований, выполненном в клинике Мэйо в США, изучался профиль циркулирующих аутоантител у больных с первичной ахалазией ($n=70$) и здоровых людей ($n=161$) [34]. Пациенты с ахалазией подвергались тщательному сбору анамнеза: уточнялись данные о наличии сахарного диабета 1-го типа, тиреоидной патологии, пернициозной анемии, вити-

Таблица 1

Частота обнаружения аутоантител у пациентов с ахалазией и в контрольной группе, %

Аутоантитела	Ахалазия (n=70)	Контроль (n=161)
К никотиновым ацетилхолиновым рецепторам (AChR):		
ганглионарный тип	0	0
мышечный тип	1,4	0
К кальциевым каналам:		
N-тип	1,4	0
P/Q-тип	0	0
К калиевым каналам	1,4	0
Антинейрональные нуклеарные антитела (ANNA-1)	0	0
К декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD65)	21,4	2,5
К скелетным мышцам	25,7	4,4
К инсулину	0	3,7
К клеткам островков Лангерганса	1,4	1,0
К париетальным клеткам желудка	5,7	1,9
К тиреопероксидазе	20,0	12,4

лиго, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, табакокурении, влиянии профессиональных вредностей, а также отягощенном семейном анамнезе по ахалазии, онкологическим и аутоиммунным заболеваниям. У всех пациентов исследовалась сыворотка крови на спектр нейрональных аутоантител: антитела к никотиновым рецепторам АХ — ганглионарному и мышечному типу (AChR), антитела к калиевым и кальциевым каналам — P/Q-тип и N-тип, к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD65), антитела к скелетным мышцам, антинейрональные нуклеарные антитела (ANNA-1), известные также под названием anti-Hu, и другие органоспецифичные антитела: маркёры сахарного диабета 1-го типа — антитела к инсулину, к клеткам островков Лангерганса, антитела к париетальным клеткам желудка и тиреопероксидазе.

Согласно результатам, представленным в табл. 1, ни у пациентов с ахалазией, ни в контрольной группе не было обнаружено антинуклеарных нейрональных антител и антител к ганглионарным рецепторам АХ, которые могут иметь место при паранеопластической ахалазии. Однако 25,7% больных с первичной ахалазией имели одно или более нейрональных антител к скелетной мускулатуре, тогда как в контрольной группе они были выявлены лишь у 4,4%. Среди пациентов с ахалазией у 21,4% найдены антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (в контрольной группе у 2,5%), хотя только один пациент страдал сахарным диабетом 1-го типа. Данное исследование, как и вышеупомянутые, показало также, что у больных с первичной ахалазией достоверно выше уровень органоспецифических антител: к тиреопероксидазе (выявлены в 20% в группе ахалазии по сравнению с 12,4% в контрольной

группе) и антител к париетальным клеткам желудка — 5,7% против 1,9%.

Проведенное крупное исследование позволяет еще раз задуматься именно об аутоиммунной этиологии первичной ахалазии и требует дальнейшего изучения.

Клиническая картина идиопатической ахалазии кардии

Основным симптомом ахалазии кардии является дисфагия, она встречается у 99% пациентов при употреблении твердой пищи и у 90–95% при приеме жидкой пищи [33].

Говоря о симптоме дисфагии, надо отметить, что ее подразделяют на два вида — ротоглоточную и пищеводную. Пищеводная дисфагия характеризуется нарушением прохождения пищи по пищеводу, которое пациенты ощущают как затруднение при глотании, локализованное ретростернально или у мечевидного отростка.

Выделяют три типа причин пищеводной дисфагии [26]:

- поражения слизистой оболочки пищевода («внутренние»), которые приводят к сужению просвета вследствие воспаления, фиброза или роста опухоли;

- болезни средостения («наружные»), вызывающие обструкцию пищевода путем прямого сдавления или из-за увеличения лимфатических узлов;

- нейромышечные заболевания, поражающие гладкие мышцы пищевода и его иннервацию, нарушающие перистальтику либо работу НПС, или то и другое (ахалазия кардии).

Дисфагия при ахалазии кардии характеризуется внезапным началом, обычно среди полного здоровья, и постепенным прогрессирующим течением:

вначале отмечается нарушение прохождения по пищеводу твердой, а в последующем и жидкой пищи. Такие состояния, как нервное перевозбуждение, непривычная обстановка, разговоры во время еды и быстрота приема пищи, особенно плохо пережеванной и холодной, усиливают дисфагию.

Дисфагия может сопровождаться чувством задержки пищи в пищеводе на какое-то время с «проваливанием» затем в желудок [1].

Пациент может самостоятельно уменьшить указанные проявления различными приемами — запиванием пищи большим количеством жидкости, заглатыванием воздуха, повторными глотательными движениями или ходьбой. Немаловажна и температура принимаемой пищи: большинство больных отмечают лучшее прохождение теплой или горячей пищи по сравнению с холодной.

Кроме дисфагии для пациентов с ахалазией кардии характерна активная и пассивная регургитация, которая встречается в 84 и 68% соответственно. Активная регургитация представляет собой срыгивание только что съеденной пищи или слизи. Это встречается при незначительной дилатации пищевода, тогда как его значительное расширение может приводить к отсроченной регургитации, объем которой существенно больше, чем в первом случае. Пассивная регургитация возникает вне приема пищи, чаще при горизонтальном положении пациента и может сопровождаться аспирацией дыхательных путей, которая, в свою очередь, может вызывать симптомы со стороны дыхательной системы — одышку и кашель и маскировать основное заболевание.

Надо отметить, что ночной кашель, наряду с симптомом «мокрой подушки», свидетельствует о декомпенсации ахалазии кардии и служит абсолютным показанием к проведению пневмокардиодилатации [8].

Характерным признаком ахалазии является потеря массы тела, что диагностируется в 61% случаев и коррелирует с тяжестью течения заболевания. Средняя потеря массы тела составляет 5–10 кг [3].

Еще одной типичной жалобой больных считается боль в грудной клетке — встречается примерно у 59% пациентов, чаще в молодом возрасте [14, 23]. Боли могут возникать как во время приема пищи (причиной является перерастяжение стенок пищевода) и проходить после срыгивания или «проваливания» пищи в желудок, могут быть вызваны также спазмом гладкой мускулатуры пищевода и возникать как во время еды, так и без четкой связи с ней. Для трети больных ахалазией кардии характерна жгучая боль по ходу пищевода, возникающая вследствие прямого раздражающего действия на пищевод остатков задерживающейся пищи и лактата, продукция которого повышена при избыточной бактериальной ферментации сохраняющихся в пищеводе углеводов [39].

У 8% пациентов отмечается икота, основной причиной которой является длительная обструкция дистального отдела пищевода, приводящая к раздражению диафрагмального нерва [37, 38].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ахалазии кардии проводят со следующими заболеваниями.

1. Сужение пищевода вследствие опухолевого поражения НПС характеризуется прогрессирующим симптомом дисфагии, как и при истинной ахалазии. Однако быстро прогрессирующая потеря массы тела и пожилой возраст пациентов говорят именно в пользу злокачественного поражения. При физикальном осмотре можно выявить пальпируемое образование в брюшной полости и лимфаденопатию. Для точного установления диагноза необходимо проведение *эзофагогастро-дуоденоскопии* (ЭГДС) [2].

2. Пептическая стриктура, как правило, является осложнением длительно текущей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, основным симптомом которой является изжога. Для нее также характерна дисфагия, однако отмечается затруднение прохождения по пищеводу только твердой пищи. В плане дифференциальной диагностики важно проведение манометрии и рентгенографии пищевода с его контрастированием, по данным которых не отмечается расширения просвета пищевода, а при вертикальном положении тела контраст в отличие от ахалазии не задерживается. При ЭГДС возможно выявление эрозий и участков пищевода Баррета. Надо сказать, что потеря массы тела не характерна для пептической стриктуры в отличие от ахалазии.

3. При ишемической болезни сердца основным клиническим проявлением является боль в грудной клетке. Этот симптом практически невозможно отличить от такового при ахалазии кардии, особенно если стенокардия провоцируется приемом пищи. Не помогает в дифференциальной диагностике и положительный эффект от приема нитроглицерина, так как боли при ахалазии, как и при ишемической болезни сердца, купируются после его приема. Электрокардиография также не всегда вносит ясность в диагноз, поскольку при ахалазии могут регистрироваться неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса, а ишемия миокарда, в свою очередь, может носить скрытый характер и выявляться на ЭКГ лишь при физической нагрузке. Поэтому в спорных ситуациях необходимо проводить комплексное кардиологическое исследование, включающее велоэргометрию или тредмил-тест, эхокардиографию и комбинированное исследование — суточное холтеровское мониторирование и 24-часовую манометрию пищевода.

4. Врожденные мембраны и кольца пищевода при их небольшом размере часто остаются бессимптомными и манифестируют после введения в рацион ребенка твердой пищи такими симптомами, как дисфагия и срыгивание во время или после кормления. У детей более старшего возраста возникает характерная для идиопатической ахалазии рвота пищеводным содержимым, что затрудняет постановку правильного диагноза [20].

5. Неврогенная анорексия обычно возникает у молодых женщин в отличие от ахалазии, которая встречается в одинаковой мере у мужчин и женщин и характеризуется развитием дисфагии и рвоты желудочным содержимым, которые часто провоцируют психотравмирующие ситуации. Для данного заболевания также характерно похудание.

Диагностика

Лабораторные исследования

Всем пациентам с ахалазией кардии требуется проведение общего анализа крови, коагулографии (для установления риска развития кровотечения перед выполнением пневмокардиодилатации или хирургическим вмешательством), определение уровня креатинина, альбумина сыворотки крови, проведение общего анализа мочи с определением кетоновых тел, которые обнаруживаются в моче при длительном голодании [8].

Инструментальные исследования

Для подтверждения диагноза идиопатической ахалазии необходимо применение инструментальных методов обследования — рентгенографии пищевода с контрастированием, ЭГДС и манометрии, которая признана «золотым стандартом» диагностики.

Перед выполнением рентгеноконтрастного исследования некоторые авторы рекомендуют проведение обзорной рентгенографии грудной клетки, по результатам которой можно определить уровень жидкости в средостении, наличие которой

обусловлено застоем пищевых масс в пищеводе, а также выявить расширение средостения и отсутствие газового пузыря желудка [6].

При рентгенографии пищевода с бариевой взвесью у больных с ахалазией выявляют отсутствие первичной перистальтики в дистальной $\frac{1}{3}$ пищевода. Просвет последнего, как правило, расширен, но иногда может иметь S-образную форму, типичной находкой бывает конусовидное сужение в области НПС, похожее на «мышинный хвостик» или «птичий клюв». Отмечается замедление эвакуации контрастного вещества из пищевода в желудок [40].

Для ахалазии характерна положительная проба Хурста, когда начало опорожнения пищевода происходит вне акта глотания и зависит от высоты столба бариевой взвеси, при этом при повышении показателя гидростатического давления НПС раскрывается и контрастное вещество «проваливается» в желудок.

При проведении контрастного исследования важное значение имеют фармакологические пробы [4]. Широкую известность приобрела проба с нитроглицерином. Пациенту через некоторое время после введения бариевой взвеси дают сублингвально 1–2 таблетки нитроглицерина, что при ахалазии вызывает снижение тонуса НПС и быстрое продвижение контраста из пищевода в желудок. Существуют также пробы с карбахолином или ацетилхолином, при введении которых возникают непродульсивные беспорядочные сокращения мускулатуры в грудном отделе пищевода и усиливается тонус НПС, что приводит к длительной задержке бария в пищеводе. Похожий результат отмечается при введении синтетического аналога холецистокинина — синкалида, который в норме расслабляет НПС, однако из-за утраты тормозящих нейронов развивается парадоксальный эффект в виде стойкого сокращения сфинктера, что также приводит к задержке контрастного вещества в пищеводе.

Во всех случаях подозрения на ахалазию кардии необходимо проводить ЭГДС с целью исклю-

Таблица 2

Чикагская классификация нарушений моторики пищевода

Ахалазия	Тип I Тип II Тип III Нарушение проходимости кардии
Заболевания, связанные с нарушением моторики	Диффузный эзофагоспазм Чрезмерная интенсивность сокращений — DCI >8000 («отбойный молоток») Гипокинезия/Отсутствие сокращений
Изменения перистальтики	Нарушение перистальтики с большими разрывами Нарушение перистальтики с малыми разрывами Незавершенная перистальтика Ускоренные сокращения Гиперкинезия грудного отдела пищевода («пищевод щелкунчика»)

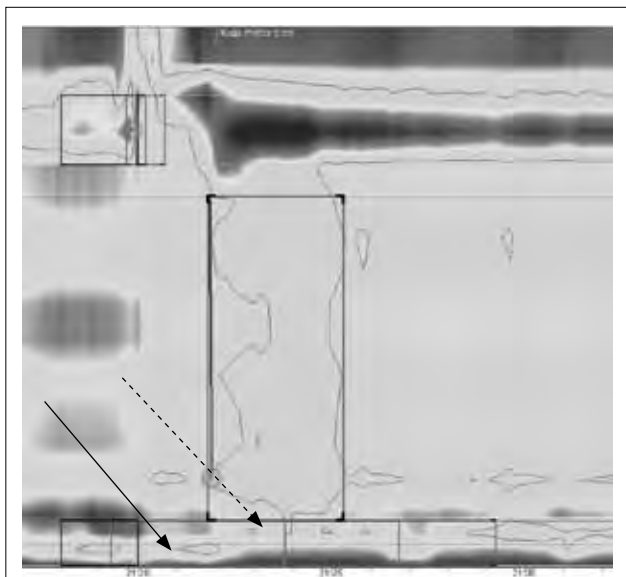


Рис. 1. «Подтягивание» НПС и укорочение грудного отдела пищевода у пациента с ахалазией кардии (сплошная стрелка — истинное расположение сфинктера, пунктирная — его подтягивание). Данные Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова

чения псевдоахалазии, доля которой составляет 2–4% [17, 43].

При ахалазии, по данным ЭГДС, тело пищевода может выглядеть нормальным или расширенным, в просвете возможно наличие пищевых масс. Очень важно подчеркнуть, что для указанного заболевания характерно отсутствие мышечного тонуса. Слизистая оболочка пищевода обычно не поражена, но при длительном течении болезни бывает утолщенной и рыхлой с поверхностными эрозиями, обусловленными длительным стазом пищи или развитием кандидозного эзофагита [9]. Типичными эндоскопическими признаками являются сужение кардиального отдела пищевода и его минимальное открытие при инсуффляции воздухом [16]. Однако при проведении конца эндо-

скопа сквозь это суженное отверстие сопротивление оказывается не таким значительным. Если же проведение эндоскопа через кардию происходит с заметным усилием, необходимо заподозрить опухольный характер стенозирования.

«Золотым стандартом» обследования пациентов с подозрением на ахалазию является манометрия [5]. В настоящее время исследование двигательной функции пищевода возможно как методом открытых катетеров (водно-перфузионная манометрия), так и с помощью современного высокотехнологичного метода — манометрии высокой разрешающей способности (*high resolution manometry*, HRM) и объемной 3D манометрии, имеющих ряд явных преимуществ по сравнению с манометрией, выполняемой 4- или 8-канальным водно-перфузионным катетером. При расположении датчиков давления на расстоянии 5 см друг от друга большие участки перистальтической волны грудного отдела пищевода «выпадают» из анализа. Например, подтягивание НПС и укорочение дистального отдела пищевода у больных с ахалазией кардии часто принимают за истинное, хотя и недостаточное, расслабление сфинктера («псевдорелаксация»). Использование многоканальных катетеров при манометрии высокой разрешающей способности позволяет избежать подобных ошибок (рис. 1).

При анализе результатов исследования пациентов с ахалазией кардии, полученных методом HRM, следует учитывать Чикагскую классификацию нарушений моторики пищевода, созданную в 2008 г. (последний пересмотр в Асконе в 2011 г.) — табл. 2.

В зависимости от выявленных изменений двигательной активности грудного отдела пищевода применение HRM позволило выделить три типа ахалазии кардии, что дает возможность более точно прогнозировать эффективность лечения методом пневмокардиодилатации (рис. 2). Для всех типов заболевания характерно повышение суммарного давления расслабления (IRP4, *integrated relaxation pressure*) выше 15 мм рт. ст.

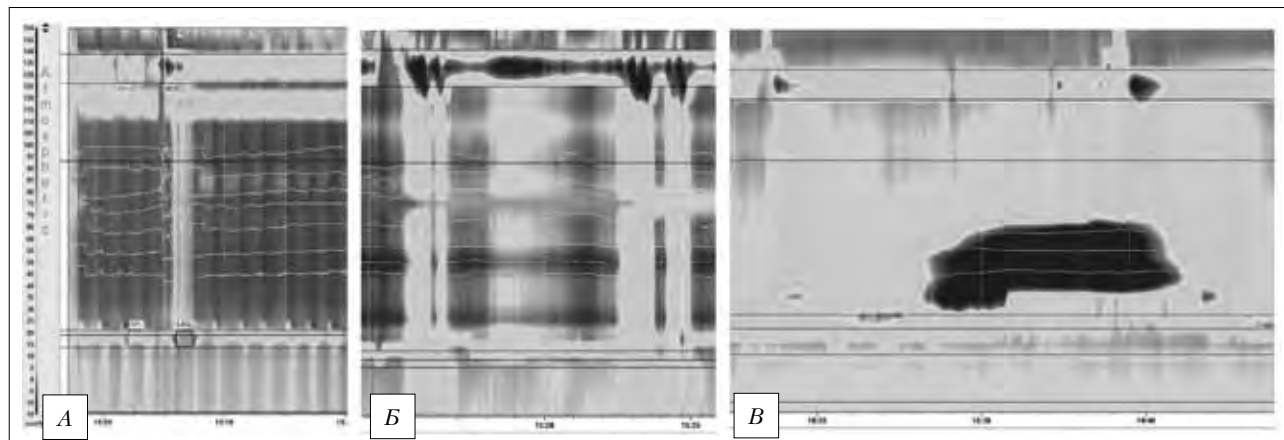


Рис. 2. Три типа ахалазии кардии: А — I тип, Б — II тип, В — III тип. Данные Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова

и отсутствие перистальтической волны сокращения грудного отдела пищевода. При этом давление покоя (*resting pressure*) может быть как повышено, так и в пределах нормальных значений (норма 10–35 мм рт. ст.).

При I типе ахалазии кардии (классическая ахалазия) в 100% влажных глотков отсутствует любая перистальтика грудного отдела пищевода. При II типе отсутствует нормальная перистальтическая волна сокращения, однако наблюдается равномерное спастическое сокращение умеренной интенсивности по всей длине пищевода от верхнего до нижнего пищеводного сфинктера (*panesophageal pressurization*) более чем в 20% влажных глотков. III тип характеризуется отсутствием нормальной перистальтической волны, наличием отдельных эпизодов перистальтики в дистальном отделе пищевода или преждевременными спастическими сокращениями (дистальный эзофагоспазм), зарегистрированными более чем в 20% влажных глотков.

Истинную ахалазию следует отличать от феномена нарушения проходимости кардии, при котором повышается суммарное давление расслабле-

ния НПС, но сохраняется нормальная перистальтика грудного отдела пищевода или снижается интенсивность сокращения в дистальном сегменте с малыми разрывами.

Наилучшие результаты лечения достигаются у пациентов со II типом ахалазии кардии, в то время как отсутствие перистальтики (I тип) или выраженная гипермоторная дискинезия грудного отдела пищевода (III тип) могут рассматриваться в качестве прогностических критериев большого процента рецидива ахалазии после кардиодилатации [45, 46].

Заключение

На настоящий момент патогенез, клиническая картина и методы диагностики ахалазии кардии изучены достаточно подробно, однако несмотря на многовековую историю изучения этой патологии ее этиология остается неизвестной. Большого внимания заслуживает аутоиммунная теория заболевания, которая требует проведения дальнейших исследований.

Список литературы

1. *Василенко В.Х., Суворова Т.А., Гребенев А.Л.* Ахалазия кардии. М.: Медицина, 1976:280 с.
1. *Vasilenko V.Kh., Suvorova T.A., Grebenev A.L.* Cardiac achalasia. M.: Medicine, 1976:280 p.
2. Гастроэнтерология: Национальное руководство / Под ред. *В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 480 с.
2. *Gastroenterology: National manual* / ed. *V.T. Ivashkin, T.L. Lapina*. M.: GEOTAR-Media, 2011. 480 p.
3. *Гребенев А.Л.* Ахалазия кардии (Клиника, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1969.
3. *Grebenov A.L.* Cardiac achalasia (clinical presentation, diagnostics, treatment): PhD degree thesis. M., 1969.
4. *Гребенев А.Л.* Влияние лекарственных препаратов (ацетилхолин, адреналин, папаверин, нитроглицерин и морфин) на двигательную функцию пищевода. Сов мед 1987; 7:17-21.
4. *Grebenov A.L.* Effect of drugs (acetylcholine, epinephrine, papaverine, nitroglycerin and morphine) on motor function of the esophagus. Sov med., 1987; 7:17-21.
5. *Гребенев А.Л.* Клиническое значение исследования двигательной функции пищевода: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1964.
5. *Grebenov A.L.* Clinical role of esophageal motor function investigation: MD degree thesis. M., 1964.
6. *Коган Е.М.* Рентгенодиагностика заболеваний пищевода. М.: Медицина, 1968.
6. *Kogan E.M.* Radiological diagnosis of esophageal diseases. M.: Medicine, 1968.
7. *Сторонова О.А., Трухманов А.С.* Методика изучения двигательной функции пищевода // Клиническая медицина: Пособие для последипломного образования / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. М.: Медпрактика-М, 2011. 36 с.
7. *Storonova O.A., Trukhmanov A.S.* Technique of esophageal motor function investigation // Clinical medicine: Manual for postgraduate education / ed. *V.T. Ivashkin*. M.: Medpraktika-M, 2011. 36 p.
8. *Трухманов А.С.* Тактика комплексного лечения ахалазии кардии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 24 с.
8. *Trukhmanov A.S.* Cardiac achalasia complex treatment approach: Author's abstract MD degree thesis. M., 1995. 24 p.
9. *Трухманов А.С., Нечаев В.М., Евстратова С.Х.* Случай кандидомикоза пищевода у больного ахалазией кардии. Клин мед 1990; 3:131-3.
9. *Trukhmanov A.S., Nechayev V.M., Yevstratova S.H.* Case of esophageal candidiasis in the patient with cardiac achalasia. Klin med 1990; 3:131-3.
10. *Федорова О.Д.* Кардиоспазм. М.: Медицина, 1973.
10. *Fedorova O.D.* Cardiospasm. M.: Meditsina, 1973.
11. *Batista A.M., Aguiar C., Almeida E.A., Guariento M.E., Wanderley J.S., Costa S.C.* Evidence of Chagas disease in seronegative Brazilian patients with megaesophagus Int J Infect Dis 2010; 14(11):974-7.
12. *Booy J.D., Takata J., Tomlinson G., Urbach D.R.* The prevalence of autoimmune disease in patients with esophageal achalasia. Dis Esophagus 2012; 25(3):209-13.
13. *De León A.R., de la Serna J.P., Santiago J.L., Sevilla C., Fernández-Arquero M., de la Concha E.G., Nunez C., Urcelay E., Vigo A.G.* Association between idiopathic achalasia and IL23R gene. Neurogastroenterol Motil 2010; 22(7):734-8.
14. *Eckardt V.F., Stauf B., Bernhard G.* Chest pain in achalasia: patient characteristics and clinical course. Gastroenterology 1999; 116:1300-4.
15. *Emami M.H., Raisi M., Amini J., Daghighzadeh H.* Achalasia and thyroid disease. World J Gastroenterol 2007; 13 (4):594-9.
16. *Farrokhi F., Vaezi M.F.* Idiopathic (primary) achalasia. Orphanet J Rare Dis 2007; 2:36-8.
17. *Gockel I., Eckhard V.F., Schmitt T., Junginger T.* Pseudoachalasia: a case series and analysis of the literature. Scand J Gastroenterol 2005; 40:378-85.
18. *Gockel I., Müller M., Schumacher J.* Achalasia — a disease of unknown cause that is often diagnosed too late. Dtsch Arztebl Int 2012;109 (12):209-14.
19. *Goldblum J.R., Rice T.W., Richter J.E.* Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. Gastroenterology 1996; 111:648-54.
20. *Hallal C., Kiepling C.O., Nunes D.L., Ferreira C.T., Peterson G., Barros S.G., Arruda C.A., Fraga J.C., Goldani H.A.* Diagnosis, misdiagnosis, and associated diseases of achalasia in children and adolescents: a twelve-

- year single center experience. *Pediatr Surg Int* 2012; 28(12):1211-7.
21. Hurst A. The treatment of achalasia of the cardia: so-called «cardiospasm». *Lancet* 1927; 1:618.
 22. Jawaheer D., Seldin M.F., Amos C.I., Chen W.V., Shigeta R., Etzel C., Damle A., Xiao X., Chen D., Lum R.F., et al. Screening the genome for rheumatoid arthritis susceptibility genes: a replication study and combined analysis of 512 multicase families. *Arthritis Rheum* 2003; 48:906-16.
 23. Joel E. Richter. Achalasia - An Update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16(3):232-42.
 24. Kashyap P., Farrugia G. Enteric autoantibodies and gut motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(2):397-410.
 25. Lee H.R., Lennon V.A., Camilleri M., et al. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(2):373-9.
 26. Malagelada J.R., Bazzoli F., Elewaut A., Fried M., Krabshuis J.H., Lindberg G., Malfertheiner P., Sharma P., Vakil N. World Gastroenterology Organization. Practice Guidelines: Dysphagia, 2007.
 27. Mearin F., García-González M.A., Strunk M., Zárate N., Malagelada J.R., Lanas A. Association between achalasia and nitric oxide synthase gene polymorphisms. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1979-84.
 28. Moore S.W. Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatr Surg Int* 2008; 24:873-83.
 29. Moskovitz D.N., Robb K.V. Small cell lung cancer with positive anti-Hu antibodies presenting as gastroparesis. *Can J Gastroenterol* 2002; 16(3):171-4.
 30. Niwamoto H., Okamoto E., Fujimoto J., Takeuchi M., Furuyama J., Yamamoto Y. Are human herpes viruses or measles virus associated with esophageal achalasia? *Dig Dis Sci* 1995; 40(4):859-64.
 31. Paladini F., Cocco E., Cascino I., Belfiore F., Badiali D., Piretta L., Alghisi F., Anzini F., Fiorillo M.T., Corazziari E., et al. Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:597-602.
 32. Paladini F., Cocco E., Cauli A., Cascino I., Vacca A., Belfiore F., Fiorillo M.T., Mathieu A., Sorrentino R. A functional polymorphism of the vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene correlates with the presence of HLA-B*2705 in Sardinia. *Genes Immun* 2008; 9:659-67.
 33. Park W., Vaezi M.F. Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1404-14.
 34. Robert E Kraichely, Gianrico Farrugia, Sean J Pittock, Donald O Castell, Vanda A Lennon. Neural autoantibody profile of primary achalasia. *Dig Dis Sci* 2010; 55(2):307-11.
 35. Ruiz-de-León A., Mendoza J., Sevilla-Mantilla C., et al. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. *Dig Dis Sci* 2002; 47:15-9.
 36. Santiago J.L., Martínez A., Benito M.S., Ruiz de León A., Mendoza J.L., Fernández-Arquero M., Figueredo M.A., de la Concha E.G., Urcelay E. Gender-specific association of the PTPN22 C1858T polymorphism with achalasia. *Hum Immunol* 2007; 68:867-70.
 37. Seeman H., Traube M. Hiccups and achalasia. *Ann Intern Med* 1991; 115:711-2.
 38. Spechler S.J. Clinical manifestation and diagnosis of achalasia. Vol. 33. In: Wellesley R, editor. UpToDate in Gastroenterology and Hepatology, UpToDate Inc. Last assessed Nov; 2008.
 39. Spechler S.J., Souza R.F., Rosenberg S.J., Ruben R.A., Goyal R.K. Heartburn in patients with achalasia. *Gut* 1995; 37:305-8.
 40. Sreedharan S.P., Huang J.X., Cheung M.C., Goetzl E.J. Structure, expression, and chromosomal localization of the type I human vasoactive intestinal peptide receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:2939-43.
 41. Tullio-Pelet A., Salomon R., Hadj-Rabia S., et al. Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nat Genet* 2000; 26:332-5.
 42. Uday C Ghoshal, Sunil B Daschakraborty, Renu Singh. Pathogenesis of achalasia cardia. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (24):3050-7.
 43. Ulla J.L., Fernandez-Salgado E., Alvarez V., Ibañez A., Soto S., Carpio D., Vazquez-Sanluis J., Ledo L., Vazquez-Astray E. Pseudoachalasia of the cardia secondary to nongastrointestinal neoplasia. *Dysphagia* 2008; 23(2):122-6.
 44. Van Oene M., Wintle R.F., Liu X., Yazdanpanah M., Gu X., Newman B., Kwan A., Johnson B., Owen J., Greer W., et al. Association of the lymphoid tyrosine phosphatase R620W variant with rheumatoid arthritis, but not Crohn's disease, in Canadian populations. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1993-8.
 45. Vantrappen G., Hellemans J., Deloof W., Valembois P., Vandembroucke J. Treatment of achalasia with pneumatic dilatations. *Gut* 1971; 12:268-75.
 46. Vela M.F., Vaezi M.F. Cost-assessment of alternative management strategies for achalasia. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:2019-25.
 47. Vigo A.G., Martínez A., de la Concha E.G., Urcelay E., Ruiz de León A. Suggested association of NOS2A polymorphism in idiopathic achalasia: no evidence in a large case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1326-7.
 48. Villanacci V., Annese V., Cuttitta A., Fisogni S., Scaramuzzi G., de Santo E., Corazzi N., Bassotti G. An immunohistochemical study of the myenteric plexus in idiopathic achalasia. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:407-10.
 49. Willis T. Pharmaceutice ratioalis sive diatribe de medicamentarum operationibus in humano corpore. London: Hagia Comitit, 1674.
 50. Zárate N., Mearin F., Gil-Vernet J.M., Camarasa F., Malagelada J.R. Achalasia and Down's syndrome: coincidental association or something else? *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1674-7.