

ЛЕВЧЕНКО
Земфира Ахатовна

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА РЕФЛЮКСНОЙ
БОЛИ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С ОТСУТСТВИЕМ
МАКРОСКОПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПОРАЖЕНИЯ
ПИЩЕВОДА

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2011

Работа выполнена в ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук профессор

Дударенко Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук профессор **Першко Анатолий Михайлович**

доктор медицинских наук профессор **Обрезан Андрей Григорьевич**

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Северо–Западный государственный медицинский университет им.И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» января 2012 г. в «___» часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 215.002.06 при ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, ул.Академика Лебедева, дом 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Автореферат разослан « 28 » ноября 2011 г.

Ученый секретарь совета
доктор медицинских наук профессор
Филиппов Александр Евгеньевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Начало нового тысячелетия в современной гастроэнтерологии характеризовалось резко возросшим интересом к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Изучению её распространенности было посвящено более 10 международных эпидемиологических исследований, по результатам которых было показано, что изжогу – основной симптом заболевания – испытывают от 10% до 20% жителей Европы и Америки (Dent J., 2005). На территории России было проведено 2 крупномасштабных исследования. Национальное эпидемиологическое обследование «АРИАДНА» показало, что изжогу испытывают с разной частотой почти 60% россиян, из них около 23% – 2-3 раза в неделю, 16% – ежедневно (руководитель – профессор Исаков В.А., 2006). По данным исследования МЭГРЭ (руководитель – профессор Лазебник Л.Б., 2007) лишь 30% испытывающих изжогу обращаются по данному поводу к врачу, большинство же лечатся самостоятельно, либо игнорируют данный симптом. Результатом такого отношения к заболеванию становится рост числа осложнений, среди которых наиболее опасными являются стриктуры пищевода, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода.

Пристальное внимание специалистов различного профиля к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни связано с её большим клиническим полиморфизмом: экстрапищеводные проявления зачастую являются ведущими в картине заболевания. Среди них одним из наиболее часто встречаемых является боль в грудной клетке. По данным Richter J.E. (1994), у больных рефлюксной болезнью боль в груди занимает второе место по частоте после изжоги. Единая иннервация кардиоэзофагеальной зоны делает затруднительной дифференциальную диагностику симптомов, связанных с рефлюксом и возникающих при патологии сердечно-сосудистой системы (Иванова О.П., Исаков В.А. с соавт., 2004). По данным Рысс Е. С. (2002), в половине случаев кардиалгия, не имеющая связи с ишемической болезнью сердца, обусловлена патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом. В 2005 г. на международной консенсусе в Монреале («Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease», опубликован в 2006 г.) был отдельно выделен синдром рефлюксной боли в грудной клетке, чем подчеркнута его высокая клиническая значимость.

Рекомендуемая в качестве диагностического теста при экстрапищеводных симптомах ГЭРБ проба с применением ингибиторов протонного насоса многими авторами признается не вполне объективной (Фадеев Г.Д., 2009), не информативна при щелочных и высоких кислотных рефлюксах (Титов А.Н., 2009), назначается, как правило, при

выявлении эзофагита. Между тем эндоскопически негативный вариант составляет до 60% в структуре заболевания (данные Всемирного Конгресса гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе, 2002).

Разработка новых высоко технологичных методов исследования, в частности, эндоскопической ультрасонографии, эндоскопии высокого разрешения, позволяет выявлять минимальные изменения слизистой оболочки пищеварительного тракта, диагностировать заболевание на ранней стадии. Однако высокая стоимость данных аппаратов на сегодняшний день не позволяет широко внедрить их в практическое здравоохранение. Отсутствие макроскопических изменений слизистой оболочки пищевода, выявляемых традиционной фиброэзофагогастродуоденоскопией, зачастую останавливает дальнейший диагностический поиск причины боли в грудной клетке в патологии пищевода. В связи с этим разработка дифференциально-диагностических критериев кардиалгии, связанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при отсутствии эзофагита, сохраняет на сегодняшний день свою актуальность.

Цель исследования

Оптимизация диагностики гастроэзофагеального рефлюкса в качестве причины боли в грудной клетке при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с отсутствием макроскопических признаков поражения пищевода.

Задачи исследования

1. Изучить клиническую картину ГЭРБ с отсутствием эзофагита, выявляемого традиционной фиброэзофагогастродуоденоскопией, и с наличием рефлюкс-эзофагита.

2. Провести сравнительный анализ синдрома боли в грудной клетке при ГЭРБ с отсутствием и наличием эзофагита и при ишемической болезни сердца.

3. Провести сравнительный анализ уровня некоторых показателей местного иммунитета желудочно-кишечного тракта у больных с синдромом боли в грудной клетке при ГЭРБ без эзофагита, с рефлюкс-эзофагитом и при ишемической болезни сердца.

4. Изучить методику одновременного [суточного мониторирования рН пищевода](#) и ЭКГ по Холтеру; определить её значение в диагностике синдрома рефлюксной боли в грудной клетке.

5. На основании сравнительного анализа клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования разработать критерии дифференциальной диагностики синдрома боли в грудной клетке при ГЭРБ с отсутствием макроскопических признаков поражения пищевода.

Научная новизна исследования

Впервые на основании результатов обследования одновременно трех групп пациентов (больные с синдромом боли в грудной клетке при ГЭРБ без эзофагита, с эзофагитом и при ишемической болезни сердца без сопутствующей ГЭРБ) проведен комплексный сравнительный анализ и оценена диагностическая значимость клинической картины, лабораторных и инструментальных данных.

Разработана дискриминантная модель клинических симптомов, позволяющая на этапе опроса пациента предположить в качестве причины кардиалгии ГЭРБ.

Выявлены различия в [показателях суточной рН-метрии](#): у пациентов с синдромом рефлюксной боли в грудной клетке с отсутствием эзофагита меньше частота, продолжительность рефлюксов, их количество в ночное время, чем у лиц с эрозивной формой заболевания. Доказана значимость метода [одновременной регистрации рН пищевода и ЭКГ-мониторирования](#) в диагностике синдрома рефлюксной боли в грудной клетке.

Установлено, что у пациентов с синдромом рефлюксной боли в грудной клетке изменяются показатели местного иммунитета желудочно-кишечного тракта: у лиц с рефлюксной болезнью при отсутствии эзофагита повышено содержание секреторного иммуноглобулина А в слюне; у пациентов с синдромом кардиалгии и наличием эзофагита наряду с этим повышен уровень иммуноглобулина G в слюне.

На основе полученных результатов разработан комплекс клиничко-инструментальных и лабораторных критериев диагностики синдрома боли в грудной клетке при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с отсутствием эзофагита.

Практическая значимость исследования

По результатам проведенного исследования предложен алгоритм дифференциальной диагностики синдрома боли в грудной клетке при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с отсутствием эзофагита, выявляемого традиционной ФЭГДС.

Показана целесообразность одновременного суточного исследования рН пищевода и ЭКГ-мониторирования у пациентов с синдромом рефлюксной боли в грудной клетке

С учетом простоты проведения, отсутствия инвазивности в качестве метода скрининговой диагностики предложено определение содержания секреторного иммуноглобулина А, иммуноглобулина G в слюне у пациентов с синдромом рефлюксной боли в грудной клетке.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проведен самостоятельный анализ современных представлений по изучаемой проблеме в литературных источниках, разработан план и дизайн исследования, выполнен сбор клинических данных у обследуемых лиц, результатов лабораторного и инструментального обследования. Полностью освоен и самостоятельно применен метод суточной рН–метрии пищевода и желудка с помощью прибора «[Гастроскан–24](#)». Составлена программа и проведена статистическая обработка полученного материала. Лично выполнена интерпретация и изложение полученных результатов.

Апробация и реализация исследования

Основные положения и результаты исследования выносились на обсуждение международного научно–практического форума «Санкт-Петербург-Гастро» (2004, 2005, 2007, 2011), VI съезда НОГР (Москва, 2006), 1 съезда фармакологов Санкт – Петербурга и Северо-Запада (2004), научно-практической конференции, посвященной 290-летию 1-го Военно-морского клинического госпиталя (2005), итоговой научной конференции военного научного общества слушателей и ординаторов Военно-медицинской академии (2005) . По теме работы опубликовано 17 научных работ, из них 4–в журналах, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Результаты работы используются в учебной, научной и диагностической работе кафедры пропедевтики внутренних болезней, факультетской терапии Военно-медицинской академии.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 11 рисунками. Указатель литературы содержит 186 источников, из них 104 отечественных и 82 зарубежных.

Положения, выносимые на защиту

1. Синдром рефлюксной боли в грудной клетке характеризуется возникновением болей в области сердца, локализация, характер, иррадиация, продолжительность которых не имеют значимых отличий от кардиалгии при неосложненных формах ишемической болезни сердца. Связь боли с приемом пищи отмечается не более чем у трети

- пациентов. Таким образом, клиническая картина кардиалгии не позволяет достоверно утверждать о её рефлюксной природе.
2. Клиническая картина эрозивной и неэрозивной форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни не имеет значимых отличий, несмотря на то, что при эрозивной форме заболевания по данным суточной рН-метрии больше количество, продолжительность рефлюксов, изменение рН в ночное время. Следовательно, выраженность симптомов ГЭРБ не зависит от степени кислотной агрессии.
 3. В патогенезе воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с синдромом боли в грудной клетке играет роль состояние местного иммунитета желудочно-кишечного тракта. Об этом свидетельствует повышение уровня секреторного иммуноглобулина А в слюне при ГЭРБ без эзофагита, и повышение наряду с этим содержания иммуноглобулина G в слюне при эрозивной ГЭРБ.
 4. Для доказательства роли патологического рефлюкса в возникновении кардиалгии необходимо проведение одновременной суточной рН – метрии пищевода и ЭКГ–мониторирования. Кардиалгия рефлюксного происхождения, по результатам нашего исследования, как правило, не сопровождается ишемическими изменениями на ЭКГ и совпадает с изменениями рН пищевода.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика больных и методов исследования

Для решения поставленных в работе целей и задач нами было обследовано 120 человек, предъявлявших жалобы на боли в области сердца, из которых у 84 человек наблюдались симптомы ГЭРБ. Среди обследованных 52–женщины, 68–мужчины. Все они проходили обследование и лечение в клинике пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии, в терапевтическом отделении 8 городской больницы г. Санкт-Петербург.

Основным принципом создания репрезентативной выборки больных являлось выявление синдрома боли в грудной клетке (по типу кардиалгии) и наличие патологического гастроэзофагеального рефлюкса (по данным суточной рН-метрии). В группу сравнения вошли пациенты с синдромом боли в грудной клетке по типу кардиалгии при отсутствии патологического гастроэзофагеального рефлюкса (больные с верифицированной ИБС).

Критериями исключения пациентов из исследования являлось: отказ пациента от исследования, острые неотложные состояния, заболевания желудочно-кишечного тракта в период обострения, стенокардия

напряжения выше 2 функционального класса, хроническая сердечная недостаточность выше I функционального класса, артериальная гипертензия выше 2 степени, онкологические заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата с болевым синдромом, анатомические дефекты ЛОР-органов, хронические заболевания полости рта.

Все обследуемые разделены на 3 группы:

1 группа – лица с синдромом боли в грудной клетке и наличием патологического ГЭР при отсутствии макроскопических признаков поражения пищевода по данным традиционной ФЭГДС – 36 человек, из них 17 женщин и 19 мужчин (47,2% : 52,8%).

С учетом Генвальской классификации (1999) для удобства изложения в дальнейшем эту группу мы обозначили как группу с эндоскопически негативным вариантом заболевания: НЭРБ.

2 группа – лица с синдромом боли в грудной клетке и наличием патологического ГЭР с эзофагитом – 48 человек (21 женщин и 27 мужчин (43,8% : 56,2%)).

3 группа – лица, не имеющие патологического рефлюкса по данным суточной рН-метрии, с наличием синдрома боли в грудной клетке по типу кардиалгии, обусловленного ишемической болезнью сердца – 36 человек (14 женщин и 22 мужчин (38,9% : 61,1%)).

Диагноз ИБС верифицирован на основании клинко-инструментального обследования, проведенного в клинике кафедры пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (2006).

Соотношение курящих и некурящих в сравниваемых группах было сопоставимым: в 1 группе курящих было 38,9%; во 2 группе – 35,4%; в 3 группе – 41,6% ($p > 0,05$). Средний возраст обследованных составил $43,2 \pm 2,7$ лет.

Все обследуемые опрашивались согласно вопроснику оценки симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (Gastrointestinal Symptom Ratify Scale, 1999), дополненному вопросами оценки жалоб кардиального характера. В вопроснике оценивалась частота изжоги, её выраженность, симптомы желудочной и кишечной диспепсии. Дополнительные вопросы касались оценки синдрома боли в грудной клетке: частота, характер, продолжительность болей в области сердца, ощущение перебоев в работе сердца, провоцирующие факторы и т.п.

Исследование объективного статуса включало: осмотр, антропометрические измерения, пальпацию, перкуссию, аускультацию.

При физикальном исследовании обращали внимание на данные аускультации сердца, нарушения ритма сердца. Все пациенты были

проконсультированы врачами-специалистами: ЛОР, невропатолог, стоматолог (остальные - по показаниям).

Лабораторные методы исследования включали в себя общеклинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ уровня секреторного иммуноглобулина А, иммуноглобулинов А и G в слюне и желудочном содержимом, полученном путем аспирации при проведении ФЭГДС.

Инструментальные методы исследования включали: ЭКГ, фиброэзофагогастродуоденоскопию, суточную рН–метрию, проводимую одновременно с электрокардиомониторированием, эхокардиографическое исследование.

Оценка степени морфологических изменений слизистой оболочки пищевода, выявленных при ФЭГДС, проводилась по Los Angeles Classification System (1994).

Суточная рН – метрия пищевода и желудка проводилась аппаратом «Гастроскан - 24». Зонды устанавливали на 5 см выше НПС, на уровне кардии и тела желудка. Правильность установки зондов определяли по уровню рН и рентгенологически. Одновременно с рН-метрией проводилось мониторирование ЭКГ по Холтеру, в процессе которого определяли совпадение жалоб обследуемых на ощущение болей в области сердца с изменениями рН пищевода и наличие изменений в этот временной период на ЭКГ.

Статистическая обработка полученных результатов обследования проводилась с помощью пакета программ статистического анализа данных Statistica 6.0 for Windows. Использовались методы описательной статистики (медиана, среднее квадратическое отклонения, вычисление стандартных ошибок средних значений и их доверительных интервалов), параметрической (коэффициент Стьюдента – после проверки нормальности распределения признаков) и непараметрической (хи-квадрат: χ^2) статистики. Допустимым уровнем значимости считался $p < 0,05$.

Дискриминантный анализ применялся для выявления признаков, по которым лица с явлениями болевого синдрома в грудной клетке могли быть отнесены в группу с гастроэзофагеальным рефлюксом. Для этого определялась линейная комбинация симптомов («классифицирующая функция»), которая максимизировала различия между группами, но минимизировала дисперсию внутри групп.

Итогом статистического анализа данных явилось выявление признаков, по которым возможно определить, является ли синдром боли в грудной клетке при отсутствии выявляемых традиционной эзофагогастродуоденоскопией признаков поражения пищевода проявлением гастроэзофагеального рефлюкса или патологии сердечно–сосудистой системы (ИБС).

Результаты исследования

Сравнительный анализ роста, индекса массы тела и возраста пациентов показал, что они не имеют значимых различий в группах: средний рост обследованных в 1 группе составил $179,3 \pm 2,3$ см, во 2 группе – $176,5 \pm 1,7$ см, в 3 группе – $184,3 \pm 1,8$ см. Индекс массы тела в 1 группе составил $24,2 \pm 1,2$ кг/м², во 2 группе – $25,3 \pm 1,6$ кг/м², в 3 группе – $25,4 \pm 1,8$ кг/м (p>0,05) (см. рис.1).

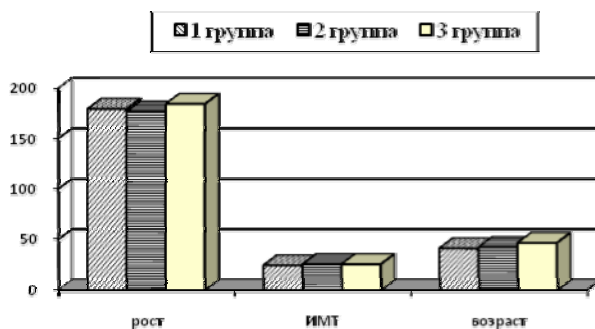


Рисунок 1. Антропометрические данные и возраст пациентов

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что статистически значимо чаще у пациентов 3 группы отмечается артериальная гипертензия, чем у пациентов 1 и 2 групп (см. табл. 2).

Таблица 2

Частота сопутствующей патологии

	1 группа n=36		2 группа n=48		3 группа n=36		Значимость различ. p<0,05
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Язвенная болезнь	3	8,3	4	8,3	2	5,6	
Хр. гастрит	25	69,4	31	64,6	24	66,7	
Хр. холецистит	3	8,3	6	12,5	4	11,1	
Хр. панкреатит	4	11,1	5	10,4	5	13,9	
Артериальная гипертензия	3	8,3*	4	8,3*	23	63,9*	p _{1,3} p _{2,3}
Заболевания органов дыхания	2	5,6	3	6,3	3	8,3	
Заболевания ЛОР-органов	4	11,1	6	12,5	3	8,3	

Примечание: p_{1,3} – различия статистически значимы в группах 1 и 3
p_{2,3} - различия статистически значимы в группах 2 и 3

Опрос жалоб проводился согласно вопроснику симптомов со стороны ЖКТ (GSRS, 1999). Основные симптомы представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота основных клинических симптомов

Клинич. симптомы	1 группа n = 36		2 группа n = 48		3 группа n = 36		Значи мость разли чий p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Отрыжка и/или рефлюксация	23	63,9*	27	56,3*	3	8,3*	p _{1,3} ;p _{2,3}
Изжога	17	47,2*	18	37,5*	0	0*	p _{1,3} ;p _{2,3}
Икота	2	5,6	4	8,3	3	8,3	
Болев. абдоминал. синдром	7	19,4	9	18,8	6	16,7	
Повышенное слюноотделение	11	30,6*	14	29,2*	2	5,6*	p _{1,3} ;p _{2,3}
Метеоризм	7	19,5	9	18,8	6	16,7	
Наруш. аппетита	5	13,9	6	12,5	4	11,1	
Ощущение «кома» за грудиной	4	11,1	5	10,4	3	8,3	

Клиническая картина заболевания у больных 1 и 2 групп была типичной для ГЭРБ и характеризовалась наличием отрыжки, изжоги, периодически возникающей икоты, ощущением «кома» за грудиной, болевым абдоминальным синдромом. Часть больных отмечала наличие повышенного слюноотделения, нарушение аппетита, метеоризм. Статистически значимо чаще у пациентов 1 и 2 групп отмечалось наличие отрыжки (и/или рефлюксации), изжоги и повышенного слюноотделения ($p < 0,05$).

Одной из задач исследования являлось выявление дифференциальных признаков, позволяющих относить кардиологическую симптоматику к проявлениям рефлюксной болезни. С этой целью нами проведен дискриминантный анализ клинических симптомов. С помощью

пошагового отбора нами разработана статистически значимая ($p < 0,01$), диагностически способная на 83% модель, позволяющая по клиническим симптомам разделять пациентов трех групп. Наибольшую классификационную способность математическая модель проявила у пациентов с кардиальной патологией, у которых процент правильных решений приближался к 100% (см. табл. 4).

Таблица 4

Формулы расчета линейных классификационных функций

$$\text{ЛКФ1} = - 49,2 + 25,6X_1 + 12,3X_2 + 3,6X_3 + 6,6X_4 + 4,2X_5 + 6,9X_6$$

$$\text{ЛКФ2} = - 50,3 + 27,3X_1 + 18,7X_2 + 3,3X_3 + 3,1X_4 + 1,0X_5 + 7,9X_6$$

$$\text{ЛКФ3} = - 67,7 + 34,1X_1 + 20,6X_2 + 9,0X_3 + 3,4X_4 - 0,1X_5 + 5,4X_6$$

Примечание: ЛКФ1–линейная классификационная функция для 1 группы
 ЛКФ2–линейная классификационная функция для 2 группы
 ЛКФ3– линейная классификационная функция для 3 группы
 X1–отрыжка (и/или регургитация); X2–изжога; X3–снижение аппетита;
 X4–метеоризм; X5–болевого абдоминальный синдром; X6–повышенное слюноотделение (кодирование признаков производилось в двоичной системе: 0 –отсутствие признака, 1 – наличие признака).

Практическое значение данной модели состоит в том, что используя полученные при опросе пациента жалобы, рассчитывают классификационные значения для каждой группы отдельно. Пациента относят к той группе, для которой значение ЛКФ будет наибольшим. Это позволяет врачу первичного контакта с пациентом с жалобами на боль в грудной клетке предположить уже на этапе опроса, является ли кардиалгия проявлением патологического рефлюкса.

Кардиальный синдром, наблюдаемый у пациентов, характеризовался возникновением боли в левой половине грудной клетки или за грудиной. В таблице 5 представлены его характеристики. Анализ кардиальной симптоматики показал, что для пациентов 1 и 2 групп более характерны боли слева от грудины, возникающие после физической нагрузки, приема пищи, алкоголя, нередко - в ночное время, преимущественно жгучего или сжимающего характера, продолжительностью до 5 минут. Часть пациентов с рефлюксной болезнью отмечала несколько факторов, провоцирующих кардиалгию. На связь боли приемом пищи указывало менее половины обследованных с рефлюксной болезнью, пациенты с патологией сердечно-сосудистой системы такую связь отрицали ($p < 0,05$).

Положительный эффект приема коронаролитиков или «сердечных капель»	19	52,8	23	47,9	20	55,6	
--	----	------	----	------	----	------	--

С учетом того, что характер, локализация, иррадиация, продолжительность кардиалгии в сравниваемых группах не имели статистически значимых отличий, можно сделать предварительный вывод о том, что по клинической картине болевого синдрома очень сложно достоверно судить о происхождении боли в грудной клетке и исключить вероятность кардиального синдрома рефлюксной болезни.

По результатам проведенного статистического анализа средних величин лабораторных показателей крови нами установлено:

1. по показателям общего, биохимического анализа крови исследуемые группы не имеют существенных различий ($p > 0,05$);

2. в 1 группе отмечается диспротеинемия, выражающаяся в относительно более высоком уровне $\alpha 2$ -глобулинов (1 группа – $12,08 \pm 2,25\%$; 2 группа – $9,08 \pm 2,34\%$; 3 группа – $10,07 \pm 2,66\%$) на фоне относительно более низкого среднего значения $\alpha 1$ -глобулинов (1 группа – $3,73 \pm 1,24\%$; 2 группа – $4,18 \pm 1,12\%$; 3 группа – $4,12 \pm 1,33\%$) по сравнению со 2 и 3 группой ($p < 0,05$);

3. во 2 группе отмечается более высокий по сравнению с двумя другими группами уровень γ -глобулинов (1 группа – $15,1 \pm 1,64\%$; 2 группа – $17,38 \pm 1,82\%$; 3 группа – $16,6 \pm 0,9\%$) и чаще встречается наличие положительной реакции на С-реактивный белок (в 1 группе – у 5,6%; во 2 группе – у 22,9%, в группе – у 8,3% обследованных) ($p < 0,05$).

Средний уровень глобулинов в изучаемых группах представлен на рисунке 6.

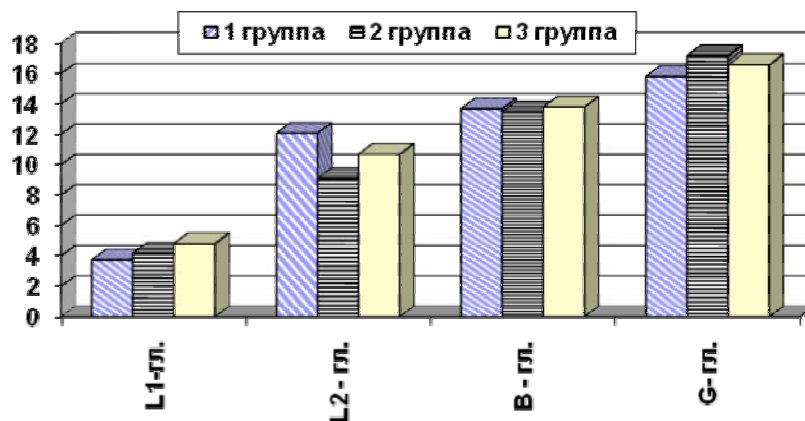


Рисунок 6. Средние значения уровня глобулинов крови в группах

Уровень глобулинов в крови изменяется при многих заболеваниях (воспалительные, аутоиммунные) и не может являться специфичным маркером для диагностики синдрома рефлюксной боли. Однако в комплексе с другими признаками данный показатель может учитываться в процессе диагностического поиска при кардиалгии, связанной с рефлюксом.

ЭКГ–исследование по стандартной методике в 12 отведениях показало, что во всех группах отмечалось наличие синусовой аритмии, тахи-, брадикардии, суправентрикулярных экстрасистол, нарушение процессов реполяризации, внутрижелудочковой проводимости. Статистически значимо чаще в группе с патологией сердечно-сосудистой системы встречалось наличие признаков гипертрофии левого желудочка ($p < 0,05$), что объясняется большей частотой сопутствующей артериальной гипертензии у пациентов этой группы.

Всем обследуемым проводилось ЭхоКГ. Наиболее значимые результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7

Некоторые показатели ЭхоКГ – исследования

Показатели ЭхоКГ	1 группа, n = 36	2 группа, n = 48	3 группа, n = 36	Значим. различ., $p < 0,05$
Задн. стенка ЛЖ, мм	0,97±0,14*	0,92±0,12*	1,17±0,1*	$p_{1,3}; p_{2,3}$
Межжел. перегород., мм	0,9±0,16*	0,9±0,18*	1,25±0,12*	$p_{1,3}; p_{2,3}$
ММЛЖ, г.	201,1±14,8*	190,8±23,8*	240,5±22,7*	$p_{1,3}; p_{2,3}$
ИММЛЖ, г/м ²	106,8±12,6*	102,5±13,9*	121,2±13,5*	$p_{1,3}; p_{2,3}$
Уплотнение стенок аорты, атеросклер. изменения	0*	0*	34 (94,4%)*	$p_{1,3}; p_{2,3}$

Анализ данных ЭхоКГ свидетельствует о том, что у пациентов 1 и 2 групп отсутствуют признаки систолической и диастолической дисфункции миокарда; масса миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка меньше, чем у пациентов 3 группы и не выходят за пределы референтных значений, отсутствуют нарушения локальной сократимости миокарда, признаки атеросклеротического поражения аорты и устья коронарных артерий. Этот факт позволяет нам высказать предположение о некоронарогенном происхождении болей в области сердца у больных 1 и 2 групп.

При ФЭГДС у пациентов 1 и 3 групп отсутствовали признаки поражения пищевода. Лица с наличием эзофагита были по результатам

ФЭГДС отнесены во 2 группу (см. рис.8).

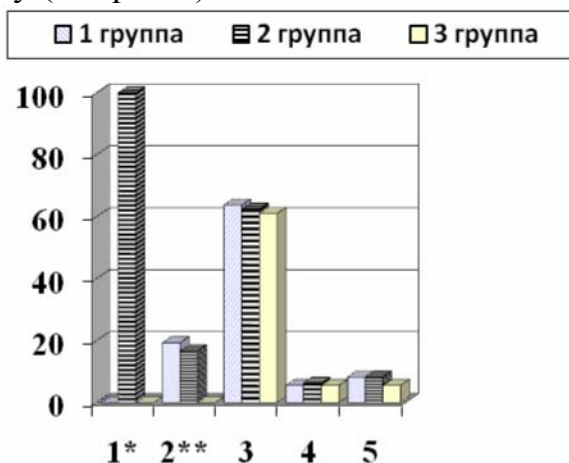


Рисунок 8. Результаты ФЭГДС изучаемых групп

Обозначения рисунка: 1–эрозивный эзофагит*; 2–ГПОД*; 3–поверхностный гастрит; 4–эрозивный гастрит; 5–рубцовая деформация луковицы ДПК.

Примечание:

* - различия статистически значимы в группах 1 и 2, 2 и 3 ($p < 0,05$);

** - различия статистически значимы в группах 1 и 3, 2 и 3 ($p < 0,05$).

В результате ФЭГДС выявлено, что изменения слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки одинаково часто встречались во всех группах ($p > 0,05$). Значимо чаще у пациентов с рефлюксной болезнью отмечалось наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, что не было характерно для 3 группы ($p < 0,05$).

Исходя из целей и задач исследования, нами изучено состояние местного иммунитета пищеварительного тракта и произведена оценка вклада некоторых его показателей в различия между изучаемыми группами. Для этого проведено исследование уровня секреторного иммуноглобулина А, иммуноглобулинов А и G в слюне, сыворотке крови и желудочном содержимом. Нами установлено, что уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови и желудочном содержимом в изучаемых группах статистически не различался. У пациентов 1 группы отмечено повышение в слюне уровня SIgA, а у лиц с ГЭРБ и кардиалгией (2 группа) наряду с этим повышается уровень IgG в слюне. В 3 группе концентрация иммуноглобулинов А, G, SIgA в слюне не выходила за пределы референтных значений. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 9.

Таблица 9

Уровень иммуноглобулинов слюны

Показатель (норм.знач.)	1 группа	2 группа	3 группа	p<0,05
SIgA (г/л) (0,2±0,09)	0,34 ± 0,05*	0,36 ± 0,08*	0,19 ± 0,08*	p _{1,3} ; p _{2,3}
IgG (г/л) (0,08±0,03)	0,07± 0,01**	0,24±0,01**	0,06±0,02**	p _{1,2} ; p _{2,3}
IgA (г/л) (0,14±0,06)	0,08 ± 0,02	0,1 ± 0,03	0,09 ± 0,01	

В настоящее время известно, что уровень SIgA изменяется в слюне при многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта; повышение его может сопровождать обострение процесса, снижение характерно для длительного хронического течения (Малов Ю.С., Кулыга В.Н; 1992). Полученные нами результаты могут свидетельствовать о наличии иммуновоспалительной реакции слизистой оболочки пищевода у пациентов с рефлюксной болезнью с синдромом кардиалгии. Определение иммуноглобулинов слюны в данном случае может быть использовано как вспомогательный метод скрининговой диагностики. Достоинствами данного метода является отсутствие инвазивности, простота методики, применимость в амбулаторных условиях.

Для выявления патологического гастроэзофагеального рефлюкса всем пациентам проводилось [24-часовое исследование рН пищевода](#). Одновременно с рН- метрией для подтверждения связи кардиалгии с эпизодом рефлюкса проводилось суточное мониторирование ЭКГ и ведение пациентами дневников наблюдений, где они отмечали время возникновения боли в грудной клетке.

Таблица 10

Результаты суточной рН-метрии

Показатели рН – метрии	1 группа n = 36	2 группа, n = 48	3 группа, n = 36	Значим. различий p<0,05
Среднее значение рН в теле желудка	1,73±0,87	1,85±0,72	1,88±0,2	
Ср.значение рН в теле желудка в баз. фазу	1,28±0,55	1,44±0,76	1,43±0,54	
Ср. значение рН в кард. отделе жел. в баз. фазу	3,46±1,48	3,23±0,7	3,83±1,45	

Ср. значение рН в пищеводе	6,22±0,81	6,62±0,38	6,31±0,46	
Время с рН в пищеводе <4; %	5,51±4,98*	15,33±1,52*	2,21±0,2*	p _{1,3} ; p _{1,2} ; p _{2,3}
Время с рН<4,0 (%) в верт. положении тела пациента (днем)	3,91±2,43	8,41±0,9	2,11±0,1	
Время с рН<4,0 (%) в горизонт. положении тела пациента (ночью)	1,6±2,55*	6,92±0,62*	0,1±0,11*	p _{1,3} ; p _{2,3} ; p _{1,2}
Время с рН в пищеводе >7, %	0,91±0,23*	1,1±0,67*	0*	p _{1,3} ; p _{2,3}
Число ГЭР	69±38*	133±28*	31±11*	p _{1,3} ; p _{2,3} ; p _{1,2}
Число ГЭР >5 мин.	4,5±1,5*	9±3*	0*	p _{1,3} ; p _{2,3} ; p _{1,2}
Обобщенный показатель DiMeester	26,23±12,9*	36,91±24,7*	11,5±2,1*	p _{1,3} ; p _{2,3}
Совпадение ощущения боли в грудной клетке с ГЭР, %	97,2*	95,8*	0*	p _{1,3} ; p _{2,3}

Резюмируя результаты анализа суточной рН-метрии, можно отметить следующее:

1. по показателям суточной рН-метрии (время с рН в пищеводе<4; общее число ГЭР; число ГЭР продолжительностью более 5 минут; обобщенный показатель DiMeester) у пациентов 1 и 2 групп диагностирован патологический ГЭР; у пациентов 3 группы показатели рН-метрии пищевода не выходят за пределы референтных значений;
2. количество ГЭР, общая продолжительность изменения рН в пищеводе у пациентов с отсутствием эзофагита значительно меньше, чем у пациентов с эрозивной формой заболевания и кардиальным синдромом;
3. у пациентов 2 группы отмечено более продолжительное изменение рН в горизонтальном положении тела (ночью), чем в 1 группе;
4. проведенный нами анализ совпадения ощущения кардиалгии с эпизодами рефлюкса с использованием χ^2 по методу Пирсона с высокой долей вероятности подтвердил эту связь в 1 и 2 группах (p<0,001);

5. в 3 группе совпадений боли в области сердца с изменениями рН пищевода не обнаружено.

В целях дифференциации причины возникновения болевого синдрома в грудной клетке одновременно с суточной рН–метрией проводилось суточное мониторирование ЭКГ. Основной задачей проводимого кардиомониторирования было выяснение, сопровождаются ли у пациентов с рефлюксной болезнью ощущения кардиалгии с изменениями на ЭКГ, в частности, ишемического характера. За признаки ишемии принимались горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST ниже изолинии на 0,1 мВ в точке, отстоящей от точки j на 60 мс. Результаты проведенного кардиомониторирования представлены в таблице 11.

Таблица 11

Результаты суточного ЭКГ – мониторирования

Показатели суточного мониторирования ЭКГ	1 группа n = 36		2 группа n = 48		3 группа n=36		Значим. различий, p<0,05
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Пароксизм. синусовые тахикардии	5	13,9	6	12,5	4	11,1	
Суправентр. экстрасистолы	36	100	48	100	36	100	
Желудочков. экстрасист.	8	22,2	11	22,9	11	30,6	
Пароксизмы трепетания предсердий	1	2,8	2	4,2	2	5,6	
Ишемия	0	0*	0	0*	25	69,4*	p _{1,3} ; p _{2,3}
Совпадение нар. ритма с ГЭР	14	38,9*	17	35,4*	0	0*	p _{1,3} ; p _{2,3}
Совп. боли в гр. клетке с изменениями на ЭКГ	0	0*	0	0*	25	69,4*	p _{1,3} ; p _{2,3}

Анализируя результаты суточного мониторирования ЭКГ, проводимого одновременно с суточной рН-метрией, можно отметить следующее:

1. во всех исследуемых группах отмечались нарушения ритма в виде синусовой аритмии, суправентрикулярных, желудочковых экстрасистол;

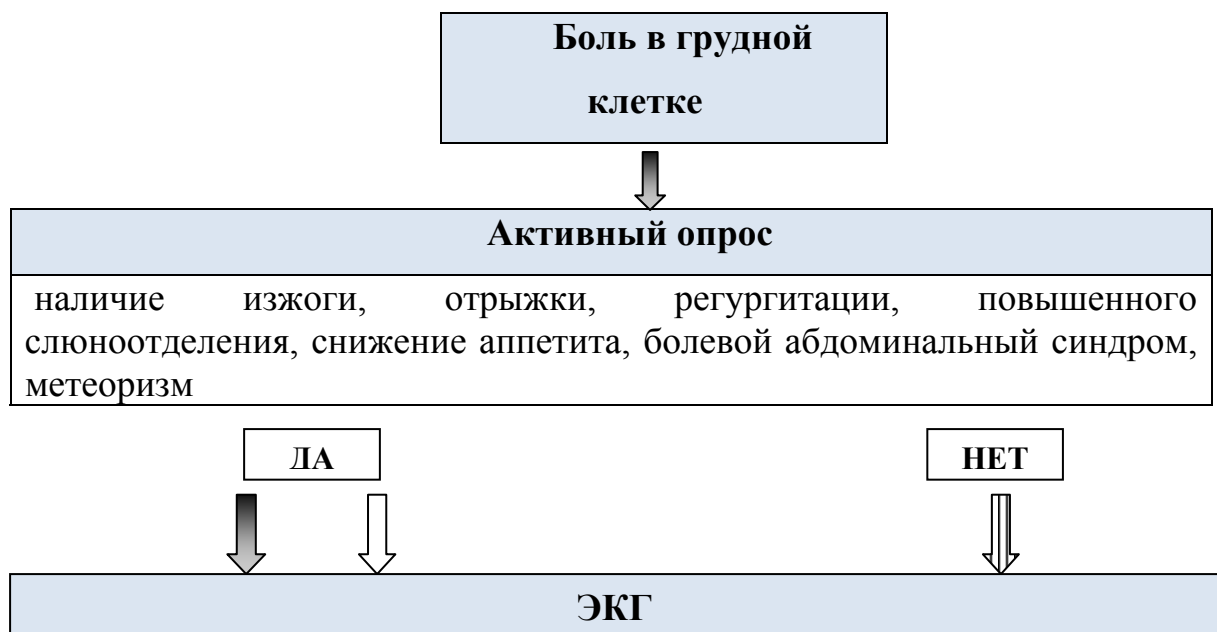
2. вид нарушения ритма на ЭКГ не имел статистически значимых отличий в группах;

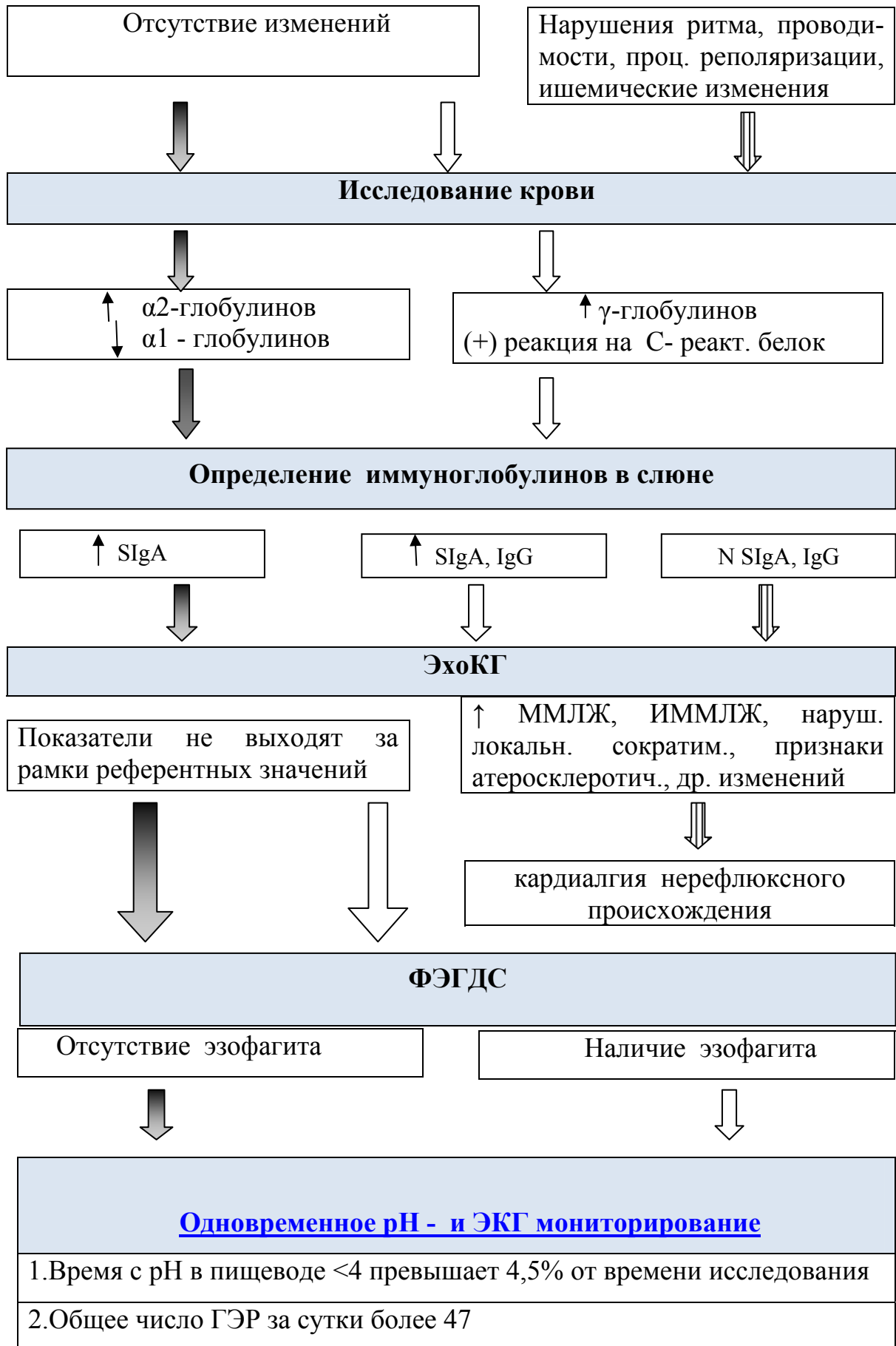
3. нарушения ритма в 1 и 2 группах совпадали с эпизодами рефлюкса по данным рН-метрии более чем в 35% случаев, чего не наблюдалось у лиц 3 группы ($p < 0,05$);

4. жалобы на кардиалгии у пациентов 1 и 2 групп не сопровождалась ишемическими изменениями на суточном мониторировании ЭКГ, из чего можно сделать вывод о том, что у лиц с синдромом рефлюксной боли в грудной клетке болевые ощущения чаще всего не связаны с ишемией миокарда.

Таким образом, предпринятая нами попытка выявления с помощью доступных, экономически приемлемых методов исследования факторов, играющих роль в диагностике синдрома рефлюксной боли в грудной клетке, направленная в первую очередь на врачей первичного контакта с пациентом, показала свою клиническую применимость, так как были выявлены статистически значимые отличия между группами исследования.

На основании результатов проведенного нами исследования разработан алгоритм, помогающий в диагностике синдрома рефлюксной боли в грудной клетке при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с отсутствием эзофагита (см. рис. 12).





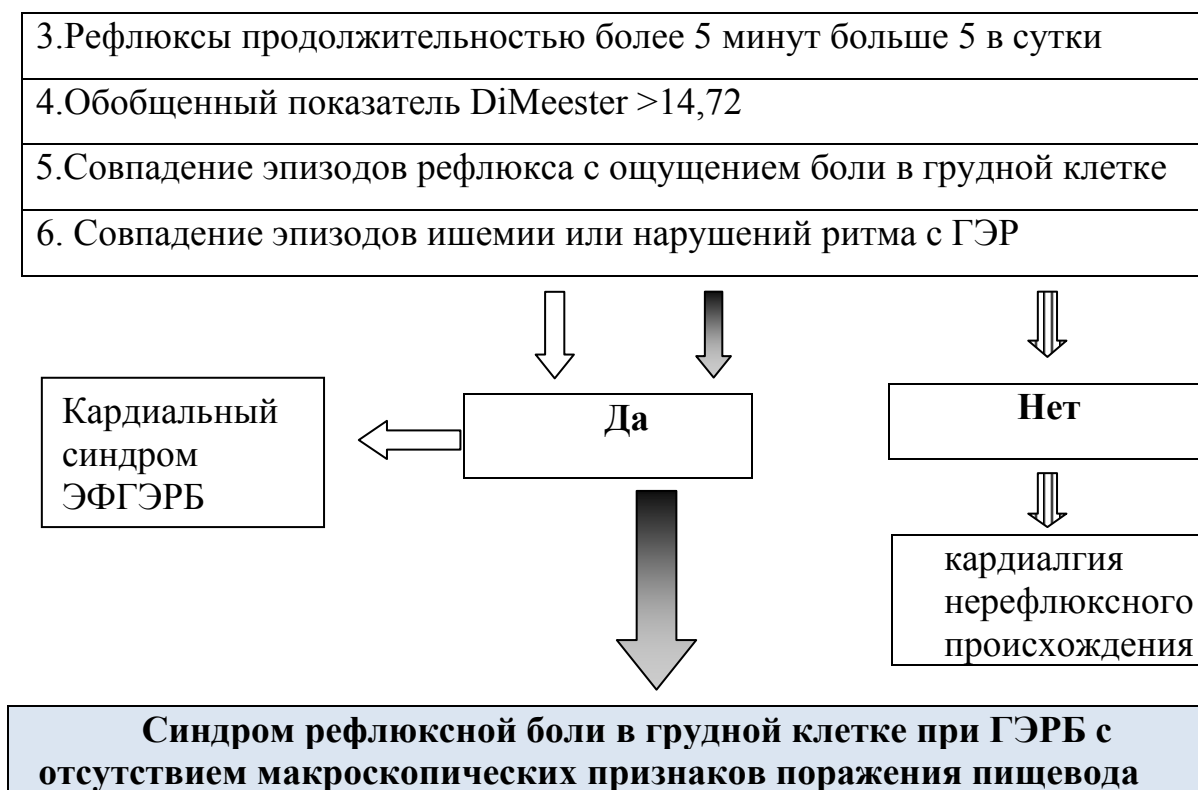


Рисунок 12. Алгоритм диагностики при синдроме рефлюксной боли в грудной клетке

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина неэрозивной и эрозивной форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни не имеет значимых отличий.
2. Клиническая картина синдрома рефлюксной боли в грудной клетке при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с отсутствием эзофагита не имеет значимых отличий от кардиалгии при эрозивной форме заболевания и при неосложненных формах ишемической болезни сердца, в связи с чем субъективные проявления кардиалгии не могут являться достоверными критериями дифференциальной диагностики.
3. У пациентов с синдромом рефлюксной боли в грудной клетке имеются изменения в системе местного иммунитета желудочно-кишечного тракта, в частности, повышение уровня секреторного иммуноглобулина А в слюне. У лиц с эрозивной формой заболевания отмечено повышение уровня и секреторного иммуноглобулина А, и иммуноглобулина G в слюне. У пациентов с ишемической болезнью сердца данные показатели не изменены.
4. Для доказательства рефлюксной природы кардиалгии необходимо [одновременное суточное мониторирование рН пищевода и ЭКГ](#).

5. Критериями синдрома боли в грудной клетке при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни без макроскопических признаков поражения пищевода являются:

1) выявление при активном опросе симптомов рефлюксного синдрома (изжоги, отрыжки (и/или регургитации), повышенного слюноотделения, снижения аппетита, метеоризма);

2) наличие диспротеинемии (повышение в крови уровня $\alpha 2$ -глобулинов на фоне снижения уровня $\alpha 1$ -глобулинов);

3) повышение уровня секреторного иммуноглобулина А в слюне;

4) отсутствие признаков эзофагита при традиционной методике ФЭГДС;

5) по данным ЭхоКГ нормальные показатели размеров камер, толщины миокарда, отсутствие нарушений локальной сократимости, признаков ремоделирования миокарда, атеросклеротического поражения аорты и коронарных артерий;

6) наличие патологического гастроэзофагеального рефлюкса по данным суточной рН-метрии (число ГЭР в сутки больше 47; ГЭР продолжительностью более 5 минут больше 5 в сутки; время с рН<4 больше 4% от времени исследования, увеличение показателя DiMeester больше 14,72);

7) совпадение кардиалгии с возникновением рефлюкса по данным суточной рН-метрии при отсутствии ишемических изменений по данным одновременно проводимого суточного мониторирования ЭКГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для достоверного подтверждения синдрома рефлюксной боли в грудной клетке необходимо одновременное суточное мониторирование рН пищевода и ЭКГ по Холтеру. Критерием кардиалгии рефлюксного происхождения является совпадение по времени субъективного ощущения боли в грудной клетке, регистрируемого в дневниках наблюдений пациентами, и изменение рН пищевода ниже 4 (кислый рефлюкс) или выше 7 (щелочной рефлюкс).

2. Определение уровня секреторного иммуноглобулина А в слюне может быть использовано как дополнительный критерий скрининговой диагностики при синдроме рефлюксной боли в грудной клетке.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Левченко З.А., Дударенко С.В. Кардиалгия при эндоскопически негативном варианте гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: некоторые особенности клинической картины и дифференциальной диагностики // Врач-аспирант. – 2011. - №2.1(45). – с.242-245.
2. Левченко З.А., Дударенко С.В., Солоницын Е.Г. Клинико-инструментальные критерии диагностики синдрома рефлюксной боли в грудной клетке // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011. – том3. - №1. – с.67-69.
3. Левченко З.А., Дударенко С.В. Сравнительный анализ результатов суточной рН – метрии при эндоскопически негативной и позитивной формах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. - №2, том II (39). – с.59-61.
4. Левченко З.А., Дударенко С.В. Синдром рефлюксной боли в грудной клетке: некоторые аспекты диагностики // Военно-медицинский журнал. – 2011. - №6. – с.75-76.
5. Левченко З.А., Шуленин С.Н., Дударенко С.В., Солоницын Е.Г., Боравкова О.В. Проблемы диагностики и некоторые механизмы патогенеза кардиалгии при ГЭРБ // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – Приложение №2 (13). – 2005. – с.42.
6. Левченко З.А., Солоницын Е.Г., Боравкова О.В. Роль патологического гастроэзофагеального рефлюкса в развитии рефлюкс-эзофагита // Сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 290-летию 1-го Военно-морского клинического госпиталя «Актуальные вопросы военно-морской медицины в период социально-экономических реформ». – 2005.- с.134-135.
7. Левченко З.А., Солоницын Е.Г., Боравкова О.В. Роль скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы в развитии патологического гастроэзофагеального рефлюкса // Сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 290-летию 1-го Военно-морского клинического госпиталя «Актуальные вопросы военно-морской медицины в период социально-экономических реформ». – 2005 г.- с.135.
8. Левченко З.А., Боравкова О.В., Солоницын Е.Г. Критерии дифференциальной диагностики синдрома кардиалгии при эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 290-летию 1-го Военно-морского клинического госпиталя «Актуальные вопросы военно-морской медицины в период социально-экономических реформ». – 2005 г.- с.136.
9. Левченко З.А., Боравкова О.В., Солоницын Е.Г. Малосимптомные формы ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная

болезнь // Сборник тезисов к итоговой научной конференции ВНОС Военно-медицинской академии. – Санкт-Петербург. - 2005. – с.32.

10.Левченко З.А., Солоницын Е.Г., Боравкова О.В. Клинико-эндоскопическое значение различных вариантов строения желудочно-пищеводного перехода // Материалы VI съезда НОГР 1-3 февраля 2006 г. - Анахарсис. – М. – 2006. – с.290.

11.Левченко З.А., Дударенко С.В., Шуленин С.Н., Антонов М.А. Синдром хронического адаптационного перенапряжения и гастродуоденальная патология // Материалы 1 съезда фармакологов Санкт–Петербурга и Северо-Запада 23-26 ноября 2004 г. - Ассамблея «Врач-Провизор-Пациент-2004». - с.37.

12.Левченко З.А., Дударенко С.В., Шуленин С.Н, Боравкова О.В., Антонов М.А. Рефлюксная болезнь в практике терапевта // «Медлайн - Экспресс». – 2007. - №1(190). – с.3-8.

13.Левченко З.А.,Дударенко С.В., Скаржевский К.Н., Кефели Е.Н. Состояние антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов у гастроэнтерологических больных в условиях воздействия экстремальных факторов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. - №2-3: Материалы 6-го Международного Славяно-Балтийского форума «Санкт-Петербург-Гастро-2004». – М.37.

14.Левченко З.А., Дударенко С.В., Ласкина А.А. Нарушения ритма сердца и бессимптомные формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. - №2-3: Материалы 6-го Международного Славяно-Балтийского форума «Санкт-Петербург-Гастро-2004». – М.38.

15.Левченко З.А., Дударенко С.В., Шуленин С.Н., Калинина М.В., Сидоркевич Д.С. Изменения местного иммунитета при гастродуоденальной патологии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.– 2005.- №1-2: Материалы 7-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2005». – М.40.

16.Левченко З.А., Дударенко С.В., Шуленин С.Н., Калинина М.В. Кардиалгия у больных НЭРБ: значение в практике терапевта и дополнительные критерии дифференциальной диагностики // Гастроэнтерология Санкт–Петербурга – 2007. - №1-2: Материалы 9-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2007». – М.40.

17.Левченко З.А., Дударенко С.В. Диагностика синдрома рефлюксной боли в грудной клетке // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2011. — №2-3: Материалы 13-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2011». – М.45.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГПОД	– грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭР	– гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ	– гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДГЭР	– дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	– желудочно–кишечный тракт
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
НПС	– нижний пищеводный сфинктер
НФ ГЭРБ	– неэрозивная форма рефлюксной болезни
НЭРБ	– эндоскопически негативная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
ПК	– пищеводный клиренс
РЭ	– рефлюкс–эзофагит
СКО	– среднеквадратическое отклонение
СОП	– слизистая оболочка пищевода
ФЭГДС	– фиброэзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	– электрокардиография
ЭФ ГЭРБ	– эрозивная форма рефлюксной болезни
ЭхоКГ	– эхокардиография
SIgA	– секреторный иммуноглобулин А

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