

ARTICOLE ORIGINALE

MODELAREA TONUSULUI SFINCTERULUI ESOFAGIAN INFERIOR (SEI) – CHEIA SUCCESULUI ÎN TRATAMENTUL BRGE

LES PRESSURE MODULATION – A KEY TO SUCCESSFUL GERD TREATMENT

Sergiu Ungureanu, dr. în șt. med., conf. univ.

Catedra Chirurgie nr. 4, USMF "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

Scopul studiului. Recent a fost descrisă posibilitatea creșterii tonusului SEI prin utilizarea unui electrostimulator implantabil. Deși această metodă deja este utilizată în scop terapeutic, parametrii optimi de electrostimulare SEI încă nu sunt stabiliți. Scopul acestui studiu este obținerea datelor clinice privind efectele diferitor tipuri de electrostimulare asupra tonusului SEI.

Materiale și metode. Electrostimularea SEI utilizând un generator de impulsuri extern a fost efectuată la 15 pacienți cu BRGE și tonusul scăzut al SEI. Acești pacienți au fost supuși unei intervenții laparoscopice antireflux standard cu inserția suplimentară a 2 electrozi temporari la nivelul joncțiunii esogastrice. Trei seturi de parametri au fost studiate: 1) stimulare cu frecvența joasă, impulsuri lungi (375 ms, 5 mA, 6 imp./min); 2) stimulare cu frecvența înaltă (0,3 ms, 5 mA, 20 Hz), 3) stimulare cu frecvența înaltă de 40 Hz (0,3 ms, 5 mA). Manometria esofagiană de rezoluție înaltă a fost folosită pentru evaluarea schimbărilor în tonusul SEI.

Rezultate. Valorile presiunilor medii de repaus ale SEI și presiunii integrate de relaxare (IRP) înregistrate după electrostimulare diferă semnificativ de datele obținute până la stimulare. Setul de parametri nr. 1 îmbunătățește relaxarea deglutițională a joncțiunii esofagogastrice în perioada poststimulare. Pacienții tratați cu seturile de parametri nr. 2 și 3 au demonstrat creșterea considerabilă a tonusului SEI în perioada imediată după stimulare.

Concluzii. Electrostimularea produce schimbări în tonusul SEI. Modificările funcționale a SEI în timpul și imediat după stimulare depind de frecvența și de lățimea impulsurilor. Sunt necesare studii clinice suplimentare pentru selectarea parametrilor optimi pentru stimularea terapeutică a SEI, care poate fi folosită în tratamentul GERD.

Abstract

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

Methods. LES electrical stimulation, using external pulse generator, was assessed in 15 patients with GERD and decreased LES tonus. These patients underwent standard laparoscopic antireflux intervention, with additional insertion of 2 temporary electrodes at the level of gastroesophageal junction. Three sets of parameters were studied: 1) low-frequency, long pulse (375 ms pulses, 5 mA at 6 pulse/min); 2) high-frequency stimulation (0.3 ms, 5 mA at 20 Hz); 3) high-frequency at 40 Hz (0.3 ms, 5 mA). High resolution esophageal manometry was used to assess changes in LES tonus.

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

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

Introducere. Fundoplicția laparoscopică asigură controlul satisfăcător al refluxului gastro-esofagian la aproximativ 90% din pacienți. Recidiva simptomelor de reflux la restul 10% din pacienți frecvent necesită reintervenții sau continuarea terapiei cu inhibitorii pompei de protoni. Printre pacienții cu eșecul tratamentului chirurgical la 2-6% apar complicații postoperatorii legate cu modificarea anatomiei JEG [1]. Preparatele medicamentoase și tratamentul chirurgical antireflux nu acționează direct asupra tonusului sfincterului esofagian inferior. Similar intervențiilor antireflux, metodele de tratament endoscopic modifică anatomia joncțiunii esofago-gastrice prin formarea pliului mucoasei JEG sau pentru a obține o valvă esofago-gastrică mai eficace este necesară o reconstrucție ireversibilă a structurii SEI.

Astfel toate procedeele de tratament pot fi grupate după principiul de producere a barierei antireflux, în 3 grupe:

1. Tehnici de suturare endoscopică cu formarea pliului în

regiunea esofago-gastrică. Din acest grup fac parte sistemele Endocinch (Bard) și Plicator (ENDO-surgical).

2. Tehnici de injectare și implantări submucoase în regiunea joncțiunii esofago-gastrice. Prin astfel de metode, cu ajutorul endoscopului, în stratul submucos și parțial muscular se injectează biopolimere inerte și nondegradabile care contribuie la creșterea presiunii în regiunea SEI (Enteryx, Boston Scientific, SUA). Compania Medtronic a introdus sistemul Gatekeeper de implantare a protezelor mici (20 mm lungime, 1,5 mm grosime) din hidrogel dehidratat în stratul submucos al JEG. După introducerea, aceste elemente elastice absorb lichidele tisulare și se măresc în dimensiuni până la 5-6 mm în grosime, fortificând presiunea la nivelul joncțiunii esogastrice.

3. Aplicarea undelor de radiofrecvență în regiunea JEG (sistemul Stretta, Curon Medical) produce încălzirea circulară a stratului muscular din această zonă cu restructurarea și remodelarea lui, întărind SEI. Totodată această tehnică distruge

fibrelor nervoase vagale din regiunea esofago-cardială, reducând episoadele de relaxare a sfincterului esofagian inferior.

Avantajul tehnicilor descrise constă în posibilitatea efectuării acestora în condiții de ambulator, nu includ agresiuni legate de deschiderea cavităților corpului. Dezavantajele sunt legate de recurența relativ înaltă a refluxului, posibilitatea unor complicații specifice procedurilor, costuri înalte și, în majoritatea cazurilor, ireversibilitatea schimbărilor organice produse de aceste intervenții endoscopice. Procedurile endoscopice prezintă o opțiune atractivă de tratament pentru pacienții cu BRGE, însă o metodă optimală încă nu a fost elaborată. Conform datelor studiilor controlate privind efectele gastroplastiei (EndoCinch) și procedurii Stretta aproximativ 2/3 din pacienți atestă ameliorarea simptoamelor, dar numai a celor generate de reflux gastro-esofagian. Actualmente, nici una din metodele endoscopice expuse mai sus nu poate concura după eficacitate cu tratamentul chirurgical antireflux.

În aceste condiții a apărut necesitatea unei metode de tratament fiziopatogenetic, minimal invaziv, lipsit de complicațiile specifice ale tratamentului chirurgical existent.

O metodă alternativă de tratament, mai fiziologică și în același timp reversibilă, este electrostimularea JEG, care determină creșterea tonusului SEI.

În această lucrare prezentăm un studiu clinic, care a avut ca scop identificarea posibilității antrenării electrostimulării de lungă durată a SEI în tratamentul BRGE prin utilizarea în acest scop a tehnicilor novatorii ale electronicii medicale descoperite recent.

Electrostimularea JEG acționează asupra celulelor musculaturii netede prin intermediul fibrelor nervoase ale rețelei mienterice (Auerbach). Acest plex conține celule interstițiale Cajal, care, prin generarea undelor electrice lente, acționează ca pacemaker-ii regionali digestivi. În organism undele electrice lente se propagă de la celulele Cajal spre fibrele musculare netede, provocând depolarizarea canalelor de calciu și contractarea miofibrilelor. Arhitectura complexă a rețelelor nervoase organizează aceste contracții în mișcări fazice, astfel celulele Cajal stau la baza peristaltismului și segmentației tubului digestiv. La nivelul fundului gastric celule Cajal produc oscilații ale potențialului membranar (undele lente) cu frecvența 3 unde/minut. Acestea asigură tonusul și distribuția spațială și temporală a contracțiilor gastrice. În experiment a fost demonstrat că un curent constant cu unda dreptunghiulară și cu durata 30-500 ms aplicat în regiunea nodului pacemaker inițiază generarea undelor lente și propagarea lor spre antrum. Dacă frecvența impulsurilor este puțin mai mare decât cea naturală (în acest studiu a fost 6 imp/min), ea devine dominantă și pacemaker-ul este condus de această frecvență. Acest fenomen este numit stimulare electrică gastrică prin asemănare cu stimularea electrică cardiacă. Printr-un mecanism încă neelucidat regimul dat de stimulare gastrică induce creșterea tonusului SEI (studiul efectuat pe canine) [2]. Luând în considerație inervația policomponentă complexă a JEG și structura heterogenă a complexului sfincterian este greu de prognozat efectul electrostimulării SEI cu diferite frecvențe precum și diverse forme de unde.

Utilizarea pacemaker-ilor în patologiile tractului digestiv are o istorie relativ scurtă. Primul dispozitiv implantabil comercial aplicat cu acest scop a fost neurostimulatorul Enterra produs de compania americană Medtronic utilizat în gastropareza de diferită origine și tratamentul obezității morbide. Eficacitatea și inofensivitatea tratamentului cu acest dispozitiv a fost atât

de înaltă că în 2000 terapia cu Enterra a primit aprobarea Administrației Statelor Unite pentru Alimente și Medicamente (FDA). În unele țări europene din 2009 a fost aprobată utilizarea aparatului similar (Endostim, Olanda) pentru tratamentul BRGE. Al treilea an continuă studiul multicentric de evaluare a eficacității electrostimulării SEI în tratamentul BRGE condus de dr. Leonardo Rodriguez din Chili [3].

Observațiile clinice prezentate de cercetătorii străini demonstrează efectul benefic al electrostimulării joncțiunii esogastrice asupra simptomatice și evoluției BRGE. Datele experimentale demonstrează că unele regimuri de stimulare măresc presiunea la nivelul SEI, pe când altele provoacă contracții izolate ale musculaturii netede longitudinale a esofagului sau chiar relaxarea sfincterului [2, 4, 5].

Publicații privind influența electrostimulării asupra tonusului SEI la om sunt foarte puține și contradictorii [6, 7, 8].

Astfel există un deficit de informație privind parametrii optimali de electrostimulare SEI și rezultatele la distanță ale acestui tratament.

Deși, cum am menționat anterior, metoda de electrostimulare SEI este deja folosită în unele țări pentru tratamentul BRGE, parametrii optimali de această stimulare (frecvența, lungimea și forma undei, intensitatea curentului, voltajul, durata stimulării) nu au fost determinați în studii clinice. Ceea ce este clar din studiile publicate, este faptul că setul de parametri standard utilizat pentru stimulare în scop terapeutic este inofensiv pentru pacienți și implantarea electrozilor în zona JEG nu este urmată de complicații serioase.

Scopul studiului clinic descris a fost determinarea parametrilor optimi de electrostimulare SEI, care pot fi utilizați în tratamentul BRGE.

Designul studiului. Aici este prezentată analiza *post hoc* a unui studiu prospectiv, randomizat, realizat într-un singur centru. Eficacitatea electrostimulării JEG a fost măsurată în creșterea presiunii SEI măsurate în timpul manometriei esofagiene (obiectivul primar). Obiectivul secundar al evaluării eficacității este restabilirea/păstrarea funcției de valvă a JEG măsurată prin indicii manometrici IRP (presiunea integrată de relaxare).

Din considerentele etice, în modelul nostru de studiu clinic, electrostimularea JEG se efectuează la pacienții cu BRGE, care au beneficiat de tratament chirurgical standard laparoscopic.

Studiul descris a fost efectuat în cadrul proiectului „Electrostimularea sfincterului esofagian inferior cu microstimulator implantat încărcabil prin transfer de energie fără fir la pacienți cu boala de reflux gastro-esofagian” finanțat de Academia de Științe a Moldovei și Ministerul Sănătății din bugetul de stat în perioada 2015-2016 (numărul de înregistrare 760INST, cifrul proiectului 15.817.04.19A).

Acest studiu a fost evaluat și aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (ședința din 19 martie 2012). De asemenea, a fost primit și a fost obținut avizul favorabil de la Comitetul de Etică a Spitalului Clinic Republican, Chișinău, Moldova (proces verbal nr.2, din 11 mai 2015).

Materiale și metode

În studiu au participat 15 pacienți, care au fost randomizați în trei grupe câte 5 pacienți conform tipului de electrostimulare.

Criteriile de includere au fost următoarele: vârsta > 18 ani, BRGE, care prezintă indicații pentru tratament chirurgical, durata tratamentului medicamentos cu blocatorii pompei de protoni > 12 săptămâni, reflux gastro-esofagian confirmat prin ph-metria timp de 24 ore (scorul DeMeester > 15), SEI incompetent gr. 1-2 (conform datelor manometrice).

Ca criterii de excludere au fost stabilite: necorespunderea unuia din criteriile de includere, herniile hiatale axiale asociate refluxului gastro-esofagian mai mari de 5 cm la examenul radiologic baritat, herniile hiatale paraesofagiene, esofagita de reflux gradul C și D (conform clasificării Los Angeles), stenoza JEG, suspjecția de cancer esofagian, IMC > 35 kg/m², boli concomitente severe, SEI competent sau deteriorat (incompetență gr.3). De asemenea ca criterii de excludere am considerat: contraindicații pentru efectuarea intervențiilor laparoscopice, pacienții cu cardiostimulator, pacienții cu aritmii cardiace și cu reacții alergice la metale.

Toți pacienții au semnat formularul consimțământului informat pentru participare în studiul clinic. Această cercetare a fost efectuată în conformitate cu principiile declarației de la Helsinki.

Pentru confirmarea diagnosticului BRGE, pentru diagnostic diferențiat și pentru evaluarea criteriilor de includere/excludere preoperator la toți pacienții au fost efectuate fibroesofagogastroduodenoscopia, radiografia baritată esogastroduodenală și pH-metria esofagiană timp de 24 ore (Orion II, MMS, Olanda). Cu o zi înainte de intervenție la toți 15 pacienți a fost efectuată manometria esofagiană de rezoluție înaltă (Solar GI HRM, MMS, Olanda) utilizând cateterului cu perfuzie continuă cu apă cu 22 canale/transductori.

La pacienți incluși în studiu a fost efectuată intervenția laparoscopică standard, care a inclus mobilizarea JEG și a esofagului abdominal, crurorafia posterioară și fundoplicatura cu calibrarea obligatorie a hiatusului esofagian creat. După efectuarea calibrării, doi electrozi temporali Flexon (Covidien, SUA) se fixau de stratul sero-muscular al esofagului abdominal. Electrozii au fost suturați în plan transversal la distanță de cel puțin 2 cm unul de altul, evitând implicarea nervilor vagi (fig.1 a, b)

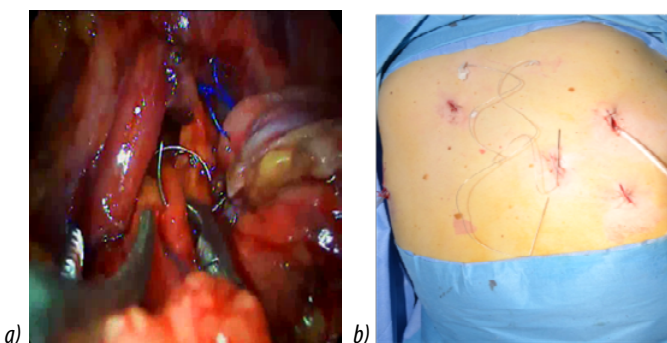


Figura 1. Fixarea și exteriorizarea electrozilor pentru stimularea SEI

Capetele electrozilor au fost exteriorizați separat pe perețele abdominal anterior, în epigastru, și fixați de piele. Presiunea la nivelul SEI și alți parametri ai motoricii esofagiene au fost înregistrați prin esofago-manometrie HR la a 3-a zi postoperator (după restabilirea tranzitului digestiv și anularea preparatelor spasmolitice și analgetice). În timpul ședinței de manometrie a fost efectuată electrostimularea JEG cu un generator de impulsuri extern (Pocket Physio, New Age, Italia). Datele manometrice preoperatorii se compară cu datele postoperatorii

de prestimulare, cu cele din timpul stimulării și în perioada poststimulare. Pentru electrostimularea JEG au fost utilizați trei seturi de parametri cel mai frecvent utilizați pentru acest scop în lucrările publicate [2, 4, 7, 8]. Aceste seturi de parametri sunt prezentați în tabelul 1.

Manometria postoperatorie a fost efectuată în trei etape: prestimulare, în timpul stimulării (25 min), poststimulare. Durata totală a procedurii nu a depășit 45 min, în timpul cărora pacientul bea cca 150 ml apă. Testul înghițirii multiple rapide nu se efectua. Luând în considerație că viteza torentului de apă în sistemul de perfuzie a manometrului este 0,6 ml/min, în timpul procedurii în stomac se introduceau încă 27 ml de apă.

Separat au fost înregistrați indicatorii manometrici, care reflectă tonusul și funcționalitatea SEI:

- presiunea de repaus a SEI,
- presiunea integrată de relaxare cu durată de 4 secunde (indicele IRP 4s).

Valorile pre- și postoperatorii ale acestor indicatori (pre-, în timpul și poststimulare) au fost comparate între ele în interiorul grupelor de studiu și în grupul general de 15 pacienți.

Pentru prelucrarea statistică a fost utilizat testul Wilcoxon pentru două eșantioane perechi. Calculele au fost efectuate cu ajutorul programului statistic online plasat pe site-ul www.vassarstats.net (autorul este prof. Richard Lowry, colegiul Vassar, NY, SUA).

În timpul electrostimulării JEG au fost înregistrate rezistența electrică și amplitudinea semnalului cu ajutorul oscilometrului ISDS205B. Rezistența electrică a țesuturilor varia în limitele 310-415 Ohm, tensiunea electrică creată a fost 1-2 V.

După finisarea ședinței de manometrie postoperatorie electrozii au fost extrași, iar pacienții au fost supravegheați până la ziua următoare și externati în mod obișnuit.

Datele manometriei de rezoluție înaltă, care au fost obținute în perioada postoperatorie au fost evaluate utilizând versiunea a 3-a a clasificării dereglărilor motoricii esofagului din Chicago [9].

Tabelul 1

Parametrii de electrostimulare a JEG

Setul de parametri	Lungimea impulsului	Frecvența	Intensitatea curentului	Numărul de pacienți
1. Frecvența joasă, impuls lung	375 ms	6 imp/min	5 mA	5
2. Frecvența înaltă 20 Hz	0,3 ms	20 Hz	5 mA	5
3. Frecvența înaltă 40 Hz	0,3 ms	40 Hz	5 mA	5

Rezultatele studiului

Manometria HRM preoperatorie a depistat dereglarea peristalticii esofagiene la majoritatea pacienților (86,7%) incluși în studiu (13 din 15 pacienți): la 7 pacienți (46,7%) a fost constatat "peristaltismul fragmentat", la 5 (33,3%) – motilitate esofagiană ineficace, la 1 (6,7%) – lipsa contracțiilor esofagiene. În 2 (13,3%) cazuri a fost obținut un tablou manometric normal (datele nu se încadrau în caracteristicile diagnostice ale clasificării de la Chicago ver. 3).

Valorile presiunii de repaus a SEI și presiunii integrate de relaxare SEI timp de 4 secunde sunt prezentate în tabelele 2 și 3 respectiv.

În grupul general de 15 pacienți a fost determinată diferența semnificativă între presiunile SEI înregistrate preoperator și valorile postoperatorii prestimulare. Valorile presiunii de repaus a SEI și a presiunii integrate de relaxare (IRP) au devenit mai

mari după procedura antireflux (pentru fiecare din indicatori $p < 0,01$, test unidirecțional).

Comparația presiunii medii de repaus a SEI, înregistrate în perioada postoperatorie înainte de electrostimulare cu valorile acestui indicator în perioada poststimulare în grupul general de pacienți a demonstrat diferența statistic semnificativă cu $p < 0,01$ (bidirecțional).

În interiorul subgrupurilor pacienților randomizați, după diferite tipuri de stimulare, analiza datelor a evidențiat unele tendințe caracteristice pentru fiecare tip de stimulare a SEI. Astfel primul set de parametri (stimulare continuă cu frecvența 6 imp/min) crește nesemnificativ presiunea LES în timpul stimulării, dar acționează favorabil asupra relaxării JEG în timpul înghițirii. Aceasta se manifestă manometric prin normalizarea IRP în timpul stimulării în comparație cu prestimulare (testul unidirecțional $p < 0,05$). Acest indicator este mărit la majoritatea pacienților în perioada postoperatorie probabil datorită procedurii antireflux efectuate. Figura 1 (a, b).

Pacienții supuși electrostimulării JEG cu al doilea set de parametri (stimulare cu frecvență înaltă intermitentă, utilizată în stimulatori digestivi implantabili existenți) au demonstrat relaxarea moderată a SEI în timpul stimulării și creșterea semnificativă (testul unidirecțional $p < 0,05$) în perioada poststimulare. Pe lângă creșterea tonusului SEI în perioada poststimulare, acest tip de electrostimulare a generat creșterea semnificativă a indicatorului IRP 4s, ceea ce denotă dereglarea relaxării SEI la înghițire (testul unidirecțional $p < 0,05$). Al treilea set de parametri (similar cu setul nr. 2 cu unica deosebire – frecvența stimulării de două ori mai mare) produce efecte similare cu setul nr. 2. La grupul II și III (frecvențe înalte) în perioada poststimulare tonusul SEI periodic creștea semnificativ (spasm) peste 50 mmHg cu păstrarea acestor valori până la sfârșitul procedurii. Figura 2 (a, b). În aceste cazuri pacienții nu relatau careva senzații neplăcute și păstrau capacitatea de înghițire.

Complicații legate cu instalarea și extragerea electrozilor nu au fost înregistrate.

Tabelul 2

Presiunea medie de repaus a SEI, mmHg.

Nr. setului de parametri	Nr. pacientului	Preoperator	Postoperator prestimulare	Postoperator în timpul stimulării	Postoperator poststimulare
I	1	12,9	28,0	30,8	34,2
	2	5,9	32,7	38,2	35,0
	3	21,2	24,3	25,0	22,4
	4	9,0	28,5	27,6	38,0
	5	6,9	22,0	28,0	23,0
II	1	14,2	38,5	30,4	118,5
	2	11,2	29,3	27,7	58,9
	3	8,9	34,5	33,0	47,2
	4	6,2	34,3	38,7	84,5
	5	4,2	33,8	37,3	57,8
$p < 0,05$					

III	1	13,6	31,0	30,2	85,4
	2	14,6	25,5	24,2	39,0
	3	22,6	38,3	32,4	47,3
	4	15,2	53,1	46,8	88,4
	5	5,7	33,5	50,2	72,3
$p < 0,05$					

Tabelul 3

Valorile medii ale indicelui IRP 4s, mmHg.

Nr. setului de parametri	Nr. pacientului	Preoperator	Postoperator prestimulare	Postoperator în timpul stimulării	Postoperator poststimulare
I	1	5,7	14,6	12,2	13,0
	2	5,3	19,1	14,9	17,6
	3	3,4	7,7	6,7	6,8
	4	8,1	18,8	12,3	13,2
	5	4,4	8,2	6,7	6,8
$p < 0,05$					
II	1	6,8	14,5	13,3	50,1
	2	4,5	12,7	11,4	31,4
	3	2,3	13,8	11,2	34,5
	4	5,6	18,3	19,5	24,2
	5	3,5	6,3	8,6	22,4
$p < 0,05$					
III	1	4,6	10,5	18,5	46,2
	2	6,4	12,1	13,1	17,4
	3	10,1	16,7	14,8	21,4
	4	6,5	19,0	25,8	44,1
	5	3,3	20,1	26,3	34,4
$p < 0,05$					

Discuții

În modelul de studiu propus pacientul este supus tratamentului chirurgical laparoscopic standard, care include restabilirea poziției anatomice a JEG și rezolvă simptomele legate de hernia hiatală. Modelele descrise de alți cercetători presupun:

- plasarea electrozilor în timpul unei colecistectomii laparoscopice [6],

- introducerea lor endoscopică în tunel submucos, exteriorizarea transnazală [7],

- intervenția laparoscopică dedicată cu disecția limitată la nivelul esofagului abdominal (peretele anterior) și fixarea longitudinală a electrozilor pentru electrostimulare de lungă durată [8].

Modelul elaborat pentru studiul prezent permite includerea pacienților cu BRGE asociat herniilor hiatale (până la 5 cm, conform protocolului studiului). În afară de aceasta, modelul dat mărește beneficiile pacientului obținute în astfel de studii: i se oferă cel mai eficace tratament aprobat pentru BRGE, iar electrostimularea JEG are efect benefic asupra restabilirii motoricii esogastrice în perioada postoperatorie.

Dezavantajul evident al modelului este prezența funduplicaturii și a altor modificări efectuate în decursul operației antireflux, care interferează cu efectele electrostimulării. Pentru separarea acestor efecte asupra tonusului SEI manometria esofagiană HRM preoperatorie a fost comparată cu cea postoperatorie prestimulare, iar ultima cu tabloul manometric postoperator în timpul electrostimulării JEG. Caracteristica importantă a acestui model de studiu este înregistrarea tabloului manometric și în perioada poststimulare SEI.

Evaluarea datelor manometriei HRM postoperatorii pentru grupul general de 15 pacienți demonstrează că electrostimularea SEI (cel puțin unele din regimurile utilizate) modifică tonusul SEI și acționează asupra funcției de valvă a JEG la intensitatea curentului de 5 mA. Compararea datelor preoperatorii cu cele postoperatorii confirmă creșterea capacității de sfincter la nivelul JEG. În multe cazuri după operație software-ul aparatului de manometrie afișează diagnostic de "acalazie" sau "obstrucția JEG", deoarece stările după intervenții antireflux nu sunt incluși în clasificare de la Chicago. Recent a fost publicată lucrare în care autorii au încercat să stabilească valorile normale ale indicatorilor manometrici la pacienții operați pentru BRGE [10]. Datele obținute în studiul nostru corespund acestor norme. Rezultatele studiului și tendințele observate în subgrupele de pacienți denotă că efectele electrostimulării SEI la oameni depind de parametrii stimulării. În studiul nostru, având aceeași intensitate a curentului și formă a impulsului, modificarea frecvenței și duratei impulsului a rezultat în diferite manifestări manometrice. Este interesant că cele mai exprimate modificări ale tonusului SEI au fost înregistrate nu în timpul stimulării, ci în perioada poststimulare. Pentru obținerea datelor mai precise este necesar un număr mai mare de observații (10 și mai mulți pacienți în fiecare subgrup) și stratificarea mai omogenă a pacienților (după tipul de dereglare a motoricii esofagiene depistat la examinare preoperatorie, după gradul de esofagita de reflux etc). Este posibil că alți parametri ai electrostimulării pot avea efecte manometrice și clinice. Conform unor cercetări poate avea importanță forma impulsului și de asemenea durata ciclurilor de stimulare/repaus [11, 12].

În pofida modificărilor postoperatorii reflectate de manometria HRM în studiul nostru au fost descoperite diferențe statistic semnificative între valorile tonusului SEI până și după electrostimulare. De asemenea, este importantă înțelegerea faptului că creșterea tonusului SEI obținută prin electrostimulare JEG poate duce la dereglarea relaxării sfincterului la înghițire, care poate să se manifeste clinic prin disfagie și provoca schimbări structurale anatomice în cazul unei electrostimulări de lungă durată. În studiul prezentat setul de parametri nr.1 a acționat favorabil asupra capacității de relaxare la înghițire a SEI, deși nu a fost confirmată statistic, creșterea tonusului sfincterian la utilizarea acestui set de parametri. Datele obținute de noi confirmă datele și concluziile preliminare ale studiului multicentric efectuat de către Rodriguez L. et al în care dispozitivul implantabil Endostim este utilizat izolat pentru tratamentul BRGE [3]. În prezent în studiu sunt înrolați 15 pacienți, la care se efectuează electrostimulare de JEG cu frecvența înaltă (20 Hz, 220 μ s, 5 mA, durata procedurii 30 min, 12 ori/zi). Acest tratament continuă timp de 3 ani. Autorii raportează eficacitatea tratamentului de 73% (11 din 15 pacienți), bazându-se pe datele pH-metriei și analiza chestionarelor GERD-HRQL. Din păcate, protocolul acestui studiu nu include și controlul manometric pentru

evaluarea modificărilor tonusului SEI și efectelor la distanță a electrostimulării JEG asupra motoricii esofagiene. Luând în considerație datele obținute în studiul nostru putem concludiona că utilizarea parametrilor alternativi pentru electrostimulare terapeutică a JEG ar putea crește eficacitatea tratamentului peste 73% și gradul de satisfacție a pacienților. Pentru aceasta este necesar un dispozitiv implantabil de electrostimulare de tip nou și continuarea studiilor clinice.

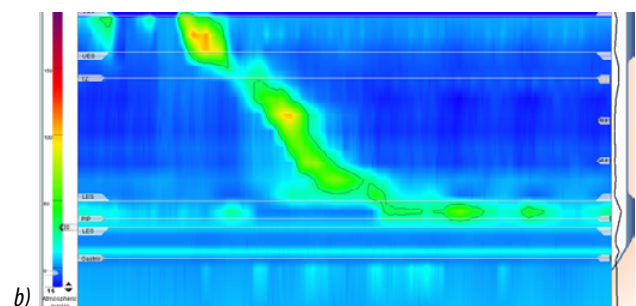
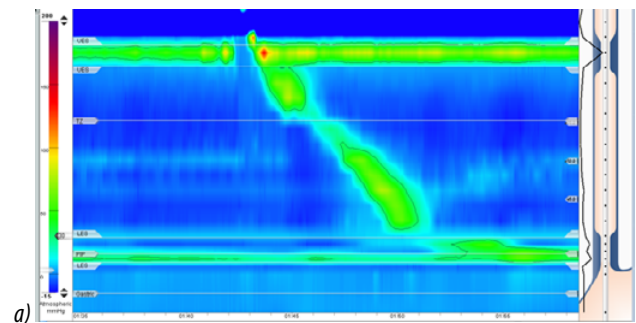


Figura 2 a, b. Manometria esofagului în perioada postoperatorie până la electrostimulare SEI (a) și în timpul stimulării (regimul I – stimulare cu impuls lung 375 ms, 5 mA, 6 impulsur/s). În figura 2a se observă lipsa relaxării SEI după înghițire. În desenul 2b – apare relaxare SEI după înghițire (respectiv se micșorează indicatorul IRP), cu păstrarea presiunii înalte la închiderea JEG, de asemenea apare "umbră" de presiune adăugătoare la nivelul funduplicaturii gastrice.

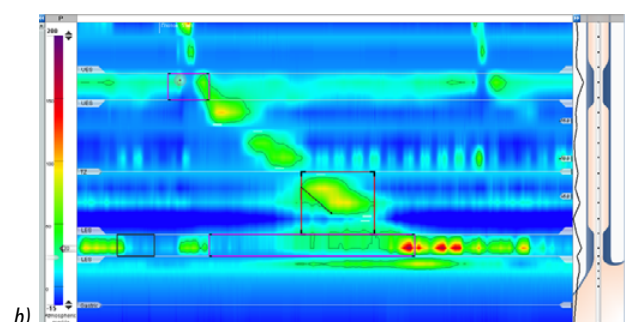
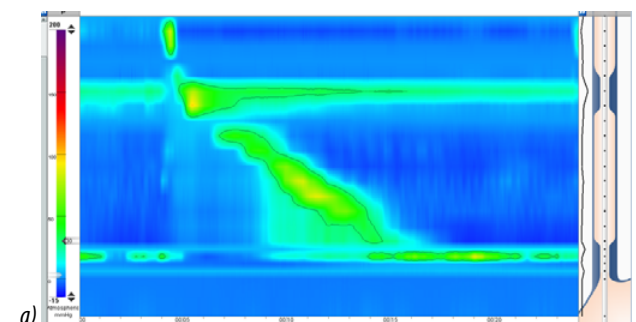


Figura 3 a, b. Imagini manometrice în perioada postoperatorie prestimulare (a) și în perioada poststimulare (b). Regimul de stimulare II – 0,3 ms, 5 mA, 20 Hz. În perioada poststimulare se observă creșterea semnificativă a tonusului SEI cu contracții spastice (periodic peste 100 mmHg) și creșterea presiunii la nivelul funduplicaturii.

Concluzii

1. Stimulare electrică acționează asupra tonusului și funcției SEI.
2. Modificările în funcția și tonusul SEI în timpul stimulării și în perioada imediată după stimulare depind de frecvența și lungimea impulsului.

3. Regimul de stimulare I (375 ms, 5 mA, 6 impulsuri/s) acționează favorabil asupra relaxării JEG în timpul deglutiției, fără afectarea funcției de valvă a SEI.

4. Regimurile de stimulare II și III (0,3 ms, 5 mA, 20 Hz și 0,3 ms, 5 mA, 40 Hz – respectiv) produc creșterea semnificativă a tonusului SEI în special în perioada poststimulare.

Bibliografie

1. Minjarez R., Blair A. Surgical therapy for gastroesophageal reflux disease. *GI Motility online*, 2006, doi:10.1038/gimo56.
2. Xing J., Felsher J., Brody F., Soffer E. Gastric electrical stimulation significantly increases canine lower esophageal sphincter pressure. *Dig Dis Sci*, 2005, no.50, pp.1481–1487.
3. Rodriguez L., Rodriguez P.A., Gomez B., Netto M.G. et al. Electrical stimulation therapy of the lower esophageal sphincter is successful in the treating GERD: long-term 3-year results. *Surg.Endoscopy*, 2015, oct. Epub.
4. Sanmiguel C.P., Hagiike M., Mintchev M.P. et al. Effect of electrical stimulation of the LES on LES pressure in a canine model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, no. 295, pp.389-394.
5. Clarke J.O., Jagannath S.B., Kalloo A.N., Long V.R. et al. An endoscopically implantable device stimulates the lower esophageal sphincter on demand by remote control: a study using a canine model. *Endoscopy*, 2007, no. 39, pp. 72–76.
6. Rodríguez L, Rodríguez P, Neto MG, Ayala JC, Saba J, Berel D, Conklin J, Soffer E. Short-term electrical stimulation of the lower esophageal sphincter increases sphincter pressure in patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 446-450, e213.
7. Banerjee R, Pratap N, Kalpala R, Reddy DN. Effect of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter using endoscopically implanted temporary stimulation leads in patients with reflux disease. *Surg Endosc* 2014; 28: 1003-1009.
8. Soffer E, Rodríguez L, Rodríguez P, Gómez B, Neto MG, Crowell MD. Effect of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitors. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016 Feb 6;7(1):145-55.
9. Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M., Gyawali C.P. et al. International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, vol.27, no.2, pp.160-74.
10. Weijenborg P.W., Savarino E., Kessing B.F., Roman S. et al. Normal values of esophageal motility after antireflux surgery; a study using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, vol. 27, no.7, pp. 929-35.
11. Tøttrup A, Forman A, Funch-Jensen P, Raundahl U, Andersson KE. Effects of transmural field stimulation in isolated muscle strips from human esophagus. *Am J Physiol*. 1990; 258(3 Pt 1):G344-51.
12. Gonzalez A.A., Farre R., Clave P. Different responsiveness of excitatory and inhibitory enteric motor neurons in the human esophagus to electrical field stimulation and to nicotine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, no.287, pp. G299–G306.