

## Влияние ТЕНОТЕНА на нейровегетативный статус и консолидацию ремиссии у больных хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

### Введение

Согласно концепции Я.С. Циммермана [8], при воздействии на организм различных сочетаний неблагоприятных факторов внешней среды (*Helicobacter pylori* – инфекция, психоэмоциональный стресс, экстремальные метеофакторы) происходит срыв механизмов саморегуляции с нарушением секреторной и моторной деятельности верхнего этажа желудочно-кишечного тракта, что создает определенные условия для язвообразования. Иерархическое построение регуляции начинается с гастродуоденального комплекса и заканчивается на уровне корково-подкорковых мозговых структур. Основным недостатком инфекционной теории патогенеза язвенной болезни автор считает тот факт, что она рассматривает язвенную болезнь как преимущественно местный патологический процесс в слизистой оболочке желудка и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, игнорируя системный характер заболевания. Исходя из этого, он рекомендует, помимо воздействия на местные патогенетические факторы (гипацидная и антихеликобактерная терапия), назначать лечение, направленное на восстановление нарушенных механизмов адаптивной регуляции.

В последние годы появилось немало работ, посвященных состоянию психосоматического и нейровегетативного статуса у больных с заболеваниями органов пищеварения [1,3,4,6 и др.]. Язвенная болезнь стала рассматриваться не как сумма местных нарушений, развившихся в результате ацидопептической агрессии и действия *Helicobacter pylori*, а как системное заболевание, в развитии которого принимают участие наследственные, психосоматические, нейровегетативные факторы. Все больше внимания обращается на необходимость изучения взаимосвязи между психоэмоциональными факторами и природой соматических расстройств. Изучение и коррекция психосоматических отношений требует, в том числе, учета состояния нейровегетативных механизмов, являющихся промежуточными звеньями, осуществляющими связь высших нервных центров с внутренними органами.

Изучая психосоматические соотношения и вегетативную регуляцию у больных язвенной болезнью на Европейском Севере, И.Я. Оганезова с соавт. [5] у 45% пациентов обнаружили эмоциональную нестабильность вплоть до признаков выраженного невротизма. При оценке вегетативного статуса у всех больных

выявлено преобладание тонуса парасимпатической нервной системы, которое достоверно увеличивалось с возрастом, увеличением давности заболевания и длительности проживания на Севере.

В настоящее время проблема эффективности фармакотерапии тесно связана с изучением состояний ремиссий после курсового лечения больных. При этом понятие «ремиссия» включает в себя не только практически полную редукцию клинических проявлений болезни, но и улучшение социально-трудовой адаптации и самооценки пациентов. Однако, как показывают многочисленные исследования (М. Keller и соавт., 1992; L. Judd и соавт., 1998; M. Thase, 2003), при формировании ремиссии у большинства больных сохраняются остаточные симптомы, свидетельствующие о высокой вероятности рецидива заболевания и способствующие более низкому уровню социальной адаптации.

Таким образом, комплексная терапия больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и хроническим гастродуоденитом (ХГД) должна основываться на устранении тревожных проявлений и вегетативных расстройств. С одной стороны, приоритетно использовать вегетокорректоры, но останется необходимость коррекции эмоционального состояния больных. Препараты, сочетающие в себе вегетотропный и противотревожный эффекты, часто имеют противопоказания к применению и побочные действия в виде миорелаксирующего, сомногенного эффектов. Поэтому применение нового анксиолитического препарата Тенотен, лишено побочных действий, нашло свое отражение в комплексном лечении ХГД и ЯБДПК.

В состав препарата входят сверхмалые дозы антител к мозгоспецифическому белку S100, которые модулируют нейрхимические процессы в головном мозге, препятствуя развитию невротических и неврозоподобных состояний. Разнообразные фармакологические эффекты Тенотена включают стресспротекторную функцию, регуляцию энергетического метаболизма нейронов, пролиферацию и дифференцировку клеток головного мозга. А также он обладает широким спектром психотропной, нейротропной, вегетомодулирующей активности. Тенотен не вызывает заторможенности, дневной сонливости, мышечной расслабленности, зависимости и связанного с ней синдрома «отмены» даже при длительной терапии. Поэтому может быть использован у людей с «активной жизненной позицией», водителей и др.

Целью настоящего исследования явилось определение эффективности препарата Тенотен (производитель ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия) в устранении психоэмоциональной и вегетативной симптоматики, и изучение качества ремиссии у больных ЯБДПК и ХГД.

### Материал и методы исследования

Объектом настоящего исследования явились 25 пациентов с ХГД и ЯБДПК в стадии нестойкой ремиссии с ежегодными сезонными обострениями (весна, осень).

Все обследованные пациенты находились в активном, трудоспособном возрасте (20–59 лет). Средняя длительность проживания на Севере у пациентов составила  $24,1 \pm 11,1$  лет; средняя продолжительность заболевания –  $11,3 \pm 8,5$  лет.

Таблица 1. Распределение наблюдаемых больных по полу и возрасту

пол \ возраст	муж	жен
20–29	3	3
30–39	2	2
40–49	4	3
50–59	2	6
итого	11	14

С целью увеличения продолжительности и качества ремиссии 25 пациентов с ЯБДПК и ХГД в течение месяца получали Тенотен по 1 таб. 2 раза в день (утром и днем) в июле-августе как вторичную профилактику осенних рецидивов. Ближайшие результаты профилактического применения препарата Тенотен оценивали в динамике по изменению уровня тревоги и состояния вегетативной регуляции, отдаленные результаты – по длительности ремиссии.

Общую эффективность лечения оценивали до и после курса лечения Тенотеном, исходя из динамики клинических симптомов. Нами была разработана анкета, в которой все основные клинические симптомы при заболевании желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оценивались по бальной системе. Отсутствие симптома 0 баллов, очень выраженное проявление симптома – 4 балла.

Анализ психоэмоционального статуса проводился двумя методами:

1. методом тестирования по «Личностной шкале проявления тревоги» (Manifest Anxiety Scale, MAS). Тест был разработан Дж. Тейлор в 1953 г., адаптирован Т.А. Немчиновым в 1966 г. и дополнен шкалой лжи В.Г. Норакидзе в 1975 году, позволяющей судить о демонстративности и неискренности пациентов.

Суммарная оценка по шкале личностной тревожности: 41–50 баллов очень высокий уровень тревожности; 26–40 баллов – высокий уровень тревожности; 16–25 баллов – средний уровень тревожности; 6–15 баллов – низкий уровень тревожности; 0–5 баллов – очень низкий уровень тревожности.

При решении тестовых заданий внимание пациентов обращалось на когнитивную оценку окружающих и самого себя. По результатам теста выявлялись лица с «хроническими реакциями тревоги» [2, с. 115–116].

2. Для эффективной и точной оценки степени тяжести тревожного синдрома у пациентов мы использовали шкалу Гамильтона (HARS).

Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS) – инструмент, наиболее широко используемый в испытаниях лекарственных средств, и предназначена для оценки состояния пациентов с уже установленным диагнозом тревожного расстройства и для оценки тревоги у пациентов, страдающих другими расстройствами, чаще всего депрессивными. Шкала во многом основана на субъективной оценке пациента, которая является важным критерием оценки заболевания до начала терапии и улучшения состояния после лечения [7, 9]. Главным показателем HARS является сумма баллов или общий балл. Выделяют следующие области значений суммарного балла: 0 – отсутствие тревожного состояния, 8 – симптомы тревоги, 20 – тревожное состояние, 25–27 – паническое расстройство. Критерием эффективности терапии является  $\geq 50\%$ -е снижение суммарного балла по сравнению с начальным.

Для оценки состояния вегетативной регуляции применялся анализ вариабельности сердечного ритма (BCP) по кардиоинтервалограммам, зарегистрированным за короткие периоды времени в покое после 15 минутного отдыха и во время активной ортостатической пробы с помощью аппаратно-программного комплекса «КАД-03» (фирма «ДНК и К», г. Тверь). Использовались методы временного спектрального и математического анализа сердечного ритма.

Интерпретация результатов активной ортостатической пробы (АОП) проводилась по спектральному анализу изменения соотношения низкочастотных LF и высокочастотных HF волн, а также по коэффициенту K30:15 и коэффициенту реакции (Kp), которые оценивали как стандартные по результатам в контрольной группе больных репрезентативных по полу и возрасту (N=25).

Статистическая обработка данных: достоверность различия изучаемых параметров анализировали с применением критерия Стьюдента (Ps). При этом учитывали стандартное отклонение « $\delta$ », которая определяет разброс статистических данных относительно средней величины. Статистическую обработку материала производили на персональном компьютере с помощью пакета анализа Microsoft Excel 2003.

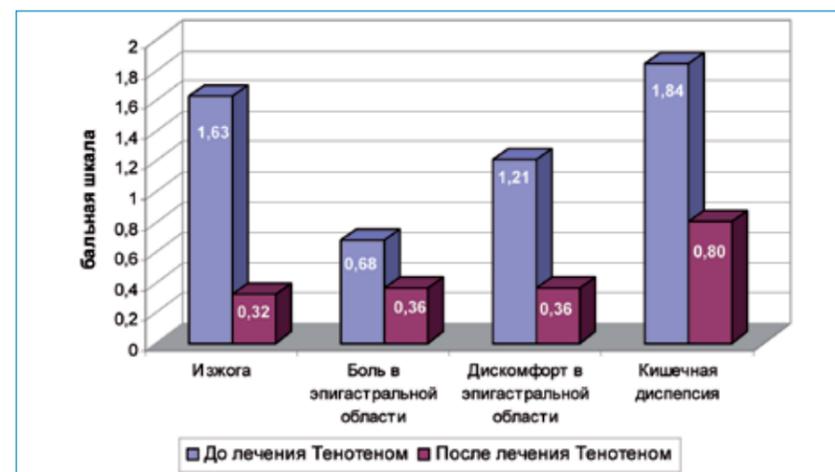
### Результаты и обсуждение

Анализ динамики клинических симптомов показал, что наиболее выраженные жалобы, предъявляемые на кишечную диспепсию (нерегулярный стул), изжогу, боль и дискомфорт в эпигастральной области, в результате проведенного курса лечения достоверно уменьшились (см. табл.2, рис. 1).

**Таблица 2** Динамика клинических симптомов у больных ХГД и ЯБДПК до и после курса профилактического лечения Тенотеном

Клинические симптомы	До лечения (n=25)		После лечения (n=25)		Достоверность различия «Ps» (критерий Стьюдента)
	сумма баллов	ср. балл* (m±δ)	сумма баллов	ср. балл* (m±δ)	
боль	27	0,68±0,89	9	0,36±0,64	0,003
дискомфорт	30	1,21±0,98	9	0,36±0,57	0,000
болезненность при пальпации	10	0,32±0,67	3	0,12±0,33	0,187
изжога	38	1,63±1,12	8	0,32±0,69	0,000
дисфагия	2	0,05±0,23	0	0,00±0,00	0,292
отрыжка	20	0,53±0,61	6	0,24±0,52	0,077
регургитация	8	0,16±0,50	1	0,04±0,20	0,271
тошнота	14	0,58±0,90	4	0,16±0,62	0,061
рвота	15	0,53±1,31	2	0,08±0,28	0,1
аппетит	15	0,58±1,07	3	0,12±0,33	0,045
масса	8	0,26±0,56	7	0,28±0,54	0,898
кишечная диспепсия	47	1,84±1,42	20	0,80±0,87	0,003

Примечание: \*средний балл: 0 баллов – отсутствие симптома, 1 – незначительное проявление, 2 – умеренное проявление, 3 – выраженное проявление, 4 балла – очень выраженное проявление симптома



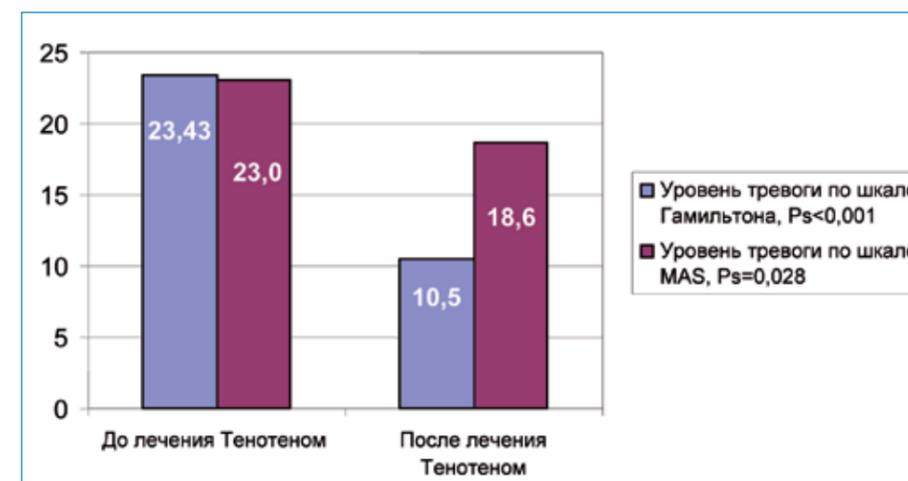
**Рис. 1.** Анализ динамики клинических симптомов до и после лечения Тенотеном

Анализ динамики суммарных баллов шкалы тревоги Гамильтона ( $23,43 \pm 1,8$  до лечения и  $10,5 \pm 0,98$  после лечения,  $P_s < 0,001$ ) и шкалы проявления тревоги MAS ( $23,0 \pm 7,6$  до лечения и  $18,6 \pm 6,4$  после лечения,  $P_s = 0,028$ ) показал достоверное уменьшение степени выраженности тревоги на фоне профилактического курса лечения препаратом Тенотен (см. табл. 3, рис. 2).

**Таблица 3.** Динамика уровня тревоги у больных ЯБДПК и ХГД до и после курса профилактического лечения Тенотеном

Показатель	До лечения (M±δ), n=25	После лечения (M±δ), n=25	Достоверность различия «Ps» (критерий Стьюдента)
Уровень тревоги по шкале Гамильтона	$23,43 \pm 1,8$	$10,5 \pm 0,98$	$< 0,001$
Уровень тревоги по шкале MAS	$23,00 \pm 7,58$	$18,56 \pm 6,38$	0,028

В основной группе больных анализ параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) (см. табл. 4), выборочные значения которых представлены в таблице 5, показал достоверное снижение парасимпатической активности и восстановление вегетативного равновесия после приема профилактического курса Тенотена.



**Рис. 2.** Анализ динамики психоэмоционального статуса до и после лечения Тенотеном

**Таблица 4.** Динамика ВСР у больных ЯБДПК и ХГД до и после курса профилактического лечения Тенотеном

Показатель	До лечения (M±δ), n=25	После лечения (M±δ), n=25	Достоверность различия «Ps» (к. Стьюдента)
ЧСС	$70,64 \pm 11,7$	$78,04 \pm 12,43$	0,035
Мода, с	$0,85 \pm 0,14$	$0,76 \pm 0,13$	0,026
Амо, %	$40,64 \pm 16,27$	$57,52 \pm 13,42$	0,000
Px, с	$0,38 \pm 0,15$	$0,14 \pm 0,06$	0,000
ИВР	$123,04 \pm 72,04$	$489,88 \pm 274,60$	0,000
ВПР	$3,72 \pm 1,79$	$10,72 \pm 4,12$	0,000
ПАПР	$50,32 \pm 20,28$	$77,08 \pm 19,81$	0,000
ИН	$77,40 \pm 44,85$	$324,44 \pm 165,40$	0,000
mRR, мс	$870,64 \pm 137,641$	$787,24 \pm 124,28$	0,029
Амо, %	$13,96 \pm 5,601$	$19,88 \pm 4,61$	0,000
Dx, мс	$380,16 \pm 152,183$	$145,76 \pm 63,54$	0,000
SDNN, мс	$68,24 \pm 22,977$	$29,88 \pm 12,65$	0,000
RMSSD, мс	$68,76 \pm 37,770$	$19,20 \pm 7,49$	0,000
pNN50, %	$27,08 \pm 24,51$	$2,16 \pm 2,88$	0,000
HRVtr	$8,28 \pm 3,34$	$5,36 \pm 1,41$	0,000
VLF	$1102,20 \pm 1275,30$	$341,60 \pm 371,19$	0,006
LF	$1498,08 \pm 1422,24$	$473,92 \pm 500,89$	0,001
HF	$1634,32 \pm 1658,67$	$189,08 \pm 198,90$	0,000
TF	$4629,68 \pm 3802,03$	$1026,40 \pm 975,98$	0,000
LFn	$51,20 \pm 27,69$	$66,48 \pm 19,01$	0,028
HFn	$37,76 \pm 19,06$	$28,92 \pm 16,23$	0,084
LF/HF	$3,25 \pm 4,74$	$4,25 \pm 4,45$	0,429
Суммарная регуляция	$3,20 \pm 0,87$	$3,68 \pm 0,9$	0,061
Автоматизм	$2,92 \pm 0,91$	$4,40 \pm 1,08$	0,000
Вегетативный гомеостаз	$1,36 \pm 0,95$	$3,16 \pm 1,77$	0,000
VLF %	$25,68 \pm 16,40$	$31,44 \pm 12,66$	0,067
LF %	$34,32 \pm 14,39$	$43,64 \pm 8,99$	0,008
HF %	$30,48 \pm 18,83$	$21,52 \pm 14,99$	0,069
1 у.е. с2/Гц	$0,02 \pm 0,019$	$0,0046 \pm 0,0048$	0,002
o2 мс2	$4771,32 \pm 3770,55$	$1043,72 \pm 996,94$	0,000

Таблица 5. Оценка вариабельности сердечного ритма у больных ЯБДПК и ХГД до и после лечения Тенотеном

СНС*	ПНС*	Показатели ВСР	до лечения (M±δ), n=25	после лечения (M±δ), n=25	Критерий Стьюдента (Ps)
↓	↑	SDNN, мс	68,2±23,0	29,9±12,7	0,000
↓	↑	RMSSD, мс	68,8±37,8	19,2±7,5	0,000
↓	↑	pNN50, %	27,1±24,5	2,2±2,9	0,000
↑	—	LF %	34,3±14,4	43,6±9,0	0,007
—	↑	HF %	30,5±18,8	21,5±11,9	0,063
↓	↑	Px, с	0,4±0,2	0,2±0,1	0,000
↑	↓	ИБР	123,0±72,0	489,9±274,6	0,000
↓	↑	Kp	1,44±0,42	1,24±0,15	0,031
↓	↑	K 30:15	24,0±14,9	15,1±8,4	0,012
↓	↑	Вегетативный гомеостаз	1,4±0,9	3,2±1,8	0,00
			Преобладание ПНС	Вегетативное равновесие	

Примечание: СНС — симпатическая нервная система, ПНС — парасимпатическая нервная система.

При спектральном анализе ВСР, наблюдалось также достоверное увеличение удельного веса низкочастотных волн LF, отражающих увеличение симпатической активности, с 34 до 44 % (см. рис. 3).

В норме при переходе в вертикальное положение, во время проведения активной ортостатической пробы, в наибольшей

степени повышается мощность низкочастотных волн LF и снижается мощность высокочастотных компонентов HF.

Спектральный анализ активной ортостатической пробы (АОП) в группе пролеченных больных показал адекватное повышение симпатического тонуса волн LF в 1,06 раз и снижения парасимпатического влияния волн HF в 1,76 раз (см. рис. 4).

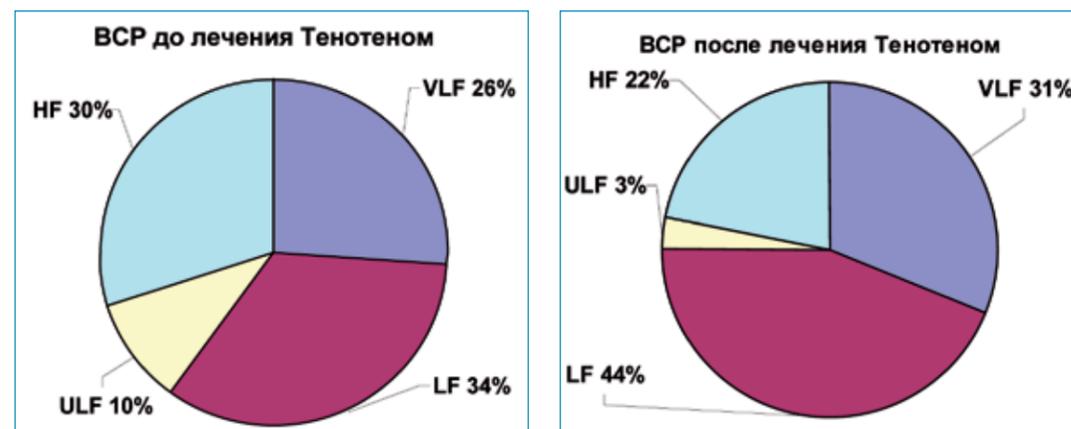


Рис. 3. Спектральный анализ ВСР до и после лечения Тенотеном

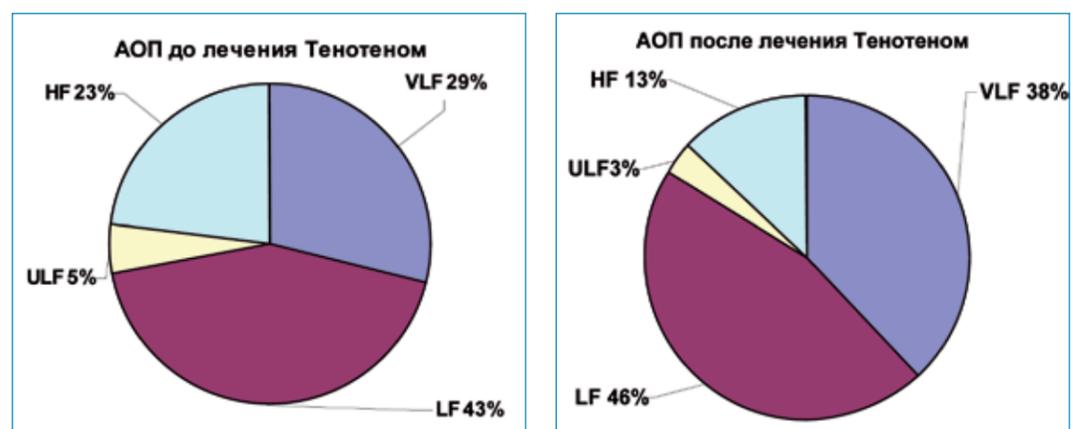


Рис. 4. Спектральный анализ активной ортостатической пробы (АОП) до и после лечения Тенотеном

Анализ исходных данных коэффициентов активной ортостатической пробы в основной группе показал существенное преобладание парасимпатической активности (см. рис. 5). В результате проведенного курса лечения Тенотеном наступила стабилизация изучаемых показателей.

Коэффициент 30:15 снизился в 1,6 раза, а коэффициент реакции снизился в 1,2 раза, что свидетельствует в пользу увеличения симпатической активации. Отметим, что динамика этих показателей достоверна.



Рис. 5. Анализ коэффициентов АОП до и после лечения Тенотеном

В целом динамика всех показателей ВСР у исследуемых пациентов после курса лечения Тенотеном свидетельствует о стабилизации вегетативного гомеостаза.

Эффективность лечения ЯБДПК на современном этапе должна оцениваться не столько заживлением

язвенного дефекта, сколько продолжительностью ремиссии. В исследуемой группе ежегодные клинические обострения наблюдались у 19 пациентов, из них 15 пациентов каждый год проходили курс стационарного лечения (см. рис. 6).

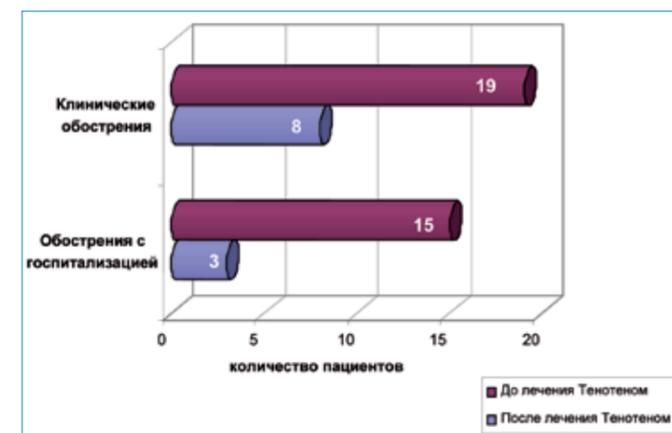


Рис. 6. Частота рецидивов заболевания среди исследуемых больных до и после профилактического лечения Тенотеном в течение года

Диспансерное наблюдение за больными ЯБДПК и ХГД в течение первого года после проведенного профилактического лечения Тенотеном показало, что клинические обострения (рецидивы) среди больных этой группы сократились в 2,4 раза, а госпитализации в 5 раз.

## Заключение

Использование препарата Тенотен в качестве успокаивающего и вегетотропного лекарственного средства в комплексной терапии хронического гастродуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки способствует нормализации парасимпатического звена вегетативной нервной системы и стабилизации вегетативного гомеостаза, достоверно снижает уровень тревоги и уменьшает выраженность клинических симптомов гастроэнтерологического заболевания.

Ежегодное профилактическое применение препарата Тенотен в качестве дополнительного противорецидивного средства способствует консолидации (т.е. увеличению продолжительности и качества) ремиссии хронического гастродуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

## Литература

1. Гарганеева Н.П., Карташова И.Г., Костин А.К. // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. — Красноярск, 2006. — С. 85–93.
2. Клиническая психология / Под ред. Б.Д. Карвасарского. — СПб.: Изд-во Питер, 2008.
3. Колесникова И.Ю., Беляева Г.С. // Тер. арх. — 2005. — №2. — С. 34–38.
4. Лапина Н.С., Боровиков Н.Н. // Клин. мед. — 2008. — №2. — С. 59–62.
5. Оганезова И.А., Казакевич Е.В., Белобородова С.В. // Клин. мед. — 2004. — №1. — С. 45–47.
6. Преображенский В.Н., Лядов К.В., Балабан М.Д., Задорожко М.Г. // Клин. мед. — 2007. — №1. — С. 63–65.
7. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей. — М., 2000. ([http://www.psychiatry.ru/lib\\_show.php?id=22](http://www.psychiatry.ru/lib_show.php?id=22)).
8. Циммерман Я.С. // Клин. мед. — 2006. — №3. — С. 9–19.
9. HAMILTON M. — 1959 — The assessment of anxiety states by rating — Brit. J. Med. Psychology. 32; 50-55.