Національна АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ДУ «національний ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ імені Л.Т. МАЛОЇ»

На правах рукопису

Фролова-Романюк Еліна Юріївна

УДК 616.329 – 002 –07- 085: 616.379 – 008.64

**оптимізація   
діагностики та лікування   
гастроезофагеальної рефлюксної хвороби   
у хворих на цукровий діабет 2 типу**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Дисертація на здобуття наукового ступеня   
кандидата медичних наук

|  |  |
| --- | --- |
|  | Науковий керівник: Фадєєнко Галина Дмитрівна,  доктор медичних наук, професор |

Харків – 2015

**ЗМІСТ**

[ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 4](#_Toc414222498)

[ВСТУП 5](#_Toc414222499)

[РОЗДІЛ І. 15](#_Toc414222500)

[ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 15](#_Toc414222501)

[1.1. Епідеміологічні аспекти ГЕРХ 15](#_Toc414222502)

1.[2. Складнощі діагностики ГЕРХ 19](#_Toc414222503)

1.[3. Синдром взаємного обтяження ГЕРХ та ЦД 2-го типу 25](#_Toc414222504)

1.[4. Особливості лікування ГЕРХ у хворих на ЦД 32](#_Toc414222505)

1.[5. Перспективи використання ребаміпіду в комплексній терапії ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу 36](#_Toc414222506)

[РОЗДІЛ 2 44](#_Toc414222507)

[МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 44](#_Toc414222508)

[2.1. Загальна характеристика обстежених хворих 44](#_Toc414222509)

[2.2. Методи обстеження та статистичної обробки результатів 55](#_Toc414222510)

[РОЗДІЛ 3 67](#_Toc414222511)

[ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ГЕРХ У ХВОРИХ ІЗ ПОРУШЕННЯМ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ НА ТЛІ ЦД 2-ГО ТИПУ 67](#_Toc414222512)

[3.1. Зв’язок стравохідних та позастравохідних проявів ГЕРХ з наявністю ЦД 2-го типу 67](#_Toc414222513)

[3.2. Гендерно-вікові особливості перебігу ГЕРХ залежно від наявності ЦД 2-го типу 70](#_Toc414222514)0

[3.3. Зв’язок особливостей перебігу ГЕРХ з особливостями перебігу ЦД 2-го типу та трофологічним статусом хворих 75](#_Toc414222515)

[РОЗДІЛ 4 82](#_Toc414222516)2

[ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОСКОПІЧНОЇ, РН-МЕТРИЧНОЇ ТА МОРФОЛОГІЧ-НОЇ КАРТИНИ СТРАВОХОДУ ПРИ ГЕРХ У ПОЄДНАННІ З ЦД 2-ГО ТИПУ 82](#_Toc414222517)2

[4.1. Особливості ендоскопічної картини слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу 82](#_Toc414222518)2

[4.2. Особливості морфологічної картини слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу 89](#_Toc414222519)

[4.3. Особливості показників рН-метрії слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ на ЦД 2-го типу 102](#_Toc414222520)

[РОЗДІЛ 5 114](#_Toc414222521)

[ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРХ У ХВОРИХ НА ЦД 2-ГО ТИПУ 114](#_Toc414222522)

[5.1. Динаміка клінічних проявів в процесі лікування у хворих на ГЕРХ залежно від наявності ЦД 2-го типу 114](#_Toc414222523)

[5.2. Динаміка ендоскопічних проявів в процесі лікування у хворих на ГЕРХ залежно від наявності ЦД 2-го типу 121](#_Toc414222524)

[5.3. Динаміка гістологічних проявів в процесі лікування у хворих на ГЕРХ залежно від наявності ЦД 2-го типу 128](#_Toc414222525)

[5.4. Динаміка показників рН-метрії в процесі лікування у хворих на ГЕРХ залежно від наявності ЦД 2-го типу 142](#_Toc414222526)

[АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 147](#_Toc414222527)

[ВИСНОВКИ 163](#_Toc414222528)

[ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 166](#_Toc414222529)

[СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 167](#_Toc414222530)

[ДОДАТКИ 194](#_Toc414222531)

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ГЕР | – | гастроезофагеальний рефлюкс |
| ГЕРХ | – | гастроезофагеальна рефлюксна хвороба |
| ДІ | – | довірчий інтервал |
| ДГР | – | дуоденогастральний рефлюкс |
| ДПК | – | дванадцятипала кишка |
| ЕНГЕРХ | – | ендоскопічно негативна ГЕРХ |
| ІМТ | – | індекс маси тіла |
| ІПП | – | інгібітор протонної помпи |
| НТС | – | нижня третина стравоходу |
| РЕ | – | рефлюкс-езофагіт |
| СОШ | – | слизова оболонка шлунку |
| цАМФ | – | циклічний аденозинмонофосфат |
| ЦД | – | цукровий діабет |
| ШКТ | – | шлунково-кишковий тракт |
| HbA1c | – | глікозильований гемоглобін |
| H. pylori | – | Helicobacter pylori |
| OR | – | відношення ризиків |

# ВСТУП

**Актуальність теми**

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) займає важливе місце в структурі загальної захворюваності, являючи собою важливу економічну, соціальну й медичну проблему.

ГЕРХ, як самостійна нозологічна одиниця одержала офіційне визнання у жовтні 1997 р. на міждисциплінарному конгресі гастроентерологів і ендоскопістів в м. Генвалі (Бельгія). Всесвітньою організацією гастроентерологів ГЕРХ визнано захворюванням ХХІ століття, на яке страждає від 20 до 50 % населення різних країн світу. Епідеміологічні дослідження показують, що 7 % дорослого населення Західної Європи та США відчувають печію (основний клінічний симптом ГЕРХ) щодня, 14 % ― не рідше 1 разу на тиждень, 40 % ― не рідше 1 разу на місяць. Це захворювання виявляють у 6-12 % осіб, яким проводиться ендоскопічне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). За іншими даними, в останні роки частота виявлення ерозивної форми ГЕРХ зросла з 3,1 до 16,0 %. Захворюваність на рефлюкс-езофагіт (РЕ) зростає з віком, причому його ускладнення виявляються, як правило, у хворих старше 50 років [1-3].

В Україні статистична реєстрація ГЕРХ почалась з 2009 року і, на жаль, дані ще не є повними і складають 10 випадків на 1000 населення. Слід зазначити, що реальна поширеність ГЕРХ значно більша: близько 25 % хворих ГЕРХ не звертаються до лікарів, займаються самолікуванням; у частини хворих ГЕРХ є безсимптомною.

За даними світової статистики протягом останніх років, зареєстровані нові досягнення у дослідженні патогенезу ГЕРХ, методів діагностики, лікування ГЕРХ. Розроблені диференційовані схеми лікування загострення захворювання і подальшої підтримуючої терапії [4, 5]. Тому на теперішній час на перший план виходять питання лікування рефрактерних, атипових форм ГЕРХ, та її поєднання з іншими хронічними захворюваннями.

З іншого боку, за останні десятиріччя відзначене істотне збільшення захворюваності на цукровий діабет (ЦД) як у світі, так і на України. У 2000 році кількість хворих на ЦД на земній кулі дорівнювала 171 млн. (2,8 % від загального числа хворих), а через 30 років за прогнозами епідеміологічних досліджень вона зросте більш ніж на 100 % та становитиме 366 млн. осіб (4,4 % від загального числа хворих) [6]. Водночас відзначено, що ці дані не відбивають реальну поширеність захворювання, оскільки далеко не усі хворі облічені. З цієї позиції більш маскованим і тому більш небезпечним відносно віддалених наслідків є ЦД 2-го типу.

Широко відомо, що перебіг ЦД дуже часто ускладнюється розвитком уражень внутрішніх органів. Порушення травної системи зустрічається у 50-60 % хворих на ЦД як 1-го та 2-го типу [7]. У 30-60 % пацієнтів, що мають розлади з боку травної системи, діагностують захворювання шлунку – діабетичний гастростаз. Існують дані щодо можливості діабетичного гастропарезу (гастростазу) понижати рівень життя, впливати на смертність пацієнтів, та чинити великий матеріальний та соціальний збиток [8-11]. Проте на сьогоднішній день майже немає робіт, присвячених вивченню езофагеальних розладів у діабетичних хворих, зокрема хворих на ЦД 2-го типу, тканинної резистентності стравоходу, порушень її функціональної й структурної цілісності, кровопостачанню.

Зіставляючи дані про поширеність ЦД 2-го типу та ГЕРХ, очевидним стає можливість сполучення цих нозологій, особливо серед пацієнтів середнього й літнього віку. А враховуючи, що при ЦД спостерігається неспроможність антирефлюксних механізмів, то наявність у хворого цукрового діабету може призводити до розвитку та обтяжувати перебіг ГЕРХ.

В декількох дослідженнях наведено епідеміологічні дані щодо поширеності ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу, та ступеню езофагіту в залежності від давності та перебігу ЦД. У хворих на ЦД 2-го типу ГЕРХ є одним з часто діагностованих захворювань верхніх відділів ШКТ, її звичний перебіг може ускладнитися формуванням аденокарциноми стравоходу [12-16]. Особливістю перебігу ГЕРХ у пацієнтів з ЦД є малосимптомний або безсимптомний характер, що може бути пов’язаним з наявністю нейропатії [17, 18].

Результати метааналізу виявили факт низької чутливості (29 %) печії як діагностичного критерію ГЕРХ у пацієнтів з незадовільною компенсацією вуглеводного обміну [8]. Недостатньо вивченими є фактори, що сприяють розвитку ГЕРХ і її ускладнень, роль ЦД 2-го типу та ожиріння, оцінюють неоднозначно [19]. Деякі дані є суперечливими – так, у роботі японських дослідників, що проаналізували поширеність ГЕРХ у 813 хворих на ЦД за допомогою шкали QUEST, ГЕРХ позитивно корелювала із жіночою статтю, масою тіла, індексом маси тіла (ІМТ) та глікозильованим гемоглобіном (HbA1c). Негативна кореляція спостерігалась із віком та креатиніном сироватки [20]. У дослідженні інших вчених, з Китаю, навпаки, не було доведено жодного зв’язку із метаболічними чинниками, як то масою тіла та іншими антропометричними даними [21].

Тобто, клінічні дослідження, присвячені вивченню стану стравоходу при поєднанні ГЕРХ і ЦД нечисленні, а результати їх вимагають узагальнення та доповнення. Немає точних даних по частоті, особливостям перебігу ГЕРХ залежно від тривалості ЦД, характеру цукрознижувальної терапії. Багато патогенетичних механізмів формування ГЕРХ при ЦД висвітлені недостатньо. ЦД робить негативний вплив на всі органи, системи організму і, відповідно, на перебіг супутніх захворювань, тому необхідно визначити вплив різних факторів на виникнення ГЕРХ у хворих з поєднанням даної патології з ЦД.

Отже, проведення досліджень, присвячених вивченню особливостей порушень при ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу є доцільним і своєчасним та дозволить розробити рекомендації та підвищити ефективність лікування у даної категорії хворих.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційне дослідження виконувалося в рамках науково-дослідної роботи відділу захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» на тему «Розробити способи прогнозування перебігу та розвитку ускладнень гастроезофагеальної рефлюксної хвороби на підставі вивчення рівня гормонів адипоцитарного походження» (номер державної реєстрації – № 0111U001127).

**Мета роботи:** оптимізація діагностики та лікування ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу на підставі вивчення клініко-ендоскопічних та морфологічних особливостей перебігу кислотозалежного захворювання стравоходу та ступеня компенсації вуглеводного обміну.

Поставлена мета була реалізована шляхом виконання наступних **завдань дослідження:**

1. Вивчити особливості клінічної картини ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу; встановити гендерні та вікові особливості стравохідних і позастравохідних проявів ГЕРХ в осіб із супутнім порушенням вуглеводного обміну.
2. Дослідити особливості клінічних проявів ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го залежно від трофологічного стану та ступеню компенсації вуглеводного обміну.
3. Провести співставлення ендоскопічної та морфологічної картини слизової оболонки стравоходу у хворих на ГЕРХ залежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу та ступеня порушення вуглеводного обміну.
4. Проаналізувати результати цілодобового рН-моніторування стравоходу у хворих на ГЕРХ та ЦД 2-го типу та порівняти їх з аналогічними показниками у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ.
5. Оптимізувати схему медикаментозної корекції ГЕРХ у хворих із супутнім ЦД 2-го типу шляхом додавання цитопротектору ребаміпіду; оцінити та порівняти її ефективність зі стандартною схемою лікування ГЕРХ на підставі аналізу динаміки клініко-ендоскопічних, морфологічних і рН-метричних даних.

***Об’єкт дослідження*** *–* ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу.

***Предмет дослідження*** *–* анамнестичні, клінічні дані, показники глюкози у плазмі крові натщесерце та після прийому їжі, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c); макро- та мікроскопічний стан слизової оболонки стравоходу, показники добової внутрішньостравохідної рН-метрії в динаміці стандартного та оптимізованого лікування.

**Методи дослідження:**

* стандартне опитування скарг, анамнезу та анкетування хворих (за допомогою власної модифікації опитувальника GERD Screener, що був удосконалений, доповнений та адаптований до умов вітчизняного фармацевтичного ринку (див. додаток 1));
* загальноклінічні методи (об’єктивний огляд, антропометрія);
* лабораторні методи (клінічний та біохімічний аналізи крові, сечі, зокрема оцінка параметрів вуглеводного обміну – глюкоза плазми крові натщесерце та постпрандіальна, HbA1c);
* інструментальні методи, такі як відеоендоскопія верхніх відділів ШКТ з біопсією слизової оболонки стравоходу та морфологічним дослідженням отриманих біоптатів слизової оболонки стравоходу;
* добова внутрішньостравохідна рН-метрія з визначенням стандартних параметрів (загального часу, протягом якого рН <4 (%), загального часу, протягом якого рН < 4 при вертикальному положенні тіла пацієнта (%), загальний час, протягом якого рН < 4 при горизонтальному положенні тіла пацієнта (%), загальне число рефлюксів за добу, число рефлюксів тривалістю більш 5 хв., тривалість найбільш вираженого рефлюксу (хв.));
* статистичний метод – обробка отриманих результатів проводилась на персональному комп’ютері за допомогою пакетів прикладних програм «Microsoft Office Excel 2007» та «SPSS 16.0 for Windows».

Хворих було розподілено на дві групи, 1-а група включала хворих з поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу, до складу 2-ї групи увійшли пацієнти з ізольованою ГЕРХ. Усім хворим призначали оптимізовану стандартну терапію, що складалася з інгібітора протонної помпи (ІПП) (пантопразол) та прокінетика (мозаприд). Крім того, хворих із поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу рандомізовано розподілили на дві підгрупи, першій з яких додатково призначали цитопротектор ребаміпід. Контроль ефективності терапії здійснювали у двох кінцевих точках – 4 тижні та 12 тижнів, з оцінкою клінічних, ендоскопічних, морфологічних та рН-метричних проявів у динаміці лікування.

**Наукова новизна одержаних результатів**

Встановлено, що перебіг ГЕРХ у хворих із супутнім ЦД 2-го типу має переважно атиповий перебіг: у клінічній картині захворювання переважають диспепсичні та позастравохідні (кардіалгії, охриплість голосу) скарги, тоді як типові прояви кислотозалежного захворювання стравоходу (печія, відрижка кислим, кислий присмак у роті) зустрічаються вірогідно рідше. За результатами проведеного дослідження вперше визначені вікові та гендерні особливості перебігу ГЕРХ у хворих із порушенням вуглеводного обміну. Доведено, що тривалість захворювання на ЦД 2-го типу та ступінь компенсації вуглеводного обміну майже не впливають на клінічну картину ГЕРХ, за винятком деяких позастравохідних ознак (кардіалгії та тахікардії). Підтверджено, що наявність надлишкової маси тіла та супутнього ожиріння у хворих на ЦД 2-го типу маскує типову симптоматику ГЕРХ та утруднює діагностику кислотозалежного захворювання.

На підставі комплексної оцінки стану слизової оболонки стравоходу доведено, що тривалий анамнез ЦД та погіршення компенсації вуглеводного обміну асоційовані з більш агресивним перебігом ГЕРХ та частим розвитком ерозивного ураження слизової оболонки стравоходу. Уперше встановлено, що у хворих на ГЕРХ та ЦД 2-го типу запальний процес у слизовій стравоходу носить переважно поверхневий характер і обмежений епітеліальним шаром, та супроводжується значними гіперпластичними змінами. Доведене, що хронічна гіперглікемія призводить до дистрофічних змін епітелію стравоходу: атрофії та стоншення слизової оболонки.

Дослідження рН-метричної картини стравоходу у хворих на ЦД 2-го типу дозволило встановити позитивні кореляційні зв’язки між багатьма показниками рН-метрії, з одного боку, та рівнем постпрандіальної глюкози, вмістом глюкози натщесерце, а також концентрацією HbA1c з іншого. Встановлено, що супутнє порушення вуглеводного обміну у хворих на ГЕРХ призводить до появи численних та тривалих рефлюксів, які виникають переважно у нічний час.

Уперше проведений аналіз впливу оптимізованого медикаментозного лікування з додаванням цитопротектору ребаміпіду на перебіг ГЕРХ у хворих із супутнім ЦД 2-го типу; визначений позитивний вплив призначення ребаміпіду на швидкість зникнення клінічних проявів та темпи регенерації слизової оболонки стравоходу за даними ендоскопічного та морфологічного досліджень. Доведена доцільність використання цитопротекторів при лікуванні ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу з поганою компенсацію вуглеводного обміну.

Наукова новизна дослідження підтверджена свідоцтвом на реєстрацію авторського права на твір наукового характеру «Алгоритм раннього виявлення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби» № 26148 від 17.10.2008 року.

**Практичне значення одержаних результатів**

Переважання атипового та малосимптомного перебігу ГЕРХ у пацієнтів, що страждають на ЦД 2-го типу, стало підґрунтям для проведення регулярного скринінгу кислотозалежного захворювання стравоходу в цієї когорті хворих.

Суттєве підвищення ранньої діагностики ГЕРХ можливе завдяки використанню у практичній діяльності лікарів загальної практики та лікарів-терапевтів, ендокринологів, гастроентерологів опитувальника «Алгоритм раннього виявлення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби» Рекомендоване проведення рН-метричного та ендоскопічного дослідження стравоходу у хворих на ЦД 2-го типу при появі диспепсичних (нудота, відрижка їжею) та атипових (кардіалгія, тахікардія) симптомів ГЕРХ.

Оптимізована схема стандартної медикаментозної терапії ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу шляхом додавання цитопротектору ребаміпіду, що дозволяє покращити ефективність лікування кислотозалежного захворювання стравоходу та наблизити їх до результатів лікування хворих з ізольованою ГЕРХ.

Рекомендовано проводити оцінку клінічної та ендоскопічної ефективності оптимізованої терапії ГЕРХ, відповідно, через 4 та 12 тижнів у зв’язку з повільною динамікою зникнення симптомів та неспішною регенерацію слизової оболонки стравоходу у хворих із супутнім ЦД 2-го типу.

**Результати дисертаційної роботи впроваджені** в практичну роботу Херсонської обласної клінічної лікарні (акт впровадження від 26.09.2007), Харківської обласної дитячої клінічної лікарні (акт впровадження від 26.09.2007), Харківської міської клінічної лікарні № 8 (акт впровадження від 26.09.2007), Центра первинної медико-санітарної допомоги Дергачівського району Харківської області  (акт впровадження від 26.09.2007).

**Особистий внесок здобувача**

Здобувачем самостійно визначено мету та завдання дослідження, розроблено дизайн дослідження, проведено відбір тематичних хворих і сформовані групи пацієнтів; розроблено карти обстеження хворих, проведено клініко-інструментальні то морфологічні дослідження. Впроваджена модифікована методика анкетування хворих на ГЕРХ. Здійснена первинна обробка результатів клінічних, біохімічних та інструментальних методів дослідження, проаналізовані результати лікування хворих на ГЕРХ при поєднанні її з ЦД 2-го типу; сформована комп’ютерна база даних обстежених пацієнтів, проведена статистична обробка отриманих результатів, надано клінічне тлумачення отриманих даних. Особисто здобувачем написані й оформлені всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації, забезпечене впровадження в клінічну практику результатів дослідження, здійснене відображення основних положень дисертації на наукових конференціях.

**Апробація результатів дисертації**

Основні результати дисертації доповідались та обговорювались на наступних конференціях: науково-практична конференція «Щорічні терапевтичні читання присвячені 30-річчю зі дня заснування ДУ “Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України”, м. Харків (15-16 квітня 2010 р.), науково-практична конференція «Медична наука і клінічна практика: минуле, сьогодення, майбутнє, присвячена 15-річчю харківського медичного товариства», м. Харків (20 жовтня 2011 р.), науково-практична конференція «Мультидисциплінарний підхід – ключ до успішної терапевтичної науки та практики», м. Харків (18 жовтня 2012 р.), науково-практична конференція «Міждисциплінарні аспекти цукрового діабету», м. Харків (11 вересня 2014 р.). Крім цього, основні положення дисертаційної роботи неодноразово доповідались на засіданнях наукових товариств: засіданні наукового товариства гастроентерологів м. Харкова (14 січня 2011 р.) та наукового товариства терапевтів м. Харкова (27 березня 2012 р.). Здобувач представив основні результаті своєї наукової праці на on-line конференції «Вебінар молодих вчених», що проводився на базі ДУ “Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України”, м. Харків (28 січня 2014 р.).

**Публікації**

За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, в тому числі 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з них 5 праць написано у моноавторстві), 1 зарубіжна, 7 тез у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, 1 свідоцтво на твір наукового характеру.

**Структура та обсяг дисертації**

Дисертація написана українською мовою на 194 сторінках друкованого тексту, з них 166 сторінок займає основний зміст. Робота містить перелік умовних скорочень, вступ, 4 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, додатки, список використаних джерел. Робота ілюстрована 37 таблицями, 26 рисунками. Список використаних джерел літератури складається з 222 найменувань (на 26 сторінках), з них 125 кирилицею та 97 латиницею.

# РОЗДІЛ І

# ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**1.1. Епідеміологічні аспекти ГЕРХ**

ГЕРХ – це хронічне рецидивуюче захворювання, обумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроезофагеальної зони і характеризується спонтанним або регулярно повторюваним закидом у стравохід шлункового та/або дуоденального вмісту, з розвитком характерних симптомів незалежно від того, чи виникають при цьому морфологічні зміни слизової оболонки стравоходу [22, 23]. Більш лаконічне визначення ГЕРХ дає Монреальський консенсус, згідно якого це стан/хвороба, що асоціюється із симптомами та/або ускладненнями, пов’язаними з рефлюксом шлункового вмісту до стравоходу [24, 25]. ГЕРХ недавно увійшла в клінічну практику, зростає актуальність даної проблеми, що доводить клінічну значимість і широку поширеність даного захворювання в популяції [26-32]. Перший раз ГЕРХ була описана ще на початку ХХ століття [3], на даний час це захворювання належить до найпоширеніших захворювань ШКТ. В багатьох країнах світу вчені і практичні лікарі вважають ГЕРХ захворюванням ХХІ століття [33, 34]. Більш того, ГЕРХ являє собою досить небезпечне захворювання — за наявності такого ускладнення ГЕРХ, як стравохід Барретта, ризик виникнення аденокарциноми стравоходу збільшується в 40 разів [35]. Проте досі залишається актуальною проблема тактики моніторування ГЕРХ як окремої нозологічної одиниці [36, 37].

ГЕРХ є багатофакторним захворюванням, найбільш значущою ланкою патогенезу якого є моторно-евакуаторні порушення [38]. В основі патогенезу ГЕРХ лежить порушення рухової функції стравоходу і шлунка, пригнічення захисних механізмів, до яких належать антирефлюксна бар’єрна функція гастроезофагеального з’єднання і нижнього стравохідного сфінктера, езофагеальний кліренс, нормальна резистентність слизової оболонки стравоходу, своєчасна евакуація шлункового вмісту, контроль кислотоутворюючої функції шлунка. Рефлюктат зі шлунка та/або дванадцятипалої кишки (ДПК) агресивно впливає на слизову оболонку стравоходу через контакти епітеліальних клітин стравоходу з кислотою і пепсином [2, 39-41]. Важливим пусковим механізмом виникнення клінічних проявів захворювання відіграє підвищена чутливість (гіперсенситивність) слизової оболонки стравоходу, характерна для функціональної патології [42].

Недостатньо вивченою є розповсюдженість ГЕРХ, у зв’язку з чисельністю клініко-морфологічних варіантів захворювання, різноманітністю трактувань та визначень ГЕРХ, відсутністю чіткого визначення деяких симптомів даної хвороби. В клінічній практиці лікарі недостатньо обізнані з проявами атипового перебігу хвороби, а також недостатньо оцінюють клінічні прояви ГЕРХ [43].

Дані всесвітньої статистики свідчать, що протягом останніх десятиліть відмічається істотне збільшення кількості хворих, що страждають на ГЕРХ [3, 44-46]. Серед захворювань стравоходу на ГЕРХ відводиться 75 % від загальної кількості [47]. У західних країнах симптоми ГЕРХ наявні у 20–40 % дорослого населення, у 2–10 % осіб відзначаються запально-ерозивні зміни слизової оболонки стравоходу [48]. Частота виявлення ерозивної форми ГЕРХ зросла від 3,1 до 16,0 % [1]. Поширеність ГЕРХ насправді є значно більшою. Близько чверті пацієнтів з ГЕРХ не звертаються до лікарів, а займаються самолікуванням навіть при виражених симптомах захворювання, є певна частина хворих, у яких ГЕРХ має безсимптомний перебіг [49].

Захворюваність ГЕРХ в Україні зросла на 39,3% протягом останніх років переважно за рахунок осіб працездатного віку [50]. В Україні були проведені епідеміологічні дослідження, які показали, що в Харківській області поширеність ГЕРХ становить 26 %, а у Львівській області – 30 % [51]. За даними А.В. Острогляд, поширеність ГЕРХ серед дорослого населення Львівської області в середньому становить 30 %, вони виявляють скарги на печію та зригування кислим [52].

Дослідження особливостей клінічної картини ГЕРХ є актуальним і зумовлене щорічним зростанням захворюваності, зниженням якості життя пацієнтів, частими рецидивами та розвитком ускладнень [53, 54]. Головною клінічною ознакою ГЕРХ є печія, яка виявляється в середньому у 20-40% населення, хоча епізоди рефлюксу можуть бути безсимптомними [55, 56]. На печію скаржаться більше ніж 50–60 % дорослого населення країн Європи та США, а зміни слизової оболонки стравоходу діагностують майже в 10 % випадків при проведенні ендоскопічного дослідження [57]. Щоденні симптоми ГЕРХ відчувають до 10 % осіб, щотижня – до 30 %, щомісяця – до 50 % дорослого населення всього світу. Епідеміологічні дослідження в рамках ВООЗ MONICA в Росії засвідчили, що печію відчувають 61,7 % чоловіків і 63,6 % жінок, причому 10,3 і 15,1 % — часто або постійно [48].

Такі симптоми, як одинофагія (біль при ковтанні й проходженні їжі по стравоходу), дисфагія (утруднення проходження їжі по стравоходу), спостерігаються набагато рідше, їх спостерігають при ускладнених формах хвороби (виразках і стриктурах стравоходу). Вище зазначені симптоми розцінюють як «стравохідну» симптоматику, що дає змогу з високою ймовірністю запідозрити ГЕРХ.

За даними V. Stanghellini і співавт., специфічність виявлення печії становить 89 %, а специфічність виявлення зригування кислим за допомогою анкетування 95 %, тоді як чутливість виявлення цих показників — лише 38 % і 6 % [58].

Результати тестування хворих з ерозивною формою ГЕРХ, проведеного в рамках багатоцентрового дослідження в Німеччині, показали, що більш ніж у 80 % обстежених хворих переважала печія і відрижка кислим; в 75 % випадків спостерігалися симптоми, які були пов'язані з верхніми відділами ШКТ (тяжкість в епігастрії), у 50 % пацієнтів - з нижніми відділами ШКТ; близько 40 % хворих скаржились на нудоту і більше 60 % - на розлади сну [59].

Клінічна картина ГЕРХ представлена також позастравохідною симптоматикою, або так званими «масками» ГЕРХ, що часто призводить до несвоєчасної постановки діагнозу і є причиною неправильної тактики лікування [60].

Позастравохідна симптоматика ГЕРХ представлена легеневими (хронічний бронхіт з формуванням бронхоектазів, бронхіальна астма, аспіраційні пневмонії, абсцеси легенів, пароксизмальне нічне апное, ідіопатичний легеневий фіброз), отоларингологічними (ларингіт, ларингеальний круп, виразки, гранулеми і поліпи голосових зв'язок, стеноз гортані, середній отит, оталгії, риніт), орофарингеальними (запалення носоглотки і під'язикової мигдалини, фарингіт, відчуття грудки в горлі, карієс, дентальні ерозії, періодонтит) і кардіальними (рефлекторна стенокардія, рефлекторні аритмії, рефлекторна гіпертензія) симптомами [55].

У хворих із ЛОР­захворюваннями кислотний рефлюкс в 10-50 % випадків є причиною патологічної захриплості голосу, хронічного кашлю, хронічного ларингіту, гранульоми голосових зв’язок, стенозу глотки або трахеї, неопластичних процесів [61]. Стоматологічні симптоми, до яких належать зміни м’яких тканин ротової порожнини та зубів, а також зміни складу слини у хворих на ГЕРХ зустрічаються досить рідко [62]. Нещодавно з’явився термін «рефлюкс-індукована бронхіальна астма», в етіопатогенезі якої ГЕРХ відіграє провідну роль [63].

Статистичні дані стверджують, що у 40–50 % випадків напади болю в грудях пов’язані з епізодами гастроезофагеального рефлюксу при незмінених даних коронарографії [24]. За даними F.Cremonini та співавт. (2005) встановлено, що серед хворих з ангінальними болями, яким було зроблено коронарографію, близько у 30 % виявляють інтактні коронарні артерії, більшість таких пацієнтів мають симптоми характерні для ГЕРХ [64]. Велика кількість стертих та атипових клінічних форм утруднює діагностику ГЕРХ та призводить до появи ускладнень, а також до гіпердіагностики різних видів аритмій, остеохондрозу та ін. [28, 65, 66].

Отже, ГЕРХ як мультисимптомне, а часто і асимптомне захворювання, набуває все більшої поширеності і містить в собі численні «підводні камені» діагностики та лікування, ризики малігнізації та значно погіршує якість життя та соціальну адаптацію хворих.

**1.2. Складнощі діагностики ГЕРХ**

Згідно з міжнародними консенсусами, ГЕРХ є клінічним діагнозом, тому адекватне правильне опитування пацієнта з деталізацією скарг дає можливість виявити симптоми, пов’язані із шлунково-стравохідним рефлюксом. Для встановлення попереднього діагнозу ГЕРХ цей метод є основним шляхом [67].

Використання різних методик для вивчення поширеності ГЕРХ має ряд складностей, таких як висока вартість масових досліджень і брак згоди великої частини людей на інвазивні тести. Тому на сьогоднішній день вивчають можливість створення уніфікованого опитувальника, який дасть можливість проводити анкетування хворих незалежно від країни, де вивчається епідеміологія ГЕРХ [2, 5]. Однією з останніх розробок для діагностики та оцінки ефективності лікування хворих ГЕРХ є анкета-опитувальник GerdQ [68]. В основу цієї методики увійшли опитувальники Reflux Disease Questionnaire (RDQ), Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), Gastrooesophageal reflux disease Impact Scale (GIS). Опитувальник GerdQ може використовуватися як точний метод діагностики ГЕРХ, з його допомогою можна не тільки визначати вплив хвороби на якість життя пацієнтів, але й оцінювати ефективність проведеної терапії [69, 70].

Не дивлячись на чітко обґрунтоване уявлення про етіологічні чинники основних ланок патогенезу ГЕРХ, не вирішене питання відносно використання найбільш повного об’єму діагностичних методів [71], особливо при неерозивних формах ГЕРХ, розвитку ускладнень та позастравохідних проявів [72].

Американською гастроентерологічною асоціацією рекомендовано виконання ендоскопії верхніх відділів травного каналу в якості першого обов’язкового кроку у діагностиці ГЕРХ. Наявність ерозивних дефектів слизової оболонки дистального відділу стравоходу спостерігають лише у 40 % хворих на ГЕРХ, у іншої частини пацієнтів патологія ендоскопічно не підтверджується [1]. Найпоширенішою формою ГЕРХ є неерозивна, 60% випадків ГЕРХ діагностують без ознак езофагіту [73]. Частота ерозивної форми ГЕРХ становить близько 3-4 % серед загальної популяції дорослого населення і діагностується у 6-12 % пацієнтів під час ендоскопічного дослідження верхніх відділів ШКТ.

На даний час існує ряд клініко-ендоскопічних класифікацій ГЕРХ. Найширше використовується Амстердамська класифікація (2001), у якій виділені три форми захворювання. Неерозивна форма ГЕРХ, до якої відносяться ГЕРХ без ознак езофагіта і катаральний РЕ — I-й ступінь тяжкості. Неерозивна ГЕРХ може бути формою і фазою ГЕРХ. Ерозивно-виразкова форма ГЕРХ і її ускладнення: виразка і стриктура стравоходу — II-й ступінь тяжкості. Стравохід Барретта (шлункова або кишкова метаплазія епітелію дистальної частини стравоходу) — III-й ступінь тяжкості.

Принципове значення в діагностиці ГЕРХ має ступінь вираженості РЕ, який оцінюється за Лос-анджелеською класифікацією (1994) [74, 75]:

Згідно цієї класифікації, видимі пошкодження слизової оболонки стравоходу є найдостовірнішими ендоскопічними ознаками РЕ.

Оцінка стану морфологічної структури слизової оболонки при рефрактерній ГЕРХ є важливим методом діагностики для визначення ступеня вираженості патологічного процесу і можливих його ускладнень. Є дані літератури, які показують, що морфологічні зміни в спостерігаються у 2-10 % хворих, яким була зроблена ендоскопія і у 12-16 % пацієнтів з диспепсією в цілому [76].

На сьогодні загальноприйнятою гістологічною класифікацією РЕ є класифікація Ismail-Beigi F в модифікації KL. Heilmann (1987) [77-79]. У даній класифікації виділено три ступеня рефлюксного запалення:

0 — слизова оболонка стравоходу без морфологічних змін;

I — пошкодження поверхневих шарів епітелію з плоскими ерозіями; інфільтрація епітелію еозинофілами і нейтрофілами; товщина базального шару не перевищує 20 % товщини епітелію; висота сосочків не перевищує 70 % товщини епітелію;

II — ушкодження епітелію з глибокими ерозіями; поверхневі дефекти епітелію у вигляді ерозій, вкриті фібрином; інтенсивна лейкоцитарна інфільтрація епітелію і підслизового шару; товщина базального шару складає більше 20 % товщини епітелію; висота сосочків перевищує товщину епітелію більш ніж на 70 % [79, 80].

У хворих на ГЕРХ можуть виявлятись різні ступені запалення, запально-дистрофічні зміни, метапластичні зміни та дисплазія епітелію.

Частіше виявляється атрофія епітелію, стоншення епітеліального шару, зрідка поряд з атрофією знаходять ділянки гіпертрофії епітеліального шару. В окремих випадках дистрофія завершується некрозом кератиноцитів, особливо яскраво вираженим у поверхневих шарах епітелію. Базальна мембрана зберігає звичайні розміри, у деяких хворих потовщена та склерозована.

Поряд із вираженими дистрофічно-некротичними змінами епітелію відмічається гіперемія судин, кількість сосочків збільшується. В товщі епітелію та субепітеліальному шарі виявляються вогнищеві (як правило, периваскулярні), а місцями дифузні лімфоплазмоцитарні інфільтрати з домішкою поодиноких еозинофілів та полінуклеарних нейтрофілів. Інфільтрати розташовуються як у ділянці сосочків, так і в більш глибоких шарах під епітелієм, при цьому відмічалося розволокнення м’язових волокон.

Інфільтрат, як правило, досить поліморфний, домінують моноцити, плазматичні клітини, лімфоцити, макрофаги, а при тривалому перебігу езофагіту — фібробласти. При активному езофагіті кількість нейтрофілів виявляється значною, при цьому частина нейтрофілів виявлялась в товщі епітеліального пласту всередині клітин (лейкопедез епітелію).

У частини хворих явищ активного запалення не виявляється. При цьому в слизовій оболонці стравоходу відмічається розростання рихлої, а місцями щільної волокнистої сполучної тканини (склероз). В полях склерозу зустрічаються фібробласти та пошкоджені макрофаги. Гладком’язові клітини власної пластинки слизової оболонки демонструють явища вираженої дистрофії або атрофії, а у рідких випадках – коагуляційного некрозу. У окремих випадках клітини нижньої третини епітеліального шару є поліморфними, з помірно гіперхромними ядрами, у поодиноких клітинах спостерігались фігури мітозів, що свідчить про дисплазію епітелію. Метапластичні зміни є ознакою розвитку стравоходу Барретта [81].

Не зупиняються пошуки нових морфологічних ознак ушкодження слизової оболонки стравоходу шлунковим вмістом [82]. Вивчення у біоптатах слизової оболонки розширених міжклітинних просторів за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії вважається досить актуальним [83].

Важливою проблемою залишається визначення морфофункціонального стану слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ [84, 85]. Нещодавно, виявлено новий клас поверхневих клітинних білків — молекул міжклітинної адгезії (intercellular adhesion molecule — ICAM), проводяться дослідження їхньої ролі в нормі та при патології [86]. Дослідження низки авторів продемонстрували високу експресію ICAM‑1 (СD54) при нефро- та ретинопатії при ЦД 2-го типу [76].

Протягом довгого часу золотим стандартом діагностики вважався добовий внутрішньостравохідний рН-моніторинг [54], але й він може давати хибнонегативні результати [87]. Ознакою наявності патологічного гастроезофагеального рефлюксу є частота закиду шлункового вмісту до стравоходу більше 50 разів за добу. Ураження слизової оболонки стравоходу залежить від рН рефлюксату, порушення стравохідного кліренсу та неповноцінного функціонування механізмів захисту слизової оболонки стравоходу. У 90 % випадків кореляція між результатами добового рН-моніторингу та клінічними симптомами є позитивною [88]. Даний метод дає можливість індивідуально контролювати і підібрати терапію, а також проаналізувати ефективність дії препаратів. Чутливість добової рН метрії стравоходу становить 93,3, а специфічність – 90,4% [89]. Тривала рН-метрія стравоходу є надійним методом діагностики, що дозволяє оцінити частоту та тривалість рефлюксу, не тільки говорячи про його наявність.

В нашій країні найбільш поширеним апаратом для тривалої рН-метрії є «Гастроскан-24» з діапазоном вимірювань рН від 1,0 до 9,3. Він являє собою аналог шведського чотирьохканального апарату Digitrapper МК III (фірма Medtronic-Synetics АВ) для добового моніторування рН [90].

Добовий моніторинг рН стравоходу дає змогу визначити наявність гастроезофагеальних рефлюксів, особливо у випадках відсутності виражених ендоскопічних змін у хворих із типовими проявами ГЕРХ, у хворих з атиповими проявами ГЕРХ, при болю в грудях некардіального походження [24].

Під час аналізу добових рН-грам стравоходу найчастіше використовують критерії (або стандарти) De Meester [91].У нормальних умовах у нижній третині стравоходу рН відповідає 6,0. При рН-метричному дослідженні під гастроезофагеальним рефлюксом розуміють епізоди, при яких рН стравоходу опускається нижче 4 од. [92]. Важливе значення має верифікація коливань рН у нижній третині стравоходу [2, 93]. При тривалій рН-метрії можна виявити епізоди, під час яких рН у нижній третині стравоходу менше 4.

Добову внутрішньостравохідну рН-метрію вважають одним з найчутливіших методів діагностики ГЕРХ, вона дає змогу виділити близько трьох клінічних варіантів ендоскопічно негативної ГЕРХ (ЕНГЕРХ): з гастроезофагеальним рефлюксом; з типовою клінікою ГЕРХ з нормальними добовими рН грамами («надчутливий стравохід»); з атиповою клінікою ГЕРХ без гастроезофагеального рефлюксу. У випадку використання лише рН-метрії чутливість і специфічність діагностики не досягає 100 %, і попри високу чутливість, вона не може бути рутинним методом діагностики [89]. 24-годинний внутрішньостравохідний рН-моніторинг дозволяє визначити ефективність лікування ГЕРХ та порівнювати ефективність різних препаратів, що використовуються для її лікування.

При наявності позастравохідного рефлюксу (глотково-гортанного) у пацієнтів із хронічним кашлем діагностику ГЕРХ, окрім класичної рН-метрії (зонд у дистальній частині стравоходу) пропонують доповнювати рН-метрією гортаноглотки, проте такий метод дослідження потребує подальшого вивчення [94, 95].

Є багато причин, через які обмежують застосування стандартної рН-метрії і спотворюються трактування результатів дослідження: дискомфорт від тривалої назальної інтубації; отримання хибнонегативних даних внаслідок можливих зрушень датчиків при активності пацієнта, вимушених обмежень у дієті [96]. Імпедансометрія може виконуватися спільно з рН-метрією (імпеданс і рН-метрія), для цього використовуються рН-електроди, які розташовані на тому ж зонді. Це дослідження дозволяє диференціювати ГЕРХ не тільки за фізичними, але і за хімічними властивостями (кислі, слабокислі, лужні) [97, 98].

Використання безпровідної рН-капсули Браво, що дозволяє виконувати беззондовий моніторинг рН та імпедансометрію, нещодавно стало альтернативним методом виявлення кислотного та некислотного рефлюксу. Для оцінки моторики стравоходу почали використовувати нові процедури: манометрія з високою роздільною здатністю, що використовує численні датчики тиску та надає просторово-часові графіки змін стравохідного тиску; крім того, використовується імпеданс-манометрія, дослідження, що прямим чином дозволяє оцінити транзит харчової грудки [99].

Тобто, незважаючи на наявність так званих «золотих стандартів», діагностика ГЕРХ не є досконалою, особливо у випадку атипового та безсимптомного перебігу, і відкриває широкі перспективи для вдосконалення існуючих та розробки нових методів діагностики.

**1.3. Синдром взаємного обтяження ГЕРХ та ЦД 2-го типу**

Поєднання ГЕРХ з іншими видами патологій зустрічається досить часто. Останнім часом зросла кількість клінічних досліджень, які підтверджують взаємозв’язок між ГЕРХ і патологією інших органів та систем [64, 100]. Захворювання, що зустрічаються в поєднанні з ГЕРХ, можуть впливати на перебіг один одного і на клінічні прояви один одного (принцип суперпозиції), що ускладнює діагностику [101].

Одним із важливих чинників ризику розвитку ГЕРХ встановлено ожиріння загалом та його особливу форму — метаболічний синдром [102, 103]. Ожиріння є одним з факторів, який спричинює формування симптоматики ГЕРХ та може обтяжувати його перебіг [104, 105]. Особливостями варіанта ГЕРХ, характерного для хворих на абдомінальне ожиріння, є переважання диспепсичних явищ та відсутність печії, моторно-евакуаторні порушення та характерні морфологічні ознаки у вигляді відсутності розширення міжклітинних просторів, збільшення товщини базального шару багатошарового плоского епітелію та наявності запальної інфільтрації власної пластинки епітелію стравоходу [106].

З іншого боку, при корекції маси тіла на тлі стандартної терапії ГЕРХ відмічається вірогідне зниження основних скарг, при езофагогастродуоденоскопії відмічається зменшення набряку та гіперемії дистальної частини стравоходу, а у більшості випадків виявляється нормальна слизова оболонка стравоходу; при гістологічному дослідженні відмічається нормалізація гістологічної структури стравоходу [107].

Іншим важливим компонентом метаболічного синдрому є ЦД 2-го типу. Захворюваність на ЦД 2-го типу стрімко росте, її приріст, за даними деяких авторів, досягає 5 % на рік, тому вивчення поєднання таких захворювань, як ГЕРХ та ЦД, є важливою медичною та соціальною проблемою [108, 109]. З іншого боку, ГЕРХ має яскраво виражену тенденцію до приросту захворюваності (щорічний приріст досягає тієї ж відмітки у 5 %, що і ЦД 2-го типу), що пов’язують із збільшенням тривалості життя, пандемією ожиріння та ЦД, широким використанням препаратів, що розслаблюють нижній стравохідний сфінктер та сповільнюють випорожнення шлунка [110].

Дослідження науковців доводять, що симптоми ураження верхніх відділів травного каналу за наявності ЦД спостерігаються до двох разів частіше, ніж у осіб без нього [12].

У літературі недостатньо даних щодо поширеності, особливостей клінічної картини ГЕРХ при поєднанні з ЦД 2-го типу, частина дослідників, що вивчали ГЕРХ у діабетичних хворих, не надає чіткого розподілу щодо типу діабету у обстежених хворих, дехто вивчав сумарну популяцію хворих на ЦД 1-го та 2-го типів. Точна поширеність ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу невідома. Частота симптомів ГЕРХ при ЦД може досягати 41%[111-113], а за даними деяких авторів – і перевищувати цей показник.

Так, у дослідженні Wang та співавт. серед 150 хворих на ЦД 2-го типу симптоми ГЕРХ виявлялись у 40,7 % [114]. Дослідження Hirata та співавт. на 66 японських пацієнтах продемонструвало поширеність симптомів ГЕРХ на рівні 23 % [14]. У корейців, хворих на ЦД, яким була проведена ендоскопія у зв’язку із різними гастроентерологічними симптомами, частота рефлюкс-езофагіту (РЕ) склала 18 % [21].

В популяційному дослідженні серед 419 афроамериканців, що мешкають у містах, було доведено, що поширеність ГЕРХ серед хворих на ЦД обох типів складає 41,5 % порівняно з особами без ЦД, у яких цей показник дорівнює 20,6 % (р < 0,001). Особи з поєднанням ГЕРХ та ЦД мали тривалий, проте часто латентний перебіг ЦД з досить невисокими рівнями HbA1c. У таких хворих вірогідно частіше зустрічалась поліморбідність відносно інших захворювань, більшість з них мали ≥2 захворювань, окрім ЦД (відношення ризиків [OR] = 2,06; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,71-2,48). У фінальній моделі ЦД виявився незалежним фактором ризику ГЕРХ поряд з віком > 40 років, підвищенням індексу маси тіла, зловживанням алкоголем та нікотиновою залежністю. У чоловіків із ЦД ризик розвитку ГЕРХ був значно вищим (OR = 4,63; 95% ДІ 3,96-5,40) порівняно з жінками (OR = 1,79; 95% ДІ 1,61-2,00) [115].

Серед європеоїдної раси дані літератури підтверджують зсув гендерної структури в бік превалювання жінок: кількість жінок серед цільової популяції хворих значно переважала кількість чоловіків (Р < 0,001) [21, 111-113, 116-118]. В російському популяційному дослідженні, проведеному у 2005 р. на 422 випадковим чином відібраних особах з печією, було виявлено, що жінки взагалі частіше повідомляють про симптоми ГЕРХ, ніж чоловіки. У жінок виявилась вищою частота усіх опитуваних симптомів, таких як кисла регургітація, епігастральний біль (дискомфорт), нудота, блювання, відрижка, дисфагія, кардіалгія, одинофагія, гикавка [2, 31, 74].

За даними ж японських дослідників кількість чоловіків та жінок серед осіб на ГЕРХ із ЦД 2-го типу була примірно однаковою, проте у даному дослідженні не вказано, як добирались групи і чи було умовою дослідження співставність груп за статевою ознакою [14].

Середній показник віку хворих з поєднанням ЦД 2-го типу та ГЕРХ складає від (50,6 ± 1,1) років до (67,4 ± 2,0) років [14, 101, 111, 119].

Середня тривалість захворювання на ЦД на момент діагностики ГЕРХ складає 9,3 ± 5,9 років [120]. Проте за даними ретроспективного дослідження частоти симптомів ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу у Харківському регіоні, тривалість ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу не перевищувала 5 років [121].

Щодо особливостей клінічного перебігу ГЕРХ у хворих на ЦД, він має тенденцію бути безсимптомним або атиповим. Частота безсимптомного перебігу може досягати третини хворих, частота кислотозалежних симптомів – печії, кислої регургітації, дисфагії знижується, а частота таких диспептичних симптомів, як нудоти та слинотечі, підвищується [111-113].

У дослідженні вищевказаних авторів кардіалгія виявилась рідшою, ніж в контролі, тоді як у роботах Вдовиченко В.І та співавт. є вказівки на те, що позастравохідні прояви ҐЕРХ у хворих на ЦД в кілька разів частіші, ніж у групі контролю (ГЕРХ + стабільна стенокардія та/або артеріальна гіпертензія): кардіалґія — 42,17% проти 13,43%, кашель — 30,12% проти 4,48 %, задишка — 28,67% проти 3,98 %, р < 0,001 [116-118].

Частота нічних скарг у хворих, які страждали на ЦД і ГЕРХ, була наступною: печія — 90 (100 %) хворих, кисле зригування — 79 (87,8 %), дисфагія — 22 (24,4 %); другорядні скарги: на гикавку — 74 (82,2 %), відрижку — 86 (95,6 %), неприємний присмак у роті — 71 (78,9 %), осиплість голосу — 55 (61,1 %), «комок» у горлі — 60 (66,7 %). Украй рідко хворих турбували одинофагія — 4 (4,4 %) та біль за грудниною — 5 (5,6 %) [117].

За даними японських авторів, найчастіше у хворих на ЦД 2-го типу та ГЕРХ спостерігають оториноларингологічні та кардіальні прояви ГЕРХ. Наявність позастравохідних проявів, або «масок» ГЕРХ часто призводить до несвоєчасного встановлення діагнозу ГЕРХ і, є причиною невірного вибору тактики лікування [16, 122].

Особливості перебігу ГЕРХ у хворих на ЦД можуть бути пояснені з точки зору механізмів патогенезу — хронічна гіперглікемія призводить до порушення моторики та вегетативної нейропатії, що в свою чергу веде за собою порушення вісцеральної чутливості.

За можливі фактори ризику розвитку симптомів ГЕРХ у цих хворих вважають ожиріння, периферичну нейропатію, метаболічний синдром, гіперглікемію натщесерце [21]. Більш того, було показано, що серед хворих на стравохід Барретта підвищення рівнів лептину та інсулінорезистентності разом із зниженням рівнів високомолекулярного адипонектину асоційовані з підвищеним ризиком розвитку аденокарциноми стравоходу [123]. Проте більшість з цих гіпотез потребує додаткового уточнення і має деякі розбіжності у різних авторів.

Багато авторів продемонстрували в своїх працях порушення функції шлунково-кишкового транзиту, а саме стравохідну дисфункцію у хворих з супутнім ЦД 2-го типу. Постпрандіальна гіперглікемія призводить до розслаблення нижнього стравохідного сфінктера, сповільнення спорожнення шлунка та впливає на сенсорні функції верхніх відділів травного каналу, що є важливою ланкою у патогенезі ГЕРХ [7, 17]. Faraj та співавт. вказують на те, що порушення функції стравоходу спостерігається у 58% хворих на ЦД 2-го типу [7], проте при цьому кореляції між порушенням функції стравоходу і шлунка не виявлено. B. Ohlsson та співавт. спостерігали такі порушення у 57,1 % пацієнтів [17].

Пацієнти з поєднанням ГЕРХ та ЦД можуть мати нормальні показники добового рН-моніторингу, але патологічну автономну роботу стравоходу, а хворі лише з ГЕРХ — патологічні показники рН-метрії за нормальної автономної функції стравоходу. За даними сцинтиграфії з 99Tc, порушення стравохідної моторики виявлено у 50 % хворих на ЦД. Сповільнення перистальтики і погіршення пасажу харчової грудки в травному каналі погіршує не тільки процеси травлення, а й сприяє формуванню екстремальних значень постпрандіальної гіперглікемії. На думку багатьох дослідників, прогноз перебігу ЦД визначається не тільки порушенням моторно-евакуаторної функції шлунка і дванадцятипалої кишки, а й змінами слизової оболонки цих органів. В свою чергу, деструктивні зміни в слизовій оболонці травної системи поглиблюють розлади вуглеводного, білкового і ліпідного обмінів. Проте вірогідно не встановлено залежності проявів ГЕРХ від діабетичної мікроангіопатії, компенсації порушень вуглеводного обміну, тривалості ЦД [117].

Наявність діабетичної нейропатії є одним із вирішальних чинників у розвитку РЕ при ГЕРХ у цього контингенту хворих. Ерозивний езофагіт у діабетичних хворих з нейропатією зустрічається частіше, ніж у хворих без нейропатії (66,7 % проти 33,3 %); у хворих з нейропатією також частіше зустрічається безсимптомний перебіг. У хворих на ЦД 2-го типу периферична нейропатія є незалежним фактором ризику розвитку РЕ; зважаючи на безсимптомність перебігу, наявність нейропатії може бути показом до проведення верхньої ендоскопії [120, 124].

Вегетативна нейропатія та структурне ремоделювання м’язів стравоходу при ЦД призводить до порушень перистальтики, спонтанних скорочень та зниження тонусу нижнього езофагеального сфінктеру. Морфологічні та біомеханічні властивості стравоходу значно уражуються при вивченні ЦД в експерименті на тваринах. Частота порушень моторики стравоходу при ЦД досягає 63 %, не залежить від типу діабету, статі, та має сильний кореляційний зв'язок із ретинопатією. Порушення моторики стравоходу також позитивно корелює із тривалістю ЦД. Незважаючи на високу частоту дисмоторних порушень, класичні симптоми ГЕРХ, такі як печія та дисфагія, присутні у невеликої кількості хворих [18].

Поширеність ГЕРХ вища у хворих на ЦД 2-го типу при наявності накопичення вісцерального жиру у складі метаболічного синдрому та низьких рівнів адипонектину [14]. У інших дослідженнях вплив наявності ожиріння, метаболічного синдрому та периферичної нейропатії не мав суттєвої різниці на симптоми ГЕРХ у осіб з ЦД 2-го типу та недіабетичних хворих. Типові симптоми ГЕРХ зустрічалися з однаковою частотою у осіб з наявністю та відсутністю периферичної нейропатії (23,6 % проти 22,8 %, р = 0,921). Автори вважають одним із основних чинників виникнення ГЕРХ у діабетичних хворих психологічний та психіатричний статус пацієнтів [21, 120].

ГЕРХ негативно корелює із ступенем контролю глікемії, тоді як покращення глікемічного контролю може призводити до нормалізації стравохідної моторики та зменшення симптомів рефлюксу [99].

Наявність ЦД та гіперглікемії натщесерце (>110 мг/дл) виявились факторами ризику, пов’язаними із РЕ. З іншого боку, гіперглікемія та підвищена інсулінорезистентність є факторами ризику для розвитку РЕ, особливо серед осіб із ожирінням [125].

Важливим є удосконалення діагностики ГЕРХ, що виникає при супутньому ЦД 2-го типу за допомогою інвазивних та неінвазивних методів діагностики [109]. За даними російських авторів, хворі на тривало існуючий ЦД 2-го типу потребують додаткового інструментального обстеження верхніх відділів ШКТ (верхня ендоскопія, рН-моніторинг, імпедансометрія) навіть за відсутності тривалих скарг на печію, кислотну регургітацію та інші типові прояви ГЕРХ для ранньої діагностики захворювання та вчасного призначення антирефлюксної терапії [126].

Вивченню змін слизової оболонки верхніх відділів травного тракту у хворих на ЦД 2-го присвячена велика кількість досліджень [127, 128]. Про низьку прогностичну цінність симптоматики ГЕРХ при ЦД та невідповідність її ендоскопічній картині повідомлялося ще у 2003 р. [18].

Відносно ендоскопічних особливостей ГЕРХ у хворих на ЦД, у більшості досліджень доведене превалювання ерозивної ГЕРХ, особливо її більш тяжких форм (РЕ ступенів В, С, D), над неерозивною як у осіб без ЦД, так і у хворих на ЦД 1 типу [101, 119, 129]. Хоча деякі автори заперечують різницю у частоті розвитку РЕ у діабетичних та недіабетичних осіб [15].

Взагалі частота РЕ у діабетичних хворих за даними літератури коливається від 17,6 до 40,7 %, проте ряд авторів аналізували об’єднану популяцію хворих на ЦД 1-го та 2-го типів [15, 18]. С. Antwi та співавт. повідомляють, що у розвитку РЕ важливу роль грає наявність автономної нейропатії [18]. Була виявлена тенденція до впливу таких факторів, як метаболічна компенсація ЦД, вік хворих та тривалість діабету на розвиток РЕ. Ерозивний езофагіт у хворих з нейропатією зустрічається частіше, ніж у хворих з її відсутністю (31,5 % проти 10,5 %, р = 0,022) [120].

За даними автопсії хворих з різною патологією, виразки стравоходу у хворих з прижиттєво підтвердженим ЦД, спостерігались частіше у порівнянні з іншими померлими (14,5% проти 10,0%, р<0,05) [116].

За даними деяких вчених, саме високий рівень глікемії, а не факт захворювання на ЦД, особливо в поєднанні з ожирінням, є предиктором розвитку ерозивного езофагіту [125]. Крім того, у хворих на цукровий діабет відоме переважання дипластичних змін та стравоходу Барретта, що залежить від рівню глікемії [13].

Отже, в популяції хворих на ЦД 2-го типу перебіг ГЕРХ значно відрізняється від недіабетичних хворих, проте досі не виявлені чіткі предиктори виникнення та прогресування захворювання, а також розвитку ймовірних ускладнень, як ГЕРХ, так і ЦД.

**1.4. Особливості лікування ГЕРХ у хворих на ЦД**

Принципи лікування ГЕРХ розроблені та сформульовані в Генвальських (1999 р.), Монреальських (2005 р.) та у Гштадських (2009 р.) рекомендаціях, у консенсусних положеннях щодо ведення хворих з ЕНГЕРХ (2009 р.), вони відображають основні тактичні і стратегічні напрямки лікування [130, 131]. Дуже важливим у лікуванні ГЕРХ є призначення кислотосупресивної терапії та підтримання відповідного рН у дистальній частині стравоходу [132]. Лікування ГЕРХ має зменшувати рефлюкс, зменшувати негативні властивості рефлюктату, поліпшувати стравохідний кліренс, а також захищати слизову оболонку стравоходу [133].

Основним напрямком у лікуванні ГЕРХ є використання ІПП [134]. Незважаючи на все, кислотосупресивна терапія не впливає на основний механізм виникнення ГЕРХ – це порушення моторної функції травного каналу [135], та не допомагає хворим із слабо кислим, лужним, газовим та змішаним рефлексами [136].

Патогенетичний зв’язок ГЕРХ та ІПП є вираженим, консенсус Vevey-2009 (The Vevey NERD Consensus Group) містить положення про те, що за відсутності терапевтичної відповіді на ІПП діагноз неерозивної ГЕРХ є малоймовірним [137]. Проте не всі дослідники погоджуються з тим, що тест із застосуванням ІПП у діагностиці ГЕРХ є надійним, чутливість тесту становить 78%, а специфічність — 54% [138]. Для ІПП характерний відтермінований ефект першої дози, що не підходить для швидкого усунення печії. Метааналіз клінічних доводить, що перший прийом ІПП лише у 30% повністю усував печію у хворих, при цьому у більшості з них протягом перших двох днів лікування печія не зменшувалася, що пояснюється недостатнім антирефлюксним ефектом ІПП [139].

Нові алгоритми лікування показують, що ІПП — не єдині препарати вибору при ГЕРХ [134, 140, 141]. При ГЕРХ часто використовуються антациди в комбінації з антисекреторними препаратами [142]. Доведено, що 62 % випадків неефективності терапії ІПП при ГЕРХ пов'язані з жовчним або змішаним рефлюксом [141, 143]. Показаний зв'язок симптомів ГЕРХ, що зберігаються під час проведення антисекреторної терапії, з епізодами некислотних рефлюксів [136]. Доведено, що зі збільшенням частоти і тривалості жовчних і змішаних рефлюксів зростає тяжкість ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки стравоходу та ризик розвитку стравоходу Барретта [144].

Особливості лікування ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу в першу чергу пов’язані із впливом базової терапії ЦД на симптоми ГЕРХ. Так, було доведено, що інсулінотерапія у хворих на ЦД 2-го типу негативно впливає на перебіг ГЕРХ. У таких хворих, на відміну від тих, що отримують пероральні протидіабетичні препарати, вірогідно більше виражені клінічні симптоми, зміни рН-грами стравоходу є більш істотними, частіше спостерігаються тяжчі ступені рефлюкс-езофагіту [113].

Також різні погляди існують щодо впливу пероральних протидіабетичних препаратів на ризик виникнення раку стравоходу. З одного боку, вивчався загальний вплив пероральних протидіабетичних препаратів на розвиток злоякісних новоутворень. За результатами одного із мета-аналізів, сумарні первинні дані демонструють, що метформін знижує ризик розвитку онкологічних захворювань, тоді як препарати сульфонілсечовини його підвищують [145]. З іншого боку, дослідження щодо впливу метформіну на ризик розвитку раку стравоходу не показало жодного зв’язку – як негативного, так і позитивного [146]. В дослідженні S. Agrawal та співавт. метформін також не показав протективної дії щодо ризику аденокарциноми стравоходу [147].

Окрім ІПП, лікування ГЕРХ при ЦД має включати прокінетичні препарати, зважаючи на превалювання дисмоторних явищ. Було доведено, що двотижневий курс призначення еритроміцину в якості прокінетика зменшує середній час стравохідного транзиту та час спорожнення шлунку у хворих на ЦД 2-го типу [99].

Показом для призначення прокінетиків є наявність у пацієнтів ознак порушення евакуаторної функції шлунка, вираженого дуоденогастроезофагеального рефлюксу. Вони посідають важливе місце в лікуванні пацієнтів з ГЕРХ та ЦД 2-го типу та нормалізують моторику ШКТ. З групи прокінетиків часто використовують домперидон у дозі 10 мг 4 рази на добу, який є периферичним блокатором допамінергічних рецепторів, позбавленим центральних побічних ефектів.

У дослідженні російських вчених порівнювали ефективність домперидону та ітоприду гідрохлориду в лікуванні хворих на ГЕРХ із ЦД 1-го та 2-го типів. В якості кислотосупресивної терапії призначався омперазол. Хворі, що отримували ітоприду гідрохлорид, характеризувались вірогідно кращими показниками щодо зникнення симптомів печії, регургітації та одинофагії. Після 4-х тижнів терапії на фоні прийому ітоприду зменшилась кількість гастроезофагеальних рефлюксів, відсоткова доля хворих із РЕ ступеню В та нормалізувалась моторно-евакуаторна функція шлунку [148].

Ітопріда гідрохлорид (ітомед) відрізняється від так званих «старих» прокінетиків наявністю подвійного механізму прокінетичної дії, відсутністю серйозних побічних ефектів і лікарських взаємодій [149]. Він підсилює перистальтику стравоходу і ШКТ, підвищує тонус нижнього стравохідного сфінктеру, попереджає виникнення епізодів спонтанного його розслаблення після їжі, активізує моторику шлунка і прискорює процес його спорожнення [150]. Ітопрід не впливає на рівень сироваткового гастрину, практично не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і тому не викликає побічних ефектів з боку центральної нервової системи [151-153].

На особливу увагу серед прокінетиків заслуговує мозаприд, що стимулює звільнення ацетилхоліну в міжм’язових нейронних сплетеннях ШКТ за рахунок активації серотонінових 5-НТ4-рецепторів [148]. Окрім прокінетичної дії, він має здатність покращувати контроль глікемії – японськими вченими доведене зниження концентрації глюкози натщесерце, фруктозаміну, HbA1c під впливом мозаприду [154, 155]. Більш того, мозаприд покращував симптоми рефлюксу у осіб з діабетичною полінейропатією [156].

Агоніст 5-HT4-рецепторів мозаприд продемонстрував вплив на прискорення випорожнення шлунку у дослідженнях за участю здорових добровольців, а також у випадках діабетичного гастропарезу [157]. За даними українських вчених, лікування мозапридом хворих із сповільненим спорожнюванням шлунка на тлі ЦД 2-го типу сприяє відновленню моторно-евакуаторної функції шлунка [158].

Патогенез позитивного впливу мозаприду на хворих із ЦД було вивчено в експерименті. Активація 5-НТ4-рецепторів мозапридом за умов штучно індукованої гіперглікемії знижує активності іNOS та оксидативних процесів, що свідчить про зниження оксидативно-нітративного стресу. Механізм дії мозаприду може бути пов’язаний як з вивільненням ендогенного ацетилхоліну з еферентних закінчень ентеральних нейронів, так і безпосереднім впливом на 5-НТ4-рецептори гладеньких м’язів [159].

Також дослідники враховують високу поширеність дуодено-гастрального рефлюксу у хворих на ЦД та ГЕРХ. У дослідженні Вдовиченко В.І. та співавторів (2011), за результатами ендоскопічного дослідження хворі були розподілені на дві групи: 1-ша — 55 (61,1 %) хворих без дуоденогастрального рефлюксу (ДГР), 2-га — 35 (38,9 %) хворих з ДГР. Обидві групи хворих, крім протидіабетичної терапії, приймали впродовж 2-3 тижнів домперидон по 10 мг тричі на добу і омепразол по 20 мг двічі на добу. Друга група хворих додатково приймала урсодезоксихолеву кислоту по 250 мг 2 рази на добу. Під впливом лікування омепразолом та домперидоном кількість хворих, які мали основні симптоми ГЕРХ (без ДГР), зменшилася в 4-5 разів. Після терапії комбінацією омепразолу, домперидону та урсодезоксихолевою кислотою кількість пацієнтів з провідними скаргами ГЕРХ (з ДГР) зменшилася в 10 разів [117].

З вищеозначеного можна зробити висновок, що лікування ГЕРХ у діабетичних хворих потребує індивідуального підходу залежно від особливостей перебігу, оптимізації існуючих схем лікування та використання додаткових прокінетичних та цитопротекторних засобів, враховуючи розвиток діабетичної нейропатії та повільного загоєння ерозивних уражень у вказаної категорії хворих.

**1.5. Перспективи використання ребаміпіду в комплексній терапії ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу**

Окрім стандартної терапії, є окремі спроби призначення додаткових засобів для прискорення загоєння РЕ та оптимізації існуючих схем лікування. Залишаються недостатньо вивченими стан систем пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків та антиоксидантного захисту у пацієнтів з ГЕРХ та ЦД 2-го типу [160, 161]. Не втрачає свою актуальність вивчення впливу антиоксиданту кверцетину на оксидантно-протиоксидантний гомеостаз [162, 163], а також лікарських засобів із протизапальною, антисептичною, регенеруючою діями та здатністю зменшувати піно- та газоутворення, таких як, наприклад, препарат «Пепсан», що підвищує ефективність омепразолу відносно впливу на скарги пацієнтів, дані об`єктивного обстеження, результати ендоскопічного обстеження у хворих на ГЕРХ та ЦД 2-го типу [162, 164].

Проте одним із найперспективніших напрямків в лікуванні ерозивної форми ГЕРХ, особливо при зумовленому ЦД сповільненні регенеративних процесів, є використання цитопротекторів. Серед вказаної групи препаратів висока ефективність показана для ребаміпіду. Цей препарат уже багато років використовують в Японії та США як гастроцитопротектор при ураженнях стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки [165, 166].

Ребаміпід є амінокислотою, аналогом 2(14)-квінолінону (хімічна формула — 2-(4-хлоробензоламін-3-[2-(1Н)-квінолін-4-пропіонова кислота). Він був єдиним відібраним серед 500 гастроцитопротекторних препаратів, що досліджували з 1980 до 2005 р., як найефективніший гастроцитопротектор, що сприяє загоєнню ерозивно-виразкових уражень шлунка та ДПК [167, 168].

Ребаміпід посилює цитопротекцію шляхом впливу на всі три групи компонентів, які забезпечують захист слизової оболонки стравоходу від агресивного впливу шлункового вмісту на преепітеліальні (слиз, гідрокарбонати, поверхнево-активні фосфоліпіди), епітеліальні (клітинна резистентність, регенерація, фактори росту, простагландини, проліферація) та субепітеліальні (кровообіг, лейкоцити) компоненти [134].

Передусім ребаміпід стимулює продукцію простагландинів Е1 и Е2 слизової оболонки шлунку (СОШ). Простагландин Е2 має ключове значення для продукції шлункового слизу. Збільшення продукції простагландину Е2 під впливом ребаміпіду відбувається за рахунок підвищення експресії гена ЕР4 у клітинах RGM-1. У процесі інкубування цих клітин з ребаміпідом підвищується синтез не тільки простагландину Е2, але й циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Унаслідок цього зростає продукція слизу СОШ через рецептори ЕР4 переважно в антральному відділі шлунка. Крім того, опубліковано експериментальні дані щодо посилення продукції простагландину Е2 ребаміпідом при індукованих оцтовою кислотою виразках у щурів. Загоювалися такі виразки під впливом ребаміпіду скоріше, ніж блокаторів Н2-гістамінових рецепторів. [165, 166, 169].

Ребаміпід впливає на синтез як простагландину Е2, так і простагландину І2, який бере участь у стабілізації мембран тучних клітин і лізосом, пригнічує продукцію вільних радикалів кисню. Важливо, що простагландин І2 відіграє істотну роль у забезпеченні адекватного кровообігу слизової. Унаслідок поліпшення кровообігу в слизовій прискорюється загоєння ерозій та виразок, підвищується якість рубцювання. Вплив ребаміпіду на кровообіг у СОШ пов’язують також зі збільшенням при цьому продукції оксиду азоту та активності NO-синтетази в ендотелії судин травного каналу.

Ребаміпід збільшує вміст розчинного слизу до 160 % порівняно з початковими значеннями у хворих, що приймали індометацин. Препарат не тільки підвищує продукцію слизу, а й поліпшує якість слизу, зокрема, збільшує кількість глікопротеїдних компонентів у ньому. Стимуляція ребаміпідом сприяє також збільшенню продукції гідрокарбонатів і пригніченню виробництва кислоти парієтальними клітинами. Ребаміпід також запобігає ушкодженню СОШ, спричиненому дією жовчних кислот, які істотно сповільнюють відновлення епітелію. Ребаміпід стимулює синтез гідрокарбонатів та глікопротеїнів слизу, утримує градієнт рН СОШ та ДПК, що призводить до утворення грануляцій та реепітелізації при гострому й хронічному запальному процесі в гастродуоденальній слизовій оболонці [167].

Додавання ребаміпіду до схеми терапії хворих зі шлунковими виразками супроводжується значним зменшенням строків загоєння [165, 166]. Під впливом ребаміпіду ерозивно-виразкові ураження шлунка та ДПК загоюються, утворюючи плаский рубець на тлі адекватної епітелізації та відновлення мікроциркуляції. Прискорення загоєння виразки в разі призначення ребаміпіду пов’язане також з посиленням ангіогенезу та поліпшенням мікроциркуляції, що досягається шляхом стимуляції функціонування ендотелію та зменшення мікротромбоутворення в судинах СОШ. Розрізняють два окремих механізми поліпшення мікроциркуляції в СОШ та ДПК під впливом ребаміпіду: активізація синтезу ангіогенного чинника росту в епітеліальних клітинах шлунка та прямий вплив на ендотеліоцити [167, 168].

Ребаміпід зменшує продукцію запальних цитокінів та хемокінів (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α), пригнічує нейтрофільну активацію та здатний гальмувати канцерогенез. Відомо, що одним із медіаторів адгезії нейтрофілів до ендотеліальних клітин у разі запалення є глікопротеїновий комплекс, розташований на поверхні нейтрофілів. Стимуляція нейтрофілів хемотаксичними агентами призводить до збільшення експресії цього гена [169].

Ребаміпід здатний гальмувати адгезію нейтрофілів до ендотеліальних клітин та гострий запальний процес, спричинений активованими нейтрофілами. Ребаміпід гальмує також хемотаксис нейтрофілів, спричинений N-формілметіоніллейцилфенілаланіном. Нейтрофіли, які потрапляють у тканини виразки, що загоюється, призводять до утворення грубого рубця. Пригнічувальний вплив ребаміпіду на нейтрофіли пов’язаний зі зменшенням можливості N-формілметіоніллейцилфенілаланіну зв’язуватися з рецепторами на поверхні нейтрофілів. Інфільтрація рубця нейтрофілами (компенсаторна реакція за відсутності слизового бар’єра) пов’язана з дефіцитом простагландинів у СОШ та з виділенням еластази гранулоцитами, яка руйнує міжклітинні зв’язки з подальшим проникненням у тканини біологічно активних речовин. Це одна з головних причин рецидиву пептичної виразки шлунка та ДПК [167].

Комбінація ІПП та ребаміпіду виявилася більш ефективною, ніж стандартна терапія (ІПП+антибіотики) при загоєнні виразок гастродуоденальної зони діаметром більше 20 мм [169].

Ребаміпід класифікується не тільки як протизапальний препарат, що інгібує процеси запалення, зокрема пригнічуючи синтез інтерлейкіну-8, а також як препарат з анти-вільнорадикальною дією, що пригнічує вивільнення вільних радикалів, супероксидного аніону в нейтрофілах та поглинає гідроксильні радикали (OH) [170].

У дослідженні японських вчених було порівняно ефективність схем призначення різних ІПП (омепразолу та езомепразолу) поєднано з ребаміпідом в лікуванні виразок шлунку, що виникли після ендоскопічної підслизової дисекції. Було доведено подібну ефективність обох ІПП при даній комбінації в загоєнні виразок, особливо великого розміру [171].

Одночасне призначення ІПП омепразолу та ребаміпіду покращує епітелізацію виразкових дефектів за рахунок цитопротекторної дії ребаміпіду та призводить до зменшення альтеративних змін слизової оболонки. Ребаміпід посилює синтез слизових гранул клітинами поверхневого епітелію, що сприяє кращому загоєнню виразкових дефектів [172, 173].

Комбінація омепразолу з ребаміпідом виявилася ефективнішою у загоєнні ерозійно-виразкових дефектів шлунка та ДПК у пацієнтів із НПЗП-ґастропатіями. Цьому сприяло ефективніше гальмування кислото-пептичного фактору. За критерієм Стьюдента комбінація омепразолу із ребаміпідом виявилася ефективнішою у пригніченні кислої секреції та вмісту пепсину [174]. Терапія НПЗП-гастропатій із включенням до схеми пантопразолу та ребаміпіду значно знижує активність ЦОГ-2 в СОШ та ДПК [175].

Ребаміпід вірогідно знижує вираженість симптомів, пов’язаних із хронічним гастритом. Покращення симптомів супроводжується вірогідним зниженням середнього рівня малонового діальдегіду у слизовій шлунку. Позитивний вплив ребаміпіду вказується не лише у хворих із шлунковою диспепсією, а й при ГЕРХ [170].

Як ми бачимо, даних відносно впливу ребаміпіду на перебіг патології стравоходу недостатньо, більшість досліджень присвячені патології гастродуоденальної зони. Ще менше авторів описує вплив ребаміпіду на перебіг ЦД.

Так, в експерименті ребаміпід покращував перебіг глюкозо-індукованої нефропатії, що було частково зумовлено його антиоксидантними властивостями, і частково – його здатністю нівелювати гіперглікемію [176].

Комплексна терапія діабетичної гастропатії на тлі ЦД 1-го типу за допомогою комбінації ліпофлавону та ребаміпіду має вірогідно вищу ефективність за рахунок швидшого зменшення клінічних та ендоскопічних проявів діабетичної гастропатії, вищого ступеня ерадикації H. pylori (95 % проти 70 % у контролі), гальмування неконтрольованих процесів протеолізу та колагенолізу плазми крові та зниження ступеня інтоксикаційного синдрому [177].

У результаті обстеження 120 хворих на діабетичну гастропатію було виявлено порушення моторно-евакуаторної функції шлунка. У хворих на ЦД 1-го типу спостерігалося прискорення евакуації шлункового вмісту, у хворих на ЦД 2-го типу – уповільнення. Призначення ліпофлавону та ребаміпіду зменшило прояви функціональної диспепсії та моторно-евакуаторної дисфункції [178].

Також корейськими вченими було проведене дослідження атипових гастроінтестинальних симптомів у 84 хворих на ЦД 2-го типу із середнім рівнем HbA1c (6,97 ± 0,82) % до і після 12-тижневого курсу лікування ребаміпідом в дозі 100 мг тричі на день за опитувальником DBSQ (Diabetes Bowel Symptom Questionnaire). Після лікування загальний показник за шкалою DBSQ зменшився з (24,9 ± 8,0) до (20,4 ± 7,3) (p<0,001). Також після призначення ребаміпіду зменшились показники за розділами опитувальника, що оцінювали наявність та тяжкість печії, симптомів рефлюксу, постпрандіальної диспепсії, нудоти та блювання, здуття живота, болю в животі та закрепу (p < 0,05) [179].

Окрім того, іншими корейськими вченими було розроблено фармацевтичну композицію та функціональне харчування для профілактики та лікування ожиріння, що містить ребаміпід або його фармацевтично придатну сіль у якості активного компоненту. При призначенні ребаміпіду в експериментальній моделі на мишах було продемонстровано чудовий ефект зниження маси тіла, зменшення кількості адипоцитів, зниження рівня загального холестерину в організмі порівняно з контрольною групою. Крім того, виявлено такі ефекти, як пригнічення диференціації цитотоксичних Т-лімфоцитів, що синтезують і секретують запальні цитокіни, та підвищення активності регуляторних Т-лімфоцитів, що здатні пригнічувати функцію аномально активованих імунних клітин та контролювати запальну реакцію.

Експресія мРНК генів c/EBP, адипонектину, лептину aP2, GLTU, та цитохрому C1, а також цитокінів опасистих клітин зменшувалась при введенні ребаміпіду у дозозалежній манері. При введенні 20 мкмоль ребаміпіду експресія генів, що відповідає за буру жирову тканину, збільшувалась. Отримані результати дозволяють вважати, що ребаміпід інгібує опасисті клітини та бере участь у перетворенні білої жирової тканини на буру. Тобто, ребаміпід можна використовувати як лікарський препарат та функціональне харчування для ефективного лікування ожиріння, викликаного відхиленнями імуномодуляції [180].

В усіх вказаних дослідженнях ребампід зарекомендував себе як ефективний цитопротектор, коректор симптомів патології верхніх відділів ШКТ та можливий коректор розладів вуглеводного та жирового обмінів, що дозволяє його призначати в лікуванні ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу.

**Резюме.** Отже, вищенаведені дані аналізу літературних джерел обґрунтовують перспективність дослідження хворих на ЦД 2-го типу з ознаками ГЕРХ як окремої популяції, що потребує диференційованого діагностичного підходу. Іншим перспективним напрямком представляється використання цитопротекторів, зокрема, ребаміпіду, в лікуванні ерозивних уражень стравоходу та корекції метаболічних змін, зумовлених ЦД, з оцінкою інструментально-лабораторних змін в динаміці лікування.

**Матеріали розділу опубліковані в наступних наукових працях:**

1. *Фролова-Романюк Е. Ю.* Особливості клінічної картини та лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби при поєднанні її з цукровим діабетом 2-го типу / *Е. Ю. Фролова-Романюк*// Сучасна гастроентерологiя. – 2011. – № 1 (57). – С. 111-115.

# Розділ 2

# Матеріали і методи дослідження

Дисертаційна робота виконана на базі гастроентерологічного і поліклінічного відділень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Дослідження схвалено комітетом з біоетики ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», за висновком якого мета та завдання дисертації науково обґрунтовані, використані методи дослідження мають достатній рівень безпеки, теоретичні висновки та практичні рекомендації не несуть безпосереднього ризику для здоров’я пацієнтів, не порушують прав хворих та морально-етичних норм, не супроводжуються приниженням людської гідності або дискримінацією. Рішення етичної комісії задокументовано протоколом № 4 від 19 травня 2009 р.

Усіх пацієнтів було проінформовано про мету та завдання дослідження, а також можливість будь-коли вийти з дослідження. Згода хворих на участь у дослідженні була підтверджена шляхом підписання відповідного документу.

**2.1. Загальна** **характеристика обстежених хворих**

Було обстежено 107 хворих на ГЕРХ (41 чоловік та 66 жінок) у віці від 36 до 55 років (середній вік – (54,4 ± 0,9) років). Всі обстежені були розподілені на 2 групи, у 1-у групу було включено 67 пацієнтів з поєднаною патологією (ГЕРХ та ЦД 2-го типу), у 2-у групу увійшли 40 хворих на ГЕРХ без наявності ЦД.

Залежно від ступеня тяжкості перебігу основного чи супутнього захворювання, пацієнти або перебували на стаціонарному лікуванні у гастроентерологічному відділенні або були обстежені в умовах поліклінічного відділення ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були:

* Вік хворих від 35 до 55 років;
* Верифікований діагноз ГЕРХ, ерозивної чи неерозивної форми, із стравохідними та/або позастравохідними проявами;
* Для залучення хворих до 1-ї групи критерієм включення була наявність верифікованого діагнозу інсуліннезалежного ЦД 2-го типу, до 2-ї групи – відсутність будь-яких порушень вуглеводного обміну.

У дослідження не залучали пацієнтів з наявністю хоча б одного з перерахованих нижче критеріїв:

* ЦД 1-го типу;
* вторинно інсулінзалежний ЦД 2-го типу;
* тяжкий перебіг ЦД та його повна декомпенсація (HbA1c > 7,5 % в поєднанні з показниками глюкози натщесерце > 7,5 ммоль/л та показниками постпрандіальної глікемії > 10,0 ммоль/л);
* стравохід Барретта;
* аденокарцинома стравоходу та інші злоякісні або доброякісні новоутворення ШКТ;
* ахалазія та стриктури стравоходу;
* активні пептичні виразки гастродуоденальної зони, синдром Золлінгера-Еллісона;
* абсолютні та відносні протипоказання до проведення ендоскопії (абсолютні: шок, гострі порушення мозкового та коронарного кровообігу, епілептичні напади, напад бронхіальної астми, підвищений ризик перфорації стравоходу – опіки, рубцові стриктури; відносні: відмова хворого, коагулопатія, ценкеровський дивертикул, аневризма грудної аорти, гіпертензивний криз, гострі запальні захворювання рото- або носоглотки, загальний тяжкий стан хворого);
* виражене порушення функції печінки та нирок;
* ішемічна хвороба серця;
* підвищена чутливість до ІПП, ребамипіду;
* зловживання алкоголем, наркоманія;
* вагітність та лактація у жінок;
* відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Виявлення наявності вказаних вище захворювань та розладів потребувало, окрім проведення відеоезофагогастродуоденоскопії, додаткового виконання ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, клінічних аналізів крові та сечі і біохімічного аналізу крові.

Гендерно-вікова структура хворих в 1-й та 2-й групах виглядала наступним чином. Перша група, тобто хворі з поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу налічувала 26 чоловіків (38,8 %) та 41 жінку (61,2 %) з вірогідним превалюванням жінок (р для точного критерію Фішера (φ) < 0,01), у 2-у групу було включено 15 чоловіків та 25 жінок (37,5 % та 62,5 % відповідно), де відсоткова частка жінок також була вірогідно більшою, але з меншим ступенем вірогідності (р для точного критерію Фішера (φ) < 0,05).

Середній вік хворих 1-ї групи складав (48,3 ± 3,6) років, 2-ї групи – (52,0 ± 1,6) років. Вірогідної гендерної різниці за віком у обстежених хворих виявлено не було: в 1-й групі середній вік чоловіків складав (50,8 ± 1,1) років, жінок – (47,4 ± 4,3) років; в 2-й групі чоловіки характеризувалися середнім віком (50,6 ± 2,8) років, жінки – (51,8 ± 1,8) років.

При аналізі вікової структури використовували класифікацію ВОЗ 2012 р.: 25-44 років – молодий вік, 45-60 років – середній вік, 60-74 роки – похилий вік. Розподіл хворих за віком наведено на рис. 2.1.

Виходячи з даних, наведених на рис. 2.1, можна зробити висновок, що серед хворих з поєднаною патологією вірогідно рідше зустрічались особи молодого віку порівняно з ізольованою ГЕРХ, і частіше – середнього віку, незважаючи на відсутність вірогідної різниці груп за показником середнього віку.

Рис. 2.1. Вікова характеристика обстежених осіб

При вивченні анамнезу хвороби звертали увагу на тривалість захворювання ГЕРХ та ЦД 2-го типу (рис. 2.2).

Рис. 2.2. Розподіл хворих за тривалістю захворювання на ГЕРХ

Тривалість анамнезу ГЕРХ вірогідно не відрізнялась поміж групами: (6,2 ± 0,37) та (5,8 ± 0,21) років для 1-ї та 2-ї груп відповідно. Як демонструє рис. 2.2, в першій групі були виявлені особи із досить тривалим анамнезом ГЕРХ (більше 10 років), що може свідчити як про взаємне обтяження захворювань, так і про малосимптомність ГЕРХ та її відносну резистентність до лікування. В цілому у 1-й групі спостерігалась більша варіабельність тривалості захворювання на ГЕРХ порівняно з другою: так, в 2-й групі осіб з тривалістю ГЕРХ понад 10 років взагалі виявлено не було, а переважну більшість (80 %) склали особи з тривалістю захворювання 5-10 років.

У хворих з підтвердженим діагнозом ЦД 2-го типу, включених в 1-у групу, ретельно вивчали анамнестичні дані про тривалість, тяжкість перебігу діабету, ускладнення захворювання. Основними критеріями при оцінці ступеня тяжкості діабету залишаються рівень глікемії та глюкозурії, схильність до кетоацидозу, доза й характер цукрознижувальних засобів, необхідних для досягнення стійкого утримування стану компенсації захворювання.

Окремо слід зупинитись на критеріях тяжкості перебігу ЦД з огляду на те, що хворі з тяжким перебігом були виключені з дослідження на етапі скринінгу.

Так, легка (І ступінь) форма діабету характеризується невисоким рівнем глікемії, що не перевищує 8 ммоль/л натще, коли немає великих коливань вмісту цукру в крові протягом доби, незначна добова глюкозурія (від слідів до 20 г/л). Стан компенсації підтримується за допомогою дієтотерапії.

При середній (ІІ ступінь) тяжкості ЦД глікемія натще підвищується до 14 ммоль/л, бувають коливання глікемії протягом доби, добова глюкозурія звичайно не перевищує 40 г/л, епізодично розвивається кетоз або кетоацидоз. Компенсація діабету досягається додержанням дієти і прийманням цукрознижувальних пероральних засобів або введенням інсуліну (у випадку розвитку вторинної сульфамідорезистентності) в дозі, що не перевищує 40 ОД на добу. У цих хворих можуть виявлятися діабетичні ангіонейропатії різної локалізації та функціональних стадій.

Тяжка (ІІІ ступінь) форма діабету характеризується високими рівнями глікемії (натще понад 14 ммоль/л), значними коливаннями вмісту цукру в крові протягом доби, високим рівнем глюкозурії (понад 40-50 г/л), необхідністю призначення інсуліну в дозі вище 40 ОД на добу.

Слід ще раз підкреслити, що хворі із вторинною інсулінорезистетністю не були включені до нашого дослідження.

При ЦД 2-го типу розвиток тяжких органічних уражень судин з порушенням зору, функції нирок, серця, мозку, нижніх кінцівок дає змогу розцінювати захворювання як тяжке, незалежно від показників глікемії та глюкозурії, дози й характеру цукрознижувальної терапії [181-184].

Що стосується тривалості захворювання на ЦД у хворих 1-ї групи, середня тривалість склала (9,9 ± 0,26) років, з них у 45 (67,2 %) хворих тривалість перевищувала 10 років.

Хворі з ЦД 2-го типу були розподілені за компенсацією вуглеводного обміну залежно від рівня глюкози і НbА1с (табл. 2.1)

*Таблиця 2.1.*

**Показники контролю вуглеводного обміну (критерії компенсації)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | | Компенсація | Субкомпенсація | Декомпенсація |
| НbА1с,% | | < 7,0 | 7,0 - 7,5 | > 7,5 |
| Глюкоза плазми, ммоль/л (мг/дл) | Натщесерце/ перед їжею | <6,5 (< 117) | 6,5-7,5  (117 - 135) | > 7,5 (> 135) |
| Постпрандіальна (через 2 години після їжі) | <8,0(< 144) | 8,0-10,0  (144 - 180) | > 10 (> 180) |

Одразу слід відмітити, що при визначенні компенсації перебігу ЦД та скринінгу хворих ми орієнтувалися на НbА1с. Тобто, хворі із значенням НbА1с більше 7,5 % не були включені в дослідження. Проте, при обстеженні хворих було виявлено, що частина пацієнтів має рівень НbА1с менше 7,5 %, проте вищі за 7,5 ммоль/л показники глікемії натщесерце та вищі 10 ммоль/л показники постпрандіальної глікемії.

Тому субкомпенсовані особи були розподілені нами на 2 підгрупи:

1. власне субкомпенсовані (НbА1с 7,0-7,5 %, глюкоза натщесерце 6,5-7,5 ммоль/л та постпрандіальна глікемія 8,0-10,0 ммоль/л);
2. умовно субкомпенсовані (НbА1с 7,0-7,5 % в поєднанні з показниками глюкози натщесерце > 7,5 ммоль/л та/або показниками постпрандіальної глікемії > 10,0 ммоль/л)

Компенсованість глікемії у хворих на ЦД 2-го типу розподілялась наступним чином: компенсований перебіг підтверджено лише у 6 хворих   
(9,0 %), субкомпенсований – у 36 хворих (53,7 %), умовно субкомпенсований перебіг виявлено у 25 осіб (37,3 %).

Середні рівні глюкози натщесерце та НbА1с мали наступні показники при розподілі хворих за ступенем вуглеводного обміну (табл. 2.2).

*Таблиця 2.2.*

**Показники глюкози та HbA1c у хворих   
на ЦД 2-го типу залежно від компенсованості перебігу захворювання**

| Перебіг ЦД 2-го типу | N | Глюкоза натщесерце, ммоль/л | Постпрандіальний рівень глюкози, ммоль/л | HbA1c, % |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Компенсований | 6 | 4,44 ± 0,09 | 6,98 ± 0,11 | 4,95 ± 0,13 |
| Субкомпенсований | 36 | 5,24 ± 0,17 | 8,96 ± 0,16 | 5,52 ± 0,12 |
| Умовно субкомпенсований | 25 | 7,29 ± 0,51 | 11,42 ± 0,15 | 7,41 ± 0,39 |

Як відмінності рівнів глюкози, так і відмінності рівнів HbA1c мали вірогідний характер, підтверджений дисперсійним аналізом ANOVA   
(р < 0,001 для обох показників). При попарному порівнянні груп за критерієм Бонфероні було виявлено, що рівень як обох показників глюкози, так і HbA1c вірогідно відрізнявся лише між підгрупами компенсованого і умовно субкомпенсованого перебігу (р < 0,01 для глюкози натщесерце та постпрандіальної глікемії, і р < 0,001 для HbA1c) та субкомпенсованого і умовно субкомпенсованого перебігу (р < 0,01 для усіх показників). Тобто між компенсованим і субкомпенсованим перебігом вірогідної різниці у показниках глюкози і HbA1c виявлено не було.

Рівні глюкози натщесерце та постпрандіальної глікемії вірогідно не залежали від віку, проте рівень постпрандіальної глікемії мав вірогідну міжстатеву різницю: у чоловіків він був вірогідно вищим: (10,23 ± 0,28) ммоль/л порівняно з жінками – (9,37 ± 0,27) ммоль/л, Р < 0,05.

Також рівень постпрандіальної глікемії вірогідно збільшувався із підвищенням індексу маси тіла: у осіб з нормальною масою тіла він складав (8,53 ± 0,23) ммоль/л, при надлишковій масі тіла – (9,51 ± 0,34) ммоль/л, при ожирінні – (10,19 ± 0,87) ммоль/л, РANOVA = 0,040. Тривалість ГЕРХ вірогідно не впливала на рівень постпрандіальної глікемії, тоді як у хворих з анамнезом діабету більше 10 років її рівень був вірогідно вищим –   
(10,18 ± 0,22) проти (8,76 ± 0,33) ммоль/л у осіб з тривалістю захворювання менше 10 років.

Компенсованість перебігу ЦД мала вірогідні відмінності залежно від статі (χ2 = 7,37, р = 0,025). Серед чоловіків спостерігався вірогідний зсув у бік погіршення компенсації: 12 мали субкомпенсований перебіг (46,2 %), 14 – умовно субкомпенсований (53,8 %). Тоді як усі 6 випадків компенсованого перебігу припадали на жіночу частину групи (14,6 %), субкомпенсований перебіг зареєстровано у 24 жінок (58,6 %), умовно субкомпенсований – у 11 (26,8 %).

У хворих також оцінювали трофологічний статус: проводили антропометричне дослідження з вимірюванням маси тіла за допомогою вагів, та зросту за допомогою зростоміра. Також вираховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кеттле: ІМТ = маса тіла (кг) / (зріст (м))2.

Середній ІМТ в 1-й групі склав (25,2 ± 0,52) кг/м2, тобто хворі мали достатнє живлення з тенденцією до надлишкової маси тіла. Хворі другої групи мали середній ІМТ (23,8 ± 0,66) кг/м2, що вірогідно не відрізнялося від першої групи (р = 0,078), проте не виходило за межі нормальної маси тіла.

При розподілі хворих за ІМТ за категоріями дефіциту маси тіла   
(ІМТ < 18 кг/м2), нормальної маси тіла (ІМТ від 18 до 24,9 кг/м2), надлишкової маси тіла (ІМТ від 25 до 29,9 кг/м2) та ожиріння   
(ІМТ ≥ 30 кг/м2), були отримані наступні дані (рис. 2.3).

Рис. 2.3. Трофологічний статус обстежених хворих

Тобто, незважаючи на те, що загальної вірогідної міжгрупової різниці між трофологічним статусом (р = 0,073) та ІМТ хворих (р = 0,078) виявлено не було, при попарному порівнянні було виявлено підвищену кількість хворих з надлишковою масою тіла і, відповідно, знижену кількість хворих з нормальною масою тіла серед хворих 1-ї групи, що характерно для хворих на ЦД 2-го типу. Частота хворих з ожирінням вірогідно не відрізнялась між групами.

Виходячи з наведених даних, у дослідження було включено достатню кількість пацієнтів. З дослідження виключались особи, що мали захворювання або фізіологічні стани, які могли б вплинути на очікувані результати.

Аналіз гендерно-вікової структури осіб, включених у дослідження, виявив співставний розподіл за віком та статтю при порівнянні 1-ї та 2-ї груп. Частка чоловіків і жінок, а також вікова структура залежно від гендерної ознаки, вірогідно не відрізнялась. Тривалість анамнезу захворювання на ГЕРХ серед хворих без ЦД 2-го типу переважно коливалась в межах від 5 до 10 років, у хворих з поєднаною патологією варіабельність була вищою та включала хворих з тривалістю захворювання як менше 5 років, так і більше 10 років. Стаж захворювання на ЦД 2-го типу серед хворих 1-ї групи у більшості хворих наближався або перевищував 10-річну відмітку. За трофологічним статусом загальної різниці виявлено не було, проте в 1-й групі вірогідно вищою була частота зустрічальності надлишкової маси тіла, тоді як в 2-й групі – нормальної маси тіла. Обстежені чоловіки мали схильність до гіршої компенсації цукрового діабету порівняно з жінками.

Деякі хворі мали супутні соматичні захворювання: артеріальна гіпертензія (36 пацієнтів), хронічний необструктивний бронхит (6 осіб), хронічний панкреатит (22 пацієнти), хронічний некалькульозний холецистит (5 осіб), жовчно-кам’яна хвороба (2 особи). Усі супутні захворювання перебували в стані ремісії або в стабільному стані та не потребували додаткового призначення лікарських засобів (крім хворих на артеріальну гіпертензію, які одержували планову терапію та їхній стан не вимагав додаткових призначень).

Лікування супутнього ЦД 2-го здійснювалось кваліфікованим спеціалістом – ендокринологом відповідно до діючих українських (наказ МОЗ України від 21.12.2012 року №1118) та міжнародних (всесвітні рекомендації Міжнародної діабетичної федерації від 2005 року) рекомендацій. Згідно зазначеним установам, пацієнтам 1-ї групи з метою компенсації рівня глікемії призначали пероральні цукрознижуючі препарати. Ураховуючи, що серед хворих, котрі увійшли до складу 1-ї групи, переважали особи з надлишковою вагою та ожирінням, переважна більшість пацієнтів отримувала «золотий» стандарт пероральної цукрознижуючої терапії – метформін. З метою нівелювання гастроентерологічних побічних дій метформіну рекомендували прийом пролонгованої форми препарату. За умов недостатньої компенсації рівня глікемії при лікуванні метформіном призначали похідні сульфонілсечовини, тому деякі хворі з умовно компенсованим перебігом ЦД 2-го типу отримували комбіновану пероральну цукрознижуючу терапію.

У хворих обох груп для лікування ГЕРХ в якості базової терапії використовували ІПП. Дози та тривалість лікування залежать від перебігу ГЕРХ та ступеню ураження стравоходу. Особливістю лікування пацієнтів з ГЕРХ є тривалість основного курсу від 4 до 8 тижнів з подальшим переходом на підтримуючу терапію мінімально ефективною дозою ІПП. Доведена ефективність різних варіантів підтримуючої дози: від щоденного прийому ІПП при більш тяжких варіантах перебігу до прийому «на вимогу» (оn-demand) або переривчастого прийому (через день). Важливим є призначення стимуляторів перистальтики за наявності порушень моторики гастродуоденальної зони на 1-2 місяця.

Отже, обидві групи хворих в якості базисного лікування ГЕРХ приймали пантопразол 40 мг двічі на добу та мозаприд 5 мг тричі на добу протягом 8 тижнів.

Перша група, тобто хворі з поєднанням ЦД 2-го типу та ГЕРХ, була розподілена на дві підгрупи: підгрупа 1а, що нараховувала 37 осіб, додатково до базисного лікування приймала цитопротектор ребаміпід («Мукоген», виробництва компанії Macleods Pharmaceuticals Limited, Індія – єдиний зареєстрований в Україні препарат ребаміпіду) в дозі 100 мг 3 рази на добу протягом 8 тижнів, підгрупа 1б (30 осіб) отримувала лише базисне лікування.

Ребаміпід підсилює цитопротекцію шляхом впливу на всі три групи компонентів, які забезпечують захист слизової оболонки стравоходу від агресивних властивостей шлункового вмісту: на преепітеліальні (завдяки збільшенню виробки слизу, бікарбонатів, поверхнево-активних фосфоліпідів), епітеліальні (підвищенню клітинної резистентністі, регенерації та ін), субепітеліальні (покращення кровообігу) компоненти [199, 200].

Хворі 2-ї групи з ізольованою ГЕРХ виступали в якості контрольної групи і отримували лише базисне лікування ГЕРХ (пантопразол + мозаприд). Зважаючи на більш швидку динаміку суб’єктивних параметрів порівняно з об’єктивними, оцінку клінічної симптоматики під впливом лікування оцінювали на 1-му та 4-му тижні, тоді як інструментальні показники (ендоскопічні, гістологічні, рН-метричні) контролювали на 4-му та 12-му тижні.

**2.2. Методи обстеження та статистичної обробки результатів**

Всім пацієнтам проводили загальноприйняте обстеження, що включало збір скарг, анамнезу, оцінку клінічних симптомів, лабораторно-інструментальне обстеження.

Що стосується ранньої діагностики ГЕРХ, до теперішнього часу у світі немає єдиної методики скринінгу як типових, так і позастравохідних симптомів захворювання. Єдиним методом скринінгу є анкетування. Хоча цей метод визнають усі дослідники, його надійність постійно уточнюється. Так, у Мароканському консенсусі з ГЕРХ міститься рекомендація продовжити вивчення симптомів печії та кислого зригування для більш надійної діагностики захворювання та контролю ефективності лікування.

На теперішній час запропоновано близько 20 шкал для оцінки клінічної симптоматики ГЕРХ, 8 з яких призначені для епідеміологічних досліджень, 7 – для діагностики захворювання, 5 – для оцінки клінічних симптомів та контролю ефективності терапії [2].

Найбільш поширеним для скринінгу ГЕРХ є опитувальник GERD Screener. Опитування пацієнтів із скаргами, характерними для ГЕРХ, а також пацієнтів без характерних для ГЕРХ скарг продемонстрував високу чутливість (83 %) та специфічність (83 %). В той же час дана шкала має суттєві недоліки, оскільки не включає оцінку деяких атипових проявів ГЕРХ, зокрема кардіальних, стоматологічних та пульмонологічних.

Ми використовували власну модифікацію опитувальника GERD Screener, що був удосконалений, доповнений та адаптований до умов вітчизняного фармацевтичного ринку (див. додаток 1). Цей «Алгоритм раннього виявлення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби» захищений авторським правом (свідоцтво на реєстрацію авторського права № 26148 від 17.10.2008 року) [185].

Опитувальник пропонували добровільно заповнити українською або російською мовою (залежно від бажання респондента).

Пацієнтам було поставлено наступні запитання: чи непокоїла пацієнта печія (пекуче відчуття, яке поширюється від шлунка або від низу грудної клітини вгору у напрямку до шиї) протягом останнього місяця, якщо так, то як часто вона виникала (щодня, більше двох разів на тиждень, один раз на тиждень або один або три рази на місяць). Також запитували, як часто турбувала печія під час сну, біль у нижній третині грудини в горизонтальному положенні і/або при нахилах тулуба вперед, перебої в роботі серця/відчуття «перевертання» серця протягом останнього місяця, відчуття печіння язика, присмак кислого в роті протягом останнього місяця, почуття утрудненого/болючого ковтання протягом минулого місяця. Окремо визначали, турбувало чи ні хворого покашлювання, охриплість голосу, відчуття першіння в горлі, важке дихання/хропіння уві сні протягом минулого місяця.

Також запитували, коли і з якою метою звертався пацієнт до стоматолога (профілактичний огляд, лікування зубів, лікування слизової оболонки порожнини рота та язика) та проходив чи ні лікування для усунення всього вищевказаного, якщо так, то за допомогою якого препарату. Результати опитування потім підлягали ретельному статистичному аналізу.

Для виключення ознак метаболічної патології досліджуваним хворим проводили загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові.

Забір крові (20,0 мл) здійснювався з ліктьової вени натщесерце через 10 год. після останнього прийому їжі. Проби крові центрифугували протягом 15 хвилин з швидкістю 1000 обертів у хвилину. Зразки отриманої сироватки і плазми крові зберігали у епіндорфах по 0,5 мл при температурі -10° С. Клінічні показники крові визначалися за допомогою гематологічного аналізатора «MS-4» № 3В0435, виробництва Melet Schloesing Laboratoires (Франція).

Біохімічні параметри крові були досліджені за загальноприйнятими методиками. Рутинний спектр біохімічних досліджень крові містив у собі визначення аспарагінової та аланінової трансаміназ, загального білірубіну та його фракцій, тимолової проби, лужної фосфатази, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності.

Також усім хворим було визначено рівень глюкози крові натщесерце та постпрандіальної глікемії (рівень глюкози крові через 2 години після їжі) глюкозооксидазним методом з використанням біохімічного аналізатору «Humalyzer 2000» № 18300 ( Німеччина). При використанні цього методу рівень глюкози визначається після ферментативного окислення у присутності глюкозної оксидази. Індикатором реакції є червоно-пурпурне забарвлення хіноніміну, що утворюється при реагуванні водневої пероксидази в присутності каталізатора з фенолом та 4-амінофенозоном. Нормальні значення глюкози за цим методом для глюкози натщесерце полягають у інтервалі від 4,2 до 6,4 ммоль/л.

Для оцінки ступеня компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД оцінювали рівень HbA1c у сироватці крові натщесерце, який визначали фотоколориметричним методом з використанням тест-наборів «Набір для визначення глікозильованого гемоглобіну», «Реагент» (Україна). Вимірювання оптичної щільності проб проводили за допомогою фотоколориметру «SPECOL-11» № 838877 (Німеччина). Про відсутність цукрового діабету або його достатню компенсацію свідчили показники HbA1c < 7%.

Ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка і ДПК проводилось за допомогою відеоендоскопічної системи «Fuginon» WG-88FP. Візуально оцінювались морфологічні і функціональні зміни слизової оболонки стравоходу та гастродуоденальної зони, наявність ендоскопічних ознак запалення, атрофії, наявність ерозій, виразок у слизовій оболонці ШКТ, проводилась обов'язкова прицільна біопсія стравоходу для визначення морфологічних особливостей перебігу захворювання та виключення неопластичних змін.

Для опису результатів езофагоскопії використовували «Мінімальну стандартну термінологію в ендоскопії травної системи».Відображали наступні параметри: просвіт стравоходу (розширення, стеноз, вдавлення ззовні, перетинка, кільце Шацького), вміст, Z-лінію (відстань у сантиметрах від різців), тонус кардії, наявність або відсутність хіатальної кили. За наявності грижі вказували місце розташування Z-лінії і хіатальне звуження (відстань від різців, у сантиметрах). Також відзначали наявність ерозій та/або виразок стравоходу, стравоходу Барретта. Для опису стравоходу Барретта вимірювали відстань Z-лінії і верхнього краю шлункових складок (у сантиметрах від різців)[186].

Виділяли ЕНГЕРХ і 4 ступеня езофагіту. Для встановлення ендоскопічного діагнозу «РЕ» використовували Лос-Анджелеську класифікацію (1994 р.) [74, 75]:

* Ступінь А: одне або декілька пошкоджень слизової оболонки стравоходу, кожне з яких довжиною не більше 5мм, обмежене складками слизової оболонки.
* Ступінь В: одне або кілька пошкоджень слизової оболонки стравоходу, кожне з яких довжиною більш 5мм, обмежене складками слизової оболонки, що не зливаються між собою (складками).
* Ступінь С: одне або кілька пошкоджень слизової оболонки стравоходу, що розташоване по складках і між ними, але що займає до 75% окружності стравоходу.
* Ступінь D: пошкодження слизової оболонки стравоходу, що охоплює 75% і більше його окружності.

Для оцінки ускладнень РЕ, використовували класифікацію MUSE (включає в себе наступні розділи: М-Metaplasia, U-Ulser, S-Stricture, E-Erosion (ерозія).

Відповідно до класифікації MUSE оцінювали:

* Mетаплазія: M0-відсутня, М1-одна складка, М2 - дві і більше складок, М3 – циркулярно;
* Виразка: U0 - ні, U1 - на рівні Z - лінії (Волфа або Саварі), U2-виразка Баррета, U3-комбінація виразки Саварі і Барретта;
* Стриктура: S0 - ні, S1-просвіт 9 мм і більше, S2-менш 9 мм, S3 - стриктура + короткий стравохід;
* Ерозія: E0-ні, Е1 - одна складка, Е2 - дві і більше складок, Е3 – циркулярно.

Крім того, для даної класифікації вказували наявність або відсутність хіатальной кили [187].

Для підвищення інформативності езофагоскопії використовували вітальні методи забарвлення слизової оболонки стравоходу (хромоезофагоскопія). Застосовували наступну методику: слизову зрошували муколітиком ацетилцистеїном (20 мл 10% розчину), потім наносили 20 мл барвника (розчин Люголя або водний 1% розчин метиленового синього). Надлишок фарби рясно відмивали водою. При введенні розчину Люголя через 2-3 сек. нормальний епітелій стравоходу набував зморшкуватий характер, забарвлювався в темно-коричневий або зеленуватий колір; тоді як ділянки запалення, неоплазії, циліндричний епітелій не фарбується. Метиленовий синій активно поглинався клітинами кишкового епітелію, при цьому фарбування тканин носило вогнищевий або дифузний характер. Процедура доповнювалася прицільної біопсією: два біоптати на рівні Z- лінії, по два біоптати на відстані 2 та 4 см від Z- лінії. У разі наявності ерозій і виразок матеріал додатково забирався з краю дефекту. Фіксацію біоптатів проводили за допомогою 10% розчину формаліну і фарбували гематоксилін-еозином [186, 188, 189].

Препарати вивчали за допомогою мікроскопа «Micros» (Австрія). Для отримання фотографій тканин використовували цифрову відеокамеру «САМ 2800» (Російська Федерація) при світловій мікроскопії (об’єктив × 40, окуляр × 10). Для дослідження відбирали по 10 зображень з чіткими межами.

Результати опрацьовували за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення BioVision, версія 4.0. Морфометричні дослідження слизової оболонки включали визначення товщини епітеліального шару, власної та м’язової пластинок. В епітелії підраховували кількість шарів епітеліальних клітин. В м’язовій пластинці слизової оболонки визначали діаметр пучків м’язових волокон. У сполучнотканинному компоненті досліджували щільність розташування фібробластів, фіброцитів, агранулоцитів та опасистих клітин. Підрахунок виконували при збільшенні × 630 в межах тест-сітки площею 25 600 мкм2 з наступним перерахунком на умовний 1 мм2 площі сполучної тканини. Вимірювали товщину м’язової оболонки, диференціюючи її складові: внутрішній шар, прошарок, зовнішній шар. Вивчали товщину адвентиційної оболонки [190].

При оцінці стану гістологічних змін слизової оболонки використовували шкалу оцінки морфологічних змін стравоходу за Villanacci та співавт. (2001) та методи описової морфометрії [191-195].

Нижче наведена класифікація за Villanacci та співавт.:

1. Товщина базального шару:

* 0 - <15% всієї товщини багатошарового плоского епітелію
* 1 – 15-50%
* 2 - > 50%

2. Висота сосочків:

* 0 - < 50% епітелію
* 1 – 50-75%
* 2 - > 75%

3. Запальна інфільтрація епітелію:

* 0 – тільки лімфоцити
* 1 – невелика інфільтрація еозинофілами і нейтрофілами
* 2 – виражена інфільтрація

4. Запальна інфільтрація власної пластинки

* 0 – відсутня
* 1 – інфільтрація без формування фолікулів
* 2 – інфільтрація + фолікули

5. Ширина міжклітинних просторів

* 0 – відсутність розширення
* 1 – вогнищеве розширення
* 2 – деякі різко розширені міжклітинні простори
* 3 – дифузне розширення міжклітинних просторів [191-195].

Окремо при морфологічному дослідженні визначали наявність дистрофічних змін епітелію стравоходу у вигляді гіперкератозу з вогнищевим зроговінням і дистрофічних змін епітеліальних клітин з явищами цитолізу, утворенням шаруватих структур.

Остаточно діагноз ГЕРХ, навіть за відсутності ерозивних змін слизової стравоходу, підтверджували за допомогою добової внутрішньостравохідної і внутрішньошлункової рН-метрії з використанням рН-метру «Гастроскан-24».

Електроди встановлювалися в нижній третині стравоходу, в тілі шлунка і в антральному відділі. Результати внутрішньошлункової рН-метрії оцінювалися згідно з критеріями, рекомендованими А.В. Яковенко (2001) [196].

Інформація, отримана при добовому моніторингу стравоходу, дозволяє точно встановити, протягом якого часу слизова оболонка стравоходу піддається впливу соляної кислоти та оцінити ефективність стравохідного кліренсу.

У нормальних умовах у нижній третині стравоходу рН відповідає 6,0. При рН-метричному дослідженні під гастроезофагеальним рефлюксами прийнято мати на увазі епізоди, при яких рН в стравоході опускається нижче 4 од.

При аналізі рН-грам в стравоході нами було використано загальноприйняті показники:

1. Відсоток часу, протягом якого рН <4. Це найбільш значуща відмінність між патологічним і фізіологічним рефлюксом. Цей показник не залежить від того, чи були епізоди рідкісними, але тривалими або, навпаки, короткими, але частими.

2. Відсоток часу, протягом якого рН <4 при вертикальному положенні тіла пацієнта.

3. Відсоток часу, протягом якого рН <4 при горизонтальному положенні тіла пацієнта.

4. Загальне число рефлюксів з рН <4 за добу.

5. Число рефлюксів з рН <4 тривалістю більше 5 хв за добу.

6. Тривалість найбільш тривалого рефлюксу з рН <4.

Останні два параметри характеризують здатність стравоходу до самоочищення і тому свідчать про тяжкість порушень. Збільшення числа рефлюксів тривалістю більше 5 хв. і підвищення часу найбільш тривалого рефлюксу дозволяє припустити наявність гіпомоторної дискінезії стравоходу.

Враховували зв′язок перерахованих параметрів з їжею, сном, активністю і симптоматикою. Закиди шлункового вмісту можуть виникати і в нормі (фізіологічні рефлюкси). Вони відрізняються тим, що з'являються переважно після прийому їжі, мають невелику тривалість (за добу має бути не більше 50 таких рефлюксів, а сумарний час, протягом якого рН становить менше 4,0 од., становить не більше 1 години), рідко спостерігаються під час сну і проявляються відрижкою повітрям.

Нормальні показники добової рН-метрії наведені в таблиці 2.3.

*Таблиця 2.3.*

**Нормальні показники добової рН-метрії**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | М | σ | Медіана | Min | Max | 95% інтервал |
| Час з рН < 4, загальний, % | 1,51 | 1,4 | 1,2 | 0 | 6,0 | 4,45 |
| Час з рН <4, стоячи,% | 2,2 | 2,3 | 1,6 | 0 | 9,3 | 8,4 |
| Час з рН < 4, лежачи, % | 0,6 | 1,0 | 0,1 | 0 | 4,0 | 3,5 |
| Число рефлюксів з рН < 4 | 19,0 | 12,8 | 16,0 | 2,0 | 56,0 | 46,9 |
| Число рефлюксів тривалістю більш 5 хв. | 0,8 | 1,2 | 0 | 0 | 5,0 | 3,5 |
| Найбільш тривалий рефлюкс,хв | 6,7 | 7,9 | 4,0 | 0 | 46,0 | 19,8 |

Примітки.

М – середня величина;

σ – стандартне відхилення;

Мin – мінімальна величина;

Мах – максимальна величина.

За визначеними показниками оцінювали тяжкість ГЕР (таблиця 2.4) [197]. Окремо визначався показник DeMeester (узагальнений показник DeMeester, індекс DeMeester, composite score тощо) – показник, запропонований L.F. Johnson та T.R. DeMeester у 1985 р. Він враховує експозицію кислоти в стравоході протягом усього часу дослідженні, а також при вертикальному і горизонтальному положенні тіла та є сумарним показником тяжкості рефлюксу.

*Таблиця 2.4.*

**Тяжкість ГЕР залежно від параметрів рН-метрії**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Норма | Ступень ГЕР | | |
| легкий | середній | значущий |
| Час с рН < 4, загальний, % | 4,5 | 4,5-6,0 | 6,0-7,5 | вище 7,5 |
| Час с рН< 4, стоячи, % | 8,4 | 8,4-9,3 | 9,3-10,2 | вище 10,2 |
| Час с рН<4, лежачи, % | 3,5 | 3,5-4,0 | 4,0-4,5 | вище 4,5 |
| Кількість рефлюксів с рН < 4 | 47 | 47-56 | 56-67 | вище 67 |
| Кількість рефлюксів тривалістю більш 5 хв. | 3,5 | 3,5-4,0 | 4,0-6,5 | вище 6,5 |
| Найбільш тривалий рефлюкс, хв. | 20 | 20-46 | 46-66 | вище 66 |

Запропонована оціночна шкала дозволяє кількісно визначити ступінь відхилення показників рН у даного пацієнта від показників здорових людей, тобто на основі об'єктивних даних диференціювати фізіологічний і патологічний рефлюкс. При цьому враховуються основні характеристики інтенсивності рефлюксу і стравохідного кліренсу за 24 години (число епізодів і їх тривалість, зв'язок з часом доби). Слід враховувати, що цей показник дійсний при тривалості дослідження не менше 23 годин.

Величина показника DeMeester прямо корелює із ступенем реактивних змін стравоходу. Числова величина обраховується за кожним з вищенаведених 6 параметрів за наступною формулою:

 (2.1),

де середні значення та стандартні відхилення за кожним параметром беруться з таблиці 2.5 [92].

*Таблиця 2.5.*

**Нормальні показники 24годинної рН-метрії  
 (за Рапопорт С.І. та ін., спрощено)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Середнє значення | Стандартне відхилення |
| Час з рН < 4, загальний, % | 1,51 | 1,4 |
| Час з рН < 4, стоячи, % | 2,2 | 2,3 |
| Час з рН < 4, лежа, % | 0,6 | 1,0 |
| Число рефлюксів з рН < 4 | 19,0 | 12,8 |
| Число рефлюксів тривалістю більше 5 хв. | 0,8 | 1,2 |
| Найбільш тривалий рефлюкс, хв. | 6,7 | 7,9 |

Сума обрахованих величин називається показником DeMeester. Нормальним вважається показник DeMeester менше 14,72. Якщо показник DeMeester переважає величину 14,72, це свідчить про наявність ГЕРХ.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп’ютері за допомогою пакетів прикладних програм «Microsoft Office Excel 2007» та «SPSS 16.0 for Windows». Перед статистичною обробкою проводили оцінку відповідності отриманих даних нормальному закону розподілу випадкових величин. У переважній більшості випадків отримані результати не відповідали закону нормального, або Гауссівського, розподілу, тому в роботі використовували непараметричні критерії. Для груп вираховували середні значення показників та їх стандартні помилки (M ± m, де M – середня величина, m – її стандартна помилка).

Для порівняння середніх величин використовували непараметричні критерії Манна-Уітні та Краскела-Уоллеса для незалежних вибірок. Для дослідження впливу однієї чи декількох незалежних змінних величин на одну залежну змінну використовували одномірний дисперсійний аналіз ANOVA (від англ. ANalysis Of VAriance). Для співставлення груп за частотою зустрічальності ознак використовували критерій незалежності χ2 (хі-квадрат) та критерій Фішера (φ). Кореляційні зв’язки оцінювали за коефіцієнтом кореляції Спірмена (ρ). Вірогідність змін показників до та після лікування оцінювали за непараметричним критерієм Уілкоксона для зв’язаних вибірок. Для оцінки ступеня впливу незалежних змінних величин (предикторів) на залежну змінну величину (критерій) використовували лінійний та множинний регресійний аналіз. Вірогідними вважали результати, для яких рівень значимості (р) не перевищував 0,05.

**Резюме.** Обстежено достатню кількість хворих на ГЕРХ зі стравохідними та позастравохідними проявами ГЕРХ, як з наявністю супутнього ЦД 2-го типу, так і без нього за допомогою оригінального запитальника . Сформовані групи пацієнтів є репрезентативними за статтю, віком, тривалістю захворювання на ГЕРХ. Для верифікування діагнозу ГЕРХ та контролю ефективності лікування використані сучасні та високоінформативні лабораторно-інструментальні методи дослідження. Для забезпечення адекватного математичного трактування та надання вірної клінічної інтерпретації результатів застосовані різноманітні статистичні методи обробки отриманих даних.

**Основні матеріалі розділу опубліковані у наукових працях:**

1. *Фролова-Романюк Е. Ю.* Клінічні та ендоскопічні особливості перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у разі її поєднання із цукровим діабетом 2 типу / *Е. Ю. Фролова-Романюк* // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 5. – С. 29-32.

# Розділ 3

# ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ герх У ХВОРИХ із порушенням вуглеводного обміну НА ТЛІ ЦД 2-ГО типу

З’ясування особливостей клінічного перебігу ГЕРХ при ЦД 2-го типу, виявлення факторів розвитку та чинників безсимптомного перебігу ГЕРХ можуть забезпечити раннє виявлення різних проявів ГЕРХ, у тому числі атипових, що забезпечить уникнення помилок при постановці діагнозу, та призначенню цим хворих зайвих ліків. Своєчасна діагностика та лікування хворих при поєднанні ГЕРХ та ЦД 2-го типу допоможе полегшити самопочуття хворих та попередити розвиток таких грізних ускладнень ГЕРХ, як стравохід Барретта і аденокарцинома стравоходу.

## 3.1. Зв’язок стравохідних та позастравохідних проявів ГЕРХ з наявністю ЦД 2-го типу

Згідно даних літератури, найбільш характерним стравохідним симптомом ГЕРХ є печія. Печія часто супроводжується кислою відрижкою й зригуванням. Такі характерні для захворювань стравоходу симптоми, як одинофагія (біль при ковтанні й проходженні їжі по стравоходу), дисфагія (утруднення проходження їжі по стравоходу) бувають значно рідше – при ускладнених формах хвороби (виразках і стриктурах стравоходу).

Але при поєднанні ГЕРХ та ЦД 2-го типу частіше у клінічній картині цих хворих спостерігаються позастравохідні прояви або так звані «маски» ГЕРХ, що нерідко приводить до несвоєчасної постановки діагнозу ГЕРХ і, відповідно, стає причиною невірного вибору тактики лікування [27-29, 62].

Клінічні позастравохідні прояви ГЕРХ різноманітні. Вони можуть включати стоматологічні, ЛОР, респіраторні, кардіальні (псевдокардіальні), абдомінальні синдроми.

У обстежених групах хворих було порівняно частоту основних проявів ГЕРХ. Для статистичного аналізу симптоми були об’єднані в групи стравохідних та позастравохідних симптомів.

Частота зустрічальності стравохідних проявів у обстежених хворих представлена в табл. 3.1.

*Таблиця 3.1.*

**Частота зустрічальності основних   
стравохідних проявів у обстежених хворих**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Симптом | 1-а група  (ГЕРХ + ЦД 2-го типу)  (n= 67) | | 2-а група  (ГЕРХ)  (n= 40) | | Критерій порівняння частот Фішера, φ |
| n | % | n | % |
| Печія | 20 | 29,9 | 26 | 65,0 | 3,33 (р < 0,01) |
| Нудота | 13 | 19,4 | 3 | 7,5 | 1,79 (р < 0,05) |
| Дисфагія | 6 | 9,0 | 4 | 10,0 | 0,18 (р > 0,05) |
| Кислий присмак  у роті | 7 | 10,4 | 11 | 27,5 | 2,24 (р < 0,05) |
| Відрижка кислим | 6 | 9,0 | 12 | 30,0 | 2,75 (р < 0,01) |
| Відрижка повітрям | 13 | 19,4 | 5 | 12,5 | 0,95 (р > 0,05) |
| Відрижка їжею | 9 | 13,4 | 1 | 2,5 | 2,15 (р < 0,05) |
| Відрижка гірким | 4 | 6,0 | 2 | 5,0 | 0,22 (р > 0,05) |

Тобто, серед стравохідних проявів ГЕРХ у хворих з ЦД 2-го типу вірогідно рідше зустрічалась печія (р < 0,01), що утруднює клінічну діагностику ГЕРХ у цього контингенту хворих, зважаючи на те, що печія є основною діагностичною ознакою ГЕРХ. Також вірогідно рідше зустрічались кислий присмак у роті (р < 0,05) та відрижка кислим (р < 0,01). Проте у хворих на ЦД 2-го типу, порівняно з ізольованою ГЕРХ, вірогідно частіше зустрічались диспепсичні скарги, такі як нудота та відрижка їжею (р < 0,05 для обох випадків).

Частота зустрічальності позастравохідних проявів у обстежених хворих представлена на рис. 3.1.

Рис. 3.1. Частота зустрічальності позастравохідних проявів

Серед позастравохідних проявів у хворих на ЦД 2-го типу вірогідно частіше зустрічались кардіалгії (р < 0,01) та охриплість голосу (р < 0,05).

На диференційному діагнозі кардіалгій слід зупинитись окремо. Хворі, котрі пред’являли скарги на больові відчуття в області серця, підлягали ретельному додатковому обстеженню з метою виключення негастроентерологічного ґенезу скарг. Приймаючі до уваги характеристику кардіалгій, виникнення яких пов’язано із ГЕРХ (напади болю після прийому їжі або при нахилу тулуба вперед, поява у горизонтальному положенні, у нічний час), пацієнтам із іншим характером больового синдрому проводилась електрокардіографічне дослідження, рентгенологічне дослідження легень або грудного відділу хребта. Залежно від отриманих даних, хворі отримували консультації додаткових спеціалістів, в тому числі кардіолога, пульмонолога, вертебролога. Пацієнти, в яких була діагностована ішемічна хвороба серця вилучались з дослідження. З іншого боку, за умови наявності «типової» для ГЕРХ характеристики больового синдрому, гастроентерологічний ґенез кардіалгій підтверджували за допомогою діагностичного тесту з ІПП. З цією метою хворим призначали пантопразол у дозі 40 мг 1 раз на добу протягом 3 діб. У разі відсутності виникнення кардіалгії, тест визначали як позитивний, а кардіалгії вважали атиповим проявом ГЕРХ.

Аналізуючи отоларингологічний статус хворих на ГЕРХ з ЦД 2-го типу було визначено, що тільки у 9 (13,4%) хворих була відсутня патологія ЛОР - органів, тоді як у решти 58 пацієнтів (86,6 %) діагностована ізольована або комбінована ЛОР-патологія. У відсотковому відношенні в цій групі хворих ЛОР-патологія мала наступну структуру: у 43 хворих (64,2%) - встановлено діагноз хронічний фарингіт; хронічний тонзиліт – у 7 (10,4 %) хворих, хронічний ларингіт – у 5 (7,5 %) осіб, хронічний риніт – у 8 (11,9 %) хворих, хронічний гайморит – у 5 (7,5 %), євстахіїт – лише у 3-х хворих (4,5 %), а хронічний адгезивний отит – у 4 пацієнтів (6,0 %).

У хворих на ізольовану ГЕРХ патологія ЛОР-органів зустрічалась вірогідно рідше порівняно з хворими на ЦД 2-го типу та ГЕРХ (φ = 8,32,   
р < 0,001) – так, будь-які її ознаки зафіксовано лише у 8 хворих (12,5 %). Ці випадки припадали на хронічний фарингіт (5 осіб) та хронічний тонзиліт (3 особи, у однієї з яких було виявлене поєднання з хронічним гайморитом).

## 3.2. Гендерно-вікові особливості перебігу ГЕРХ залежно від наявності ЦД 2-го типу

Також було досліджено наявність гендерної різниці між частотою зустрічальності стравохідних проявів у хворих обох груп (табл. 3.2).

Отже, за деякими стравохідними проявами в обох групах існувала гендерна різниця: у хворих на ЦД 2-го типу жінок з ГЕРХ вірогідно частіше зустрічалась нудота, а у хворих на ГЕРХ жінок без діабету частота регургітації, або відрижки кислим, була вірогідно вищою.

*Таблиця 3.2.*

**Гендерні відмінності частоти зустрічальності   
основних стравохідних проявів у обстежених хворих**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Прояв ГЕРХ | 1-а група  (ГЕРХ + ЦД 2-го типу) (n= 67) | | 2-а група  (ГЕРХ)  (n= 40) | | Вірогідність різниці Р (за критерієм χ2) | |
| Ч | Ж | Ч | Ж | χ2 1 | χ22 |
| Печія | 9 (34,6 %) | 11 (26,8 %) | 10  (66,7 %) | 16  (64,0 %) | 0,341 | 0,571 |
| Нудота | 2 (7,7 %) | 11 (26,8 %) | 1 (6,7 %) | 2 (8,0 %) | 0,049\* | 0,688 |
| Дисфагія | 3 (11,5 %) | 3 (7,3 %) | 1 (6,7 %) | 3 (12,0 %) | 0,430 | 0,516 |
| Кислий присмак у роті | 4 (15,4 %) | 3 (7,3 %) | 3 (20,0 %) | 8 (32,0 %) | 0,257 | 0,329 |
| Відрижка кислим | 2 (7,7 %) | 4 (9,8 %) | 0 | 12  (48,0 %) | 0,570 | 0,001\* |
| Відрижка повітрям | 4 (15,4 %) | 9 (22,0 %) | 3 (20,0 %) | 2 (8,0 %) | 0,371 | 0,264 |
| Відрижка їжею | 4 (15,4 %) | 5 (12,2 %) | 0 | 1 (4,0 %) | 0,489 | 0,625 |
| Відрижка гірким | 3 (11,5 %) | 1 (2,4 %) | 2 (13,3 %) | 0 | 0,159 | 0,135 |

Примітки:

χ2 1 – вірогідність різниці залежно від гендерної ознаки у 1-й групі;

χ2 2 – вірогідність різниці залежно від гендерної ознаки у 2-й групі.

\* − різниця вірогідна;

Ч – чоловіки;

Ж – жінки.

Дані про гендерні відмінності між частотою зустрічальності позастравохідних проявів у хворих обох груп наведені рис. 3.2.

Рис. 3.2. Гендерні відмінності частоти зустрічальності основних позастравохідних проявів

Виходячи з отриманих даних, жінки з ізольованою ГЕРХ вірогідно частіше страждали на кардіалгію порівняно з чоловіками. Серед хворих 1-ї групи вірогідної гендерної різниці виявлено не було.

Окрім аналізу гендерної структури, було проаналізовано вікові відмінності стравохідних та позастравохідних проявів ГЕРХ, враховуючи вищевказаний розподіл за віком (табл. 3.3; рис. 3.3 та 3.4).

Аналізуючи вікові відмінності появу основних стравохідних скарг, ми не зафіксували статистично значимої різниці у виникненні печії, нудоти та дисфагії. Відрижка їжею та відрижка гірким також не турбувала хворих 1-ї групи частіше, ніж пацієнтів, що увійшли до складу 2-ї групи.

*Таблиця 3.3.*

**Вікові відмінності частоти зустрічальності основних стравохідних проявів у обстежених хворих**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Прояв ГЕРХ | 1-а група  (ГЕРХ + ЦД 2-го типу)  (n= 67) | | | 2-а група  (ГЕРХ)  (n= 40) | | | Вірогідність різниці р  (за критерієм χ2) | |
| 35-44 роки | 45-49 років | 50-55 років | 35-44 роки | 45-49 років | 50-55 років | χ2 1 | χ22 |
| Печія | 33,3 % | 32,3 % | 25,9 % | 69,2 % | 56,2 % | 72,7 % | 0,845 | 0,628 |
| Нудота | 11,1 % | 22,6 % | 18,5 % | 15,4 % | 6,2 % | 0 | 0,737 | 0,351 |
| Дисфагія | 22,2 % | 9,7 % | 3,7 % | 0 | 12,5% | 18,2 % | 0,237 | 0,305 |
| Кислий присмак у роті | 33,3 % | 9,7 % | 3,7 % | 23,1 % | 37,5 % | 18,2 % | 0,041\* | 0,494 |
| Відрижка кислим | 0 | 9,7 % | 11,1 % | 7,7 % | 27,3 % | 50,0 % | 0,589 | 0,046\* |
| Відрижка повітрям | 33,3 % | 29,6 % | 6,5 % | 18,2 % | 15,4 % | 6,2 % | 0,044\* | 0,608 |
| Відрижка їжею | 11,1 % | 16,1 % | 11,1 % | 0 | 6,2 % | 0 | 0,835 | 0,463 |
| Відрижка гірким | 11,1 % | 6,5 % | 3,7 % | 0 | 12,5 % | 0 | 0,710 | 0,206 |

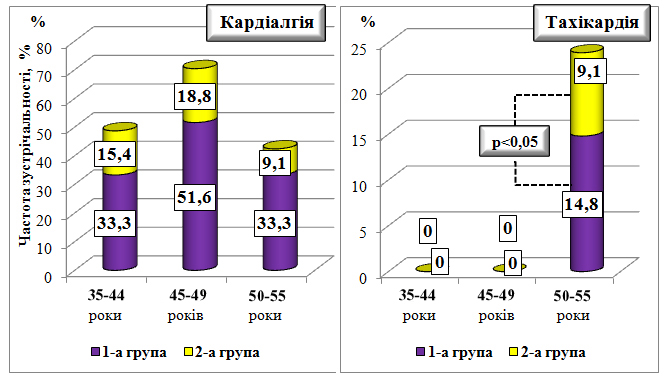


Рис. 3.3. Вікові відмінності частоти зустрічальності кардіалгії   
та тахікардії у обстежених хворих

Вірогідні вікові відмінності були виявлені за деякими ознаками: так, у хворих 1-ї групи з віком вірогідно знижувалась частота кислого присмаку у роті та відрижки повітрям, що може свідчити про зниження вісцеральної чутливості та секреції кислоти у цього контингенту хворих, враховуючи більш тривалий перебіг ЦД 2-го типу.

У хворих 2-ї групи, навпаки, спостерігалося підвищення частоти відрижки кислим вмістом, що може бути наслідком ослаблення з віком тонусу нижнього стравохідного сфінктеру. Щодо позастравохідних проявів, вірогідні міжгрупові відмінності були зафіксовані тільки для тахікардії.

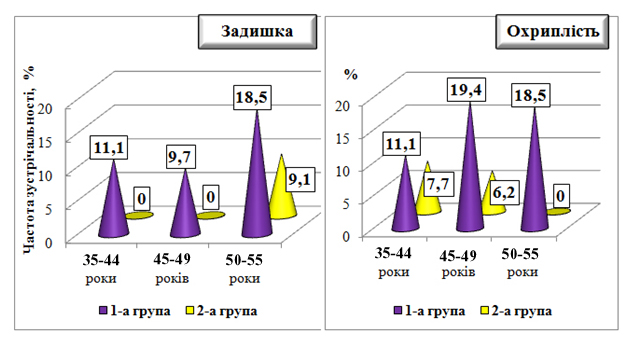


Рис. 3.4. Вікові відмінності частоти зустрічальності задишки   
та охриплості голосу у обстежених хворих

У хворих 1-ї групи спостерігалося підвищення частоти тахікардії з віком, що може бути зумовлено не лише віковими змінами, а й виникненням автономної нейропатії при тривалому перебігу ЦД. Інші атипові ознаки ГЕРХ (кардіалгія, задишка, охриплість) не мали статистично вірогідних міжгрупових розбіжностей.

## 3.3. Зв’язок особливостей перебігу ГЕРХ з особливостями перебігу ЦД 2-го типу та трофологічним статусом хворих

Насамперед було вивчено зв’язок частоти стравохідних та позастравохідних проявів ГЕРХ від тривалості захворювання на ГЕРХ в обох групах, а також від тривалості захворювання на ЦД 2-го типу в першій групі. Було виявлено, що тривалість захворювання на ГЕРХ вірогідно не впливала на частоту зустрічальності її проявів, незалежно від наявності ЦД 2-го типу. Тривалість захворювання на ЦД 2-го типу також не чинила вірогідного впливу на наявність чи відсутність стравохідних та позастравохідних проявів ГЕРХ у хворих першої групи.

Крім того, у 1-й групі було досліджено зв’язок ступеня компенсації вуглеводного обміну з наявністю клінічних типових чи атипових проявів ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу (табл. 3.4).

*Таблиця 3.4.*

**Частота зустрічальності проявів ГЕРХ  
 залежно від компенсації глікемії у хворих на ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Прояв ГЕРХ | Комп ЦД (n= 6) | | СубКомп ЦД  (n= 36) | | УмСубКомп ЦД  (n= 25) | | р |
| n | % | n | % | n | % |
| Печія | 2 | 33,3 | 9 | 25,0 | 9 | 36,0 | 0,641 |
| Нудота | 3 | 50,0 | 6 | 16,7 | 4 | 16,0 | 0,139 |
| Дисфагія | 0 | 0 | 3 | 8,3 | 3 | 12,0 | 0,640 |
| Кислий присмак у роті | 0 | 0 | 5 | 13,9 | 2 | 8,0 | 0,518 |
| Відрижка кислим | 1 | 16,7 | 4 | 11,1 | 1 | 4,0 | 0,498 |
| Відрижка повітрям | 1 | 16,7 | 8 | 22,2 | 4 | 16,0 | 0,820 |
| Відрижка їжею | 2 | 33,3 | 3 | 8,3 | 4 | 16,0 | 0,224 |
| Відрижка гірким | 1 | 16,7 | 2 | 5,6 | 1 | 4,0 | 0,495 |
| Кардіалгія | 0 | 0 | 19 | 52,8 | 9 | 36,0 | 0,040\* |
| Тахікардія | 0 | 0 | 3 | 8,3 | 1 | 4,0 | 0,634 |
| Задишка | 1 | 16,7 | 5 | 13,9 | 3 | 12,0 | 0,949 |
| Охриплість голосу | 1 | 16,7 | 6 | 16,7 | 5 | 20,0 | 0,943 |

Примітки.

Комп – компенсований перебіг ЦД;

СубКомп – субкомпенсований перебіг ЦД;

УмСубКомп – умовно субкомпенсований перебіг ЦД;

\* - різниця вірогідна.

Як було вказано у розділі 2, на момент первинного обстеження хворі на ЦД 2-го типу мали наступний розподіл за компенсацією вуглеводного обміну: компенсований перебіг підтверджено лише у 6 хворих (9,0 %), субкомпенсований (орієнтований на критерій HbA1c > 7,5 %) – у 61 хворого (91 %). З них 36 хворих мали субкоменсований перебіг за усіма 3 параметрами (HbA1с, глюкоза натщесерце, постпрандіальна глікемія), що склало 53,7 %, а умовно субкомпенсований перебіг (субкомпенсація за HbA1с, декомпенсація за глікемією при відсутності ознак тяжкого перебігу) виявлено у 25 осіб (37,3 %).

Виходячи з отриманих результатів аналізу, лише для кардіалгії було виявлено вірогідне переважання у субкомпенсованих осіб порівняно з некомпенсованими. Це можна пояснити прогресуванням автономної нейропатії із погіршенням стану вуглеводного обміну, та, внаслідок цього, зниженням вісцерочутливості. Подібна тенденція спостерігалась і для тахікардії, проте, у зв’язку з малою кількістю випадків, виявилась недостатньо вірогідною.

Було досліджено зв'язок клінічної симптоматики із масою тіла (табл. 3.5). Хворі обох груп були розподілені, в свою чергу, на 3 підгрупи – з нормальною масою тіла, з надлишковою масою тіла, та з ожирінням. З підвищенням маси тіла у хворих на ЦД 2-го типу вірогідно знижувалась частота печії та кислого присмаку в роті. У хворих з ожирінням вірогідно частіше зустрічалась відрижка гірким. Щодо таких симптомів, як відрижка їжею та охриплість голосу, вони вірогідно частіше зустрічались у хворих із надлишковою масою тіла порівняно із нормальною, проте не були виявлені у хворих з ожирінням. Це можна пояснити невеликою вибіркою хворих на ожиріння (лише 6 осіб) і також припустити збільшення частоти цих симптомів із збільшенням маси тіла. В будь-якому випадку, можна зробити висновок, що наявність надлишкової маси тіла та ожиріння у хворих на ЦД 2-го типу маскує типову симптоматику ГЕРХ та утруднює діагностику.

*Таблиця 3.5.*

**Частота зустрічальності проявів ГЕРХ   
залежно від маси тіла у хворих на ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Прояв ГЕРХ | Нормальна маса тіла  (n= 34) | | Надлишкова маса тіла  (n= 27) | | Ожиріння  (n= 6) | | Вірогідність різниці р (за критерієм χ2) |
| n | % | n | % | n | % |
| Печія | 16 | 47,1 | 4 | 14,8 | 0 | 0 | 0,006\* |
| Нудота | 4 | 11,8 | 6 | 22,2 | 3 | 50,0 | 0,082 |
| Дисфагія | 4 | 11,8 | 2 | 7,4 | 0 | 0 | 0,607 |
| Кислий присмак у роті | 7 | 20,6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,023\* |
| Відрижка кислим | 5 | 14,7 | 0 | 0 | 1 | 16,7 | 0,107 |
| Відрижка повітрям | 4 | 11,8 | 6 | 22,2 | 3 | 50,0 | 0,082 |
| Відрижка їжею | 2 | 5,9 | 7 | 25,9 | 0 | 0 | 0,045\* |
| Відрижка гірким | 2 | 5,9 | 0 | 0 | 2 | 33,3 | 0,008\* |
| Кардіалгія | 13 | 38,2 | 12 | 44,4 | 3 | 50,0 | 0,810 |
| Тахікардія | 3 | 8,8 | 0 | 0 | 1 | 16,7 | 0,180 |
| Задишка | 2 | 5,9 | 6 | 22,2 | 1 | 16,7 | 0,173 |
| Охриплість голосу | 3 | 8,8 | 9 | 33,3 | 0 | 0 | 0,023\* |

Примітка: \* - різниця вірогідна.

Також було проаналізовано частоту зустрічальності стравохідних та позастравохідних клінічних проявів залежно від маси тіла у хворих з ізольованою ГЕРХ. Серед стравохідних проявів вірогідна різниця була виявлена лише для печії, що частіше зустрічалась у хворих з нормальною масою тіла, порівняно з надлишковою (79,3 % проти 37,5 %, р для критерію χ2 = 0,004). Негативний напрямок зв’язку між частотою печії та масою тіла є ідентичним з групою хворих на ЦД 2-го типу, і можливо, прямо залежить не стільки від рівня глікемії, скільки від маси тіла, підвищення якої часто спостерігається у хворих на ЦД 2-го типу у зв’язку з інсулінорезистентністю.

Крім того, звертає на себе увагу, що аналогічно хворим на ЦД 2-го типу, у хворих з ізольованою ГЕРХ із збільшенням маси тіла підвищується частота відрижки гірким, що може свідчити про збільшення ризику ДГР (0 % для осіб з нормальною масою тіла, 12,5 % для осіб з надлишковою масою тіла та 33,3 % для пацієнтів з ожирінням, р для критерію χ2 = 0,023).

Для інших скарг не було виявлено вірогідної різниці, що, можливо, зумовлене переважанням у цій групі осіб з нормальною масою тіла і малою вибіркою осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Щодо позастравохідних проявів, у хворих 2-ї групи з надлишковою масою тіла вірогідно частіше зустрічались кардіалгії порівняно з особами, що мали нормальну масу тіла (50,0 % проти 3,4 % відповідно, р для критерію χ2 = 0,003). Відсутність аналогічної закономірності у хворих з поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу може бути зумовлена, знову ж таки, вісцеральною гіпосенситивністю хворих на ЦД.

**Резюме.** Виявлена вірогідна різниця в частоті зустрічальності клінічних проявів ГЕРХ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу. Хворі на ЦД 2-го типу рідше відчувають основні стравохідні прояві кислотозалежного захворювання, такі як печія (29,9 % проти 65,0 %, р < 0,01), кислий присмак у роті (10,4 % проти 27,5 %, р < 0,05), відрижка кислим (9,0 % проти 30,0 %, р < 0,01), ніж пацієнти, що не мають порушення вуглеводного обміну. Хворим на ЦД 2-го типу притаманні переважно диспепсичні скарги, а саме – нудота (19,4 % проти 7,5%, р < 0,05) та відрижка їжею (13,4 % проти 2,5 %; р < 0,05). Серед позастравохідних проявів ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу домінують кардіалгії (41,8 % проти 15,0 %, р < 0,01) та охриплість голосу (17,9 % проти 5,0 %, р < 0,05).

Зафіксовані деякі гендерно-вікові відмінності симптоматики ГЕРХ. Жінки із супутнім ЦД 2-го типу вірогідно частіше відчувають нудоту (26,8% проти 8,0%; р < 0,05), тоді як осіб жіночої статі без порушення вуглеводного обміну переважно турбують регургітація або відрижка кислим (48,0% проти 9,8%; р < 0,001). Жінки з ізольованою ГЕРХ частіше скаржаться на кардіалгію, ніж чоловіки цієї групи (р < 0,05). У хворих 1-ї групи з віком вірогідно знижується частота кислого присмаку у роті (33% у осіб 35-44 років проти 3,7% у осіб 50-55 років; р < 0,05) та відрижки повітрям (33% у осіб 35-44 років проти 6,5% у осіб 50-55 років; р < 0,05), у хворих 2-ї групи, навпаки, спостерігається підвищення частоти відрижки кислим вмістом (7,7% у осіб 35-44 років проти 50,0% у осіб 50-55 років; р < 0,05).

Доведений зв’язок між ступенем компенсації ЦД та наявністю клінічних ознак ГЕРХ: субкомпенсовані особи вірогідно частіше відчувають кардіалгії, ніж пацієнти с некомпенсованим перебігом ЦД (відповідно, 52,8% проти 36,0 %; р < 0,05). Ще одним модифікуючим фактором, який впливає на клінічну картину ГЕРХ, виявилась підвищена маса тіла. Встановлено, що з підвищенням маси тіла у хворих на ЦД 2-го типу вірогідно знижується частота печії (р = 0,006) та кислого присмаку в роті (р = 0,023), а хворих з ожирінням зростає розповсюдженість відрижки гірким (р = 0,008). Відрижка їжею (р = 0,045) та охриплість голосу (р = 0,023) вірогідно частіше зустрічається у хворих із надлишковою масою тіла порівняно із нормальною. Пацієнти, які мають нормальну масу тіла та не страждають на ЦД, переважно скаржаться на печію, ніж хворі з надлишковою масою тіла; крім цього, із збільшенням маси тіла підвищується частота відрижки гірким. Хворі з надлишковою масою тіла, які страждали на ізольовану ГЕРХ, вірогідно частіше відчували кардіалгії, ніж особи, котрі мали нормальну масу тіла (50,0 % проти 3,4 % відповідно, р = 0,003).

**Основні матеріалі розділу опубліковані у наукових працях:**

1. *Фролова-Романюк Е.Ю.* Показники добової рН-метрії та їх взаємозв’язок між клінічними та ендоскопічними проявами ГЕРХ у хворих при поєднанні її з цукровим діабетом 2-го типу // «Гастроентерологія». – 2013. – № 4(50). – С. 34-36.
2. *Фролова-Романюк Е. Ю.* Клінічні та ендоскопічні особливості перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у разі її поєднання із цукровим діабетом 2 типу / Е. Ю. Фролова-Романюк // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 5. – С. 29-32.

# Розділ 4

# ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОСКОПІЧНОЇ, РН-метричної ТА МОРФОЛОГІЧНОЇ КАРТИНИ СТРАВОХОДУ ПРИ ГЕРХ У ПОЄДНАННІ З ЦД 2-ГО ТИПУ

Враховуючи безсимптомний, атиповий та прихований клінічний перебіг ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу, доведений за клінічними ознаками, слід з’ясувати особливості ендоскопічної, рН-метричної та морфологічної картини стравоходу з метою визначення обтяжуючих факторів на структурному та органному рівні, оптимізації лікувальної тактики, покращення якості життя та комплаєнтності хворих, і, беззаперечно, профілактики розвитку ускладнень ГЕРХ, замаскованих перебігом ЦД.

## 4.1. Особливості ендоскопічної картини слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу

Насамперед було досліджено частоту ерозивної та неерозивної форми ГЕРХ у хворих обох груп. Загальна частота ерозивних форм ГЕРХ у осіб першої групи склала 68,7 %, у другій групі – 55,0 %, проте різниця не мала вірогідного характеру.

Вірогідні відмінності були виявлені при більш детальному порівнянні різних варіантів ерозивної та неерозивної ГЕРХ (рис. 4.1).

Отже, у хворих на ЦД 2-го типу вірогідно рідше зустрічалась неерозивна ГЕРХ та вірогідно частіше спостерігались гіперемія нижньої третини стравоходу та РЕ ступеню В порівняно з хворими на ізольовану ГЕРХ. Ступеню D рефлюкс-езофагіту в жодній з груп виявлено не було. Отримані результати ще раз підкреслюють невідповідність скарг об’єктивній картині захворювання – при вірогідно нижчій частоті печії, основного симптому ГЕРХ, неерозивна ГЕРХ зустрічається вірогідно рідше. Звертає на себе увагу підвищена частота гіперемії нижньої третини стравоходу у хворих на ЦД 2-го типу, тобто преерозивних змін, що може пояснюватись зниженням захисної та репаративної функції слизової стравоходу.

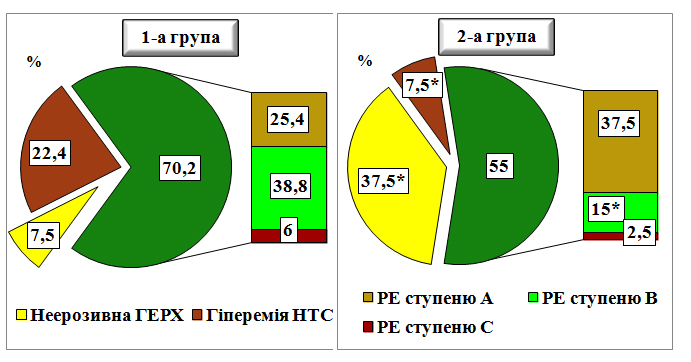


Рис. 4.1. Частота зустрічальності ендоскопічних проявів ГЕРХ.

Примітка. \* - вірогідна міжгрупова різниця (р<0,05).

Також важливим є те, що незважаючи на вірогідну різницю у частоті РЕ ступеню В, загальна частота ерозивних форм ГЕРХ вірогідно не відрізняється, тобто не можна однозначно робити висновки про переважання агресивних факторів у хворих на ЦД 2-го типу, що дає шанс на ефективність терапії цитопротекторами.

Щодо ознак кили стравохідного отвору діафрагми, у хворих 1-ї групи вона виявлялась вірогідно частіше: у 37 осіб (55,2 % випадків) порівняно з хворими другої групи (11 осіб, відповідно 27,5 % випадків) (р < 0,05). Частота виявлення недостатності кардіального сфінктеру вірогідно не відрізнялась між групами: в 1-й групі вона була визначена у 4 осіб (5,9 % випадків), в 2-й – у 2 осіб (5,0 % випадків).

Було проведено аналіз частоти зустрічальності різних форм ГЕРХ залежно від різних факторів, зокрема віку, статі, маси тіла, компенсації вуглеводного обміну.

Віковий розподіл хворих вірогідно не впливав на частоту тих чи інших ступенів ураження слизової стравоходу, чого не можна сказати про гендерний розподіл (рис. 4.2 та 4.3).

Рис. 4.2. Залежність ступеня тяжкості ураження стравоходу  
 від статі у хворих 1-ї групи

З рис. 4.2 та 4.3. видно, що гендерна різниця була вірогідною лише для осіб з ізольованою ГЕРХ. Проте, певну тенденцію можна прослідкувати в обох групах. Так, у хворих з поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу неерозивна ГЕРХ частіше зустрічалась у чоловіків, а гіперемія нижньої третини стравоходу та РЕ С – у жінок. Більш легкими ступенями ерозивної ГЕРХ (А, В) відрізнялися пацієнти чоловічої статі. Вища частота ЕНГЕРХ у чоловіків певним чином корелює з раніше виявленими закономірностями, що чоловіча стать у хворих на ЦД 2-го типу є предиктором розвитку безсимптомного перебігу ГЕРХ.

Рис. 4.3. Залежність ступеня тяжкості ураження стравоходу   
від статі у хворих 2-ї групи

У осіб з ізольованою ГЕРХ неерозивний варіант також зустрічався частіше серед осіб чоловічої статі, проте випадки РЕ С припадали також на чоловічу стать, на відміну від осіб з ЦД 2-го типу. Більш легкі ступені ерозивної ГЕРХ (А, В) виявлялися переважно у жінок.

Тобто, неерозивний перебіг ГЕРХ однаково переважає у чоловіків незалежно від комбінації з ЦД 2-го типу, проте легкі ступені ерозивного ураження більш притаманні чоловікам з ЦД 2-го типу і жінкам з ізольованою ГЕРХ, а тяжкий ступень ураження (РЕ С) характерний для жінок з ЦД 2-го типу і чоловікам з ізольованою ГЕРХ.

Із масою тіла вірогідного зв’язку виявлено не було, проте в обох групах простежувалась тенденція до зменшення агресивності уражень із збільшенням маси тіла, тобто в жодній з груп особи з ожирінням не мали тяжких уражень стравоходу, таких як езофагіт ступеню С, а переважно характеризувалися спектром змін від неерозивної ГЕРХ до гіперемії нижньої третини та РЕ ступеню А.

Щодо тривалості захворювання на ГЕРХ, були виявлені наступні закономірності (табл. 4.1).

*Таблиця 4.1.*

**Залежність ступеня тяжкості ураження   
стравоходу від тривалості захворювання на ГЕРХ**

| Група | Тривалість ГЕРХ, роки | Одиниці виміру (кількість/частота) | ЕНГЕРХ | Гіперемія НТС | РЕ A | РЕ B | РЕ C | Рχ2 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | менше 5 | n | 2 | 5 | 9 | 12 | 0 | 0,430 |
| % | 7,1 | 17,9 | 32,1 | 42,9 | 0 |
| 5-10 | n | 3 | 8 | 5 | 13 | 3 |
| % | 9,4 | 25,0 | 15,6 | 40,6 | 9,4 |
| більше 10 | n | 0 | 2 | 3 | 1 | 1 |
| % | 0 | 28,6 | 42,9 | 14,3 | 14,3 |
| 2 | менше 5 | n | 2 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0,007 |
| % | 25,0 | 37,5 | 37,5 | 0 | 0 |
| 5-10 | n | 13 | 0 | 12 | 6 | 1 |
| % | 40,6 | 0 | 37,5 | 18,8 | 3,1 |

В обох групах спостерігалося збільшення частоти ерозивних форм ГЕРХ із збільшенням тривалості захворювання, проте вірогідною ця загальна закономірність виявилась лише у хворих з ізольованою ГЕРХ (р < 0,01). У хворих із супутнім ЦД 2-го типу спостерігався зсув у бік більш агресивного ураження переважно серед осіб, що страждали на ГЕРХ більше 10 років, що може пояснюватись виснаженням компенсаторних механізмів захисту слизової оболонки, яке потенціюється наявністю ЦД.

У хворих на ЦД 2-го типу тривалість захворювання на діабет в більшому ступені впливала на виникнення ерозій, ніж тривалість анамнезу ГЕРХ. Так, у хворих, що страждали на ЦД 2-го типу більше 10 років, той чи інший ступінь ерозивного езофагіту виявлявся у 77,3 % осіб, а серед хворих, чий анамнез діабету не перевищував 10 років, цей показник складав 56,5 %   
(φ = 1,75; р < 0,05).

Також частота ерозивних форм ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу збільшувалась із погіршенням компенсації вуглеводного обміну. Так, у хворих з компенсованим перебігом частота ерозивного езофагіту того чи іншого ступеня тяжкості склала 33,4 %, у субкомпенсованих хворих – 69,4 %, а у умовно субкомпенсованих – 80,0 %. Тобто, хворі з компенсованою глікемією вірогідно рідше страждають на ерозивні форми ГЕРХ порівняно з субкомпенсованими (φ = 1,68; р < 0,05) та умовно субкомпенсованими хворими (φ = 2,16; р < 0,05). Щодо залежності виразності стравохідних скарг від агресивності ерозивних змін, було виявлено лише деякі окремі вірогідні закономірності (рис. 4.4 та 4.5).

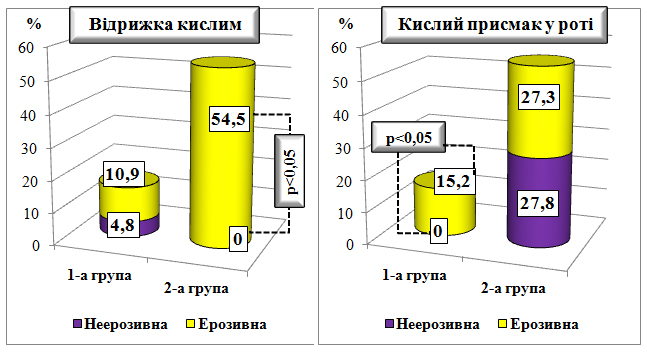
**

Рис. 4.4. Залежність частоти кислої регургітації та кислого присмаку  
 у роті від тяжкості ураження стравоходу

Так, у хворих з ізольованою ГЕРХ, на відміну від осіб з ГЕРХ та ЦД 2-го типу, кисла регургітація взагалі не зустрічалась у хворих з неерозивною ГЕРХ, але була присутньою більш ніж у половини хворих при наявності ерозивного РЕ (Рχ2 < 0,001). У хворих 1-ї групи подібна ситуація спостерігалась відносно кислого присмаку в роті, що підтверджує превалювання нетипових ознак ГЕРХ при ЦД 2-го типу над типовими та маскування справжньої клінічної картини.

Відносно позастравохідних проявів вірогідні відмінності були виявлені лише відносно кардіалгії та охриплості (рис. 4.5).

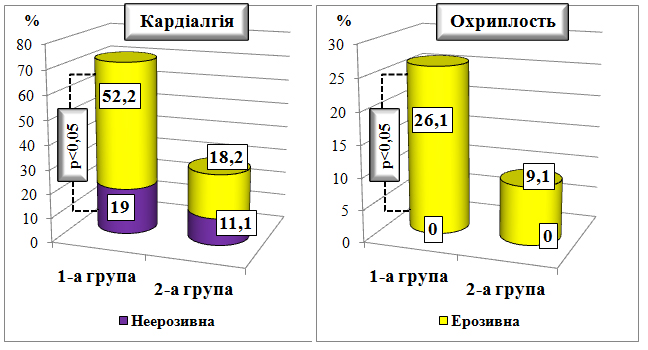
**

Рис. 4.5. Залежність частоти кардіалгії та охриплості   
від тяжкості ураження стравоходу

В обох випадках ерозивна ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу супроводжувалась підвищеною частотою відповідного симптому. Отже, у хворих на ЦД 2-го типу вірогідно частіше зустрічалась ерозивна ГЕРХ та преерозивні зміни. ЦД призводить до невідповідності скарг об’єктивній картині захворювання – при вірогідно нижчій частоті печії, основного симптому ГЕРХ, неерозивна ГЕРХ зустрічається вірогідно рідше.

Щодо гендерних особливостей, неерозивний перебіг ГЕРХ однаково переважає у чоловіків незалежно від комбінації з ЦД 2-го типу, проте легкі ступені ерозивного ураження більш притаманні чоловікам з ЦД 2-го типу і жінкам з ізольованою ГЕРХ, а тяжкий ступень ураження (РЕ С) характерний для жінок з ЦД 2-го типу і чоловікам з ізольованою ГЕРХ.

У хворих з ізольованою ГЕРХ спостерігалося збільшення частоти ерозивних форм ГЕРХ із збільшенням тривалості захворювання, (р < 0,01), тоді як у хворих із супутнім ЦД 2-го типу тривалість захворювання на діабет в більшому ступені впливала на виникнення ерозій, ніж тривалість анамнезу ГЕРХ (р < 0,05).

Хворі з компенсованою глікемією вірогідно рідше страждають на ерозивні форми ГЕРХ порівняно з субкомпенсованими   
(р < 0,05) та умовно субкомпенсованими хворими (р < 0,05). Тобто підтверджено превалювання позастравохідних та нетипових ознак ГЕРХ при ЦД 2-го типу над типовими та маскування справжньої клінічної картини.

## 4.2. Особливості морфологічної картини слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу

Вивчення морфологічних особливостей включало в себе дослідження таких патологічних процесів, як кератоз, балонна та білкова дистрофія, акантоз, інфільтрація епітеліального шару, підепітеліального простору та власної пластинки, базальна гіперплазія епітелію.

Спочатку було досліджено різницю зустрічальності вказаних явищ між групами (табл. 4.2).

Запальна інфільтрація епітелію зустрічалась у 100 % випадків в обох групах, тому вона буде розглянута пізніше в описі напівкількісного та кількісного морфометричного аналізу за ступенем тяжкості.

*Таблиця 4.2.*

**Частота зустрічальності морфологічних змін в обстежених групах**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Морфологічні зміни | 1-а група  (ГЕРХ+ЦД 2-го типу)  (n = 67) | | 2-а група  (ГЕРХ)  (n = 40) | | Р для критерію порівняння частот Фішера, φ |
| n | % | n | % |
| Білкова дистрофія епітелію | 43 | 64,2 | 16 | 40,0 | 0,013 |
| Балонна дистрофія епітелію | 20 | 29,9 | 6 | 15,0 | 0,049 |
| Кератоз | 56 | 83,6 | 9 | 22,5 | <0,001 |
| Акантоз | 45 | 67,2 | 10 | 25,0 | <0,001 |
| Інфільтрація підепітеліального простору | 35 | 52,2 | 14 | 35,0 | 0,048 |
| Інфільтрація власної пластинки | 67 | 100 | 39 | 97,5 | 0,865 |
| Базальна гіперплазія | 67 | 100 | 39 | 97,5 | 0,865 |

Тобто, з табл. 4.2 можна зробити висновок, що дистрофічні зміни, явища кератозу та акантозу, а також інфільтрація підепітеліального простору вірогідно частіше зустрічаються у хворих з поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу порівняно із хворими на ізольовану ГЕРХ. З метою наочної ілюстрації приведених даних, нижче наведені фотографії, що були отримані під час морфометричного дослідження. В якості яскравого приклада стану слизової оболонки стравоходу у хворих на ГЕРХ та ЦД 2-го типу наводимо рис. 4.6, котрий демонструє типову картину рефлюкс-езофагіту з вираженими патологічними ознаками хронічного ураження, яке відбувалось під впливом кислого вмісту шлунка.

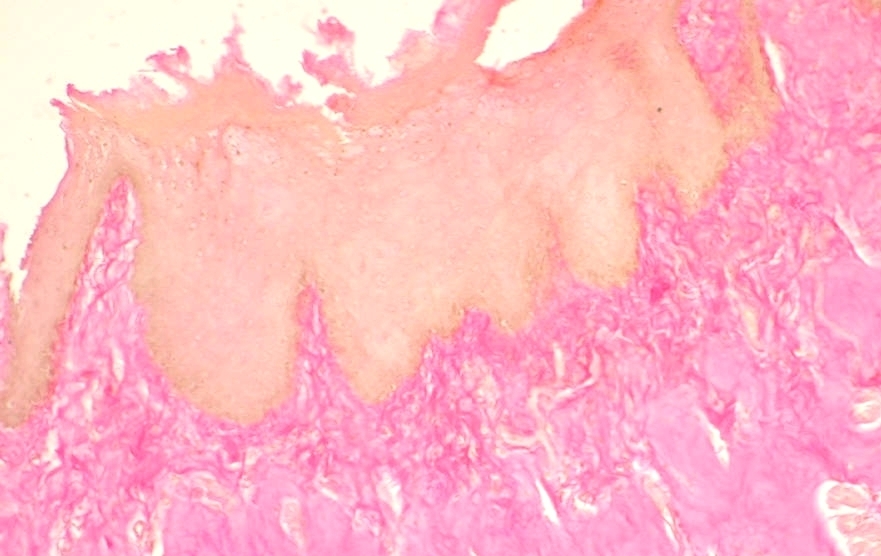


Рис. 4.6. Хворий С., 48 років, страждає на ГЕРХ та ЦД.   
Морфологічна картина хронічного езофагіту з вираженим  
 склерозом підепітеліальної основи, багатошаровий плоский епітелій   
різко потовщений, з явищами паракератозу. Забарвлення   
пікрофуксином за Ван-Гізон х100.

Поширені запальні зміни, такі як інфільтрація епітеліального шару, власної пластинки та базальна гіперплазія (рис. 4.7), зустрічаються майже у 100 % випадків в обох групах, і, відповідно, не мають вірогідної різниці.

Щодо описової частини морфологічного дослідження, слід відмітити, що розвиток кератозу починався у клітинах середнього шару з появи в цитоплазмі епітеліоцитів поодиноких зерен кератину. Поступово по мірі наближення до поверхні епітелію кількість зерен збільшувалась, і вони заповнювали клітину повністю. Поверхневі клітини сплощувались, втрачали ядро та перетворювались на лусочки. В ділянках епітелію з вираженим кератозом виявлені крововиливи, що розшаровують епітеліальні пласти. Найменш зміненим виглядав ростковий шар, який характеризується невеликими розмірами епітеліоцитів з поодинокими мітозами та малочисельними міжепітеліальними лімфоцитами.

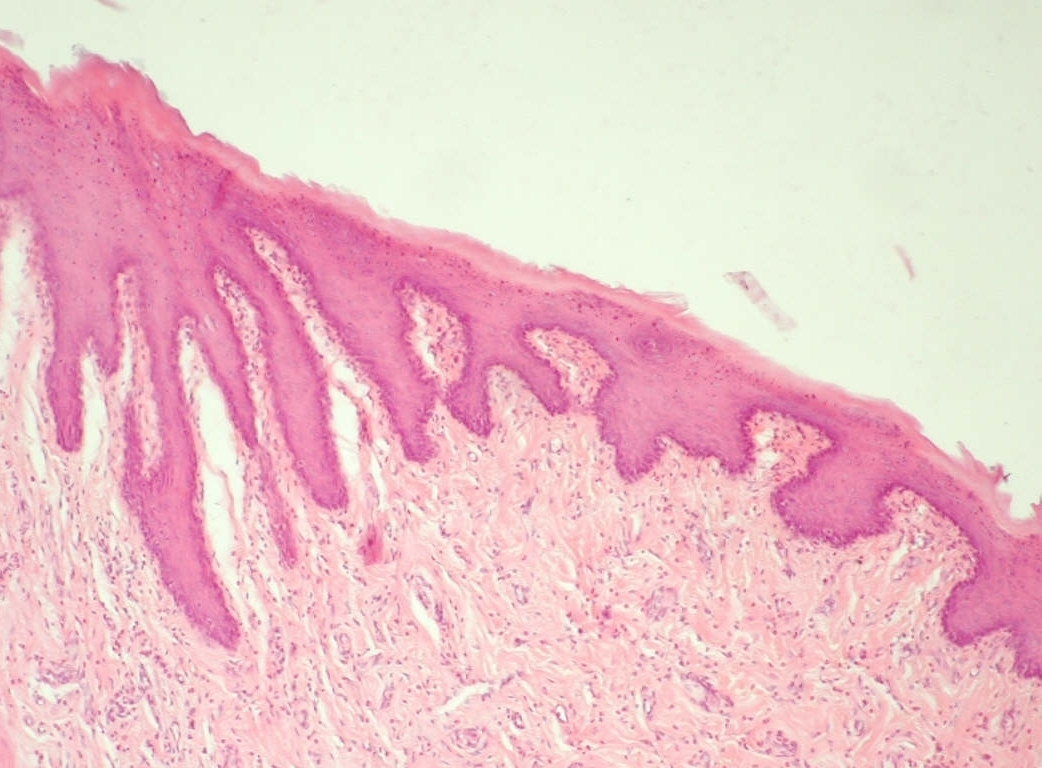


Рис. 4.7. Хворий С., 48 років, страждає на ізольовану ГЕРХ. Морфологічна картина хронічного езофагіту з вираженим   
склерозом підепітеліальної основи, потовщення   
епітеліального пласта, гіперактивність клітин базального шару.   
Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізон х100.

Кератоз можна розглядати як ранню ознаку ураження стравоходу у цієї категорії хворих, навіть при ендоскопічно негативній ГЕРХ. Периваскулярна сполучна тканина розволокнена, з явищами набряку та гомогенізації волокон. В підепітеліальному просторі спостерігаються набряк і повнокрів’я судин, а також ознаки фіброзу та склерозу. У 52,2 % випадків у хворих з поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу було зафіксовано лімфогістіоцитарну та лейкоцитарну інфільтрацію в набряклому підепітеліальному просторі, різного ступеня виразності з переходом запального інфільтрату на покривний багатошаровий плоский епітелій. На відміну від цього, в групі хворих на ізольовану ГЕРХ лише у 35,0 % спостерігалась інфільтрація підепітеліального простору.

У випадках ерозивного езофагіту лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки стравоходу досягала максимуму, аж до формування мікроабсцесів. Інфільтрати розташовувались як в ділянці сосочків, так і в більш глибоких шарах під епітелієм, провокуючи розшарування колагенових волокон та м’язових клітин. Клітинний склад інфільтрату виявився поліморфним з переважанням моноцитів/макрофагів, плазматичних клітин, лімфоцитів та фібробластів. Базальна мембрана виглядала гомогенною та нерівномірно потовщеною.

У 1-й групі хворих досить часто (67,2 %) було виявлено акантоз різного ступеня виразності. У групі хворих на ізольовану ГЕРХ процеси акантозу були виявлені лише у 25,0 % випадків. В багатошаровому плоскому епітелії була порушена стратифікація клітин і виявлені ознаки набряку.

Епітеліоцити базального шару мали округлу форму, збільшені гіперхромні ядра, хроматин при цьому в них розташовувався у вигляді маленьких глибок.

Також були виявлені епітеліоцити зі зморщеним гіперхромним ядром, що може свідчити про наявність процесів апоптозу, переважно у хворих 1-ї групи. Вірогідних відхилень у перебігу процесів апоптозу та клітинної регенерації виявлено не було. Як відомо, зниження процесів апоптозу та підвищення процесів проліферації характерно для диспластичних та метапластичних змін, а в нашому дослідженні хворі із стравоходом Барретта були виключені з дослідження на етапі скринінгу [201].

Шипуватий шар характеризувався різноманітним поліморфізмом клітин, їхньої форми та розмірів. Також констатували розширення міжклітинного простору за рахунок міжклітинного набряку шипуватого та базального шарів епітелію (рис. 4.8). При цьому втрачається поздовжня осьова орієнтація поверхневих клітин.

При вивченні морфологічних особливостей біоптатів стравоходу у хворих 1-ї групи було доведено, що дистрофічні явища епітелію, інфільтрація шарів стравоходу, ознаки кератозу та акантозу не залежали від тривалості стажу діабету та компенсації.

Також не було виявлено вірогідного впливу тривалості анамнезу ГЕРХ на виразність морфологічних змін у хворих обох груп.

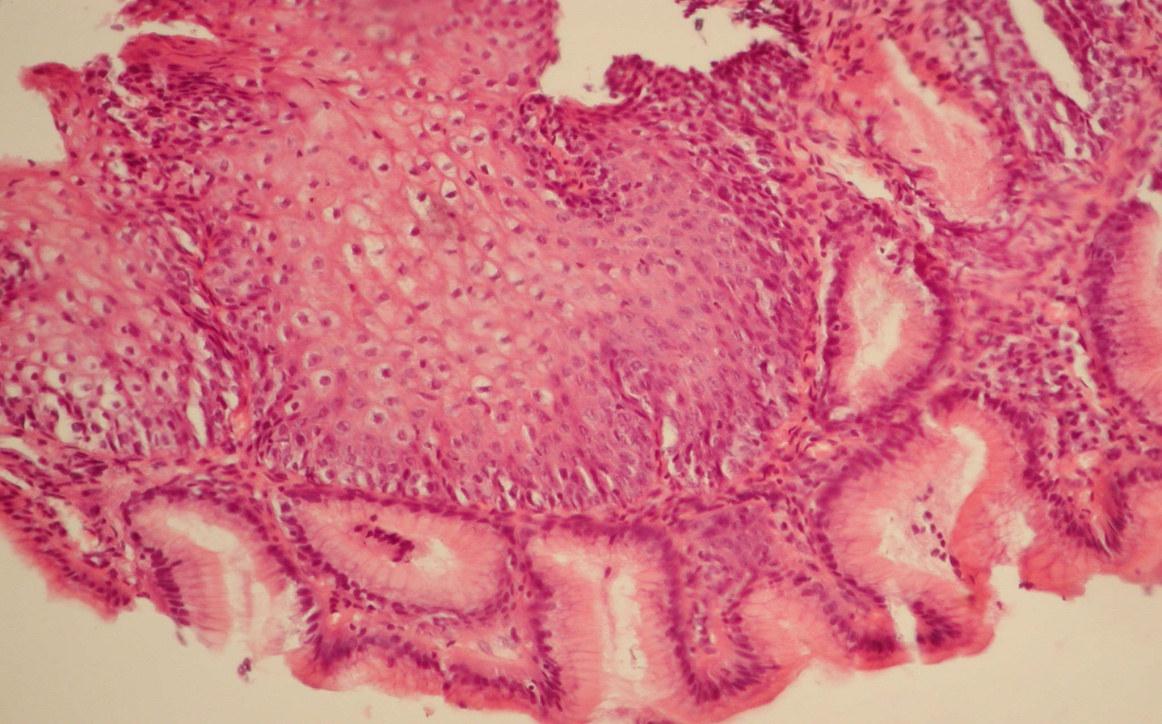


Рис. 4.8. Хвора В., 51 років, страждає на ГЕРХ та ЦД 2-го типу. Морфологічна картина хронічного активного езофагіту:   
різке потовщення багатошарового плоского епітелію нижньої   
третини стравоходу, порушення стратифікації шарів епітелію   
з осередковим розширенням базального шару, явища   
вакуольної дистрофії клітин шипуватого шару.   
Забарвлення гематоксиліном і еозином х200.

При дослідженні біоптатів від осіб з ЕНГЕРХ та ерозивною ГЕРХ була виявлена якісна різниця в інфільтрації епітелію, що описана вище, тому була досліджена залежність частоти зустрічальності тих чи інших мікроскопічних патологічних змін залежно від наявності чи відсутності ерозивних змін у стравоході при макроскопічному дослідженні під час ендоскопії.

Дані щодо різниці частоти зустрічальності морфологічних змін наведено у таблиці 4.3.

Інфільтрація епітелію, власної пластинки та базальна гіперплазія, зважаючи на 100 % або таку, що наближається до неї, частоту зустрічальності, не підлягала міжгруповому статистичному аналізу.

*Таблиця 4.3.*

**Залежність морфологічних змін від наявності  
 ерозивних змін у стравоході у хворих на ГЕРХ з/без ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Морфологічні зміни | 1-а група  (ГЕРХ + ЦД 2-го типу)  (n = 67) | | 2-а група  (ГЕРХ)  (n = 40) | | Р для критерію порівняння частот Фішера у 1-й групі, φ1 | Р для критерію порівняння частот Фішера у 2-й групі, φ2 |
| РЕ- | РЕ+ | РЕ- | РЕ+ |
| Білкова дистрофія епітелію | 15 (71,4 %) | 28 (60,9%) | 6 (33,3 %) | 10 (45,5 %) | 0,290 | 0,326 |
| Балонна дистрофія епітелію | 7 (33,3 %) | 13 (28,3 %) | 2 (11,1 %) | 4 (18,2 %) | 0,441 | 0,435 |
| Кератоз | 20 (95,2 %) | 36 (78,3 %) | 3 (16,7 %) | 6 (27,3 %) | 0,077† | 0,341 |
| Акантоз | 17 (81,0 %) | 28 (60,9 %) | 4 (22,2 %) | 6 (27,3 %) | 0,087† | 0,503 |
| Інфільтрація підепітеліального простору | 11 (52,4 %) | 24 (52,2 %) | 5 (27,8 %) | 9 (40,9 %) | 0,598 | 0,298 |

Примітки.

РЕ+ - є ендоскопічні ознаки РЕ;

РЕ- – ендоскопічні ознаки РЕ відсутні;

† – тенденція до більш виражених морфологічних змін у хворих з ЕНГЕРХ.

Отже, в жодній групі не було виявлено вірогідної різниці між морфологічними змінами залежно від наявності чи відсутності ерозивного ураження стравоходу, проте було простежено цікаву тенденцію у хворих із поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу: кератоз та акантоз за частотою зустрічальності переважали у хворих на ЕНГЕРХ порівняно з ерозивною. Тобто, у хворих на ЦД та ГЕРХ може мати «прихований» перебіг – при рідшому виявленні явних ерозивних змін патогенез розвивається за шляхом порушення регенерації.

Окрім якісного визначення морфологічних змін оцінці підлягали кількісні показники, як з використанням порівняльної морфометрії, так і з визначенням точних кількісних морфометричних показників.

Порівняльна морфометрія виконувалась за рекомендаціями Villanacci та співавт. (2001), що пропонують напівкількісну оцінку в балах таких показників, як товщина базального шару, висота сосочків, запальна інфільтрація епітелію, запальна інфільтрація власної пластинки, ширина міжклітинних просторів [191, 192, 202].

Для запропонованих показників було визначено як частоту зустрічальності кожної з бальних градацій, так і «усереднений» бал. Частотний аналіз наведено у таблиці 4.4.

При порівняльному аналізі частот за критерієм χ2 для усіх випадків (р < 0,001), тобто різниця має високу вірогідність. У хворих 1-ї групи усі досліджувані гістологічні параметри, окрім запальної інфільтрації власної пластинки, мали вірогідно більш тяжкий перебіг, ніж у хворих 2-ї групи. Тобто, у хворих на ГЕРХ в поєднанні із ЦД 2-го типу порівняно з ізольованою ГЕРХ запальний процес має більш поверхневий характер і обмежений переважно епітеліальним шаром, тоді як гіперпластичні зміни у цієї категорії хворих однозначно присутні у більшому ступені. Ці знахідки ще раз свідчать на користь того, що при ЦД 2-го типу процеси у стравоході можуть йти не за запальним сценарієм із утворенням ерозій на макроскопічному рівні, а в бік порушення регенерації, що може в майбутньому збільшувати ризик диспластичних та метапластичних змін.

*Таблиця 4.4.*

**Частота зустрічальності бальних градацій   
морфологічних змін стравоходу у хворих на ГЕРХ з/без ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група | Бал | Товщина базального шару | Висота сосочків | Запальна інфільтрація епітелію | Запальна інфільтрація власної пластинки | Ширина міжклітинних просторів |
| 1-а група (ГЕРХ + ЦД 2-го типу) (n = 67) | 0 | 0 | 2 (3,0 %) | 0 | 39  (58,2 %) | 0 |
| 1 | 9  (13,4 %) | 15 (22,4 %) | 8  (11,9 %) | 28  (41,8 %) | 14  (20,9 %) |
| 2 | 58 (86,6 %) | 50 (74,6 %) | 59  (88,1 %) | 0 | 36  (53,7 %) |
| 3 | N/A | N/A | N/A | N/A | 17  (25,4 %) |
| 2-а група (ГЕРХ)  (n = 40) | 0 | 1  (2,5 %) | 11 (27,5 %) | 1  (2,5 %) | 3  (7,5 %) | 3  (7,5 %) |
| 1 | 39 (97,5 %) | 29 (72,5 %) | 27  (67,5 %) | 4  (10,0 %) | 30  (75,0 %) |
| 2 | 0 | 0 | 12  (30,0 %) | 33  (82,5 %) | 7  (17,5 %) |
| 3 | N/A | N/A | N/A | N/A | 0 |

Також для більш детального аналізу було обраховано середні показники отриманої бальної оцінки за кожним параметром (табл. 4.5).

*Таблиця 4.5.*

**Порівняльна морфометрія гістологічних змін   
слизової оболонки стравоходу у хворих з/без ЦД 2-го типу  
 (середні показники, виражені в умовних балах)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група | Товщина базального шару | Висота сосочків | Запальна інфільтрація епітелію | Запальна інфільтрація власної пластинки | Ширина міжклітинних просторів |
| 1 | 1,86 ± 0,04 | 1,71 ± 0,06 | 1,88 ± 0,03 | 0,41 ± 0,06 | 2,04 ± 0,08 |
| 2 | 0,97 ± 0,02 | 0,72 ± 0,07 | 1,27 ± 0,07 | 1,75 ± 0,09 | 1,10 ± 0,07 |

Примітка: для усіх випадків р < 0,01.

Аналіз середніх значень підтвердив вище вказані закономірності. Тобто, у хворих на ГЕРХ в поєднанні з ЦД 2-го типу було виявлено збільшення товщини базального шару епітеліоцитів та висоти сосочків. При цьому виявлена різниця в першу чергу була зумовлена гіперплазією поверхневого шару епітелію. Збільшення товщини епітеліального шару може відображати підвищення проліферації його клітин. Збільшення висоти сосочків ймовірніше усього зумовлене виділенням запальних медіаторів, що можуть стимулювати проліферацію фібробластів, ендотелію та гладком’язових клітин.

Окремо було проведене морфометричне дослідження абсолютних величин товщини шарів епітелію (табл. 4.6).

Отже, у хворих 1-ї групи порівняно з другою вірогідно вищими були показники загальної товщини епітелію, а також абсолютні показники товщини базального шару епітелію та висоти сполучнотканинних сосочків. Пропорції співвідношення базального та сполучнотканинного шарів до загальної товщини залишались незмінними порівняно із хворими на ізольовану ГЕРХ, що залишає надію на стримування гіперпластичних змін у стравоході у хворих на компенсований та субкомпенсований ЦД.

*Таблиця 4.6.*

**Кількісні морфометричні показники гістологічних змін  
 слизової оболонки стравоходу у хворих з/без ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група | Морфометричні показники | | | | |
| Загальна товщина епітелію | Товщина базального шару епітеліоцитів | | Висота сполучнотканинних сосочків | |
| M ± m (мкм) | M ± m (мкм) | % від загальної товщини | M ± m (мкм) | % від загальної товщини |
| 1-а група (ГЕРХ + ЦД 2-го типу)  (n = 67) | 349,30 ± 12,43 | 52,50 ± 1,61 | 15,89 ± 0,58 | 129,50 ± 5,05 | 38,09 ± 1,26 |
| 2-а група  (ГЕРХ)  (n = 40) | 291,20 ± 11,18 | 46,49 ± 1,48 | 16,49 ± 0,56 | 109,40 ± 2,95 | 39,38 ± 1,60 |
| р | 0,002 | 0,013 | 0,494 | 0,005 | 0,531 |

Також було проведено кореляційних аналіз морфометричних показників на предмет їх зв’язку із особливостями перебігу ЦД 2-го типу та ГЕРХ, а також показниками рН-метрії.

Вірогідного зв’язку із особливостями перебігу ГЕРХ в жодній групі виявлено не було. Щодо впливу параметрів вуглеводного обміну у 1-й групі, було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між постпрандіальним рівнем глюкози та інтенсивністю базальної гіперплазії відносно загальної товщини (ρ = 0,242, р < 0,05). Також у цієї категорії хворих збільшувалась ширина міжклітинних просторів з підвищенням ІМТ (ρ = 0,305, р < 0,05). Проте загальна товщина епітелію негативно корелювала із рівнем глюкози натщесерце (ρ = –0,291, р < 0,05). Це можна, ймовірно, пояснити тим, що хронічна гіперглікемія може призводити до дистрофічних змін епітелію з його атрофією та стоншенням, аналогічно до підвищення частоти атрофічного гастриту при ЦД 2-го типу [203].

У осіб другої групи жоден з показників морфометрії не залежав від зовнішніх факторів, як то вік, ІМТ, тривалість анамнезу ГЕРХ.

Звичайно, показники кількісної морфометрії також корелювали між собою (табл. 4.7).

Кореляційний аналіз підтверджує збереження співвідношень між загальною товщиною епітелію та товщиною окремих шарів в обох групах. Проте у хворих 1-ї групи більш прогнозованим було збільшення висоти сосочків, в 2-й групі – зв'язок був сильнішим для базального шару епітеліоцитів.

Отже, дистрофічні зміни, явища кератозу та акантозу, а також інфільтрація підепітеліального простору вірогідно частіше зустрічаються у хворих з поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу порівняно із хворими на ізольовану ГЕРХ. В жодній групі не було виявлено вірогідної різниці між морфологічними змінами залежно від наявності чи відсутності ерозивного ураження стравоходу, проте у хворих із поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу кератоз та акантоз частіше зустрічалися у хворих на ЕНГЕРХ порівняно з ерозивною.

Також у хворих 1-ї групи усі досліджувані гістологічні параметри, окрім запальної інфільтрації власної пластинки, мали вірогідно більш тяжкий перебіг, ніж у хворих 2-ї групи. Тобто, у хворих на ГЕРХ в поєднанні із ЦД 2-го типу порівняно з ізольованою ГЕРХ запальний процес має більш поверхневий характер і обмежений переважно епітеліальним шаром, тоді як гіперпластичні зміни у цієї категорії хворих однозначно присутні у більшому ступені.

*Таблиця 4.7.*

**Кореляційні зв’язки між показниками кількісної морфометрії**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група | Показник | Загальна товщина | Товщина базального шару, мкм | Товщина базального шару, % | Висота сосочків, мкм | Висота сосочків, % |
| 1 | Загальна товщина | 1,000 | 0,444\*\* | -0,629\*\* | 0,614\*\* | -0,320\*\* |
| Товщина базального шару, мкм |  | 1,000 | 0,367\*\* | 0,345\*\* | -0,068 |
| Товщина базального шару, % |  |  | 1,000 | -0,291\* | 0,320\*\* |
| Висота сосочків, мкм |  |  |  | 1,000 | 0,515\*\* |
| Висота сосочків, % |  |  |  |  | 1,000 |
| 2 | Загальна товщина | 1,000 | 0,613\*\* | -0,617\*\* | 0,421\*\* | -0,745\*\* |
| Товщина базального шару, мкм |  | 1,000 | 0,179 | 0,431\*\* | -0,389\* |
| Товщина базального шару, % |  |  | 1,000 | -0,076 | 0,590\*\* |
| Висота сосочків, мкм |  |  |  | 1,000 | 0,249 |
| Висота сосочків, % |  |  |  |  | 1,000 |

Примітки.

\* - р < 0,05;

\*\* р < 0,01.

Щодо впливу параметрів вуглеводного обміну у 1-й групі, було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між постпрандіальним рівнем глюкози та інтенсивністю базальної гіперплазії відносно загальної товщини (р < 0,05) та збільшення ширина міжклітинних просторів з підвищенням ІМТ (р < 0,05), тобто підвищення рівня інсулінорезистентності обтяжує перебіг ГЕРХ.

## 4.3. Особливості показників рН-метрії слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу

Всім хворим на ГЕРХ, незалежно від наявності ерозивних змін слизової стравоходу, для підтвердження діагнозу та виявлення особливостей кислотоутворюючої функції та механізму рефлюксу проводили добову внутрішньостравохідну і внутрішньошлункову рН-метрію з використанням рН-метру «Гастроскан-24».

При отриманні рН-грам аналізу підлягали наступні загальноприйняті показники: відсоток часу, протягом якого рН < 4; відсоток часу, протягом якого рН < 4 при вертикальному положенні тіла пацієнта; відсоток часу, протягом якого рН < 4 при горизонтальному положенні тіла пацієнта; загальне число рефлюксів з рН < 4 за добу; число рефлюксів з рН < 4 тривалістю більше 5 хв. за добу; тривалість найбільш тривалого рефлюксу з рН < 4.

Рівень рН = 4 встановлений в якості порогового оскільки, по-перше, саме такий рівень дозволяє найбільш надійно статистично розділити хворих РЕ і здорових. По-друге, симптоми РЕ у більшості хворих виникають при значеннях рН в стравоході нижче 4. По-третє, при рН нижче 4 набуває активність пепсин – найбільш агресивний фактор, що ушкоджує слизову оболонку саме стравоходу [196].

Також визначався показник DeMeester, який враховує експозицію кислоти в стравоході протягом усього часу дослідженні, при вертикальному і горизонтальному положенні тіла та є сумарним показником тяжкості рефлюксу. Величина показника DeMeester прямо корелює із ступенем реактивних змін стравоходу. Нормальним вважається показник DeMeester менше 14,72. Якщо показник DeMeester переважає величину 14,72, це свідчить про наявність ГЕРХ.

Отримані результати наведені в табл. 4.8.

*Таблиця 4.8.*

**Показники добової рН-метрії хворих на ГЕРХ з/без ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр рН-метрії | Група | Показник  (M ± m) | р |
| Час, протягом якого рН < 4, % | 1 | 31,90 ± 0,68 | 0,0001 |
| 2 | 39,80 ± 1,19 |
| Час, протягом якого рН < 4 при вертикальному положенні, % | 1 | 21,19 ± 0,39 | 0,0001 |
| 2 | 33,89 ± 0,87 |
| Час, протягом якого рН < 4 при горизонтальному положенні, % | 1 | 37,40 ± 0,74 | 0,0001 |
| 2 | 23,59 ± 0,64 |
| Загальне число рефлюксів з рН < 4 за добу | 1 | 40,00 ± 0,83 | 0,157 |
| 2 | 42,00 ± 1,17 |
| Число рефлюксів з рН < 4 тривалістю більше 5 хв за добу; | 1 | 20,00 ± 0,42 | 0,0001 |
| 2 | 14,00 ± 0,39 |
| Час найбільш тривалого рефлюксу  з рН < 4, хв | 1 | 54,99 ± 1,16 | 0,0001 |
| 2 | 38,99 ± 1,07 |
| Показник DeMeester | 1 | 96,53 ± 1,02 | 0,0001 |
| 2 | 87,01 ± 1,11 |
| рН шлунку | 1 | 1,82 ± 0,05 | 0,0001 |
| 2 | 1,21 ± 0,02 |

Аналіз показників рН-метрії виявив, що у хворих з поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу вірогідно меншими були показники загального часу з рН менше 4 та часу з рН менше 4 у вертикальному положенні, вірогідно більш лужну реакцію мала внутрішньошлункова кислотність, проте вірогідно вищими виявились час з рН менше 4 в горизонтальному положенні, добова кількість рефлюксів тривалістю більше 5 хв., час найбільш тривалого рефлюксу. Останні два параметри характеризують здатність стравоходу до самоочищення і тому свідчать про тяжкість порушень. Збільшення числа рефлюксів тривалістю більше 5 хв. і підвищення часу найбільш тривалого рефлюксу дозволяє припустити наявність гіпомоторної дискінезії стравоходу. Відповідно, вірогідно вищим виявився показник DeMeester.

Отримані результати можна трактувати наступним чином: незважаючи на менш агресивну кислотність (про що свідчать менший внутрішньошлунковий рН, менший загальний час з рН нижче 4 і менший час рефлюксів у вертикальному положенні, що може пояснювати схильність до асимптомного перебігу), у хворих на ЦД 2-го типу спостерігаються виражені порушення моторики, рефлюкси стають більш численними та тривалими, виникають переважно у нічний час, що зрештою призводить до вірогідно більшої тяжкості рефлюксу і, в свою чергу, схильності до більш агресивних ерозивних уражень стравоходу.

Було досліджено залежність показників рН-метрії від особливостей перебігу ЦД. Так, ступінь компенсації ЦД 2-го типу вірогідно впливав лише на 2 параметри: відсоток часу, протягом якого рН менше 4 та загальна кількість рефлюксів з рН менше 4 тривалістю більше 5 хв. за добу. Відсоток часу з рН менше 4 вірогідно збільшувався з тяжкістю перебігу ЦД 2-го типу: у компенсованих хворих цей показник складав (29,08 ± 0,06) %, у субкомпенсованих – (33,28 ± 0,92) %, у умовно субкомпенсованих – (35,43 ± 0,93). Показник вірогідності при проведенні дисперсійного аналізу ANOVA р = 0,003, при попарному порівнянні вірогідність різниці між компенсованими і субкомпенсованими особами за критерієм Бонфероні склала р = 0,008, між коменсованими і умовно субкомпенсованими — р = 0,027.

Загальна кількість рефлюксів з рН менше 4 тривалістю більше 5 хв. за добу вірогідно збільшувалась із погіршенням компенсації вуглеводного обміну, проте з меншим ступенем вірогідності (за ANOVA р = 0,045). У компенсованих осіб кількість рефлюксів склала (18,71 ± 1,05)/добу, у субкомпенсованих (19,38 ± 0,32)/добу, у умовно субкомпенсованих — (21,22 ± 0,55)/добу. Попарне порівняння виявило вірогідність різниці лише між субкомпенсованими та умовно субкомпенсованими пацієнтами (р = 0,048).

Вікова різниця між певними показниками рН-метрії була зафіксована лише у осіб 2-ї групи (табл. 4.9).

Виходячи з отриманих результатів, у хворих з ізольованою ГЕРХ спостерігалося деяке пом’якшення перебігу ГЕРХ з віком, чого не можна сказати про осіб з поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу. Так, при ізольованій ГЕРХ з віком зменшувалась загальна добова кількість рефлюксів з рН < 4, а при комбінації захворювань цього не спостерігалось, хоча це був єдиний рН-метричний показник, що не відрізнявся між групами.

З віком при ізольованій ГЕРХ також скорочувався час найбільш тривалого рефлюксу з рН < 4, а внутрішньошлунковий рН зсувався у більш лужний бік. При попарному порівнянні вірогідна різниця за критерієм Бонфероні була виявлена лише між особами молодого та похилого віку: для загального числа рефлюксів з рН < 4 за добу р = 0,045, для часу найбільш тривалого рефлюксу з рН < 4, р = 0,048, для внутрішньошлункового рН р = 0,034.

Відносно зв’язку рН-метричних показників та маси тіла, обтяжуючий вплив було виявлено лише у хворих першої групи на показник загального часу, протягом якого рН < 4: у осіб з нормальною масою тіла він дорівнював (30,69 6± 0,93) %, з надлишковою — (32,02 ± 1,04) %, з ожирінням — (36,64 ± 2,12) % (РANOVA = 0,049).

*Таблиця 4.9.*

**Показники добової рН-метрії хворих 2-ї групи залежно від віку**

| Параметр рН-метрії | Вікова група | n | Значення | РANOVA |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Час, протягом якого рН < 4, % | 35-44 роки | 13 | 39,32 ± 1,93 | 0,858 |
| 45-49 років | 16 | 40,62 ± 1,94 |  |
| 50-55 років | 11 | 39,17 ± 2,50 |  |
| Час, протягом якого рН < 4 при вертикальному положенні, % | 35-44 роки | 13 | 33,55 ± 1,71 | 0,944 |
| 45-49 років | 16 | 33,87 ± 1,24 |  |
| 50-55 років | 11 | 34,33 ± 1,81 |  |
| Час, протягом якого рН < 4 при горизонтальному положенні, % | 35-44 роки | 13 | 23,69 ± 0,95 | 0,600 |
| 45-49 років | 16 | 22,88 ± 1,00 |  |
| 50-55 років | 11 | 24,51 ± 1,47 |  |
| Загальне число рефлюксів з рН < 4 за добу | 35-44 роки | 13 | 45,77 ± 1,96 | 0,046 |
| 45-49 років | 16 | 41,08 ± 1,76 |  |
| 50-55 років | 11 | 38,88 ± 2,05 |  |
| Число рефлюксів з рН < 4 тривалістю більше 5 хв. за добу | 35-44 роки | 13 | 14,37 ± 0,65 | 0,509 |
| 45-49 років | 16 | 14,20 ± 0,57 |  |
| 50-55 років | 11 | 13,25 ± 0,88 |  |
| Час найбільш тривалого рефлюксу з рН < 4, хв. | 35-44 роки | 13 | 42,11 ± 1,70 | 0,048 |
| 45-49 років | 16 | 37,48 ± 1,49 |  |
| 50-55 років | 11 | 36,24 ± 2,04 |  |
| Показник DeMeester | 35-44 роки | 13 | 87,03 ± 1,77 | 0,949 |
| 45-49 років | 16 | 87,37 ± 1,85 |  |
| 50-55 років | 11 | 86,46 ± 2,33 |  |
| рН шлунку | 35-44 роки | 13 | 1,14 ± 0,02 | 0,031 |
| 45-49 років | 16 | 1,23 ± 0,03 |  |
| 50-55 років | 11 | 1,25 ± 0,02 |  |

У осіб другої групи цей показник також мав тенденцію до збільшення із збільшенням маси тіла, проте не мав вірогідної значущості: при нормальній масі тіла загальний час, протягом якого рН < 4, складав (36,84 ± 2,10) %, при надлишковій — (39,64 ± 1,49) %, при ожирінні — (41,49 ± 3,96) (РANOVA = 0,653).

Тривалість ГЕРХ вірогідно не впливала на рН-метричні показники в жодній з груп.

Щодо тривалості ЦД 2-го типу, при вищевказаному розподілі хворих на підгрупи з анамнезом ЦД до 10 років та 10 років і більше у хворих з тривалим анамнезом ЦД виявились нижчими наступні показники: загальний час, протягом якого рН < 4 (30,33 ± 0,76 проти 34,91 ± 1,11; р = 0,001) та показник DeMeester (99,23 ± 1,75 проти 95,11 ± 1,20, р = 0,047).

Ерозивність ураження стравоходу мала лише обмежений вплив на показники рН-метрії у осіб 1-ї групи: під впливом цього фактору вірогідно знаходились лише два показники. Так, загальний час, протягом якого рН < 4, у хворих на ЦД 2-го типу з ерозивною ГЕРХ складав (33,91 ± 1,16) %, у хворих з неерозивною ГЕРХ — (30,98 ± 0,81) %, р = 0,046. Також внутрішньошлунковий рН мав подібну закономірність: при ерозивній ГЕРХ він мав більш агресивний кислотний характер — (1,75 ± 0,05); при неерозивній — зсувався в лужний бік (1,96 ± 0,07; р = 0,033). Ці фактори можуть мати прямий взаємозв’язок: підвищення базального рН шлунку може спричиняти більш агресивний і більш тривалий рефлюкс, що в свою чергу призводить до підвищення ризику утворення ерозій.

Було проведено аналіз кореляційних зв’язків показників рН-метрії із загальними показниками (вік, ІМТ, тривалість досліджуваних захворювань, для осіб 1-ї групи — додатково з показниками вуглеводного обміну, як то рівень глюкози та HbA1c), а також між собою.

Кореляційні зв’язки виявились дещо різними для хворих 1-ї та 2-ї груп. У хворих 1-ї групи виявилось менше вірогідних зв’язків між показниками рН-метрії, тоді як превалюючими були зв’язки з показниками вуглеводного обміну. Звичайно, показники глюкози і HbA1c позитивно корелювали між собою (для глюкози натщесерце ρ Спірмена = 0,812; р < 0,01, для постпрандіальної глікемії ρ = 0,572; р < 0,01). На цьому слід зупинитись окремо, оскільки із отриманих показників ми бачимо, що рівень постпрандіальної глікемії є більш непередбачуваним відносно HbA1c, що обґрунтовує наш розподіл осіб на власне субкомпенсованих і умовно субкомпенсованих саме за рівнем постпрандіальної глікемії.

Логічно, що зі збільшенням стажу ЦД 2-го типу збільшувався саме показник HbA1c, зважаючи на його накопичувальне значення (ρ = 0,255,  
 р < 0,05). Були виявлені позитивні кореляційні зв’язки між деякими параметрами рН-метрії: загальна тяжкість рефлюксу, або показник DeMeester, у вірогідному ступені визначався загальним часом, протягом якого рН < 4 (ρ = 0,603, р < 0,01), часом, протягом якого рН < 4 при горизонтальному положенні (ρ = 0,768, р < 0,01) та числом рефлюксів з рН < 4 тривалістю більше 5 хв. за добу (ρ = 0,246, р < 0,05).

Щодо зв’язків з вуглеводним обміном, то рівень глюкози позитивно корелював із загальним часом, протягом якого рН < 4 (для глікемії натщесерце ρ = 0,473, р < 0,01, для постпрандіальної – ρ = 0,244, р < 0,01), а рівень HbA1c не тільки з цим показником (ρ = 0,564, р < 0,01), а й з тяжкістю рефлюксу (ρ = 0,262, р < 0,05). Також тривалість захворювання на ЦД 2-го типу мала позитивну кореляцію із загальним часом, протягом якого рН < 4   
(ρ = 0,263, Р < 0,05). В 2-й групі були наявні досить логічні кореляційні зв’язки рН-метричних показників між собою: так, загальний час, протягом якого рН < 4 позитивно корелював із часом, протягом якого рН < 4 при горизонтальному положенні (ρ = 0,393, р < 0,05), а той, в свою чергу, негативно корелював з аналогічним показником у вертикальному положенні (ρ = -0,347, р < 0,05). Тобто, загальний час рефлюксу у більшому ступені залежить від горизонтальних, більшістю нічних епізодів рефлюксу, а чим більше рефлексів вночі, тим відповідно менше рефлюксів вдень. Нічні рефлюкси, відповідно були нетривалими (негативна кореляція між часом, протягом якого рН < 4 при горизонтальному положенні, та кількістю рефлюксів з рН < 4 тривалістю більше 5 хв. за добу: ρ = -0,366, р < 0,05). Загальна тяжкість рефлюксу по більшій мірі визначалась часом, протягом якого рН < 4 при горизонтальному положенні (ρ = 0,628, р < 0,01).

Серед зовнішніх чинників, що впливали на рН-метричні показники у осіб з ізольованою ГЕРХ, можна виділити вік хворих та ІМТ. Вік позитивно корелював із внутрішньошлунковим рН — чим старше були обстежені особи, тим у більш лужний бік змінювався рН (ρ = 0,313, р < 0,05). Із збільшенням ІМТ збільшувався час максимального рефлюксу, що також можна пояснити зниженням моторики і тонусу нижнього стравохідного сфінктеру (ρ = 0,314, р < 0,05). Отже, у хворих з ізольованою ГЕРХ без ЦД спостерігався більш правильний ритм секреції кислоти, та, за виключенням осіб з надлишковою масою тіла, не мав зв’язку із наявними та припустимими порушеннями моторики. На відміну від них при поєднанні ГЕРХ із ЦД 2-го типу рН-метричні показники мало корелювали між собою, залежали від порушень моторики, які, в свою чергу, ймовірно зумовлені порушенням вуглеводного обміну.

Також у таблицях 4.10 та 4.11 наведені кореляційні зв’язки між морфометричними та рН-метричними показниками. У хворих 1-ї групи морфометричні показники в більшому ступені корелювали з рН < 4 в горизонтальному положенні та з часом максимального рефлюкса. Загальний час з рН< 4 впливав на розвиток гістологічних запально-проліферативних в меншому ступені порівняно з 2-ю групою.

В 2-й групі, навпаки, велике значення мав загальний час закислення стравоходу, а з товщиною базального шару позитивно корелювала загальна кількість рефлюксів на добу. рН-параметром, що мав максимальний зв'язок із морфологічними показниками в обох групах, очікувано виявився показник De Meester. Базальний рН шлунка не мав жодного кореляційного зв’язку, що підкреслює провідну роль змін моторики в розвитку патологічних змін при ГЕРХ.

*Таблиця 4.10.*

**Кореляційні зв’язки між показниками морфометрії та рН-метрії у хворих на ГЕРХ з ЦД 2-го типу**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | рН<4 заг. | рН<4 верт. | рН<4 гориз. | Кількість рефлюксів/  добу | Кількість рефлюксів/  добу >5 хв. | Час max рефлюкса | Показник De Meester | рН шлунка |
| Загальна товщина, мкм | 0,374\*\* | 0,043 | 0,403\*\* | -0,067 | 0,144 | 0,334\*\* | 0,581\*\* | 0,174 |
| Товщина базального шару, мкм | 0,077 | 0,016 | 0,096 | -0,121 | 0,109 | 0,120 | 0,160 | 0,107 |
| Товщина базального шару, % | -0,364\*\* | -0,111 | -0,308\* | -0,019 | -0,019 | -0,250\* | -0,460\*\* | -0,131 |
| Висота сосочків, мкм | 0,161 | 0,033 | 0,375\*\* | -0,009 | 0,027 | 0,217 | 0,413\*\* | 0,071 |
| Висота сосочків, % | -0,222 | -0,019 | 0,050 | 0,120 | -0,086 | -0,125 | -0,099 | -0,132 |
| Гіперплазія, бали | 0,130 | 0,079 | 0,301\* | -0,002 | 0,105 | -0,027 | 0,362\*\* | -0,123 |
| Висота сосочків, бали | 0,152 | 0,164 | 0,272\* | -0,060 | 0,059 | 0,063 | 0,337\*\* | 0,090 |
| Запальна інфільтрація епітелію | -0,045 | 0,140 | 0,090 | -0,033 | 0,230 | -0,152 | 0,152 | 0,067 |
| Запальна інфільтрація власної пластинки | 0,000 | 0,105 | 0,330\*\* | -0,009 | -0,085 | -0,051 | 0,252\* | 0,147 |
| Ширина міжклітинних просторів | -,107 | -0,030 | -0,126 | -0,110 | 0,007 | -0,045 | -0,156 | -0,026 |

Примітки.

\* - р < 0,05;

\*\* - р < 0,01.

*Таблиця 4.11.*

**Кореляційні зв’язки між показниками морфометрії та рН-метрії у хворих на ізольовану ГЕРХ**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | рН<4 заг. | рН<4 верт. | рН<4 гориз. | Кількість рефлюксів/  добу | Кількість рефлюксів/  добу >5 хв. | Час max рефлюкса | Показник De Meester | рН шлунка |
| Загальна товщина, мкм | 0,567\*\* | -0,058 | 0,591\*\* | 0,084 | -0,126 | -0,084 | 0,726\*\* | 0,117 |
| Товщина базального шару, мкм | 0,277 | 0,041 | 0,375\* | 0,312\* | -0,117 | 0,113 | 0,447\*\* | 0,137 |
| Товщина базального шару, % | -0,528\*\* | 0,088 | -0,430\*\* | 0,243 | 0,108 | 0,198 | -0,541\*\* | 0,050 |
| Висота сосочків, мкм | 0,209 | 0,163 | 0,284 | 0,210 | -0,160 | -0,287 | 0,287 | -0,027 |
| Висота сосочків, % | -0,430\*\* | 0,180 | -0,486\*\* | -0,001 | 0,019 | -0,165 | -0,581\*\* | -0,126 |
| Гіперплазія, бали | -0,118 | 0,076 | 0,146 | -0,007 | -0,243 | 0,118 | -0,035 | 0,000 |
| Висота сосочків, бали | 0,483\*\* | -0,068 | 0,390\* | -0,002 | -0,080 | -0,099 | 0,584\*\* | 0,262 |
| Запальна інфільтрація епітелію | 0,611\*\* | -0,231 | 0,267 | -0,080 | -0,212 | -0,150 | 0,523\*\* | 0,108 |
| Запальна інфільтрація власної пластинки | 0,397\* | -0,059 | 0,517\*\* | 0,186 | -0,076 | -0,007 | 0,546\*\* | -0,074 |
| Ширина міжклітинних просторів | 0,384\* | -0,107 | 0,051 | -0,078 | -0,090 | -0,029 | 0,243 | -0,032 |

Примітки.

\* - р < 0,05;

\*\* - р < 0,01.

Найменш чутливими морфологічними параметрами до змін рН виявились ширина міжклітинних просторів і висота сосочків для хворих 1-ї групи та напівкількісна оцінка гіперпластичних змін для 2-ї групи. Цей факт знову ж таки підкреслює перехід гістологічних змін при поєднанні ГЕРХ із ЦД 2-го типу від суто запальних до гіперпластичних.

**Резюме.** Встановлено, що серед ендоскопічних форм ГЕРХ у хворих із супутнім ЦД 2-го типу домінують гіперемія НТС та РЕ ступеню В (22,4 % та 38,8 %) порівняно із ізольованою ГЕРХ (відповідно, 7,5 % та 15,0 %; в обох випадках р < 0,05). Хворі з компенсованою глікемією вірогідно рідше страждають на РЕ порівняно з субкомпенсованими (φ = 1,68; р < 0,05) та умовно субкомпенсованими хворими (φ = 2,16; р < 0,05).

Доведено, що наявність супутнього ЦД 2-го типу негативно впливає на морфологічну картину слизової оболонки стравоходу: дистрофічні зміни   
(р <0,05), явища кератозу та акантозу (р <0,001), а також інфільтрація підепітеліального простору (р < 0,05) вірогідно частіше зустрічаються у пацієнтів, котрі одночасно страждають на ГЕРХ та ЦД, порівняно із хворими на ізольовану ГЕРХ. У хворих 1-ї групи виявлений позитивний кореляційний зв'язок між постпрандіальним рівнем глюкози та інтенсивністю базальної гіперплазії (ρ = 0,242, р < 0,05), між шириною міжклітинних просторів та ІМТ (ρ = 0,305, р < 0,05); а також негативний кореляційний зв'язок між загальною товщиною епітелію та рівнем глюкози натщесерце (ρ = –0,291,   
р < 0,05).

У хворих на ЦД 2-го типу зафіксований позитивний кореляційний зв'язок між рівнем глюкози та загальним часом, протягом якого рН < 4 (для глікемії натщесерце ρ = 0,473, р < 0,01; для постпрандіальної – ρ = 0,244,   
р < 0,01), між рівнем HbA1c та рН < 4 (ρ = 0,564, р < 0,01), а також між HbA1c та тяжкістю рефлюксу (ρ = 0,262, р < 0,05); тривалістю захворювання на ЦД 2-го типу мала та загальним часом, протягом якого рН < 4 (ρ = 0,263,   
р < 0,05). Тобто при наявності супутнього ЦД 2-го типу рефлюкси стають більш численними та тривалими, виникають переважно у нічний час, що зрештою призводить до появи більш тяжких рефлюксів за більшістю рН-метричних показників (р < 0,001) та сприяє розвитку більш агресивних ерозивних уражень стравоходу.

**Основні матеріалі розділу опубліковані у наукових працях:**

* 1. *Фролова-Романюк Е. Ю.* Чинники ризику безсимптомного перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби при цукровому діабеті 2 типу / *Е. Ю. Фролова-Романюк*. // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 5. – С. 58-60.
  2. *Фролова-Романюк Е. Ю.* Клінічні та ендоскопічні особливості перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у разі її поєднання із цукровим діабетом 2 типу / *Е. Ю. Фролова-Романюк* // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 5. – С. 29-32.
  3. Фадеенко Г.Д. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки пищевода у больных гастроэзофагеальным рефлюксом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Г.Д. Фадеенко, *Э.Ю. Фролова-Романюк*, В.Ю. Гальчинская // Georgian Medical News (Медицинские новости Грузии). – 2014. – № 2 (227). – С. 28-31. *(Здобувач виконала клінічне обстеження хворих, брала участь в аналізі отриманих результатів, підготовці статті до друку.)*

# Розділ 5

# оптимізація ЛІКУВАННЯ ГЕРХ У ХВОРИХ НА ЦД 2-ГО ТИПУ

З урахуванням відомих порушень моторики та репаративних процесів при ЦД 2-го типу, дана частина дослідження присвячена впливу диференційованого лікування хворих на ГЕРХ у поєднанні із ЦД 2-го типу за допомогою рандомізованого призначення стандартної терапії (ІПП + прокінетик) або стандартної терапії у поєднанні із цитопротектором ребаміпідом. Вивчали вплив терапії в динаміці на клінічні, ендоскопічні, морфологічні та рН-метричні особливості перебігу ГЕРХ.

## 5.1. Динаміка клінічних проявів в процесі лікування у хворих на ГЕРХ залежно від наявності ЦД 2-го типу

Всім пацієнтам було призначено пантопразол у дозі 40 мг 2 рази на день і мозаприд 5 мг 3 рази на день протягом 8 тижнів, додатково пацієнти з ГЕРХ + ЦД 2-го типу були поділені на 2 підгрупи: підгрупа 1а нараховувала 37 пацієнтів та отримувала пантопразол, мозаприд та ребаміпід, підгрупа 1б складалася із 30 хворих та отримувала лише пантопразол та мозаприд. Хворі з ізольованою ГЕРХ (40 осіб) також отримували лише пантопразол та мозаприд.

Для клінічної симптоматики були обрані дві контрольні точки – 1 тиждень і 4 тижні, тоді як для інструментальних показників (ендоскопічні, гістологічні, рН-метричні) – контрольне дослідження проводили через 4 тижні та через 12 тижнів, зважаючи на більш швидку динаміку суб’єктивних параметрів порівняно з об’єктивними. Оцінювали внутрішньогрупову та міжгрупову динаміку методом попарного порівняння з використанням критерію Фішера (φ). Слід відмітити, що при розподілі 1-ї групи на підгрупи різниця в частоті симптомів не була вірогідною, незважаючи на різницю відсоткових часток; розподіл на підгрупи відбувався в рандомізований спосіб.

Динаміка частот зустрічальності стравохідних проявів у обстежених хворих представлена на рис. 5.1.

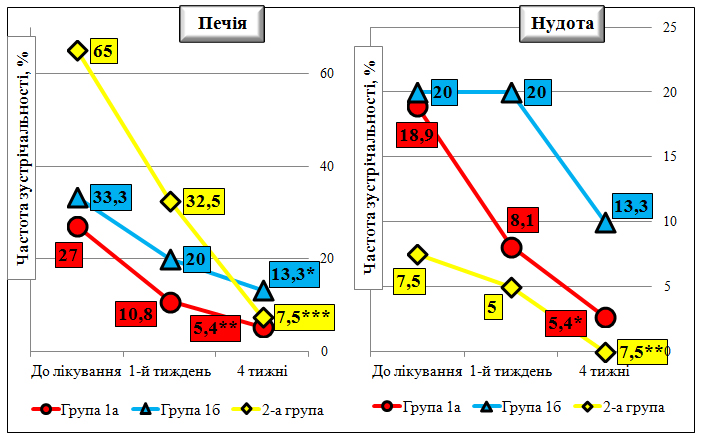


Рис. 5.1. Динаміка зустрічальності печії та нудоти.

Примітки.

\* - всередині групи не було виявлено вірогідної різниці між частотою симптому до лікування та після 1-го тижня лікування, різниця набувала вірогідності на 4 тижні: F0 > F4;

\*\* - всередині групи частота симптому мала вірогідне зниження вже після 1 тижня лікування, вірогідність зниження зберігалась до 4-го тижня лікування: F0 > F1, F0 > F4;

\*\*\* - прогресивне вірогідне зниження частоти симптому: F0 > F1> F4,

де F – частота симптому відповідно на 0, 1 та 4-му тижнях.

Щодо динаміки стравохідних симптомів, при порівнянні підгруп 1а та 1б було виявлено, що хворі, які отримували терапію з додаванням ребаміпіду (підгрупа 1а), вже на першому тижні мали вірогідне зниження частоти таких симптомів, як печія та відрижка повітрям, а на 4-му тижні динаміка була вірогідно позитивною для усіх симптомів, окрім відрижки гірким (ознаки дуодено-гастрального рефлюксу), що виявилась невірогідною з причини рідкої зустрічальності до початку лікування (лише 1 випадок).

На відміну від цього, хворі підгрупи, що отримували лише пантопразол з мозапридом (підгрупа 1б), на першому тижні взагалі не виявили позитивної динаміки щодо стравохідних симптомів, а на 4-му тижні динаміка була вірогідно позитивною лише для частоти печії та частоти дисфагії (рис. 5.2).

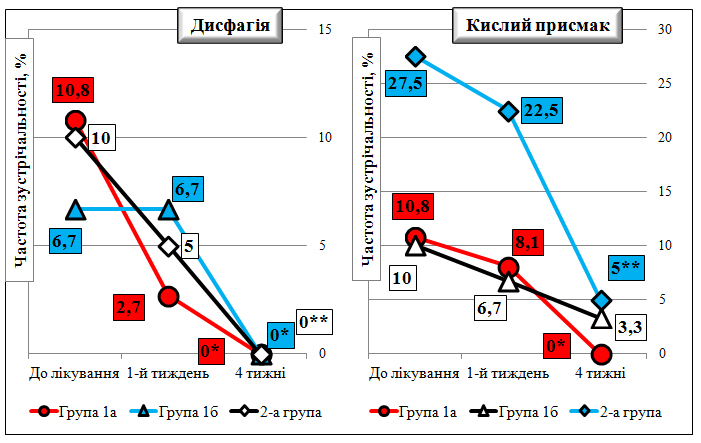


Рис. 5.2. Динаміка зустрічальності дисфагії та кислого присмаку у роті.

Примітки.

\* - всередині групи не було виявлено вірогідної різниці між частотою симптому до лікування та після 1-го тижня лікування, різниця набувала вірогідності на 4 тижні: F0 > F4;

\*\* - всередині групи частота симптому мала вірогідне зниження вже після 1 тижня лікування, вірогідність зниження зберігалась до 4-го тижня лікування: F0 > F1, F0 > F4;

де F – частота симптому відповідно на 0, 1 та 4-му тижнях.

У хворих 2-ї групи лікування комбінацією пантопразолу та мозаприду виявилось достатньо ефективним: на 1-му тижні усі симптоми, окрім відрижки їжею та відрижки гірким, стали вірогідно рідшими (рис. 5.3).

Рис. 5.3. Динаміка зустрічальності відрижки залежно від її вмісту.

Примітки.

\* - всередині групи не було виявлено вірогідної різниці між частотою симптому до лікування та після 1 тижня лікування, різниця набувала вірогідності на 4 тижні: F0 > F4;

\*\* - всередині групи частота симптому мала вірогідне зниження вже після 1 тижня лікування, вірогідність зниження зберігалась до 4-го тижня лікування: F0 > F1, F0 > F4;

де F – частота симптому відповідно на 0, 1 та 4-му тижнях.

На 4-му тижні вірогідно зникла відрижка гірким, а щодо відрижки їжею – невірогідність різниці, як і у випадку з підгрупою 1а, зумовлена одиничним випадком цього симптому до початку лікування.

Також було проведене міжгрупове порівняння. У хворих підгрупи 1б була виявлена тенденція до гіршої динаміки симптомів на 1-му тижні, хоча доказів вірогідності отримано не було. На 4-му тижні у хворих підгрупи 1б частота нудоти та відрижки повітрям вірогідно перевищувала частотні показники як у хворих підгрупи 1а, так і у хворих 2-ї групи (для нудоти р < 0,01 для обох випадків, для відрижки повітрям – р < 0,05 для обох випадків).

Подібний порівняльний аналіз було проведено і для позастравохідних проявів (рис. 5.4 та 5.5).

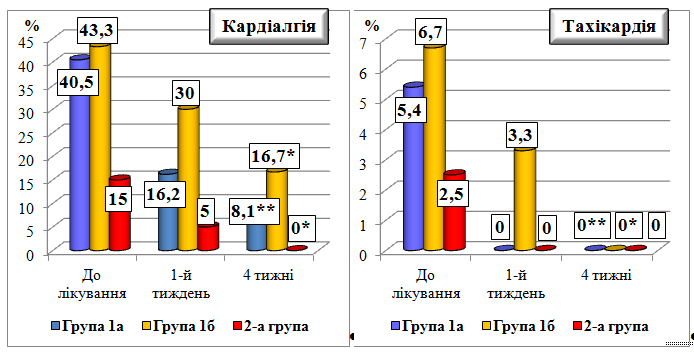


Рис. 5.4. Динаміка зустрічальності кардіалгії та тахікардії.

Примітки.

\* - всередині групи не було виявлено вірогідної різниці між частотою симптому до лікування та після 1-го тижня лікування, різниця набувала вірогідності на 4 тижні: F0 > F4;

\*\* - всередині групи частота симптому мала вірогідне зниження вже після 1-го тижня лікування, вірогідність зниження зберігалась до 4-го тижня лікування: F0 > F1, F0 > F4;

де F – частота симптому відповідно на 0, 1 та 4-му тижнях.

Отже, відносно позастравохідних проявів спостерігалась подібна тенденція: хворі з підгрупи 1б мали повільнішу та менш ефективну динаміку порівняно з підгрупою 1а.

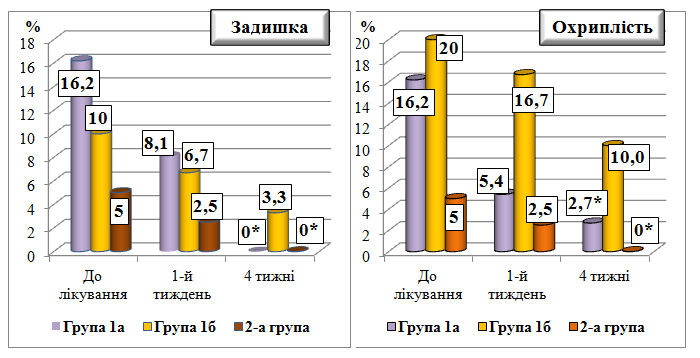


Рис. 5.5. Частота зустрічальності задишки та охриплісті в динаміці.

Примітки.

\* - всередині групи не було виявлено вірогідної різниці між частотою симптому до лікування та після 1-го тижня лікування, різниця набувала вірогідності на 4-му тижні: F0 > F4;

де F – частота симптому відповідно на 0, 1 та 4-му тижнях.

У хворих підгрупи 1а до 4-го тижня лікування вірогідно покращились усі аналізовані позастравохідні симптоми, а частота кардіалгії почала зменшуватись ще на першому тижні. В підгрупі 1б на першому тижні лікування позастравохідні симптоми залишались без змін, а на 4-му тижні вірогідно зменшилась частота лише для кардіалгії (р < 0,05).

Щодо міжгрупового порівняння, між підгрупами 1а та 1б, вірогідної різниці виявлено не було, незважаючи на гіршу внутрішньогрупову динаміку в підгрупі 1б. Проте при порівнянні з групою 2, в обох підгрупах спостерігалась вірогідно гірша динаміка частоти зустрічальності кардіалгії як на 1-му, так і на 4-му тижнях лікування (р < 0,05 для підгрупи 1а та р < 0,01 для підгрупи 1б). Для частоти охриплості була виявлена вірогідно гірша різниця динаміки лише з підгрупою 1б (р < 0,05).

Додатково на 4-му і 12-му тижнях проводилась сумарна оцінка наявності симптомів, тобто виділяли осіб, які не скаржились на симптоми ГЕРХ.

На 4-му тижні скарги були відсутні у 18 хворих підгрупи 1б (60,0%) проти 31 осіб (83,8%) підгрупи 1а (р для точного критерію Фішера дорівнює 0,020). Серед хворих 2-ї групи скарг не мали 34 особи (85,0 %), що вірогідно не відрізнялося від підгрупи 1а, проте вірогідно перевищувало показник для осіб підгрупи 1б (р = 0,018).

На 12-му тижні серед хворих підгрупи 1а скарги були наявні лише у 2 осіб, в підгрупі 1б скарги пред’являли 4 особи, в групі 2 – 3 особи. У зв’язку з малими величинами різниця не була вірогідною, а проведення більш детального аналізу скарг не уявлялося можливим.

Отже, частота клінічних симптомів вірогідно зменшилась в усіх підгрупах, проте темпи резолюції симптомів мали вірогідні відмінності між підгрупами хворих на ЦД: у хворих, що отримували лише стандартну терапію, симптоми зникали повільніше і досягали вірогідного зниження лише на 12-му тижні, на відміну від тих, хто додатково отримував ребаміпід. Ті ж хворі на ГЕРХ та ЦД 2-го типу, що додатково отримували ребаміпід, за темпами покращення симптоматики досягали хворих на ізольовану ГЕРХ без ЦД.

## 5.2. Динаміка ендоскопічних проявів в процесі лікування у хворих на ГЕРХ залежно від наявності ЦД 2-го типу

Ендоскопічне дослідження після первинного обстеження хворих проводилось двічі: перший раз – на 4-му тижні лікування (тобто, на середині курсу лікування), другий раз – на 12-му тижні лікування, тобто по завершенню курсу лікування, коли хворих було переведено в режим прийому ІПП «за вимогою». До лікування при рандомізації хворих частоти ендоскопічних проявів у підгрупах 1а та 1б були порівняні, щоб впевнитись, що вони вірогідно не відрізняються. Дійсно, між частотами ендоскопічних проявів до лікування у підгрупах 1а та 1б вірогідної різниці не виявлено, тоді як при порівнянні з групою 2 в обох підгрупах першої групи різниця була вірогідною: між 1а та 2-ю Рχ2 = 0,004, між 1б та 2-ю Рχ2 = 0,002.

Результати порівняльного частотного аналізу на 4-му та 12-му тижнях порівняно з вихідними даними наведено на рис. 5.6.

З вказаного рисунку видно, що в усіх підгрупах спостерігалась позитивна динаміка загоєння ерозивного езофагіту, у хворих з ЦД тяжкий ступінь езофагіту (С і D) не реєструвався вже на 4-му тижні лікування, у хворих з ізольованою ГЕРХ одиничний випадок езофагіту ступеню С, що було виявлено на 4-му тижні, зник на 12-му тижні. Вірогідність різниці між виявленням ерозивних та неерозивних форм нівелювалася вже на 4-му тижні в усіх обстежених групах, а на 12-му тижні у всіх хворих вірогідно переважала неерозивна ендоскопічна картина. Проте при попарному порівнянні підгруп 1а, 1б і 2-ї групи були отримані наступні результати: між підгрупою 1а і групою 2 вірогідної різниці виявлено не було (Рχ2 = 0,332 на 4-му тижні та Рχ2 = 0,621 на 12-му тижні), тобто загоєння ерозій відбувалося із швидкістю, подібною до групи з ізольованою ГЕРХ.

Рис. 5.6. Динамика ендоскопічніх проявів ГЕРХ під впливом лікування

Примітка. \* - вірогідна внутригрупова різниця.

Між підгрупою 1б та 2-ю групою, навпаки, було виявлено вірогідну різницю з переважанням ерозивних форм у підгрупі 1б на 4-му тижні (Рχ2 = 0,012), на 12-му тижні розподіл дещо вирівнювався і вірогідність різниці перетворювалась лише на тенденцію до переважання ерозивних форм у підгрупі 1б порівняно з групою 2 (Рχ2 = 0,09), що свідчить про більш повільну динаміку загоєння ерозій у хворих із ЦД 2-го типу на тій же схемі лікування, що і отримували пацієнти з ізольованою ГЕРХ (пантопразол + мозаприд). Із цього можна зробити висновок про обґрунтованість додаткового призначення ребаміпіду у хворих з поєднанням ЦД 2-го типу та ГЕРХ. Крім того, для більш ретельного аналізу нами було використано розподіл хворих за динамікою загоєння і запропоновані наступні градації:

1. погіршення (виявлення більш тяжкого ступеню ерозивного езофагіту, ніж при попередньому дослідженні);
2. відсутність змін (той же ступінь ерозивного езофагіту або збереження гіперемії нижньої третини стравоходу);
3. покращення (зменшення ступеню ерозивного езофагіту, але не повне загоєння ерозій);
4. повне загоєння ерозій;
5. для хворих з ЕНГЕРХ – збереження стану слизової стравоходу без ерозій.

В жодній з груп не було виявлено випадків погіршення ендоскопічної картини, що свідчить про відсутність серед обстежених хворих резистентності до проведеної терапії.

Розподіл хворих за вказаною схемою на 4-му тижні наведено на рис. 5.7.

Рис. 5.7. Показники загоєння ерозій стравоходу у обстежених хворих  
 на 4-му тижні лікування.

Примітки.

\* - вірогідна міжгрупова різниця (підгрупа 1а та 2-а група), р=0,0001;

\*\* - вірогідна міжгрупова різниця (підгрупа 1а та 1б), р=0,0001.

Отже, з наведеного рисунку видно, що у хворих підгрупи 1б спостерігалась вірогідно вища торпідність динаміки загоєння – у половини хворих через 4 тижні лікування зміни не спостерігались. А в підгрупі 1а, що отримувала додатково ребаміпід, відсоток покращення і повного загоєння був навіть вищим, ніж у хворих з ізольованою ГЕРХ, що підтверджує його протективну дію на слизову стравоходу.

Подібний аналіз було проведено і на 12-му тижні від початку лікування (рис. 5.8).

Рис. 5.8. Показники загоєння ерозій стравоходу у обстежених хворих на 12-му тижні лікування.

Примітки.

\* - вірогідна міжгрупова різниця (підгрупа 1б та 2-а група), р=0,001;

\*\* - вірогідна міжгрупова різниця (підгрупа 1а та 1б), р=0,001.

На 12-му тижні показники покращення стану слизової та повного загоєння ерозій приблизно вирівнювались, проте у хворих підгрупи 1а відсоток відсутності змін був мінімальним, а в 2-й групі дорівнював нулю, тоді як у хворих підгрупи 1б майже у третини хворих залишались ознаки ерозивного езофагіту або гіперемії нижньої третини стравоходу, що знову ж таки підкреслює позитивний вплив ребаміпіду на динаміку загоєння ерозій стравоходу у осіб із ГЕРХ та ЦД 2-го типу.

В якості наочної ілюстрації цього факту наводимо результати ендоскопічного обстеження хворого, що страждав на ГЕРХ та мав супутню патологію – ЦД, у зв’язку з цим додатково отримував ребаміпід (рис. 5.9).

|  |  |
| --- | --- |
|  | C:\Users\пк\Downloads\DSC00001.JPG |
| А | В |

Рис. 5.9. Динаміка ендоскопічного стану слизової оболонки стравоходу у хворого С., 59 років, що страждає на ГЕРХ та ЦД 2-го типу.   
А – стан до лікування: ерозивний езофагіт ступеню В;   
В – стан після 12 тижнів лікування: має місце загоєння ерозій, але зберігається гіперемія ніжньої третини стравоходу.

Також у хворих на ЦД 2-го типу було проведено аналіз ендоскопічної динаміки залежно від ступеню компенсації ЦД на 4-му та 12-му тижнях лікування (рис. 5.10 та 5.11 відповідно).

Рис. 5.10. Показники загоєння ерозій стравоходу у хворих  
 із супутнім ЦД 2-го типу на 4-му тижні лікування залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну, де СубКомп – субкомпенсація; Комп – компенсація; УмСубКомп – умовна субкомпенсація.

З рис. 5.10 видно тенденцію до погіршення загоєння ерозій із погіршенням компенсації вуглеводного обміну, проте ця тенденція не мала вірогідної різниці (Рχ2 = 0,114 для 1а та Рχ2 = 0,364 для 1б підгруп), тому ця гіпотеза потребує перевірки на більш масштабних групах хворих.

Подібна тенденція спостерігалась і на 12-му тижні (Рχ2 = 0,180 для 1а та Рχ2 = 0,625 для 1б підгруп) (рис. 5.11).

Слід також зауважити, що при рандомізації усі компенсовані хворі потрапили до підгрупи 1б і жоден з них не отримував ребаміпід, проте це не заважало хворим підгрупи 1а мати кращі результати динаміки загоєння порівняно з 1б, і навіть за деякими параметрами із 2-ю групою, що може непрямим чином свідчити як про обтяжуючий вплив відсутності компенсації вуглеводного обміну на загоєння ерозій стравоходу, так і про ефективність ребаміпіду.

Рис. 5.11. Показники загоєння ерозій стравоходу у хворих  
 із супутнім ЦД 2-го типу на 12-у тижні лікування залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну, де СубКомп – субкомпенсація; Комп – компенсація; УмСубКомп – умовна субкомпенсація.

Отже, в усіх підгрупах спостерігалась позитивна динаміка загоєння ерозивного езофагіту, у хворих з ЦД тяжкий ступінь езофагіту (С і D) не реєструвався вже на 4-му тижні лікування, у хворих з ізольованою ГЕРХ одиничний випадок езофагіту ступеню С, що було виявлено на 4-му тижні, зник на 12-му тижні. На 12-му тижні у всіх хворих вірогідно переважала неерозивна ендоскопічна картина. У підгрупі 1а загоєння ерозій відбувалося із швидкістю, подібною до групи з ізольованою ГЕРХ, тоді як в підгрупі 1б спостерігалась вірогідно вища торпідність динаміки загоєння – у половини хворих через 4 тижні лікування зміни не спостерігались. А в підгрупі 1а, що отримувала додатково ребаміпід, відсоток покращення і повного загоєння був навіть вищим, ніж у хворих з ізольованою ГЕРХ, що підтверджує його протективну дію на слизову стравоходу.

## 5.3. Динаміка гістологічних проявів в процесі лікування у хворих на ГЕРХ залежно від наявності ЦД 2-го типу

Нами було досліджено динаміку гістологічних показників відповідно до контрольних візитів, в які проводилось ендоскопічне дослідження. Біоптати брали на 4-му та 12-му тижнях від початку лікування і оцінювали за тими ж методиками порівняльної морфометрії, що і до лікування: напівкількісний метод оцінки в балах таких параметрів, як товщина базального шару, висота сосочків, запальна інфільтрація епітелію, запальна інфільтрація власної пластинки, ширина міжклітинних (за Villanacci та співавт.; 2001), а також вимірювання абсолютних величин загальної товщини епітелію, товщини базального шару епітеліоцитів та висоти сполучнотканинних сосочків в мікрометрах за допомогою спеціального програмного забезпечення (більш детальний опис див. у розділі 2). Вірогідність змін при динамічному спостереженні оцінювали за непараметричним критерієм Уілкоксона для зв’язаних вибірок, а також порівнювали середні значення паралельних груп між собою за допомогою одномірного дисперсійного аналізу ANOVA для множинних значень.

Надалі ми розглянемо кожний з параметрів окремо, зважаючи на деякі відмінності їхньої динаміки.

Таблиця 5.1 зображує динаміку товщини базального шару епітелію в процесі лікування. Покращення вказаного показника було вірогідним у всіх групах як на 4-му, так і на 12-му тижнях. Проте, з наведеної таблиці видно, що як на 4-му тижні, так і на 12-му тижнях підгрупа 1б вірогідно відставала в динаміці як від підгрупи 1а, так і від групи 2. В підгрупі 1а на 4-му тижні покращення було вірогідним, проте абсолютні показники були більшими, ніж в групі 2. Але це співвідношення на 12-му тижні змінилося, і показники в підгрупі 1а досягли значень, що вірогідно не відрізнялися від групи 2, незважаючи на наявність у них ЦД.

*Таблиця 5.1.*

**Товщина базального  
 шару епітелію у обстежених хворих в динаміці (в балах)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 1,89 ± 0,05 | 1,21 ± 0,08 | 0,51 ± 0,08 | 0,0001 | 0,0001 |
| 1б | 1,83 ± 0,07 | 1,60 ± 0,10 | 1,33 ± 0,09 | 0,020 | 0,021 |
| 2 | 0,97 ± 0,02 | 0,55 ± 0,09 | 0,33 ± 0,07 | 0,0001 | 0,003 |
| ANOVA | 0,0001  1а > 2  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001) | 0,0001  1а > 2  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001)  1б > 1а  (р = 0,021) | 0,0001  1б > 1а  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001) |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Висота сполучнотканинних сосочків в динаміці лікування (табл. 5.2) мала дещо інші характеристики. Так, на 4-му тижні не було виявлено відмінностей між покращенням показника в підгрупах 1а та 1б. Проте на 12-му тижні все одно динаміка нормалізації гістологічної картини уповільнювалась, і лише підгрупа 1а досягала значень, що вірогідно не відрізнялися від аналогічних у 2-й групі.

*Таблиця 5.2.*

**Висота сполучнотканинних   
сосочків у обстежених хворих в динаміці (в балах)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Під-група | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 1,73 ± 0,08 | 1,16 ± 0,09 | 0,40 ± 0,08 | 0,0001 | 0,0001 |
| 1б | 1,70 ± 0,09 | 1,40 ± 0,10 | 1,10 ± 0,07 | 0,020 | 0,007 |
| 2 | 0,72 ± 0,07 | 0,40 ± 0,07 | 0,23 ± 0,06 | 0,001 | 0,008 |
| ANOVA | 0,0001  1а > 2  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001) | 0,0001  1а > 2  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001) | 0,0001  1б > 1а  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001) |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Динаміка запальної лімфоцитарно-лейкоцитарної інфільтрації епітелію (табл. 5.3) була аналогічною до динаміки товщини базального шару епітелію, тобто з уповільненням нормалізації показника в підгрупі 1б вже на 4-му тижні лікування.

Запальна інфільтрація власної пластинки мала інший сценарій динаміки, зважаючи на те, що до лікування цей показник був вірогідно більшим у хворих на ГЕРХ без ЦД і, ймовірно, вказував на більш глибокий запальний процес у слизовій оболонці стравоходу. На відміну від них, у хворих із ЦД 2-го типу, як ми пам’ятаємо, виявлені морфологічні зміни свідчили про переважання порушення регенерації та розвиток гіперпластичних процесів.

*Таблиця 5.3.*

**Запальна інфільтрація   
епітелію у обстежених хворих в динаміці (в балах)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Під-група | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 1,89 ± 0,05 | 1,08 ± 0,07 | 0,48 ± 0,08 | 0,0001 | 0,0001 |
| 1б | 1,86 ± 0,06 | 1,46 ± 0,10 | 1,23 ± 0,09 | 0,001 | 0,035 |
| 2 | 1,27 ± 0,07 | 0,47 ± 0,07 | 0,25 ± 0,06 | 0,0001 | 0,003 |
| ANOVA | 0,0001  1а > 2  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001) | 0,0001  1а > 2  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001)  1б > 1а  (р = 0,007) | 0,0001  1б > 1а  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001) |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Таблиця 5.4 демонструє, що на початку лікування у 2-й групі запальна інфільтрація власної пластинки була вірогідно більш вираженою порівняно з обома підгрупами хворих на ЦД 2-го типу – 1а та 1б. Але на 4-му тижні в підгрупі 1а покращення відбулося в більшому ступені, ніж в підгрупі 1б, про що свідчить вірогідно кращий показник у підгрупі 1а порівняно з 2-ю групою (р = 0,002), тоді як між підгрупою 1б і 2-ю групою подібної різниці зазначено не було. На 12-му тижні ситуація вирівнялась, і кінцеві значення інфільтрації власної пластинки вірогідно не відрізнялись один від одного, тобто, хворі з ізольованою ГЕРХ мали достатню здатність до нівелювання запальних процесів, незважаючи на гіршу гістологічну картину до початку лікування.

*Таблиця 5.4.*

**Запальна інфільтрація власної   
пластинки у обстежених хворих в динаміці (в балах)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Під-група | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 0,37 ± 0,08 | 0,16 ± 0,06 | 0,10 ± 0,05 | 0,005 | 0,414 |
| 1б | 0,46 ± 0,09 | 0,26 ± 0,09 | 0,20 ± 0,08 | 0,058 | 0,317 |
| 2 | 1,75 ± 0,09 | 0,55 ± 0,08 | 0,30 ± 0,07 | 0,0001 | 0,002 |
| ANOVA | 0,0001  1а < 2  (р = 0,0001)  1б < 2  (р = 0,0001) | 0,002  1а < 2  (р = 0,002) | 0,145 |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Ширина міжклітинних просторів (табл. 5.5) мала дещо уповільнену для хворих на ЦД 2-го типу динаміку гістологічної картини: на 4-му тижні показники у підгрупах 1а та 1б вірогідно перевищували аналогічні у 2-й групі, і лише на 12-му тижні підгрупа 1а досягла темпів нормалізації показника, що можна порівняти із хворими на ізольовану ГЕРХ, тоді як у підгрупі 1б цей показник залишився вірогідно вищим.

*Таблиця 5.5.*

**Ширина міжклітинних   
просторів у обстежених хворих в динаміці (в балах)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Під-група | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 2,10 ± 0,10 | 1,18 ± 0,09 | 0,48 ± 0,09 | 0,0001 | 0,0001 |
| 1б | 1,96 ± 0,13 | 1,53 ± 0,10 | 1,16 ± 0,08 | 0,001 | 0,002 |
| 2 | 1,10 ± 0,07 | 0,50 ± 0,09 | 0,27 ± 0,07 | 0,0001 | 0,013 |
| ANOVA | 0,0001  1а > 2  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001) | 0,0001  1а > 2  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001) | 0,0001  1б > 1а  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001) |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Також оцінювались показники кількісної морфометрії. В першу чергу вимірювали загальну товщину епітеліального шару (табл. 5.6).

Загальна товщина епітелію мала закономірності динаміки, подібні до товщини його базального шару та ступеню лімфоцитарно-лейкоцитарної інфільтрації епітелію, що може вказувати на провідну роль цих параметрів у формуванні стовщення епітелію.

Тобто, підгрупа 1а вже на 4-му тижні виявляла покращення, що вірогідно перевищувало таке у підгрупі 1б, проте зрівнювалась з контрольною групою (хворі на ізольовану ГЕРХ) лише на 12-му тижні, тоді як підгрупа 1б, незважаючи на позитивну внутрішньогрупову динаміку, вірогідно відставала у своїх темпах від обох інших груп.

*Таблиця 5.6.*

**Загальна товщина епітелію у обстежених хворих   
в динаміці за методом кількісної морфометрії (в мікрометрах, мкм)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Під-група | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 329,3 ± 15,10 | 277,3 ± 10,29 | 189,1 ± 5,29 | 0,0001 | 0,0001 |
| 1б | 374,0 ± 19,97 | 347,0 ± 15,82 | 221,0 ± 5,49 | 0,027 | 0,000 |
| 2 | 291,2 ± 11,18 | 232,0 ± 9,84 | 194,4 ± 5,15 | 0,0001 | 0,003 |
| ANOVA | 0,001  1а > 2  (р = 0,048)  1б > 2  (р = 0,012) | 0,0001  1а > 2  (р = 0,016)  1б > 2  (р = 0,000)  1б > 1а  (р = 0,000) | 0,0001  1б > 1а  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,002) |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Показники кількісної морфометрії для товщини базального шару мала динаміку, аналогічну до напівкількісної оцінки. Отримані дані наведені у табл. 5.7, для порівняння див. табл. 5.1. Покращення товщини базального шару було вірогідним у всіх групах як на 4-му, так і на 12-му тижнях. В усіх контрольних точках підгрупа 1б вірогідно відставала в динаміці як від підгрупи 1а, так і від 2-ї групи. В підгрупі 1а на 4-му тижні покращення було вірогідним, проте абсолютні показники були більшими, ніж в 2-й групі.

*Таблиця 5.7.*

**Товщина базального шару у обстежених хворих  
 в динаміці за методом кількісної морфометрії (в мікрометрах, мкм)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Під-група | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 51,24 ± 15,1 | 33,00 ± 0,80 | 16,00 ±0,48 | 0,0001 | 0,0001 |
| 1б | 54,05 ± 19,9 | 46,99 ± 1,42 | 38,90 ± 1,16 | 0,0001 | 0,0001 |
| 2 | 46,49 ± 11,2 | 27,01 ± 0,71 | 15,59 ± 0,45 | 0,0001 | 0,0001 |
| ANOVA | 0,030  1а > 2  (р = 0,049)  1б > 2  (р = 0,031) | 0,0001  1а > 2  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001)  1б > 1а  (р = 0,0001) | 0,0001  1б > 1а  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001) |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Щодо висоти сполучнотканинних сосочків, при кількісній морфометрії з вимірюванням абсолютних величин у мікрометрах (табл. 5.8) спостерігались зміни, аналогічні напівкількісній морфометрії, з тією різницею, що вимірювання абсолютних величин виявилось більш чутливим: на 12-му тижні висота сосочків у осіб підгрупи 1а виявилась навіть меншою, ніж в контрольній групі обстежених осіб без ЦД 2-го типу (р = 0,006).

*Таблиця 5.8.*

**Висота сполучнотканинних сосочків у обстежених хворих  
 в динаміці за методом кількісної морфометрії (в мікрометрах, мкм)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Під-група | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 125,1 ± 6,04 | 84,01 ± 2,22 | 31,10 ± 0,89 | 0,0001 | 0,0001 |
| 1б | 134,9 ± 8,50 | 109,0 ±3,69 | 87,02 ± 3,15 | 0,001 | 0,0001 |
| 2 | 109,4 ± 2,95 | 60,98 ± 1,58 | 38,49 ± 0,95 | 0,0001 | 0,0001 |
| ANOVA | 0,010  1а > 2  (р = 0,046)  1б > 2  (р = 0,009) | 0,0001  1а > 2  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001)  1б > 1а  (р = 0,0001) | 0,0001  1а < 2  (р = 0,006)  1б > 2  (р = 0,0001)  1б > 1а  (р = 0,0001) |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Для довершеного аналізу були обраховані зміни показників у відсотках від загальної товщини епітелію для товщини базального шару та висоти сполучнотканинних сосочків (табл. 5.9 та 5.10).

*Таблиця 5.9.*

**Співвідношення товщини   
базального шару до загальної товщини епітелію (у %)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Під-група | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 16,48 ± 0,87 | 12,56 ± 0,60 | 8,61 ± 0,30 | 0,0001 | 0,0001 |
| 1б | 15,16 ± 0,74 | 14,12 ± 0,56 | 17,93 ± 0,68 | 0,054 | 0,0001 |
| 2 | 16,49 ± 0,56 | 12,51 ± 0,64 | 8,23 ± 0,32 | 0,0001 | 0,0001 |
| ANOVA | 0,377 | 0,141 | 0,0001  1б > 2  (р = 0,0001)  1б > 1а  (р = 0,0001) |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Для обох вказаних показників спостерігалась подібна тенденція: на 0-му та 4-му тижнях міжгрупова різниця була невірогідною, тоді як на 12-му тижні в підгрупі 1б розраховані показники залишались на вірогідно вищому рівні порівняно з підгрупою 1а та 2-ю групою, що підкреслює необхідність додаткової цитопротекції для досягнення темпів нормалізації гістологічної картини, характерних для осіб без ЦД.

Наступним пунктом аналізу було порівняння частот зустрічальності параметрів гіперпластичних та дистрофічних змін.

*Таблиця 5.10.*

**Співвідношення висоти   
сполучнотканинних сосочків до загальної товщини епітелію (у %)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Під-група | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 39,39 ± 1,88 | 31,67 ± 1,28 | 16,76 ± 0,58 | 0,0001 | 0,0001 |
| 1б | 39,48 ± 1,60 | 32,72 ± 1,33 | 39,97 ± 1,65 | 0,037 | 0,001 |
| 2 | 39,38 ± 1,60 | 28,33 ± 1,50 | 20,35 ± 0,72 | 0,0001 | 0,0001 |
| ANOVA | 0,427 | 0,070 | 0,0001  1а < 2  (р = 0,0001)  1б > 2  (р = 0,0001)  1б > 1а  (р = 0,0001) |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Дані, щодо частоти розвитку кератозу наведені у табл. 5.11. Як переконливо свідчить ця таблиця, частота кератозу вірогідно знизилась у хворих обох підгруп із ЦД вже на 4-му тижні і залишилась без вірогідних змін до 12-го тижня. На 4-му тижні у підгрупі 1б вона була вірогідно вищою порівняно з іншими групами, на 12-му показники частот майже вирівнялись і не мали вірогідної різниці.

*Таблиця 5.11.*

**Частота зустрічальності кератозу у обстежених хворих в динаміці**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 31 (83,8) | 8 (21,6) | 5 (13,5) | 0,0001 | 0,271 |
| 1б | 25 (83,3) | 10 (33,3) | 6 (20,0) | 0,0001 | 0,190 |
| 2 | 9 (22,5) | 3 (7,5) | 2 (5,0) | 0,057 | 0,499 |
| χ2 | 0,000 | 0,025 | 0,156 |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за точним критерієм Фішера.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за точним критерієм Фішера.

Щодо акантозу (табл. 5.12), внутрішньогрупова динаміка була подібною до кератозу у осіб з ЦД, проте спостерігалось також вірогідне зниження частоти акантозу у осіб з ізольованою ГЕРХ. Відносно міжгрупового аналізу, на 4-му тижні у осіб підгрупи 1б частота акантозу була вірогідно вищою порівняно з іншими групами, на 12-му тижні цей показник вирівнювався.

*Таблиця 5.12.*

**Частота зустрічальності акантозу у обстежених хворих в динаміці**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 22 (59,5) | 5 (13,5) | 4 (10,8) | 0,0001 | 0,499 |
| 1б | 23 (76,6) | 8 (26,7) | 3 (10,0) | 0,0001 | 0,090 |
| 2 | 10 (25,0) | 2 (5,0) | 2 (5,0) | 0,012 | 1,000 |
| χ2 | 0,0001 | 0,035 | 0,613 |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за точним критерієм Фішера.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за точним критерієм Фішера.

Частота балонної дистрофії (табл. 5.13) мала вірогідну міжгрупову різницю лише до початку лікування, у хворих 1-ї групи вона вірогідно знижувалась на 4-му тижні у обох підгрупах, а у осіб 2-ї групи зберігалась на низькому рівні упродовж усього терміну спостереження без вірогідних змін.

*Таблиця 5.13.*

**Частота зустрічальності балонної дистрофії в динаміці**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 11 (29,7) | 3 (8,1) | 2 (5,4) | 0,017 | 0,500 |
| 1б | 9 (30,0) | 3 (10,0) | 3 (10,0) | 0,052 | 1,000 |
| 2 | 6 (15,0) | 2 (5,0) | 1 (2,5) | 0,131 | 0,499 |
| χ2 | 0,049 | 0,722 | 0,613 |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за точним критерієм Фішера.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за точним критерієм Фішера.

Динаміка зустрічальності білкової дистрофії наведена у табл. 5.14.

*Таблиця 5.14.*

**Частота зустрічальності білкової дистрофії в динаміці**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 24 (64,9) | 9 (24,3) | 4 (10,8) | 0,0001 | 0,110 |
| 1б | 19 (63,3) | 11 (36,7) | 6 (20,0) | 0,034 | 0,125 |
| 2 | 16 (40,0) | 3 (7,5) | 2 (5,0) | 0,0001 | 0,499 |
| χ2 | 0,049 | 0,012 | 0,143 |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за точним критерієм Фішера.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за точним критерієм Фішера.

Білкова дистрофія вірогідно знизилась на 4-му тижні лише у осіб підгрупи 1а та 2-й групи, тоді як у осіб підгрупи 1б залишалась без вірогідних змін як на 4-му, так і на 12-му тижнях. Більш того, в підгрупі 1б частота білкової дистрофії на 4-му і 12-му тижні вірогідно перевищувала аналогічний показник як в підгрупі 1а, так і в 2-й групі.

І, нарешті, інфільтрація підепітеліального шару, не маючи вірогідної різниці між групами на початку лікування (табл. 5.15), на 4-му і 12-му тижнях у осіб підгрупи 1б виявилась вірогідно вищою порівняно із іншими підгрупами.

*Таблиця 5.15.*

**Частота зустрічальності інфільтрації   
підепітеліального шару у обстежених хворих в динаміці**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Підгрупа | 0 тиждень | 4 тижні | 12 тижнів | Р0-4 | Р4-12 |
| 1а | 19 (51,4) | 5 (13,5) | 2 (5,4) | 0,005 | 0,214 |
| 1б | 16 (53,3) | 13 (43,3) | 7 (23,3) | 0,302 | 0,085 |
| 2 | 14 (35,0) | 2 (5,0) | 2 (5,0) | 0,0001 | 1,000 |
| χ2 | 0,220 | 0,000 | 0,021 |  |  |

Примітки.

Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за точним критерієм Фішера.

Р4-12 – вірогідність різниці між показниками на 4-му та 12-му тижнях за точним критерієм Фішера.

Більш того, на відміну від інших підгруп, її частота не мала вірогідних змін в динаміці лікування, що дозволяє вважати цей показник одним з найбільш резистентним до лікування у осіб із поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу, що отримували лише стандартну терапію.

Виходячи з вищеозначеного, була виявлена наступна динаміка гістологічних змін: підгрупа 1а вже на 4-му тижні виявляла покращення морфологічних показників, що свідчать про запалення та порушення регенерації, що вірогідно перевищувало таке у підгрупі 1б, і на 12-му тижні за більшістю показників зрівнювалась із контрольною групою хворих на ізольовану ГЕРХ. Тоді як підгрупа 1б, незважаючи на позитивну внутрішньогрупову динаміку, вірогідно відставала у своїх темпах від обох інших груп. Запальна інфільтрація власної пластинки, єдиний показник, що до лікування був вірогідно більш вираженим у хворих на ГЕРХ без ЦД порівняно з діабетичними хворими, вірогідно знижувався вже на 4-му тижні, і до 12-го тижня набував значень, порівняних із хворими на ЦД 2-го типу.

Кератоз та акантоз стравоходу у осіб на ЦД 2-го типу успішно нівелювалися вже на 4-му тижні в обох підгрупах, тоді як динаміка дистрофічних змін у хворих, що отримували додатково ребаміпід, була вірогідно кращою, ніж у тих, хто отримував ізольовану стандартну терапію.

## 5.4. Динаміка показників рН-метрії в процесі лікування у хворих на ГЕРХ залежно від наявності ЦД 2-го типу

Зважаючи на тісний зв’язок клінічної симптоматики з рН-метричними показниками, контрольна добова рН-метрія виконувалась лише на 4-му тижні. На 12-му тижні рН-метричне дослідження було проведене тільки хворим із резистентною клінічною симптоматикою, і його результати не увійшли до статистичного аналізу з огляду на малу вибірку хворих. Результати динамічного аналізу на 4-му тижні наведені у табл. 5.16.

Щодо внутрішньогрупової динаміки, загальний час із рН менше 4 вірогідно знижувався після 4 тижнів лікування в усіх підгрупах. Час із рН менше 4 у вертикальному положенні вірогідно зменшився лише у підгрупі 1а та 2-й групі, а відповідний час у горизонтальному положенні – лише у підгрупі 1а, тоді як у 2-й групі вірогідних змін не відбулося, але цей показник залишився на достатньо низькому початковому рівні. Загальна кількість рефлюксів на добу та кількість кислих рефлюксів тривалістю більше 5 хв. на добу вірогідно знизилась в усіх підгрупах.

*Таблиця 5.16.*

**Показники добової рН-метрії хворих на ГЕРХ   
залежно від наявності ЦД 2-го типу в динаміці**

| Показник | Група | 0-й тиждень | 4-й тиждень | Р0-4 | ANOVA |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Загальний час, протягом якого рН < 4, % | 1а | 31,07 ± 0,87 | 27,38 ± 0,86 | 0,0001 | Р1а-1б = 0,025 |
| 1б | 33,16 ± 0,93 | 31,02 ± 1,05 | 0,035 | Р1б-2 = 0,925 |
| 2 | 39,80 ± 1,18 | 29,66 ± 0,87 | 0,0001 | Р1а-2 = 0,215 |
| Час, протягом якого рН < 4 при вертикальному положенні, % | 1а | 21,17 ± 0,50 | 17,56 ± 0,45 | 0,0001 | Р1а-1б = 0,007 |
| 1б | 21,21 ± 0,61 | 20,48 ± 0,63 | 0,360 | Р1б-2 = 0,0001 |
| 2 | 33,89 ± 0,87 | 25,63 ± 0,75 | 0,0001 | Р1а-2 = 0,0001 |
| Час, протягом якого рН < 4 при горизонтальному положенні, % | 1а | 37,57 ± 1,00 | 31,73 ± 0,95 | 0,001 | Р1а-1б = 0,011 |
| 1б | 37,19 ± 1,11 | 35,66 ± 1,07 | 0,371 | Р1б-2 = 0,0001 |
| 2 | 23,59 ± 0,64 | 22,85 ± 0,70 | 0,545 | Р1а-2 = 0,0001 |
| Загальне число рефлюксів з рН < 4 за добу | 1а | 40,15 ± 1,06 | 22,11 ± 0,66 | 0,0001 | Р1а-1б = 0,045 |
| 1б | 39,82 ± 1,33 | 25,42 ± 0,73 | 0,0001 | Р1б-2 = 1,000 |
| 2 | 42,00 ± 1,16 | 23,74 ± 0,66 | 0,0001 | Р1а-2 = 0,009 |
| Число рефлюксів з рН < 4 тривалістю більше 5 хв за добу | 1а | 20,09 ± 0,60 | 13,05 ± 0,35 | 0,0001 | Р1а-1б = 0,018 |
| 1б | 19,90 ± 0,59 | 14,67 ± 0,54 | 0,0001 | Р1б-2 = 0,0001 |
| 2 | 14,00 ± 0,39 | 10,91 ± 0,31 | 0,0001 | Р1а-2 = 0,0001 |
| Час найбільш тривалого рефлюксу з рН < 4, хв | 1а | 55,78 ± 1,55 | 42,31 ± 1,18 | 0,0001 | Р1а-1б = 0,0001 |
| 1б | 54,02 ± 1,76 | 51,62 ± 2,10 | 0,504 | Р1б-2 = 0,0001 |
| 2 | 38,99 ± 1,06 | 33,54 ± 1,29 | 0,004 | Р1а-2 = 0,0001 |
| Показник DeMeester | 1а | 95,56 ± 1,44 | 70,29 ± 1,98 | 0,0001 | Р1а-1б = 0,0001 |
| 1б | 97,71 ± 1,39 | 82,40 ± 2,49 | 0,0001 | Р1б-2 = 0,0001 |
| 2 | 87,01 ± 1,11 | 66,89 ± 1,63 | 0,0001 | Р1а-2 = 0,645 |

Примітка. Р0-4 – вірогідність різниці між показниками на 0-му та 4-му тижнях за критерієм Уілкоксона.

Час найбільш тривалого рефлюксу також вірогідно знизився лише у підгрупі 1а, що може бути пояснено непрямим впливом ребаміпіду на тонус нижнього стравохідного сфінктеру за рахунок покращення мікроциркуляції тканин [204]. Більш того, комбінація мозаприду та ребаміпіду в експерименті показала здатність підсилювати салівацію, а слина, як відомо, має лужну реакцію, що може сприяти швидшій нейтралізації кислого рефлюксату [205].

Динаміка показника DeMeester відображала загальну тенденцію змін рН-метричних показників: в усіх підгрупах тяжкість рефлюксу знизилась вірогідно, тобто можна казати про ефективність кислотосупресивної терапії, підгрупа 1а виявила вірогідно кращі результати порівняно із 1б, та вірогідно не відрізнялась від 2-ї групи з ізольованою ГЕРХ, що підтверджує підвищення ефективності стандартної терапії за рахунок додавання ребаміпіду.

За показником DeMeester додатково було вирахувано відсоток покращення, що склав 26 % для підгрупи 1а, 15 % для підгрупи 1б та 23 % для групи 2. Це результати зниження за перший місяць лікування, і можна припустити, що при продовженні терапії буде спостерігатись подальше зниження тяжкості рефлюксу, адже ці результати далекі від норми для показника DeMeester (за норму вважаються значення, що не перевищують 14,72 одиниці).

Отже, згідно даних добової рН-метрії, агресивність рефлюксу вірогідно знизилась, тобто можна казати про ефективність кислотосупресивної терапії, підгрупа 1а виявила вірогідно кращі результати порівняно із 1б, та вірогідно не відрізнялась від 2-ї групи з ізольованою ГЕРХ, що підтверджує підвищення ефективності стандартної терапії за рахунок додавання ребаміпіду.

**Резюме.** Встановлено, призначення оптимізованої терапії сприяє вірогідному зменшенню частоти клінічних симптомів в усіх підгрупах, проте темпи резолюції симптомів у хворих, що отримували лише стандартну терапію, були уповільнені: симптоми зникали повільніше і досягали вірогідного зниження лише на 12-му тижні, на відміну від тих, хто додатково отримував ребаміпід. Ті ж хворі на ГЕРХ та ЦД 2-го типу, що додатково отримували ребаміпід, за темпами покращення симптоматики досягали хворих на ізольовану ГЕРХ без ЦД.

Аналіз динаміки ендоскопічної картини довів, що швидкість загоєння ерозій між 1а підгрупою і 2-ю групою вірогідно не розрізнялась (Рχ2 = 0,332 на 4-му тижні та Рχ2 = 0,621 на 12-му тижні). Виявлена вірогідна різниця між темпами загоєння слизової стравоходу між 1б підгрупою та 2-ю групо, з переважанням ерозивних форм у 1б підгрупі на 4-му тижні (Рχ2 = 0,012), на 12-му тижні розподіл дещо вирівнювався і вірогідність різниці перетворювалась лише на тенденцію до переважання ерозивних форм (Рχ2 = 0,09), що свідчить про більш повільну динаміку загоєння ерозій у хворих із ЦД 2-го типу на тій же схемі лікування, що і отримували пацієнти з ізольованою ГЕРХ (пантопразол + мозаприд).

Виявлена позитивна динаміка гістологічних змін при прийомі оптимізованого лікування: 1а підгрупа вже на 4-му тижні виявляла покращення морфологічних показників, що вірогідно перевищувало аналогічні показники у 1б підгрупі 1б; на 12-му тижні за більшістю показників зрівнювалась із контрольною групою хворих на ізольовану ГЕРХ. Тоді як 1б підгрупа, незважаючи на позитивну внутрішньогрупову динаміку, вірогідно відставала у своїх темпах від обох інших груп.

Доведено, до на тлі оптимізованого лікування знижується агресивність рефлюксу: підгрупа 1а виявила вірогідно кращі результати порівняно із 1б, та вірогідно не відрізнялась від 2-ї групи з ізольованою ГЕРХ, що підтверджує підвищення ефективності стандартної терапії за рахунок додавання ребаміпіду.

**Основні матеріалі розділу опубліковані у наукових працях:**

1. *Фролова-Романюк Е. Ю.* Ефективність лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби на тлі цукрового діабету 2 типу / *Е. Ю. Фролова-Романюк* // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 6. – С. 29-32.

# АНаліз і узагальнення результатів дослідження

Виходячи з основного напрямку дослідження, що включав підвищення ефективності терапії ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу за рахунок індивідуалізації в рамках стандартних протоколів Генвальских рекомендацій (1997 р.), Мореальського консенсусу (2006 р.), Гштадського керівництва (2008 р.) і останніх рекомендацій Американської колегії гастроентерологів (2013 р.) та використання допоміжних засобів, було проаналізовано особливості досліджуваної групи хворих для оптимізації диференційованого лікування.

Так, аналіз гендерно-вікової структури осіб, включених у дослідження, виявив, що серед хворих з поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу вірогідно рідше зустрічались особи молодого віку порівняно з ізольованою ГЕРХ, і частіше – середнього та похилого, незважаючи на відсутність вірогідної різниці груп за показником середнього віку. Середній показник віку хворих з поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу склав (48,3 ± 3,6) років, що вірогідно не відрізняється від даних літератури: від (45,5 ± 1,1) років до (67,4± 2,0) років [14, 101, 111, 119].

Також дані літератури підтверджують зсув гендерної структури в бік превалювання жінок: за даними Н.В Корнєєвої із співавт., В.І. Вдовиченко із співавт., H. Sun та співавт. кількість жінок серед цільової популяції хворих значно переважала кількість чоловіків (р < 0,001) [21, 111-113, 116-118]. Напроти, за даними японських дослідників кількість чоловіків та жінок серед осіб на ГЕРХ із ЦД 2-го типу була майже однаковою, проте у даному дослідженні не вказано, як добирались групи і чи було умовою дослідження співставність груп за статевою ознакою [14].

Тривалість анамнезу захворювання на ГЕРХ у хворих з поєднаною патологією в нашому дослідженні мала високу варіабельність та коливалася від відмітки менше 5 років до тривалості більше 10 років. Виявлення осіб із досить тривалим анамнезом ГЕРХ (більше 10 років) може свідчити як про взаємне обтяження захворювань, так і про малосимптомність ГЕРХ та її відносну резистентність до лікування. За даними Шеховцової Ю.А., що вивчала ретроспективно частоту симптомів ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу у Харківському регіоні, тривалість ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу не перевищувала 5 років, проте в цьому дослідженні вивчались дані хворих, що знаходились лише на стаціонарному лікуванні. В нашому ж дослідженні були обстежені як стаціонарні, так і амбулаторні хворі, що може призвести до кращого виявлення констеляції захворювань як на ранній стадії, коли симптоми щойно виникли, так і на пізній, коли вже сформувався безсимптомний перебіг [121].

Стаж захворювання на ЦД 2-го типу серед хворих 1-ї групи у більшості хворих наближався або перевищував 10-річну відмітку. За трофологічним статусом загальної різниці виявлено не було, проте в 1-й групі вірогідно вищою була частота зустрічальності надлишкової маси тіла, тоді як в 2-й групі – нормальної маси тіла. Слід відмітити, що дані зарубіжних дослідників вказують аналогічний середній вік обстежених хворих цільової популяції: (10,60 ± 8,31) років [21], (10 ± 1) років [14], з чого можна висунути гіпотезу, що 10-річний стаж захворювання на ЦД 2-го типу може бути сигналом до більш ретельного обстеження хворих на предмет ознак ГЕРХ. Це може бути частково пов′язане із розвитком діабетичної нейропатії у цей термін, що може впливати на вісцеральні функції – діабетична нейропатія у більшості хворих виникає через 10-20 років від початку захворювання [206].

За даними Д.А. Кахраманової, виражена сенсорна нейропатія розвивається вже через 7 років від початку ЦД 2-го типу. Після цього терміну має місце вища поширеність ГЕРХ (61,4%) порівняно з особами без порушення толерантності до глюкози (27,5%; p<0,01) і особами із стажем ЦД менше 7 років (35,3%; p<0,05). Ймовірність виявлення ГЕРХ при ЦД 2-го типу значно зростає при перебігу захворювання, що потребує призначення інсуліну (84,2%) та наявності нейропатичної симптоматики (86,8%) порівняно із загальною популяцією хворих на ЦД 2-го типу (48,7%; р<0,05 для обох випадків) [207].

В цьому розділі є сенс надати більш детальне обґрунтування, чому при визначенні компенсації перебігу цукрового діабету та скринінгу хворих ми орієнтувалися на НbА1с, а не на глікемію, хоча частина пацієнтів при рівні НbА1с менше 7,5 % мала вищі за 7,5 ммоль/л показники глікемії натщесерце та вищі 10 ммоль/л показники постпрандіальної глікемії. Згідно світових досліджень між цими показниками існує тісна кореляція, але не абсолютна лінійна залежність. Проте більш надійним для визначення компенсованості вуглеводного обміну вважається HbA1c, що відображає сумарний показник глікемії за період від 60 до 90 днів до моменту дослідження. Порівняно із визначенням глікемічного профілю він має наступні переваги: результат не залежить від прийому їжі, фізичних навантажень, психоемоційного стану пацієнта; HbA1c стабільний в широкому діапазоні температур та інтервалі часу, має істотно нижчу білогічну варіабельність [181-183].

Щодо результатів клінічного обстеження хворих, серед стравохідних проявів ГЕРХ у хворих з ЦД 2-го типу вірогідно рідше зустрічалась печія  
 (р < 0,01), що утруднює клінічну діагностику ГЕРХ у цього контингенту хворих, зважаючи на те, що печія є основною діагностичною ознакою ГЕРХ. Також вірогідно рідше зустрічались кислий присмак у роті (р < 0,05) та відрижка кислим (р < 0,01). Проте у хворих на ЦД 2-го типу, порівняно з ізольованою ГЕРХ, вірогідно частіше зустрічались диспепсичні скарги, такі як нудота та відрижка їжею (р < 0,05 для обох випадків). Серед позастравохідних проявів у хворих на ЦД 2-го типу вірогідно частіше зустрічались кардіалгії (р < 0,01) та охриплість голосу (р < 0,05).

Ці дані співставні з даними Н.В. Корнєєвої та Ю.Л. Федорченко: в дослідженні, проведеному цими авторами, у третини хворих перебіг був бессимптомним, також відмічалась нижча частота кислотозалежних симптомів – печії, кислої регургітації, дисфагії, та вища частота таких диспептичних симптомів, як нудоти та слинотечі [111-113, 129]. Превалювання безсимптомного перебігу підтверджено також Д.А. Кахрамановою [207]. Щодо підвищення частоти кардіалгії у хворих на ГЕРХ із ЦД 2-го типу дані літератури мають суперечливий характер: у дослідженні вищевказаних авторів кардіалгія виявилась рідшою, ніж в контролі, тоді як у роботах Вдовиченко В.І та співавт. є вказівки на те, що позастравохідні прояви ҐЕРХ у хворих на ЦД в кілька разів частіші, ніж групі контролю (ГЕРХ + стабільна стенокардія та/або артеріальна гіпертензія): кардіалґія - 42,17% і 13,43%, кашель - 30,12% і 4,48%, задишка - 28,67% і 3,98%,   
р < 0,001 [108, 116-118]. Проте у даній роботі вивчали частоту позастравохідних симптомів залежно від часу доби і наведені дані відображають частоту нічних проявів ГЕРХ. Зважаючи на те, що групою контролю були хворі не з ізольованою ГЕРХ, а із іншою поєднаною патологією, відсутність різниці стравохідних симптомів не має суттєвого значення для нашого порівняльного аналізу.

При вивченні опублікованих літературних джерел було виявлено, що в жодному з відомих досліджень не проводився детальний гендерно-віковий аналіз симптомів ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу. Тому нами було досліджено вказані питання за методом точного критерію Фішера. Відносно гендерної різниці було виявлено, що у хворих на ЦД 2-го типу жінок з ГЕРХ вірогідно частіше зустрічалась нудота.

Також були виявлені вірогідні вікові відмінності у хворих на ГЕРХ з ЦД 2-го типу: з віком вірогідно знижувалась частота кислого присмаку у роті та відрижки повітрям, що може свідчити про зниження вісцеральної чутливості та секреції кислоти у цього контингенту хворих, враховуючи більш тривалий перебіг ЦД 2-го типу. Щодо позастравохідних проявів, спостерігалося підвищення частоти тахікардії з віком, що може бути зумовлено не лише віковими змінами, а й виникненням автономної нейропатії при тривалому перебігу цукрового діабету.

Крім того, у осіб з ізольованою ГЕРХ також були виявлені вірогідні гендерно-вікові особливості: у хворих на ГЕРХ жінок без діабету частота кислої регургітації та кардіалгії була вірогідно вищою порівняно з чоловіками. З віком у таких хворих, навпаки, спостерігалося підвищення частоти відрижки кислим вмістом, що може бути наслідком ослаблення з віком тонусу нижнього стравохідного сфінктеру.

Відносно даних літератури про гендерно-вікові особливості ізольованої ГЕРХ були знайдені деякі відомості для порівняльного аналізу. Так, є свідчення, що клінічні прояви ГЕРХ залежать від гормонального статусу жінок. У пацієнток із збереженою естроген-продукуючою функцією яєчників частіше виявляються псевдокардіальні скарги, що було підтверджено в нашому дослідженні (більшість жінок на момент включення у дослідження ще не досягли менопаузального стану), тоді як у жінок в менопаузі переважали езофагеальні та орофарингеальні прояви [208].

В російському популяційному дослідженні, проведеному у 2005 р. на 422 випадковим чином відібраних особах з печією, було виявлено, що жінки взагалі частіше повідомляють про симптоми ГЕРХ, ніж чоловіки. У жінок виявилась вищою частота усіх опитуваних симптомів, таких як кисла регургітація, епігастральний біль (дискомфорт), нудота, блювання, відрижка, дисфагія, кардіалгія, одинофагія, гикавка [2, 31].

В дослідженні Корнєєвої Н.В. для хворих на ГЕРХ із ЦД 2-го типу додатково було проведено аналіз ризиків безсимптомного перебігу ГЕРХ [129]. Слід окремо пояснити особливості даного методу аналізу. Ризиком називається ймовірність виникнення несприятливого результату, в якості якого може виступати хвороба, смерть, певне ускладнення, особливість перебігу. Як будь-яка ймовірність, вона має значення в інтервалі від 0 (ризик відсутній) до 1 (однозначний розвиток несприятливого результату). В дослідженнях, як правило, постає питання оцінки ризику несприятливого результату у зв’язку з будь-яким фактором. Відносний ризик – це відношення частоти події в тій частині вибірки, де чинник діє («експонована» частина вибірки), до частоти в тій частині вибірки, де чинник не діє. Відносний ризик оцінюють, щоб перевірити, чи існує мультиплікативна взаємодія між фактором та подією [209].

Отже, вірогідними факторами ризику розвитку ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу в цій роботі виявилися: жіноча стать, вік більше 60 років, ІМТ більше 30 кг/м2, тривалість ЦД більше 10 років, тяжкий перебіг ЦД, призначення інсулінотерапії при вторинній інсулінзалежності, рН в тілі шлунку < 1,6, позитивний тест на H. pylori, наявність кили стравохідного отвору діафрагми за даними ендоскопії. Окремо були проаналізовані фактори ризику безсимптомного перебігу ГЕРХ, до яких вірогідно були віднесені чоловіча стать, вік хворих старше 60 років, тривалість ЦД більше 10 років, перебіг ЦД середньої тяжкості та тяжкий, наявність ускладнень ЦД [129].

Щодо співставності із результатами нашого дослідження, гендерно-вікові особливості корелюють з наведеними даними: з віком дійсно, частота симптомів зменшувалась, у жінок симптоми ГЕРХ виникали частіше порівняно з чоловіками.

Відносно залежності від характеристик перебігу ЦД, в нашому дослідженні декомпенсовані хворі та хворі з тяжким перебігом ЦД були виключені з дослідження, тому дані не є релевантними. В нашому дослідженні лише для кардіалгії було виявлено вірогідне переважання у субкомпенсованих осіб порівняно з некомпенсованими. Це можна пояснити прогресуванням автономної нейропатії із погіршенням стану вуглеводного обміну, та, внаслідок цього, зниженням вісцерочутливості. Подібна тенденція спостерігалась і для тахікардії, проте, у зв’язку з малою кількістю випадків, виявилась недостатньо вірогідною.

Також нами було виявлено, що з підвищенням маси тіла у хворих на ЦД 2-го типу вірогідно знижувалась частота печії та кислого присмаку в роті, що корелює з вищенаведеними даними. У хворих з ожирінням вірогідно частіше зустрічалась відрижка гірким. Щодо таких симптомів, як відрижка їжею та охриплість голосу, вони вірогідно частіше зустрічались у хворих із надлишковою масою тіла порівняно із нормальною, проте не були виявлені у хворих з ожирінням. Це можна пояснити невеликою вибіркою хворих на ожиріння (лише 6 осіб) і також припустити збільшення частоти цих симптомів із збільшенням маси тіла. В будь-якому випадку, можна зробити висновок, що наявність надлишкової маси тіла та ожиріння у хворих на ЦД 2-го типу маскує типову симптоматику ГЕРХ та утруднює діагностику.

Дещо з іншого боку освітлене це питання у японських вчених – вони вважають, що наявність метаболічного синдрому з надлишком вісцерального жиру та гіпоадипонектинемією у хворих на ЦД 2-го типу є передумовою виникнення ГЕРХ [14]. У іншому дослідженні, проведеному китайськими вченими, вплив наявності ожиріння, метаболічного синдрому та периферичної нейропатії не мав суттєвої різниці на симптоми ГЕРХ у осіб з ЦД 2-го типу та недіабетичних хворих [21]. Вони вважають одним із основних чинників виникнення ГЕРХ у діабетичних хворих психологічний та психіатричний статус пацієнтів. За іншими даними наявність діабетичної нейропатії є одним із вирішальних чинників у розвитку РЕ при ГЕРХ у цього контингенту хворих [18].

Взагалі частота РЕ у діабетичних хворих за даними літератури коливається від 17,6 до 40,7 %, проте ряд авторів аналізували об’єднану популяцію хворих на ЦД 1-го та 2-го типів [15, 18].

Відносно ендоскопічних особливостей ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу, нами було підтверджено доведене у більшості досліджень превалювання ерозивної ГЕРХ, особливо її більш тяжких форм (РЕ ступенів В, С, D), над неерозивною як у осіб без ЦД, так і у хворих на ЦД 1-го типу [101, 111-113, 119]. Хоча деякі автори заперечують різницю у частоті розвитку РЕ у діабетичних та недіабетичних осіб [15].

В нашому дослідженні у хворих на ЦД 2-го типу порівняно з хворими на ізольовану ГЕРХ вірогідно рідше зустрічалась неерозивна ГЕРХ (причому серед цих осіб вірогідно частіше спостерігались гіперемія нижньої третини стравоходу), а при знаходженні ерозивної ГЕРХ вірогідно частіше виявлявся РЕ ступеню В. Ступеню D РЕ в жодній з груп виявлено не було. Підвищена частота гіперемії нижньої третини стравоходу у хворих на ЦД 2-го типу, тобто преерозивних змін, може пояснюватись зниженням захисної та репаративної функції слизової стравоходу.

Отримані результати ще раз підкреслюють невідповідність скарг об’єктивній картині захворювання – при вірогідно нижчій частоті печії, основного симптому ГЕРХ, неерозивна ГЕРХ зустрічається вірогідно рідше. Про низьку прогностичну цінність симптоматики ГЕРХ при ЦД та невідповідність її ендоскопічній картині повідомлялося ще у 2003 р. [18].

У хворих на ЦД 2-го типу тривалість захворювання на діабет в більшому ступені впливала на виникнення ерозій, ніж тривалість анамнезу ГЕРХ. Так, у хворих, що страждали на ЦД 2-го типу більше 10 років, той чи інший ступінь ерозивного езофагіту виявлявся у 77,3 % осіб, а серед хворих, чий анамнез діабету не перевищував 10 років, цей показник складав 56,5 %   
(φ = 1,75; р < 0,05). Це ще раз підкреслює критичність відмітки стажу ЦД в 10 років для виникнення як симптомів ГЕРХ, так і ерозивних змін стравоходу.

Також частота ерозивних форм ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу збільшувалась із погіршенням компенсації вуглеводного обміну. Хворі з компенсованою глікемією вірогідно рідше страждали на ерозивні форми ГЕРХ порівняно з субкомпенсованими (φ = 1,68; р < 0,05) та умовно субкомпенсованими хворими (φ = 2,16; р < 0,05). За даними деяких вчених, саме високий рівень глікемії, а не факт захворювання на ЦД, особливо в поєднанні з ожирінням, є предиктором розвитку ерозивного езофагіту [125].

Щодо гістологічних змін, відоме переважання дипластичних змін та стравоходу Барретта у хворих на ЦД [13]. Нами було простежено цікаву тенденцію у хворих із поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу: кератоз та акантоз за частотою зустрічальності переважали у хворих на ЕНГЕРХ порівняно з ерозивною. Тобто, у хворих на ЦД ГЕРХ може мати «прихований» перебіг – при рідшому виявленні явних ерозивних змін патогенез розвивається за шляхом порушення регенерації.

Порівняно з ізольованою ГЕРХ запальний процес має більш поверхневий характер і обмежений переважно епітеліальним шаром, тоді як гіперпластичні зміни у цієї категорії хворих однозначно присутні у більшому ступені. Збільшення товщини епітеліального шару може відображати підвищення проліферації його клітин. Збільшення висоти сосочків ймовірніше усього зумовлене виділенням запальних медіаторів, що можуть стимулювати проліферацію фібробластів, ендотелію та гладком’язових клітин. Пропорції співвідношення базального та сполучнотканинного шарів до загальної товщини залишались незмінними порівняно із хворими на ізольовану ГЕРХ, що залишає надію на стримування гіперпластичних змін у стравоході у хворих на компенсований та субкомпенсований ЦД.

Ці знахідки ще раз свідчать на користь того, що при ЦД 2-го типу процеси у стравоході можуть йти не за запальним сценарієм із утворенням ерозій на макроскопічному рівні, а в бік порушення регенерації, що може в майбутньому збільшувати ризик диспластичних та метапластичних змін.

Літературних даних відносно зв’язку між показниками перебігу діабету та гістологічними особливостями знайдено не було, тому нами було проведено відповідний аналіз. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між постпрандіальним рівнем глюкози та інтенсивністю базальної гіперплазії відносно загальної товщини (ρ = 0,242, р < 0,05). Також у цієї категорії хворих збільшувалась ширина міжклітинних просторів з підвищенням ІМТ   
(ρ = 0,305, р < 0,05). Проте загальна товщина епітелію негативно корелювала із рівнем глюкози натщесерце (ρ = –0,291, р < 0,05). Це можна, ймовірно, пояснити тим, що хронічна гіперглікемія може призводити до дистрофічних змін епітелію з його атрофією та стоншенням, аналогічно до підвищення частоти атрофічного гастриту при ЦД 2-го типу [203].

Відносно даних рН-моніторингу у хворих на ЦД 2-го типу з ГЕРХ дані літератури розрізнені та суперечливі. За даними R. Promberger та співавт., показник De Meester вірогідно не відрізнявся у хворих на ГЕРХ із ЦД 2-го типу та без нього. Аналіз показників рН-метрії виявив, що у хворих з поєднанням ГЕРХ та ЦД 2-го типу вірогідно меншими були показники загального часу з рН менше 4 та часу з рН менше 4 у вертикальному положенні, вірогідно більш лужну реакцію мала внутрішньошлункова кислотність, проте вірогідно вищими виявились час з рН менше 4 в горизонтальному положенні, добова кількість рефлюксів тривалістю більше 5 хв., час найбільш тривалого рефлюксу. Останні два параметри характеризують здатність стравоходу до самоочищення і тому свідчать про тяжкість порушень. Збільшення числа рефлюксів тривалістю більше 5 хв. і підвищення часу найбільш тривалого рефлюксу дозволяє припустити наявність гіпомоторної дискінезії стравоходу. Відповідно, вірогідно вищим виявився показник DeMeester. Тоді як за даними R. Promberger, показник DeMeester не відрізнявся між хворими на ГЕРХ з діабетом та без діабету і найбільш важливе значення надеється порушенням моторики [13].

В дослідженні З.К. Басієвої та співавт. при порівнянні хворих на ЦД 1-го і 2-го типів показники загального часу з рН менше 4 та часу з рН менше 4, добова кількість рефлюксів із рН менше 4, добова кількість рефлюксів тривалістю більше 5 хв., час найбільш тривалого рефлюксу та показник DeMeester були вірогідно вищими у хворих на ЦД 2-го типу порівняно із ЦД 1-го типу (р від < 0,01 до < 0,001). Порівняння із контрольною групою без діабету не проводились [101].

Отримані результати можна трактувати наступним чином: незважаючи на менш агресивну кислотність (про що свідчать менший внутрішньошлунковий рН, менший загальний час з рН нижче 4 і менший час рефлюксів у вертикальному положенні, що може пояснювати схильність до асимптомного перебігу), заявлені у літературі і непрямим чином підтверджені нами порушення моторики у хворих на ЦД 2-го типу призводять до того, що рефлюкси стають більш численними та тривалими, виникають переважно у нічний час, що зрештою призводить до вірогідно більшої тяжкості рефлюксу, і в свою чергу, схильності до більш агресивних ерозивних уражень стравоходу. Щодо хворих на ЦД 1-го типу, виходячи із даних літератури, у них можна прогнозувати ще більші порушення моторики та тяжчий перебіг ГЕРХ.

Вірогідних відомостей щодо впливу ступеня компенсації ЦД на рН-метричні параметри в літературі не знайдено. Наявні поодинокі дослідження щодо впливу варіабельності глікемії на формування ГЕР у підлітків, хворих на ЦД 1-го типу. Згідно отриманих результатів, у цього контингенту хворих реєструється стійкий вплив варіабельності глікемії на розвиток патологічного ГЕР, рН-метричні характеристики якого свідчать про гіпомоторну дискінезію стравоходу [210, 211].

Відповідних досліджень щодо ЦД 2-го типу проведено не було, тому нами наведені оригінальні дані. Ступінь компенсації ЦД 2-го типу вірогідно впливав лише на 2 параметри: відсоток часу, протягом якого рН менше 4 та загальна кількість рефлюксів з рН менше 4 тривалістю більше 5 хв. за добу. Рівень HbA1c виявився єдиним показником, що корелював не тільки із загальним часом, протягом якого рН < 4 (ρ = 0,564, Р < 0,01), а й з тяжкістю рефлюксу (ρ = 0,262, Р < 0,05). Також тривалість захворювання на ЦД 2-го типу мала позитивну кореляцію із загальним часом, протягом якого рН < 4   
(ρ = 0,263, Р < 0,05). Крім того, на відміну від хворих з ізольованою ГЕРХ без ЦД при поєднанні ГЕРХ із ЦД 2-го типу рН-метричні показники мало корелювали між собою, залежали від порушень моторики, які, в свою чергу, ймовірно зумовлені порушенням вуглеводного обміну.

При кореляційному аналізі рН-метричних та морфологічних параметрів найменш чутливими до змін рН виявились ширина міжклітинних просторів і висота сосочків для хворих 1-ї групи та напівкількісна оцінка гіперпластичних змін для 2-ї групи. Цей факт знову ж таки підкреслює перехід гістологічних змін при поєднанні ГЕРХ із ЦД 2-го типу від суто запальних до гіперпластичних.

Окремо було проведено аналіз впливу диференційованого лікування на оцінювані параметри. Як відомо, інсулінотерапія у хворих на ЦД 2-го типу негативно впливає на перебіг ГЕРХ [113], тому ми залучали до дослідження хворих лише на пероральній цукрознижуючій терапії. Щодо кислотосупресивної терапії, літературні дані свідчать про високу ефективність пантопразолу у резолюції симптомів ГЕРХ та загоєнні ерозій у хворих на ЦД 2-го типу в поєднанні з ожирінням [212].

У дослідженні російських вчених оцінювали ефективність іншої важливої групи для цільової категорії хворих – прокінетиків. Вони порівнювали ефективність домперидону та ітоприду гідрохлориду в лікуванні хворих на ГЕРХ із ЦД 1-го та 2-го типів. В якості кислотосупресивної терапії призначався омперазол. Хворі, що отримували ітоприду гідрохлорид, характеризувались вірогідно кращими показниками щодо зникнення симптомів печії, регургітації та одинофагії. Після 4 тижнів терапії на фоні прийому ітоприду зменшилась кількість гастроезофагеальних рефлюксів, відсоткова доля хворих із РЕ ступеню В та нормалізувалась моторно-евакуаторна функція шлунку [148].

На відміну від проведених раніше досліджень, дизайн нашого дослідження передбачав рандомізоване додаткове призначення ребаміпіду, що має цитопротективні властивості, до стандартної терапії у вигляді пантопразолу та мозаприду. Ефективність пантопразолу при поєднанні ГЕРХ та ЦД 2-го типу була раніше доведена [212].

Щодо обгрунтованості вибору мозаприду, в терапії ГЕРХ сьогодні за показаннями преференційно призначаються прокінетики ітоприд та мозаприд [213]. Прокінетики показані у випадку збереження скарг у хворих на ГЕРХ на тлі прийому ІПП, особливо у випадку некислотних рефлюксів, що з високою частотою ймовірності можливо при ЦД 2-го типу [214]. Ітоприд, за даними деяких авторів, має дещо кращий профіль безпеки та ефективності, ніж мозаприд [215], проте ці дані були отримані на пацієнтах з функціональною диспепсією, коли більшість симптомів є психосоматично індукованими і не можуть виступати у якості еталонних параметрів, на відміну від органічних захворювань, до яких належить ЦД. Хоча для ітоприду характерні гематологічні та ендокринологічні побічні ефекти, не властиві для мозаприду [216]. Щодо впливу на гастроентерологічні порушення, мозаприд має очевидну перевагу над ітопридом. Так, у хворих на ЦД 1-го типу із порушенням моторно-евакуаторної функції шлунку ітоприд покращував швидкість евакуації їжі із шлунку, проте не призводив до позитивної динаміки показників вуглеводного обміну [217].

Мозаприд, на відміну від ітоприду, не заереєстрований в Росії та США, тому для порівняльного аналізу та обґрунтування будуть використані переважно вітчизняні дані та дані інших зарубіжних країн.

Агоніст 5-HT4-рецепторів мозаприд продемонстрував вплив на прискорення випорожнення шлунку у дослідженнях за участю здорових добровольців, а також у випадках діабетичного гастропарезу [157]. Більш того, виходячи із доведеного японськими вченими зниження концентрації глюкози натщесерце, фруктозаміну, HbA1c, мозаприд сприяє покращенню контролю глікемії [154, 155]. Також мозаприд покращував симптоми рефлюксу навіть у осіб з діабетичною полінейропатією [156]. За даними українських вчених, лікування мозапридом хворих із сповільненим спорожнюванням шлунка на тлі ЦД 2-го типу сприяє відновленню моторно-евакуаторної функції шлунка. Ефект є дозозалежним, призначення мозаприду в добовій дозі 7,5 мг не чинить негативного впливу на рівень глікемії натще, HbA1c, концентрацію інсуліну та не зумовлює посилення явищ інсулінорезистентності, а мозаприд в дозі 15 мг на добу сприяє поліпшенню контролю над глікемією та підвищенню чутливості до інсуліну у хворих на ЦД 2-го типу [158].

Патогенез позитивного впливу мозаприду на хворих із ЦД було вивчено в експерименті. Активація 5-НТ4-рецепторів мозапридом за умов штучно індукованої гіперглікемії знижує активності іNOS та оксидативних процесів, що свідчить про зниження оксидативно-нітративного стресу. Механізм дії мозаприду може бути пов’язаний як з вивільненням ендогенного ацетилхоліну з еферентних закінчень ентеральних нейронів, так і безпосереднім впливом на 5-НТ4-рецептори гладеньких м’язів [159].

Потенціюючий ефект комбінації кислотосупресивної терапії з ребаміпідом було знайдено ще на хворих із гастродуоденальними виразками та гастритами. При гастриті ребаміпід сприяв покращенню симптомів [218]. Підтримуюча терапія комбінацією ранітидину та ребаміпіду у H. pylori-позитивних хворих із пептичними виразками забезпечувала протягом 2 років зниження частоти рецидивів до 13% на противагу 66% при монотерапії ранітидином [219]. Більш того, у хворих з ГЕРХ, резистентною до ІПП, додавання ребаміпіду не вирішувало проблему, тобто, вірогідно, ефективність ребаміпіду проявляється лише у хворих, чутливих до кислотосупресивної терапії [220]. Тоді як у хворих з ефективністю ІПП ребаміпід мав позитивний ефект у профілактиці рецидивів ГЕРХ в поєднанні із стандартною дозою ІПП (наприклад, 15 мг лансопразолу, 20 мг омепразолу або 10 мг рабепразолу) [221, 222].

В іншому дослідженні хворих на ГЕРХ, де використовувалась комбінація мозаприду та ребаміпіду, була показана здатність подібної подвійної терапії підсилювати салівацію, а слина, як відомо, має лужну реакцію, що може сприяти швидшій нейтралізації кислого рефлюксату та цитопротекції слизової стравоходу [205].

В нашому дослідженні порівнювалась ефективність схеми пантопразол + мозаприд + ребаміпід із схемою пантопразол + мозаприд, тобто стандартна терапія ГЕРХ. Ще однією важливою відмінністю було спостереження хворих у віддаленій кінцевій точці, тобто 12 тижнів лікування, окрім стандартної кінцевої точки після 4 тижнів лікування. Підвищення ефективності терапії за рахунок додавання ребаміпіду було досягнуто за усіма основними показниками – клінічними, ендоскопічними, морфологічними та рН-метричними. Додавання ребаміпіду наближало хворих на ГЕРХ за темпами загоєння ерозій і покращення симптоматики до хворих без діабету.

Так, у хворих, що отримували лише стандартну терапію, симптоми зникали повільніше і досягали вірогідного зниження лише на 12-му тижні, на відміну від тих, хто додатково отримував ребаміпід. Ті ж хворі на ГЕРХ та ЦД 2-го типу, що додатково отримували ребаміпід, за темпами покращення симптоматики досягали хворих на ізольовану ГЕРХ без ЦД.

У хворих, що додатково отримували ребаміпід, загоєння ерозій відбувалося із швидкістю, подібною до групи з ізольованою ГЕРХ, тоді як в контрольній підгрупі без ребаміпіду спостерігалась вірогідно вища торпідність динаміки загоєння – у половини хворих через 4 тижні лікування зміни не спостерігались. А в підгрупі, що отримувала додатково ребаміпід, відсоток покращення і повного загоєння був навіть вищим, ніж у хворих з ізольованою ГЕРХ, що підтверджує його протективну дію на слизову стравоходу.

В динаміці гістологічних змін підгрупа, що отримувала ребаміпід, вже на 4-му тижні виявляла покращення морфологічних показників, що свідчать про запалення та порушення регенерації, що вірогідно перевищувало таке у підгрупі без ребаміпіду. На 12-му тижні за більшістю показників вона зрівнювалась із контрольною групою хворих на ізольовану ГЕРХ. Тоді як підгрупа без ребаміпіду, незважаючи на позитивну внутрішньогрупову динаміку, вірогідно відставала у своїх темпах від обох інших груп. Динаміка дистрофічних змін у хворих, що отримували додатково ребаміпід, була вірогідно кращою, ніж у тих, хто отримував ізольовану стандартну терапію.

Згідно даних добової рН-метрії, підгрупа з ребаміпідом виявила вірогідно кращі результати порівняно із підгрупою без ребаміпіду, та вірогідно не відрізнялась від групи з ізольованою ГЕРХ, що підтверджує підвищення ефективності стандартної терапії за рахунок додавання ребаміпіду.

Тобто, додавання ребаміпіду виявилося дійовим шляхом підвищення ефективності стандартної терапії ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу. Більш того, саме така комбінація (ІПП + прокінетик + цитопротектор), у даному випадку пантопразол + мозаприд + ребаміпід, як найкраща за даними аналізу літератури, виявилась ефективною у наближенні результатів лікування до таких, що спостерігаються у хворих без ЦД. Дані аналізу безпеки також не виявили істотних змін – у жодного із хворих не було виявлено небажаних побічних явищ, що дозволяє вважати наведену схему схемою вибору для вказаної популяції хворих.

**Резюме.** Призначення оптимізованої терапії (інгібітор протонної помпи, прокінетичний препарат, ребаміпід) хворим на ЦД 2-го типу призводить до успішного нівелювання клінічних ознак ГЕРХ, поліпшення самопочуття хворого та більш швидкого загоєння ерозій, відновлення морфологічного стану стравоходу. Комбінація пантопразолу, мозаприду та ребаміпіду виявилась ефективною методикою у наближенні результатів лікування до таких, що спостерігаються у хворих без ЦД. Призначення оптимізованої терапії не супроводжувалось зростанням частоти виникнення небажаних побічних явищ, що дозволяє вважати наведену схему схемою вибору для хворих на ГЕРХ із супутнім ЦД 2-го типу.

# ВИСНОВКИ

1. У дисертаційному дослідженні вирішено актуальне питання сучасної терапії, а саме оптимізація діагностики та лікування ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу на підставі вивчення клініко-ендоскопічних та морфологічних особливостей перебігу кислотозалежного захворювання стравоходу та ступенем компенсації вуглеводного обміну.
2. Клінічна картина ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу характеризується майже повною відсутністю типових проявів кислотозалежного захворювання стравоходу та домінуванням позастравохідних ознак (кардіалгії: 41,8 % проти 15,0 %; р < 0,01 та нудоти: 19,4 % проти   
   7,5 %; р < 0,05) порівняно із ізольованим перебігом ГЕРХ. Гендерні особливості перебігу ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу полягають у частішому виникненні нудоти в осіб жіночої статі, ніж чоловічої   
   (26,8 % проти 7,7 %; р < 0,05). Вікові розбіжності визначаються як зростання частоти атипових проявів (тахікардії) та зменшення частки стравохідних ознак (кислого присмаку у роті) ГЕРХ у хворих понад 50 років порівняно із пацієнтами 35-44 років (відповідно, 14,8 % проти 0,0 % та 3,7 % проти 33,3 %; в обох випадках р < 0,05).
3. Клінічні прояви ГЕРХ в осіб із супутнім порушенням вуглеводного обміну залежать від наявності у хворих на ЦД надлишкової маси тіла або ожиріння: зростання ІМТ асоційовано із зниженням частоти виникнення типових проявів захворювання, а саме – печії та кислого присмаку у роті, порівняно з особами, що мають нормальну масу тіла (р < 0,05). Частота виникнення типових та атипових проявів ГЕРХ майже не залежить від стану компенсації вуглеводного обміну, за винятком кардіалгії, яка вірогідно частіше турбує субкомпенсованих хворих, ніж пацієнтів з умовно компенсованим перебігом ЦД (52,8 % проти 36,0 %; р < 0,04).
4. Поєднаний перебіг ГЕРХ та ЦД 2-го типу асоційований з більш значним ураженням слизової оболонки стравоходу, ніж ізольована ГЕРХ: прогресивно зростає кількість рефлюкс-езофагітів ступеню В (38,8 % проти 15,0%; р < 0,01) та частота неерозивного ураження стравоходу (22,4 % проти 7,5 %; р < 0,05). Незадовільна компенсація вуглеводного обміну негативно позначається на макроскопічному стані слизової оболонки стравоходу: умовно субкомпенсовані та субкомпенсовані хворі частіше страждають на ерозивні форми ГЕРХ, ніж компенсовані пацієнти (відповідно, 80,0 %, 69,4 % та 33,4 %;   
   р < 0,05). За умов наявності ЦД мікроскопічний стан слизової оболонки стравоходу характеризується більш вираженими дистрофічно-гіперпластичними та запальними змінами: підсилюються явища дистрофії, з’являються кератоз та акантоз, зростає інфільтрація підепітеліального простору порівняно з ізольованою ГЕРХ (в усіх випадках р < 0,05). Зафіксований слабкий позитивний зв'язок між постпрандіальним рівнем глікемії та одним з морфометричних показників – інтенсивністю базальної гіперплазії   
   (ρ = 0,242, р < 0,05).
5. Поєднаний перебіг ГЕРХ та ЦД 2-го типу характерізується зростанням численності та тривалості стравохідних рефлюксів та посиленням патологічного гастроєзофагеального рефлюксу (індекс DeMeester (96,53 ± 1,02) проти (87,01 ± 1,11); р < 0,0001) порівняно з ізольованою ГЕРХ. Погіршення компенсації вуглеводного обміну асоційовано з вірогідним збільшенням відсотку часу з рН < 4 та зростанням загальної кількості рефлюксів з рН < 4 тривалістю більше 5 хвилин протягом доби (в обох випадках р < 0,05).
6. Додатковий прийом ребаміпіду до стандартної терапії (ІПП та прокінетик) дозволив нівелювати клінічні та рН-метричні ознаки захворювання на 4-й тиждень лікування, ендоскопічні та морфологічні прояви – на 12-й тиждень терапії порівняно з особами, що не отримували цитопротектор. Темпи покращення суб’єктивної та об’єктивної симптоматики ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу на тлі призначення ребаміпіду перевищували аналогічні показники в осіб, які не отримували цитопротектор, та досягали тотожного рівня у пацієнтів, що страждали на ізольовану ГЕРХ. Терапевтична ефективність лікування хворих на ГЕРХ та ЦД значно вище при додатковому призначенні цитопротектору: 4-тижневий прийом прийом ребаміпіду асоційований із загоєнням ерозій у 35,1 % хворих, 12-тижневий – із збереженням неерозивного стану слизової оболонки стравоходу у 48,6 % пацієнтів порівняно із відсутністю цитопротекторної терапії (відповідно, 10,0 % та 20,0 %; в обох випадках р <0,05).

# Практичні рекомендації

1. З метою оптимізації ранньої діагностики ГЕРХ рекомендується використання розробленого опитувальника «Алгоритм раннього виявлення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби».
2. Скринінг ГЕРХ у хворих на ЦД 2-го типу, зокрема із стажем ЦД більше 10-ти років, рекомендується проводити з використанням інструментальних методів (ендоскопія з біопсією, рН-метрія), зважаючи на малосимптомність та атиповість клінічних проявів.
3. При лікуванні хворих на ГЕРХ із ЦД 2-го типу рекомендовано призначати пантопразол 40 мг двічі на добу, мозаприд 5 мг тричі на добу та ребаміпід в дозі 100 мг 3 рази на добу протягом 8 тижнів. При наявності РЕ, що тривало не загоюється, термін терапії можна подовжити до 12-ти тижнів.
4. Контроль ефективності терапії у хворих на ГЕРХ із ЦД 2-го типу рекомендовано оцінювати через 4 та 12 тижнів, з огляду на більш повільну динаміку симптомів ГЕРХ при поєднаній патології.

# Список використаних джерел

1. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease / P.J. Kahrilas, N.J. Shaheen, M.F. Vaezi [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol.135 (4). – P. 1383–1391.
2. Фадеенко Г.Д. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Г.Д. Фадеенко, И.Э. Кушнир, М.О. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 5 (43). – С. 12-16.
3. Успенский Ю.П. Патогенетические основы дифференцированной тактики лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.П.Успенский, Е.И.Ткаченко // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 1 (51). – С. 92-101.
4. Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: спорные и нерешенные вопросы / А.А.Шептулин // Клин. мед. – 2008. – № 6. – С. 8-12.
5. Шептулин А.А. Новая система оценки клинических проявлений симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А.А.Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 4. – С. 23-27.
6. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green [et al.] // Diabetes care. – 2004. – Vol. 27, N 5. – P. 1047-1053
7. Faraj J. Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus / J. Faraj, O. Melander, R. Olsson // Diabet. Med.— 2007.— Vol. 24, N 11.— P. 1235—1239.
8. Hasler W.L. Gastroparesis— current concepts and considerations / W.L. Hasler // Medscape J. Med.— 2008.— Vol. 10, N 1.— Р. 16.
9. Bielefeldt K. Gastroparesis: Concepts, Controversies, and Challenges / K. Bielefeldt // Scientifica. – 2012. – Vol.1. – Article ID 424802, 19 pages.
10. Camilleri M. Epidemiology, Mechanisms and Management of Diabetic Gastroparesis / M. Camilleri, A. E. Bharucha, G. Farrugia // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2011. – Vol. 9(1). – P. 5–7.
11. Aljarallah B. M. Management of Diabetic Gastroparesis / B. M. Aljarallah // Saudi J Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17(2). – P. 97–104.
12. Abid S. Poor glycaemic control is the major factor associated with increased frequency of gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus / S. Abid, A. Rizvi, F. Jahan // J. Pak. Med. Assoc.— 2007.— Vol. 57.— P. 345—349.
13. Gastro-oesophageal reflux disease in type 2 diabetics: symptom load and pathophysiologic aspects - a retro-pro study / R. Promberger, J. Lenglinger, O. Riedl [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2013. – Vol. 13. – P. 132.
14. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in type 2 diabetics with hypoadiponectinemia and metabolic syndrome / A. Hirata, K. Kishida, H. Nakatsuji [et al.] // Nutrition & Metabolism. – 2012. – Vol. 9. – P. 4.
15. Incidence of reflux esophagitis and Helicobacter pylori infection in diabetic patients / K. Ariizumi, T. Koike, S. Ohara [et al.] // World J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14(20). – P. 3212–3217.
16. Kase H. Symptoms of gastroesophageal reflux in diabetes patients / H. Kase, Y. Hattori, N. Sato // Diabetes Res Clin Pract. – 2008. – Vol. 79. – P. 6-7.
17. Ohlsson B. Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and autonomic neuropathy correlate to disturbed glucose homeostasis / B. Ohlsson, O. Melander, O. Thorsson // Diabetologia.—2006.— Vol. 49, N 9.— P. 2010—2014.
18. Does diabetic neuropathy influence the clinical manifestations of reflux esophagitis? / C. Antwi, B. Kranulec, L. Michalko [et al.] // Bratisl Lek Listy. – 2003. – Vol. 104 (4-5). – P. 139-142.
19. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, А.Е. Каратеев [и др.] // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2009. – № 2. – С. 104 — 114.
20. Prevalence of GORD (gastro-oesophageal reflux disease) in Type 2 diabetes and a comparison of clinical profiles between diabetic patients with and without GORD / A. Horikawa, R. Ishii-Nozawa, M. Ohguro [et al.] // Diabetic Medicine. – 2009. – Vol. 26, Issue 3. – P. 228–233.
21. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Type II Diabetes Mellitus / H. Sun, L. Yi, P. Wu [et al.] // Gastroenterology Research and Practice. – 2014, Article ID 601571, 4 pages.
22. Васильев Ю.В. Кислотозависимые заболевания ЖКТ и ишемическая болезнь сердца / Ю.В.Васильев // Леч. врач. – №1.– 2006. – С.50–55.
23. Жукова Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее лечение / Т.В.Жукова // Мед. новости. – 2010. – №4.– С.45–48.
24. The Montreal definition and classafication of gastroesophageal reflux disease (GERD) / N. Vakil, S. Veldhuyzen, S.V. van Zanten [еt al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900­920.
25. The Montreal definition and classification ofgastroesophageal refl ux disease: a global evidence based consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Z. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 45(11). – P.1125–1140
26. Бурдули Н.М. Динамика показателей микроциркуляции, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью под влиянием лазерной терапии / Н.М. Бурдули, Д.Я. Тадтаева // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 44–48.
27. Бронхолегочные и орофарингеальные проявления гастроэзофагеальнойрефлюксной болезни / И.В. Маев, Г.Л. Юренев, С.Г. Бурков [и др.] // Consilium Medicum. – 2006. – № 2. – С. 22–27.
28. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, Г.Л. Юренев, С.Г. Бурков [и др.] // Терапевтический архив. — 2007. — № 3. — С. 57-66.
29. Маев И.В. Неэрозивная рефлюксная болезнь / И.В. Маев, А.С. Трухманов // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 40–45.
30. Балаганский Д. А. Возможности трансабдоминальной ультрасонографии в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Д. А. Балаганский, А. П. Кошель, М. Л. Врублевская // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 3. – С. 111­115.
31. Лазебник Л. Б. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения / Л. Б. Лазебник // Тер. архив. – 2008. – № 2. – С. 5–11.
32. Опарин О. А. Роль ультразвукового исследования в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у студентов / О. А. Опарин, Н. В. Лаврова, О. А. Лобунец // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2009. – №4 (28). – С. 161­163.
33. Крючко Т.О. Особливості позастравохідних проявів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей. / Т.О. Крючко, І.М.Несіна // Здоровье ребенка. – 2013. – № 4.– С. 16-19.
34. Шкварковський І.В. Комплексне хірургічне лікування гастроезофагальної рефлюксної хвороби (експериментально-клінічне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірургія» / І.В.Шкварковський. – Тернопіль, 2009. – 20 с.
35. Бабак М.О. Клініко-ендоскопічні особливості перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням / М.О.Бабак // Сучасна гастроентерол. – 2010. – № 1. – С. 16-20.
36. Давыдова А.Н. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста при различных вегетативных нарушениях и пути их коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / А.Н. Давыдова. — Волгоград, 2008. — 24 с.
37. Шабалов А.М. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия», 14.01.28 «Гастроэнтерология» /А.М. Шабалов. — СПб., 2010. — 23 с.
38. Джахая Н. Л. Возможности 24­часового мониторирования pH в пищеводе в диагностике и контроле эфективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Н. Л. Джахая, А. С. Турухманов, О. А. Склянская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2012. – №1. – С. 23­30.
39. Шадрин О.Г. Педиатрические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О.Г. Шадрин // Здоров’я України. — 2009. — № 6/1. — С. 11.
40. Щербаков П.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / П.Л. Щербаков // Болезни органов пищеварения. — 2007. — Т. 9, № 2. — С. 42­47.
41. Клініко-ендоскопічні особливості гастроезофагеальної рефлексної хвороби із супутнім дуоденогастральним рефлюксом / Т.А. Соломенцева, І.Е. Кушнір, В.Б. Жукова [та ін.] // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 2 (46).— С. 34—37
42. GERD evaluation: time for a new paradigm / I.M. Modlin, P. Malferteiner, R.H. Hunt [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 41 (suppl. 2). — S. 237—241.
43. Чернобровий В.М. Резистентність до інгібіторів протонної помпи при гастроезофагеальній рефлексній хворобі: шляхи розв’язання проблеми (огляд літератури). / В.М. Чернобровий, С.Г. Мелащенко // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – №3 (59). – С.78–86.
44. Рева Т.В. Ефективність використання омепразолу та рабепразолу в лікуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби / Т.В. Рева, К.П. Воєвідка, В.В. Іліка // Клін. та експерим. патол. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 66-69.
45. Zayachivska O.S. A study of the prevalence of gastro-esophageal reflux disease in Ukraine and determination of risk factors / O.S. Zayachivska, Ya. M. Savitsky // Materials of 10th World Congress of the International Socienty for diseases of the Esophagus (Adelaide, Australia, February 22-25). – 2006. – P. 115.
46. Опарин А. Диагностика и особенности течения моторно-секреторных нарушений при различных формах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. А. Опарин, Н. В. Лаврова, Д. А. Корниенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – № 3. – С.131-133.
47. Щербинина М.Б. Новые стратегии в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / М.Б. Щербинина, Е.В. Закревская, Т.А. Скороход // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4. – С. 83-89
48. Приходько В.Ю. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (Часть 2) / В.Ю. Приходько // Мистецтво лікування. – 2011. – №4 (80). – С. 4-7.
49. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary (ESK Guidelines) // Eur. Heart J.— 2010.— Vol. 27.— P. 1341–1381.
50. Ингибиторы протонной помпы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: стоит ли ждать полного оправдания надежд или признать легкое разочарование? Часть I / Н.Б. Губергриц, О.А. Голубова, Г.М. Лукашевич, В.С. Рахметова // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №2 (70). – С. 99-103.
51. Вдовиченко В.І. Можливості прокінетиків у лікуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби / В.І. Вдовиченко, А.В. Острогляд, Я.П. Свердан // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 6. – С. 73-76.
52. Острогляд А.В. Перший досвід вивчення епідеміології гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в Україні / А.В. Острогляд // Сучасна гастроентерологія. — 2006.— № 1 (27).— С. 30—32.
53. Філіппов Ю.О. Сучасні уявлення про механізми розвитку рефрактерної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та підходи до її діагностики / Ю.О.Філіппов, Т.В. Майкова, І.В. Кушніренко // Журн. АМН України.— 2009.— № 1.— С. 70—86.
54. Шипулин В.П. Рецидивы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: возможные пути решения проблем / В.П. Шипулин, В.В. Чернявский, Л.М. Купчик // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – №4 (60). – С.107–111.
55. Колісник С.П. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: актуальні питання сучасної діагностики, лікування та профілактики / С.П. Колісник, В.М. Чернобровий // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1.– С. 93–96.
56. Peres de la Serna J. Acid breakthrough in GERD patients under proton pomp inhibitors (PPI) treatment in a daily practice / J. Peres de la Serna, A. Ruis de Leon, C. Sevilla-Mantilla // Gut.— 2007.— Vol. 56 (suppl. III).— P. 217.
57. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: пособие для врачей / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин. — М., 2005. — 50 с.
58. Systematic review: do we need a new gastroesophageal reflux disease questionnaire? / V. Stanghellini, D. Armstrong, H. Monnikes [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2004.— Vol. 19.— P. 463—479.
59. Evaluation of GERD symptoms during therapy / K.D. Bardhan, V. Strangehellini, D. Armstrong [et al. ] // Digestion. – 2007. – Vol.75. – P.32–40.
60. Empiric therapy for gastroesophageal reflux disease / N.E. Schindibeck, A.G. Klauser, W.A. Voderholzer [et al.] // E. Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 155. — P. 1808–1812.
61. Палеев Н.Р. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и патология органов дыхания: доказательства взаимосвязи и нерешенные проблемы / Н.Р.Палеев, В.А. Исаков // Гастроэнтерология. — 2005. — № 6. — С. 3­7.
62. Палій І.Г. Клінічні маски гастроезофагеальної рефлексної хвороби / І.Г. Палій // Сучасна гастроентерологія.— 2011.— № 5 (61).—С. 69—76.
63. Ларингофарингеалъный рефлюкс / А.Г. Балабанцев, В.В. Богданов, Н.В. Лукашик [та ін.] // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - 2007. – №3. – С. 23-24.
64. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis / F. Cremonini, J. Wise, P. Moayyedi [et al] // Am. J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 100.— P. 1226—1232.
65. Кардіальні прояви гастроезофагельної рефлюксної хвороби: тактика ведення пацієнтів: метод. рекомендації / За ред. проф. М.Б. Щербиніна, І.Я. Будзак. — К., 2008. — 23 с.
66. Gastro­esophageal reflux disease in children and adults in primary care / A. Ruigomez, M.A. Wallander, P. Landborg [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 45. — P. 139­46.
67. Передерий В.Г. Изжога: опасно ли это? Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Барретта и предупреждение рака пищевода в вопросах и ответах гастроэнтеролога врачу общей практики и пациенту / В.Г. Передерий, В.В.Чернявский. — Тернополь: Укрмедкнига, 2004.— 180 с
68. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care / R. Jones, O. Junghard, J. Dent [et al.] //Aliment Pharmacol Ther. – 2009. – Vol.30. – P.1030–1038.
69. Validation of the reflux disease questionnaire for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in primary care. / J Dent, N Vakil, R Jones [et al.] // Gut. – 2007. – Vol.56. – P.328.
70. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. / J Dent, N Vakil, R Jones [et al.] // Gut. – 2010. – Vol.59 (6). – P.714–721.
71. Грубник В.В. Эффективность лапароскопического лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от метода фундопликации / В.В. Грубник, В.В. Ильяшенко, А.В. Грубник, А.А. Соломко // Клін. хірургія. – 2007. – № 2–3. – С. 44-45.
72. Касумов Н.А. Рефлюкс–езофагит: современное состояние проблемы / Н.А. Касумов // Хирургия. – 2007. – № 4. – С. 62-65
73. Товкач Ю.В. Сучасні технології в хірургічному лікуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби / Ю.В. Товкач // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – №1 (43). – С. 194-196.
74. Лазебник Л.Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалю / Л.Б. Лазебник, Д.С. Бордин, А.А. Машарова // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – №5. – С. 4–10.
75. Джулай Г.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы: метод. рекомендации / Г.С. Джулай, Е.В. Секарева. Под ред. проф. В.В. Чернина. — М.: ИД «Медпрактика GМ», 2010.— 47 c.
76. Pettit M. Treatment of gastroesophageal reflux disease / M. Pettit // Pharm. World Sci. — 2005.— Vol. 27.— P. 432—435.
77. Ismail-Beigi F. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man / F. Ismail-Beigi, P.F. Horton, C.E. Pope // Gastroenterology. – 1970. – Vol. 58. – P.163-174.
78. Ismail-Beigi F. Distribution of the histological changes of gastroesophageal reflux in the distal esophagus of man / F. Ismail-Beigi, C.E. Pope // Gastroenterology. – 1974. – Vol.66. – P. 1109-1113.
79. Histomorphology of esophageal reflux disease: Results of biopsy histology in a multicentre trial with cimetidine / K.L. Heilmann, J.R. Siewert, R. Ottenjann [et al.] / In: Siewert JR, Holscher AH (eds) Diseases of Esophagus. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer. – 1986. – P. 1130-1136.
80. Особливості морфофункціонального стану слизової оболонки стравоходу у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу / Г.Д. Фадєєнко, В.Ю. Гальчінська, І.Е. Кушнір [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 5 (67). – С. 13-19.
81. Самигуллин М.Ф., Абдулганиева Д.И. Изменения слизистой пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни под влиянием медикаментозной терапии // Практическая медицина. – 2010. – № 3 (42). – С. 61-64.
82. Бичков М.А. Цінність неінвазивних методів діагностики гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. / М.А. Бичков, Ю.А. Бичков, С.В. Бичкова // Укр.мед. часопис. – 2013. – № 5(97). – С. 124-126
83. Dilated intracellular spaces in subtypes of gastroesophagic reflux disease / J.C. Alvaro-Villegas, S. Sobrino-Cossío, A.Hernández-Guerrero [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2010. – Vol. 102(5). – P.302–307.
84. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Под ред. Л.Б. Лазебника. — М.: Планида, 2011.— 24 с.
85. Immunologic response of the laryngeal mucosa to extraesophageal reflux / M.A. Birchall, M. Bailey, D. Gutowska-Owsiak [et al.] // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 2008. — Vol. 117, N 12.— P. 891—895.
86. Evaluation of the immunoregulatory activity of intraepithelial lymphocytes in a mouse model of chronic intestinal inflammation / D.V. Ostanin, C.M. Brown, L. Gray [et al.] // Intern. Immunol. — 2010.— Vol. 22, N 12.— P. 927—939.
87. Специфічність анкетування та ендоскопії під час діагностики гастроезофагеальної рефлюксної хвороби / В.І. Вдовиченко, М.А. Бичков, Г.І. Ковальчук [та ін.] // Сучасна гастроентерол. – 2007. – № 4. – С. 20-22.
88. Detection of intestinal metaplasia in distal esophagus and esophagogastric junction by enhanced magnification endoscopy / H. Toyota, C. Rubio, R. Befrits [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2004. – Vol. 59 (1). – P. 15-21
89. Impact of 24h esophageal pH monitoring on the diagnosis of gastroеsophageal reflux disease: Defining the gold standard / K. Madan, V. Ahuja, B. Chandrasekhar [et al.] // J. Gastroenterology and Hepatology.— 2005.— Vol. 20.— P. 30—37
90. Чернобровий В.В. Вивчення експрес-гастро-рН-моніторингу як засобу діагностики та контролю ефективності кислотоінгібуючої фармакотерапії пептичних Н.р.-асоційованих гастродуоденальних захворювань: автореф. дис. на здобуття вчен.ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.36 «Гастроентерологія» / В.В. Чернобровий. — Київ, 2008. – 32 с.
91. De Meester T.R. Limitations of 24 hour pH monitoring / in: DeMeester T.R., Skinner D.B. Esophageal disorders.— New York:Raven, 1985.— P. 109—117.
92. рН-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта С.И. Рапопорт, А.А. Лакшин, Б.В. Ракитин, М.М. Трифонов / Под ред. академика РАМН Ф.И. Комарова. – М.: ИД Медпрактика-М. – 2005. – 208 с.
93. Сучасні підходи у лікуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби / О.Ю. Усенко, А.С. Лаврик, О.С. Тивончук [та ін.] // Укр. ж. малоінвазив. та ендоскоп. хірургії. – 2010. – № 14. – С. 53-54.
94. Morice A.H.: Is reflux cough due to gastroesophageal reflux disease or laryngopharyngeal reflux? / A.H. Morice // Lung. – 2008. – Vol.186. – P.103-106.
95. Saleh H. Rhinosinusitis, laryngophryngeal reflux and cough: An ENT viewpoint. / H. Saleh // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2009. – 22. – P.127-129.
96. Devault K.R. Esophageal pH and motility testing / K.R. Devault // AGA Institute Postgraduate Course. –– 2009. – Р.30–31.
97. Castell D.O. Non-acid Gastroesophageal Reflux: Documenting its Relationship to Symptoms Using Multichannel Intraluminal Impedance (MII) / D.O. Castell, I. Mainie, R. Tutuian // Trans Am Clin Climatol Assoc. – 2005. – Vol. 116. – P. 321–334.
98. Пасечников В.Д. Современные представления о патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Д. Пасечников, Д.В. Пасечников // Новости медицины и фармации (Гастроэнтерология). — 2011.— № 382.— C. 26—30.
99. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus / B. Krishnan, S. Babu, J. Walker [et al.] // World J Diabetes. – 2013. – Vol. 4(3). – P. 51-63.
100. Barnes N.C. Unscheduled healthcare resource use among asthma patients receiving low dose inhaled corticosteroids maintenance treatment / N.C. Barnes, A.E. Williams // Int. J. Clin. Pract.— 2005.— Vol. 59, N 9.— P. 1017.
101. Басиева З.К. Диагностические особенности рефлюкс эзофагита у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с сахарным диабетом / З.К. Басиева, О.О. Басиева, Э.А. Шавлохова // Фундаментальные исследования. –2013. – № 12. – С.172-175.
102. Donnees actuelles consernant l'association de l'obesite au reflux gastro-oesophagien et a ses cоmplication / D.Bechade, H.Blondon, Y.Sekkach [et al.] //Gastroenterol. Clinique et Biologique. – 2009. –Vol.33. – P. 155-156.
103. Metabolic syndrome and gastro-esophageal reflux: a link towards a growing interest in developed countries / E. Ierardi, R. Rosania, M. Zotti [et al.] //World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology. – 2010. – Vol.1(3). – P. 91-96.
104. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women / B.C. Jacobson, S.C. Somers, C.S. Fuchs [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 2340–2348.
105. Corley D.A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and metaanalysis / D.A. Corley, A. Kubo // Am. J. Gastroenterology. – 2006.– Vol. 101. – P. 2619–28.
106. Звенигородская Л.А. Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением / Л.А. Звенигородская, Е.Ю. Бондаренко, А.А. Чурикова // Приложение Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2012. – № 1. – С. 11–14.
107. Звенигородская Л.А. Клинико-морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с абдоминальным ожирением / Л.А. Звенигородская, Е.Ю. Бондаренко, С.Г. Хомерики // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 8. – С. 5-9.
108. Вдовиченко В.І. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу / В.І.Вдовиченко, Мкадмі Джігед // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2. – С. 107-110.
109. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба і цукровий діабет: концепція проблеми / О.І.Федів, Ю.В.Урсакі, І.В.Гараздюк [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2010. – № 1.– С.90-94.
110. Ткач С.М. Современные возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С.М. Ткач // Гастроентерологія. – 2014. – № 2 (52). – С.82-88.
111. Корнеева Н.В. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете. / Н.В. Корнеева, Ю.Л. Федорченко, С.Д. Богатков // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Том 26, № 3-1. – С.57-61.
112. Корнеева Н.В. Особенности клиники и течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом / Н.В. Корнеева, Ю.Л. Федорченко //Сахарный диабет. – 2011. – № 4. – С. 71-74.
113. Федорченко Ю. Л.. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и влияние на неё глюкозоснижающей терапии при сахарном диабете 2-го типа / Ю.Л. Федорченко, Н. В. Корнеева // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 6. – С. 758-762.
114. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy / X. Wang, C.S. Pitchumoni, K. Chandrarana, N. Shah // World J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14(5). – P. 709–712.
115. Diabetes mellitus is an independent risk for gastroesophageal reflux disease among urban African Americans / J. Natalini, A. Palit, A. Sankineni, F.K. Friedenberg // Dis Esophagus. 2014 Mar 18. doi: 10.1111/dote.12213. [Epub ahead of print].
116. Вдовиченко В.I. Поширеність гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет II типу за даними автопсiї [Електронний ресурс] / В.I. Вдовиченко, Мкадмі Джігед, А.В. Острогляд // Режим доступу: <http://gastro.org.ua/vdovichrazd1_st3.pdf>
117. Вдовиченко В.І. Ефективність лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу / В.І. Вдовиченко, Мкадмі Джігед, А.В. Острогляд // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 2 (58). – С. 20-23.
118. Вдовиченко В.І. Епідеміолоґія ґастроезофаґеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет II типу / В.І. Вдовиченко, Мкадмі Джігед, А.В. Острогляд // Acta Medica Leopoliensa. – 2010. – № 3 (XVІ). – С.55-57.
119. Сахарный диабет и патология пищевода / Б.З. Сиротин, Ю.Л. Федорченко, Л.Г. Витько, С.Н. Маренин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – №6. – С. 22–25.
120. Gastroesophageal reflux deisease in type II diabetes mellitus with or without peripheral neuropathy / S.D. Lee, B. Keum, H.J. Chun, Y.T. Bac // J Neurogastroenterol Motil. – 2011. – Vol. 17. – P. 274–278.
121. Shekhovtsova Y. Prevalence of GERD in patients with Diabetes mellitus type 2 / Shekhovtsova Y. // 5th International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young doctors, Kharkiv, April 25-26, 2012: Abstract book. – Kharkiv, 2012. – P. 76.
122. Labenz J. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: a critical analysis / J. Labenz // Dtsch Med Wochenschr. – 2009. – Vol. 134. – P. 1812-1816.
123. Association between markers of obesity and progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma / C. Duggan, L. Onstad, S. Hardikar [et al.] // n Gastroenterol Hepatol. – 2013. – Vol. 11(8). – P. 934-943.
124. Ke M. How Is the Autonomic Nerve Function Different Between Gastroesophageal Reflux Disease Alone and Gastroesophageal Reflux Disease With Diabetes Mellitus Neuropathy? / M. Ke // J Neurogastroenterol Motil. – 2011. – Vol. 17(4). – P. 430–431.
125. Chang F.-Y. Variations in the reported prevalence of gastroesophageal reflux disease in Taiwan / F.-Y. Chang // Journal of the Chinese Medical Association. – 2012. – Vol. 75. – P. 91-92.
126. Maev I.V. Peculiarities of gastroesophageal reflux disease in patients with type 2 diabetes mellitus. [Article in Russian] / I.V. Maev, G.L. Iurenev, D.A. Kakhramanova // Klin Med (Mosk). – 2012. – Vol. 90(9). – P.53-56.
127. Кирилюк Д.Б. Диабетическая гастропатия (обзор литературы) / Д.Б. Кирилюк, А.Н. Шишкин // Вестн. Санкт-Петербург. ун-та. — 2006. — № 1.— С. 5-15.
128. Кривоносова Е.М. Влияние корригирующей терапии на метаболические процессы больных сахарным диабетом с хроническими заболеваниями гастродуоденальной системы / Е.М. Кривоносова // Медицина сьогодні і завтра.— 2006.—№ 2.— С. 43-49.
129. Корнеева Н.В. Сравнительная характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.04 «Внутренние болезни», 14.01.02 «Эндокринология» / Корнеева Н.В. – Хабаровск, 2011. – 25 с.
130. Бордин Д.С. От результатов исследования «МЭГРЕ» к проекту «Общество против изжоги» / Д.С.Бордин, А.А.Машарова, Л.Б.Лазебник // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2011. – № 2. – С. 15-21
131. Досвід застосування препарату «Золопент» у лікуванні хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу / Н.В. Харченко, І.Я. Лопух, І.А. Коруля [та ін.] // Сучасна гастроентерол. – 2011. – № 1. – С. 93-97.
132. Madan K., Ahuja V., Gupta S.D. et al. Impact of 246h esophageal pH monitoring on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: Defining the gold standard // Gastroenterol. Hepatol.— 2005.— N 20 (1).— Р. 30—37.
133. Бабак О.Я. Новые стандарты ведения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Здоров’я України. – 2008. – № 3.— С. 11-15.
134. New Algorithm for the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease / G.N. Tytgat et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — № 27 (3). — P. 249-256.
135. Khan M. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis/ M. Khan, J. Santana, C. Donnelan [et al.]// Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – Vol. 18. – CD003244.
136. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease / J. Tack // Aliment Pharmacol Ther. – 2006. – Vol.24. – P.10–16.
137. Diagnosis and management of nonerosive refl ux disease — the Vevey NERD Consensus Group./ I.M. Modlin, R.H. Hunt, P. Malfertheiner [et al.] // Digestion. – 2009. – Vol. 80(2). – Р.74–88.
138. Short term treatment with proton pump inhibitors as a test for gastroesophageal refl ux disease. A meta-analysis of diagnostic test characteristics. / M.E. Numans, J. Lau, N.J. de Wit [et al.]// Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol.140(7). – P.518–527.
139. Чернобровий В.М. Сучасний підхід до антирефлюксної фармакотерапії гастроезофагеальної рефлексної хвороби / В.М. Чернобровий, С.В. Заїка, Л.О. Нікітіна // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 2. — С. 59-65.
140. Успенский Ю.П. Патогенетическое обоснование перспектив клинического использования альгинатсодержащего препарата «Гевискон» у пациентов с хроническим панкреатитом, сочетающимся с гастро­эзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.П. Успенский, И.Г. Пахомова, В.Н. Бубякина // Эксперимент. и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 1. — С. 96-101.
141. Karamanolis G. Developmants in Pathogenesis and Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease / G. Karamanolis, D. Sifrim // Curr. Opion. Gastroenterol. — 2007. — № 23 (4). — P. 428-433.
142. Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects / A. Siddiqui, S. Rodriguez-Stanley, S. Zubaidi [et al.] // Dig Dis Sci. – 2005. – Vol.50. – P.81–85.
143. Systematic review: the role of bile adds in the pathogenesis of gastrooesophageal reflux disease and related neoplasia / K. R. McQuaid, L. Laine, M. B. Fennerty [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – Vol.34. – 146–165.
144. Multivariate analysis of the association of acid and duodeno-gastro-oesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett’s oesophagus / G. H. Koek, D. Sifrim, T. Lerut [et al.] // Gut. – 2008. – Vol. 57. – P. 1056–1064.
145. Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type II diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies / B. Thakkar, K.N. Aronis, M.T. Vamvini et al. // Metabolism. – 2013. – Vol. 62(7). – P. 922-934.
146. Case-control analysis on metformin and cancer of the esophagus / C. Becker, C.R. Meier, S.S. Jick, M. Bodmer // Cancer Causes Control. – 2013. – Vol. 24(10). – P. 1763-1770.
147. Metformin use and the risk of esophageal cancer in Barrett esophagus / S. Agrawal, P. Patel, A. Agrawal et al. // South Med J. – 2014. – Vol. 107(12). – 774-779.
148. Fedorchenko Y.L. Comparative data of prokinetics in treatment of gastroesophageal reflux disease in patients with diabetes / Y.L. Fedorchenko // Eksp Klin Gastroenterol. – 2013. – Vol. 5. – P. 42-38.
149. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia / G. Holtmann, N. J. Talley, T.Liebregts [et al.] // N. Engl.J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 8. – P. 832-40.
150. The effects of itopride on oesophageal motility and lower oesophageal sphincter function in man. / E. Scarpellini, R. Vos, K. Blondeau [et al.] // Aliment. Pharmacol. Trier. – 2011. – Vol.33. – P.99-105.
151. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: A pilot study / K. Y. Sung, K. T. Hyeon, C. C. Soo [et al.] / World J. Gastroenterol. // 2005. – Vol.11 (27). – P.4210-14.
152. Effect of itopride HC1 on QT interval in healthy adult volunteers / G. Seema, В.М. Vinod Kapoor, B. Gupta [et al.] // Clin. Pharmacol. JK-Practitioner. – 2005. – Vol. 12. – P.207-10.
153. Зверева С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / С.И. Зверева, Е.Ю. Еремина // Медицинский алфавит. Гастроэнтерология. – 2013. – №2. – С. 4-8.
154. Effect of mosapride on glycemic control and gastric emptying in type 2 diabetes mellitus patients with gastropathy / H. Asakawa, I. Hayashi, T.Fukui, K. Tokunaga // Diabetes Res Clin Pract. – 2003. – Vol. 61(3). – P.175-182.
155. Mosapride, a 5HT-4 receptor agonist, improves insulin sensitivity and glycaemic control in patients with Type II diabetes mellitus / N. Ueno, A. Inui, A. Asakawa [et al.] // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45(6). – P. 792-797.
156. Ueno N. The effect of mosapride citrate on constipation in patients with diabetes / N. Ueno, A. Inui, Y. Satoh // Diabetes Res Clin Pract. – 2010. – Vol. 87(1). – P.27-32.
157. Ливзан М. А. Прокинетики: настоящее и будущее / М. А. Ливзан // Лечащий врач. – 2009. – № 6. – С. 18-20.
158. Можина Т.Л. Концентрація інсуліну та рівень глікемії натще у хворих на цукровий діабет 2 типу в динаміці лікування мозапридом / Т.Л. Можина // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 4. – С. 41-46.
159. Скляров О.Я. Зміни активності NO-синтаз та оксидативних процесів при активації 5-HT-рецепторів у шлунку та товстій кишці за умов стрептозотоциніндукованого цукрового діабету / О.Я. Скляров, О.І. Децик // Фізіол. журнал. – 2012. – Т. 58, № 5. – С.22-27.
160. Звягинцева Т.Д. Коррекция перекисного окисления липидов и антиоксидантная защита у больных с хроническими эрозиями желудка / Т.Д. Звягинцева, Я.К. Гаманенко // Сучасна гастроентерол. – 2008. – № 5. – С. 39-40
161. Лембрик І.С. Зміни системи перекисного окислення ліпідів у дітей з хронічним гастродуоденітом, асоційованим з Helicobacter pylori / І.С. Лембрик, О.В. Тимощук, О.О. Цицюра // Архів клін. мед. – 2009. – № 15. – С. 66-69.
162. Лоранская И.Д. Применение препарата «Пепсан-Р» в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.Д. Лоранская, Л.Г. Ракитская, Л.Д. Мамедова [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2008. – №4. – С. 78-82.
163. Tipnis N.A. Distension during gastroesophageal reflux: effects of acid of inhibition and correlation with symptoms / N.A. Tipnis, P.L. Rhee, R.K. Mittal // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2007. – V.293, № 2. – P. 469-474.
164. Федів О.І. Вплив «пепсану» на клінічні особливості та ендоскопічну картину гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу // О.І.Федів, Ю.В.Коханюк // Буковинський медичний вісник. – 2011. – № 3 (59). – С.62-66.
165. Ефективність препарату «Мукоген» при ерозивно-виразкових ураженнях гастродуоденальної зони, асоційованих з Helicobacter pylori. Частина I / Н.Б. Губергріц, І.В. Василенко, О.М. Агібалов [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 67-81.
166. Ефективність препарату «Мукоген» при ерозивно-виразкових ураженнях гастродуоденальної зони, асоційованих з Helicobacter pylori. Частина II / Н.Б. Губергріц, І.В. Василенко, О.М. Агібалов [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2 (46). – С. С. 53-58.
167. Особливості гоєння ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки під впливом ребаміпіду / О.І. Федів, В.М. Багрій, В.В. Труш, Л.М. Гресько // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 3 (41). – С. 53-56.
168. Мукоген в лікуванні ускладнених форм гастродуоденальних виразок / О.Г. Грінцов, Ю.Л. Куніцкий, А.О. Христуленко [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2008. – № 12(1). – C. 124-126.
169. Вдовиченко В.І. Ефективність включення препарату «Мукоген» до стандартних схем лікування ерозивно-виразкових захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки / В.І. Вдовиченко, О.Є. Склярова // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т. 15, № 2 (58). – С. 196-198.
170. Anti free radical & anti inflammatory effect of rebamipide in chronic gastritis / M. Simadibrata, A. F. Syam, A. Rani [et al.] // Open Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 3. – P. 72-77.
171. А Case-Control Study of Esomeprazole Plus Rebamipide vs. Omeprazole Plus Rebamipide on Post-ES D Gastric Ulcers / M. Bunno, K. Gouda, K. Yamahara, M. Kawaguchi // Japanese Clinical Medicine. – 2013. – Vol.4. – P. 7–13.
172. Бісярін Ю. В. Ультраструктура слизової оболонки антрального відділу шлунка у хворих з пептичною виразкою після завершення протирецидивного лікування із застосуванням омепразолу та ребаміпіду / Ю. В. Бісярін, О. Є. Склярова // Acta medica Leopoliensia. – 2011. – № 3. – С. 46-50.
173. Бісярін Ю.В. Ультраструктурні зміни слизової оболонки антрального відділу шлунка у хворих з пептичною виразкою після стандартного лікування із застосуванням омепразолу та ребаміпіду / Ю. В. Бісярін, О. Є. Склярова // Патологія. – 2011. – Т.8, №1. – С. 69–71
174. Ефективність додавання ребаміпіду до стандартної терапії з омепразолом в лікуванні НПЗП-ґастропатій / М. Мбаркі, Є. Я. Скляров, І. М. Тумак, О. Є. Склярова // Acta medica Leopoliensia. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 47-50.
175. Степанов Ю. М. Динамика содержания ЦОГ-2 в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне медикаментозной коррекции НПВП-гастропатий / Ю. М. Степанов, Ю. С. Бреславец // Гастроентерологія. – 2013. – № 1 (47). – С. 36-42.
176. Ha H. Effects of rebamipide in a model of experimental diabetes and on the synthesis of transforming growth factor-beta and fibronectin, and lipid peroxidation induced by high glucose in cultured mesangial cells / H. Ha, S.H. Lee, K.H. Kim // J Pharmacol Exp Ther. – 1997. – Vol. 281(3). – P. 1457-1462.
177. Хухліна О.С. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування діабетичної гастропатії / О.С. Хухліна, Ж.А. Нечіпай, О.С. Воєвідка // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 3 (67), ч. 2. – C. 195-198.
178. Нечіпай Ж. А. Роль розладів вуглеводного обміну у прогресуванні моторно-евакуаторної дисфункції шлунка на тлі цукрового діабету 1 та 2 типів у динаміці лікування Ліпофлавоном та Ребаміпідом / Ж.А. Нечіпай / Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т.8, № 3. – С. 67-69.
179. Effect of Rebamipide on Gastrointestinal Symptoms in Patients with Type 2 DM / S. Park , S.Y. Park , S. M. Hong [et al.] // WCIM. – Korea, Seoul, 2014. – Absract ps 1328. – P. 335.
180. Patent 20140336220, Korea. Composition for preventing or treating obesity comprising rebamipide / Inventors: M.-L. Cho, J.-K. Min, J.-Y. Jhun, J.-K. Byun, H.-J. Oh. – Publication date: 2014-11-13 Patent application number: 20140336220 <http://www.faqs.org/patents/app/20140336220>
181. Галстян Г.Р. Международные рекомендации по исследованию уровня гликированного гемоглобина HbA1c как диагностического критерия сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена / Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 57-61.
182. Луценко Л.А. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и мониторинге сахарного диабета // Здоров′я України. – Жовтень 2014 р. – № 19 (344) – С. 66.
183. Луценко Л.А. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и мониторинге сахарного диабета // Здоров′я України. – Жовтень 2014 р. – № 20 (345) – С. 44.
184. Майоров А.Ю. Комментарии к Руководству Международной Диабетической Федерации по контролю постпрандиальной гликемии / А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2008. – № 2. – С. 84-85.
185. *Свідоцтво* про реєстрацію авторського права на твір № 26 148. МПК7:А 61В 8/00; А 61В 10/00Алгоритм раннього виявлення ГЕРХ: Свідоцтво 26 148 Україна, МПК7:А 61В 8/00; А 61В 10/00 Фадєєнко Г. Д. (Україна), Кушнір І.Е. (Україна), Чернова В.М. (Україна), Соломєнцева Т.А. (Україна), *Фролова-Романюк Е.Ю.* (Україна), Бабак М.О.(Україна); ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України». – № u2006 12323; Заявл. 23.04.2008; Опубл. 17.10.2008. – 5 с.
186. Эндоскопическая диагностика и лечение заболеваний органов желудочно-кишечного тракта: [Методические рекомендации / Разработаны Б.Х. Самедовым и др.]. – СПб.: Компания «Ipsen». Комитет по здравоохранению правительства Санкт- Петербурга. Военно-медицинская академія, 2006. – 178 с.
187. Никишаев В.И. Эндоскопические классификации и комментарии к ним / В.И. Никишаев, Е.О. Врублевская, И.И. Лемко. – Киев: Гамма Колір, 2004. – 32с.
188. Степанов Ю.М. Морфологическая структура слизистой оболочки пищевода у больных с эрозивной и неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, рефрактерной к антисекреторной терапии / Ю.М. Степанов, Арби Мохамед // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 3 (53). – С. 25-30.
189. Руководство по забору и анализу биопсийного материала (Из желудочно-кишечного тракта) [Електронний ресурс] Перевод: Кокшаров В.Н. – Режим доступа: http://gastroendoscopy.ru/a60.php.
190. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
191. Dilated intercellular spaces as markers of reflux disease: histology, semiquantitative score and morphometry upon light microscopy / V. Villanacci, P.G. Grigolato, R. Cestari [et al.] // Digestion. – 2001. – Vol. 64(1). – P.1-8.
192. The endoscopically abnormal esophagus [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://s3.amazonaws.com/ascpannualmeeting/2013/AM13FIL/1030_noffsinger.pdf>
193. Марковский В.Д., Гаргин В.В., Сакал В.В. Взаимосвязь морфофункционального состояния слизистой оболочки пищевода и кардиального отдела желудка при эрозивной форме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Патологія. – 2012. – №3 (26). – С. 23-25.
194. Рева T.B., Коломоєць М.Ю. Особливості морфологічних змін слизової оболонки стравоходу у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу зі зниженою функцією щитоподібної залози // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2011. – T. 10, № 1. – С. 40-43.
195. Чурикова А.А. Клинико-эндоскопические и морфологические изменения пищевода у больных с рефлюкс-эзофагитом при хеликобактерположительной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.47 «Гастроэнтерология», 14.00.15 «Патологическая анатомия» / А.А. Чурикова. – Москва, 2009. – 32 с.
196. Яковенко А.В. рН-метрия в клинической практике / А.В. Яковенко. – М.: Федеральный гастроэнтерологический центр МЗ РФ, 2001. – 35 с.
197. Медведев А.В. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с гастроэзофагеальным рефлюксом / А.В. Медведев, Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2002. – Т. 12, № 2. – С. 22–27.
198. Аметов А.С. Современные методы терапии сахарного диабета 2 типа / А.С. Аметов // РМЖ. – 2008. – № 4. – С.170.
199. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? / A.S. Tarnawsky, J. Chai, R. Pai, S.K. Chiou // Dig. Dis. Sci. — 2004. — Vol. 49, No 2. — P. 202–209.
200. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / A. Terano, T. Arakawa, T. Sugiyama et al. // J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42, No 8. — P. 690–693.
201. Кардашева С.С. Клиника и морфология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в процессе лечения ингибиторами протонной помпы: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.47 «Гастроэнтерология» / С.С. Кардашева. – Москва, 2007. – 21 с.
202. Semiquantitative histologic evaluation improves diagnosis of esophageal carcinoma cuniculatum on biopsy / D. Chen, J.R. Goldblum, M. Landau [et al.] // Mod Pathol. – 2013. – Vol. 26 (6). – P.806-815.
203. Особенности хронического гастрита при сахарном диабете 2 типа / Е. Ж. Бекмухамбетов, Х. И. Кудабаева [и др.] // Батыс Қазақстан медицина журналы. – 2013. – №3 (39). – С. 5­10.
204. Багрий В.Н. Ефективність лікування ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В.Н. Багрий // Світ медицини та біології. – 2010. – № 2. – С. 12-16.
205. Rebamipide and mosapride enhance pilocarpine-induced salivation / Y. Urita, T. Watanabe, T. Maeda [et al.] // North Am J Med. – 2009. – Vol. 1. – P. 121-124.
206. Ананьева С.А. Роль альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической полинейропатии // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 92-94.
207. Кахраманова Д.А. Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с сахарным диабетом 2 типа: особенности течения и возможности раннего выявления осложнений: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. спец. 14.01.04 «Внутренние болезни» / Д.А. Кахраманова. – Москва, 2012. – 23 с.
208. Вовченко М.Н.Особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у женщин в периоде перименопаузы / М.Н.Вовченко // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 3 (67), ч. 2. – С.133-137.
209. Макарова Н. В. Статистическая обработка самостоятельно. Для медиков, биологов, психологов [Електронний ресурс] / Н. В. Макарова. – Режим доступу: <http://www.statistica-help.ru/>
210. Алимова И.Л. Бифункциональное суточное мониторирование гликемии и рН-метрии пищевода у подростков, больных сахарным диабетом I типа / И.Л. Алимова, С.Е. Костяков // Материалы XXI Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – Москва, 18-20 марта 2014 г.
211. Алимова И.Л. Взаимосвязь вариабельности гликемии и кислого гастроэзофагеального рефлюкса у подростков, больных сахарным диабетом 1 типа / И.Л. Алимова, С.Е. Костяков // Сахарный диабет. – 2013. – № 1. – С. 43–47.
212. Журавлёва Л.В. Лечение кислотозависимых заболеваний у пациентов с метаболическими нарушениями / Л.В. Журавлёва, О.В. Лахно, О.И. Цивенко // Сучасна гастроентерологiя. – 2014. – № 3 (77). – С. 66-69.
213. Ларингофарингеальный рефлюкс в гастроэнтерологической практике / Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, К. А. Краснов, Е. Н. Баранова // Лечащий врач. – 2014. – №2. – С.61-65.
214. Шептулин А.А. Современные возможности применения прокинетиков в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /А.А. Шептулин, В.А. Киприанис // Рус. журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2010.— № 5.— С. 39—43.
215. Amarapurkar D.N., Rane P. Randomised, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia / D.N. Amarapurkar, P. Rane // Journal of the Indian Medical Association. — 2004. — Vol. 102(12). — Р. 735-737.
216. Бабак О.Я. Прокінетичні препарати (від метоклопраміду до ітоприду) у клінічній практиці / О.Я. Бабак, Т.Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 5 (43). – С.4-11.
217. Эффективность итоприда в терапии нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у больных сахарным диабетом 1 типа с автономной нейропатией / Буденная И.Ю., Глинкина И.В., Зилов А.В. [и др.] // Сахарный диабет. – 2014. – №3. – С.70-76.
218. Anti free radical & anti inflammatory effect of rebamipide in chronic gastritis / M. Simadibrata, A. F. Syam, A. Rani [et al.] // Open Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 3. – P. 72-77.
219. Тумак И. Helicobacter Pylori – quo vadis? Послесловие к консенсусу Маастрихт-3, 2005 / И. Тумак, Я. Швыдкий // Медицина світу. – 2007. – Т. 22, №1. – С.26-36.
220. A study on the efficacy of rebamipide for patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease / K. Adachi, K. Furuta, H. Miwa [et al.] // Dig Dis Sci. – 2012. – Vol. 57(6). – P. 1609-1617.
221. Combination of proton pump inhibitor and rebamipide, a free radical scavenger, promotes artificial ulcer healing after endoscopic submucosal dissection with dissection size > 40 mm / H. Araki, T. Kato, F. Onogi [et al.] // J Clin Biochem Nutr. – 2012. – Vol. 51. – P.185-188.
222. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole./ N. Yoshida, K. Kamada, N. Tomatsuri [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2010. – Vol. 55 (12). – P.3393-3398.

# ДОДАТКИ

Додаток A

Опитувальник зі скринінгу ГЕРХ

ПІБ

Рік народження \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ , зростання \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ , маса тіла \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Домашня адреса \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Контактний телефон \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Чи турбувала Вас печія (відчуття печіння , яке поширюється від шлунка або від низу грудної клітини вгору у напрямку до шиї ) протягом останнього місяця ?

• Немає

• Зрідка

• Велику частину часу

• Постійно

2 . Як часто Вас турбувала печія ?

• Щодня

• Два і більше разів на 1 тиждень

• Один раз в 1 тиждень

• Один або більше разів на 1 місяць

3 . Як часто Вас турбує печія під час сну?

• Ніколи

• Зрідка

• Часто

• Постійно

4. Чи турбує Вас біль в нижній третині грудини в горизонтальному положенні і / або при нахилах тулуба вперед ?

• Ніколи

• Зрідка

• Часто

• Постійно

5. Чи турбували Вас перебої в роботі серця / відчуття «перевертання» серця протягом останнього місяця?

• Ніколи

• Зрідка

• Часто

• Постійно

6. Чи турбувало Вас відчуття печіння язика, присмак кислого в роті протягом останнього місяця ?

• Ніколи

• Зрідка

• Часто

• Постійно

7 . Чи турбувало Вас почуття утрудненого / болючого ковтання протягом минулого місяця ?

• Ніколи

• Зрідка

• Часто

• Постійно

8 . Чи турбувало вас покашлювання протягом минулого місяця?

• Ніколи

• Зрідка

• Часто

• Постійно

9 . Чи турбувала Вас захриплість, відчуття першіння в горлі протягом останнього місяця ?

• Ніколи

• Зрідка

• Часто

• Постійно

10. Чи турбувало Вас важке дихання/хропіння уві сні протягом минулого місяця?

• Ніколи

• Зрідка

• Часто

• Постійно

11. Коли і з якою метою Ви зверталися останній раз до стоматолога (профілактичний огляд, лікування зубів, лікування слизової оболонки порожнини рота і язика)?

• Немає

• Так (по можливості вкажіть виявлення у вас патологічні зміни з боку зубної емалі , слизової оболонки порожнини рота і мови):

12 . Чи приймали медикаменти для усунення вищевказаних скарг ?

• Немає

• Так