



Г.В. Осьодло

Українська військово-медична академія
МО України, Київ

Позастравохідні маски гастроезофагеальної рефлюксної хвороби: патогенетичні та лікувальні аспекти

Ключові слова

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, позастравохідні вияви, вегетативна дисфункція, оксид азоту, пантопразол, військовослужбовці.

Широкі розповсюдження та наявність позастравохідних масок гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) зумовили перехід її з розряду «гастроентерологічної» до «інтернальної» патології та актуальність проблеми не лише для гастроентерологів, а й для лікарів суміжних спеціальностей. Серед позастравохідних масок ГЕРХ виділяють респіраторні, кардіальні, оториноларингологічні й стоматологічні [4, 9, 24]. Нині вважається доведеним зв'язок ГЕРХ з хронічним кашлем, бронхіальною астмою, ларингітом, ерозіями зубної емалі; припускають зв'язок з фарингітом, синуситом, середнім отитом та ідіопатичним фіброзом легень [43].

Більшість досліджень з вивчення взаємозв'язку ГЕРХ з патологією дихальної, серцево-судинної систем, ЛОР-органів і порожнини рота проведено останніми роками [8, 11, 23, 26], що зумовлено розширенням технічних можливостей, зокрема проведенням рН-моніторингу стравоходу з одночасним дослідженням функціонального стану органів-мішеней.

Частим респіраторним виявом ГЕРХ є хронічний кашель [14, 37]. Показано, що у 90 % випадків хронічного кашлю його причиною є ГЕРХ, хронічний синусит та бронхіальна астма. За даними різних авторів, у 10–70 % випадків ГЕРХ виступає його самостійною причиною. Встановлено вірогідно вищу частоту хронічного кашлю (40,8 %) та частоту просинання від нього (30,9 %) у групі ГЕРХ, тоді як у вибірці в цілому (в епіде-

міологічному дослідженні за участі 1065 респондентів) вона становила 21,9 та 17,0 % відповідно. Виявлено співпадіння у часі гастроезофагеальних рефлюксів (ГЕР), за даними добового езофаго-рН-моніторингу, з нападами кашлю [13].

Нерідко ГЕРХ поєднується з бронхіальною астмою [6, 36], що пов'язано з рефлекторним вагусним і аспіраційним механізмами. Показано, що у хворих на бронхіальну астму печія трапляється в 70 % випадках, зокрема в денний час — у 20 %, у денний і нічний час — у 50 %. У 60 % хворих на бронхіальну астму виявляють грижу стравохідного отвору діафрагми, яка виступає морфологічним субстратом для виникнення рефлюкс-езофагітів у 42 % випадків. При цьому встановлено позитивний кореляційний зв'язок між тяжкістю перебігу астми та вираженістю ГЕРХ [5].

Кардіальні симптоми трапляються у 35–62 % хворих на ГЕРХ [2, 23–26]. Загруднинний біль може нагадувати кардіогенний, а за механізмом буває псевдокоронарним, пов'язаним з виникненням езофагоспазму, і коронарним унаслідок рефлекторного виникнення стенокардії у випадку патологічного ГЕР [7, 8]. За даними коронарографії, майже в третини хворих з кардіальними симптомами патологія серцевих судин відсутня, водночас у значної частини пацієнтів виявляють патологію стравоходу [23].

Основними причинами виникнення патологічного ГЕР вважають первинне зниження тиску і транзиторні розслаблення нижнього стравохід-

ного сфінктера (НСС) [38] унаслідок підвищеної продукції оксиду азоту (NO) [39]. Розслаблення стравоходу і НСС здійснюється за рахунок неадренергічної нехолінергічної (NANC) іннервації, в якій NO є головним медіатором, який вивільняється з NANC-нейронів між'язового сплетення [12, 23].

Нейрони, які містять NO, згруповані переважно в між'язовому, підслизовому сплетенні, у внутрішньому шарі циркулярного м'яза та навколо судин. Найбільшу кількість нейронів виявлено в нервових сплетеннях сфінктерних зон [30]. Стимуляція NANC-нейронів призводить до синтезу і виділення NO, який за рахунок цГМФ спричиняє глибоку релаксацію артерій, адаптивну релаксацію шлунка, гладеньких м'язів нижньої частини стравоходу і дванадцятипалої кишки [34, 42].

Показано, що проксимальні і верхній відділи стравоходу перебувають під контролем *n. ambiguus* блукаючого нерва, а скорочення поздовжніх м'язів забезпечується нейронами ядра солітарного тракту і залежить від активності вагусних аферентів [29]. Проте дистальні відділи та НСС іннервуються переважно за рахунок інтрамуральних сплетень, з меншою часткою вагусної іннервації порівняно з проксимальними відділами стравоходу [16, 28]. У регуляції активності НСС разом з NO беруть участь вазоактивний інтестинальний пептид, нейропептид Y, енкефалін, субстанція P [30] і АТФ [34], роль яких у виникненні GERX уточнюється.

Психічна дезадаптація та вегетативна дисфункція відіграють певну роль у патогенезі багатьох захворювань органів травлення [18, 21]. Ще роботами І.П. Павлова доведено стійкі механізми зв'язку між нервовою і травною системами, підтверджено роль вегетативної нервової системи (ВНС) у виникненні гострих гастродуоденальних ерозій та виразок [10]. У наших попередніх дослідженнях показано роль вегетативного дисбалансу в перебігу захворювань езофагогастродуоденальної зони, зокрема GERX та коморбідної кислотозалежної патології [15, 17, 19, 22].

На думку Ю.М. Степанова (2010), провідну роль у патогенезі GERX відіграє парасимпатична дисфункція, яка може впливати на моторну активність НСС та шлунка завдяки підвищенню частоти транзиторних розслаблень і зниження тиску в НСС та порушувати стравохідний кліренс і моторику проксимального відділу шлунка [20]. Ураховуючи патогенетичні механізми GERX, застосування модуляторів метаболізму NO, блокаторів транзиторних розслаблень НСС та вегетостабілізаторів може бути перспективним доповненням до схем лікування. Потребує

уточнення роль вегетативної та ендотеліальної дисфункції в перебігу і лікуванні позастравохідних масок захворювання.

Для встановлення можливого взаємозв'язку GERX і бронхолегеневих чи кардіальних виявів використовують стандартні методи діагностики (анкетування, ЕФГДС, рН-моніторинг, імпедансометрія, біліметрія, тест з використанням інгібіторів протонної помпи (ІПП)) і спеціальні дослідження дихальної та серцево-судинної систем [1, 24–26]. З простих діагностичних проб рекомендується використання ІПП-тесту, специфічність і чутливість якого становлять 90 і 75 % відповідно [33]. За даними метааналізу F. Cremonini і співавт. (2005), при порівнянні ефективності для діагностики при некардіальному болю в грудній клітці ІПП-тесту з ендоскопічним дослідженням і рН-метрією встановлено, що чутливість ІПП-тесту дорівнювала 80 %, специфічність – 74 %, кількість хворих, яким необхідно провести лікування для отримання повного кінцевого результату у 1 пацієнта – 3 [32].

Для досягнення позитивного результату при курсовому лікуванні позастравохідних виявів GERX традиційно використовують високі дози ІПП упродовж не менше ніж 3 міс. Емпіричним шляхом встановлено, що для досягнення стійкого ефекту необхідна потужніша і триваліша антисекреторна терапія, ніж при лікуванні пацієнтів з типовими клінічними виявами, хоча для зняття чи зменшення больового синдрому в грудній клітці, зумовленого GERX, іноді достатньо призначити ІПП у стандартній дозі коротким курсом [40].

Дані щодо ефективності ІПП при легневих масках GERX неоднозначні. Так, згідно з дослідженнями А.А. Машарової (2006), застосування езомепразолу при хронічному кашлі, асоційованому з GERX, сприяло зменшенню вираженості симптому вже на 5-у добу захворювання [13]. Дослідження С.Г. Буркова [5] свідчать про позитивний вплив додаткової антисекреторної терапії на перебіг бронхіальної астми. Проте призначення омепразолу пацієнтам з недостатньо контрольованою астмою не поліпшувало контролю легеневого захворювання у групі з документованими стравохідними рефлюксами [27]. Згідно з Кокранівським оглядом (2011), у випадках кашлю, асоційованого з GERX, ефективність ІПП не доведена [31].

При лікуванні позастравохідних виявів GERX, коли ІПП призначають у максимальному дозуванні, актуальною є безпечність пролонгованої кислотоінгібувальної терапії. Це необхідно враховувати у разі поєднання GERX та ішемічної хвороби серця або GERX та бронхіальної астми,

коли патологічний ГЕР служить пусковим механізмом нападу стенокардії чи бронхоспазму. Крім ІПП, призначають препарати етіотропного та симптоматичного спрямування. Найбільша селективність і найменший профіль міжмедикаментозних взаємодій пантопразолу роблять його застосування безпечним при тривалому використанні, зокрема у разі необхідності додаткового прийому препаратів, які метаболізуються системою цитохромів Р-450 гепатоцитів.

Особливо ретельно вибирають ІПП для хворих на ГЕРХ з кардіальними виявами, які приймають клопідогрель. У цьому випадку рекомендовано надавати перевагу пантопразолу [41]. В офіційній заяві Європейського медичного агентства (2010) йдеться про негативний ефект і небажаність прийому клопідогрелю з омепразолом чи езомепразолом [35].

Мета дослідження — встановлення частоти і структури позастравохідних виявів ГЕРХ серед військовослужбовців молодого віку, уточнення патогенетичних механізмів їх виникнення та оцінка ефективності антисекреторної терапії в купіруванні кардіальної симптоматики.

Матеріали та методи

Проведено опитування за допомогою спеціально розробленої анкети 108 військовослужбовців, пролікованих стаціонарно, віком від 18 до 26 років (середній вік — $(20,2 \pm 2,6)$ року). Індекс маси тіла у середньому становив $(22,8 \pm 2,07)$ кг/м². У пацієнтів мали місце клінічні та ендоскопічні ознаки ГЕРХ.

Усім хворим проводили ЕФГДС з індикацією *H. pylori*-інфекції за допомогою швидкого уреазного тесту, ультрасонографічне дослідження органів черевної порожнини, ЕКГ, великокадрову флюорографію грудної клітки, клінічний та біохімічний аналіз крові. Вегетативний статус оцінювали за опитувальником А.М. Вейна (2003) та шляхом обчислення вегетативного індексу (ВІ) Кердо. Додатково 30 хворим з кардіальними виявами ГЕРХ проводили рН- та ЕКГ-моніторингування з вивченням показників варіабельності серцевого ритму (ВСР). 22 хворим з респіраторними виявами ГЕРХ проводили внутрішньостравохідне рН-моніторингування і досліджували функцію зовнішнього дихання. У 25 пацієнтів методом електронної парамагнітно-резонансної спектроскопії вивчили вміст комплексів оксиду азоту (NO) в нейтрофілах і тромбоцитах.

Для аналізу впливу кислотоінгібувальної терапії на вираженість больового синдрому в прекардіальній ділянці 30 хворих на *H. pylori*-негативну ГЕРХ було розподілено у дві групи: 15 хворих 1-ї групи отримували пантопразол («Нольпаза»,

КРКА) у дозі 40 мг двічі на добу впродовж 12 тиж, 15 хворих 2-ї групи — омепразол у дозі 20 мг двічі на добу також впродовж 12 тиж. Оцінку стравохідних і позастравохідних виявів проводили згідно зі шкалою Likert.

Результати та обговорення

Аналіз даних анкетування свідчить про високу частоту позастравохідних виявів ГЕРХ серед військовослужбовців молодого віку: у 78 (72,2 %) зі 108 хворих мали місце епізодичні респіраторні вияви, у 49 (45,4 %) — кардіальні. Ці показники перевищують дані, отримані в інших дослідженнях, проведених серед цивільного населення [2, 3].

За результатами ЕФГДС встановлено переважання в структурі позастравохідних виявів ГЕРХ неерозивної рефлюксної хвороби (НЕРХ) — у 84 (77,8 %) осіб, у решти констатували наявність ерозивної рефлюксної хвороби (ЕРХ). При НЕРХ зафіксовано переважання респіраторних виявів перед кардіальними (77,4 і 47,6 % випадків відповідно). При ЕРХ респіраторні симптоми виявляли у 54,2 %, а кардіальні — у 37,5 % пацієнтів.

Оториноларингологічні та респіраторні маски у вигляді відчуття першіння в горлі, захриплості голосу, сухого кашлю, за відсутності простудних захворювань, мали місце у 72,2 % (78 зі 108) опитаних хворих. На захриплість голосу скаржилися 55 (50,9 %) пацієнтів, відчуття клубка за грудниною — 39 (36,1 %), кашель, пов'язаний з прийомом їжі і/або печією, — 35 (32,4 %), відчуття нестачі повітря та кашель у нічний час доби — 22 (20,4 %) хворих. Аналіз даних рН-моніторингування стравоходу при респіраторних симптомах свідчить про незначне переважання у 12 (54,5 %) з 22 пацієнтів кислого рефлюксу з рівнем рН < 4, у решти хворих мав місце патологічний лужний ГЕР з рН > 7.

Позастравохідні вияви з боку серцево-судинної системи траплялися у військовослужбовців рідше, ніж респіраторні. Так, біль у прекардіальній ділянці мав місце у 44 (40,7 %) респондентів, порушення серцевого ритму, пов'язані з прийомом їжі і/або печією, — у 20 (18,5 %), а 13,9 % опитаних констатували поєднання обох симптомів. Аналіз даних рН-моніторингування стравоходу у 30 хворих з кардіальними симптомами виявив переважання ознак кислого ГЕР у 20 (66,7 %) пацієнтів.

Аналіз стану ВНС у хворих на ГЕРХ і в контрольній групі виявив переважання парасимпатикотонічної дисфункції при ЕРХ у 50,0 % (12 зі 24) хворих ($\chi^2 = 4,98$; $p < 0,05$), що вірогідно частіше, ніж у хворих на НЕРХ ($\chi^2 = 4,38$; $p < 0,05$), переважно при бронхолегеневих позастравохідних виявах — у 23 із 49 хворих. Переважання

Таблиця 1. Стан ВНС у хворих на GERX

| Стан ВНС | ЕРХ (n = 24) | НЕРХ (n = 84) | Практично здорові (n = 25) | Вірогідність відмінності |
|--------------------|--------------|---------------|----------------------------|---|
| Ейтонія | 6 (25,0 %) | 22 (26,2 %) | 15 (60,0 %) | $\chi^2 = 4,78; p_1 < 0,05$ $\chi^2 = 8,37; p_2 < 0,01$ $\chi^2 = 0,17; p_3 > 0,05$ |
| Симпатикотонія | 6 (25,0 %) | 41 (48,8 %) | 6 (24,0 %) | $\chi^2 = 0,06; p_1 > 0,05$ $\chi^2 = 3,88; p_2 < 0,05$ $\chi^2 = 3,39; p_3 > 0,05$ |
| Парасимпатикотонія | 12 (50,0 %) | 21 (25,0 %) | 4 (16,0 %) | $\chi^2 = 4,98; p_1 < 0,05$ $\chi^2 = 0,45; p_2 > 0,05$ $\chi^2 = 4,38; p_3 < 0,05$ |

Примітка. Статистична значущість відмінностей: p_1 — між групою ЕРХ та практично здоровими особами; p_2 — між групою НЕРХ та практично здоровими особами; p_3 — між групами ЕРХ та НЕРХ.

симпатикотонічної дисфункції виявлено у 48,8 % (41 із 84) хворих з НЕРХ ($\chi^2 = 3,88; p < 0,05$), зокрема при кардіальних позастравохідних виявах — в 11 із 20 хворих, при поєднанні бронхолегеневих і кардіальних симптомів — у 20 з 29 хворих (табл. 1).

Зміни на ЕКГ мали місце у 79 (73,2 %) хворих на GERX. У групі з 24 хворих на ЕРХ їх зареєстровано у 14 (58,3 %) осіб: дихальна аритмія і вертикальна електрична вісь серця (ЕВС) — у 7 (50 %), порушення внутрішньошлуночкової провідності (ПВШП) — у 5 (35,7 %), брадикардія і синдром ранньої реполяризації шлуночків (СРРШ) — у 3 (21,4 %), тахікардія — у 2 (14,3 %). У групі з 84 хворих на НЕРХ зміни кардіограми мали місце у 65 (77,4 %) пацієнтів, з них дихальна аритмія — у 14 (21,5 %), вертикальна ЕВС — у 56 (86,2 %), ПВШП — у 27 (41,5 %), брадикардія — у 7 (10,8 %), СРРШ — у 14 (21,5 %), тахікардія — у 23 (35,4 %) хворих (рис. 1). Вертикальна ЕВС траплялася вірогідно частіше у хворих на НЕРХ (у 86,2 та 50 % відповідно), ніж у пацієнтів з ЕРХ ($\chi^2 = 7,2; p < 0,01$).

При аналізі середньогрупових показників ВСР у хворих на НЕРХ з кардіальними виявами встановлено підвищення показника амплітуди моди (аМО) до $60,5 \pm 7,1$ ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою ($37,3 \pm 1,1$), що асоціюється із симпатикотонічною активністю (табл. 2). Зафік-

совано вірогідні зміни показника дуже низької спектральної щільності (VLF) ($32,6 \pm 5,6$ %), $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою ($35,2 \pm 1,9$ %), що є свідченням порушень балансу підкіркових ерготропних симпатичних центрів і гуморально-метаболическої регуляції.

На тлі зниження загальної потужності вегетативної регуляції порівняно зі здоровими особами відзначено відносно підвищення вкладу низькочастотної складової спектральної щільності (LF) (до $54,2 \pm 5,5$) та $(41,8 \pm 1,7)$ % відповідно; $p < 0,001$), що свідчить про посилення симпатичної модуляції і барорефлексного контролю. При цьому зростав симпато-вагальний індекс (LF/HF) ($p < 0,001$).

Поряд із симпатикотонічною дисфункцією зростало напруження регуляторних систем, про що свідчило підвищення показника активності регуляторних систем ($p < 0,001$). Водночас зростав ступінь централізації управління серцевим ритмом у вигляді збільшення індекса централізації ($p < 0,001$). Значно збільшувався індекс напруження регуляторних систем ($p < 0,001$).

Рівень оксиду азоту в нейтрофілах і тромбоцитах хворих на GERX був вірогідно вищим, ніж у контрольній групі (рис. 2). Так, у хворих на НЕРХ рівень NO у нейтрофілах перевищував контрольні показники у 3,3 разу ($2,55 \pm 0,45$) порівняно ($0,79 \pm 0,05$) ум. од.; $p < 0,001$). У хво-

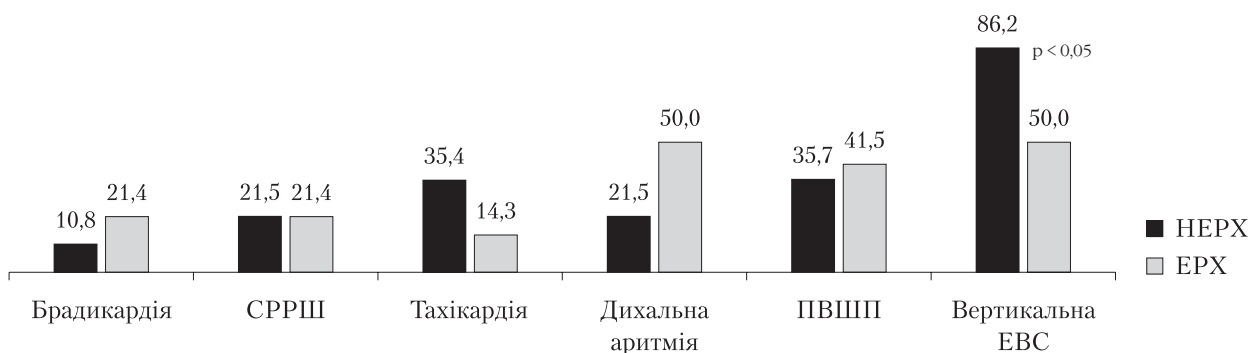


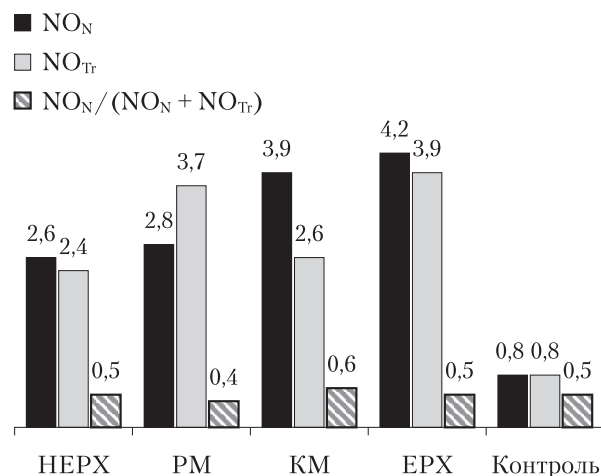
Рис. 1. Особливості ЕКГ у хворих на GERX з кардіальними виявами, %

Таблиця 2. Показники спектрального аналізу ВСР у хворих на НЕРХ за 5 хв у стані спокою (М ± m)

| Показник | Хворі на НЕРХ (n = 30) | Практично здорові особи (n = 25) |
|---|------------------------|----------------------------------|
| mRR, мс | 721,2 ± 49,1*** | 895,3 ± 19,2 |
| aMO | 60,5 ± 7,1*** | 37,3 ± 1,1 |
| SDNN, мс | 35,6 ± 7,5*** | 57,1 ± 1,9 |
| RMSSD, мс | 18,7 ± 5,5*** | 45,2 ± 2,5 |
| pNN50, % | 3,50 ± 1,1*** | 24,4 ± 2,4 |
| TP, мс ² | 1281,2 ± 489,0*** | 3330,1 ± 212,3 |
| VLF, мс ² | 320,3 ± 111,0*** | 1100,0 ± 76,2 |
| VLF у нормі, % | 32,6 ± 5,6* | 35,2 ± 1,9 |
| LF, мс ² | 753,2 ± 79,5*** | 1364,0 ± 97,1 |
| LF у нормі, % | 54,2 ± 5,5*** | 41,8 ± 1,7 |
| HF, мс ² | 207,5 ± 26,5*** | 827,3 ± 92,2 |
| HF у нормі, % | 13,2 ± 3,4*** | 22,9 ± 1,6 |
| LF/HF | 4,74 ± 1,2*** | 2,50 ± 0,30 |
| VLF/HF | 3,28 ± 0,84** | 2,23 ± 0,29 |
| Індекс централізації | 8,62 ± 1,65*** | 4,73 ± 0,52 |
| Показник активності регуляторних систем | 6,50 ± 1,57*** | 1,78 ± 0,20 |
| Індекс напруження регуляторних систем | 428,1 ± 44,0*** | 98,2 ± 7,1 |

Примітка. Різниця щодо контрольної групи статистично значуща за критерієм Стьюдента: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

рих на ЕРХ рівень NO нейтрофілів перевищував контрольні показники у 5,3 разу ((4,23 ± 0,54) ум. од.) та показник при НЕРХ — у 1,6 разу ((2,55 ± 0,45) ум. од.; p < 0,001). Показники вмісту NO в тромбоцитах були дещо нижчими, ніж у нейтрофілах, проте вірогідно вищими в групах НЕРХ та ЕРХ ((2,44 ± 0,41) та (3,98 ± 0,53) ум. од. відповідно) порівняно з контрольною групою ((0,77 ± 0,08) ум. од.), відмінності між групами порівняння вірогідні (p < 0,01).



NO_N — NO у нейтрофілах; NO_T — NO у тромбоцитах;
РМ — респіраторні маски; КМ — кардіальні маски.

Рис. 2. Вміст NO у нейтрофілах і тромбоцитах у хворих на ГЕРХ, ум. од.

При кашлі, асоційованому з НЕРХ, рівень NO нейтрофілів перевищував контрольні показники у 3,6 разу ((2,83 ± 0,51) ум. од.; p < 0,001). При кардіалгіях, асоційованих з НЕРХ, — у 4,9 разу ((3,85 ± 0,64) ум. од.; p < 0,001).

Виявлено різноспрямовані тенденції змін NO нейтрофілів і тромбоцитів у хворих з респіраторними та кардіальними масками. Так, при обчисленні індексу співвідношення NO нейтрофілів до загального вмісту NO нейтрофілів і тромбоцитів (NO_N/(NO_N + NO_T)) встановлено однакове значення показника (0,5) у групах НЕРХ, ЕРХ та в контрольній групі, тоді як у групі з респіраторними виявами встановлено його зниження до 0,43 ± 0,05, а в групі з кардіальними виявами — підвищення до 0,60 ± 0,07 (p < 0,05).

Отримані дані свідчать про важливу роль NO в перебігу не лише різних форм ГЕРХ з підвищенням показника при ерозивному пошкодженні, що підтверджує дані попередніх досліджень [23], а й кардіальних і бронхопультмональних виявів, що певною мірою може пояснити неефективність короточасного прийому ІПП у купіруванні екстраезофагеальної симптоматики.

Аналіз ефективності лікування ІПП у групах порівняння виявив зниження інтенсивності больового синдрому в прекардіальній ділянці на 5-ту добу лікування у 9 (60 %) пацієнтів у групі хворих, які отримували пантопразол, та у 7 (46,7 %) у групі хворих, які приймали омепразол. Під впливом пантопразолу спостерігали кращу дина-

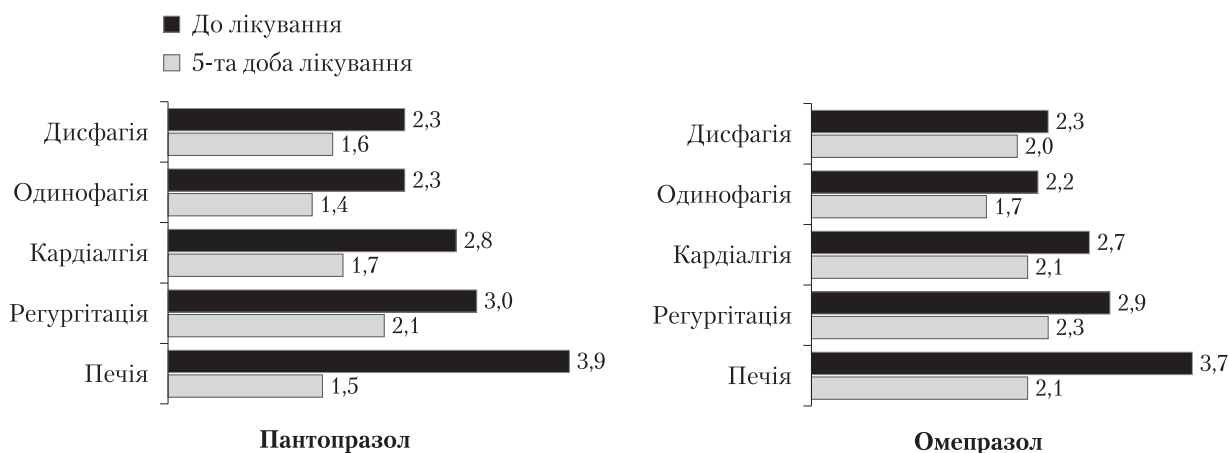


Рис. 3. Вираженість клінічних симптомів за шкалою Likert у хворих на ГЕРХ до та на 5-ту добу лікування ІПП

міку типових стравохідних виявів захворювання: печії, регургітації, дисфагії та одинофагії (рис. 3).

У пацієнтів, які отримували пантопразол, рівень мінімального рН (pH_{min}) на 5-ту добу досягнув $3,65 \pm 0,17$ порівняно з вихідним значенням ($1,99 \pm 0,15$; $p < 0,01$) та даними контрольної групи ($2,63 \pm 0,12$; $p < 0,05$). У пацієнтів, які приймали омепразол, цей показник становив $3,45 \pm 0,38$ ($p < 0,01$) порівняно з вихідним значенням ($2,12 \pm 0,23$). Загальна кількість кислотних ГЕР у групі пантопразолу зменшилася з $66,2 \pm 7,1$ до $19,5 \pm 0,49$ ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою ($18,21 \pm 3,9$; $p > 0,05$), у групі омепразолу — з $65,6 \pm 6,8$ до $28,15 \pm 3,2$ ($p < 0,001$).

До 12-го тижня антисекреторної терапії повного зникнення больового синдрому чи його значного зменшення досягнуто у 13 (86,7 %) хворих групи пантопразолу і у 10 (66,7 %) — групи омепразолу.

Висновки

Серед військовослужбовців молодого віку спостерігається висока частота позастравохідних виявів ГЕРХ, асоційованих з вегетативною дисфункцією. Епізодичні оториноларингологічні та респіраторні симптоми у вигляді першіння в горлі, захриплості голосу, сухого кашлю відзначено у 72,2 % пацієнтів, вони асоціювалися як з кислим, так і з лужним патологічним рефлюксом. Кардіальні вияви у вигляді болю в ділянці серця та порушення серцевого ритму мали місце у 45,4 % респондентів і частіше асоціювалися з кислим рефлюксом.

Аналіз структури позастравохідних масок свідчить про переважання як респіраторних (77,4 %), так і кардіальних (47,6 %) виявів при НЕРХ. При ЕРХ респіраторні симптоми виявляли у 54,2 %, а кардіальні — у 37,5 % пацієнтів. Особливостями ЕКГ при кардіальних виявах ГЕРХ є вертикальне положення ЕВС (у 86,2 % випадків при НЕРХ

і у 50 % — при ЕРХ), порушення внутрішньошлуночкової провідності (відповідно у 45,1 та 35,7 % випадків) та дихальна аритмія (у 50 та 21,5 % випадків).

Нейровегетативна регуляція у хворих на НЕРХ характеризується високим ступенем напруження та зсувом у бік симпатикотонії з вірогідним підвищенням симпто-вагального індексу до $4,74 \pm 1,2$, зростанням показника активності регуляторних систем організму до $6,50 \pm 1,57$, ступеня централізації управління серцевим ритмом до $8,62 \pm 1,65$ та індексу напруження регуляторних систем до $428,1 \pm 44,0$, що вірогідно вище ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі.

У хворих на НЕРХ із позастравохідними виявами спостерігається вірогідне підвищення вмісту NO у нейтрофілах і тромбоцитах. При кашлі, асоційованому з НЕРХ, рівень NO у нейтрофілах перевищував контрольні показники у 3,6 разу, а при кардіалгіях — у 4,9 разу. Це свідчить про важливу роль NO в перебігу кардіальних і бронхопультмональних виявів ГЕРХ, що разом з вегетативною дисфункцією може пояснювати недостатню ефективність ІПП у купіруванні екстраезофагеальної симптоматики.

Застосування ІПП у хворих сприяє купіруванню як стравохідних, так і позастравохідних виявів ГЕРХ у вигляді больового синдрому в прекардіальній ділянці. ІПП-тест можна використовувати як ефективний неінвазивний тест при диференційній діагностиці з кардіальною патологією. При цьому доцільним є застосування пантопразолу («Нольпаза») як більш безпечного та ефективного препарату порівняно з омепразолом.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні ефективності вегетотропних препаратів у лікуванні рефрактерних форм та позастравохідних виявів ГЕРХ.

Список літератури

- Алексеева Е.П. Эндоскопически негативная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как причина болей в левой половине груди: дифференциальная диагностика с ишемической болезнью сердца / Е.П. Алексеева // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2001.— № 6.— С. 81—83.
- Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) / В.А. Исаков, С.В. Морозов, Е.С. Ставраки, Р.М. Комаров // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.— 2008.— № 1.— С. 20—30.
- Бабак М.О. Клініко-ендоскопічні особливості перебігу гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням / М.О. Бабак // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 1 (51).— С. 16—20.
- Бабак О.Я. Новые стандарты ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О.Я. Бабак // Здоровье Украины.— 2006.— № 23—24.
- Бронхолгочная и орофарингеальная патология и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / С.Г. Бурков, А.Т. Арутюнов, Е.П. Алексеева, Г.Л. Юренев // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.— 2007.— № 1.— С. 35—41.
- Бурков С.Г. Влияние антисекреторной терапии омега-3 на ночные симптомы бронхиальной астмы при ее сочетании с ГЭРБ / С.Г. Бурков, Е.П. Алексеева, А.Г. Арутюнов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2008.— № 4.— С. 28—31.
- Випадак атипичного варіанта гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби / В.І. Вдовиченко, А.В. Острогляд, М.Г. Курченко, М.А. Бичков // Сучасна гастроентерол.— 2006.— № 3 (29).— С. 91—93.
- Внепищеводная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого и старческого возраста / Е.В. Онучина, С.И. Брикова, Н.Д. Романенко, Л.Н. Бродач // Практик. гериатрия.— Иркутск, 2010.— С. 45—48.
- Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, Г.Л. Юренев, С.Г. Бурков [и др.] // Тер. архив.— 2007.— № 3.— С. 57—66.
- Дудников Э.В. Роль вегетативной нервной системы в патологии желудочно-кишечного тракта / Э.В. Дудников, С.Х. Домбаян // Южно-рос. мед. журн.— 2001.— № 5—6.— С. 5.
- Лапина Т.Л. Возможности применения омега-3 для контроля типичных и нетипичных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Т.Л. Лапина // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.— 2005.— № 6.— С. 7—11.
- Маев И.В. Оксид азота и его роль в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, А.С. Трухманов, Н.В. Черемушкина // Рос. мед. вести.— 2008.— Т. 13, № 2.— С. 3—10.
- Машарова А.А. Ингибиторы протонной помпы в лечении внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от теории к практике / А.А. Машарова, В.А. Ким // Справочник поликлин. врача.— 2006.— № 8.— С. 55—58.
- Овсянников Е.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как причина хронического кашля / Е.С. Овсянников, Г.Г. Семенкова // Consilium medicum.— 2004.— Т. 6, № 10.— [Электронный ресурс].— Режим доступа: www.gastroscan.ru.
- Осьодло Г.В. Про стан вегетативної нервової системи у військовослужбовців із різними варіантами ГЕРХ / Г.В. Осьодло // Світ медицини та біології.— 2010.— № 2.— С. 170—176.
- Поленов С.А. Оксид азота в регуляції функцій желудочно-кишечного тракту / С.А. Поленов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1998.— № 8 (1).— С. 53—60.
- Скрипник І.М. Оверлап-синдром неерозивної рефлюксної хвороби та функціональної диспепсії: клініко-епідеміологічний аналіз та лікування / І.М. Скрипник, Г.В. Осьодло, І.М. Шевага // Сучасна гастроентерол.— 2012.— № 2 (64).— С. 42—48.
- Скрыпник И.Н. Оценка эффективности адаптола в комплексном лечении больных с заболеваниями органов пищеварения в сочетании с соматоформной вегетативной дисфункцией / И.Н. Скрыпник, А.В. Невойт, О.В. Берук // Вісн. проблем біології і медицини.— 2007.— Вип. 4.— С. 151—154.
- Состояние вегетативной нервной системы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Секарева Е.В. [и др.] // Тезисы 31-й сессии ЦНИИГ // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— № 5.— С. 170—174.
- Степанов Ю.М. ГЭРБ и хеликобактерная инфекция / Ю.М. Степанов, Л.М. Шендрик, Арби Мохамед // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 1 (51).— С. 62—70.
- Степанов Ю.М. Психосоматичні стани у хворих гастроентерологічного профілю та їх медикаментозна корекція / Ю.М. Степанов, І.М. Кононов, В.І. Залевський: Метод. рекомендації.— Дніпропетровськ, 2003.— 28 с.
- Титов Н.Н. Особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне ваготонии / Н.Н. Титов, С.Н. Шуленин, Е.П. Уманская [и др.] // Вестн. Санкт-Петербург. ун-та.— 2009.— Сер. 11, вып. 3.— С. 50—56.
- Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Трухманов А.С.; Моск. мед. академия им. И.М. Сеченова.— М., 2008.— 32 с.
- Фадесенко Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: как их распознать? / Г.Д. Фадесенко // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 3.— С. 12—17.
- Щербинина М.Б. Кардіальні прояви гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби: тактика ведення пацієнта / М.Б. Щербинина, І.Я. Будзак Метод. рекомендації.— К., 2008.— 23 с.
- Юренев Г.Л. Кардиальные маски ГЭРБ: подходы к диагностике / Г.Л. Юренев // Мат. 7-й Восточно-сибирской конф. с международным участием. Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения.— Красноярск, 2007.— С. 5—14.
- American Lung Association Asthma Clinical Research Center, 2009. Efficacy of Esomeprazole for Treatment of Poorly Controlled Asthma // N. Engl. J. Med.— 2009.— Vol. 360 (15).— P. 1487—1499.
- Armstrong D. Gastroesophageal reflux disease / D. Armstrong // Curr. Opin. Pharmacol.— 2005.— Vol. 5 (6).— P. 589—595.
- Attenuation of esophageal shortening during peristaltic with hiatus hernia / P.J. Kahrilas, S. Wu, S. Lin [et al.] // Gastroenterology.— 2000.— Vol. 118.— P. 688—695.
- Casselbrant A. Oesophageal intraluminal nitric oxide facilitates the acid induced oesophag salivary reflex / A. Casselbrant, A. Peterson // Scand. J. Gastroenterol.— 2003.— Vol. 38.— P. 235—238.
- Chang A.B., Lasserson T.J., Gaffney J., Connor F.L., Garske L.A. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults // Cochrane Database of Syst. Rev.— 2011, Iss. 1.— Jan 19 (1).— CD004823.
- Cremonini F. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in noncardiac chest pain: a metaanalysis / F. Cremonini, J. Wise, P. Moayyedi, N.J. Talley // Am. J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 100.— P. 1226—1232.
- Dickman R. The effect of a therapeutic trial of high-dose rabeprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial / R. Dickman, S. Emmons, H. Cui [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2005.— N 22.— P. 547—555.
- Endogenous nitric oxide in the control of esophageal motility in humans / J.W. Koturek, P. Thor, A. Lukashyk [et al.] // J. Physiol. Pharmacol.— 1997.— Vol. 48 (2).— P. 201—209.
- European Medicines Agency, 17 March 2010, EMA/174948/2010.— Public statement: Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>.
- Galmiche J.P. Review Article: Respiratory Manifestations of Gastro-Oesophageal Reflux Disease / J.P. Galmiche, F. Zerbib, S. Bruley Des Varannes // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2008.— Vol. 27 (6).
- Gastro-oesophageal reflux disease in chronic laryngitis: prevalence and response to acid-suppressive therapy / C.S. Qua, C.H. Wong, K. Gopala, K.L. Goh // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2007.— Vol. 25 (3).— P. 287—295.
- Helicobacter pylori eradication lowers esophageal sphincter pressures in non-ulcer dyspepsia patients / F. Besisik, F. Surucu, D. Dincer [et al.] // Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure 2000.— Bermuda, 2000.— P. 8.

39. In vitro studies indicate that acid catalysed generation of N-nitrosocompounds from dietary nitrate will be maximal at the gastro-oesophageal function and cardia / A. Moriya, J. Grant, C. Mowat [et al.] // Scand. J. Gastroenterol.— 2002.— Vol. 37 (suppl. 3).— P. 253—261.
40. Malagelada J.R. Review article: supraoesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease / J.R. Malagelada // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2004.— Vol. 19, suppl. 1.— P. 43—48.
41. Norgard N.B. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors / N.B. Norgard, K.D. Mathews, G.C. Wall // Ann. Pharmacother.— 2009.— Vol. 43 (7).— P. 1266—1274.
42. Richards W.G. Neuronal control of esophageal function / W.G. Richards, D.J. Sugarbaker // Chest. Surg. Clin. N. Am.— 1995.— Vol. 5 (1).— P. 157—171.
43. Vakil N. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A global evidence-based consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Am. J. Gastroenterol.— 2006.— N 101.— P. 1900—1920.

Г.В. Осёдло

Внепищеводные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: патогенетические и лечебные аспекты

Приведены обзор литературы и анализ результатов собственных исследований относительно распространенности, патогенеза, диагностики и лечения внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

G.V. Osyodlo

Pathogenetic and therapeutic aspects of extraesophageal masks of gastroesophageal reflux disease

The article presents a literature review and analysis of the results of own studies on the prevalence, pathogenesis, diagnostics and treatment of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease.

Контактна інформація

Осьодло Галина Василівна, к. мед. н., проф. кафедри військової терапії, підполковник медичної служби
03049, м. Київ, вул. Курська, 13а
Тел. (44) 521-84-45

Стаття надійшла до редакції 23 жовтня 2012 р.