

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности диагностики и прогнозирования течения эндоскопически негативной формы

Осипова В.В.

Актуальность проблемы

В настоящее время гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) занимает одно из первых мест в мире по распространенности среди заболеваний органов пищеварения. Согласно существующей классификации, выделяют эндоскопически позитивную и эндоскопически негативную формы ГЭРБ. В первом случае при эндоскопии выявляют признаки эзофагита, во втором - изменения слизистой пищевода отсутствуют (Ивашкин В.Т., 2003; Калинин А.В., 2004).

При нормальной слизистой оболочке пищевода диагноз ГЭРБ устанавливается на основании клинических данных, результатов суточной рН-метрии, манометрии. К сожалению, суточное рН-мониторирование является сложной проблемой как в условиях поликлиники, так и стационара. С одной стороны, это связано с недостатком диагностического оборудования, организационными трудностями, с другой - частым нежеланием больных участвовать в данном исследовании (Васильев Ю.В., 2002; Orlando K.C., 2002). В связи с указанным, для диагностики эндоскопически негативной ГЭРБ используются различные косвенные методы диагностики и, в частности, провокационный тест Бернштейна. Однако следует отметить, что, по данным различных авторов, чувствительность метода не превышает 50-70% (Ивашкин В. Т., 2003; Sun X.H., 2002; Conuor H.J., 2003). С другой стороны, по своей сложности указанный тест незначительно уступает эндоскопическому исследованию.

В связи с этим, существует настоятельная необходимость поиска новых, простых, в достаточной мере информативных, косвенных методов диагностики эндоскопически негативного варианта ГЭРБ.

Одним из перспективных направлений может быть изучение рефлекторного влияния акта глотания на ритмологическую активность миокарда. Хорошо известно, что во время глотания активация п.Vagi запускает перистальтику пищевода, приводит к расслаблению нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и одновременно увеличивает ЧСС (Бадалян Л.О., 2003; Testoni P.A., 1997; Storr M., 2001).

Таким образом, о состоянии гладкомышечной части пищевода и НПС на уровне нейро-мышечной регуляции можно косвенно судить по изменениям ЧСС в период глотания. Однако подобные исследования у больных ГЭРБ до настоящего времени не проводились. Не анализировалась значимость данного показателя в диагностике и прогнозировании течения ГЭРБ, что представляется особенно значимым при эндоскопически негативном ее варианте.

Не менее важной особенностью ГЭРБ является хроническое рецидивирующее течение. Механизмы возникновения рецидива до настоящего времени остаются не совсем понятными. Среди причин, способствующих обострению заболевания, выделяют ношение тесной одежды, тугих поясов, ожирение, курение, прием пищи перед сном, психоэмоциональные стрессы, заболевания органов пищеварения и ряд других факторов (Буеверов А.О., 2001; Шептулин А.Л., 2003). Проведение медикаментозной поддерживающей терапии в совокупности с изменением образа жизни больного позволяет значительно повысить длительность ремиссии, но не исключает вероятность рецидива на 100%.

Таким образом, с целью совершенствования профилактических мероприятий, направленных на предотвращение обострений ГЭРБ, требуется дальнейший анализ причин, способствующих их возникновению, разработка системы прогнозирования течения заболевания. Перечисленным и нерешенным проблемам эндоскопически негативной ГЭРБ и посвящена настоящая работа.

Цель исследования

Совершенствование диагностики и разработка системы прогнозирования течения эндоскопически негативной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Задачи исследования

1. Изучить изменения ЧСС в момент глотания у здоровых и больных ГЭРБ.

2. Сопоставить изменения ЧСС в момент глотания с частотой встречаемости различных симптомов ГЭРБ в период обострения и скоростью их исчезновения на фоне проводимого лечения.
3. Проанализировать информативность "глотательной пробы" (изменение ЧСС в момент глотания) и теста Бернштейна в диагностике эндоскопически негативного варианта ГЭРБ.
4. Провести комплексный анализ влияния вида медикаментозной терапии, образа жизни больного, стрессогенной нагрузки, реакции ЧСС в момент глотания на длительность ремиссии у больных с эндоскопически негативной ГЭРБ.
5. Разработать систему прогнозирования вероятности обострения эндоскопически негативного варианта ГЭРБ в ближайшие шесть месяцев.

Научная новизна

Впервые проанализировано значение "глотательной пробы" (изменение ритма сердца в момент глотания) в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозировании течения эндоскопически негативной ГЭРБ.

Впервые установлено, что максимальной чувствительностью тест Бернштейна обладает в дневное время суток (с 12 до 15 часов), а на информативность метода оказывает влияние психологический профиль личности больного, что необходимо учитывать при его применении.

Впервые установлено, что наличие стрессогенных ситуаций в жизни больных ГЭРБ, независимо от вида поддерживающей терапии, уменьшает длительность ремиссии, при этом вероятность рецидива заболевания в течение шести месяцев при одинаковом уровне стрессорной нагрузки на 40% выше при назначении блокаторов H_2 - рецепторов, чем ингибиторов протонной помпы.

Практическая значимость

1. Предложенный метод анализа изменений ЧСС в момент глотания может быть использован в качестве косвенного критерия диагностики эндоскопически негативного варианта ГЭРБ.
2. Увеличение стрессогенной нагрузки у больных ГЭРБ повышает вероятность рецидива заболевания, что диктует необходимость выбора более эффективной медикаментозной поддерживающей терапии.
3. Вероятность рецидива эндоскопически негативной ГЭРБ в ближайшие шесть месяцев может быть определена с помощью предложенной системы прогнозирования, что обеспечивает индивидуальный подход к тактике поддерживающей терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Изменения ЧСС и длительность сохранения этой реакции в момент глотания могут быть использованы в качестве косвенного критерия диагностики эндоскопически негативного варианта ГЭРБ, эффективности проводимой терапии и прогнозирования дальнейшего течения заболевания.
2. Диагностическая ценность теста Бернштейна в значительной мере зависит от психологических свойств личности больного, в то время как "глотательная проба" (изменения ЧСС в момент глотания) связана с состоянием вегетативной нервной системы.
3. Наличие стрессогенных ситуаций в жизни больного способствует сокращению длительности ремиссии; влияние стрессогенной нагрузки на вероятность рецидива выражена на 40% меньше при приеме ингибиторов протонной помпы, чем H_2 -блокаторов гистаминовых рецепторов.

Внедрение результатов исследования

Методы и результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую практику городской клинической больницы №6 г. Пензы, 3 Клинической больницы СГМУ г.Саратова. Отдельные фрагменты работы используются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии лечебного факультета СГМУ. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, получена приоритетная справка на изобретение.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Тринадцатых научных чтениях памяти академика Н.Н. Бурденко (Пенза, 2002); Третьей конференции гастроэнтерологов ЮФО (Ростов-на-Дону, 2003); межрегиональной научно-практической конференции "Роль лабораторной службы в диагностике и мониторинге неотложных состояний" (Саратов, 2004); межкафедральной конференции Саратовского государственного медицинского университета (Саратов, 2004).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов работы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 15 рисунками. Библиография содержит 204 источника (83 отечественных и 121 зарубежных).

Материалы и методы исследования

Обследование и лечение больных ГЭРБ проводилось на базе Центральной городской больницы №6 г. Пензы и 3 Клинической больницы СГМУ в период с 2001 по 2004 г. Всего под наблюдением находилось 72 больных ГЭРБ в возрасте от 27 до 54 лет и 36 практически здоровых лиц аналогичного возраста. Распределение обследованных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение обследованных по полу и возрасту

Группы обследованных	Пол				Возраст	
	Мужчины		Женщины		Предел колебаний	Средние значения
	абс	%	абс	%		
Больные ГЭРБ	39	55,1	33	45,9	27-4	38±5,6
Здоровые	17	47,0	19	53,0	21-49	34±5,7

Как следует из таблицы, количество мужчин и женщин в основной и контрольной группах было статистически сопоставимым, а основной контингент обследованных составили лица трудоспособного возраста.

Диагностика ГЭРБ базировалась на современных критериях, опиралась на классификационные признаки, принятые в октябре 1997 г. в Генвале (Бельгия) международной группой по изучению рефлюксной болезни. Среди обследованных больных эндоскопически негативная форма ГЭРБ, подтвержденная результатами суточной рН-метрии, зарегистрирована у 26 пациентов, эрозивный эзофагит - у 21 больного и в 25 случаях отмечен катаральный эзофагит.

Средняя длительность заболевания у больных ГЭРБ составила 4,3±3,6 года.

Интрапищеводная рН-метрия проводилась в условиях эндоскопического отделения Пензенской городской клинической больницы № 6 с помощью аппарата "Ацидогастрометр АГМ-03" и зонда с двумя измерительными рН-электродами (НПП "Исток-Система", г.Фрязино) по унифицированной методике, предложенной Е.Ю. Линаром (1974 г.). Регистрация рН осуществлялась в реальном масштабе времени. Положение электродных зондов контролировалось эндоскопически. Интрапищеводная рН-метрия применялась с целью диагностики рефлюксов, изучения их характеристик (кислые, щелочные, величина изменения рН в пищеводе, длительность рефлюкса).

Суточное рН-мониторирование выполняли с помощью 2-канального аппарата "Digitrapper" ("Synectics", Швеция) и системы монокристаллических электродов диаметром 2,1 мм. Катетеры проводили через нос и нижний датчик устанавливался на 2 см выше кардиального отдела желудка. Расстояние между двумя датчиками составляло 3 см. Накожный стандартный хлорсеребряный электрод прикрепляли в прекардиальной зоне. Калибровку системы осуществляли с помощью буферных растворов при рН 7,01 и 1,07 до и после каждого обследования. Отклонение рН до и после записи между двумя датчиками никогда не было более 0,2. рН записывали каждые 4 с на обоих каналах в течение 24 ч с помощью аппарата "Digitrapper". В последующем полученные данные обрабатывали на компьютере с помощью специальной медицинской программы.

Исследование ЧСС в момент глотания проводилось по следующей методике. Испытуемому предлагалось в положении сидя тщательно разжевывать в течение 10 сек шоколадную конфету, а затем ее проглотить. Изменения ЧСС в течение 10 сек при пережевывании и 10 сек после начала глотания регистрировались с помощью ЭКГ во втором стандартном отведении.

Расчет полученных данных проводился с бумажного носителя с помощью разработанной на кафедре медицинской кибернетики СГМУ программы. Оценивалось максимальное увеличение ЧСС от исходного уровня в процентах после начала глотания и длительность сохранения повышенных значений ЧСС на уровне 70% от исходного.

Анализ выполнения рекомендаций врача по изменению образа жизни оценивался с помощью

специальной анкеты.

При заполнении анкеты пациент знаком "+" отмечал, что данные рекомендации выполняются, знаком "-" - если не выполняются.

Процент выполнений рекомендаций врача по изменению образа жизни рассчитывался по отношению к общему количеству рекомендаций, перечисленных в анкете.

Кислотный перфузионный тест Бернштейна использовался для диагностики эндоскопически негативной ГЭРБ. Методика проведения теста заключалась в следующем: пациенту, находившемуся в положении сидя, перорально вводился тонкий полиэтиленовый зонд до точки, находящейся на 8 см выше кардии желудка (или в 32 см ото рта). Трубка соединялась с двумя капельницами, одна из которых содержала 0,9% раствор NaCl, другая - 0,1 мол/л HCl. Кран-тройник позволял мгновенно переключать поступление жидкости, переходя с одного раствора на другой незаметно для больного. Солевой раствор перфузировался со скоростью 10 мл/мин в течение 10 мин и 20 мл/мин - в течение 5 мин. Перфузия соляной кислоты проводилась в течение 15 мин со скоростью 10 мл/мин и 15 мин со скоростью 20 мл/мин. Симптомы регистрировались во всех режимах, и если возникала боль, то вводился 0,1 моль/л бикарбоната натрия для быстрого ее купирования. В этом случае процедура повторялась для того, чтобы убедиться, что болевая реакция появлялась именно в ответ на поступление в пищевод кислоты. Тест считался положительным, если во время проведения теста или в течение 30 мин после него возникали типичные симптомы ГЭРБ, которые купировались после перфузии 0,9% раствора NaCl [14,34].

Фиброгастродуоденоскопия проводилась в условиях эндоскопического отделения Центральной городской клинической больницы г. Пензы с использованием гибких эндоскопов (фирма "Olimpus", Япония) с прицельной биопсией слизистой оболочки пищевода и желудка. В процессе эндоскопии оценивали наличие, выраженность, распространенность и локализацию воспалительной реакции слизистой оболочки нижней трети пищевода, а также наличие эрозивно-язвенных изменений. Особое внимание уделяли функциональному состоянию кардии и привратника, наличию гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюксов. При проведении ФЭГДС у пациентов с эндоскопически позитивной ГЭРБ оценивали выраженность эзофагита в соответствии с классификацией по Savary-Miller (1977) в модификации В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова (2000). Проявлениями эндоскопически позитивной формы ГЭРБ считалось выявление при эндоскопическом исследовании гиперемии, рыхлости слизистой оболочки пищевода (катаральный эзофагит), эрозий (эрозивный эзофагит), наличие экссудата, наложений фибрина. ФЭГДС включала также обследование желудка.

Для оценки тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) использовали специальную таблицу (Соловьева А.Д., 1981), по которой можно судить об исходном вегетативном тоне в различных функциональных системах и составить представление об общем вегетативном тоне. Таблица состоит из 233 вопросов, описывающих состояние 22 органов и систем; глаз, кожи, терморегуляции, массы тела, жажды, аппетита, сердечно-сосудистой системы, вестибулярного аппарата, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, мочеиспускания, водно-солевого обмена, надпочечников, щитовидной железы, поджелудочной железы, половых расстройств, личностные и эмоциональные характеристики, работоспособность, сон, наличие аллергических реакций, лимфоид ткани, кровь.

Вегетативную реактивность в ходе работы определяли при давлении на рефлексогенные зоны: глазосердечный рефлекс (Даньини-Ашнера), синокардиальный (Чермана, Геринга), соляренный (Тома-Ру). Все пробы выполнялись после 15 минутного нахождения в покое, горизонтальном положении. Давление на рефлексогенные пробы осуществлялось в течение 10-15 сек. Анализ ЧСС осуществлялся в автоматическом режиме с помощью аппаратно-программного комплекса "Beta".

Исследование вегетативного обеспечения различных форм деятельности несет важную информацию о состоянии ВНС, так как вегетативные компоненты являются обязательным сопровождением любой деятельности. Показатели вегетативного обеспечения позволяют судить об адекватном вегетативном обеспечении поведения. В исследовании для изучения данного показателя ВНС использовали ортоклиностатическую пробу. Обследуемому после 15 минут покоя в горизонтальном положении измеряли АД. Затем больной спокойно поднимался в течение 8-10 секунд в вертикальное положение и находился в нем в течение пяти минут и принимал горизонтальное положение. Параллельно с выполнением пробы с помощью комплекса "Beta" регистрировалась динамика ЧСС. Задача врача сводилась к выбору с помощью курсора требуемого для анализа участка кривой, и комплекс в автоматическом режиме рассчитывал следующие показатели:

- среднее ортостатическое ускорение за 1 минуту (СОУ);
- ортостатический индекс лабильности (ОИЛ);
- клиностатическое замедление (КЗ);
- ортоклиностатическую разницу (ОКР);

- клиностатический индекс лабильности (КИЛ).

Исследование психологических свойств личности осуществлялось с помощью сокращенного варианта миннесотского многомерного личностного перечня MMPI, адаптированного Ф.Б. Березиным и М.П. Мирошниковой (1989). Опросник "Мини-мульти" содержит 71 вопрос, 11 шкал. Время заполнения опросника не ограничивалось. Использовалась компьютерная версия опросника.

Определение стрессоустойчивости и социальной адаптации определялось по методике Холмса и Раге. В соответствии с данными этих авторов отмечено, что 150 баллов означают 50% вероятности возникновения какого-то патологического процесса, а при 300 баллах она увеличивается до 90%.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью компьютеров Pentium II и Celeron 600. Использовались пакеты программ для статистической обработки Statgraphics 3.0 (Manugraphics Inc. USA, 1988) и (Microsoft Excel for Windows 4.0 (Microsoft Corp)).

Результаты исследований и их обсуждение

На первом этапе исследования анализировалось изменение ЧСС, связанное с актом глотания у 36 практически здоровых лиц в возрасте от 21 до 57 лет. Установлено, что в течение двух секунд после начала глотания ЧСС возрастает на $27,5 \pm 2,6\%$ от исходного уровня, и достигнутые значения сохраняются в течение $4,4 \pm 0,2$ секунд. На протяжении последующих 5 секунд ЧСС приближается к исходным значениям.

С увеличением возраста, как среди здоровых мужчин, так и женщин, отмечается уменьшение реакции ЧСС в ответ на проглатывание пищи. Если в возрасте до 30 лет увеличение ЧСС у мужчин составило $28,3 \pm 1,6\%$, у женщин - $30,6 \pm 2,1\%$, то после 50 лет $25,1 \pm 2,0\%$ и $26,3 \pm 1,8\%$ соответственно (различия статистически незначимы, $P > 0,05$). Аналогичная тенденция отмечена и в длительности сохранения повышенных значений ЧСС. Таким образом, для здоровых лиц в возрасте от 21 до 57 лет характерны следующие изменения ЧСС в период глотания: его увеличение в среднем на $27,5 \pm 2,6\%$ и длительность сохранения этой реакции в течение $4,4 \pm 0,2$ сек.

При сопоставлении динамики изменения ЧСС в ответ на однократное проглатывание пищи у здоровых и больных с эндоскопически позитивной и негативной формами заболевания можно отметить следующие особенности (рис.1). У больных ГЭРБ максимальное увеличение ЧСС не превысило $13,2 \pm 2,8\%$, в то время как у здоровых составило $27,5 \pm 2,6\%$ ($P < 0,05$). С другой стороны, длительность сохранения высоких значений ЧСС составила у здоровых $4,4 \pm 0,2$ сек, в то время как у больных ГЭРБ не превысила $3,2 \pm 0,4$ сек ($P < 0,05$). Таким образом, для больных ГЭРБ характерна менее выраженная реакция ЧСС на проглатывание пищи и более короткий срок сохранения этой реакции.

Увеличение ЧСС от исходного уровня (%)

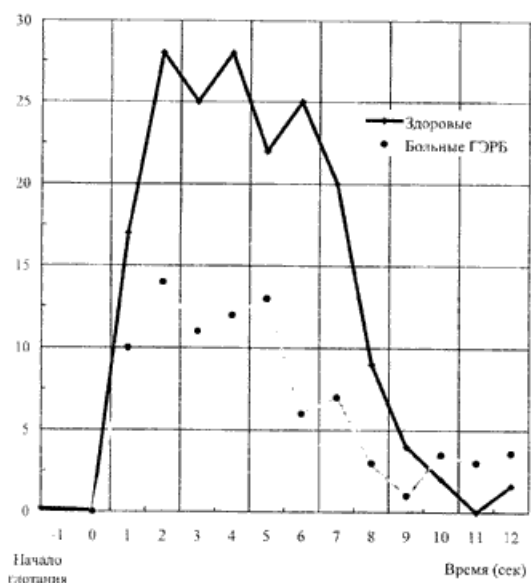


Рис. 1. Изменения ЧСС у здоровых и больных ГЭРБ в момент глотания

При анализе влияния формы заболевания на изменение ЧСС в процессе глотания установлено, что

при эндоскопически негативной ГЭРБ прирост ЧСС составлял $15,3 \pm 1,6\%$, при эзофагите первой степени - $14,5 \pm 1,8\%$, эзофагитах второй и третьей степени $2,4 \pm 2,6\%$ и $15,1 \pm 2,4\%$ соответственно (различия статистически незначимы, $P > 0,05$). Однако во всех случаях величина этого показателя статистически отличалась от значений в контрольной группе, что позволяет использовать данный критерий в качестве косвенного метода диагностики ГЭРБ, независимо от отсутствия или наличия признаков эзофагита.

С другой стороны, по данным корреляционного анализа отмечено, что изменение ЧСС в момент глотания у больных ГЭРБ имеет не только ассоциативную, но и, возможно, патогенетическую связь с клиническими проявлениями болезни. Так, болевой синдром оказался связан с длительностью сохранения повышенных значений ЧСС в процесс глотания ($r = -0,73$, $P = -0,01$). Частота встречаемости изжоги коррелировала со степенью повышения ЧСС ($r = -0,74$, $P < 0,01$), в то время как длительность сохранения этой реакции не коррелировала с частотой встречаемости данного симптома ($R = +0,16$, $P > 0,05$). Увеличение ЧСС и длительность сохранения ее повышенных значений не были взаимосвязаны с частотой встречаемости у больных ГЭРБ отрыжки ($r = +0,12$, $P > 0,05$).

По результатам исследования обнаруживалась зависимость изменений ЧСС в процессе глотания не только с отдельными признаками ГЭРБ, но и скоростью свертывания клинических симптомов заболевания в процессе лечения. Динамика исчезновения различных клинических признаков ГЭРБ оценивалась по величине регрессионной зависимости вида $y = ax + b$, где коэффициенты a и b отражают скорость исчезновения признаков болезни во времени, а величина y отражает частоту встречаемости анализируемого симптома по мере проводимого лечения.

Установлено, что величина коэффициента a при увеличении показателя t (сохранение повышенных значений ЧСС) с 2,5 сек до 3,5 сек в ходе анализа частоты встречаемости такого симптома ГЭРБ, как боль в эпигастрии возрастает с $-0,025$ до $-0,06$, что указывает на более быстрое исчезновение данного симптома. Аналогичная динамика выявлена в скорости исчезновения боли за грудиной.

Суммируя полученные результаты, можно констатировать, что при высоких значениях t исчезновение клинических признаков болезни на фоне лечения происходит значительно быстрее. Так, при $t > 3,5$ сек половина признаков ГЭРБ исчезает на шестой день лечения, при $t = 3,1 - 3,5$ сек - на 3 день. Уменьшение величины t до 2,5 сек приводило к тому, что половина симптомов ГЭРБ исчезала в среднем на двенадцатый день терапии (рис.2).

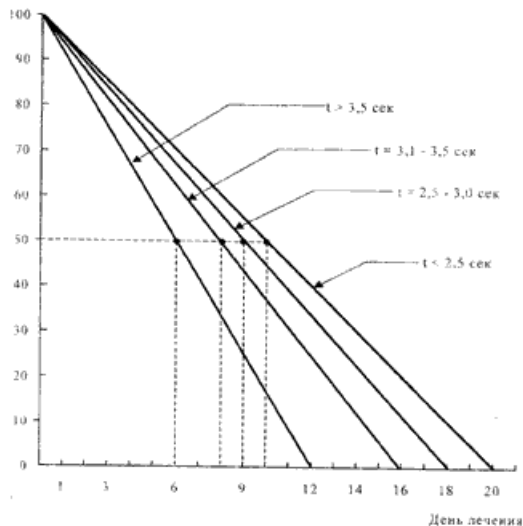


Рис. 2. Скорость исчезновения клинических симптомов на фоне проводимого лечения с учетом длительности сохранения повышенных значений ЧСС (t) в момент глотания перед началом терапии

Полученные данные могут иметь большое практическое значение в связи с тем, что обеспечивают дифференцированный подход к тактике лечения. Так, больные, у которых в ответ на проглатывание пищи увеличение ЧСС сохраняется не более 2,5 сек, нуждаются в более интенсивной терапии, чем пациенты с длительностью сохранения повышенных значений ЧСС более 3,5 сек.

В связи с тем, что изменения ЧСС в момент глотания обусловлены рефлекторным влиянием акта глотания на ритм сердечной деятельности и состояние НПС, а само это влияние опосредовано *n.Vagi*, нами были изучены соотношения между показателями ВНС и выраженностью изменений ЧСС у здоровых и больных ГЭРБ.

По результатам исследования, различия в структуре корреляционных соотношений у здоровых и больных ГЭРБ заключаются в более слабой зависимости изменений ЧСС в ответ на глотание от активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Кроме того, изменения ЧСС в процессе глотания у больных в значительной мере определяются показателем лабильности ВНС (рис. 3).

При сопоставлении информативности "глотательной пробы" (изменение ЧСС в момент глотания) с тестом Бернштейна, а также влияния различных факторов на результаты обследования больных ГЭРБ с помощью этих методов были получены следующие данные.

Установлено, что на результаты теста Бернштейна возраст больных не накладывал существенного отпечатка. В то же время, обращало на себя внимание, что по мере увеличения длительности заболевания имелась тенденция к повышению частоты встречаемости положительных результатов теста. Если в первый год болезни тест Бернштейна оказался положительным в 65% случаев, через два года 68% больных, при наличии данной патологии в течение 3-4 лет информативность метода возрастала до 72%, а при длительности болезни более четырех лет составила 74%.

Можно предположить, что по мере увеличения длительности ГЭРБ больные начинают как бы более точно дифференцировать свои внутренние ощущения, различать минимальные симптомы болезни за счет их многократного повторения, что и приводит к повышению информативности пробы. Данное предположение о том, что субъективные факторы влияют на результаты теста, заставило детально сопоставить психологические особенности личности больного с результатами пробы Бернштейна.



Рис. 3

Структура и выраженность корреляционной зависимости между изменениями ЧСС в момент глотания и состоянием ВНС у здоровых и больных ГЭРБ

- ↔ - наличие достоверной корреляционной зависимости у здоровых
- - наличие достоверной корреляционной зависимости у больных ГЭРБ

Толщина стрелки отражает величину корреляционной зависимости

Результаты исследования показали, что между показателями ипохондрии и частотой встречаемости положительных результатов пробы Бернштейна отмечается недостоверная корреляционная зависимость ($r=+0,31$, $P>0,05$). Аналогичные значения обнаружены и с показателем депрессии. При повышенных значениях по шкале истерии частота встречаемости положительных результатов пробы возрастала ($r=+0,62$, $P>0,05$). По-видимому, это можно объяснить тем, что лица, имеющие высокие оценки по данному показателю, имеют тенденцию использовать соматические симптомы заболевания как средство избегания ответственности, что и может приводить к завышенным значениям пробы.

Психопатия оказалась связанной отрицательной величиной корреляционной зависимости с результатами пробы Бернштейна ($r=-0,57$, $P<0,05$), т.е. при повышенных значениях по данной шкале частота встречаемости положительных результатов теста снижалась. С учетом имеющейся трактовки данного показателя профиля личности можно предположить, что такие черты как конфликтность, пренебрежение некоторыми нормами поведения могут приводить к неверной трактовке испытываемых ими ощущений.

При высокой степени психастении частота положительных результатов пробы Бернштейна возрастала ($r=+0,79$, $P<0,01$). Указанный факт можно объяснить тем, что основными показателями, характеризующими данную черту личности, являются тревожно-сомнительный характер, постоянные

сомнения, т.е. они склонны описывать ощущения, которые реально не испытывают.

Показатель шизоидности не коррелировал с частотой встречаемости положительных результатов пробы Бернштейна ($r=0,32$, $P>0,05$). Высокие оценки по шкале гипомании сопровождались некоторым снижением положительных результатов пробы ($r=-0,56$, $P<0,05$).

Таким образом, истерия и психастения увеличивают количество положительных результатов теста Бернштейна, в то время как психастения и гипомания их уменьшают. Изложенное выше необходимо учитывать при трактовке результатов пробы.

В ходе дальнейших исследований была проанализирована информативность пробы Бернштейна с учетом состояния ВНС. По данным корреляционного анализа, только один из пяти анализируемых показателей состояния ВЕС был связан с информативностью пробы Бернштейна.

Кроме оценки влияния психологического профиля личности, состояния ВНС на результаты пробы Бернштейна у больных ГЭРБ анализировалась и информативность данного теста в различное время суток. Установлено, что у больных эндоскопически негативной ГЭРБ верифицированной в ходе суточной рН-метрии, в период с 8 до 10 часов утра проба Бернштейна оказалась положительной в 56% случаев. При обследовании этих же больных в период 12-14 часов информативность анализируемого метода составила 78%. В вечерние часы (с 18 до 20 часов) результаты испытания с орошением пищевода 0,1 ммоль/л раствором HCl кислоты оказались положительными в 69% случаев. Таким образом, максимальной чувствительностью проба Бернштейна обладает в период с 12 до 14 часов, минимальной - в утренние часы (с 8 до 10 часов), что необходимо учитывать в практической работе врача-терапевта.

При сопоставлении информативности теста Бернштейна и "глотательной пробы" (рефлекторное повышение ЧСС в период глотания) в диагностике эндоскопически негативной ГЭРБ пониженные значения ЧСС в ходе глотания зарегистрированы у 74%, в то время как проба Бернштейна оказалась положительной у 68% обследованных (рис. 4). Таким образом, "глотательная проба" в плане своей информативности для диагностики эндоскопически негативных вариантов заболевания практически не уступает пробе Бернштейна.

Сопоставление информативности "глотательной пробы" и теста Бернштейна с учетом психологического профиля больных ГЭРБ показало, что при низких (<40 Ед) и высоких (>70 Ед) значениях различных показателей, характеризующих профиль больных ГЭРБ, информативность "глотательной пробы" не меняется. В то же время увеличение показателей по шкалам истерии, психопатии, психастении и гипомании может приводить как к увеличению положительных результатов пробы Бернштейна, так и к их уменьшению.

Суммируя полученные данные, можно сделать заключение, что психологические особенности личности больных ГЭРБ не приводят к изменениям результатов "глотательной пробы" при диагностике данного заболевания, в то время как результаты теста Бернштейна в значительной мере связаны с профилем личности больного.

Сопоставление результатов диагностики эндоскопически негативного варианта ГЭРБ с помощью теста Бернштейна и "глотательной пробы" показало, что информативность теста Бернштейна изменяется менее значимо, чем "глотательной пробы" при отклонении показателей ВНС от нормальных значений. С учетом представленных ранее данных можно рекомендовать тест Бернштейна для диагностики ГЭРБ у больных с нарушением ВНС, а "глотательную пробу" при выраженных изменениях психоэмоционального статуса

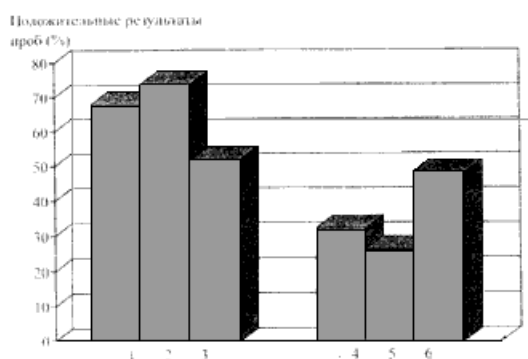


Рис. 4. Соотношение информативности глотательной пробы и теста Бернштейна для диагностики эндоскопически негативной ГЭРБ в период обострения

1. - положительные результаты теста Бернштейна;

2. - положительные результаты глотательной пробы (процент изменения ЧСС);
3. - положительные результаты глотательной пробы (длительность сохранения реакции, сек);
4. - отрицательные результаты теста Бернштейна;
5. - отрицательные результаты глотательной пробы (процент изменения ЧСС);
6. - отрицательные результаты глотательной пробы (длительность сохранения реакции, сек);

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в большинстве случаев имеет хроническое рецидивирующее течение. Механизмы возникновения рецидива ГЭРБ до настоящего времени остаются не совсем понятными. Среди причин, способствующих обострению заболевания, выделяют ношение тесной одежды, тугих поясов, ожирение, курение, прием пищи перед сном, психоэмоциональные стрессы, заболевания органов пищеварения и ряд других факторов. Проведение медикаментозной поддерживающей терапии в совокупности с изменением образа жизни у больных ГЭРБ позволяют значительно повысить длительность ремиссии, но не исключают вероятность рецидива на 100%. Таким образом, с целью совершенствования профилактических мероприятий, направленных на предотвращение обострений заболевания, требуется дальнейший анализ причин, способствующих их формированию, разработка системы прогнозирования обострений.

В ходе настоящей работы анализировалась средняя продолжительность ремиссии у 62 больных ГЭРБ за два года наблюдения. Полученные данные о длительности ремиссии сопоставлялись с видом медикаментозной поддерживающей терапии, выраженностью эзофагита перед началом наблюдения, степенью выполнения рекомендаций врача по изменению образа жизни, величиной суммарной стрессорной нагрузки, результатами "глотательной пробы".

Анализ влияния перечисленных факторов на длительность ремиссии показал, что при эндоскопически негативной форме заболевания средняя продолжительность ремиссии за два года наблюдения составила $5,4 \pm 2,2$ месяца, при катаральном эзофагите $6,0 \pm 1,8$ месяцев и язвенном $5,8 \pm 1,7$ месяцев (различия статистически незначимы).

Проведение медикаментозной поддерживающей терапии у больных ГЭРБ оказывало существенное влияние на длительность ремиссии. Наибольшей эффективностью обладали ингибиторы протонной помпы (ИПП) (средняя продолжительность ремиссии - $12,6 \pm 2,1$ месяца). Использование в качестве поддерживающей терапии блокаторов H_2 -рецепторов снижало длительность ремиссии до $9,7 \pm 1,8$ месяцев. При отсутствии противорецидивного лечения, а также на фоне только терапии "по требованию" длительность ремиссии составила $6,8 \pm 1,2$ и $5,7 \pm 2,1$ месяцев соответственно. Особо следует отметить, что в данные группы обследованных включались только больные, которые по результатам анкетирования выполняли рекомендации врача по изменению образа жизни не более чем на 30%.

В связи с тем, что изменение образа жизни больными ГЭРБ является неотъемлемой частью противорецидивного лечения, нами было детально проанализировано влияние этого фактора на длительность ремиссии. Для оценки степени выполнения рекомендаций врача по изменению образа жизни использовалась специальная анкета,

Анализ полученных данных показывает, что ни один больной за весь период наблюдения не выполнил рекомендации врача по изменению образа жизни на 100%. Вторым важным фактором является то, что только после выполнения рекомендаций врача на 40% и более происходили существенные изменения в длительности ремиссии. Так, если при увеличении количества выполненных рекомендаций врача с 10 до 40% длительность ремиссии увеличивалась в среднем на 0,3 месяца, то при выполнении более чем на 40% возрастала на 1 месяц. Особо следует отметить, что даже при выполнении рекомендаций врача на 80% и более длительность ремиссии не достигала значений, полученных на фоне медикаментозной поддерживающей терапии. Если при выполнении рекомендаций врача на 90% и отсутствии медикаментозного лечения средняя продолжительность ремиссии составила $8,1 \pm 1,6$ месяцев, то при приеме блокаторов H_2 -рецепторов - $9,7 \pm 1,8$ месяцев, на фоне ИПП - $12,6 \pm 2,1$ месяцев. Полученные данные показывают, что только при изменении образа жизни больных ГЭРБ не может быть достигнута сопоставимая с медикаментозным лечением длительность ремиссии заболевания, т.е. поддерживающая терапия должна носить комплексный характер.

Рассмотрение вероятности обострения ГЭРБ невозможно без анализа значимости стрессорных факторов в этом процессе. Согласно теории психосоматической медицины, в развитии и течении большинства хронических заболеваний принимают участие психоэмоциональные компоненты. Для

того, чтобы эмоциональные реакции приобретали патогенное значение (в нашем случае способствовали рецидиву ГЭРБ, они должны быть интенсивными и продолжительными, или теми и другими одновременно. При изучении влияния стрессорной нагрузки на длительность ремиссии у больных ГЭРБ мы использовали методику Холмса и Page.

Установлено, что независимо от вида поддерживающей терапии, увеличение суммарной стрессорной нагрузки способствует снижению длительности ремиссии у больных ГЭРБ. Так, на фоне ИПП при увеличении стрессорной нагрузки с 50 Ед до 450 Ед длительность ремиссии снижается с 11,5 месяцев до 8,5 месяцев. При применении препаратов, блокирующих H_2 гистаминовые рецепторы, и увеличении нагрузки до 400 Ед длительность ремиссии уменьшается на 3,1 месяца. В тех случаях, когда не проводилась поддерживающая терапия, снижение длительности ремиссии под влиянием стрессорной нагрузки было наиболее значимым и составило 3,3 месяца. Особо следует отметить, что на фоне приема ИПП влияние стрессорной нагрузки на длительность ремиссии начинается после достижения значений, равных 300 Ед, при применении блокаторов H_2 -рецепторов - после 150 Ед, в то время как при отсутствии поддерживающей терапии уже минимальное увеличение нагрузки (50-100 Ед) снижает длительность ремиссии.

С учетом полученных данных можно сделать заключение, что у больных ГЭРБ при возникновении стрессогенных жизненных ситуаций следует переходить к более эффективным формам медикаментозной поддерживающей терапии для предотвращения рецидива заболевания.

На заключительном этапе исследования нами была проанализирована зависимость между изменением ЧСС при глотании в период ремиссии ГЭРБ и длительностью ее сохранения. Полученные данные показывают, что между изменением ЧСС в ответ на проглатывание пищи и длительностью сохранения ремиссии прослеживается четкая зависимость. При минимальных отклонениях ЧСС от исходного уровня ((5%) средняя продолжительность ремиссии составила 3,3 месяца. Возрастание ЧСС в период глотания до 10% увеличивало длительность ремиссии до 5,1 месяца. При изменении ЧСС на 15% и 20% отсутствие рецидива ГЭРБ наблюдалось в течение 6,2 месяцев и 7,0 месяцев соответственно.

Суммируя полученные результаты, можно констатировать, что на длительность сохранения ремиссии у больных ГЭРБ оказывает влияние вид поддерживающей терапии, процесс выполнения рекомендаций врача по изменению образа жизни, суммарная стрессорная нагрузка, а в качестве критерия длительности может быть использован анализ ЧСС в момент глотания.

Однако прогнозирование сроков ремиссии ГЭРБ на фоне значительного числа факторов, влияющих на этот показатель, невозможно без применения специальных методов математического анализа. В настоящем исследовании для создания системы прогнозирования использовался последовательный метод расчета условных вероятностей Байеса.

Анализ апостериорной вероятности длительности ремиссии ГЭРБ в течение шести месяцев показывает, что при отсутствии медикаментозной поддерживающей терапии, выполнении рекомендаций врача менее чем на 30% и величине стрессорной нагрузки в пределах 350-500 Ед, она минимальна и составляет 1,3%. На фоне применения ингибиторов протонной помпы, выполнения рекомендаций врача более чем на 70% и суммарной стрессорной нагрузки (50-150 Ед) - вероятность сохранения ремиссии в течение шести месяцев максимальна и составляет 88,3%. Вероятностные значения ремиссии в течение шести месяцев при других уровнях стрессорной нагрузки, проценте выполнения рекомендаций врача по изменению образа жизни, с учетом вида медикаментозной терапии занимают промежуточное значение между минимальными и максимальными значениями. Таким образом, полученные данные могут быть использованы как прогностические критерии течения ГЭРБ в течение ближайших шести месяцев (Таблица 2).

Таблица 2. Оценка вероятности сохранения ремиссии ГЭРБ в течение шести месяцев с учетом вида медикаментозной поддерживающей терапии, процента выполнения рекомендаций врача по изменению образа жизни и суммарной стрессорной нагрузки на момент исследования

Вид медикаментозной терапии, процент выполнения рекомендаций врача по изменению образа жизни	Вероятность сохранения ремиссии в течение шести месяцев у больных ГЭРБ с учетом суммарной стрессорной нагрузки на момент исследования		
	50-150	150-300	350-500

Медикаментозная терапия не проводилась Выполнение рекомендаций врача (%)			
<30	7,4	4,6	1,3
30-70	10,3	17,9	13,6
>70	26,4	22,6	18,4
Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов Выполнение рекомендаций врача (%)			
<30	36,4	45,8	36,3
30-70	59,7	51,1	40,4
>70	61,6	58,2	49,4
Ингибиторы протонной помпы Выполнение рекомендаций врача (%)			
<30	68,4	66,6	45,4
30-70	80,3	70,1	51,6
>70	88,3	74,6	68,2

Для реального применения экспертной системы достаточно по методике Холмса-Page определить суммарную стрессорную нагрузку на момент исследования, уточнить, проводится ли медикаментозная поддерживающая терапия и ее вариант, определить, на сколько процентов больной выполняет стандартные рекомендации по изменению образа жизни, а по полученным данным найти вероятность сохранения ремиссии ГЭРБ в течение ближайших шести месяцев у конкретного больного. С учетом установленных вероятностных значений в каждом конкретном случае врач может выбрать дальнейшую тактику поддерживающей терапии, что позволит повысить эффективность противорецидивного лечения.

Выводы

1. У больных ГЭРБ при эндоскопически негативной и позитивной формах заболевания увеличение ЧСС в момент глотания выражено менее значительно, чем у здоровых лиц, что может быть использовано в качестве косвенного критерия диагностики ("глотательная проба"). При указанной патологии увеличение ЧСС от исходного уровня не превысило $13,2 \pm 2,8\%$, тогда как у здоровых составило $27,5 \pm 2,6\%$. Повышенные значения ЧСС в норме сохранялись в течение $4,4 \pm 0,2$ сек, у больных не более $3,2 \pm 0,4$ сек.
2. Обнаружена корреляционная зависимость между изменениями ЧСС в процессе глотания и частотой встречаемости различных признаков ГЭРБ в период обострения, а также скоростью их исчезновения на фоне проводимой терапии, что может свидетельствовать не только об ассоциативной, но и возможной патогенетической взаимосвязи между изучаемыми явлениями.
3. У больных эндоскопически негативной формой ГЭРБ, подтвержденной результатами суточной рН-метрии, положительные результаты теста Бернштейна зарегистрированы в 68% случаев. В этой же группе пациентов результаты "глотательной пробы" оказались положительными у 74% больных, что свидетельствует о сопоставимой информативности данных методов диагностики.
4. Тест Бернштейна при диагностике эндоскопически негативной ГЭРБ в течение суток обладает максимальной чувствительностью в период с 12 до 15 часов, на информативность метода оказывают влияние особенности психологического профиля личности больного, что необходимо учитывать при его применении.
5. Наличие стрессогенных ситуаций в жизни пациента способствует сокращению длительности ремиссии. Влияние стрессогенной нагрузки на вероятность рецидива менее выражено на фоне

поддерживающей терапии ингибиторами протонной помпы, чем при назначении блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов.

6. Комплексный анализ выполнений рекомендаций врача по изменению образа жизни больными ГЭРБ, величины суммарной психоэмоциональной нагрузки, испытываемой пациентом, а также вида медикаментозной поддерживающей терапии позволяет прогнозировать вероятность развития рецидива заболевания в ближайшие 6 месяцев.

Практические рекомендации

1. При невозможности проведения суточной рН-метрии, теста Бернштейна у больных с эндоскопически негативным вариантом ГЭРБ рекомендуется исследовать динамику ЧСС в момент глотания, Увеличение ЧСС < 27,5±2,6% от исходного уровня, длительность сохранения этой реакции < 4,4±0,2 сек с 70% надежностью указывают на наличие заболевания.
2. Оптимальным временем проведения теста Бернштейна является промежуток между 12-15 часами, в связи с тем, что именно в этот период суток он обладает наибольшей чувствительностью.
3. При появлении в жизни больного стрессогенных ситуаций рекомендуется назначать более эффективную медикаментозную поддерживающую терапию, так как уровень стрессорной нагрузки является значимым фактором сохранения ремиссии ГЭРБ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Этиотропная и патогенетическая терапия пароксизмов мерцательной аритмии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Тринадцатые научные чтения памяти академика Н.Н. Бурденко. Пенза. - 2002. - С. 218.
2. Влияние стрессогенных ситуаций на прогноз течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Мат. III научной конференции "Успехи современного естествознания". - Сочи, 2003. С.89 (соавт. В.Н. Шемятенков).
3. Экспресс-диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни по изменению ритма сердца в момент глотания // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Мат. 10-й Российской гастроэнтерологической недели. - Т.Х. - Прилож. № 18. 2004. - С. 206. (соавт. В.Н. Шемятенков).
4. Новый метод экспресс-диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Мат. научной конференции "Роль лабораторной службы в диагностике и мониторинге неотложных состояний". - Саратов, 2004. - С. 48-51.
5. Критерии выбора поддерживающей терапии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: Информационное письмо. Саратов, 2004 - 7 с. (соавт. Е.И. Кашкина, Р.В. Лякишева. С.В. Турукин).
6. Способ диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: приоритетная справка на изобретение №2004120663 от 6.07.2004 (соавт. В.Н. Шемятенков).

Осипова Валентина Васильевна.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности диагностики и прогнозирования течения эндоскопически негативной формы.

14.00.05 - внутренние болезни.

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Саратов, 2004.

Работа выполнена на базе 6 Городской больницы г. Пензы и Саратовского государственного медицинского университета.

Научный руководитель: доктор медицинских наук Шемятенков Виктор Николаевич.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук профессор Гриценгер Виктор Романович.

доктор медицинских наук профессор Шварц Юрий Григорьевич.

Ведущая организация - Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации.

Защита состоится 3 ноября 2004 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.02 при Саратовском государственном медицинском университете (410012, г.Саратов, ул. Б. Казачья, 112).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Саратовского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан 30 сентября 2004 г.

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук профессор Елисеев Юрий Юрьевич.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/