

На правах рукописи

БАЛАЯН МАРИНА МУРАДОВНА

**ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Владикавказ – 2013

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный Руководитель:

БУРДУЛИ Николай Михайлович - доктор медицинских наук, профессор

Официальные Оппоненты:

ТКАЧЕВ Александр Васильевич - доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону)

КАНОРСКИЙ Сергей Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой терапии № 2 факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Краснодар)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится **26 ноября** 2013 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.095.01 в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «23» октября 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н., профессор

И.Г. Джиоев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последнее десятилетие гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) привлекает к себе повышенное внимание. Важность изучения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни обусловлена, прежде всего, ее широкой распространенностью. В ходе эпидемиологических исследований отмечена устойчивая тенденция к увеличению числа пациентов, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, что дало основание на VI объединенной гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, 1997) провозгласить лозунг: «XX век – век язвенной болезни, XXI век – век ГЭРБ» (Dent J., 2005, Vakil N., 2006, Машарова А.А., Бордин Д.С., 2007).

Около 40-50%, а по некоторым данным, до 75% населения периодически испытывают изжогу – основной симптом ГЭРБ, значительно ухудшающий качество жизни больных. Показано, что у пациентов с рефлюкс-эзофагитом качество жизни ниже, чем у больных нелеченными дуоденальной язвой, стенокардией, артериальной гипертензией (Коек G.H., Tack J., Sifrim D., Lerat T., Janssers J., 2001, Bor S., Lazebnik L. B., Kutarcioglu G., 2006, Бордин Д. С., Машарова А. А., Лазебник Л. Б., 2011,).

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является потенциально опасным заболеванием с высоким риском развития фатальных осложнений. Пищевод Барретта осложняет течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у 8-20% пациентов, его распространенность неуклонно возрастает, достигая 1% всей популяции (Кузин ИМ., Далгатов К.Д., 2001). Развитие цилиндрической метаплазии многослойного плоского эпителия пищевода резко (в 30-40 раз) повышает риск развития аденокарциномы, которая ежегодно выявляется у 0,4-0,5% лиц с пищеводом Баррета (Трухманов А.С., 2002).

Язвы пищевода с острыми и хроническими кровопотерями различной степени, а также его стриктуры наблюдаются у 2-7%, больных ГЭРБ и у 15% из них они осложняются перфорацией (Bornmelaer G., Caekaert A., Barthelemy P., 2002).

Более 95% пациентов с рефлюкс-эзофагитом получают длительное медикаментозное антирефлюксное лечение, требующее серьезных экономических затрат (Quigley E.M., 2003).

Совершенствование методов лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью продолжает оставаться одним из актуальных аспектов проблемы гастроэнтерологии в связи с непрерывным ростом заболеваемости. При

этом недостаточная эффективность медикаментозной терапии заставляет специалистов разрабатывать новые методы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Практика последних 10—12 лет показала перспективность использования в этом направлении низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ).

В литературе имеются сведения о противовоспалительном, гиполипидемическом и антиоксидантном эффектах низкоинтенсивного лазерного излучения, отмечаются реологический и микроциркуляторный эффекты, стимуляция факторов специфического и неспецифического иммунитета. Но до сих пор нет данных о влиянии низкоинтенсивного лазерного излучения на некоторые звенья патогенеза ГЭРБ.

Цель работы: изучение влияния и эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения на динамику цитокинов, функцию эндотелия, показатели вегетативной регуляции, двигательной активности желудка и двенадцатиперстной кишки у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние лазерного излучения на динамику показателей некоторых цитокинов у больных ГЭРБ.
2. Исследовать влияние лазерного излучения на функцию эндотелия у больных ГЭРБ.
3. Определить влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатели двигательной активности желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ГЭРБ.
4. Установить влияние внутривенного лазерного облучения на вегетативную регуляцию у больных ГЭРБ.
5. Обосновать патогенетическую возможность применения лазерного излучения у больных ГЭРБ.

Научная новизна. Проведено комплексное исследование влияния и эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения на функцию эндотелия, динамику цитокинов, показатели вегетативной регуляции, двигательной активности желудка и двенадцатиперстной кишки у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Раскрыты некоторые патогенетические механизмы положительного влияния внутривенного лазерного облучения крови и обоснована возможность

использования внутривенного лазерного облучения крови для коррекции эндотелиальной дисфункции, системы цитокинов, моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ГЭРБ. Впервые установлены корреляционные связи между показателями функции сосудистого эндотелия, показателями вегетативной регуляции, двигательной активности желудка и двенадцатиперстной кишки у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

На достаточном клиническом материале показана эффективность включения внутривенного лазерного облучения крови в комплексное лечение больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Практическая значимость работы. Полученные результаты позволяют раскрыть некоторые механизмы действия лазерного излучения на дисфункцию эндотелия, систему цитокинов, нарушения вегетативной регуляции, двигательной активности желудка и двенадцатиперстной кишки у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и позволяют объективно оценивать эффективность внутривенного лазерного облучения крови у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Патогенетически обоснованное применение внутривенного лазерного облучения крови позволяет повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Внедрение результатов работы. Полученные результаты комплексного исследования и лечения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с применением внутривенного лазерного облучения крови внедрены в работу гастроэнтерологического отделения клинической больницы скорой помощи г. Владикавказа.

Личный вклад диссертанта. Автором лично проводился подбор и обследование больных, выполнялось определение изучаемых показателей. Лично диссертантом проведено внутривенное лазерное облучение крови 100 больным гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Проведен анализ и обобщение полученных результатов, включая статистическую обработку данных. Выводы и практические рекомендации сформированы лично автором.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Включение внутривенного лазерного облучения крови в комплексную терапию больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью способст-

вует восстановлению оптимального баланса в содержании провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

2. Использование лазерной терапии в лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью способствует устранению дисфункции эндотелия и улучшению функционального сосудистого эндотелия.
3. Внутривенное лазерное облучение крови способствует нормализации двигательной активности верхних отделов желудочно-кишечного тракта.
4. Включение лазерной терапии в лечение больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью способствует нормализации показателей вегетативной регуляции.
5. Включение внутривенного лазерного облучения крови в комплекс лечебных мероприятий у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью сокращает сроки госпитализации, улучшает клиническое состояние и качество жизни в целом.

Публикации и апробация диссертационной работы. По материалам диссертации опубликованы 4 научные работы, в том числе 2 в журналах рекомендованных ВАК Минобразования Российской Федерации.

Основные положения работы доложены и обсуждены на IV международной научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Владикавказ, 2013г) и на научной конференции «Молодые ученые - медицине» (Владикавказ, 2013г.).

Получен положительный отзыв Федерального государственного бюджетного учреждения Федерального института промышленной собственности на заявку на изобретение «Способ лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью» № 2012125470/14(039145).

Апробация диссертации проведена в ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России на совместном заседании сотрудников кафедры терапии факультета последипломного образования врачей, кафедры пропедевтики внутренних болезней с физиотерапией и ВСО, кафедры детских инфекционных болезней с пропедевтикой детских болезней, кафедры поликлинической терапии с внутренними болезнями педиатрического, стоматологического факультетов и фтизиопульмонологией, отделом организации научных исследований, научной информации и интеллектуальной собственности, отделом центральной научно-исследовательской лаборатории.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 133 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 11 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих результаты собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 213 отечественных и 92 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной цели и задач, обследовано 100 больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, из них 68 (68%) человек – женщины и 32 (32%) – мужчины. Возраст обследуемых от 20 до 65 лет (в среднем $45,8 \pm 8,2$).

Все больные гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью случайным методом были разделены на две группы: контрольную (30 человек) и основную (70 человек). Группу сравнения составили, сопоставимые по возрасту и полу 20 практически здоровых лиц, которые были обследованы для получения показателей нормы.

Больные контрольной группы получали традиционную медикаментозную терапию в соответствии со стандартом лечения ГЭРБ, которая включала в себя: нормализацию образа жизни, диету, контролок 20 мг утром и вечером за 30 минут до еды, тримедат 200 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки за 30 минут до еды, а так же назначался гевискон ежедневно по 2 таблетки 3 раза в день через 20 минут после еды. Пациентам основной группы дополнительно к медикаментозной терапии назначалось внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК).

Содержание цитокинов определяли в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест – систем производства ЗАО «Вектор–Бест», с помощью иммуноферментного анализатора Victor2 фирмы Perkin Elmer.

Уровень метаболитов оксида азота определяли колориметрическим методом при помощи реактива Грисса.

Вариабельность сердечного ритма исследовали при помощи аппарата «Полиспектр-8» фирмы «Нейрософт» (Россия). Запись ЭКГ проводилась в положении больного лежа на спине, при спокойном дыхании в течение 5 минут. Пассивная ортостатическая проба осуществлялась в течение 6 минут. Запись интервалов R-R ЭКГ подвергалась компьютерной обработке.

Для [определения моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки](#) использовали прибор [гастроэнтеромонитор ГЭМ-01 «Гастроскан-ГЭМ»](#) (ЗАО НПО «Исток-Система», Фрязино, Московская область).

Исследование качества жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью проводилось с помощью специального международного гастроэнтерологического опросника – GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) и международного общего опросника здоровья – SF-36 (The Short-Form Health Survey).

Статистическая обработка полученных при исследовании данных проводилась при помощи статистической компьютерной программы Microsoft Excel по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m). Данные представлены в виде средних величин \pm ошибки средней (M \pm m). Для оценки статистической значимости различий средних в случаях двух выборок использовался t – критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$. Для оценки статистической зависимости двух рядов наблюдений использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона (r). Построение графиков проводилось с помощью Microsoft Graph 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании уровня цитокинов в плазме крови до лечения нами выявлены достоверные изменения, проявляющиеся в увеличении провоспалительных и уменьшении противовоспалительных цитокинов. Исследование содержания противовоспалительных цитокинов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью до лечения показало, что содержание интерлейкина – 1 β , интерлейкина – 6, фактора некроза опухоли – α достоверно превышает показатели нормы. Так, уровень интерлейкина – 1 β , в основной группе составил $4,7 \pm 0,78$ пг/мл ($p \leq 0,01$), а в контрольной группе $4,1 \pm 0,5$ пг/мл ($p \leq 0,01$), содержание интерлейкина – 6 составило $3,8 \pm 0,7$ пг/мл ($p \leq 0,05$) в основной группе и $3,6 \pm 1,9$ пг/мл ($p \leq 0,05$), уровень фактора некроза опухоли – α составил в основной группе $7,3 \pm 1,3$ пг/мл ($p \leq 0,01$) и в контрольной группе $7,04 \pm 1,2$ пг/мл ($p \leq 0,01$).

После лечения нами выявлены разнонаправленные изменения содержания противовоспалительных цитокинов в исследуемых группах. Так, после

проведенного лечения в основной группе содержание интерлейкина – 1 β достоверно снизилось до $1,6 \pm 0,57$ пг/мл ($p \leq 0,05$) и достигло значений нормы, тогда как в контрольной группе содержание интерлейкина – 1 β превышало значения нормы.

В основной группе после лечения отмечается достоверное снижение содержания интерлейкина – 6 до нормальных величин – $1,9 \pm 0,8$ пг/мл ($p \leq 0,01$). В контрольной группе после лечения также наблюдалось достоверное снижение содержания интерлейкина – 6 до $2,4 \pm 1,7$ пг/мл ($p \leq 0,05$), однако в этой группе снижение не достигло значения нормальных величин.

Исходно повышенный уровень фактора некроза опухоли – α после лечения претерпел достоверное снижение как в основной группе, так и в контрольной группе, составив соответственно $3,8 \pm 1,7$ пг/мл ($p \leq 0,05$) и $5,9 \pm 0,8$ пг/мл ($p \leq 0,05$). Однако в контрольной группе, несмотря на достоверное снижение показателя уровня фактора некроза опухоли – α , его содержание в два раза превышало показатель нормы, тогда как в основной группе этот показатель намного больше приблизился к показателю нормы.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что включение лазерной терапии в комплексную терапию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни сопровождается достоверной нормализацией содержания интерлейкина – 1 β , интерлейкина – 6, а также снижением уровня фактора некроза опухоли – α , которое однако не достигает показателя нормы.

Нормализацию содержания интерлейкина – 1 β и интерлейкина – 6 под влиянием лазерной терапии мы рассматриваем как один из возможных механизмов торможения воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода.

Содержание противовоспалительного цитокина – интерлейкина - 4 в плазме крови больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью было изучено в исследуемых группах до и после лечения.

Анализ полученных нами данных показывает, что в контрольной группе с исходно повышенным уровнем интерлейкина – 4 после лечения отмечается его недостоверное снижение до $5,03 \pm 0,8$ пг/мл, тогда как в основной группе после лечения нами отмечается достоверное снижение содержания интерлейкина – 4 до значений нормы – $4,27 \pm 0,6$ пг/мл ($p < 0,05$).

В основной группе с исходно сниженным уровнем интерлейкина – 4 после лечения нами отмечено достоверное его повышение до значений нормы,

составив при этом $4,5 \pm 0,9$ пг/мл ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе этот показатель практически не претерпел никакой динамики и остался ниже нормальных величин.

Таким образом, в основной группе отмечено достоверное улучшение показателя интерлейкина – 4 в процессе лечения как при исходно повышенном его содержании, так и при исходно сниженных концентрациях.

Итак, суммируя данные о влиянии внутривенного лазерного излучения на динамику содержания цитокинов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, мы можем заключить, что включение в комплексную терапию больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью низкоинтенсивного лазерного излучения влияет на содержание цитокинов с различными функциональными свойствами, их соотношение претерпевает существенные изменения и сопровождается достоверным повышением противовоспалительного цитокина интерлейкина – 4 и уменьшением содержания провоспалительных цитокинов. Устранение дисбаланса в соотношении противовоспалительного и провоспалительных цитокинов в сторону повышения противовоспалительного интерлейкина – 4 способствует усилению регенераторно-восстановительных процессов и уменьшению процессов воспаления в слизистой пищевода и, тем самым, способствует скорейшему купированию симптомов заболевания.

Исследование содержания метаболитов оксида азота у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью выявило разнонаправленные отклонения данного показателя по сравнению с группой здоровых как в сторону повышения уровня метаболитов оксида азота, так и в сторону снижения. В соответствии с этим все пациенты были поделены на группы с нормальным, пониженным и повышенным уровнем содержания метаболитов (NO_x) (таблица 1).

Снижение продукции оксида азота и его метаболитов, как известно, способствует вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке, что в совокупности способствует развитию воспалительного процесса в слизистой пищевода.

В основной группе больных с исходно пониженной продукцией оксида азота после лечения уровень его метаболитов достоверно повысился и достиг показателей нормы, составив для NO_x $35,32 \pm 2,16$ мкмоль/л ($p < 0,01$), нитритов $7,87 \pm 1,32$ мкмоль/л ($p < 0,01$), нитратов $27,45 \pm 2,46$ мкмоль/л ($p < 0,01$). В группе контроля с исходно пониженной продукцией оксида азота после лечения отме-

чено повышение уровня метаболитов оксида азота, однако это повышение было статистически недостоверным и оно не достигало значений нормы.

Повышенная продукция оксида азота может стать не менее опасным повреждающим фактором, чем его дефицит. Увеличение продукции оксида азота приводит к активации, а затем и резистентности NO-зависимого расслабления артерий, что является одним из механизмов развития эндотелиальной дисфункции.

Таблица 1

Динамика показателей концентрации NO_x у больных ГЭРБ

Группа обследованных	Повышенное содержание		Нормальное		Сниженное содержание	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Здоровые	NO _x (35,2±2,7 мкмоль/л)					
Основная группа	49,56±1,52 ^{###}	36,45±1,35 ^{**}	35,78±0,54	36,05±1,14	28,38±1,53 ^{##}	35,32±2,16 ^{**}
Контрольная группа	52,32±2,97 ^{###}	45,32±1,44	35,49±1,22	35,63±0,76	30,42±0,98 ^{##}	31,51±2,84
Здоровые	NO ₂ (7,4±1,5 мкмоль/л)					
Основная группа	12,93±0,24 ^{##}	8,4±0,41 ^{***}	6,38±0,29	8,71±0,52	5,25±0,41 [#]	7,87±1,32 ^{**}
Контрольная группа	11,98±1,6 ^{##}	11,53±0,61	6,82±0,31	7,3±1,4	5,29±0,64 [#]	5,84±1,43
Здоровые	NO ₃ = NO _x – NO ₂ (27,8±4,2 мкмоль/л)					
Основная группа	36,63±2,57 [#]	28,05±2,67 ^{**}	29,4±0,82 [#]	27,34±2,17	23,13±0,95 [#]	27,45±2,46 ^{**}
Контрольная группа	40,34±3,22 [#]	33,79±2,43	28,67±0,94 [#]	28,33±2,49	25,13±1,24 [#]	25,67±1,98

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 – различия до и после лечения в пределах одной группы.

[#]p < 0,05; ^{##}p < 0,01; ^{###}p < 0,001 – различия с группой здоровых.

В основной группе больных с исходно повышенным содержанием оксида азота после лечения отмечалось достоверное снижение до нормальных показателей NO_x с 49,56±1,52 мкмоль/л до 36,45±1,35 мкмоль/л (p < 0,01), нитратов с 36,63±2,57 мкмоль/л до 28,05±2,67 мкмоль/л (p < 0,01) и нитритов с 12,93±0,24 мкмоль/л до 8,4±0,41 мкмоль/л (p < 0,001).

В группе больных, получавших только медикаментозную терапию, после лечения также отмечалась тенденция к снижению NO_x с 52,32±2,97 мкмоль/л до 45,32±1,44 мкмоль/л (p > 0,05), нитратов с 40,34±3,22 мкмоль/л до 33,79±2,43

мкмоль/л ($p > 0,05$) и нитритов с $11,98 \pm 1,6$ мкмоль/л до $11,53 \pm 0,61$ мкмоль/л ($p > 0,1$), но она была статистически незначимой и не достигала показателей нормы. При исходно нормальном уровне стабильных метаболитов после лечения в обеих группах достоверных изменений не произошло.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что ГЭРБ сопровождается изменением NO-продуцирующей функции эндотелия, а традиционная медикаментозная терапия больных ГЭРБ не сопровождается достоверным улучшением содержания в плазме крови стабильных метаболитов оксида азота, в то время как у больных, получавших дополнительно к медикаментозной терапии внутривенное лазерное облучение крови, отмечается достоверная нормализация показателей NO_x как при исходно повышенном содержании NO_x , так при исходно сниженном содержании NO_x , что свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия.

При исследовании variability ритма сердца у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью было выявлено три типа вегетативной нервной системы: симпатический, парасимпатический и эйтонический.

В основной группе больных до лечения симпатический тип отмечался у 55% больных, парасимпатический тип наблюдался у 25% больных, эйтонический тип у 20% пациентов (рисунок 1). В контрольной группе до лечения симпатический тип отмечался у 18% больных, парасимпатический у 8% больных, эйтонический тип у 4% больных (рисунок 2).

После завершения лечения нами повторно проводилось исследование типов регуляции вегетативной нервной системы. При этом только в основной группе больных после лечения отмечалось увеличение больных с эйтоническим типом вегетативной нервной регуляции. Увеличение количества больных с эйтоническим типом вегетативной нервной системы происходило преимущественно за счет снижения больных с симпатикотонией (55% до лечения и 40% после лечения) и некоторого снижения количества больных с парасимпатикотонией (25% до лечения и 19% после лечения).

В контрольной же группе больных после лечения существенных изменений в распределении типов вегетативной регуляции нами не отмечено.

Следовательно, у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью только комплексная терапия с включением внутривенного лазерного облучения крови сопровождается увеличением сбалансированного типа вегетативной регуляции, тогда как в контрольной группе распределение типов регуляции осталось без существенных изменений.

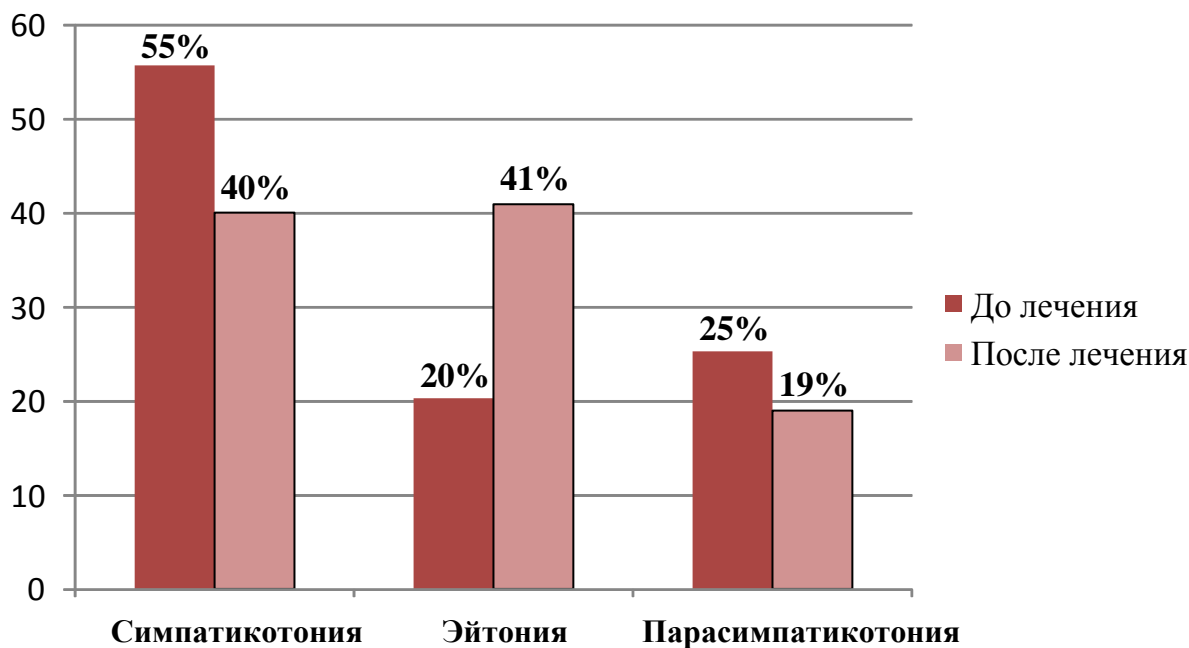


Рис. 1. Типы вегетативной регуляции в основной группе в динамике лечения.

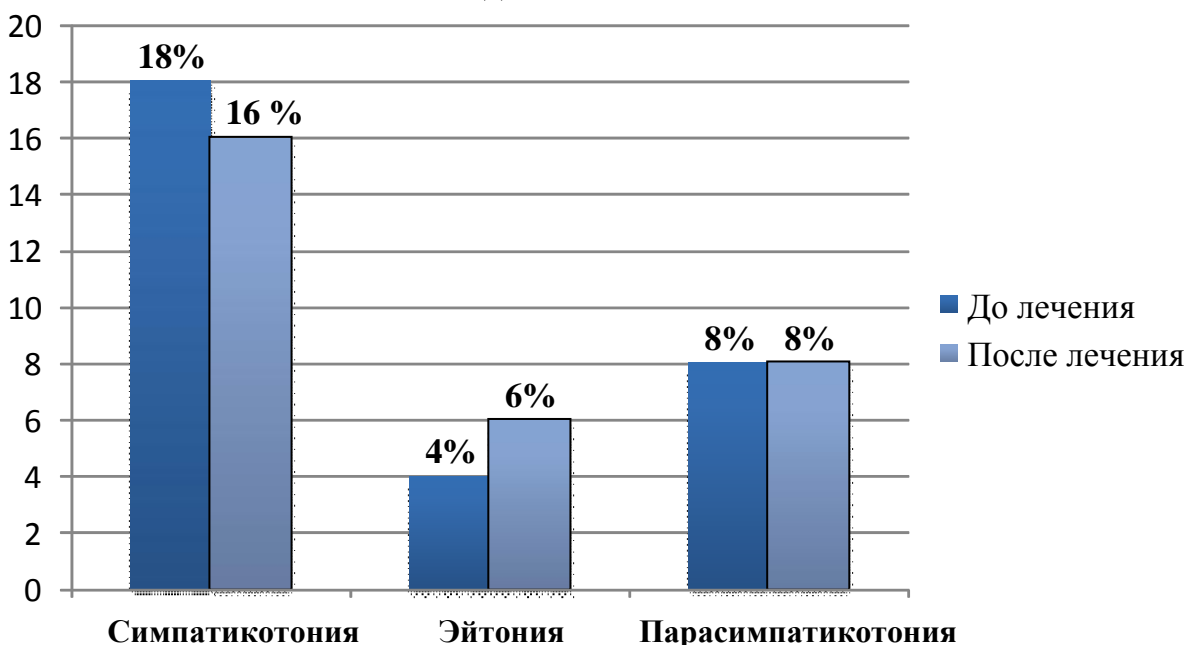


Рис. 2. Типы вегетативной регуляции в динамике лечения в контроле

Анализ исследуемых параметров (таблица 2) показал, что до лечения показатель SDNN в основной и контрольной группах достоверно не отличался. При этом в обеих группах с различными типами ВНС отмечается недостоверное снижение SDNN в положении лежа, что объясняется усилением симпатической регуляции. Показатель RMSSD у пациентов с исходной симпатикотонией в основной и контрольной группах оставался в пределах нормы. У больных с парасимпатическим типом ВНС в обеих группах данный показатель достоверно повышен по сравнению с нормальным значением в положении лежа и в положении стоя. У пациентов с симпатикотонией в основной и контрольной группах показатель HF, отражающий относительный уровень активности парасимпатического звена регуляции, был снижен, как в покое, так и после ортостатической пробы, что указывает на преобладание симпатических влияний. В основной группе с парасимпатикотонией наоборот, происходит рост этого показателя, который достоверно отличается от нормальных значений. В контрольной же группе достоверного подъема показателя не наблюдалось. В группе больных с исходной симпатикотонией LF, отражающий уровень активности подкоркового симпатического сосудистого центра, был повышен в обеих группах. Во всех группах с различными типами ВНС показатель VLF исходно был повышен по сравнению с нормальными величинами, как в покое, так и после проведения ортостатической пробы, что можно рассматривать как гиперадаптивное состояние. Индекс напряжения (ИН) оставался в покое в пределах нормы и нарастал при проведении ортостатической пробы во всех группах больных, что так же свидетельствует об усилении влияния симпатической регуляции. Индекс централизации или индекс вегетативного баланса (ИВ) у больных с симпатикотонией в обеих группах исходно превышал нормальные значения в покое, но при проведении ортостатической пробы нарастал достоверно только в основной группе и не менялся в контрольной группе. У больных с парасимпатикотонией ИВ находился в пределах нормы как в положении лежа, так и в положении стоя. У пациентов с исходной эйтонией в обеих группах ИВ находился в пределах нормы, а при проведении ортостатической пробы существенно повышался в обеих группах.

Проведенная нами оценка моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта позволила выявить различные нарушения моторики у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Так, в основной группе больных дуоденоэюнальная гипокинезия была выявлена у 43 (61,43%) больных и у 17 (56,67%) больных в контрольной группе. Гиперкинезия желудка отмечена нами у 19 (27,14%) пациентов в основной группе и у 9 (30%) больных контрольной группы, а дуоденоэюнальная гиперкинезия соответственно у 8 (11,43%) и у 4 (13,33%) больных.

Таблица 2

Динамика показателей ВРС у больных ГЭРБ.

Группы пациентов	Норма	Контрольная группа						Основная группа					
		Симпатикотония		Парасимпатикотония		Эйтония		Симпатикотония		Парасимпатикотония		Эйтония	
		Лежа	Стоя	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя	Лежа	Стоя
SDNN, мс	60±20	45±9 ¹	70±8	72±4	96±5 [#]	60±7	62±14	35±5	88±6	83±5	88±6	80±9	52±10
		41±7	37±6 ^{**}	68±9	88±12	58±6	45±4	59±9*	52±12 ^{**}	74±9 ^{**}	62±7 ^{**}	60±8	54±7
RMSSD, мс	35±15	30±8	26±4	65±5 [#]	67±6 [#]	61±8	31±7	34±6	28±6	72±6 ^{###}	61±7 ^{###}	91±10 ^{###}	41±7
		33±5	25±5	68±7	52±7	50±9	36±5	50±7*	33±8	49±8*	44±5	60±4 ^{**}	34±5
HF, %	20±5	11±8	9±7	37±8	35±10	31±4	16±9	13±4	16±6	50±8 ^{###}	45±8 ^{###}	35±4 [#]	16±5
		17±4	15±3	60±4*	36±4	27±7	11±6	23±5*	19±3	31±5*	27±3*	34±6	18±5
LF, %	28±13	40±3	38±6	26±3	42±14	36±4	42±8	58±6 [#]	61±5 [#]	20±6	26±11	34±7	43±8
		37±8	39±7	41±6*	33±2	42±5	47±7	32±7*	28±7*	24±6	21±6	32±8	41±9
VLF, %	23±8	35±6	33±9	45±2 ^{###}	49±3 ^{###}	35±8	37±6	44±8 [#]	46±7 [#]	43±7 ^{###}	41±7	33±6	50±6 ^{###}
		31±4	41±5	21±8 ^{**}	34±6*	29±6	38±4	29±8	35±6	28±4*	33±5	35±7	43±7
ИИ, у.е.	115±35	128±21	103±25	84±15	127±47	90±18	134±32	140±21	227±59 [#]	130±27	209±54	69±9	130±11
		111±12	182±32*	150±17 ^{**}	189±40*	81±9	152±38	100±6 ^{**}	112±16*	79±10*	198±69	56±8	108±14
ИВ	1,9±0,6	4±1,2 ^{###}	4±0,9	2±0,3	2±0,2	2±0,7	5±1,1 ^{###}	4±0,8 ^{###}	6±0,6 ^{###}	1±0,01	2±0,01	2±0,1	5±0,9 ^{###}
		2,3±0,5*	5,2±1,7	5±2,1 ^{***}	4±1,6*	2±0,4	6±1,2	2±0,2 ^{**}	3±0,2 ^{**}	1,5±0,01 ^{***}	2±0,01 ^{***}	1,8±0,5	3±0,1

1 – в числителе значения до лечения, в знаменателе после лечения.

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001 – различия до и после лечения в пределах одной группы.

[#]p < 0,05; ^{##}p < 0,01; ^{###}p < 0,001 – различия с группой здоровых.

Двигательно-эвакуаторные расстройства желудка и двенадцатиперстной способны выступать как в роли ведущего патогенетического фактора гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, так и в виде сопутствующих нарушений, которые могут усиливать действие других агрессивных факторов. После проведенной терапии в сочетании с внутривенным лазерным облучением крови, нормализация моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта отмечается у 34 пациентов (48,57%). В этой же группе больных произошло снижение количества больных с гиперкинезией желудка с 19 до 11 человек (15,71%), уменьшение больных с дуоденоюанальной гипокинезией и дуоденоюанальной гиперкинезией до 22 (31,43%) и 3 человек (4,29%) соответственно. В контрольной же группе частота расстройств моторики после лечения существенно не изменилась, а нормальная функция выявлена только у 7 пациентов (23,33%).

Нами также было проведено изучение динамики некоторых показателей электрической активности при включении в комплексную терапию лазерного излучения. Как видно из представленных в таблице 3 данных до лечения, у больных основной и контрольной групп, электрическая активность (ЭА) желудка превышала нормальный уровень и составила $28,57 \pm 4,7\%$ и $29,47 \pm 5,6\%$ соответственно, тогда как электрическая активность двенадцатиперстной и тощей кишки, наоборот, была снижена и составила $0,36 \pm 0,14\%$ ($p < 0,05$) и $1,74 \pm 0,44\%$ соответственно в основной группе и $0,45 \pm 0,12$ ($p < 0,05$) и $1,38 \pm 1,24$ ($p < 0,05$) в контрольной группе.

Коэффициент ритмичности (Kritm) до лечения в обеих группах больных по сравнению с группой здоровых также был изменен. При этом нами отмечен разнонаправленный характер изменения этого показателя на уровне желудка, двенадцатиперстной кишки и тощей кишки. Так, коэффициент ритмичности желудка в обеих исследуемых группах превышал показатель нормы и составил в основной группе $8,41 \pm 2,41$, а в контрольной группе $8,92 \pm 2,23$, в то время как на уровне двенадцатиперстной кишки и тощей кишки наблюдалось снижение коэффициента ритмичности.

Таблица 3

Динамика электрической активности верхних отделов ЖКТ у больных ГЭРБ на фоне лазерной терапии.

Показатель (нормы)		Контрольная группа		Основная группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЭА P1/Ps	Желудка (23,2±4,1)	29,47±5,6	27,31±5,4	28,57±4,7	26,24±4,9
	ДПК (2,1±0,9)	0,45±0,12 [#]	0,87±0,15 ^{**}	0,36±0,14 [#]	1,86±0,13 ^{**}
	Тощей кишки (3,48±1,67)	1,38±1,24 [#]	2,68±1,12	1,74±0,44	3,37±1,36
Kritm	Желудка (5,43±2,2)	8,92±2,23	6,22±2,17	8,41±2,41	7,31±2,32
	ДПК (1,1±0,5)	0,64±0,38	0,93±0,31	0,57±0,29	1,24±0,32 ^{**}
	Тощей кишки (2,94±1,43)	1,44±0,81	2,34±0,94	1,27±0,88	2,68±0,91
КС Pi/P(i+1)	Желудок/ДПК (11,2±5,6)	65,48±15,43 ^{##}	31,39±14,26 [*]	79,36±14,47 ^{##}	14,10±15,92 [*]
	ДПК/тощая кишка (0,6±0,17)	0,32±0,08	0,33±0,09	0,21±0,12 [#]	0,55±0,11 [*]

*p < 0,05 ; **p < 0,01 – различия до и после лечения в пределах одной группы.

[#]p < 0,05 ; ^{##}p < 0,01 – различия с группой здоровых.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с одной стороны снижается общий суммарный уровень электрической активности всего верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, что в свою очередь ведет к созданию благоприятных условий для застоя, а с другой стороны отмечается повышение электрической активности желудка, то есть у этих больных развивается дизритмия. Возникновение дизритмии приводит к нарушению эвакуаторной функции в первую очередь желудка, более длительной задержке пищи в нем, что в свою очередь приводит к повышению внутрижелудочного давления. Повышение внутрижелудочного давления сопровождается увеличением числа рефлюксов и продолжительности повреждающего действия желудочного содержимого на слизистую оболочку желудка.

Подтверждением имеющейся дискоординации между желудком и двенадцатиперстной кишкой является достоверное повышение коэффициента соотношения на участке желудок/ двенадцатиперстная кишка до $79,36 \pm 14,4\%$ ($p < 0,01$) в основной группе и до $65,48 \pm 15,43$ ($p < 0,01$) в контрольной группе.

После проведенного лечения, как в основной, так и в контрольной группе электрическая активность желудка сохранялась повышенной, составив соответственно $26,24 \pm 4,9\%$ и $27,31 \pm 5,4\%$. В то же время выявлена достоверная нормализация электрической активности двенадцатиперстной кишки как в основной, так и в контрольной группах - $1,86 \pm 0,13\%$ ($p < 0,01$) и $0,87 \pm 0,15$ ($p < 0,01$). Коэффициент ритмичности на уровне желудка в обеих группах, несмотря на снижение, после лечения оставался значительно превышающим пределы нормы и составил соответственно $7,31 \pm 2,32$ и $6,22 \pm 2,17$.

Коэффициент ритмичности двенадцатиперстной кишки достоверно увеличился и достиг значений нормы только в основной группе ($1,24 \pm 0,32$), а в контрольной группе этот показатель лишь приблизился к показателю нормы $0,93 \pm 0,31$ ($p < 0,05$).

Коэффициент соотношения на отрезке двенадцатиперстная кишка/тощая кишка достоверно достиг значений нормы лишь в основной группе, тогда как в контрольной группе этот показатель остался без изменений.

Анализ полученных данных позволяет нам говорить о том, что только при включении в комплексную терапию внутривенного лазерного облучения крови происходит достоверная нормализация показателей электрической активности желудка, двенадцатиперстной кишки и тощей кишки, тогда как только медикаментозная терапия не сопровождается устранением дискоординации в работе желудка, двенадцатиперстной кишки и тощей кишки.

Для выявления связи между дисфункцией эндотелия, нарушением моторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта нами был проведен корреляционный анализ между концентрацией NOx и электрической активностью (ЭА) желудка, а также с коэффициентом ритмичности (Kritm). Положительные связи средней силы наблюдались между NOx и электрической активностью ($r = 0,61$), NOx и Kritm ($r = 0,58$), а также между коэффициентом сравнения (КС) и NOx ($r = 0,68$).

Полученная при проведении корреляционного анализа взаимосвязь подтверждает патогенетическую роль дисфункции сосудистого эндотелия в развитии нарушений электрической и моторной активности желудочно-кишечного тракта.

Для выявления взаимосвязи между продукцией цитокинов, двигательной активностью желудка нами проведен корреляционный анализ, который выявил прямую связь между коэффициентом соотношения (отражающим отношение электрической активности вышележащего отдела желудочно-кишечного тракта к нижележащему) и продукцией фактора некроза опухоли α ($r = 0,52$), интерлейкина 1β ($r = 0,48$), интерлейкина-6 ($r = 0,46$) и интерлейкина-4 ($r = 0,54$). Выявленные нами корреляционные связи свидетельствуют об обоюдном участии этих медиаторных систем в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Участие вегетативной нервной системы в обеспечении регуляции моторной функции больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью подтверждается данными проведенного нами корреляционного анализа. В результате корреляционного анализа выявлена прямая связь средней силы между вариабельностью ритма сердца (SDNN) и электрической активностью желудка ($r = 0,64$), вариабельностью ритма сердца (SDNN) и коэффициентом ритмичности ($r = 0,59$). Наличие этих связей свидетельствует о функциональной взаимосвязи между вегетативной нервной системой и электрической активностью желудка, двенадцатиперстной кишки и тощей кишки.

Таким образом, выявленные нами корреляционные связи свидетельствуют о довольно тесной функциональной взаимосвязи между системой цитокинов, состоянием сосудистого эндотелия, нарушением вегетативной регуляции, моторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта и подтверждают взаимосвязь изучаемых факторов в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Одним из инструментов, позволяющим осуществить контроль за эффективностью лечения, являются опросники качества жизни: специальный международный гастроэнтерологический опросник – GSRS и международный опросник общего здоровья - The Short-Form Health Survey (SF-36).

Изучение клинических проявлений ГЭРБ по всем пяти шкалам опросника GSRS выявило статистически достоверное улучшение качества жизни в группе больных ГЭРБ, получающих лазерную терапию. Суммарный индекс качества жизни при этом достоверно снизился с $65,3 \pm 4,4$ ($p < 0,05$) до $31 \pm 4,0$ ($p < 0,05$). В контрольной группе динамика была только по следующим шкалам: рефлюкс-синдром с $32,2 \pm 2,2$ до $24,5 \pm 1,9$ ($p < 0,01$), диспептический синдром с $26,3 \pm 2,4$ до $15,4 \pm 2,2$ ($p < 0,01$). Динамика суммарного индекса при этом достоверно не изменилась.

Анализ данных с помощью опросника SF-36, показал исходное снижение качества жизни у больных ГЭРБ по сравнению с группой здоровых и в основной, и в контрольной группах. Преимущественно страдал психический компонент здоровья в основной и контрольной группах соответственно: МН $20,5 \pm 7,3$ ($p < 0,01$); $23,7 \pm 6,7$ ($p < 0,01$). Анализ результатов качества жизни пациентов после лечения показал достоверную положительную динамику у больных ГЭРБ, получавших курс ВЛОК в дополнение к медикаментозной терапии: МН $58,2 \pm 7,6$ ($p < 0,05$). В контрольной же группе имеющиеся улучшения не достигали нормальных значений (МН $23,7 \pm 6,7$ ($p < 0,01$)). Указанные результаты свидетельствуют о повышении оценки состояния здоровья, жизненной активности, улучшении эмоционального состояния, устранении депрессивных и тревожных переживаний после проведенной терапии.

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что включение внутривенного лазерного облучения крови в комплексную терапию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни улучшает клиническое состояние и качество жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, является эффективным, легкодоступным, недорогим методом лечения, который должен использоваться в комплексном лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

ВЫВОДЫ

1. Применение внутривенного лазерного облучения крови у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью сопровождается восстановлением баланса в содержании провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.
2. Использование внутривенного лазерного облучения крови в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни способствует улучшению функционального состояния сосудистого эндотелия.
3. У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью преобладающим нарушением двигательной активности верхних отделов желудочно-

кишечного тракта является дискинезия двенадцатиперстной кишки и тощей кишки по гипокинетическому типу.

Установлено нормализующее воздействие лазерной терапии на двигательную активность верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

4. Включение лазерной терапии в комплексную терапию способствует нормализации показателей вегетативной регуляции.
5. Включение метода внутривенной лазерной терапии в комплекс лечебных мероприятий ускоряет наступление ремиссии, сокращает сроки лечения и значительно улучшает качество жизни пациентов по данным как общего, так и специализированного опросников.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая доступность, легкость выполнения и неинвазивность рекомендуется использовать метод внутривенного лазерного облучения крови для коррекции у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью дисфункции эндотелия сосудов и дисбаланса в системе провоспалительных-противовоспалительных цитокинов.
2. С целью нормализации двигательной активности верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью рекомендуется использование метода внутривенного лазерного облучения крови.
3. Для коррекции выявляемых у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью нарушений в вегетативном статусе рекомендуется использовать метод внутривенного лазерного облучения крови.
4. Для ускорения исчезновения основных клинических симптомов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, улучшения качества жизни показано использование внутривенного лазерного облучения крови с длиной волны с длиной волны 0,405 мкм, выходной мощностью на торце одноразового световода 1 – 1,5 мВт, частотой импульсов 80 Гц, продолжительность одной процедуры 15 минут, курс лечения 10 процедур.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бурдули Н.М., Балаян М. М. «Влияние низкоинтенсивного внутривенного лазерного облучения крови на функцию эндотелия у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью». // Вопросы

- сы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. - №5. – С. 33-35.
2. Бурдули Н.М., Балаян М. М. «Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения крови на вегетативный статус и качество жизни у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью». // Лазерная медицина. – 2013. – Т. 17, вып. 3. – С. 10-15.
 3. Балаян М. М., Бурдули Н.М. «Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения крови на вегетативный статус и динамику уровня цитокинов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью». // IV международная научно-практическая конференция «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Владикавказ. 2013. – С. 98-102.
 4. Бурдули Н.М., Балаян М. М. «Влияние низкоинтенсивного лазерного облучения крови на функцию эндотелия, двигательную активность желудка и двенадцатиперстной кишки у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью». Материалы научной конференции «Молодые ученые - медицине». Владикавказ. 2013. – С. 23-32.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови;
ВНС – вегетативная нервная система;
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
ИЛ – интерлейкин;
ЛИ – лазерное излучение;
НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение;
ЭА – электрическая активность;
ЭД – эндотелиальная дисфункция;
Kritm – коэффициент ритмичности;
КС – коэффициент сравнения;
NO – оксид азота;
NO₂ – нитриты;
NO₃ – нитраты;
NOx – уровень конечных метаболитов оксида азота, нитратов и нитритов.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:
<http://www.gastroscan.ru/literature/>