

<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>3</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

# Современные представления об этиопатогенезе и лечении ахалазии

Э.Р. Валитова, к.м.н.<sup>1</sup>, Т.И. Янова<sup>1</sup>, В.В. Полякова<sup>1</sup>, О.И. Березина, к.м.н.<sup>1</sup>,  
Н.А. Бодунова, к.м.н.<sup>1</sup>, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>

Адрес для переписки: Элен Робертовна Валитова, e.valitova@mknc.ru

Для цитирования: Валитова Э.Р., Янова Т.И., Полякова В.В. Современные представления об этиопатогенезе и лечении ахалазии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 62–70.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-28-62-70

*Ахалазия кардиальной части пищевода – это хроническое заболевание нервно-мышечного аппарата пищевода, обусловленное предположительно аутоиммунным воспалительным процессом на фоне неуточненной генетической предрасположенности или мутации, а также под влиянием вирусной инфекции, проявляющееся различной степенью нарушения расслабления кардиальной части пищевода и отсутствием перистальтического сокращения в нем. Патогенетические процессы происходят непосредственно в нервно-мышечных ганглиях и проявляются воспалением, эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрацией и завершаются фиброзом и атрофией нервных окончаний. Золотым стандартом диагностики ахалазии признана манометрия высокого разрешения, позволяющая определить типы ахалазии по манометрическим критериям. Симптоматическое лечение направлено на избавление от дисфагии и восстановление проходимости пищевода. Наиболее эффективными способами хирургического лечения являются миотомия по Геллеру и пероральная эндоскопическая миотомия. Им уступает пневмодилатация по причине более низкой эффективности, непродолжительности эффекта и частоты рецидивов. Рецидив ахалазии после оперативного вмешательства может иметь место и возрастает с увеличением срока после хирургического лечения.*

**Ключевые слова:** ахалазия, этиология, патогенез, манометрия высокого разрешения, лечение, ПОЭМ, кардиомиотомия по Геллеру

## Введение

Ахалазия кардиальной части пищевода (АК) – это заболевание пищевода с первичным нарушением его моторной функции, проявляющееся недостаточным расслаблением нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и отсутствием пропульсивных перистальтических сокращений его тела [1, 2].

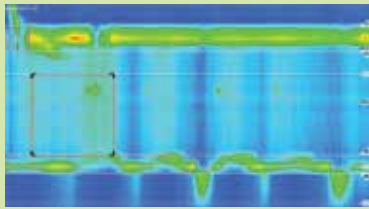
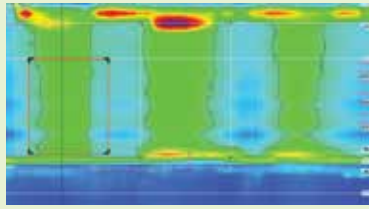
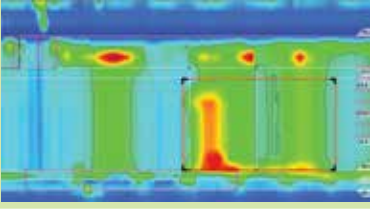
Первичная ахалазия пищевода является довольно редким заболеванием с выявляемостью 1,07–2,2 на 100 тыс. населения и заболеваемостью от 1,9 до 10–15,7 на 100 тыс. населения [2, 3]. Стоит отметить, что, по данным эпидемиологических исследований, различие уровня заболеваемости по половому признаку выявлено не было. По данным американских исследователей, регистрируется постепенный рост заболеваемости с 2,51 на 100 000 в 1996 г. до 26,0 на 100 000 в 2021 г. [4].

Но, несмотря на небольшой рост заболеваемости, АК имеет высокий риск развития рака пищевода: в 10 раз больше, чем в обычной популяции, и составляет в среднем 1,36 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,56–2,51) на 1000 человек. При этом длительный анамнез является фактором риска, предположительно вследствие длительного воспаления в пищеводе [5]. Цель – обобщение и анализ новых литературных данных, касающихся этиологии, патогенеза, особенностей клиники и лечения пациентов с разными манометрическими типами ахалазии пищевода.

## Диагностика

Разработка и внедрение нового метода диагностики – манометрии пищевода высокого разрешения внесли весомый вклад в улучшение понимания пато-

## Сравнительная характеристика трех манометрических типов ахалазии по Чикагской классификации

Тип	Мощность или сократительный интеграл	Суммарное расслабление НПС	Панэзофагеальное нагнетание	Спастическое сокращение	Вид
Первый	Низкая (менее 450 мм рт. ст. × см × с более чем в 80% сокращений)	Более 15 мм рт. ст.	Отсутствует	Отсутствует	
Второй	Нормальная (от 450 и выше, может быть более 8000 мм рт. ст. × см × с)	Более 15 мм рт. ст.	Присутствует	Отсутствует	
Третий	Нормальная (от 450 и выше, может быть более 8000 мм рт. ст. × см × с)	Более 15 мм рт. ст.	Присутствует	Более чем в 20%	

логических процессов, происходящих при ахалазии. Современная классификация моторных нарушений пищевода, основываясь на результатах исследования, характеризует перистальтику пищевода, раскрытие кардиальной части в ответ на глоток, мощность и направление сокращения пищевода, взаимодействие различных точек пищевода во время глотания [6].

Основным методом и золотым стандартом диагностики ахалазий и других нарушений моторики пищевода признана манометрия высокого разрешения [1, 2]. Разработанная в 2009 г. Чикагская классификация постоянно совершенствуется и по мере накопления опыта меняется с учетом результатов исследований. Все термины, показатели и нормальные значения были опубликованы ранее [7]. Основными манометрическими характеристиками ахалазии являются: а) суммарное расслабление НПС выше 15 мм рт. ст.; б) отсутствие в теле пищевода перистальтики. В Чикагской классификации первого – четвертого пересмотров выделены три типа ахалазии пищевода (таблица) [6].

Первый тип – все сокращения имеют низкий сократительный интеграл (от 0 до 450, но чаще до 150 мм рт. ст. × см × с). Мощность сокращения в теле пищевода низкая.

Второй тип – более 20% сокращений имеют нормальный сократительный интеграл, занимающий всю площадь сокращения от верхнего пищеводного сфинктера до НПС – так называемая панэзофагеальная прессуризация. Сократительный интеграл – выше 450 мм рт. ст. × см × с.

Третий тип – в 20% сокращений и более есть участки повышения тонуса в теле пищевода. Они выглядят

как преждевременные сокращения, но без перистальтической волны. Сократительный интеграл – выше 450 мм рт. ст. × см × с.

В сложных ситуациях рекомендуется проводить исследование в положении сидя, а также тесты с множественными глотками, тест с твердым болюсом и тест с холецистокинином [6].

### Клиника

Ахалазия проявляется в основном прогрессирующей дисфагией (82–100%), срыгиванием пищи (76–91%) и снижением веса (35–91%) [8]. Наличие симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: изжоги (27–42%) и боли в грудной клетке (25–64%) являются причиной ошибочного диагноза и назначения кислотоснижающих препаратов. В результате диагноз заболевания устанавливается в более поздние сроки, когда возникают осложнения: застойный эрозивно-язвенный эзофагит, аспирационный синдром, кандидоз пищевода. Так, у 40% пациентов отмечается хотя бы один респираторный симптом: из них у 37% кашель, у 31% – аспирация, у 21% – осиплость голоса, у 12% – боли в горле, у 15% – свистящее дыхание и затруднение вдоха [9]. По данным более ранних исследований, снижение веса было основным симптомом заболевания (до 91%), в настоящее время потеря веса фиксируется реже (35%), встречаются даже пациенты с избыточным весом [10].

Очевидно, что разделение на типы ахалазии подразумевает наличие определенных фенотипических характеристик. Особенности клинических проявлений были изучены у 108 пациентов с ахалазией по про-

стому опроснику, включающему наличие и частоту присутствия симптомов [11]. Несмотря на отсутствие достоверной разницы наличия тех или иных симптомов у представителей разных типов АК, было выявлено преобладание регургитации, боли в грудной клетке, изжоги, рвоты и кашля у пациентов с первым типом. Дисфагия твердой и жидкой пищи, тошнота чаще встречались у пациентов с третьим типом по сравнению с другими. Другие авторы заявляют, что боли в грудной клетке достоверно чаще встречаются у пациентов с третьим типом, при этом боли, скорее всего, обусловлены спастическими сокращениями в пищеводе, так как сохраняются даже после проведенного лечения [12].

### Этиология и патогенез

Несмотря на то что болезнь впервые была описана 300 лет назад, вопросы этиологии до сих пор остаются нераскрытыми, и внимание многих исследователей обращено на решение этой задачи. Обсуждаются генетические предпосылки, аутоиммунные нарушения и вирусные инфекции в развитии заболевания, однако не исключается взаимодействие нескольких факторов. Молекулярно-генетические исследования становятся все более доступными и позволяют уточнить причину возникновения этого заболевания. В одном из последних исследований [13] были выявлены два частых (rs1705003 в гене *CUTA* и rs1126511 – *HLA-DPB1*) и три редких варианта генов (*CREB5*: g.28848865G>T; *ESYT3*: g.138183253C>T; и *LPIN1*: g.11925128A>G), ассоциированных с АК и отвечающих за иммунный ответ. Несмотря на то что выделить определенный ген, ассоциированный исключительно с АК, не удалось, изучается несколько гипотез. Вероятно, существует форма ахалазии с ранним началом, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это предположение подтверждается более ранним исследованием Т. Frieling и соавт. [14], в котором описаны четыре семьи с АК и проведен анализ литературы. По данным исследователей, встречается примерно в пять раз больше случаев заболевания братьев и сестер, чем случаев больных родителей и детей. Также описаны случаи заболевания близнецов, среди которых есть монозиготные пары, а также дизиготные разного пола. Нельзя не отметить генетически обусловленные заболевания, для которых одним из проявлений является АК. К таким болезням относится Синдром ААА (синдром ахалазии – аддисонизма – алакрии, или синдром Оллгрова), включает ахалазию, надпочечниковую недостаточность первого типа и недостаточность слезообразования. Синдром ААА ассоциирован с геном *AAAS*, характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, началом в раннем детстве, развитием надпочечниковой недостаточности к первым десяти годам жизни и является прогрессирующим расстройством [15, 16].

Синдром ААМР (синдром алакрии, ахалазии и задержки развития) является аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся началом при рождении или в раннем детском возрасте, ассоци-

ирован с мутациями в гене *GMPPA*. Помимо трех симптомов, отражающихся в названии, более вариабельные признаки включают гипотонию, аномалии походки, анизокорию, а также нарушения зрения или слуха. Расстройство проявляет сходство с синдромом ААА, но пациенты с ААМР не имеют надпочечниковой недостаточности [17].

Единичные описания сочетания ахалазии и врожденной глухоты с витилиго или в сочетании с микроцефалией также предположительно обусловлены генетическими нарушениями, для которых на сегодняшний день не описано генов. Мутации в гене *POLG* связаны со спектром клинических фенотипов, среди которых отек роговицы, эпилепсия, тяжелая нейропатия с ахалазией. [18]. В литературе описан случай АК у беременной женщины с митохондриальным заболеванием, успешно пролеченной с помощью эндоскопической миотомии: синдром Кернса - Сейра (КСС), или митохондриальная нейрокишечная энцефалопатия. Точный диагноз не был подтвержден, поскольку после проведения молекулярно-генетического исследования, в ходе которого были выявлены клинически значимые варианты в генах *RNR1* (*MTRNR1*) и *RNR2* (*MTRNR2*), наблюдающиеся чаще всего у пациентов с КСС, пациентка отказалась от дальнейшего генетического тестирования [19].

В пользу аутоиммунной теории ахалазии свидетельствует повышенная частота сочетания с аутоиммунными заболеваниями, такими как витилиго, системная красная волчанка и другие [20].

Из литературных источников известно, что ген гистосовместимости *HLA-DQB1* (rs28688207), отвечающий за аутоиммунные состояния, является также фактором риска АК [21]. Исследование J. Becker [22] показало, что распространенность АК может различаться в разных популяциях. В польской выборке (106 пациентов и 402 пациента контрольных) ( $P=0,84 \times 10^{-4}$ ; отношение рисков (ОР) – 3,52) и в шведской когорте (171 пациент и 732 пациента контрольной группы) ( $P=7,44 \times 10^{-05}$ ; ОР – 2,93) установлена значимая связь варианта *HLA-DQB1* с первичной ахалазией. Z. Vackova и соавт. [23] показали, что частота варианта *HLA-DQB1*(rs28688207) различается среди подтипов ахалазии, выявляемых с использованием манометрии высокого разрешения. Мутация наиболее распространена при первом типе, что позволяет предположить, что иммуноопосредованные механизмы, запускаемые мутацией, могут играть более заметную роль в патогенезе этого подтипа. В. Vona и соавт. [24] отмечают, что у взрослых пациентов с синдромом CAGSSS (OMIM 616007) зачастую диагностируется ахалазия пищевода второго типа, а при секвенировании экзома у таких пациентов были обнаружены варианты c.2625C>T, p.Pro909Ser, NM\_018060.3 и c.2282A>G, p.His761Arg в гене *IARS2* [25].

Аутоиммунный механизм напрямую связан с антигенами второго класса основного комплекса гистосовместимости (МНС), экспрессией молекул МНС второго класса в ганглиозных клетках пищевода, индуцированных IFN. Высвобождение активирует

аутоиммунный процесс, что, в свою очередь, может привести к разрушению ганглиозных клеток пищевода при АК. Существует корреляция заболевания с HLA второго класса. Например, у пациентов с диагнозом «ахалазия кардиальной части пищевода» выявлены аллели *HLA DQA1\*0103* и *DQB1\*0603*. Считается, что белок гена тирозинфосфатазы N22 (*PTPN22*) кодирует лимфоидно-специфическую фосфатазу, которая понижает активацию Т-клеток. По данным литературы, вариант 1858Т гена *PTPN22* способствует аутоиммунному ответу, который приводит к хроническому воспалению и ассоциирован с некоторыми аутоиммунными заболеваниями. Почти у всех пациентов с разными типами ахалазии выявляются в крови специфические антитела к нервно-мышечному сплетению [26].

Поскольку в литературе неоднократно упоминается сочетание нескольких аутоиммунных заболеваний у одного пациента, которое влияет на более тяжелое течение заболевания, зачастую сопровождающееся воспалением, отдельное внимание уделяется выявлению провоцирующих факторов. Одним из триггерных механизмов воспаления у женщин нередко становится беременность, особенно у носительниц гена *HLA-DQβ1* [21]. Z. Vaskova и соавт. [23] изучили частоту встречаемости полиморфизма *HLADQβ1* среди пациентов с различными типами ахалазии согласно Чикагской классификации. В исследовании приняли участие 347 пациентов с подтвержденным диагнозом ахалазии первого типа – 26%, второго типа – 60% и третьего типа – 14%. Аллель С (вариант rs 28688207 *HLA-DQβ1*) выявляется у 26,9% пациентов с первым типом ахалазии, у 16,67% больных - со вторым типом и у 10,24% - с третьим типом ахалазии. Этот генотип взаимосвязан с повреждением рецептора к вазоинтестинальному пептиду, который расположен в межэнтеральных нейронах нижней трети пищевода и НПС.

В качестве основной составляющей инфекционной гипотезы развития ахалазии рассматривается *Herpes simplex virus* первого типа, так как его ДНК и микроРНК обнаруживаются у пациентов с ахалазией [27]. Как считают японские ученые, *Herpes simplex virus* запускает воспалительный процесс за счет повышения экспрессии интерлейкинов (ИЛ), в основном ИЛ 1β в области НПС. При этом нарушается защитный механизм фагоцитоза вирусных частиц, повышается активность ИЛ 17, ИЛ1β, хемоаттрактантов, особенно в тканях мышечной оболочки в области НПС, что приводит к активации аутоиммунного процесса за счет фактора некроза опухоли (ФНО) α, ИЛ 1β, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 17 и ИЛ 22 [28, 29]. Кроме провоспалительных агентов, в патологический процесс подключаются противовоспалительные и профибротические интерлейкины: ИЛ 4, ИЛ 5, фактор роста опухоли и интерфероны. Повышение концентрации интерлейкинов было названо «цитокиновым штормом», который наблюдается при коронавирусной инфекции [30]. Второй и третий тип ахалазии характеризуется большим повышением цитокинов, таких как ИЛ 17, ИЛ 22, интерферон. Третий тип отличался высо-

кими показателями апоптоза и воспаления. Уровни ИЛ 4 и ИЛ 13 были выше в группе со вторым типом АК, а уровень трансформирующего фактора роста – в группе с первым и третьим типом АК. Преобладание провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, а также Т-хелперов, производящих эти интерлейкины, в группе со вторым типом ахалазии по сравнению с первым типом доказывает, что второй тип ахалазии является начальной стадией и может прогрессировать в первый тип. Третий же тип ахалазии можно считать самой ранней стадией, он характеризуется более агрессивным воспалением, но имеет более сложный механизм развития и требует дальнейшего изучения.

В связи с развитием малоинвазивных процедур и внедрением в практику метода пероральной эндоскопической миотомии (ПОЭМ) стало возможным получать и изучать биоматериал на более ранних стадиях заболевания. Наряду с гуморальным ответом в воспалении участвует клеточный ответ. Гистологическое исследование биоптатов у пациентов с АК, взятых во время миотомии, выявило диффузную эозинофильную или лимфоцитарную инфильтрацию, распространяющуюся от области НПС до средней трети пищевода. У пациентов с ахалазией в 28,6% случаев выявляется эозинофильная инфильтрация слизистой вплоть до собственной пластинки и в 85,7% случаев – в наружной мышечной оболочке [31], в то время как в более ранних исследованиях эозинофилы обнаруживали в 17,6% случаев [32]. Обнаружение эозинофильного катионного белка, который высвобождается при дегрануляции эозинофилов, позволяет предположить роль эозинофильной инфильтрации в деструкции интрамуральных ганглиев [33]. На данный момент накоплено уже много данных об участии эозинофильной инфильтрации в патогенезе ахалазии, имеются даже сравнения болезни с эозинофильным эзофагитом [34]. Но принципиальные различия между этими заболеваниями не позволяют их объединить в одну группу. Так, ведущим симптомом обоих заболеваний является дисфагия, но при ахалазии она носит постепенный прогрессирующий характер, а при ЭЭ – интермиттирующий характер. Наблюдаемый при ЭЭ и АК «цитокиновый шторм» имеет некоторые особенности: у пациентов с АК преобладают ИЛ, отвечающие за общую воспалительную и аутоиммунную реакцию, фиброз, такие как ИЛ 17, ИЛ 22, хемокины; у пациентов с ЭЭ – ИЛ, отвечающие за аллергическую реакцию, эотаксин, десмоглейн, калпаин, филагрин.

Фиброз при ЭЭ наблюдается в слизистой и подслизистом слое, а при ахалазии он выявляется в области нервно-мышечных ганглиев и мышечном слое вокруг них. Так, например, у пациентов с ахалазией наблюдали плексит, капиллярит, венулит и гипертрофию нервных окончаний [29].

Атрофические процессы происходят в стенке пищевода: наблюдается мышечная атрофия и фиброз, особенно тяжелый при первом типе ахалазии. Снижение числа интерстициальных клеток Кайала, увеличение



тучных клеток, снижение pNOS позитивных клеток, S-100 позитивных клеток было выявлено китайскими учеными, причем в большей степени у пациентов с первым типом ахалазии в сравнении с третьим типом [35]. Сохранные клетки Кайала обнаруживаются у большинства пациентов с третьим типом ахалазии [36].

Гистологическое исследование биоптатов из области НПС у 43 пациентов со всеми типами ахалазии выявило воспалительную инфильтрацию в области нервно-мышечных сплетений и в окружающих тканях, представленную лимфоцитами (88%) и эозинофилами (13%). На смену воспалению приходит фиброз и атрофия нервных окончаний, так называемый аганглиоз, который наблюдали почти у всех пациентов с первым типом ахалазии и у 13 пациентов со вторым типом. В связи с этим можно предположить, что полное отсутствие расслабления НПС у пациентов с первым типом АК обусловлено аганглиозом нервно-мышечных сплетений, в то время как частичное сохранение нервно-мышечных сплетений проявляется снижением расслабления НПС в ответ на глоток [37].

Моторику пищевода регулирует вегетативная нервная система. Перистальтику пищевода и расслабление НПС контролирует часть вегетативной нервной системы - энтеральная нервная система, которая состоит из сложной сети нервов и сплетений. Существует два основных типа нейронов: тормозящие, нейротрансмиттерами которых являются оксид азота (NO) и вазоактивный интестинальный пептид, и возбуждающие, медиатором которых служит ацетилхолин. В головном мозге и периферической нервной системе NO проявляет многие свойства нейромедиатора; он связан с нейротоксичностью, ассоциированной с инсультом и нейродегенеративными заболеваниями, нервной регуляцией гладких мышц, включая перистальтику [38].

При изучении патогенеза АК ученые обратили внимание на ген *NOS1*, кодирующий белок, принадлежащий семейству синтаз оксида азота (NO), которые синтезируют оксид азота из L-аргинина. NO постоянно продуцируется эндотелиальной (eNOS или NOS3) или нейрональной (nNOS или NOS1) NO-синтазами и в более высоких концентрациях индуцибельной формой NO-синтазы (iNOS или NOS2) при стимуляции различных провоспалительных цитокинов. Несмотря на свою противоопухолевую и противомикробную активность, aberrantная экспрессия iNOS может оказывать нейротоксическое действие, особенно для нитергических нейронов. NOS-зависимое высвобождение NO генетически детерминировано, и различные полиморфизмы промоторов гена iNOS участвуют в индивидуальных ответах на индуцированную инфекцией активацию иммунной системы. Высокополиморфный пентануклеотидный (CCTTT) n-повтор, расположенный в промоторной области гена *iNOS*, может иметь функциональное значение для регуляции транскрипции гена *iNOS*. Распределение аллелей пентануклеотидных микросателлитных (CCTTT) n было изучено в различных

этнических группах, и оно было связано с предрасположенностью к инфекционным и аутоиммунным заболеваниям [39]. Кроме того, Штейер и соавт. [40] выявили случай заболевания ахалазией и аутизмом в близкородственной (двоюродные брат и сестра) семье арабского происхождения с тремя детьми, двое из которых были больны (мальчик двух с половиной лет и девочка шести лет). После полного секвенирования экзона у сестры идентифицирован вариант нуклеотидной последовательности в гомозиготной форме rs1060499530 (NM\_001204218.1: c.3708C>G, p.Tyr1236Ter) в гене *NOS1*, приводящей к замене. Методом секвенирования по Сэнгеру мутация была обнаружена в гомозиготном состоянии у ее большого брата и в гетерозиготном состоянии у ее здоровых родителей и здорового брата.

В работе G. Sarnelli и соавт. [41] исследовали взаимосвязь полиморфизма CCTTT-индуцибельной синтазы оксида азота (NOS2) с ахалазией. ДНК-анализ был проведен 181 пациенту с ахалазией и 220 пациентам группы контроля. Анализ частот аллелей показал, что пациенты, носители 10-го и 13-го повторов CCTTT, соответственно, реже и чаще страдали ахалазией (OR (отношение шансов) 0,5; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 0,3-0,5 и OR 1,6; 95% ДИ 1-2,4;  $p < 0,05$ ). Длинные повторы также были значимо связаны с более ранним началом заболевания (OR 1,69; 95% ДИ 1,13-2,53;  $p = 0,01$ ). На основании этих результатов резюмировано, что полиморфизм (CCTTT) промотора *NOS2* связан с ахалазией, вероятно, за счет аллель-специфической модуляции продукции оксида азота. R. Singh и соавт. [42] выявили, что полиморфизмы генов *eNOS* (27 bp VNTR (4b/a)), *iNOS*(rs1060826) и *nNOS*(rs2682826) являются факторами риска ахалазии. Исследование показало, что генотип *eNOS* (4a4a 27bp VNTR) был более распространен среди пациентов с АК, чем среди здоровых людей (20 (10,9%) против 13 (3,6%);  $p < 0,001$ ; OR 3,72; 95% ДИ 1,8-7,7), а также пациенты с ахалазией имели генотип *iNOS*22GA чаще, чем здоровые (95 (51,9%) против 93 (25,4%);  $p < 0,001$ ; OR 3,0; 95% ДИ 2,1-4,4). Частота генотипов GA + AA была выше у пациентов, чем здоровых (97 (53%) против 107 (29,2%);  $p < 0,001$ ; OR 2,7; 95% ДИ 1,8-3,9). Кроме того, вариантный генотип *nNOS*29TT в rs2682826 был более распространен среди больных ахалазией по сравнению со здоровыми (14 (7,7%) против 6 (1,6%);  $p < 0,001$ ; OR, 5,91; 95% ДИ 2,2-15,8).

Внимание исследователей неоднократно сосредотачивалось на изучении особенностей личности или влияния стрессовых факторов на течение ахалазии, поскольку полностью нельзя исключить влияние особенностей функционирования вегетативной нервной системы на перистальтику пищевода. Так, в своей диссертации А.С. Трухманов не выявил признаков психологической дезадаптации или других проявлений со стороны вегетативной нервной системы. Хотя, по данным методики многостороннего исследования личности, менее чем у половины пациентов были выявлены признаки нарушения, требовавшие кон-

сультации психиатра, в т.ч. и повышение личностной тревожности, особенно в группе пациентов с гиперкинетическим вариантом ахалазии [43]. Проспективное исследование пищевой гиперчувствительности и висцеральной тревоги у пациентов с нарушением моторики пищевода, в первую очередь ахалазии, показало, что тревожность и гиперчувствительность пищевода могут быть предикторами тяжелой дисфагии у пациентов [44]. Однако оценка значимости психологического и когнитивного факторов представляется затруднительной из-за отсутствия психологического обследования пациентов до начала заболевания.

## Лечение

Лечение АК имеет цель восстановить проходимость пищевода и избавить пациента от симптомов заболевания. Поэтому как консервативная терапия, так и хирургические манипуляции являются симптоматическим видом терапии.

В рекомендации по консервативному лечению пациентов с ахалазией входят препараты антагонисты кальциевых каналов и нитраты. По данным метаанализа исследований по изучению эффективности этих препаратов [45] было установлено, что изосорбид снижает давление покоя НПС на 10,52 мм рт. ст. (95% ДИ 7,47–13,57;  $p < 0,0001$ ), этот эффект длится от 5 до 60 мин, за счет чего уменьшается дисфагия. Однако достоверной разницы между приемом изосорбида и плацебо получено не было. По данным того же метаанализа, нифедипин не обладал положительным действием ни на давление покоя НПС, ни на симптоматику. Известно, что эти препараты обладают побочными эффектами, которые ограничивают их применение в длительном режиме: в четырех исследованиях 80 (31,60%) пациентов отмечали головную боль на фоне приема изосорбида (95% ДИ 11,65–61,82); в двух других исследованиях 26 (10,48%) пациентов отмечали головную боль на фоне нифедипина (95% ДИ 3,04–30,41).

Международные ассоциации рекомендуют проведение пневматической дилатации (ПД) на начальных стадиях заболевания в качестве метода выбора первой линии [1, 2]. Как показано в одном из немногочисленных на эту тему рандомизированном исследовании G.E. Voesckxstaens с соавт., статистической разницы между эффективностью пневмодилатации и кардиомиотомии получено не было. Эффективность пневмодилатации была оценена в сравнении с лапароскопической кардиомиотомией по Геллеру и последующей фундопликацией по Дору [46]. В обеих группах было достигнуто клиническое улучшение (уменьшение дисфагии до 3 по шкале Экардта), снижение давления покоя, уменьшение высоты пищеводного столба и улучшение качества жизни. Интересно отметить, что гастроэзофагеальные рефлюксы были также выявлены в обеих группах, что ставит под сомнение необходимость проведения фундопликации. Аналогичное исследование было проведено E. Sediqi и соавт. с более длительным наблюдением в течение пяти лет. Однако авторам удалось доказать преимущества кардиомио-

томии с парциальной фундопликацией перед пневмодилатацией. Было показано, что у пациентов, которым проведена пневмодилатация, в 36% случаях рецидив может возникнуть в течение пяти лет, а в 57% – в течение десяти лет. Рецидив заболевания в ближайшие пять лет после кардиомиотомии может возникнуть у 8% пациентов, в течение десяти лет – у 20%. Кроме этого, кардиомиотомия в сочетании с фундопликацией предупреждает возникновение гастроэзофагеального рефлюкса [47].

Первый опыт применения ПОЭМ в лечении пациентов с ахалазией продемонстрировали японские ученые во главе с Н. Inoue [48]: несмотря на короткий период наблюдения, в результате эндоскопической миотомии удалось уменьшить дисфагию с 10 до 1,3 балла по шкале Экардта и снизить давление НПС с 54 до 19,9 мм рт. ст. Десятилетнее наблюдение показало, что эффективность ПОЭМ сохраняется у 93,3% пациентов, несмотря на необходимость принимать ингибиторы протонной помпы (в 26,7% случаев) [49]. Сравнительный метаанализ эффективности применения ПОЭМ и кардиомиотомии в оперативном лечении больных с ахалазией показал, что эндоскопический метод позволяет достоверно уменьшить дисфагию и другие симптомы [50]. Однако не удалось получить убедительные объективные данные преимуществ кардиомиотомии или ПОЭМ. В обеих группах был достигнут положительный эффект (более 80%), проявляющийся в снижении давления покоя НПС или снижении уровня дисфагии по шкале Экардта (менее 3). При более длительном наблюдении частота положительного ответа постепенно снижалась и достоверно не отличалась от метода оперативного лечения. ПОЭМ эффективна в лечении не только больных с первичной ахалазией, но и у пациентов с болезнью Шагаса [51]. В России метод успешно применяется с 2013 г., и постепенно накапливается опыт по его применению [52, 53]. Было выявлено, что ПОЭМ может сопровождаться техническими сложностями из-за фиброза подслизистого слоя, подслизистой гематомы, в связи с несостоятельностью клипс, которые успешно разрешаются эндоскопическим способом [53].

Результаты длительного наблюдения за пациентами с различными типами ахалазии, которым была проведена ПОЭМ или кардиомиотомия, продемонстрировали A.J. Podboy и соавт. [54]: в группе больных с третьим типом ахалазии уровень успеха после ПОЭМ оказался выше, чем после КМТ: 53,3 против 44,4%,  $p < 0,05$ . Длительность эффекта сохранялась в течение четырех лет. C. Andolfi и соавт. [55] продемонстрировали одинаковую высокую эффективность ПОЭМ и КМ у пациентов со вторым типом ахалазии, лучший эффект от КМ был достигнут в группе с первым типом (OR 2,97; 95% 1,09–8,03;  $p = 0,032$ ), а ПОЭМ – с третьим типом (OR 3,50; 95% 1,39–8,77;  $p = 0,007$ ). Аналогично худший прогноз имеет третий тип АК на фоне кардиомиотомии и пневмодилатации [56]. Метаанализ исследований эффективности того или иного метода лечения выявил, что пациенты

с третьим типом ахалазии чаще отмечают рецидивы дисфагии после ПД и КМТ, что, по данным эзофагографии, сопровождается нарушением эвакуации и высоким стоянием контраста в пищеводе после проведенных оперативных вмешательств. По данным манометрии пищевода, у этих пациентов сохраняются спастические сокращения в теле пищевода, в то время как у пациентов со вторым типом ахалазии панэзофагеальные сокращения сохраняются в 83% [12]. Самый длительный период наблюдения за пациентами, перенесшими кардиомиопатию, составил 17 лет, при этом клинический эффект сохранялся у 78,7% больных, а также были выявлены такие заболевания, как пищевод Барретта (у 2,5%) и плоскоклеточный рак пищевода (у 3,7%) [57].

Постепенное снижение эффективности оперативного лечения отмечали и другие авторы: с 94,2 до 87,1%. Согласно регрессионному анализу, причиной этого снижения называют длительность анамнеза заболевания и проведенные ранее эндоскопические манипуляции типа бужирования или пневмодилатации [58]. Оценку эффективности проводили с помощью опросника и эзофагогастродуоденоскопии: положительный эффект сохранялся у 93% пациентов через один год и у 90% - через два года после кардиомиотомии [46]. Пятилетнее наблюдение E. Sediqi и соавт. [47] показало, что после пневмодилатации возникает рецидив у 36% и у 8% - после КМТ. Через десять лет процент рецидива увеличивается до 57 и 20% соответственно.

Интраоперационные осложнения были выявлены у 4% во время проведения пневмодилатации (перфорация пищевода) и у 12% во время проведения кардиомиотомии [50]. Часто регистрировали такие осложнения, как рефлюкс-эзофагит, рецидив, боли в грудной клетке, дисфагия. Согласно метаанализу [12], частота ГЭ рефлюкса колеблется от 7,5 до 47%

после ПОЭМ и от 5,6 до 43% после кардиомиотомии. При более детальном изучении результатов исследований выяснилось, что, несмотря на наличие эрозивного эзофагита у 40%, только 12,5% предъявляли жалобы [59]. Дано следующее распределение по степени эрозивного эзофагита: 20% с эзофагитом – степень А по Лос-Анджелесской классификации, 15% – степень В, 5% – степень D. Самым объективным методом подтверждения рефлюкса является суточный рН-мониторинг, который продемонстрировал более высокий уровень патологического рН через один год после лечения у 57,8% пациентов и у 37,5% – через два года [60].

### Заключение

Таким образом, АК остается заболеванием с неуточненной этиологией. Широкое использование молекулярно-генетических исследований позволит выявить наследственно обусловленные заболевания или мутации, ответственные за развитие ахалазии. Данных о том, что рак пищевода развивается на фоне ахалазии, не получено, но риск его выше в этой группе больных, чем в обычной популяции. В связи с этим возникает необходимость ранней диагностики и своевременного лечения пациентов для профилактики онкологических заболеваний.

Несмотря на внедрение новых методов диагностики, систематизацию полученных данных, манометрия пищевода высокого разрешения используется пока ограниченно. Этиотропной и патогенетической терапии ахалазии не разработано, поэтому возникает необходимость изучения возможности применения иммуносупрессантов или противовоспалительных препаратов. Эффективность хирургического лечения ахалазии неоспорима, но требуется взвешенный подход с учетом типов ахалазии и наличия сопутствующих заболеваний у пациента. ☉

### Литература

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Годжелло Э.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопротол. 2016. Т. 26. № 4. С. 36–54.
2. Oude Nijhuis RAB, Zaninotto G., Roman S. et al. European Guideline on Achalasia – UEG and ESNM recommendations // United European Gastroenterology Journal 2020. Vol. 8. № 1. P. 13–34.
3. Sadowski D.C., Ackah F., Jiang B., Svenson L.W. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study // Neurogastroenterol. Motil. 2010. Vol. 22. № 9. P. 256–261.
4. Gaber C.E., Ehuri S., Cotton C. C. et al. Epidemiologic and Economic Burden of Achalasia in the United States // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2021. S1542-3565(21)00214-7.
5. Gillies C.L., Farrukh A., Abrams K.R., Mayberry J.F. Risk of esophageal cancer in achalasia cardia: A meta-analysis // Open access of Journal of gastroenterology and hepatology. 2019. Vol. 3. № 3. P. 196–200.
6. Yadlapati R., Kahrilas P.J., Fox M.R. et al. Esophageal motility disorders on high resolution manometry: Chicago classification version 4.0 // Neurogastroenterology and Motility. 2020. Vol. 33. № 1. P. e14058–14079.
7. Кайбышева В.О., Никонов Е.Л., Бордин Д.С. и др. Манометрия пищевода высокого разрешения /Методические рекомендации // Доказательная гастроэнтерология. 2018. Т. 7. № 2. С. 3–35.
8. Patel D.P., Lappas B.M., Vaezi M.F. An Overview of achalasia and its subtypes // Gastroenterology & Hepatology. 2017. Vol. 13. № 7. P. 411–421.
9. Sinan H., Tatum R.P., Soares R.V. et al. Prevalence of respiratory symptoms in patients with achalasia // Dis. Esophagus. 2011. Vol. 24. № 4. P. 224–228.
10. Fisichella P.M., Raz D., Palazzo F. et al. Clinical, radiological, and manometric profile in 145 patients with untreated achalasia // World J. Surg. 2008. Vol. 32. № 9. P. 1974–1979.

11. Meillier A., Midani D., Caroline D. et al. Difference of achalasia subtypes based on clinical symptoms, radiographic findings, and stasis scores // Revista de Gastroenterologia de Mexico. 2018. Vol. 83. № 1. P. 3–8.
12. Rohof W.O., Salvador R., Annese V. et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype // Gastroenterology. 2013. Vol. 144. № 4. P. 718–725.
13. Li Q., Chen W., Wang C. et al. Whole-exome sequencing reveals common and rare variants in immunologic and neurological genes implicated in achalasia // Am. J. Hum. Genet. 2021. Vol. 108. № 8. P. 1478–1487.
14. Frieling T., Berges W., Borchard F. et al. Family occurrence of achalasia and diffuse spasm of the oesophagus // Gut. 1988. Vol. 29. № 11. P. 1595–1602.
15. Jayant S.S., Gupta R., Agrawal K. et al. Triple A (Allgrove) syndrome due to AAAS gene mutation with a rare association of amyotrophy // Hormones (Athens). 2021. Vol. 20. № 1. P. 197–205.
16. Jabbour S., Hamel P., Soucy J.-P., Ospina L.H. Allgrove Syndrome: A Report of New Pathological Variants in the AAAS Gene // Cornea. 2020. Vol. 39. № 6. P. 782–783.
17. Diaz J., Kane T.D., Leon E. Evidence of GMPPA founder mutation in indigenous Guatemalan population associated with alacrima, achalasia, and mental retardation syndrome. // Am. J. Med. Genet. A. 2020. Vol. 182. № 3. P. 425–430.
18. Da Pozzo P., Cardaioli E., Rubegni A. et al. Novel POLG mutations and variable clinical phenotypes in 13 Italian patients // Neurol Sci. 2017. Vol. 38. № 4. P. 563–570.
19. Smirnov A.A., Kiriltseva M.M., Lyubchenko M. et al. Peroral endoscopic myotomy in a pregnant woman diagnosed with mitochondrial disease: A case report // World J. Gastrointest. Endosc. 2021. Vol. 13. № 5. P. 155–160.
20. Sara C., Marcella P., Martina C. et al. Clinical correlation and disease phenotype in patients with esophageal achalasia and comorbid autoimmune diseases // Dis. Esophagus. 2021. Vol. 34. № 1. doi:10.1093/desof/34.1.007.
21. Furuzawa-Carballeda J., Zuñiga J., Hernández-Zaragoza D.I. et al. An original Eurasian haplotype, HLA-DRB1\*14:54-DQB1\*05:03, influences the susceptibility to idiopathic achalasia // PLoS One. 2018. Vol. 13. № 8. P. e0201676.
22. Becker J., Haas S.L., Mokrowiecka A. et al. The HLA-DQB1 insertion is a strong achalasia risk factor and displays a geospatial north-south gradient among Europeans // Eur. J. Hum. Genet. 2016. Vol. 24. № 8. P. 1228–1231.
23. Vackova Z., Niebisch S., Triantafyllou T. et al. First genotype-phenotype study reveals HLA-DQB1 insertion heterogeneity in high-resolution manometry achalasia subtypes // United European Gastroenterol J. 2019. Vol. 7. № 1. P. 45–51.
24. Vona B., Maroofian R., Bellacchio E. et al. Expanding the clinical phenotype of IARS2-related mitochondrial disease // BMC Med. Genet. 2018. Vol. 19. № 1. P. 196.
25. Romero-Hernández F., Furuzawa-Carballeda J., Hernández-Molina G. et al. Autoimmune comorbidity in achalasia patients // J. Gastroenterol. Hepatol. 2018. Vol. 33. № 1. P. 203–208.
26. Ruiz-de-León A., Mendoza J., Sevilla-Mantilla C. et al. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia // Dig. Dis. Sci. 2002. Vol. 47. № 1. P. 15–19.
27. Kanda T., Yoshida A., Ikebuchi Y. et al. Autophagy-related 16-like 1 is influenced by human herpes virus 1-encoded microRNAs in biopsy samples from the lower esophageal sphincter muscle during per-oral endoscopic myotomy for esophageal achalasia // Biomed. Rep. 2021. Vol. 14. № 1. P. 7–12.
28. Wang Z., Zhang J., Mi J. et al. Expression and significance of interleukin-17 and interleukin-22 in the serum and the lower esophageal sphincter of patients with achalasia. Saudi J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24. № 4. P. 242–248.
29. Furuzawa-Carballeda J., Aguilar-León D., Gamboa-Domínguez A. Achalasia - An Autoimmune Inflammatory Disease: A Cross-Sectional Study // Journal of Immunology Research. 2015. Vol. 2015. ID 729217.
30. Kanda T., Yoshida A., Ogihara K. et al. Detection of cytokine storm in patients with achalasia using ELISA // Biomed. Reports. 2021. Vol. 15. № 1. P. 62–70.
31. Jin H., Wang B., Zhang L., Zhao W. Activated Eosinophils are Present in Esophageal Muscle in Patients with Achalasia of the Esophagus // Med. Sci. Monit. 2018. Vol. 24. P. 2377–2383.
32. Gockel I., Bohl J.R., Doostkam S. et al. Spectrum of histopathologic findings in patients with achalasia reflects different etiologies // J. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 21. № 4. P. 727–733.
33. Tøttrup A., Fredens K., Funch-Jensen P. et al. Eosinophil infiltration in primary esophageal achalasia. A possible pathogenic role // Dig. Dis. Sci. 1989. Vol. 34. № 12. P. 1894–1899.
34. Schizas D., Syllaios A., Vailas M. et al. Eosinophilic Esophagitis and Achalasia: Two Distinct Nosologic Entities or a Possible Etiopathogenic Association? // Dig Dis. 2021.
35. Chen S., Mengyu Zhang M., Liang M. et al. The Number of Interstitial Cells of Cajal Differs Among Different Subtypes of Achalasia and is Related to Patients' Prognosis // Clin. Transl. Gastroenterol. 2021. Vol. 12. № 8. P. e00388–00395.
36. Nakajima N., Sato H., Takahashi K. et al. Muscle layer histopathology and manometry pattern of primary esophageal motility disorders including achalasia // Neurogastroenterology and Motility. 2017. Vol. 29. № 3. P. 12968–12975.
37. Sodikoff J.B., Lo A.A., Shetuni B.B. et al. Histopathologic Patterns Among Achalasia Subtypes // Neurogastroenterol. Motil. 2016. Vol. 28. № 1. P. 139–145.
38. Goyal R.K., Chaudhury A. Physiology of Normal Esophageal Motility // J. Clin. Gastroenterol. 2008. Vol. 42. № 5. P. 610–619.
39. Varade J., Lamas J.R., Fernandez-Arquero M. et al. NO role of NOS<sub>2</sub> susceptibility polymorphism in rheumatoid arthritis // Nitric Oxide. 2009. № 21. P. 171–174.
40. Shteyer E., Edvardson S., Wynia-Smith S.L. et al. Truncating mutation in the nitric oxide synthase 1 gene is associated with infantile achalasia // Gastroenterology. 2015. Vol. 148. № 3. P. 533–536.e4.



41. Sarnelli G., Grosso M., Palumbo I. et al. Allele-specific transcriptional activity of the variable number of tandem repeats of the inducible nitric oxide synthase gene is associated with idiopathic achalasia // United European Gastroenterol J. 2017. Vol. 5. № 2. P. 200–207.
42. Singh R., Ghoshal U.C., Misra A., Mittal B. Achalasia Is Associated With eNOS4a4a, iNOS22GA, and nNOS29TT Genotypes: A Case-control Study // J. Neurogastroenterol. Motil. 2015. Vol. 21. № 3. P. 380–389.
43. Трухманов А.С. Тактика комплексного лечения ахалазии кардии: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 1995.
44. Carlson D.A., Gyawally C.P., Roman S. et al. Esophageal hypervigilance and visceral anxiety are contributors to symptom severity among patients evaluated with high resolution esophageal manometry // Am. J. Gastroenterol. 2020. Vol. 115. № 3. P. 367–375.
45. Migliavaca B.C., Stein C., Colpani V. et al. Isosorbide and nifedipine for Chagas' megaesophagus: A systematic review and meta-analysis // PLoS Negl. Trop. Dis. 2018. Vol. 12. № 9. P. e6836–6849.
46. Boeckstaens G. E., Annese V., Varannes B. et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 19. P. 1807–1816.
47. Sediqi E., Tsoposidis A., Wallenius V. et al. Laparoscopic Heller myotomy or pneumatic dilatation in achalasia: results of a prospective, randomized study with at least a decade of follow-up // Surg. Endosc. 2021. Vol. 35. № 4. P. 1618–1625.
48. Inoue H., Minami H., Kobayashi Y. et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia // Endoscopy. 2010. Vol. 42. № 4. P. 265–271.
49. Inoue H., Sato H., Ikeda H. et al. Per-oral endoscopic myotomy: a series of 500 patients // J. Am. Coll. Surg. 2015 Vol. 221. № 2. P. 256–264.
50. Martins R.K., Ribeiro I.B., Moura D.E. et al. Peroral (POEM) or surgical myotomy for the treatment of achalasia: a systematic review and meta-analysis // Arq. Gastroenterol. 2020. Vol. 57. № 1. P. 79–86.
51. Farias G.F.A., de Moura D.T.H., de Moura E.T.H. et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM): a comparative study between Chagasic and idiopathic achalasia // Endosc. Int. Open. 2020. Vol. 8. № 4. P. 506–512.
52. Шишин К.В., Казакова С.С., Недолужко И.Ю. и др. Сравнительные результаты ПОЭМ и лапароскопической кардиомиотомии // Доказательная гастроэнтерология. 2018. Т. 7. № 1. С. 99–100.
53. Смирнов А. А., Любченко М. Е., Кирильцева М. М. и др. Осложнения пероральной эндоскопической миотомии. Трехлетний опыт одного центра // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 158 (10). С. 57–61.
54. Podboy A.J., Hwang J.H., Rivas H. et al. Long-term outcomes of per-oral endoscopic myotomy compared to laparoscopic Heller myotomy for achalasia: a single-center experience // Surg. Endosc. 2021. Vol. 35. № 2. P. 792–801.
55. Andolfi C., Fisichella P.M. Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes // Br. J. Surg. 2019. Vol. 106. № 4. P. 332–341.
56. Ou Y.H., Nie X.M., Li L.F. et al. High-resolution Manometric Subtypes as a Predictive Factor for the Treatment of Achalasia: A Meta-Analysis and Systematic Review // J. Dig. Dis. 2016. Vol. 17. № 4. P. 222–235.
57. Csendes A., Orellana O., Figueroa M. et al. Long-term (17 years) subjective and objective evaluation of the durability of laparoscopic Heller esophagomyotomy in patients with achalasia of the esophagus (90% of follow-up): a real challenge to POEM // Surg. Endosc. 2021.
58. Li Q.L., Wu Q.N., Zhang X.C. et al. Outcomes of per-oral endoscopic myotomy for treatment of esophageal achalasia with a median follow-up of 49 months // Gastrointest. Endosc. 2018. Vol. 87. № 6. P. 1405–1412.
59. de Pascale S., Repici A., Puccetti F. et al. Peroral endoscopic myotomy versus surgical myotomy for primary achalasia: single-center, retrospective analysis of 74 patients // Dis. Esophagus. 2017. Vol. 30. № 8. P. 1–7.
60. Teitelbaum E.N., Soper N.J., Santos B.F. et al. Symptomatic and physiologic outcomes one year after peroral esophageal myotomy (POEM) for treatment of achalasia // Surg. Endosc. 2014. Vol. 28. № 12. P. 3359–3365.

## Modern Views on Ethyopathogenesis and Achalasia Treatment

E.R. Valitova, PhD<sup>1</sup>, T.I. Yanova<sup>1</sup>, V.V. Polyakova<sup>1</sup>, O.I. Berezina, PhD<sup>1</sup>, N.A. Bodunova, PhD<sup>1</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> Tver State Medical University

Contact person: Helen R. Valitova, e.valitova@mknc.ru

*Achalasia is a chronic neuromuscular disorder of esophagus with supposed autoimmunity, genetic disturbances and viral infection. The disease is characterized by poor relaxation of lower esophageal sphincter and absent of body peristalsis. The inflammation, eosinophilic and lymphocytic infiltration may play role in loss of inhibitory ganglion in the myenteric plexus. High resolution manometry is a gold standard for diagnosis of achalasia, because it distinguishes three types of disorder. The aim of treatment of achalasia is to reduce symptoms, such as dysphagia. The most effective modality of surgical treatment are Heller myotomy and peroral endoscopy myotomy. The pneumodilation is less preferable because of short-term effect and high rate of relapse. The relapse after surgical treatment can be present and correlates increase with the time after intervention.*

**Key words:** achalasia, etiology, pathogenesis, high resolution esophageal manometry, treatment, POEM, Heller myotomy