

УДК 612.3 + 616.3-008.1

РЕФЛЕКТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ И ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ**Михайлова Л.А., Желонина Л.Г.***ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, Красноярск, e-mail: krasphysiol@mail.ru*

С целью выяснения наличия межсистемных рефлексов и роли отдельных уровней нервной регуляции в поддержании сердечного ритма у детей с функциональной диспепсией в сочетании с дуоденогастральным рефлюксом было проведено обследование 53 детей 7–10 лет. Контрольная группа – дети, относящиеся к I и II группам здоровья. Использовали метод кардиоинтервалографии и активную ортостатическую пробу. Установлено, что высокая стабильность сердечного ритма у детей с функциональной диспепсией по сравнению со здоровыми обеспечивается более высокими симпатическими влияниями. На фоне стандартной медикаментозной терапии повышается роль центральных механизмов регуляции поддержания стабильности сердечного ритма, а при наличии моторных нарушений верхнего отдела пищеварительного тракта в виде дуоденогастрального рефлюкса выявлено также повышение тонуса вагуса. Соотношение между уровнями регуляции различно при разных клинических вариантах функциональной диспепсии, что подтверждено результатами факторного анализа.

Ключевые слова: дети, функциональная диспепсия, дуоденогастральный рефлюкс, сердечный ритм, показатели variability

REFLEX MECHANISMS OF MAINTENANCE OF STABILITY OF THE WARM RHYTHM AT CHILDREN WITH FUNCTIONAL DYSPEPSIA AND THE DUODENOGASTRALNY REFLUX**Mikhaylova L.A., Zhelonina L.G.***SEI VPO «Krasnoyarsk state medical university of the prof. V.F. Voyno-Yasenetsky» Ministry of Health the Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: krasphysiol@mail.ru*

For the purpose of clarification of existence of intersystem reflexes and a role of separate levels of nervous regulation in maintenance of a warm rhythm at children with functional dyspepsia in combination with a duodenogastralny reflux examination of 53 children of 7–10 years was conducted. Control group – the children belonging to I and II groups of health. Used a method of a kardiointervalografiya and active ortostaticesky test. It is established that high stability of a warm rhythm at children with functional dyspepsia is provided as autonomous (sympathetic influences prevail), and central by regulation contours. Against standard medicamentous therapy the role of the central mechanisms of regulation of maintenance of stability of a warm rhythm raises, and in the presence of motor violations of the top department of a digestive tract in the form of a duodenogastralny reflux also increase of a tone of a vagus is revealed. Ratio between regulation levels variously at different clinical options of functional dyspepsia that is confirmed with results of the factorial analysis.

Keywords: children, functional dyspepsia, duodenogastralny reflux, warm rhythm, variability indicators

Клинический синдром диспепсии является следствием нарушений процессов пищеварения и моторной активности желудочно-кишечного тракта, что приводит к хроническим воспалительным заболеваниям верхних отделов пищеварительного тракта (эзофагиты, гастриты, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки) и функциональным нарушениям моторной функции пищеварительного тракта в виде рефлюксов [1, 2, 6, 8, 9]. В качестве лечебных факторов используются как патогенетические средства, так и симптоматические. Однако возможности лекарственной терапии, по мнению ряда авторов, пока не ограничены, хотя и накоплен опыт применения полиферментных препаратов, ингибиторов протонной помпы (антисекреторные препараты), блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов, прокинетики [3, 8, 9],

трициклических антидепрессантов и ряда альтернативных методик [4], а также антихеликобактерной терапии [3] и средств растительного происхождения [5, 7]. Вместе с тем синдром диспепсии у детей требует дифференцированного подхода к лечению, поскольку у каждого больного может преобладать тот или иной этиопатогенетический фактор [7]. Наличие межсистемных рефлексов, участвующих в регуляции деятельности внутренних органов, позволяет предположить у детей с функциональной диспепсией изменение в деятельности сердечно-сосудистой системы, регуляция которой осуществляется как экстра-, так и интракардиальными нервными и гуморальными механизмами.

Цель исследования – выяснить механизмы поддержания стабильности сердечного ритма у детей с функциональными

диспепсиями в сочетании с моторной дисфункцией желудка в виде дуоденогастрального рефлюкса до и после проведенного стандартного лечения.

Материалы и методы исследования

Проведено динамическое наблюдение за 53 детьми с функциональными диспепсиями в возрасте 7–10 лет обоего пола при поступлении и за 2 дня до выписки. В соответствии с клиническим диагнозом выделены следующие группы: I группа (n = 37) – дети с функциональной диспепсией без нарушения моторной функции желудка, II группа (n = 16) – дети с функциональной диспепсией в сочетании с дуоденогастральным рефлюксом (ДГР). Всем детям проведено эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Верификация диагноза основывалась на критериях, разработанных для возрастной группы 4–18 лет (педиатрический раздел Римских критериев – III, принятых в 2006 году) [10]. Согласно медико-экономическим стандартам всем перечисленным группам детей назначалась адекватная симптоматическая и патогенетическая терапия. Терапия включала спазмолитические (папаверин) и антациды (альмагель) средства, а для больных с ГЭР и ДГР назначался противорвотный препарат (церукал), снижающий возбудимость рвотного центра и хеморецепторной пусковой зоны, а также блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов (ранитидин). Кроме этого, больным в качестве профилактики невротических нарушений назначались препараты растительного происхождения (мята перечная, валериана). Комплекс терапии для детей с функциональной диспепсией зависел от клинического варианта диспепсии, учитывал наличие и степень выраженности симптомов, а также возраст и массу тела ребенка. В качестве контрольной группы обследованы относительно здоровые дети (n = 200) этого же возраста (I или II группы здоровья, в последние 3 месяца не имевшие острых заболеваний).

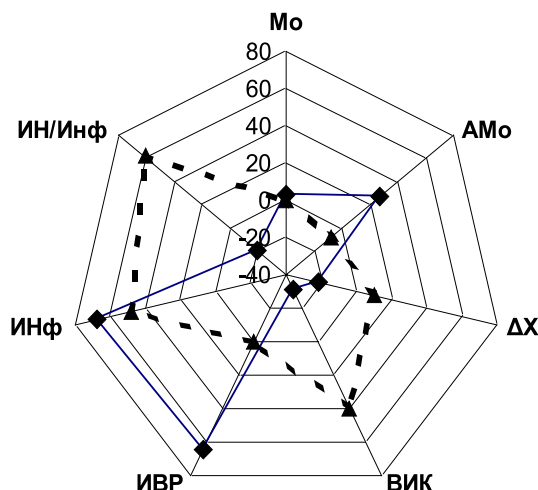
Исследования проведены на аппаратно-программном комплексе «Valenta+» с использованием метода кардиоинтервалографии и активной ортостатической пробы (АОП) в соответствии с юридическими и этическими принципами медико-биологических исследований у человека (заключение локального этического комитета ГБОУ ВПО КрасГМУ). Межгрупповые сравнения оценивались с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни и Фишера. Статистически значимых половых отличий не было выявлено, что позволило проводить сравнение только по указанным нозологическим группам. Для статистической обработки результатов исследования и проведения факторного анализа использовался пакет прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Как известно, поддержание стабильности сердечного ритма обеспечивается как интра-, так и экстракардиальными механизмами. Показатель частоты сердечных сокращений (ЧСС) у детей с функциональной диспепсией при поступлении находится на нижней границе физиологических нормативов ($p < 0,05$), медиана в I группе

составила 76,63, а во II группе – 76,81 уд./мин, у здоровых этот показатель был равен ($81,53 \pm 0,94$) уд./мин. Проведение стандартного лечения способствовало тенденции повышения этого показателя только у детей с ДГР ($p = 0,078$).

Анализ variability сердечного ритма в покое и при активной ортостатической пробе (АОП) позволил выявить следующую динамику (рисунок).



Динамика показателей кардиоинтервалографии в процессе лечения (относительно исходного уровня в %) у детей с функциональными диспепсиями без моторной дисфункции желудка (I группа, сплошная линия) и в сочетании с дуоденогастральным рефлюксом (II группа, штриховая линия). Обозначения: Мо-мода; АмО – амплитуда моды; ΔХ – вариационный размах; ИВР – индекс вегетативного равновесия; ИН – индекс напряжения; ИН/ИНф – отношение ИН после активного ортостаза к ИН фоновому; ВИК – вегетативный индекс Кердо

Мода (Мо), отражающая активность гуморального канала регуляции, у детей с функциональными диспепсиями как без нарушений моторной функции желудка, так и в сочетании с ДГР, превысила показатели здоровых детей ($0,68 \pm 0,02$ с) на 5,8 и 8,8% ($p = 0,063$; $p < 0,05$). В процессе лечения статистически значимой динамики этого показателя ни в одной из групп не выявлено. Вариационный размах (ΔX) у детей с диспепсиями до лечения был практически одинаков в обеих клинических группах, медиана составляла 0,31 с по сравнению со здоровыми ($0,31 \pm 0,02$) с. После лечения в I группе отмечено снижение этого показателя по сравнению с исходным уровнем на 22,5% ($p < 0,01$), в то время как у детей с ДГР наоборот, этот показатель увеличился на 12,9% ($p < 0,05$). Уровень индекса веге-

тативного равновесия (ИВР), отражающего влияние центрального контура регуляции на автономный (синусовый) узел по нервным каналам, в группе здоровых составил $(154,56 \pm 9,77)$ усл.ед. Согласно результатам, при поступлении в I группе центральные влияния на поддержание стабильности сердечного ритма были наиболее значимы (+ 9,3% от уровня здоровых; $p < 0,05$) и к концу лечения ИВР превысил уровень здоровых на 79,9% ($p < 0,001$). Однако у детей II группы ИВР статистически значимо не отличался от уровня здоровых ни при поступлении, ни после проведенного лечения.

Индекс напряжения (ИН) – показатель уровня централизации регуляции сердечного ритма, его уровень в контрольной группе в исходном состоянии (ИНф) был равен $(113,5 \pm 17,8)$ усл.ед. В процессе проведенного стандартного лечения этот показатель возрос только в I группе детей на $67,3 \pm 3,2\%$ ($p < 0,001$), а у детей с ДГР статистически значимых отличий не выявлено. Однако при выполнении активного ортостаза ИН у больных с функциональной диспепсией без рефлюксов (I группа) превысил показатель здоровых на $110 \pm 6,3\%$ ($p < 0,001$), а у детей с дискоординацией гастродуоденального комплекса увеличение составило $170 \pm 6,8\%$ ($p < 0,001$).

Полученные данные позволяют говорить о высокому влиянию центрального контура регуляции в сердечной деятельности у больных с функциональной диспепсией, что наиболее ярко проявляется при проведении нагрузочных проб. Показатель амплитуда моды (АМо), определяющий состояние активности симпатического отдела автономной нервной системы, а также указывающий на стабильность ритма, в группах больных детей при поступлении статистически значимо не отличался от контроля ($36,80 \pm 1,00\%$). Однако в процессе лечения у детей I группы АМо возрастает на $26,5 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$), а в группе с ДГР снижается на $8,3 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$).

Различная степень вовлечения в регуляцию сердечной деятельности симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы у обследованных групп детей с функциональной диспепсией демонстрирует и вегетативный индекс Кердо (ВИК). Во всех обследованных группах больных при поступлении преобладают симпатические влияния: медиана этого показателя в I и II группах составила соответственно 16,76 усл.ед. и 14,96 усл.ед., у здоровых – $17,65 \pm 1,23$ усл.ед. Проведение АОП показало, что у детей с функциональной диспепсией доля асимпатикотонических реакций на нагрузку либо

отсутствует (II группа), либо представлена лишь в 2,7% (I группа) в отличие от групп здоровых детей, у которых на долю этого типа реакций приходится 36,5%. У детей с функциональной диспепсией (без рефлюкса и при наличии ДГР) более часто встречаемым является гиперсимпатикотонический тип реакции, составляя соответственно 59,5% и 56,25% по сравнению со здоровыми – 40%. Асимпатикотонический тип реакции встречается реже: в I группе – 2,7%, в II группе – 6,25%. Доля нормотонических реакций практически не отличается от группы здоровых детей. Проведение стандартного лечения сопровождается некоторым изменением ВИК при сохранении преобладающих симпатических влияний-ВИК во всех группах положителен, но у детей I группы снижается ($-31,1 \pm 1,8\%$; $p < 0,05$), что является отражением повышенной активности вагуса, а во II группе ВИК возрастает ($+38,9 \pm 2,1\%$; $p < 0,05$).

Эти изменения в регуляции обеспечиваются повышенной нагрузкой на центральный контур регуляции (лимбико-ретикулярный комплекс), о чем свидетельствует динамика таких показателей, как ИН и ИВР.

Для подтверждения предположения о наличии общих контуров регуляции и возможных отличий в использовании исполнительных механизмов, обеспечивающих стабильный сердечный ритм у больных функциональной диспепсией в сочетании с моторной дисфункцией (ДГР), мы провели факторный анализ основных параметров, описывающих сердечный ритм. Результаты проведенного факторного анализа явились подтверждением этого предположения. Определен фактор, описывающий стабильность сердечного ритма (F), что подтверждает наличие межсистемных рефлекторных реакций, участвующих в регуляции как сердечного ритма, так и работы пищеварительного тракта как при поступлении в клинику (F1), так и после проведенного стандартного лечения (F2).

Выражения этого фактора в различных группах имеют следующий вид:

I группа – дети с функциональной диспепсией без моторных нарушений желудка:
 $F1-I = -0,89ЧСС + 0,8Мо - 0,75ИВР - 0,78ИН - 0,81ВИК;$

$F2-I = -0,94ЧСС + 0,89Мо + 0,9\Delta X1 - 0,91ИВР - 0,94ИН - 0,82ВИК;$

II группа – дети с функциональной диспепсией в сочетании с ДГР:

$F1-II = -0,73ЧСС + 0,88\Delta X1 - 0,89ИВР - 0,92ИН + 0,71ИН2/ИН1;$

$F2-II = -0,94ЧСС + 0,87\Delta X1 - 0,84ИВР - 0,93ИН - 0,75ИН2/ИН1 - 0,78ВИК.$

Группа здоровых детей:

$$F\text{-IV} = 0,7\text{ЧСС} - 0,72\Delta X1 + 0,89\text{ИВР} + 0,91\text{ИН} + 0,91\text{ИН2/ИН1}$$

Полученные выражения для F1, характеризующего стабильность сердечного ритма при поступлении, имеют общие для всех групп составляющие, что свидетельствует об общности исполнительных механизмов этой функциональной системы независимо от состояния организма. Однако для групп детей с функциональной диспепсией в отличие от здоровых для ряда составляющих (ЧСС, ИВР, ИН) значения коэффициентов имеют противоположный по направленности знак, что можно расценивать как подтверждение предположения о различной степени вовлеченности ведущих исполнительных механизмов, обеспечивающих стабильность сердечного ритма у этих категорий детей.

Проведенное стандартное лечение больных функциональными диспепсиями с наличием моторных нарушений верхнего отдела пищеварительного тракта оказывает определенное влияние на регуляторные процессы, обеспечивающие межсистемные рефлекторные реакции. Согласно данным факторного анализа, набор исполнительных механизмов, участвующих в поддержании стабильности сердечного ритма в данном состоянии, практически не изменяется. Однако после проведенного лечения ряд коэффициентов, описывающих этот процесс (F2), меняет знак, свидетельствуя о «гибкости» регуляторных процессов. Благодаря чему у обследованных групп детей с функциональной диспепсией поддерживается сердечный ритм, стабильность которого остается высокой.

Можно предположить следующий механизм межсистемных рефлексов. Известно, что к основным классам рецепторов, участвующих в регуляции моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта, относятся холинергические, адренергические, дофаминергические, серотониновые, мотилиновые и холецистокининовые. Но важнейший мессенджер в регуляции двигательной функции пищеварительного тракта дофамин оказывает ингибирующее, угнетающее влияние на моторику, что приводит к появлению гипомоторной дискинезии, которая в целом встречается чаще [6, 14, 15]. Исходя из этого, использование в комплексном лечении прокинетики на разных уровнях и с помощью разных механизмов, меняющих пропульсивную активность пищеварительного тракта, способствует ускорению транзита пищевого болуса по нему, обеспечивая лечебный эффект. Поскольку в результате проводимой медикаментоз-

ной терапии изменяется чувствительность рецепторного аппарата, то это влияет и на уровень активности синергических отделов автономной нервной системы. По результатам наших исследований это сопровождается активацией автономной нервной системы (ИВР, ИН, ИН/ИНф, ВИК), как парасимпатического (ΔX), так и симпатического отдела (в большей степени). Для группы больных без моторных дисфункций желудка на фоне лечения отмечено статистически значимое снижение активности тонуса вагуса. Вероятно, это обусловлено использованием в комплексном лечении прокинетики, оказывающих влияние на межсистемные рефлексы, обеспечивающие работу пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы.

Выводы

1. Стабильность сердечной деятельности у детей с функциональной диспепсией (высокие показатели моды, амплитуды моды, низкие значения вариационного размаха) обеспечивается активной реакцией со стороны симпатического отдела автономной нервной системы по сравнению со здоровыми сверстниками.

2. На фоне стандартной медикаментозной терапии у детей с функциональной диспепсией стабильность сердечной деятельности обеспечивается центральными влияниями, на что указывает увеличение фонового индекса напряжения при стабильно высоких показателях моды и амплитуды моды, а также высокой активностью симпатического отдела автономной нервной системы. В группе больных без моторных дисфункций верхнего отдела пищеварительного тракта выявлено снижение тонуса вагуса, в то время как при наличии дуоденогастрального рефлюкса участие парасимпатического отдела автономной нервной системы в поддержании стабильности сердечного ритма повышается и соответствует уровню здоровых.

Список литературы

1. Ахмедов В.А. Психозомоциональные и гуморальные изменения у пациентов с сочетанными рефлюксными нарушениями / В.А. Ахмедов, В.А. Остапенко // Тер. архив. – 2009. – Т. 81, № 2. – С. 24–26.
2. Жихарева Н.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей // Медицинский совет. – 2013. – № 3. – С. 34–41.
3. Звягин А.А. Индивидуализация антихеликобактерной терапии при функциональной диспепсии у детей и подростков / А.А. Звягин, П.Л. Щербаков, А.В. Почивалов и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 1. – С. 22–27.
4. Иванов А.Н. Современные представления о диагностике и лечении функциональной диспепсии / А.Н. Иванов, А.С. Прянишникова, Л.П. Краснолобова // Фарматека. – 2011. – № 12. – С. 69–73.

5. Махов В.М. Мультифакторность клинической картины функциональной диспепсии / В.М. Махов, Л.В. Ромасенко, С.С. Кашеварова и др. // *Болезни органов пищеварения*. – 2012. – № 15. – С. 778–781.

6. Михайлова Л.А. Вариабельность сердечного ритма у детей с функциональными диспепсиями / Л.А. Михайлова, Л.Г. Желонина // *Педиатрия*. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 6. – С. 24–28.

7. Печкуров Д.В. Синдром диспепсии у детей: дифференциальный диагноз, дифференцированный подход к лечению / Д.В. Печкуров, А.В. Горелов // *РМЖ*. – 2012. – С. 1228–1231.

8. Sanaka M. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review / M. Sanaka, T. Yamamoto, Y. Kuyama // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – V. 55. – P. 2431–2440.

9. Suzuki H. Proton-pump inhibitors for the treatment of functional dyspepsia / H. Suzuki, S. Okada, T. Hibi et al. // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2011. – V. 4. – P. 219–226.

10. Young W.N. Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria // W.N. Young, J. Hye-Kyung, K. Seong-Eun et al. // *J. Neurogastroenterol Motil.* – 2010. – V. 16. – P. 146–149.

References

1. Ahmedov V.A. Psihojemocionalnye i gumopalnye izmeneniya u pacientov s sochetannymi pefljuksnymi napushenijami / V.A. Ahmedov, V.A. Ostapenko // *Ter. arhiv*. 2009. T. 81, no. 2. pp. 24–26.

2. Zhihareva N.S. Gastroezofagealnaja refljuksnaja bolezn u detej // *Medicinskij sovet*. 2013. no. 3. pp. 34–41.

3. Zvjagin A.A. Individualizacija antihelikobakternoj terapii pri funkcionalnoj dispepsii u detej i podrostkov / A.A. Zvjagin, P.L. Shherbakov, A.V. Pochivalov i dr. // *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2011. no. 1. pp. 22–27.

4. Ivanov A.N. Sovremennye predstavlenija o diagnostike i lechenii funkcionalnoj dispepsii / A.N. Ivanov, A.S. Prjan-

ishnikova, L.P. Krasnolobova // *Farmateka*. 2011. no. 12. pp. 69–73.

5. Mahov V.M. Multifaktornost klinicheskoj kartiny funkcionalnoj dispepsii/ V.M. Mahov, L.V. Romasenko, S.S. Kашеварова i dr. // *Bolezni organov pishhevarenija*. 2012. no. 15. pp. 778–781.

6. Mihajlova L.A. Variabelnost serdechnogo ritma u detej s funkcionalnymi dispepsijami / L.A. Mihajlova, L.G. Zheloni-na // *Pediatrija. Zhurn. im. G.N. Speranskogo*. 2013. T. 92, no. 6. pp. 24–28.

7. Pechkurov D.V. Sindrom dispepsii u detej: differencialnyj diaznos, differencirovannyj podhod k lecheniju / D.V. Pechkurov, A.V. Gorelov // *RMZh*. 2012. pp. 1228–1231.

8. Sanaka M. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review/ M. Sanaka, T. Yamamoto, Y. Kuyama // *Dig. Dis. Sci.* 2010. V. 55. pp. 2431–2440.

9. Suzuki H. Proton-pump inhibitors for the treatment of functional dyspepsia/ H. Suzuki, S. Okada, T. Hibi et al. // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011. V. 4. pp. 219–226.

10. Young W.N. Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria // W.N. Young, J. Hye-Kyung, K. Seong-Eun et al. // *J. Neurogastroenterol Motil.* 2010. V. 16. pp. 146–149.

Рецензенты:

Манчук В.Т., д.м.н., профессор, научный руководитель Института медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск;

Рукша Т.Г., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии им. профессора В.В. Иванова, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, г. Красноярск.