

УДК 616.33-002.44+615.03:355



ОСЬОДЛО Г.В., РАДУШИНСЬКА М.В.
Українська військово-медична академія МО України, м. Київ

РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ ПРИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

Резюме. У статті проаналізовано результати досліджень щодо впливу вегетативної дисфункції на перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, показано доцільність корекції вегетативного дисбалансу фенібутром на тлі антисекреторної терапії пантопразолом, що сприяє покращенню безпосередніх та віддалених результатів лікування.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, вегетативна дисфункція, пантопразол, фенібут.

У патогенезі моторних порушень стравоходу і недостатності нижнього стравохідного сфінктера (НСС) при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ) важливе значення мають розлади автономної нервової регуляції й метаболізму оксиду азоту (NO). Можливими причинами розвитку захворювання є психічна дезадаптація, синдром вегетативної дисфункції (СВД), зміни ентерального середовища та мікробна контамінація слизової оболонки стравоходу.

Неоднорідність клінічної картини ГЕРХ зумовлена різними патогенетичними механізмами захворювання. Основними причинами виникнення патологічного гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) є первинне зниження тиску і транзиторні розслаблення нижнього стравохідного сфінктера. Поза актом ковтання НСС щільно закритий, переважно завдяки власному міогенному тону і постійній нервовій стимуляції, що забезпечується парасимпатичними волокнами блукаючого нерва та збуджувальними нейронами інтрамурального нервового сплетення. Розслаблення НСС стимулюється пригнічувальними нейронами інтрамурального сплетення та їх основними нейротрансмітерами — NO і вазоінтестинальним пептидом.

У процесах адаптації до навколишнього середовища важливе значення має збалансована взаємодія кори

головного мозку, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та автономної нервової системи (АНС). Показано, що NO виступає як універсальний регулятор фізіологічних систем та генетичного апарату клітин і відіграє важливу роль у механізмі стрес-реакції та адаптації до стресу [2, 6]. З'ясовано, що при адаптації підсилюється його продукція за рахунок активації NO-синтази та посилення експресії генів, які кодують його синтез. У попередніх дослідженнях показано патогенетичну роль підвищення рівня оксиду азоту у формуванні різних варіантів ГЕРХ та позастравохідних проявів захворювання [4, 11], а можливий зв'язок СВД та гіперпродукції NO потребує уточнення.

Питання про вплив порушень психічного статусу та вегетативної дисфункції на клінічний перебіг і ефективність лікування ГЕРХ продовжує вивчатися [1, 3, 5, 12]. Деякі автори вказують на етіологічну роль стресових факторів, особливостей психологічного «портрета» особистості, фізичної активності та/або професійної приналежності в перебігу захворювання [7, 9, 13]. Одним із механізмів розвитку моторних дисфункцій стравоходу вважають порушення

© Осьодло Г.В., Радущинська М.В., 2014

© «Гастроентерологія», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

холінергічної іннервації кардіоезофагеальної зони, обумовлене функціональним дисбалансом парасимпатичної і симпатичної ланок АНС [4, 5, 14]. Патологічні зміни у психоневрологічному статусі завдяки тісним зв'язкам між гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою системою, АНС і нейроепітеліальними клітинами APUD-системи можуть викликати моторно-евакуаторну дисфункцію і розвиток ГЕРХ через порушення місцевої ендокринної регуляції за рахунок зміни продукції мотиліну, гастрину, соматостатину, вазоактивного інтестинального гормону й оксиду азоту.

Важливу роль в ініціації клінічних проявів ГЕРХ відіграє підвищена чутливість СО стравоходу [8], що разом із високою частотою асоціації рефлюксної хвороби із функціональною диспепсією та синдромом подразненого кишечника [10, 15] вказує на функціональну природу окремих форм захворювання. В цих умовах особливої актуальності набуває проблема дослідження ролі дисфункції центральної та автономної нервової системи в ініціації рефлюксної активності, клінічному перебігу різних варіантів ГЕРХ та їх ефективної корекції.

Результати досліджень вказують на недостатню ефективність кислотоінгібувальної терапії та різке зниження якості життя (ЯЖ) у хворих на неерозивну рефлюксну хворобу (НЕРХ), що може бути пов'язано із супутніми психосоматичними і вегетативними розладами [3, 5]. Роль корекції вегетативної дисфункції при різних варіантах ГЕРХ на сьогодні вивчена недостатньо [1, 14].

Метою дослідження було вивчення впливу корекції вегетативної дисфункції на безпосередній та віддалені результати лікування хворих на НЕРХ.

Об'єкт і методи дослідження

До групи I увійшли 16 хворих на НЕРХ, асоційовану із симпатикотонією (середній вік $(26,1 \pm 2,9)$ року), які отримували терапію пантопразолом 40 мг/добу впродовж 4 тижнів.

До групи II увійшли 16 хворих на НЕРХ, асоційовану із симпатикотонією (середній вік $(26,4 \pm 2,5)$ року), які, крім пантопразолу, додатково отримували фенібут 750 мг/добу впродовж 4 тижнів.

Для підтвердження діагнозу ГЕРХ проводили багатогодинний езофаго-рН-моніторинг. Вегетативний статус оцінювали за опитувальником А.М. Вейна (2003), визначали вегетативний індекс (ВІ) Кердо,

коефіцієнт Хільдебранта та вивчали показники спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) за 5 хв у спокої. Вираженість клінічної симптоматики оцінювали за шкалою Likert, а якість життя — за шкалою MOS SF-36.

Результати та їх обговорення

На фоні лікування хворих із НЕРХ, асоційованою з симпатикотонією, яким, окрім антисекреторної терапії пантопразолом, проводилась вегетостабілізуюча терапія фенібутом, виявлена позитивна динаміка клінічних проявів порівняно з групою пантопразолу у вигляді більш вираженого зниження печії та регургітації у 1,2 раза, ретростернального болю — у 1,4 раза (табл. 1). Зникнення симптоматики ГЕРХ у вигляді печії, регургітації та ретростернального болю спостерігалось у 68,8 % (11 із 16) хворих II групи, що частіше у 1,4 раза, ніж у групі порівняння, — у 50,0 % (8 із 16) хворих I групи, $P > 0,05$.

Нами встановлено, що при додатковому призначенні фенібуту до антисекреторної терапії у хворих на НЕРХ II групи відбувалось вірогідне зниження показників вегетативної дисфункції. Так, показник СВД за А.М. Вейном вірогідно зменшився до $(16,6 \pm 1,8)$ бала порівняно з показником до лікування $(22,8 \pm 1,9)$ бала, $p < 0,05$; ВІ Кердо після лікування зменшився до $(9,2 \pm 0,8)$ од. порівняно з показником до лікування $(12,9 \pm 1,2)$ од., $p < 0,05$; коефіцієнт Хільдебранта — до $(3,3 \pm 0,4)$ од. порівняно з $(3,9 \pm 0,5)$ од., $p < 0,05$, що відображено на рис. 1.

На фоні антисекреторної терапії у хворих на НЕРХ I групи не відбувалось усунення симптомів вегетативної дисфункції. Так, показник А.М. Вейна після лікування пантопразолом зменшився до $(19,5 \pm 2,8)$ бала порівняно з показником до лікування $(22,9 \pm 1,9)$ бала, $p > 0,05$; ВІ Кердо — до $(11,5 \pm 1,2)$ од. порівняно з $(13,1 \pm 1,3)$ од., $p > 0,05$; коефіцієнт Хільдебранта знизився до $(3,4 \pm 0,6)$ од. порівняно з показником до лікування $(3,8 \pm 1,4)$ од., $p > 0,05$.

Під впливом додаткового призначення фенібуту відмічалось покращення показників ВСР (за 5 хв у спокої) у вигляді зменшення компоненту спектра, характерного для симпатичної активації: LF від $(54,6 \pm 5,5)$ % до $(46,9 \pm 4,6)$ %, $p < 0,05$, та підвищення HF, що відображає парасимпатичні впливи, від $(13,5 \pm 2,4)$ % до $(18,2 \pm 2,9)$ %, $p < 0,05$, з одночасним зниженням симпатовагального індексу з $(4,1 \pm 0,4)$ до $(2,6 \pm 0,2)$, $p < 0,05$ (рис. 2).

Таблиця 1 — Динаміка клінічних даних у хворих на НЕРХ у процесі диференційованого лікування (у балах), $M \pm m$

Клінічні ознаки	НЕРХ (I група), n = 16		НЕРХ (II група), n = 16	
	До	Після	До	Після
Печія	$3,8 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,3^*$	$3,9 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,1^*$
Регургітація	$2,8 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,2$
Ретростернальний біль	$3,5 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,2^*$	$3,5 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,2^*$
Частота рефлюкса	$2,7 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,2$

Примітка. * — $P < 0,05$ — вірогідність результатів у процесі лікування.

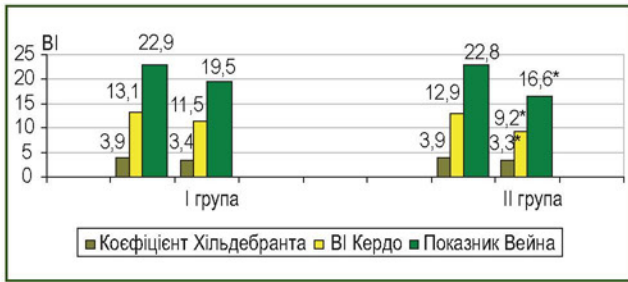


Рисунок 1 — Динаміка показників СВД за А.М. Вейном (у балах), ВІ Кердо та коефіцієнта Хільдебранта під впливом лікування (од.)

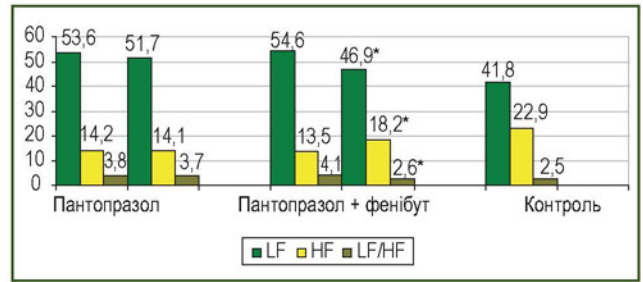


Рисунок 2 — Динаміка показників ВСП (за 5 хв у спокої) під впливом комбінованого лікування хворих на НЕРХ (%)

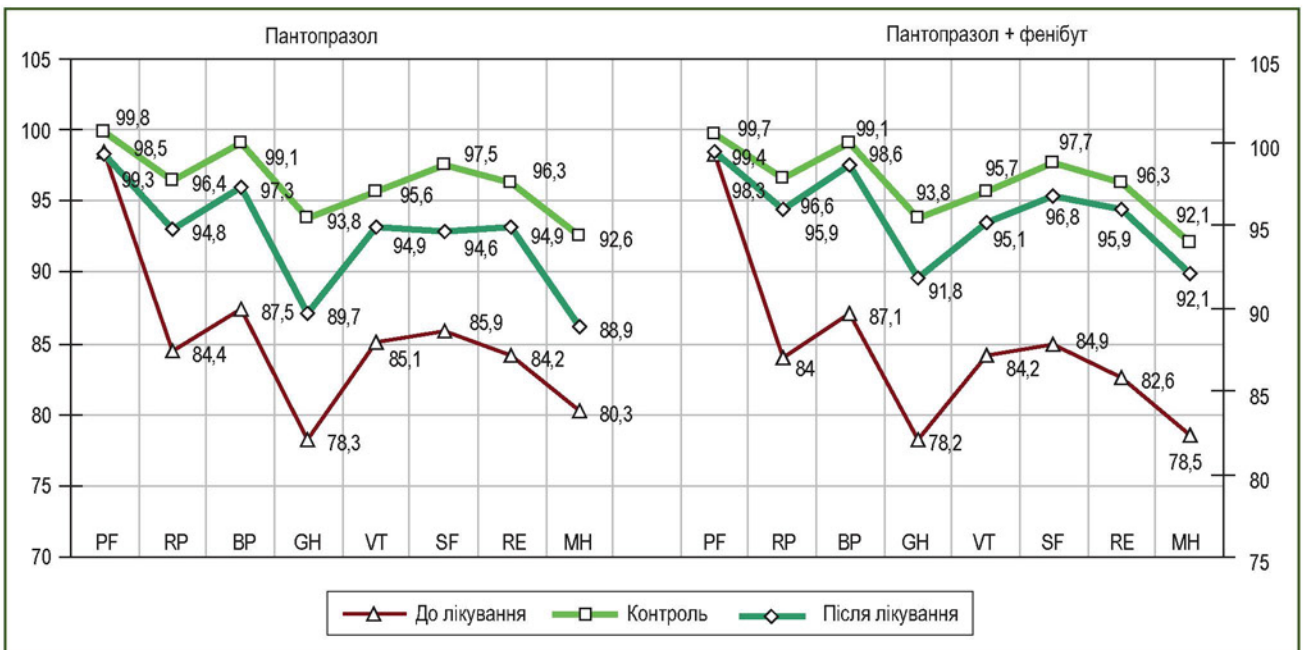


Рисунок 3 — Динаміка показників ЯЖ у ході диференційованого лікування НЕРХ за опитувальником MOS SF-36 (у балах)

Нами виявлено тенденцію до покращення профілю психічної компоненти ЯЖ у хворих із НЕРХ II групи на фоні корекції СВД (рис. 3). Так, у II групі хворих ЯЖ за шкалою життєздатності (VT) зросла на 10,9 бала (з $84,2 \pm 5,9$) до $95,1 \pm 8,0$) бала), в I групі — на 9,8 бала (з $85,1 \pm 5,6$) до $94,9 \pm 8,2$) бала), $p > 0,05$; за шкалою соціального функціонування (SF) — на 11,9 бала (з $84,9 \pm 6,2$) до $96,8 \pm 7,8$) бала), в групі порівняння — на 8,7 бала (з $85,9 \pm 7,6$) до $94,6 \pm 8,4$) бала), $p > 0,05$.

За шкалою рольового емоційного функціонування (RE) ЯЖ у II групі хворих зросла на 13,3 бала (з $82,6 \pm 6,3$) до $95,9 \pm 7,9$) бала), у I групі порівняння — на 10,7 бала (з $84,2 \pm 6,5$) до $94,9 \pm 8,9$) бала), $p > 0,05$; та психічного здоров'я (MH) — на 13,6 бала (з $78,5 \pm 7,8$) до $92,1 \pm 7,6$) бала), в групі порівняння — на 8,6 бала (з $80,3 \pm 7,4$) до $88,9 \pm 8,9$) бала), $p > 0,05$.

Приріст інтегрального показника ЯЖ у хворих I групи на фоні лікування пантопразолом становив 8,9 бала, а при лікуванні пантопразолом та фенібутом у хворих II групи зріс у 1,4 раза — 12,1 бала. Отримані результати свідчать про доцільність включення

в програму лікування пацієнтів із НЕРХ препаратів нейрометаболічного спрямування для ефективнішого усунення клінічних проявів рефлюксної хвороби, зменшення симптомів СВД та покращення ЯЖ пацієнтів.

Для оцінки віддалених результатів лікування в групах дослідження проводився моніторинг потреби застосування антисекреторної терапії пантопразолом 20 мг у режимі «за вимогою» упродовж 3 місяців. Встановлено, що частота застосування пантопразолу в I групі становила $10,8 \pm 1,3$) раза за місяць порівняно із $(7,8 \pm 0,4)$ раза у II групі, $p < 0,05$, тобто він приймався у 1,3 раза рідше за умови додаткового призначення фенібуту.

Висновки

1. Неоднорідність клінічної картини НЕРХ та недостатня ефективність кислотоінгібувальної терапії зумовлені різними патогенетичними механізмами, а дисфункція автономної нервової системи має важливе значення в перебігу захворювання.

2. Корекція синдрому вегетативної дисфункції фенібутом на тлі патогенетичної антисекреторної

терапії НЕРХ пантопразолом сприяє ефективнішому усуненню клінічних проявів захворювання (у 1,2 раза), зростанню частоти ремісії (у 1,4 раза), тенденції до покращення якості життя хворих та зменшенню потреби в застосуванні ППП у режимі «за вимогою» впродовж 3 місяців (у 1,3 раза).

Список літератури

1. Иванова И.И. Особенности функционирования вегетативной нервной системы у детей и подростков с кислотными и щелочными гастроэзофагеальными рефлюксами / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 2. — С. 17-23.
2. Катехоламины, оксид азота и устойчивость к стрессорным повреждениям: влияние адаптации к гипоксии / М.Г. Пиенникова, Е.В. Попкова, Н.А. Бондаренко [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2002. — Т. 88, № 4. — С. 485-495.
3. Лапина Н.С. Качество жизни и тревожно-депрессивные состояния у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Н.С. Лапина // Материалы IX юбилейной науч. сессии молодых ученых и студентов, посвящ. 90-летию Нижегород. гос. мед. акад. «Современное решение актуальных научных проблем в медицине» (Н. Новгород, 18 марта 2010 г.). — Н. Новгород, 2010. — С. 19-21.
4. Осьодло Г.В. Кислотозалежні захворювання у військовослужбовців: епідеміологічні, терапевтичні та фармакоеконімічні аспекти: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.36 — «Гастроентерологія» / Інститут гастроентерології НАМН України. — Дніпропетровськ, 2013. — 33 с.
5. Секарева Е.В. Состояние вегетативной нервной системы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Е.В. Секарева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология: Тез. статей. — 2003. — № 1. — С. 107.
6. Addicks K. Nitric oxide modulates sympathetic neurotransmission by the prefunctional level / K. Addicks, W. Bloch, M. Feelisch // Micr. Res. Tech. — 1994. — Vol. 29. — P. 161-168.

7. Avidan B. Reflux symptoms are associated with psychiatric disease / B. Avidan, A. Sonnenberg, H. Giblovich // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 1907-1912.
8. Dent J. From 1906 to 2006 — a century of major evolution of understanding of gastroesophageal reflux disease / J. Dent // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 24(9). — P. 1269-1281.
9. Effect of psychologically induced stress on symptom perception and autonomic nervous system response of patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease / R. Fass [et al.] // Gastroenterol. — 2000. — Vol. 118(4). — A. 637.
10. Keohane J. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications / J. Keohane, M.M. Quigley // Medscape General Medicine. — 2007. — Vol. 9(3). — P. 31.
11. N-nitrosamine generation from ingested nitrate via nitric oxide in subjects with and without gastroesophageal reflux / J.W. Winter, S. Paterson, G. Scobie [et al.] // Gastroenterol. — 2007. — Vol. 133(1). — P. 164-174.
12. Núñez-Rodríguez M.H. Psychological factors in gastroesophageal reflux disease measured by scl-90-R questionnaire / M.H. Núñez-Rodríguez, A. Miranda Sivelo // Dig. Dis. Sci. — 2008. — Vol. 53(12). — P. 3071-3075.
13. Psychosocial factors and 'somatization' affect perception of typical but not atypical symptoms during 24 hrs impedance-pH recording / K. Blondeau [et al.] // Gut. — 2011. — Vol. 60(3). — A. 10. — P. 43.
14. Skrypnyk I. Non-erosive gastroesophageal reflux disease: does it need a correction of vegetative dysfunction syndrome? / I. Skrypnyk, G. Osjodlo // Gut. — 2012. — Vol. 61 (Suppl. 3). — A. 200.
15. Zimmerman J. Irritable bowel, smoking and oesophageal acid exposure: an insight into the nature of symptoms of gastro-oesophageal reflux / J. Zimmerman // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20. — P. 1297.

Отримано 30.04.14 ■

Оседло Г.В., Радущинская М.В.
Украинская военно-медицинская академия
МО Украины, г. Киев

Osyodlo G.V., Radushinska M.V.
Ukrainian Military Medical Academy of Ministry
of Defense of Ukraine, Kyiv, Ukraine

РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

THE ROLE OF VEGETATIVE DYSFUNCTION AND ITS CORRECTION IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Резюме. В статье проанализированы результаты исследований влияния вегетативной дисфункции на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, показана целесообразность коррекции вегетативного дисбаланса фенибутом на фоне антисекреторной терапии пантопразолом, что способствует улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вегетативная дисфункция, пантопразол, фенибут.

Summary. The article analyzes the findings regarding the effect of vegetative dysfunction on the course of gastroesophageal reflux disease, the expediency of autonomic imbalance correction by phenibut on the background of antisecretory therapy with pantoprazole is shown, it helps to improve the immediate and long-term results.

Key words: gastroesophageal reflux disease, vegetative dysfunction, pantoprazole, phenibut.