

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ДОМПЕРИДОНУ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ З ТОЧКИ ЗОРУ ВПЛИВУ НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

О.Ю. Бичкова, Л.О. Мартим'янова

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

РЕЗЮМЕ

У статті висвітлені особливості застосування домперидону у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) з урахуванням його впливу на варіабельність серцевого ритму (ВСР). Проведене дослідження виявило зниження на тлі прийому домперидону у даної категорії пацієнтів загальної потужності ВСР за рахунок пригнічення в більшій мірі високочастотної активності, що диктує необхідність обережного індивідуального призначення препарату, особливо в осіб з вихідною низькою загальною потужністю спектру, і подальшого поглибленого вивчення його впливу на нейрогуморальну регуляцію організму (НГР).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, варіабельність серцевого ритму, домперидон

THE PECULIARITIES OF DOMPERIDON TREATMENT IN PATIENTS WITH GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN THE ASPECT OF INFLUENCE ON HEART RATE VARIABILITY

O.Yu. Bychkova, L.A. Martimjanova

V.N. Karazin Kharkov National University

SUMMARY

In this article it is shown the peculiarities of Domperidon treatment in patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD) in the aspect of influence on heart rate variability (HRV). The held investigation was clearly recognized the reduction of the general HRV output in the above shown group of patient, against Domperidon intake, most of all due to high - frequency activity suppression. It seems the necessity of the careful individual drug prescribing, especially in patients with the starting low level of general spectrum output and the following profound study of domperidon influence on the neurohumoral human body regulation.

KEY WORDS: gastro-esophageal reflux disease, heart rate variability, Domperidon

УДК: 616.33/34-053.6:616-018.2

ЗАЛЕЖНІСТЬ ІМУНОЛОГІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ВІД ІНФІКУВАННЯ *HELICOBACTER PYLORI* У ПІДЛІТКІВ З ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ НА ФОНІ СИСТЕМНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Л.Ф. Богмат, І.М. Яковлева, І.М. Неліна

Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України, м. Харків

РЕЗЮМЕ

Вивчена залежність імунологічного гомеостазу від інфікування *Helicobacter pylori* у 73 підлітків віком 11-18 років з гастродуоденальною патологією, що виникає на фоні системної дисплазії сполучної тканини. Встановлено, що зміни в імунній системі у даного контингенту хворих не залежать від наявності пілоричного хелікобактеріозу. Основними факторами агресії при формуванні гастродуоденальної патології у підлітків з дисплазією сполучної тканини є зміни біохімічних характеристик внутрішнього середовища верхніх відділів травного тракту внаслідок рефлюксів на фоні порушень імунологічного гомеостазу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: підлітки, гастродуоденальна патологія, системна дисплазія сполучної тканини, імунологічний гомеостаз

На сучасному етапі в структурі соматичної захворюваності у дітей та підлітків одне з перших місць займає патологія органів

травлення. Згідно зі статистичними даними МОЗ України, поширеність захворювань органів травної системи за останні роки має

тенденцію до збільшення – з 85,7% до 110-120%, причому подібна тенденція характерна для більшості країн світу, у тому числі високорозвинутих [5]. Формуючись в період найбільш інтенсивного росту і розвитку підлітка, коли фізіологічні функції організму особливо нестійкі, захворювання травного тракту призводять до розвитку тяжкої патології у дорослому віці. Провідне місце серед захворювань травної системи у дітей та підлітків займає хронічна гастродуоденальна патологія (58-72%), при цьому у 53,1% дітей вона носить поєднаний характер. Також відмічається збільшення ерозивних процесів в слизовій оболонці (СО) шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та рецидивуючий перебіг захворювань [1, 5]. Окрім хронічного запального процесу, виявляються порушення моторики ШКТ і, перш за все, у вигляді недостатності сфінктерного апарату, котрі призводять до розвитку рефлюксів різноманітної локалізації та ступеня вираженості. При рефлюксах відмічається ретроградне закидання вмісту нижчерозташованих відділів травного тракту до вищерозташованих, що поступово змінює біохімічний склад внутрішнього середовища та призводить до виникнення морфофункціональних змін в СО [7].

Відомо, що захворювання гастродуоденальної системи розвиваються на фоні порушень імунологічної реактивності організму [8]. На сучасному етапі одним із основних факторів виникнення гастродуоденальної патології вважається інфекційний [1, 4, 5]. За даними літератури *Helicobacter pylori* (Hр) виявляється від 47,0 до 95,0% дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт [8].

В останні роки увагу вчених привертає проблема дисплазії сполучної тканини (ДСТ) у зв'язку з високою розповсюдженістю в популяції (20,9-48,3%), а також можливістю різноманітних ускладнень. У симптомокомплекс ДСТ входить, окрім розладів опорно-рухового апарату, патологія клапанів серця та судинної стінки, шкіри та слизових оболонок, фасцій та апоневрозів, очей, дихальної системи та шлунково-кишкового тракту [6]. Характер структури та метаболізму сполучної тканини має значний вплив на функціональну активність імунної системи. Довказано, що імунна система у підлітків з ДСТ характеризується вираженим імунодефіцитом, який на клінічному рівні проявляється хронічними рецидивуючими запальними процесами [2]. ШКТ при цьому обов'язково залучається до патологічного процесу. ДСТ органів системи травлення проявляються мікродивертикульозом кишечника, порушенням екскреції соків у травному каналі,

перистальтики органів. Схильність до запалення в СО шлунка та кишечника є одним із ускладнень дисплазії сполучної тканини [2].

Тісний взаємозв'язок між станом структури, функціями сполучної тканини та патологією ШКТ обумовлює клінічні особливості захворювань гастродуоденальної зони у підлітків з ДСТ, вивчення яких дозволить розкрити патогенез вказаної патології, а також визначити тактику диспансерного нагляду таких підлітків.

Однак в літературі відсутні дані про стан імунологічного гомеостазу та роль хелікобактерної інфекції у розвитку гастродуоденальної патології у підлітків з системною дисплазією сполучної тканини (СДСТ).

Метою даної роботи було виявлення імунологічних особливостей гастродуоденальної патології, асоційованої з *Helicobacter pylori* та без наявності Hр, а також ролі хелікобактерної інфекції у виникненні патології верхніх відділів травного тракту (ВВТТ) у підлітків з ДСТ.

Робота виконана в рамках НДР Інституту охорони здоров'я дітей і підлітків АМН України "Клініко-патогенетичні особливості перебігу захворювань сполучної тканини диспластичної та аутоімунної природи, шляхи вдосконалення їх діагностики та лікування", (№ держреєстрації 0100U001125).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебувало 73 підлітка віком від 11 до 18 років з гастродуоденальною патологією, яка виникла на фоні СДСТ. Контрольну групу склали 23 практично здорових однолітки. Діагноз хронічної гастродуоденальної патології верифіковано за допомогою анамнестичних, клінічних, лабораторних даних, а також езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) з прицільною біопсією, інтрагастральною рН-метрією, результатів ультразвукового дослідження органів черевної порожнини. *Helicobacter pylori* діагностовано за допомогою серологічного методу (імуноферментний аналіз) – на підставі виявлення специфічних антитіл класу IgG до Hр в сироватці крові, а також морфологічного методу. Першу групу склали 26 (35,6%) підлітків, які були інфіковані Hр. Решта хворих, у яких Hр не було виявлено 47 (64,1%), склали другу групу ($p < 0,001$).

Оцінка імунологічного статусу проводилась на підставі вивчення моноцитарно-фагоцитарної, клітинної та гуморальної ланок, рівня органонеспецифічних антитіл до колагену та еластину, а також місцевого імунітету шляхом визначення секреторного IgA в слині.

Моноцитарно-фагоцитарна ланка імуніте-

ту вивчалась за показниками фагоцитарної та метаболічної активності лейкоцитів крові з визначенням фагоцитарного числа (ФЧ) та фагоцитарного індексу (ФІ) (методика І.Б. Єршова, 1997), показників спонтанного та індукованого НСТ-тесту (М.Е. Kanof, 1991). Визначення субпопуляцій лімфоцитів проводилось методом непрямой мембранної флюоресценції за допомогою моноклональних антитіл до специфічних антигенних детермінант Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), В-лімфоцитів (CD19+). Т-активні лімфоцити визначались за методом спонтанного розеткоутворювання з еритроцитами барану (Еа-РУК) (Felsburg P.J., Edelman R., 1976).

Визначення рівня сироваткових імуноглобулінів А, М, G проводилось спектрофотометричним методом (В.В. Чиркин та співавт., 1990); концентрації циркулюючих імуних комплексів (ЦК) - методом селективної преципітації з поліетиленгліколем-6000 (П.В. Стручков та співавт., 1985; CoHu J.R. et all, 1983); рівня комплементу - в реакції його витрати з використанням гемолітичної системи (Н.И. Кондрашова, 1974); визначення рівня органонеспецифічних антитіл до колагену та еластину методом імуноферментного аналізу (ІФА) (А.М. Єгорова та співавт., 1991). Секреторний ІgА в слині визначався також методом ІФА (А.М.Єгорова та співавт., 1991).

Статистичний аналіз проведеної з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програм "Microsoft Excel-97" та "Statgrafics". Достовірність розходжень визначали за допомогою метода Фішера та t-критерія Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні анамнестичних даних встановлено, що 76,0% підлітків, інфікованих Нр, та 60,0% пацієнтів без Нр ($p>0,05$) мали обтяжену спадковість щодо патології травного тракту. Практично у всіх підлітків захворювання гастроудоденальної зони поєднувалися з іншими хворобами органів травлення (дискінезії жовчовивідних шляхів, холецистити, диспанкреатизм та ін.).

Тривалість захворювання в основному складала понад 3 роки (у 46,1% пацієнтів першої групи і у 38,3% - другої). Спостерігалась тенденція до збільшення кількості пілоричного хелікобактеріозу з віком. Виявлена більш висока частота інфікованості Нр у хворих старшої групи 15 - 18 років (15,4%), $p<0,001$.

Аналіз структури захворювань ВВТТ у підлітків з СДСТ показав, що хронічний гастроудоденіт склав більшість як у першій, так і в другій групі, рідше зустрічався хронічний гастрит та виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ВХДПК). Характерним для підлітків з хелікобактеріозом були ерозивно-виразкові рефлюкс-езофагіти (таблиця 1).

При ендоскопічному дослідженні встановлено, що у підлітків обох груп переважала картина поверхневого гастриту, але на фоні інфікування Нр частіше зустрічався гіпертрофічний гастрит та ерозивно-деструктивні форми ($p<0,02$), в основному у вигляді ерозивного бульбіту, а також субатрофічні зміни СО цибулини дванадцятипалої кишки (таблиця 2).

Таблиця 1

Структура захворювань ВВТТ у підлітків з СДСТ залежно від інфікування Нр

Діагноз захворювання	Підлітки з (Нр+), n=26	Підлітки з (Нр-), n=47	p
Хронічний гастрит	1 (3,8%)	5 (10,6%)	$p>0,05$
Хронічний гастроудоденіт	23 (88,4%)	41 (87,2%)	$p>0,05$
ВХДПК	2 (7,7%)	1 (2,1%)	$p>0,05$
Неерозивна гастроєзофа-геальна рефлюксна хвороба (НГЕРХ)	5 (19,2%)	7 (14,8%)	$p>0,05$
Рефлюкс-езофагіт (ерозивна ГЕРХ)	2 (7,7%)	0 (0%)	$p<0,001$

Таблиця 2

Ендоскопічна картина СО шлунка та дванадцятипалої кишки при гастроудоденальній патології у підлітків з СДСТ залежно від наявності Нр

Зміни слизової оболонки	Перша група (Нр+), абс. ч. (%)	Друга група (Нр-), абс. ч. (%)	p
Деструктивні форми (ерозії, виразки)	7 (26,9%)	4 (8,5%)	$p<0,02$
Поверхневий гастроудоденіт	11 (42,3%)	29 (61,7%)	$p>0,05$
Гіперпластичний гастрит	4 (15,4%)	4 (8,5%)	$p>0,05$
Гіпертрофічний гастрит	12 (46,2%)	12 (25,5%)	$p<0,03$
Ерозивний гастрит	0 (0%)	2 (4,2%)	$p<0,03$
Субатрофічний антральний гастрит	0 (0%)	1 (2,1%)	$p>0,05$
Ерозивний бульбіт	5 (19,2%)	1 (2,1%)	$p<0,001$
Субатрофічний бульбіт	2 (7,7%)	0 (0%)	$p<0,01$
Гіпертрофічний бульбіт	3 (11,5%)	2 (4,2%)	$p>0,05$

Характерним для підлітків з СДСТ є наявність рефлюксів різноманітної локалізації та вираженості, які однаково часто зустрічались в обох групах (відповідно у 69,2% та у 74,5%). Частіше виявлявся дуоденогастральний рефлюкс (ДГР) (55,5%).

Показники рН-метрії не мали достовірних розходжень по групах. У 50,0-55,3% пацієнтів хронічна гастродуоденальна патологія супроводжувалась збереженою кислотоутворюючою функцією шлунка в межах нормо-

ацидності, у 50,0-42,5% вона була підвищеною та лише у одного підлітка (2,1%) другої групи – зниженою. Тобто розвиток рефлюксів та кислотність шлункового соку не залежала від інфікованості Нр.

Імунологічні дослідження дозволили виявити у підлітків з патологією гастродуоденальної системи зміни в імунитеті різнопланового характеру, які представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники імунної системи при гастродуоденальній патології у підлітків з СДСТ (M±m)

Показники	Контрольна група (n=23)	Підлітки, інфіковані Нр(+) (n=22)	Підлітки не інфіковані Нр(-) (n=43)
Т-акт. лімф., %	31,9±0,9	35,03±1,06*	34,9±0,7*
Т-общ. лімф., %	57,6±1,4	48,3±0,8*	48,4±0,5*
В-лімф., %	20,2±0,3	22,2±0,5*	22,2±0,3*
Т-хелпери, %	43,1±1,4	39,5±0,86*	39,6±0,6*
НСТ-спонт., %	11,4±0,5	22,06±0,8*	21,9±0,6*
НСТ-індук., %	21,0±0,8	31,6±1,2*	31,3±0,8*
Фаг. число, %	77,1±1,3	60,6±2,03*	60,7±1,4*
Фаг. індекс	7,3±0,2	5,3±0,2*	5,3±0,1*
Ig A, г/л	1,6±0,1	2,52±0,1*	2,49±0,1*
Ig M, г/л	1,5±0,1	1,49±0,1	1,46±0,07
Ig G, г/л	12,8±0,8	12,8±0,6	12,6±0,4
ЦІК, г/л	1,2±0,1	0,94±0,1*	0,93±0,07*
Комплем., усл.од.	1,4±0,1	1,31±0,07	1,31±0,05
Секреторний IgA	0,194±0,007	0,272±0,013*	0,264±0,009*

* - p<0,05 - в порівнянні з контролем.

Встановлено, що Т-система імунітету у хворих обох груп характеризувалась зниженням вмісту Т-загальних лімфоцитів і підвищенням рівня Т-активних лімфоцитів. В-система імунітету знаходилась в стані активації, що проявлялось збільшенням вмісту В-лімфоцитів та рівня IgA (p<0,001). Моноцитарно-фагоцитарна ланка характеризувалась зниженням фагоцитарного числа та індексу (p<0,01) при підвищенні метаболічної активності фагоцитів (НСТ-тесту спонтанного та індукованого, p<0,001).

При загостренні хронічної гастродуоденальної патології в обох групах відмічалась активація системи місцевого імунітету, що проявлялось у підвищенні рівня секреторного IgA в ротоглотковому секреті.

Аутоантитіла до колагену визначались однаково часто у підлітків обох груп (відповідно у 80,0% та у 92,0%), але антитіла до еластину дещо частіше реєструвались у осіб без інфікування Нр (64,0% проти 40,0%, p>0,05), тобто процес деструкції СТ не залежить від присутності Нр.

Таким чином, проведені дослідження показали, що у підлітків з СДСТ хелікобактерна інфекція не є провідним фактором агресії у формуванні гастродуоденальної патології. Виявлені імунологічні зміни не мають достовірних розходжень по групах в залежності від наявності хелікобактерної інфекції. Ці зміни є проявом дисфункції самої СТ і

основою для формування запальних процесів в СО гастродуоденальної зони у осіб з СДСТ.

ВИСНОВКИ

1. Патологія верхніх відділів травного тракту у підлітків з СДСТ має низький рівень інфікованості *Helicobacter pylori*.
2. Зміни в імунній системі при гастродуоденальній патології у підлітків з СДСТ не залежать від наявності пілоричного хелікобактеріозу.
3. Основними факторами агресії при формуванні патології гастродуоденальної зони у підлітків з СДСТ є зміни біохімічних характеристик внутрішнього середовища верхніх відділів травного тракту внаслідок рефлюксів різноманітної локалізації та ступеня вираженості на фоні порушень імунологічного гомеостазу.
4. Інфікування *Helicobacter pylori* на більш пізніх етапах захворювання ускладнює перебіг гастродуоденальної патології у підлітків з СДСТ у зв'язку з розвитком ерозивно-виразкових уражень.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку: на підставі отриманих результатів існує необхідність подальшого удосконалення тактики лікування та диспансерного нагляду підлітків з хронічною гастродуоденальною патологією, що розвинулась на фоні СДСТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.В., Павленко Н.В., Волошина Л.Г. и др. // Сучасна гастроентерологія: питання діагностики та лікування: Збірник наукових праць. - Харків, 2002. - С. 5-6.
2. Богмат Л.Ф., Ахназарянц Э.Л., Нелина И.Н., и др. // Медицинская реабилитация в педиатрии: Материалы науч.-практ. симпозиума. - Евпатория, 2003. - Вып.8. - С. 35-37.
3. Богмат Л.Ф., Яковлева И.М., Полищук Ж.В. // Экспериментальная і клінічна медицина. -2004. - № 1. - С. 158-163.
4. Денисова М.Ф., Мягка Н.М. // ПАГ. - 2000. - № 1. - С. 54-58.
5. Лукьянова Е.М., Белоусов Ю.В., Денисова М.Ф. // Проблемы медицинской науки та освіти. - 2002. - № 3. - С. 5-7.
6. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. - Санкт-Петербург: "Политекс", 1998. - 57 с.
7. Филин В.А // Педиатрия. - 1994. - № 1. - С. 95-97.
8. Шульгай О.М. // ПАГ. - 2000. - № 1. - С. 29-31.
9. Givelli C.M., Cuvello P., Limido E., et al. // Amer. J. Gastroenterology. - 1996. - Vol. 91. - P. 648-653.
10. Steinmann B., Royce P.M. Connective Tissue and its Heritable Disorders: Molecular, Genetic and Medical Aspects. - New York, 1993. - P. 351-407.

ЗАВИСИМОСТЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА ОТ ИНФИЦИРОВАНИЯ *HELICOBACTER PYLORI* У ПОДРОСТКОВ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ СИСТЕМНОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Л.Ф. Богмат, И.М. Яковлева, И.Н. Нелина

Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, г. Харьков

РЕЗЮМЕ

Изучена зависимость иммунологического гомеостаза от инфицирования *Helicobacter pylori* у 73 подростков в возрасте 11 - 18 лет с гастродуоденальной патологией, протекающей на фоне системной дисплазии соединительной ткани. Установлено, что изменения в иммунной системе при гастродуоденальной патологии у данного контингента больных не зависят от наличия пилорического хеликобактериоза. Основными факторами агрессии при формировании гастродуоденальной патологии у подростков с дисплазией соединительной ткани являются изменения биохимических характеристик внутренней среды верхних отделов пищеварительной системы вследствие рефлюксов на фоне нарушений иммунологического гомеостаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подростки, гастродуоденальная патология, системная дисплазия соединительной ткани, иммунологический гомеостаз

CORRELATION BETWEEN IMMUNOLOGIC HOMEOSTASIS AND INFECTING WITH *HELICOBACTER PYLORI* IN ADOLESCENTS WITH GASTRODUODENAL PATHOLOGY AGAINST THE BACKGROUND OF SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

L.F. Bogmat, I.M. Yakovleva, I.N. Nelina

Institute of children and adolescents health care AMS of Ukraine, Kharkov

SUMMARY

Dependence of immunologic homeostasis on *Helicobacter pylori* infection was studied in 73 adolescents, aged 11 to 18, with gastroduodenal pathology against the background of systemic connective tissue dysplasia. It was established that certain changes of immunologic system in gastroduodenal pathology in this group of patients did not depend upon *H. pylori* presence. The main aggressive factors of gastroduodenal pathology development in adolescents with systemic connective tissue dysplasia were changes in biochemical characteristics of internal medium of the upper sections of digestive system owing to refluxes against the background of immunologic homeostasis disorders.

KEY WORDS: adolescents, gastroduodenal pathology, systemic connective tissue dysplasia, immunologic homeostasis