

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ: СМЕНА ПРЕДСТАВЛЕНИЙ И ПОДХОДОВ, АКЦЕНТЫ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Е.Е. Томина, Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор литературы по этиологии, патогенезу и лечению язвенной болезни. С возвратом интереса к значению вегетативной нервной системы в образовании язвенного дефекта, возникла потребность в изучении регуляторных процессов путем анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). Приведены публикации последних лет, в которых встречаются отдельные исследования, посвященные анализу ВСР у больных с язвенной болезнью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вариабельность сердечного ритма, регуляторный процесс, вегетативная нервная система, язвенная болезнь

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки занимает одно из первых мест в структуре заболеваний органов пищеварения и широко распространена во всех странах мира. В экономически развитых странах ЯБ наблюдается у 4-10% взрослого населения. В Украине этот показатель составляет около 8-10% и увеличивается с каждым годом. Так за период с 1997 по 2002 г. распространенность язвенной болезни в Украине увеличилась на 12,0% – с 2239,7 до 2509,9 на 100 000 населения, достигая в ряде областей 3000-3020 на 100 000 [6,10]. Лица мужского пола заболевают в 4 раза чаще, чем женского, но в последнее время наметилась четкая тенденция к уменьшению половых различий в частотах встречаемости ЯБ. По локализации в большинстве районов планеты превалируют язвы двенадцатиперстной кишки [7]. Соотношение дуоденальных и желудочных язв зависит от возраста пациента и региона проживания. У лиц молодого возраста это соотношение достигает 16:1, а у лиц старше 60 лет – 2:1. В Западной популяции доминируют язвы двенадцатиперстной кишки (1:4), а желудочные язвы чаще встречаются в Азии, особенно в Японии (2:1), где наблюдается наибольшая частота их малигнизации [6]. Значительная распространенность, частые рецидивы, осложнения, длительная нетрудоспособность больных, а так же материальные затраты обуславливают актуальность проблемы ЯБ.

История данного заболевания уходит в глубокое прошлое. Впервые язву желудка описал античный врач Гален во II веке н.э. Следующее упоминание о язвах в желудке появилось лишь спустя несколько веков. Арабский лекарь Ибн-Сина (Авиценна, 980-1037 гг.) в своем трактате «Канон врачебной

науки» упоминает заболевание, при котором возникают язвы в желудке.

Признанию язвы как «болезни» медицина обязана профессору Петербургской медико-хирургической академии Федору (Фридриху) Удену, который в 1816 г. издал первый в истории медицины фундаментальный труд о язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки [6]. В 1825 году французский врач Жан Крювелье, основываясь на монографии Удена, выделил язвенную болезнь в отдельную нозологическую форму и дал классическое описание болезни, оставшееся неизменным до настоящего времени. В своей книге «О простой хронической язве желудка» Крювелье писал: «История причин возникновения простой язвы окутана глубоким мраком...». С тех пор умы ученых и врачей были заняты поиском причины возникновения язвенной болезни, возникали десятки теорий этиологии и патогенеза данного заболевания.

В развитии концепции этиопатогенеза ЯБ можно условно выделить несколько периодов (табл. 1).

Первый период соответствовал концу XIX – середине XX века, когда ЯБ рассматривалась с позиции местного патологического процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Среди теорий, отображающих локальную концепцию ЯБ, следует выделить сосудистую, пептическую, воспалительную, ацидозную, а так же теорию слизистого барьера [6].

Таблица 1
Развитие представления об этиопатогенезе язвенной болезни

Этап	Год	Теория
I	1852	сосудистая, Virchow R.
	1856	кислотно-пептическая, Bernard C.
	1912	механическая, Aschoff L.

	1926	воспалительная, Palmer E.
	1930	ацидозная, Балинта-Зимницкого
	1954	слизистого барьера, Hollander F.
II	1913	неврогенная, Bergman G.
	1934	психо-соматическая, Alexander F.
	1935	нервно-трофическая, Сперанский А.Д.
	1937	«вегетативной болезни», Hetenij P.
	1949	кортико-висцеральная, Быков К.М. и Курцин И.Т.
	1953	нервно-вегетативная, Katsch G. и Pickert U.
	1963	нервно-гормональная, Рысс С.М., Рысс Е.С., Радбиль О.С., Боянович К.Д.
	1968	гиперсекреции адренкортикоидов, Katz R., Siegel C.
III	1983	инфекционная (Helicobacter pylori), Warren J. и Marshall B.

исследования заболеваний пищеварительного тракта. На язвенную болезнь начинают смотреть с нового ракурса – второй период учения о ЯБ, где наряду с местными факторами ульцерогенеза значительное внимание стали уделять и нарушению общих регуляторных механизмов: неврогенная, психо-соматическая, теория вегетативной болезни, нервно-трофическая, кортико-висцеральная и нервно-гормональная теории.

Основоположником неврогенной концепции развития ЯБ был Bergman G., который считал, что в ульцерогенезе главную роль играет функциональное нарушение вегетативной нервной системы с преобладанием тонуса блуждающего нерва. Гиперваготония вызывает спазм мускулатуры и кровеносных сосудов, в результате возникает ишемия, понижение сопротивляемости тканей и последующее переваривание участка слизистой оболочки желудочным соком [11].

Признание решающей роли нервно-психических факторов в этиологии язвенной болезни нашло отражение в кортико-висцеральной теории Курцина-Быкова. Согласно

Предпосылкой к новому пониманию этиопатогенеза ЯБ послужили работы великого русского физиолога Павлова И.П. (1849-1936). К моменту начала работ Павлова И.П. существовали весьма неточные фрагментарные сведения о функционировании пищеварительной системы. Одна из важнейших научных заслуг Павлова И.П. – создание учения о ведущей роли нервной системы в регуляции деятельности органов и систем организма. Это учение получило название нервизма. Научные труды И.П. Павлова создали фундамент для дальнейшего

исследования, в которой пусковым механизмом ульцерогенеза являются сдвиги в высшей нервной деятельности, возникающие вследствие отрицательных эмоций, умственного перенапряжения и т.д. При этом наблюдают ослабление тормозного процесса в коре головного мозга и возбуждение (растормаживание) подкорки, в которой возникает очаг застойного возбуждения, что сопровождается повышением тонуса блуждающего и симпатического нервов. Дисфункция вегетативной нервной системы приводит к увеличению желудочной секреции, усилению моторики, спастическим сокращениям сосудов и трофическим изменениям слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и, в конечном итоге, к язвообразованию [6, 11].

Открытие в 1983 г. Warren J. и Marshall B. Helicobacter pylori (H.pylori) ознаменовало начало третьего периода в понимании этиопатогенеза, когда ЯБ вновь стали рассматривать с позиции местного патологического процесса. Однако предположения об инфекционной причине ЯБ выдвигались и ранее (табл. 2) [2].

Таблица 2

H. pylori и язвенная болезнь

Год	Авторы	Суть работы
1852	Bidder F., Schmidt C.	Впервые обнаружили уреазу в желудке животных
1874	Bottcher G., Lettulle M.	Предположили, что причиной ЯБ может быть бактерия, первыми описали бактерии в желудке собак
1893	Bizzozero G.	Описали спиральные микроорганизмы, располагающиеся в толще слизи и на поверхности слизистой оболочки желудка кошек и собак, которых они назвали «желудочными спираллами»
1896	Salomon H.	Описал спиралевидные бактерии в язвах желудка и тонкой кишки у кошек и собак
1906	Balfor A.	Впервые описал спирохеты на изъязвившейся карциноме желудка человека.
1913	Fibiger J.	Впервые создал экспериментальную модель рака желудка у мышей при введении в их пищу Spiroptera carcinoma, за что в 1927 году получил Нобелевскую премию
1916	Kassi K., Kabayashi R.	Описали спирохеты в желудке у млекопитающих
1924	Luck J.M., Seth T.N.	Обнаружили активную уреазу в желудке человека
1938	Doenges J.	Описал спирохеты в желудке человека
1940	Freedberg S., Barron L.	Впервые описали спирохеты в прижизненном материале

		слизистой резецированного желудка больных с язвой и карциномой
1951	Allende J.	Опубликовал монографию по успешному лечению язвы желудка пенициллином
1955	Kornberg H.L., Davis R.E.	Выдвинули предположение о бактериальной природе уреазы желудка человека
1975	Steer H.W., Colin-Jones D.G.	Описали спиралевидные бактерии на эпителии желудка, открыли их муколитические свойства и предположили их связь с язвообразованием
1983	Warren J.R., Marshall B.J.	Описали неидентифицированные изогнутые бактерии на эпителии желудка и доказал их связь с активным хроническим антральным гастритом
1984	Skirrow M.	Воспроизвел работу B.J. Marshall и J.R. Warren
1984	Marshall B.J., Goodwin S.	Получили культуру спиралевидных бактерий и назвали их <i>Campilobacter pyloridis</i>

Так еще в 1874 году Bottcher G. и Lettulle M., обнаружившие колонии неизвестных бактерий на дне язвы, предложили теорию инфекционного происхождения ЯБ. В 1893 году итальянский исследователь Bizzozero G., а спустя 3 года немецкий ученый Salomon H. описали похожую спиралевидную бактерию, живущую в кислом содержимом желудка собак. В 1899 году польский профессор Яворский В.И. из Ягеллонского университета в Кракове, исследуя осадок из промывных вод желудка человека, обнаружил некоторое количество бактерий характерной спиралеобразной формы. Он назвал обнаруженную им бактерию *Vibrio rugula*. Его работа на эту тему была включена в польское «Руководство по заболеваниям желудка». Однако эта работа не имела большого влияния на остальной врачевный и научный мир, поскольку была написана на польском языке. А в прошлом тысячелетии в 1975 году Steer H.W. описал спиралевидные бактерии, найденные в биоптатах слизистой оболочки желудка больных язвенной болезнью [2].

Культура же микроорганизма не была выделена до 1982 года, когда Barri Marshall и Robin Warren первыми в мире добились успеха, получив чистую культуру микроорганизма *H. pylori*. Первоначально микроб был описан как кампилобактер-подобный микроорганизм, в последующем кампилобактер пилоридис, затем кампилобактер пилори и окончательно – геликобактер пилори, и была доказана его связь с гастритом и пептической язвой [14, 24].

Патогенетическая роль *H. pylori* в ulcerogенезе обусловлена их способностью колонизировать пилороантральный отдел слизистой оболочки желудка и луковицу двенадцатиперстной кишки. Закрепившись на поверхности слизистой, бактерия начинает вырабатывать уреазу – фермент, расщепляющий мочевину с образованием аммиака. Аммиак нейтрализует соляную

кислоту желудка и обеспечивает бактерии локальное поддержание комфортного pH (около 6-7). По механизму отрицательной обратной связи это вызывает повышение секреции гастрина клетками слизистой желудка и компенсаторное повышение секреции соляной кислоты и пепсина, с одновременным снижением секреции бикарбонатов. Одновременно с этим, аммиак вызывает химическое раздражение и воспаление, а впоследствии и гибель, клеток слизистой желудка. Секретируемые бактерией во внешнюю среду литические ферменты – муциназа, протеаза, липаза – вызывают деполимеризацию и растворение защитной слизи, повреждение слизистой желудка, в результате чего соляная кислота и пепсин получают непосредственный доступ к «оголенной» слизистой, вызывая химический ожог, воспаление и изъязвление слизистой оболочки. Продукция *H. pylori* различных экзотоксинов, в частности, вакуолизирующего экзотоксина (продукта гена *vacA*), также вызывает вакуолизацию, повреждение и гибель клеток слизистой желудка. Привлечённые воспалением (в частности, секрецией интерлейкина-8 клетками слизистой желудка) лейкоциты вырабатывают различные медиаторы воспаления и химически агрессивные вещества (в частности, перекись водорода), что приводит к прогрессированию воспаления и изъязвления слизистой [2, 9].

Несмотря на очевидность инфекционной теории ЯБ, неразрешенным остался ряд принципиальных вопросов. Почему при ЯБ возникает, как правило, одиночный язвенный дефект? Почему язва рубцуется, несмотря на продолжающуюся контаминацию слизистой оболочки желудка и ДПК *H. pylori*? Как можно объяснить циклическое течение ЯБ (рецидив-ремиссия-рецидив.) и др. [9].

Для понимания места *H. pylori* в этиопатогенезе ЯБ представляет определенный клинический интерес

эпидемиология хеликобактерной инфекции. *H. pylori* имеет широкое распространение: около 60% населения планеты инфицировано этим микроорганизмом, преимущественно в странах Азии, Африки, и Латинской Америки, где уже к 10-летнему возрасту у 80% детей имеет место контаминация слизистой оболочки желудка *H. pylori*, а у взрослого населения она достигает 90-95%. В странах Западной Европы, США и Японии распространенность *H. pylori* не превышает 35-50%. В России инфицирование *H. pylori* выявлено у 44-50% детей и 73-91% взрослых, в зависимости от региона. Однако более 70% инфицированных *H. pylori* остаются здоровыми бактерионосителями, причем гистологически слизистая оболочка желудка у них оставалась в норме. Только у 30% рано или поздно развиваются различные НР-ассоциированные гастродуоденальные заболевания, чаще всего ХГ, значительно реже ЯБ, еще реже рак желудка и МАЛТ-лимфома. По данным доказательных исследований *H. pylori*-независимые формы ЯБ составляют: 8% (Fennerty М.и соавт., Meucci G. и соавт., 1998), не менее 12% (Bytzer P.и соавт., 2001) и как минимум 20% (Laine L.и соавт.,1998). Барановская Е.К. (2000) полагает, что на долю *H. pylori*-негативных форм ЯБ приходится 20-30% дуоденальных язв и 40-50% – желудочных. В связи с этим Tytgat G. предложил замену постулату Cra- ham D. («Нет *H. pylori* – нет ЯБ») – «Нет *H. Pylo-gi* – нет *H. pylori*-ассоциированной ЯБ» [9].

Накопленные материалы по изучению *H. pylori*, в которых отображено количество здоровых лиц с *H. pylori*, число лиц с *H. pylori*-неассоциированной ЯБ, случаи рецидива после эрадикационной терапии с использованием современных протоколов лечения в группах с высокой комплаентностью, неудовлетворенность от эрадикационной терапии, свидетельствуют о неоднозначном роли *H. pylori*-инфекции в развитии ЯБ. В современном понимании ЯБ – системное заболевание с многофакторным патогенезом, в котором помимо *H. pylori*, действующего преимущественно местно, принимают участие наследственно-конституцион-ные и нервно-психические факторы, кислото-пептический фактор, иммунные и нейроэндокринные факторы и др. Для возникновения ЯБ необходимо суммирование ряда факторов и включение в определенной последовательности сложной и многокомпонентной системы патогенетических звеньев, что в конечном итоге приводит к образованию язв в

гастродуоденальной зоне.

С возвратом интереса к системному подходу в изучении этиопатогенеза ЯБ, исследование вегетативного статуса пациентов с ЯБ явилось новым актуальным направлением. На каждом уровне структурно-функцио-нальной организации пищеварительной системы действует система адаптивной саморегуляции. На моторную и секреторную активность желудочно-кишечного тракта значительное влияние оказывает парасимпатическое звено вегетативной нервной системы [1, 11].

Для оценки состояния вегетативной регуляции используют несколько методов: измерение уровня адреналина и норадреналина в плазме, показатели АД в ответ на физический или эмоциональный стресс и др. Наиболее информативным и эффективным неинвазивным методом, позволяющим исследовать состояние вегетативной регуляции, является анализ variability сердечного ритма (BCP).

Анализ BCP является количественным методом оценки механизмов нейрогуморальной регуляции, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Исследование BCP основано на измерении RR-интервалов, построении и последующем анализе построенных числовых рядов различными математическими методами [12]. Наибольшее распространение в клинической практике получили методы временной и частотной областей. Наиболее часто используемые показатели BCP временной области: средняя частота сердечных сокращений (mЧСС), стандартное отклонение NN-интервалов (SDNN), процент количества пар, различающихся более, чем на 50 миллисекунд, последовательных нормальных RR-интервалов за весь период записи (PNN50), коэффициент вариации (CV). Большинство показателей BCP временной области коррелируют между собой и достаточно ограничиваться одним из них [13]. В частотной области спектра BCP наиболее значимыми показателями являются: общая мощность спектра (TP) – мера мощности влияния нейрогуморальной регуляции; мощность очень низкочастотного домена спектра (VLF) – характеризует гуморальное звено нейрогуморальной регуляции; мощность низких частот (LF) – преимущественно симпатическое звено регуляции; мощность высокочастотного домена (HF) – связывают преимущественно с парасимпатическим звеном регуляции; отношение мощностей низко- и

высокочастотных звеньев регуляции – отображает меру симпатовагального баланса [12, 13].

Впервые технологию ВСП начали использовать в 60-х годах прошлого столетия для оценки состояния вегетативной регуляции кровообращения у космонавтов (Баевский Р.М.) [3]. В 1966 г. в Москве под председательством академика Парина В.В. состоялся Первый симпозиум по ВСП. В 1977 году, когда технология нашла широкое применение в различных областях клинической медицины и прикладной физиологии, состоялся 2-ой Всесоюзный симпозиум. На Западе метод ВСП был впервые применен в 1965 году в акушерстве, когда Нон Е.Н. и Lee S.T. отметили, что дистрессу плода предшествовала альтернация интервалов между сокращениями до того, как произошли какие-либо различимые изменения в собственно сердечном ритме [16]. В 1970-х г.г. Ewing D.J. и соавт. нашли применение методике ВСП у больных сахарным диабетом: они предложили несколько простых тестов, выполнимых у постели больного, с помощью которых по кратковременным изменениям RR-интервалов выявлялась вегетативная нейропатия [15].

Несмотря на то, что ВСП начинали применять в различных областях медицины, основной интерес к данной методике на протяжении длительного периода наблюдался в кардиологии. В 1977г. Wolf M.M. и др. проанализировали ВСП у больных перенесших инфаркт миокарда [24]. Полученные результаты показали, что риск смерти у таких пациентов выше при сниженных показателях ВСП. Эти результаты были подтверждены и многими другими аналогичными исследованиями, которые показали, что изменения показателей ВСП при остром инфаркте миокарда являются маркерами неблагоприятного прогноза заболевания, что снижение ВСП является предиктором риска внезапной сердечной смерти, парадоксальное снижение низкочастотного домена спектра ВСП наблюдается перед возникновением пароксизмальной желудочковой тахикардии [18,14]. Проводились исследования ВСП у больных со стабильной стенокардией – снижение спектральных параметров определяется при неблагоприятном ее течении. Изучение ВСП у пациентов с АГ выявило снижение парасимпатических и повышение симпатических показателей на ранних этапах развития заболевания. Для

индивидуализации и оптимизации процесса лечения кардиологических больных ВСП стали изучать до и после курса лечебных мероприятий.

В 1996 году были приняты Евро-Американские стандарты по ВСП. В России подобные стандарты появились в самом конце 90-х гг.

В виду возврата интереса к значению вегетативной нервной системы в патогенезе ЯБ, возникла необходимость в исследовании регуляторных процессов у гастроэнтерологических больных. Так, с начала XXI века метод ВСП начали применять и гастроэнтерологи. В публикациях последних лет встречаются отдельные исследования, посвященные анализу ВСП у больных с язвенной болезнью.

В публикации Косинского О.В. (2006) показаны результаты спектрального анализа ВСП у пациентов с язвенной болезнью. У 66,7% пациентов было отмечено преобладание парасимпатической части тонуса ВНС, в 14,0% – симпатической части. Дистоническая активность различных частей ВНС сопровождалась подъемом определенных медиаторов (маркеров) ВНС: ацетилхолин ($r=0,75$), адреналин и норадреналин ($r=0,25$), сопутствующих при течении язвенной болезни. Симпатикотония была связана с язвенным кровоизлиянием ($r=0,5$), ваготония с перфорацией язвы ($r=0,75$). В работе указывается на то, что исследование вегетативного тонуса путем анализа ВСП целесообразно применять при выборе объема хирургического вмешательства у пациентов с язвенной болезнью [19].

В работах Циммермана Я.С., Кочурова И.А., Владимирский Е.В. (2003, 2006) приведены результаты исследования ВСП у больных с клиническими и эндоскопическими признаками рецидива ЯБДПК. Исходно у 21,3% больных преобладал тонус симпатической нервной системы, а у 61,2% – парасимпатической, при этом в 30.1% случаев наблюдалось значительное повышение его. У 80,4% обследованных отмечалось снижение показателя общей мощности спектра (TP), преимущественно за счет уменьшения симпатического влияния (снижение волн низкой частоты – LF). Доминирующими в структуре спектральной мощности (51,2%) оказались волны очень медленного периода (VLF), отражающие активацию церебральных эрготропных влияний. Обращалось внимание, что указанные изменения являются в наибольшей степени

характерными для лиц с длительным язвенным анамнезом [8].

Коркушко О.В., Якименко Д.М., Писарчук А.В., Романенко М.С. изучали вегетативную регуляцию у пожилых пациентов с ЯБ ДПК в дневное и ночное время (2002, 2007). Группы наблюдения составили пожилые пациенты с ЯБ ДПК в фазе ремиссии (I группа) и в фазе обострения (II группа), а так же практически здоровые пожилые добровольцы (III группа) и молодые люди (IV группа). Полученные данные свидетельствовали, что статистические и спектральные показатели ВСП в первых двух группах достоверно ниже, чем у молодых людей, и соответствуют показателям пожилых. При сравнении абсолютных показателей, достоверной разницы между I и II группами за каждый период суток не отмечалось. Относительные показатели, которые характеризуют вагусную активность, достоверно отличались от показателей здоровых пожилых людей только по сравнению с больными II группы и только ночью. Нарастание HF и снижение индекса LF/HF ночью у пациентов с острой язвой выявили повышенный тонус парасимпатического звена в этот период суток. При почасовом анализе спектральных показателей и их вклада в общую мощность спектра выявился подъем парасимпатического тонуса в период вечер-ночь и в первую половину ночи у пожилых людей с ЯБ. Авторами были сделаны выводы о меньшей активности парасимпатических влияний у пожилых пациентов с ЯБ как в фазе обострения, так и в фазу ремиссии [4, 5].

В работах Katoh K., Nomura M, Nakaya Y., Nada T. и соавт. (1998, 2002) изучалась активность автономной нервной системы у пациентов с хронической дуоденальной язвой. Показано, что у здоровых добровольцев (группа N) высокие частоты (HF) были высокие ночью, в то время как низкие частоты (LF) и отношение LF/HF (индекс симпатической активности) были высокие в течение дня. У пациентов с хронической дуоденальной язвой (группа ЯБ), мощность HF была выше ночью, по сравнению с дневными показателями, такой же принцип что и в группе N, но значение мощности было выше чем в группе N. В группе ЯБ LF/HF ночью было значительно выше чем в группе N. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с хронической язвой, ночью может встретиться и симпатикотония, и парасимпатикотония, и это отклонение в

автономной регуляции может послужить причиной увеличения секреции кислоты и сужения сосудов слизистой оболочки желудка [17,23].

В работах Nada T., Nomura M., Saito K. и соавт. (2000, 2001) изучалось функционирование автономной нервной системы у пациентов с язвенной болезнью посредством спектрального анализа variability сердечного ритма. Целью исследования было выявление связи между возникновением язвенной болезни и дисфункцией автономной нервной системы. Спектр высоких частот (HF) мощности был заметно увеличен ночью в группе пациентов с ЯБ (группа ЯБ), по сравнению со здоровыми добровольцами (группа N). Спектр низких частот (LF) мощности в группе N был выше в течение дня по сравнению с ночными показателями. Тогда как этот нормальный циркадный ритм LF не наблюдался в 55% в группе ЯБ. Кроме того, в этой группе спектр LF мощности ночью был значительно увеличен. В работах отмечалось, что высокий симпатовагальный тонус в ночное время может привести к спазмированию желудочных артерий и избыточной секреции желудочной кислоты в группе ЯБ. Полученные результаты позволили выявить корреляцию ночного увеличения LF, HF, LF/HF и возникновения язвенной болезни [22, 25].

В работе Lucini D., Cerchiello M., Basilisco G., Cainelli M., Bianchi P.A. et al. (2000) проведено исследование регуляторных процессов у пациентов с ЯБ ДПК в фазе ремиссии в дневное время, в состоянии покоя путем спектрального анализа ВСП. По сравнению со здоровыми добровольцами, у пациентов с ЯБ парасимпатическая модуляция оказалась выше, в основном за счет снижения LF ($52,3 \pm 2,3$ к $40,3 \pm 3,9$; $P < 0,05$). В этом исследовании вклад парасимпатической активности в общую мощность спектра ВСП у пациентов с ЯБ составил 52,1%, а у здоровых добровольцев – 35,7%, соответственно [20].

По мере того, как возникали и менялись представления об этиологии и патогенезе ЯБ, изменялись и подходы к ее лечению. Исторически можно выделить несколько направлений.

Самым древним лекарственным способом лечения было использование препаратов белладонны и содержащегося в ней атропина. Атропин в дозах, подавляющих слюноотечение, приводящих к расширению зрачков и запорам, влиял на выделение соляной кислоты слабо. А в действующих дозах вызывал интоксикацию. В 44-45 гг.

XIX века начался синтез атропиноподобных соединений, не обладающих столь выраженными побочными эффектами, но и действующих немногим лучше атропина. Примером таких препаратов служат синтетический метацин и растительный алкалоид платифиллин. Заживление язвенного дефекта после их применения отмечено лишь у 60% больных. Весомым вкладом в терапию язвенной болезни явилось создание в 1980-х годах пирензепина, холиноблокатора избирательного действия на нервные структуры, опосредующие влияние блуждающего нерва на тучные клетки. Появление пирензепина (гастроцепина) являлось важным событием, так как его применение обеспечивало заживление язвы в 70% случаев.

Были сделаны попытки применить для лечения ЯБ блокаторы гистаминовых рецепторов, основным представителем которых является дифенгидрамин (димедрол). Однако, классический блокатор оказался малоэффективным. В 1972 г. был синтезирован циметидин, который подавлял гистаминопосредованную секрецию соляной кислоты. Рецепторы обкладочных клеток желудка, чувствительные к циметидину, были названы H_2 -рецепторами в отличие от H_1 -рецепторов, чувствительных к димедролу. В настоящее время синтезировано пять поколений блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов: I поколение – циметидин, II – ранитидин, III – фамотидин, IV – низатидин, V – роксатидин. При использовании новых препаратов совместно с антикислотными антацидами частота заживления после 4–8-недельного лечения возросла до 80%.

На смену H_2 -блокаторам пришла ингибиторы H^+K^+ATP Фазы, или ингибиторы протонной помпы (ИПП), блокирующие образование соляной кислоты на уровне мембраны париетальных клеток. В 1974 г. был синтезирован первый опытный образец этой группы препаратов, в 1975 г. появился первый промышленный образец – тимопразол, а в 1979 году синтезирован омепразол. В настоящее время в группу ИПП входят: омепразол (лосек, омез и др.), пантопразол (контролок), лансопразол (ланзап), рабепразол (париет), эзомепразол (нексиум). Все эти препараты способны в течение 24 часов контролировать выделение соляной кислоты независимо от вида стимуляции, к ним не вырабатывается толерантность, не развивается синдром «икошета», выраженных побочных эффектов не отмечено. Эффективность омепразола в 20 раз выше, чем у M_2 -холиноблокаторов и в 5

раз выше, чем у M_1 -холино- и H_2 -блокаторов, и обеспечивают эпителизацию язвенного дефекта в 90% случаев.

С целью ощелачивания применяли соду, что было нецелесообразно по той причине, что при её взаимодействии с кислотой образуется углекислый газ, который стимулирует выделение желудочного сока. Однако соду больные используют и в настоящее время в качестве разового средства при возникновении приступов болей и изжоги. Для лечения ЯБ рекомендуют нейтрализующие антациды (оксид магния, карбонат кальция, кальмагин, гастривил и др.) и нейтрализующе-обволакивающие (гидроокись алюминия, альмагель, фосфалюгель, гастал). Альпрогель и дигель включают ещё и вещества, подавляющие газообразование и отрыжку. Существуют таблетированные формы викаир и викалин, содержащие сложные смеси из висмута и растительных порошков. Из-за высокого содержания в большинстве из этих препаратов алюминия и кальция могут возникать запоры. При длительном применении в условиях почечной недостаточности алюминий может накапливаться в организме и приводить к тяжёлому поражению мозга. В целом, несмотря на несомненную эффективность, антациды не рекомендуют принимать постоянно.

Идея повышения естественной резистентности слизистой оболочки желудка, названная гастропротекцией, появилась в 1960-х годах, однако реализована сравнительно недавно. Хотя каждому из гастропротекторов присуще преобладание собственного механизма, в целом они обеспечивают повышение устойчивости клеток слизистой оболочки к агрессивным воздействиям. Этот эффект определяется многими факторами, из которых главными являются механическая защита слизистой, увеличение секреции слизи и щелочей, ускорение размножения клеток и улучшение кровотока в мелких сосудах желудка. Выделяют три группы препаратов.

Родоначальником первой стал основной нитрат висмута, применение которого началось более ста лет назад. Сегодня созданы новые, более эффективные препараты висмута: субсалицилат (десмол) и субцитрат (денол, вентрисол и др.). Препараты висмута оказывают бактерицидное действие на НР, которые располагаются на поверхности слизистой. Недостатком этих препаратов является их способность вызывать запоры.

Ко второй группе относится препарат сукральфат, представляющий собой комплексный алюминий содержащий сульфатированный дисахарид. За счёт освобождения алюминия он оказывает антацидное действие. Оставшаяся длинная молекула прилипает к поверхности язвы, образуя на ней прочную защитную плёнку. Его недостатки те же, что и у прочих препаратов алюминия.

Третья группа – препараты корня солодки (лакрицы). В 60-х годах на основе этого растения получены препараты карбенексон (биогастрон) и дуогастрон, действие которых в основном связано с увеличением количества и качества слизистого защитного слоя. Как и все препараты лакрицы, эти лекарства обладают свойствами альдостерона, одного из гормонов коры надпочечников. Они, в частности, способствуют задержке в организме натрия и выделению калия, что крайне нежелательно при гипертонической болезни и заболеваниях сердца.

Открытие 1983 года *H.pylori* ознаменовало изменение подходов в стратегии лечения ЯБ. В соответствии с парадигмами Graham D. «Нет *H.pylori* – нет ЯБ», «Хороший *H.pylori* – только мертвый *H.pylori*», ключевым моментом схем противоязвенной терапии стали считаться антибактериальные препараты, направленные на эрадикацию *H.pylori*.

Опираясь на клинический опыт и данные исследований был разработан нормативный документ, принятый в Маастрихте в 1996 году (I Маастрихтский консенсус) и дополненный в 2000 году (II Маастрихтский консенсус). Согласно этим документам разработаны схемы эрадикационной терапии [21].

Терапия первой линии: ИПП в стандартной дозе + Кларитромицин 500 мг 2 раза в день + Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или Метронидазол 500 мг 2 раза в день. Тройная терапия назначается как минимум на 7 дней (табл. 3).

В случае отсутствия успеха лечения назначается терапия второй линии: ИПП + Висмута субцитрат/субсалицилат 120 мг/600 4 раза в день + Метронидазол 500 мг 3 раза в день + Тетрациклин 500 мг 4 раза в день. Квадротерапия назначается как минимум на 7 дней (табл. 3).

Если препараты висмута не могут быть использованы, в качестве второго лечебного курса предлагаются тройные схемы лечения на основе ИПП. В случае отсутствия успеха второго курса лечения дальнейшая тактика определяется в каждом конкретном случае.

Из рекомендаций II Маастрихтского соглашения исключена схема лечения ИПП + Амоксициллин + производное нитроимидазола (Метронидазол). Эта комбинация является привычной для стран СНГ, где метронидазол в силу своей низкой стоимости и «традиционного» использования в качестве «репаранта» при язвенной болезни является практически неизменным антихеликобактерным агентом. При наличии резистентных к производным нитроимидазола штаммов *H.pylori*, эффективность данной схемы лечения значительно снижается.

Согласно рекомендациям II Маастрихтского консенсуса терапевты и гастроэнтерологи работали в течении 5 лет. Нарботанные за это время новые факты в изучении *H.pylori* послужили причиной проведения в марте 2005 года III совета ведущих ученых мира, занимающихся проблемой хеликобактерной инфекции.

В результате был выработан III Маастрихтский консенсус [21]. В новом документе предусмотрены схемы лечения первой линии и резервные схемы эрадикации. В качестве терапии первой линии предлагаются хорошо зарекомендовавшие себя две тройные схемы: ИПП + Кларитромицин + Амоксициллин или Метронидазол. В соответствии с новым консенсусом трехкомпонентная комбинированная антихеликобактерная терапия длительностью до 14 дней повышает эффективность эрадикации на 12%. Причем кларитромицин не желательно назначать в конкретной популяции при наличии данных о резистентности *H.pylori* к этому антибиотику свыше 30%. Это же касается метронидазола и амоксициллина, хотя резистентность к последнему у *H.pylori* встречается значительно реже. В случае одновременной устойчивости *H.pylori* к двум препаратам первой линии рекомендуется сразу начинать эрадикацию с резервной схемы, т. е. использовать резервную схему лечения в качестве первой линии.

Таблица 3

Стандартная эрадикационная терапия при инфицировании HP

Первая линия			
ИПП	Кларитромицин	Амоксициллин	Метронидазол
Стандартная доза:			

омепразол (20 мг x 2) лансопразол (30 мг x 2) пантопразол (40 мг x 2) рабепразол (20 мг x 2) эзомепразол (20 мг x 2)	500 мг x 2		1000 мг x 2
Стандартная доза	500 мг x 2	500 мг x 2	
Вторая линия			
ИПП	Висмут	Тетрациклин	Метронидазол
Стандартная доза	субцитрат(120 мг x 4) или субсалицилат (600 мг x 4)	500 мг x 4	500 мг x 3

В редких случаях неэффективности терапии препаратами первой линии и резервными средствами рекомендуется прибегать к следующим вариантам «терапии спасения»:

ИПП + Амоксициллин в высоких дозах (3 г/сут) в течение 10-14 сут;

ИПП + Амоксициллин + Левофлоксацин в течение 7-10 сут;

ИПП + Висмут + Тетрациклин + Фуразолидон в течение 7 сут.

Следует отметить, что методы лечения ЯБ, изложенные в Маастрихтских консенсусах, исходят из стратегии тотального уничтожения (эрадикации) НР: «выявлять (НР) и лечить (эрадикация)» – «test-and-treat strate-gy».

Однако в маастрихтских протоколах лечения не делается различия между НР – ассоциированной и НР – негативной ЯБ, которая не нуждается в эрадикации НР. Важнейшей проблемой, возникшей при практической реализации Маастрихтского консенсуса по тотальной эрадикации НР, стала возрастающая с каждым годом вторичная резистентность НР к действию схем анти-НР-терапии, влекущая за собой существенное снижение ее эффективности. При этом расширение круга антибактериальных средств ведет к возрастанию количества побочных явлений до 35-40% (в т.ч. дисбиоз, антибиотико-ассоциированной диареи). Получены данные о том, что эрадикация НР приводит к образованию послеязвенного рубца низкого качества. Следовательно, эрадикацию НР следует проводить по строгим показаниям, после определения чувствительности выделенных штаммов НР к антибиотикам [9, 21].

В современном понимании ЯБ – системное гастроэнтерологическое заболевание с многофакторным патогенезом, в котором НР только один из местно действующих факторов. Поэтому, помимо воздействия на местные патогенетические факторы, лечение должно быть направлено на восстановление нарушенных механизмов адаптивной регуляции и саморегуляции на различных уровнях. Появились работы

(Циммерман Я.С. и соавт.), в которых рекомендуется использование препаратов из группы ноотропов, обладающих совокупностью психо-, нейро- и соматотропных эффектов. К примеру, в стандартную схему добавляют пирацетам, который оказывает позитивное влияние на интегративную деятельность головного мозга и процессы передачи информации, восстанавливая механизмы управления и контроля (Циммерман Я.С., 2006). Для коррекции функционального состояния ЦНС, ее подкорковых структур применяют электросон – современный метод импульсной электротерапии. В результате лечения нормализуется функциональное состояние центральной и вегетативной нервной системы, ускоряется заживление язв. Для устранения психосоматических расстройств рекомендуется добавлять сбалансированные антидепрессанты (коаксил и др.) и проводить сеансы гештальт-терапии. В случаях, когда к стандартным схемам подключают данные методы наблюдалось повышение эффекта от эрадикации НР с 70 до 80%, снижение числа рецидивов в течение 1-го года до 5% и улучшение качества жизни [9].

Для оценки эффективности лечения и его индивидуализации анализ ВСР является наиболее удобным и информативным методом исследования состояния регуляторным систем организма. В последнее время появляются публикации, посвященные анализу ВСР до и после лечения пациентов с ЯБ.

Абрагамович О.О., Елисеев А.П., Семен Х.О., Черкас А.П. и соавт. (2004) исследовали влияние на ВСР интервальной гипоксической тренировки (ИГТ), применяемой в комплексном лечении ЯБ в послеэрадикационном периоде. Исследование ВСР показало существенное снижение временных (SDNN на 31,2%, RMSSD на 46,2%, pNN50 на 90,2%) и спектральных (TP на 54,2%, VLF на 17,0%, LF на 49,3% и HF на 71,8%) параметров. Эти показатели свидетельствуют о недостаточной активности автономной нервной системы и сниженном

адаптационном потенциале организма больных. Авторы отмечают, что у пациентов, в терапию которых было добавлено ИГТ, уменьшалось исходно высокий ТР (на 33,5%), что сопровождалось оптимизацией внутренней структуры спектра, тенденцией к нормализации автономного баланса (снижение LF/HF на 10,2%) и снятием напряжения нейрогуморальной регуляции (снижение амплитуды VLF-колебаний на 58,7%). Проведение до и после лечения индивидуально дозированного одноразового сеанса интервальной гипоксии, продемонстрировало повышение устойчивости организма к гипоксии и функционально-метаболического резерва у больных, которые использовали в комплексе лечения послеэрадикационного периода ИГТ, особенно в подгруппе с исходными высокими значениями ВСП (ТР >1500 мс²).

В публикации Циммермана Я.С., Кочуровой И.А., Владимирского Е.В. (2006) освещены результаты использования нового метода низкочастотной импульсной электротерапии – СКЭНАР-терапии в лечении ЯБ ДПК. У пациентов с ЯБ в фазу обострения исследовали вегетативный статус, используя методику кардиоинтервалографии с оценкой вегетативного тонуса, в том числе изучали ВСП с обработкой результатов во временной и частотной областях. Исходно у 21,3% больных преобладал тонус симпатической нервной системы, а у 61,1% – парасимпатической, при этом в 30,1% случаев наблюдалось его значительное повышение. При анализе данных ВСП у 80,4% обследованных отмечалось снижение показателя общей мощности спектра (ТР), преимущественно за счет уменьшения рефлекторных симпатических влияний (снижение LF). Доминирующим в структуре спектральной мощности (51,2%) оказались волны VLF, отражающие активацию церебральных эрготропных влияний. Авторы отдельно отмечают, что указанные изменения являются в наибольшей степени характерными у лиц с длительным язвенным анамнезом. При исходно измененной вегетативной реакции на фоне комплексной медикаментозной терапии с включением СКЭНАР-терапии отмечено восстановление физиологической реакции вегетативной нервной системы на раздражение блуждающего нерва [8].

В работе Ооие Т. и соавт. (1999) показано влияние H₂-блокаторов на ВСП. Цель исследования заключалась в изучении автономной нервной активности у пациентов

с ЯБ, которые принимали омепразол, ранитидин и плаунотол. На каждой стадии лечения проводилось холтеровское мониторирование и анализировалась ВСП. Ранитидин и омепразол вызывали небольшое изменение в сердечном ритме, но высокочастотная область (HF) мощности была выше, по сравнению с плаунотолом. А отношение LF/HF было ниже в течение лечения ранитидином, чем в течение лечения плаунотолом. Анализ ВСП показал уменьшенную амплитуду низкочастотной мощности в течение приема омепразола по сравнению с временем лечения ранитидином и плаунотолом. Ранитидин модулировал высокочастотную область, которая может быть связана с неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами H₂-блока-тора [17].

Katoh K., Nomura M. и соавт. (2002) изучали активность автономной нервной системы до и после эрадикации H. pylori у пациентов с хронической дуоденальной язвой. Анализ ВСП был выполнен у пациентов с ЯБ и у здоровых добровольцев. В группе больных анализ ВСП проводился до и после эрадикации H. pylori. Показатели ВСП до лечения описаны ранее, а после эрадикации H. pylori автономная активность значительно не отличалась. Отклонения в автономной деятельности, по словам авторов, сохраняются даже после эрадикации H. pylori. Это означает, что изменения в автономной регуляции могут быть независимым фактором риска в формировании хронической язвы в дополнение к инфицированию H. pylori [17].

Основываясь на современных данных, следует прийти к выводу, что ЯБ является мультифакториальным заболеванием, в возникновении, развитии и исходах которого участвуют как местные, так и системные предикторы. Наиболее изученными и значимыми местными факторами являются – пептический и хеликобактерный.

Устранение пептического фактора путем внедрения «фармакологической ваготомии» и эрадикационной антихеликобактерной терапии не решают полностью проблему не только НР-ассоциированной ЯБ, но и проблему НР-негативной ЯБ, кроме того, отмечается тенденция увеличения числа случаев осложненной ЯБ (кровотечения, перфорации).

Таким образом, кроме воздействия на основные локальные патогенетические звенья ЯБ, необходимо выявлять и устранять другие причины, к которым можно отнести в первую очередь нарушения вегетативной нервной регуляции, наиболее достоверную информацию, о которой можно получить пу-

тём исследования ВСР.

В отдельных работах последних лет указывается на достоверную корреляцию между изменениями ВСР и риском ЯБ, однако данные работы носят единичный характер, в них изучаются не все показатели ВСР и они представлены на малом клиническом материале.

Изучение изменений функции вегетативной нервной системы с помощью достоверных современных методик позволит на качественно новом уровне углубиться в изучение этиопатогенеза ЯБ и позволит на амбулаторном этапе выявлять группы риска развития ЯБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрагамович О. О., Семен Х. О., Єлісеєва О. П., і соат. / X Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств: тези доп. -Чернівці; К.; Чикаго. - 2004. - С. 270-271.
2. Ивашкин В.Т., Мерго Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. -М.: «Триада-Х». - 1999. - С. 243-255.
3. Калакутский Л.И., Манелис Э.С. // Медицина, фармация. - 2001. - №14.
4. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ variability сердечного ритма в клинической практике. Возрастные аспекты. -К.:Алкон. - 2002. - 191с.
5. Коркушко О.В., Якименко Д.М., Писарук А.В., и др. // Сучасна гастроентерол. - 2007. - №2(34). - С.14-19.
6. Руководство по гастроэнтерологии // Под ред. Комарова Ф.И., Гребенева А.Л. -М.:«Медицина». - 1995. - С. 456-475.
7. Хворостинка В.Н., Яблчанский Н.И., Панчук С.Н., Пасишвили Л.М. Терапевтическая гастроэнтерология: Руководство для практических врачей. -Х.:Основа. - 1999. - С.155-158.
8. Циммерман Я.С., Кочурова И.А., Владимирский Е.В. // Клиническая медицина - 2007. - № 7. - С. 35-41.
9. Циммерман Я.С. // Клиническая медицина. - 2006. - №3. - С. 9-18.
10. Черкас А.П., Семен Х.О., Єлісеєва О.П. та ін. // Сучасна гастроентерол. - 2006. -№4(30). - С. 44-49.
11. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека / Пер. с англ. под ред. акад. Костюка П.Г. -М: Мир. - 1996. - С.740-784.
12. Яблчанский Н.И., Мартыненко А.В., Мартимьянова Л.А. Неотъемлемая часть современной кардиологии: Учебное пособие: Серия для настоящих врачей. -Х.:ХНУ им. В.Н. Каразина. - 2006. - С. 69-79.
13. Яблчанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С., Зинкович И.И., Хрипаченко И.А. Исследуем регуляторные процессы. -Донецк:ЧП Бугасова. - 2005. - 196 с.
14. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R. // Circulation. - 1992. - Vol.85. - P. 164-171.
15. Ewing D.J., Martin C.N., Young R.J., et al. // Diabetic Care. - 1985. - Vol.85. - P. 491-198.
16. Hon E.H., Lee S.T. // Am. J. Obstet. Gynec. - 1965. - № 87. - P. 814-26.
17. Katoh K., Nomura M., Nakaya Y., et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2002. - Vol.16. - P.180-186.
18. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., et al. // Am. J. Cardiol. - 1987. - Vol.59. - P. 256-262.
19. Kosyn'skyi O.V. // Klin Khir. - 2006. - Vol. 2. - P. 8-10.
20. Lucini D., Cerchiello M., Basilisco G., et al. // Auton. Neuroscience. - 2000. - Vol. 84(3). - P. 122-129.
21. Malfertheiner P., Megraud F., O'morain C., et al. // Gut. - 2006. - Dec. 14.
22. Nada T, Nomura M, Iga A., et al. // J. Med. - 2001. - Vol. 32. - № 5-6. - P. 333-347.
23. Nomura M, Nakaya Y, Nada T, et al. //Jpn. Heart. J. - 1998. - Vol.39(3). - P. 331-338.
24. Wolf M.M., Varigos G.A., Hunt D. et al. // Med. J. Australia. - 1978. - Vol.2. - P.52-53.
25. Yukinaka M., Nomura M., Saijyo T., et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2000.- Vol. 1. - P.40-41.

ВИРАЗКОВА ХВОРОБА ШЛУНКУ ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ: ЗМІНА УЯВЛЕНЬ ТА ПІДХОДІВ, АКЦЕНТИ НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

О.Є. Томіна, М.І. Яблчанський

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

Надан огляд літератури стосовно етіології, патогенезу та лікуванні виразкової хвороби. З вороттям інтересу до значення вегетативної нервової системи в утворенні виразкового дефекту, виникла потреба у вивченні регулярних процесів шляхом аналізу варіабельності серцевого ритму(ВСР). Приведені публікації останніх років, в котрих зустрічаються окремі дослідження, присвячені аналізу ВСР у хворих з виразковою хворобою.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: варіабельність серцевого ритму, регулярний процес, вегетативна нервова система, виразкова хвороба

PEPTIC ULCER DISEASE: CHANGE OF NOTIONS AND APPROACHES, ACCENTS TO THE HEART RATE VARIABILITY

E.E. Tomina, N.I. Yabluchanskiy

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

Peptic ulcer etiology, pathogenesis and therapy literature review is offered. With the reoccurrence of interest to the meaning of autonomous nervous system in the genesis of ulceration, the research of regulatory processes using heart rate variability (HRV) analysis becomes strongly actual. Latest publication that contain separate HRV investigations in peptic ulcer patients are given.

KEY WORDS: heart rate variability, regulatory process, autonomous nervous system, peptic ulcer