

УДК 616.34

*А. Н. Титов, С. Н. Шуленин, Е. П. Уманская, М. Е. Коханский, М. В. Зубакова*

## **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ ВАГОТОННИ**

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

В последнее десятилетие гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) привлекает к себе повышенное внимание, что связано с ростом заболеваемости данной патологией в развитых странах мира. Среди взрослого населения Европы и США изжога, кардинальный симптом ГЭРБ, встречается у 20–40 %. Отмечается неуклонная тенденция к утяжелению проявлений заболевания и нарастанию числа его осложнений [1–3].

Неоднородность клинической картины ГЭРБ у разных больных может быть обусловлена различными патогенетическими механизмами заболевания. До сих пор нет единого взгляда на патогенез рефлюксной болезни. По мнению R. C. Orlando и D. P. Hirsch (2002), главная роль в реализации несостоятельности антирефлюксных механизмов принадлежит состоянию нижнего пищеводного сфинктера (НПС) [4, 5]. С другой стороны, существует мнение о незначительной патогенетической роли сниженного тонуса нижнего пищеводного сфинктера при ГЭРБ, а основой развития заболевания считается нарушение моторной функции самого пищевода [6].

Неоднозначной остается роль грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) в развитии рефлюксной болезни. Это подтверждается тем, что лишь у 20–33 % больных с ГЭРБ выявляется картина эзофагита [7]. Некоторые авторы одним из механизмов развития двигательных дисфункций пищевода считают нарушение холинэргической иннервации кардиоэзофагальной зоны, обусловленное функциональным дисбалансом парасимпатической и симпатической вегетативной нервной системы [8, 9].

Неоднородность данных о патогенезе ГЭРБ позволяет предположить наличие разных вариантов заболевания. В настоящее время не существует классификации рефлюксной болезни по патогенетическому признаку. Все классификации отражают лишь наличие или отсутствие эзофагита, а также степень и уровень поражения пищевода [10]. Представляется важным поиск новых звеньев патогенеза ГЭРБ для более дифференцированного и комплексного подхода к терапии заболевания.

В нашей статье освещены клинические и патогенетические особенности особой, ваготонической формы рефлюксной болезни, ее отличия от других форм. Цель работы заключалась в обосновании и описании парасимпатикотонической формы ГЭРБ как одного из патогенетических вариантов. В исследовании ставились задачи измерения кислотности пищевода на разных его уровнях и желудка у больных ГЭРБ с помощью трехуровневой суточной рН-метрии в режиме регистрации одно измерение в 0,1 секунды, измерения вегетативного тонуса обследуемых за сутки с помощью статистического

© А. Н. Титов, С. Н. Шуленин, Е. П. Уманская и др., 2009

метода анализа variability сердечного ритма при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру и изучения психологического статуса пациентов с рефлюксной болезнью. Определялась распространенность ваготонии, симпатикотонии и эйтонии среди больных ГЭРБ.

Целью работы было изучить влияние избыточного парасимпатического вегетативного тонуса как патогенетического фактора на клиническую картину ГЭРБ, особенности рефлюксов, очищающую способность пищевода на разных его уровнях, сопоставить полученные данные с некоторыми показателями психологического статуса обследуемых (уровни ситуативной и личностной тревожности).

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе клиники пропедевтики внутренних болезней ВМедА. Было обследовано 104 больных ГЭРБ, сопоставимых по возрасту, и 38 здоровых добровольцев, включенных в группу контроля. Средний возраст обследуемых составил  $36 \pm 18$  лет. Критериями исключения из исследования являлись: возраст менее 18 лет и более 60, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, язвенная болезнь, онкологические заболевания.

Всем обследуемым был предложен стандартный вопросник оценки симптомов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), Sriram and Svirbely, 1999 г., дополненный жалобами экстрапищеводного характера, такими как пароксизмальный кашель, частые заболевания легких, приступы удушья, боли за грудиной, перебои в работе сердца, сердцебиения, боли при глотании, осиплость голоса, частое ощущение першения в горле. Также использовался вопросник определения ситуативной и личностной тревожности по Спилбергу и Ханину.

Всем обследуемым выполнялись общие и биохимические анализы крови, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФГДС), рентгеноскопия пищевода и желудка для верификации ГПОД, суточная двухуровневая рН-метрия пищевода и желудка (в режиме регистрации одно измерение в 0,1 секунды) с помощью прибора «Гастроскан-24» с постановкой трехэлектродного зонда следующим образом: концевой электрод в желудке, средний — на 5 см выше НПС, верхний — на 17 см выше НПС (рис. 1).

Такой метод постановки использовался для регистрации гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) разной высоты.

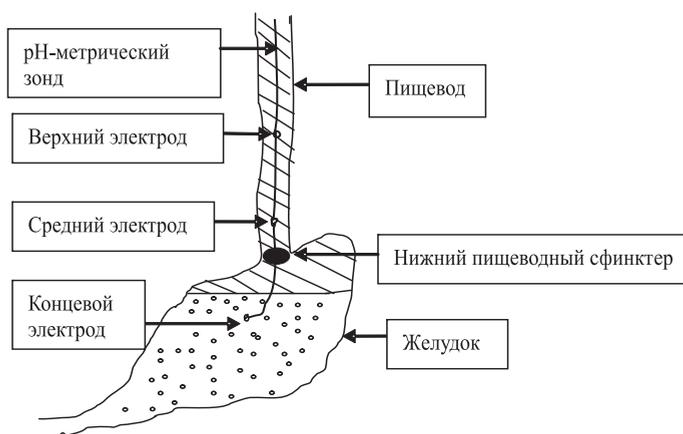


Рис. 1. Способ постановки трехэлектродного рН-метрического зонда для суточной двухуровневой рН-метрии пищевода

Критерием постановки диагноза ГЭРБ по результатам суточной рН-метрии считалось увеличение показателя De Meester (синонимы — обобщенный или составной показатель De Meester) выше 14,7. Данный показатель был авторизован в 1985 г. Т. R. DeMeester и суммирует наиболее важные параметры суточной рН-метрии пищевода. Результаты исследования обрабатывались автоматически с помощью программного обеспечения ГАСТРОСКАН-24 на базе Windows XP.

Одновременно выполнялось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру с помощью прибора Astrocord Holtersystem-2F для объективного исследования вегетативного тонуса пациентов. Из рекомендуемых методов временной области для исследования вегетативного тонуса использованы следующие:

а) SDNN (Standard deviation of the NN-interval) — квадратный корень из разброса интервалов RR. Поскольку величина под корнем математически эквивалентна общей мощности спектра (в спектральном анализе), SDNN отражает все циклические компоненты, ответственные за вариабельность ритма, и является интегральным показателем, характеризующим ВСР в целом. SDNN зависит от воздействия как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

б) SDANN (Standard deviation of the average NN-interval) — стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за 5-минутные отрезки в течение суток (мс). Данный показатель, получаемый с использованием суточной записи, позволяет оценить более медленные колебания частоты сердечного ритма. По SDANN можно судить о медленных волнах циклической более 5 мин, чему соответствует ультранизкая частотная составляющая спектра.

в) RMSSD (The square root of the mean squared differences of successive NN-intervals) — квадратный корень из суммы квадратов разностей последовательных пар RR-интервалов (мс). Отражает высокочастотные компоненты ВСР.

г) SDNNi (мс) — среднее для стандартных отклонений от средних значений продолжительности интервалов RR, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ, на которые поделен период регистрации (сутки). Величина этого показателя зависит от воздействия как симпатического, так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и приблизительно соответствует среднему значению 5-минутных общих мощностей спектра [11].

Результаты данных параметров рассчитывались автоматически с помощью программного обеспечения Astrocord Holtersystem 2F на базе Windows XP. Степень преобладания того или иного отдела вегетативной нервной системы мы оценивали, используя числовые значения выше приведенных параметров по специальным таблицам с учетом возраста пациента.

Для статистической обработки результатов применялись методы непараметрической статистики, сравнение двух независимых выборок, описательная статистика, а также 2X2 Tables с помощью программного обеспечения STATISTICA 6 для Windows. Также применялся метод дискриминантного анализа с помощью программы MAT LAB для Windows.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При исследовании вегетативного тонуса из всех больных ГЭРБ выявлено 36 (35 %) человек с преобладанием парасимпатического вегетативного тонуса (ваготония), 64 (61 %) — с нормальным вегетативным статусом (эйтония) и 4 (4 %) с преобладанием симпатического тонуса (симпатикотония). У всех здоровых обследуемых группы контроля регистрировалась эйтония.

Роль нарушений вегетативного тонуса в патогенезе рефлюксной болезни была освещена еще в 2003 г. Е. В. Секаревой. Предполагалось, что моторно-тонические нарушения

гастродуоденальной зоны, имеющиеся при кислотозависимых заболеваниях желудка, во многом связаны с расстройствами вегетативной нервной системы. При исследовании вегетативного статуса выявлено, что у 40 % больных с ГЭРБ имеется парасимпатикотония, у 30 % — эйтония и у 30 % — симпатикотония. У 50 % обследуемых с рефлюксной болезнью определялись признаки вегетативной дистонии в виде abortивных или развернутых (панические атаки) кризов, которые сочетались с эмоциональной лабильностью и астенизацией [9].

Из всех больных с ГЭРБ в нашем исследовании ГПОД была обнаружена у 26 (25 %) обследуемых, у большинства из которых регистрировалась эйтония и лишь у четырех — симпатикотония. В свою очередь, среди больных ГЭРБ с ваготонией не выявлено ни одного случая ГПОД. У 42 (40 %) пациентов с рефлюксной болезнью не обнаружены ни хиатальная грыжа, ни ваготония, но имелись характерные для ГЭРБ клиническая симптоматика, патологические значения показателей суточной рН-метрии пищевода.

Данные факты позволили выделить 3 основные группы больных ГЭРБ: 1 — ГЭРБ при ваготонии, 36 человек (35 %); 2 — ГЭРБ с хиатальной грыжей, 26 (25 %); 3 — ГЭРБ без ваготонии и без ГПОД («третья группа»), 42 человека (40 %).

Клинически у больных рефлюксной болезнью оценивались следующие группы жалоб: 1 — пищеводные, 2 — экстрапищеводные (бронхолегочные и ларингофарингеальные).

Изжога и боли за грудиной более всего беспокоили больных ГЭРБ с грыжей ПОД, реже данные жалобы встречались у больных с ваготонией и в группе 3 (ГЭРБ без грыжи и ваготонии). Жалобы, связанные с ЛОР-проявлениями рефлюксной болезни (осиплость голоса, першение в горле), бронхолегочными проявлениями (кашель, частые заболевания легких), достоверно чаще встречались у больных ГЭРБ с преобладанием парасимпатического вегетативного тонуса (таблица).

**Клинические проявления ГЭРБ в группах больных, % от группы**

Группа больных	Пищеводные проявления	ЛОР-проявления		Бронхолегочные проявления
	Изжога	Осиплость голоса	Першение в горле	Кашель, частые заболевания легких
Больные ГЭРБ с ваготонией (36 человек)	78	78	72	78
Больные ГЭРБ с ГПОД (26 человек)	92	31	38	31
Больные ГЭРБ без ваготонии и без ГПОД (42 человека)	71	28	24	28

При исследовании ситуативной и личностной тревожности с помощью вопросника Спилберга–Ханина выявлен повышенный ее уровень у больных ГЭРБ с ваготонией, измеряемый в баллах ( $57 \pm 12$ ), менее — в группе ГЭРБ с ГПОД ( $36,4 \pm 8$ ) и самый низкий — в третьей группе больных ( $32,4 \pm 7$ ). Различия между группами с достоверностью  $p < 0,05$ . При интерпретации результатов вопросника использовались следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов — низкая; 31–44 балла — умеренная; 45 и более — высокая.

Выявлено, что наличие или отсутствие эзофагита у больных с ГЭРБ достоверно не влияло на уровень их тревожности. При эндоскопически позитивной форме заболевания уровень составлял  $41,5 \pm 14$ , а при эндоскопически негативной —  $43 \pm 16$ , различия были статистически незначимы.

Данные факты соотносятся с результатами исследования И. А. Журавлевой (2006), в котором оценивались тревожность и агрессивность у больных ГЭРБ как две наиболее сильные негативные эмоции, вызывающие быстрые и стойкие вегетативные изменения. С помощью шкал ситуативной и личностной тревожности Ч. Д. Спилберга в модификации Ю. Л. Ханина и методики диагностики показателей и форм агрессии А. Басса и А. Дарки в адаптации А. К. Осницкого было выявлено преобладание у пациентов с ГЭРБ агрессивности над враждебностью, а также довольно высокая распространенность умеренного (40,85 %) и высокого (57,14 %) уровня ситуативной и личностной тревожности. Медианы показателей ситуативной ( $Me = 47,5$ ) и личностной ( $Me = 48,00$ ) тревожности были расположены в зоне высокого уровня. Ситуативная тревожность статистически достоверно ниже в группе пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью ( $p = 0,049$ ), в то время как для личностной тревожности таких различий выявлено не было [12].

Двухуровневая рН-метрия пищевода позволила регистрировать как невысокие, так и высокие рефлюксы, доходящие до средней части пищевода (см. рис. 1). Это являлось важным с точки зрения диагностики нарушений антирефлюксного барьера на разных уровнях пищевода, а фактически, — на уровне НПС и пищевода.

У больных ГЭРБ с ваготонией наблюдалось наибольшее число высоких рефлюксов с недостаточным пищеводным клиренсом, в отличие от группы грыжи и третьей группы (рис. 2). Это может говорить о том, что при ваготонии имеются нарушения моторики и тонуса по всей длине пищевода, снижение тонуса или антиперистальтика, приводящие к большому

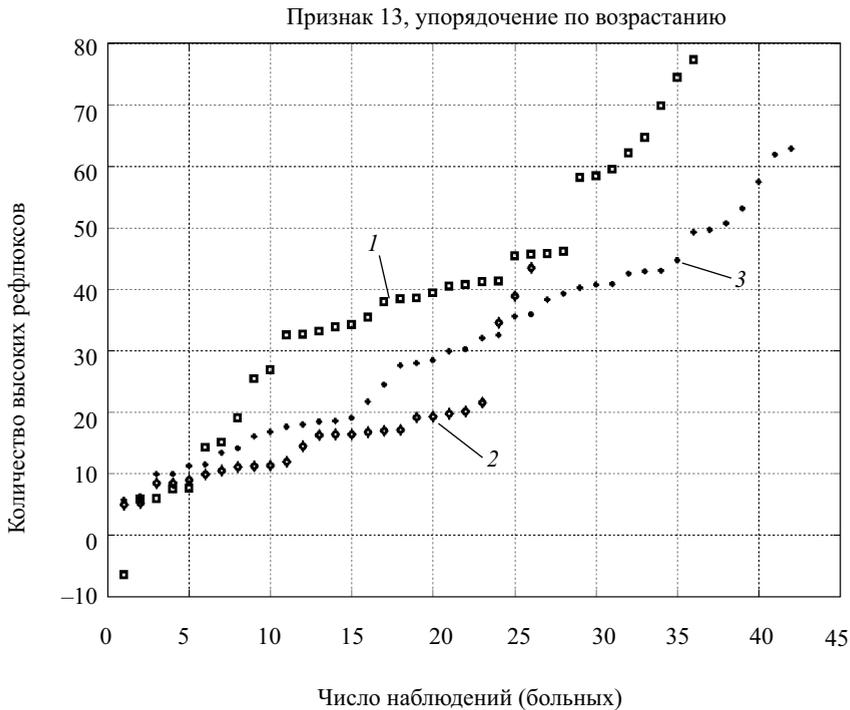


Рис. 2. Результаты сравнения трех групп по числу высоких рефлюксов Больные ГЭРБ с ваготонией (1), больные ГЭРБ с ГПОД (2), больные «третьей группы» (3).

числу высоких рефлюксов. При хиатальной грыже таких нарушений не выявлено, а общее число ГЭР, доходящих до верхней части пищевода, в группе ГЭРБ с ГПОД было ниже, чем в группе с ваготонией. У больных с грыжей регистрировалось большое число невысоких рефлюксов с недостаточным пищеводным клиренсом в нижней части пищевода при том, что верхняя его часть сохраняла свою очищающую способность (рис. 3).

Таким образом, сопоставляя факты высокого уровня тревожности у больных ГЭРБ с ваготонией, снижения пищеводного клиренса и большего числа высоких рефлюксов в данной группе по сравнению с другими группами, можно предположить, что частые стрессы опосредованно через нарушения вегетативной регуляции функций ведут к нарушению моторики и тонуса пищевода (снижение перистальтики, антиперистальтика). Это приводит к увеличению числа высоких (проксимальных) ГЭР и частым, преимущественно ночным забросам рефлюктата в бронхиальное дерево и ротовую полость, что ведет к бронхолегочным и ЛОР-осложнениям ГЭРБ, маскируя клинику бронхиальной астмы, частых пневмоний со слабым ответом на проводимую терапию.

Значение высоких (проксимальных) рефлюксов в возникновении бронхопульмональных осложнений рефлюксной болезни путем микроаспирации рефлюктата обсуждалось Б. С. Корняком и В. А. Кубышкиным в 2003 г. Данные исследователи выявили, что лишь у 4 из 54 пациентов с рефлюксной болезнью отмечалась связь респираторных симптомов с переохлаждением. Четкой была связь с манифестацией симптомов ГЭРБ. ЛОР-проявления диагностированы ими у 27 % обследуемых [13]. Необходимо отметить,

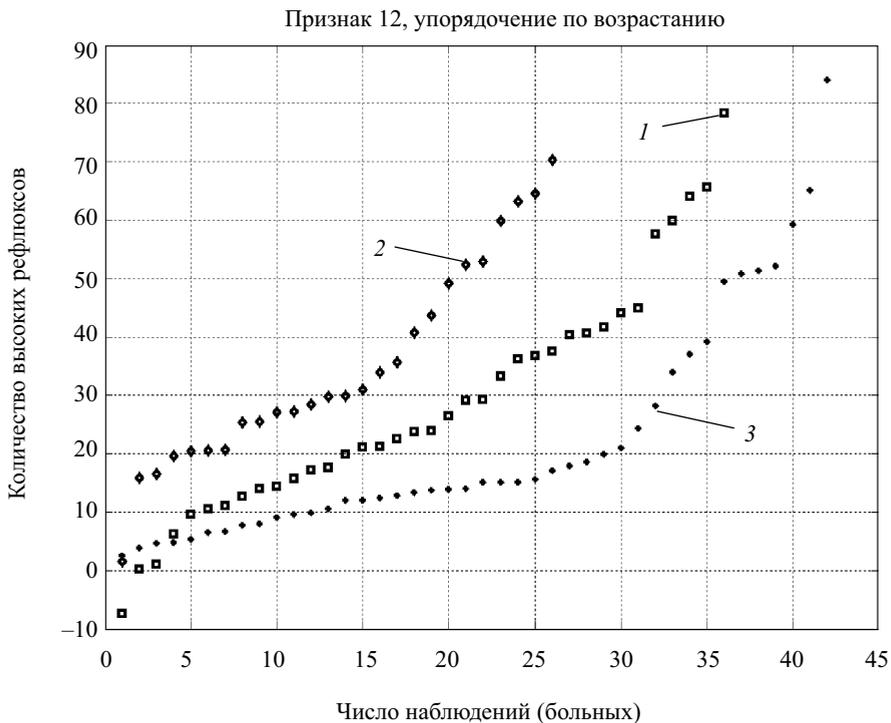


Рис. 3. Результаты сравнения трех групп по числу невысоких рефлюксов Больные ГЭРБ с ваготонией (1), больные ГЭРБ с ГПОД (2), больные «третьей группы» (3).

что авторы исключили из исследования больных с провоцирующими ГЭРБ факторами (курение, злоупотребление алкоголем, ожирение).

Данные факты могут свидетельствовать о нарушении функции и снижении анти-рефлюксного барьера в разных отделах ЖКТ при различных патогенетических вариантах ГЭРБ и о самом существовании таких вариантов.

В заключение можно сделать следующие выводы.

Дисбаланс в системе вегетативной регуляции функций верхних отделов ЖКТ по типу преобладания парасимпатического вегетативного тонуса у больных ГЭРБ дискоординирует моторику и тонус пищевода, приводя к увеличению числа патологических высоких и длительных ГЭР, что обуславливает частую встречаемость внепищеводных бронхолегочных и ЛОР-проявлений рефлюксной болезни в данной группе.

Более всего среди больных ГЭРБ распространена эйтония, менее — парасимпатикотония и менее всего — симпатикотония. Преобладание парасимпатического вегетативного тонуса преимущественно распространено среди больных ГЭРБ при отсутствии ГПОД.

Больные ГЭРБ с ваготонией характеризуются высоким уровнем личностной и ситуативной тревожности.

## Литература

1. Калинин А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Методич. указ. М., 2004. С. 40.
2. Рапопорт С. И. Суточная рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / Под ред. Ф. И. Комарова и др. М., 2005. 208 с.
3. Саблин О. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: клинико-диагностическое значение двигательных дисфункций верхних отделов пищеварительного тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004. 45 с.
4. Hirsch D. P., Tytgat G. N., Boeckxstaens G. E. Transient lower oesophageal sphincter relaxations: Pharmacological target for gastroesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. № 1. P. 17–26.
5. Orlando R. C. Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux // *Amer. J. Med.* 2002. Vol. 111. Suppl. 8A. P. 174S–177S.
6. Гриневич В. Б., Саблин О. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее внепищеводные проявления: современные представления о диагностике и лечении. СПб., 2004. 172 с.
7. Awad R. A., Camacho S. Helicobacter pylori infection and hiatal hernia do not affect acid reflux and esophageal motility in patients with gastro-esophageal reflux // *J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 37. № 4. P. 247–254.
8. Левицкая Н. В., Шадрин Е. С., Дизба С. К. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей с вегетосудистой дистонией // Матер. 18-й всерос. научн. конф. с междунар. участием «Физиология и патология пищеварения». Геленджик. 2002. 4–6 сент. Геленджик, 2002.
9. Секарева Е. В. Состояние вегетативной нервной системы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология: Тез. статей.* 2003. № 1. С. 107.
10. Vakil N. e. a. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // *Amer. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. P. 1900–1920.
11. Вариабельность сердечного ритма: Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования // Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии / A. J. Camm, U. K. Marek Malik, J. Thomas Bigger. СПб., 2000.
12. Журавлева И. А. Роль нейрогуморальных факторов в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2006. 18 с.
13. Корняк Б. С., Кубышкин В. А., Чернова Т. Г., Азимов Р. Х. Бронхопульмональные и ларингеальные симптомы ГЭРБ: диагностика и лечение // *Эксперим. и клинич. гастроэнтерол.* 2003. № 1. С. 33.
14. Janssens J., Sifrim D. New insights in the pathophysiology of primary motility disorders of the esophagus // *Recent Advances in the Pathophysiology of Gastro-intestinal and Liver Diseases.*: Eurotext. Paris, 2003. P. 11–14.

Статья принята к печати 18 июня 2009 г.