



О. С. Хухліна, В. Ю. Дрозд, А. А. Антонів, О. І. Рощук
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Динаміка результатів добового мультиканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу хворих на стабільну стенокардію напруження та гастроезофагеальну рефлюксну хворобу на тлі корекції базисної терапії

Унаслідок взаємообтяження коморбідного перебігу стабільної стенокардії напруження (ССН) та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) виникає потреба у корекції базисної терапії кожної з патологій.

Мета — вивчити вплив запропонованої схеми лікування хворих на ССН та ГЕРХ на результати добового мультиканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу (ДМП-рН-М).

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 88 хворих на ССН I—II функціонального класу із коморбідною ГЕРХ, з них 43 особи (1-ша група) отримували базисну терапію ССН та ГЕРХ, 45 осіб (2-га група) — базисну терапію ССН та ГЕРХ, за винятком прокінетиків і донаторів NO, лише нітрогліцерин за потреби та додатково мельдоній («Вазонат»), капсули 500 мг двічі на добу впродовж 30 днів. Препарати призначали у середніх терапевтичних дозах. Усім хворим проведено ДМП-рН-М стравоходу до лікування та через 30 днів після його початку.

Результати. ДМП-рН-М до лікування виявило ознаки патологічного гастроезофагеального рефлюксу, зниження стравохідного кліренсу та наявність рефлюкс-езофагіту. На 30-й день лікування у 2-й групі відзначено статистично значущо вираженішу динаміку показників ДМП-рН-М порівняно з 1-ю групою.

Висновки. Корекція схеми лікування пацієнтів, хворих на ССН та ГЕРХ, із відміною пролонгованих донаторів NO (органічних нітратів) та додатковим призначенням препарату мельдонію сприяла підвищенню функціональної здатності нижнього стравохідного сфінктера, посилювала кінетичну функцію стравоходу та ефективність стравохідного кліренсу і супроводжувалася видимим регресом запального ураження стравоходу.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, стабільна стенокардія напруження, імпеданс-рН-моніторингу, «Вазонат».

Частота виявлення коморбідних захворювань у практиці лікаря будь-якої спеціальності прямо пропорційно залежить від вікової категорії пацієнта [7]. За поширенням ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає перше місце серед захворювань серцево-судинної системи, частота її виявлення зростає з віком, як і частота виявлення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

(ГЕРХ), яка є лідером серед захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Частим варіантом коморбідності є поєднання стабільної стенокардії напруження (ССН) та ГЕРХ. Наявність симптомів ГЕРХ виявляють у 30–40 % населення, нефізіологічний рефлюкс — у 60–85 % хворих на ІХС. Це свідчить про те, що ГЕРХ значно частіше виявляють у пацієнтів із ІХС, ніж у загальній популяції. За такої коморбідності гемодинамічні та метаболічні

чинники постійно впливають один на одного, обтяжуючи перебіг поєднаних патологій. Одним із патогенетичних чинників виникнення та прогресування ССН і ГЕРХ є атеросклеротичне ураження судин мікроциркулярного русла, провідну роль у виникненні якого відіграє порушення ліпідного гомеостазу [5].

До стандартів терапії ССН включено препарати, які мають високу доказову базу ефективності та впливають на нейрогуморальні ланки патогенезу, зокрема β -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, органічні нітрати, антиагреганти, гіполіпідемічні препарати, інгібітори активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та сартани) [1]. Використання представників цих груп препаратів може призвести до недостатності нижнього сфінктера стравоходу та посилити чи спричинити симптоми ГЕРХ. Вплив на стан судинного ендотелію і кардіоцитопротекторний ефект у більшості з цих препаратів є опосередкованим.

Таким чином, пошук ефективної медикаментозної корекції, метою якої є зменшення швидкості прогресування/виникнення чи усунення можливих фатальних наслідків атеросклерозу в пацієнтів із коморбідними станами, є актуальним.

Згідно з рекомендаціями Ліонського консенсусу [14], для встановлення чи підтвердження наявності ГЕРХ рекомендовано використовувати такий метод діагностики як мультиканальне інтралюмінальне імпеданс-рН-моніторування, яке дає змогу фіксувати всі епізоди рефлюксів, зокрема рефлюкс рідкого, газоподібного і змішаного вмісту. У комбінації з рН-метрією можна характеризувати рефлюкси за рівнем кислотності (кислий, слабкокислий, слабколужний), визначати час здійснення хімічного і об'ємного кліренсу, а отже, призначати найраціональнішу терапію.

Мета — вивчити вплив запропонованої схеми лікування хворих на стабільну стенокардію напруження та гастроезофагеальну рефлюксну хворобу на результати добового мультиканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторування стравоходу (ДМП-рН-М).

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 88 хворих на ССН I–II функціонального класу із коморбідною ендоскопічно позитивною ГЕРХ (А, В, С за Лос-Анджелеською класифікацією). Вік хворих — від 48 до 79 років. Діагноз ІХС та ГЕРХ встановлювали згідно з наказами МОЗ України № 152 від 02.03.2016 [2], № 943 від 31.10.2013 [3] з урахуванням рекомендацій Ліонського консенсусу [14].

Для оцінки ефективності запропонованої методики лікування було сформовано дві репрезентативні групи. Перша (43 особи) отримувала лікування ССН згідно з рекомендаціями [2]: антиагрегант (клопидогрель), β -адреноблокатор (бісопролол), статин (аторвастатин), пролонгований донатор оксиду азоту і нітрогліцерин при нападах стенокардії та лікування ГЕРХ [3]: інгібітор протонної помпи (рабепразол), прокінетик (домперидон) та антацид за потреби. Пацієнти другої групи (45 осіб) отримували базисну терапію ССН та ГЕРХ, за винятком прокінетиків і донаторів оксиду азоту, лише нітрогліцерин за потреби та додатково мельдоній («Вазонат»), капсули 500 мг двічі на добу впродовж 30 днів. Препарати призначали у середніх терапевтичних дозах.

Усім хворим проведено ДМП-рН-М стравоходу до лікування та через 30 днів після його початку за допомогою ацидогастрографа АГ, реєстратора 4pH-Zta мікрозонда ПЕ 2pH-5Z (ТОВ «Старт», Вінниця). Оскільки реєстрація за допомогою ДМП-рН-М усіх ретроградних болюсів у стравохід тісно корелює із частотою спонтанної релаксації нижнього сфінктера стравоходу, за допомогою цього методу діагностики оцінювали функціональну здатність нижнього сфінктера стравоходу. Обчислювали індекс DeMeester [10] на основі 6 параметрів: відсотка загального часу, протягом якого рівень рН у стравоході знижувався нижче 4,0, відсотка часу, протягом якого рівень рН знижувався нижче 4,0 при вертикальному положенні тіла (стоячи), відсотка часу, протягом якого рівень рН знижувався нижче 4,0 при горизонтальному положенні тіла (лежачи), кількість рефлюксів з рН < 4, кількість рефлюксів з рН < 4 тривалістю понад 5 хв, тривалість найбільшого рефлюксу з рН < 4 [15]. За допомогою визначення імпедансу оцінювали відсоток загального часу експозиції болусу в стравохід за добу [4], загальну кількість рефлюксів (незалежно від їх рН), обчислювали індекси PSPW (індекс пострефлюксної хвилі перистальтики, індукованої ковтком), який відображує хімічний кліренс стравоходу, та MNBI (середній нічний базальний імпеданс), котрий дає змогу оцінити цілісність слизової оболонки стравоходу [7, 9, 11, 12].

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel 2013 та MedCalc 12.5.0.0 (MedCalcsoftwarebvba, Нідерланди) з обчисленням середньої арифметичної величини (M) та її стандартної похибки (m). Дані наведено у вигляді $M \pm m$. Статистично значущою вважали різницю при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Згідно з отриманими результатами, до лікування в обох групах хворих за даними ДМП-рН-М виявлено ознаки ГЕРХ. Індекс DeMeester перевищував поріг 14,72 [10, 15], як і показники, на підставі яких його обчислюють: відсоток загального часу з рН < 4 становив ($6,43 \pm 0,08$) % (норма < 6,0 %), що свідчить про наявність патологічного гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) [14], відсоток часу з рН < 4 у вертикальному положенні тіла – ($10,03 \pm 0,22$) % (норма < 8,4 %), відсоток часу з рН < 4 у горизонтальному положенні тіла – ($3,64 \pm 0,10$) % (норма < 3,5), кількість рефлюксів з рН < 4 – ($96,36 \pm 1,83$) епізоду (норма < 47 епізодів), кількість рефлюксів тривалістю > 5 хв – ($4,26 \pm 0,13$) епізоду (норма < 3,5 епізоду), тривалість найбільшого рефлюксу – ($36,86 \pm 1,34$) хв (норма < 20 хв). Загальна кількість рефлюксів, зареєстрованих упродовж доби, незалежно від їх фізичного стану та хімічного складу в середньому становила ($136,56 \pm 2,24$) епізоду, що свідчить про наявність патологічного ГЕР згідно з рекомендаціями Ліонського консенсусу (2017) (< 40 епізодів – норма, > 80 епізодів – патологічний ГЕР) [14], як і відсоток загального часу експозиції болосу у стравохід – ($2,65 \pm 0,04$) % (норма < 1,4 %) [4].

Окрім цього, проаналізовано величину індексу PSPW, який характеризує кліренс стравоходу, тобто очищення його від рефлюктату, за допомогою ковтка, котрий у нормі виникає у відповідь на подразнення шлунковим вмістом рецепторів стравоходу протягом 30 с після рефлюксу. Встановлено, що лише у 37,89 % випадків (норма > 61 %) після рефлюксу протягом 30 с виникав ковток, тобто виявлено знижений стравохідний кліренс, що призводить до подовження контакту слизової оболонки стравоходу з рефлюктатом і запального ураження стравоходу – рефлюкс-езофагіту. Це підтвердила величина індексу MNBI [4], яка в середньому становила ($1308,72 \pm 33,79$) Ом (норма > 2292 Ом).

На 30-й день після лікування отримали такі результати ДМП-рН-М (таблиця). Середнє значення показників рН-моніторингу пацієнтів 2-ї групи було статистично значущо більшим. Так, індекс DeMeester у 2-й групі знизився у 2,05 рази порівняно з вихідним показником та був на 25,3 % ($p < 0,05$) нижчим порівняно з аналогічним показником у 1-й групі. Виявлено значну динаміку показника загальної кількості рефлюксів за добу, середнє значення якого у пацієнтів 2-ї групи знизилося в 1,78 рази та було статистично значущо нижчим ($p < 0,05$) на 21 % за показник пацієнтів 1-ї групи. Відсоток часу експозиції

Таблиця. Результати добового мультиканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу хворих на стабільну стенокардію напруження та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (М ± m)

Показник	1-ша група (n = 43)		2-га група (n = 45)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний час з рН < 4, %	6,42 ± 0,12	3,75 ± 0,14*	6,45 ± 0,12	3,05 ± 0,14**
Час з рН < 4, стоячи, %	9,93 ± 0,35	8,54 ± 0,36	10,1 ± 0,27	6,56 ± 0,3**
Час з рН < 4, лежачи, %	3,66 ± 0,17	3,33 ± 0,18	3,63 ± 0,12	2,4 ± 0,12**
Кількість рефлюксів з рН < 4, %	96,49 ± 3,04	44,31 ± 2,27*	94,24 ± 2,17	34,74 ± 2,05**
Кількість рефлюксів тривалістю > 5 хв	4,23 ± 0,19	2,74 ± 0,18*	4,29 ± 0,17	1,64 ± 0,17**
Найтриваліший рефлюкс, с	36,9 ± 1,78	23,5 ± 1,77*	36,8 ± 2,04	16,7 ± 1,34**
DeMeester	28,66 ± 0,43	18,81 ± 0,43*	28,76 ± 0,44	14,06 ± 0,37**
Загальна кількість рефлюксів	136,74 ± 3,55	97,14 ± 3,69*	136,38 ± 2,88	76,74 ± 3,82**
ВЕТ, %	2,66 ± 0,07	1,49 ± 0,09*	2,64 ± 0,05	1,04 ± 0,06**
PSPW, %	37,21 ± 2,53	43,67 ± 2,10	38,53 ± 2,17	62,47 ± 2,3**
MNBI, Ом	1303,9 ± 50,2	1561,42 ± 52,7	1313,3 ± 46,5	2038,6 ± 56,3**

Примітка. * Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

** Різниця щодо показників 1-ї групи статистично значуща ($p < 0,05$).

болюсу в пацієнтів 2-ї групи був у межах норми [4] на відміну від аналогічного показника в осіб 1-ї групи. Міжгрупова різниця становила 30,2% ($p < 0,05$). Звертає увагу зростання індексу PSPW у групі пацієнтів, які додатково приймали мельдоній. У цій групі на 30-й день лікування він досяг рівня норми, тоді як показник пацієнтів 1-ї групи навіть не наблизився до нормального рівня. Виявлено статистично значущу міжгрупову різницю (43%). Динаміка зростання цього показника у 2-й групі становила 38,3%. Це свідчить про те, що відміна пролонгованих донаторів оксиду азоту та тлі базисної терапії ССН і додаткове призначення препарату мельдонію завдяки його ендотелійпротекторним ефектам сприяло зростанню стравохідного кліренсу та зменшенню ознак запального ураження стравоходу [14].

Величина середнього нічного базального імпедансу збільшилася на 30-й день лікування у 2-й групі на 35,5% від попереднього та практично досягла норми, тоді як у 1-й групі — лише на чверть від попереднього результату моніторингування та була статистично значущо нижчою на 23,4% ($p < 0,05$) за аналогічний показник пацієнтів 2-ї групи.

Також виявлено зменшення частоти нападів стенокардії та їх тривалості, поліпшення самопо-

чуття і настрою пацієнтів зі статистично значущим підвищенням ефективності комплексної терапії ССН завдяки антиангінальній, антиастенічній, кардіопротекторній, антиішемічній та корегуючій метаболізм дії препарату мельдонію [6].

Висновки

Корекція схеми лікування хворих на ССН та ГЕРХ із відміною пролонгованих донаторів оксиду азоту (органічних нітратів) і додатковим призначенням препарату мельдонію сприяла підвищенню функціональної здатності нижнього сфінктера стравоходу, посиленню кінетичної функції стравоходу та ефективності стравохідного кліренсу, супроводжувалася видимим регресом запального ураження стравоходу, про що свідчило статистично значущо вираженіша динаміка показників добового мультиканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу порівняно із результатами групи пацієнтів, які отримували базисну терапію ССН та ГЕРХ.

Перспективи подальших досліджень. Плануємо дослідити можливий вплив мельдонію («Вазонат») на скоротливу здатність міокарда у хворих на стабільну стенокардію напруження із коморбідною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О.Х., В.Д., А.А., О.Р.;

збір та обробка матеріалу — В.Д., А.А.;

статистичне опрацювання даних, написання тексту, редагування — В.Д., А.А., О.Р.

Список літератури

1. Коваленко О.М., Родіонова В.В. Корекція ендотеліальної дисфункції в терапевтичній стратегії серцево-судинної патології // Кардіологія: от науки к практике. — 2016. — № 2 (21). — С. 31—38.
2. Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Стабільна ішемічна хвороба серця». [інтернет]. 2016. — [цитовано 09.09.2018 р.] Доступно на: <https://go.gl/1LEB1X>.
3. Наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба» [інтернет]. [цитовано 09.09.2018 р.]; [Електронний ресурс]. Доступно на: <https://go.gl/mh7b59>.
4. Сторонова О.А., Параскевова А.В. и др. Взаимосвязь среднего ночного базального импеданса и процента времени рН<4, его значение в прогнозе развития эрозивных поражений пищевода у больных ГЭРБ // РЖГТК. — 2018. — Т. 29, № 5. — С. 10.
5. Христюк Т.М. Липідний спектр крові при хронічному панкреатиті за коморбідності з ішемічною хворобою серця: можливості корекції // Гастроентерологія. — 2014. — № 3 (53). — С. 53—56.
6. Хухліна О.С., Дрозд В.Ю. Досвід застосування мельдонію у комплексній терапії хворих на стабільну стенокардію напруження та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. — 2017. — № 2 (30). — С. 84—88.
7. Benjamin E., Blaha M., Chiuve S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update // Circulation. — 2017. — Vol. 135 (10). — P. 146—603.
8. Borges L.F., Jagadeesan V., Goldberg H. et al. Abnormal bolus reflux is associated with poor pulmonary outcome in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // J. Neurogastroenterol. Motil. — 2018. — Vol. 24 (3). — P. 395—402.
9. De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E. et al. Association between baseline impedance values and response to proton pump inhibitors in patients with heart burn // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2015. — Vol. 13. — P. 1082—1088.
10. DeMeester T.R., Wang C.I., Wernly J.A. et al. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1980. — Vol. 79 (5). — P. 656—670.
11. Frazzoni M., de Bortoli N., Frazzoni L. et al. Impedance-pH monitoring for diagnosis of reflux disease: new perspectives // Dig. Dis. Sci. — 2017. — Vol. 62 (8). — P. 1881—1889.
12. Frazzoni M., de Bortoli N., Frazzoni L. et al. The added diagnostic value of postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance in refractory reflux disease studied with on-therapy impedance-pH monitoring // Neurogastroenterol. Motil. — 2017. — Vol. 29 (3).

13. Frazzoni M., Savarino E., de Bortoli N. et al. Analyses of the postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of patients with reflux disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 14. — P. 40–46.
14. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus // *Gut.* — 2018. — Vol. 67. — P. 1351–1362.
15. Johnson L.F., DeMeester T.R. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system // *J. Clin. Gastroenterol.* 1986. — 8 (suppl. 1). — P. 52–58.
16. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E. et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2017. — Vol. 29. — e13067.

О. С. Хухлина, В. Ю. Дрозд, А. А. Антонив, А. И. Рошук

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Динамика результатов суточного мультиканального интралюминального импеданс-рН-мониторирования пищевода больных стабильной стенокардией напряжения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне коррекции базисной терапии

Вследствие взаимоусугубления коморбидности течения стабильной стенокардии напряжения (ССН) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) возникает потребность в коррекции базисной терапии каждой из патологий.

Цель — изучить влияние предложенной схемы лечения больных ССН и ГЭРБ на результаты суточного мультиканального интралюминального импеданс-рН-мониторирования пищевода (СМИИ-рН-М).

Материалы и методы. В исследование было включено 88 больных ССН I—II функционального класса с коморбидной ГЭРБ, из них 43 лица (1-я группа) получали базисную терапию ССН и ГЭРБ, 45 лиц (2-я группа) — базисную терапию ССН и ГЭРБ, за исключением прокинетики и донаторов NO, только нитроглицерин при необходимости и дополнительно мельдоний («Вазонат»), капсулы 500 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней. Препараты назначали в средних терапевтических дозах. Всем больным проведено СМИИ-рН-М пищевода до лечения и через 30 дней после его начала.

Результаты. СМИИ-рН-М до лечения выявила признаки патологического гастроэзофагеального рефлюкса, снижение пищеводного клиренса и наличие рефлюкс-эзофагита. На 30-й день лечения во 2-й группе отмечена статистически достоверно более выраженная динамика показателей СМИИ-рН-М по сравнению с результатами 1-й группы.

Выводы. Коррекция схемы лечения пациентов с ССН и ГЭРБ с отменой пролонгированных донаторов NO (органических нитратов) и дополнительным назначением препарата мельдония способствовала повышению функциональной способности нижнего пищеводного сфинктера, усиливала кинетическую функцию пищевода и эффективность пищеводного клиренса и сопровождалась видимым регрессом воспалительного поражения пищевода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стабильная стенокардия напряжения, импеданс-рН-мониторирование, «Вазонат».

O. S. Khukhlina, V. Yu. Drozd, A. A. Antoniv, O. I. Roschuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

The dynamics of results of the esophageal 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in patients with stable angina and gastroesophageal reflux disease against the background of the basic treatment correction

Due to the mutual aggravating effects in the comorbidity of the stable angina of effort (SAE) and gastroesophageal reflux disease (GERD), the necessity arises for the correction of basic therapy of each of these pathologies.

Objective — to investigate the effects of the proposed treatment regimen for patients with SAE and GERD on the results of esophageal 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring (MII-pH).

Materials and methods. The study involved 88 patients with SAE of I–II functional classes with a comorbid GERD. From them, 43 patients (1 group) received basic therapy for SAE and GERD, and 45 patients (group 2) received basic therapy with the exception of prokinetics and NO donors, and inclusion of nitro-glycerine if needed only, and additional meldonium (*Vasonate*) capsules 500 mg 2 times daily, for 30 days. The medications were administered in medium therapeutic doses. All patients were examined with esophageal MII-pH before the treatment and 30 days after the treatment start.

Results. The results of baseline esophageal MII-pH showed the signs of pathological gastroesophageal reflux, reduction in esophageal clearance, and presence of reflux-esophagitis. On the 30th day of treatment, the significantly more pronounced dynamics of the esophageal MII-pH parameters was revealed in the patients of group 2 vs results in group 1.

Conclusions. Correction of the treatment scheme of patients with SAE and GERD by means of removal of prolonged NO donators (organic nitrates) and additional use of Meldonium resulted in the increased functional capacity of the lower esophageal sphincter, improved kinetic function of esophagus and effectiveness of the esophageal clearance. All these changes were accompanied by a visible regression of esophageal inflammatory damage.

Key words: gastroesophageal reflux disease, stable angina of effort, pH-impedance monitoring, *Vasonate*.

Контактна інформація

Антонів Альона Андріївна, к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб
E-mail: antonivalona@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 19 травня 2019 р.