

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

КАШИРЦЕВА ОКСАНА МИКОЛАЇВНА

УДК: 616.329/.333-008.6-056.257-053.81-018.74-07(043.3)

## ДИСЕРТАЦІЯ

РОЛЬ ЛЕПТИНУ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В  
КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ  
ХВОРОБИ ТА ОЖИРІННЯ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

За спеціальністю 222 «Медицина»

Спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ О.М. Каширцева

Науковий керівник: Опарін Олексій Анатолійович, доктор медичних наук,  
професор

Харків – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Каширцева О.М.* Роль лептину та ендотеліальної дисфункції в коморбідному перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння у осіб молодого віку. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Внутрішні хвороби» – Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2024.

Останні десятиліття широке поширення серед працездатного населення набула гастроезофагеальна рефлюксна хвороба. За епідеміологічними даними близько 20% популяції економічно розвинених країн страждають на цю недугу. Попри численні дослідження, патогенез ГЕРХ до кінця не зрозумілий. Питання коморбідних захворювань, що супроводжують ГЕРХ, зокрема ожиріння, спільні патофізіологічні механізми, біохімічні реакції на клітинному та тканинному рівнях викликають активні дискусії в науковому середовищі. Доведено, що пацієнти з ожирінням частіше мають ускладнення ГЕРХ у вигляді виразкових уражень, стенозування та стриктур стравоходу, стравоходу Барретта. Враховуючи зростання розповсюдженості надлишкової ваги та ожиріння серед населення, особливо серед осіб молодого віку, кількість виявлених випадків ГЕРХ також зростає. Лікування пацієнтів з ГЕРХ та коморбідним ожирінням - завдання з підвищеною складністю, оскільки супутня патологія обтяжує перебіг ГЕРХ, і не завжди вдається досягти оптимального результату за допомогою стандартного протоколу медикаментозного лікування.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностичних алгоритмів та оптимізації комплексної патогенетичної терапії ГЕРХ з супутнім ожирінням на основі визначення маркерів ендотеліальної дисфункції, продукції адипоцитарних гормонів, психосоматичних порушень та розладів моторно-секреторної функції ШКТ.

Для розв'язання поставлених задач обстежено 110 пацієнтів гастроентерологічного та терапевтичного відділень, віком  $20,69 \pm 0,63$  років, з яких 56 (50,9%) чоловіків та 54 (49,1%) жінки. Додатково обстежено 20 практично здорових осіб, віком  $20,5 \pm 0,85$  років, з яких 9 чоловіків та 11 жінок (45% і 55% відповідно), які ввійшли в групу контролю.

Сформовано 2 групи дослідження, залежно від ІМТ: 1-а включала 40 хворих на ГЕРХ без супутньої патології (ІМТ -  $21,16 \pm 0,48$  кг/м<sup>2</sup>), 2-а група – 70 хворих на ГЕРХ з коморбідним ожирінням ( $31,70 \pm 0,29$  кг/м<sup>2</sup>). Також кожна з груп була випадковим чином розподілена на 2 підгрупи: А і Б. Підгрупа А отримувала лікування згідно стандартного протоколу, у вигляді ІППІ 40 мг 1 раз на день, протягом 3 тижнів, та додатково препарат Даларгін, пептидну сполуку та аналог лей-енкефаліну - тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетат, 1 мл внутрішньом'язово 2 рази на день протягом 3 тижнів.

Виявлено, що ГЕРХ з супутнім ожирінням асоціюється з більш тяжким клінічним перебігом, порівняно з ізольованою ГЕРХ. За результатами опитування GERD-HRQL у пацієнтів групи коморбідного перебігу ГЕРХ та ожиріння симптоми печії переважали на 10,88%, регургітації – 14,56%, вплив ГЕРХ на якість життя – 13,68%, порівняно з ізольованою ГЕРХ ( $p < 0,05$ ). З'ясовано, що існує пряма залежність між ІМТ та інтенсивністю печії, регургітації, відрижки та дисфагії. Зокрема, у групі ГЕРХ з ожирінням сила залежності симптомів від ІМТ була більшою, ніж у групі з нормальним ІМТ ( $p < 0,05$ ).

За результатами проведеної психодіагностики з використанням опитувальників Dass-21, Спілбергера-Ханіна та Бека, виявлено значне переважання психосоматичних порушень серед пацієнтів з ГЕРХ та ожирінням, порівняно з групою ізольованої ГЕРХ та контрольною групою. Згідно результатів анкетування Dass-21, у групі ізольованої ГЕРХ спостерігалися наступні результати: депресія  $13,80 \pm 1,27$  бали, тривога

11,40±0,95 б., стрес 13,40±1,66 б., у групі ГЕРХ із ожирінням – депресія 15,23±0,87, тривога 13,66±0,88, стрес – 15,14±0,84, що достовірно вище за рівні 1-ї групи ( $p<0,05$ ). Показники групи контролю - депресія 5,60±0,97, тривога 5,00±0,92, стрес – 7,80±1,04.

Рівень депресії, оцінений за шкалою Бека, у респондентів з ГЕРХ та ожирінням був вищим у 1,1 рази (21,91±0,77 б.), порівняно з пацієнтами з ізольованою ГЕРХ (19,95±1,19 б.), та у 7,69 рази – з контрольною групою (2,85±0,85 б.) ( $p<0,01$ ).

Результати, отримані в ході психодіагностики за шкалою Спілбергера-Ханіна, наступні: реактивна тривожність I групи становила 35,60±1,34 бали, особистісна тривожність – 39,90±1,92 балів; реактивна тривожність II групи становила 39,60±1,61 бали, особистісна тривожність – 44,66±1,86 балів. В контрольній групі реактивна тривожність складала 21,55±0,71 бали, особистісна тривожність – 23,10±0,74 балів, що відповідає низьким рівням тривоги.

Коморбідний перебіг ГЕРХ з ожирінням асоціювався в підвищенні СРБ до 3,88±0,07 мг/л, що достовірно перевищувало значення в групі ізольованої ГЕРХ в 1,58 рази – 2,45±0,09 мг/л ( $p<0,01$ ), та контрольної групи в 3,18 рази – 1,22±0,11 мг/л ( $p<0,001$ ).

В групі ГЕРХ показники лептину серед жінок та чоловіків достовірно відрізнялись ( $p<0,001$ ): 10,21±0,36 нг/мл у жінок та 4,99±0,15 нг/мл у чоловіків. В групі ГЕРХ з ожирінням рівень лептину серед жінок був дещо вищим за рівень чоловіків, однак статистично значимої різниці не виявлено: 37,38±1,52 нг/мл у жінок та 36,00 ±1,33 нг/мл у чоловіків ( $p>0,05$ ).

Секреторна активність шлунка за даними рН-метрії достовірно відрізнялись в групах. В групі ГЕРХ з ожирінням кислотність в тілі, антрумі шлунка та н/3 стравоходу значно нижча, ніж в групі ГЕРХ без супутнього ожиріння: 1,15±0,05, 5,32±0,15, 3,38±0,08 відповідно проти 1,31±0,05, 5,83±0,15, 3,68±0,10 ( $p<0,001$ ). Вимірювання ширини н/3 стравоходу, ТСС за

допомогою УЗД показало, що вищевказані показники були достовірно вищими в групі ГЕРХ з ожирінням у порівнянні групою з нормальним ІМТ:  $27,04 \pm 0,25$  мм,  $19,93 \pm 0,32$  мм,  $3,57 \pm 0,12$  мм проти  $25,70 \pm 0,38$  мм,  $18,35 \pm 0,57$  мм,  $4,00 \pm 0,22$  мм ( $p < 0,001$ ). Крім цього, в групі ГЕРХ з ожирінням ТПЖ та ТВЖ суттєво відрізнялись порівняно з групою ізольованої ГЕРХ:  $20,39 \pm 0,40$  мм,  $40,09 \pm 0,56$  мм порівняно з  $14,62 \pm 0,19$  мм,  $22,64 \pm 0,26$  мм ( $p < 0,001$ ).

Отже, в групі ГЕРХ з коморбідним ожирінням порушення моторної та секреторної функції вираженіше, ніж в групі ізольованої ГЕРХ. Також синтез лептину жировою тканиною активніше відбувається у осіб з надлишковою вагою. Ожиріння являється фактором обтяженого перебігу ГЕРХ.

В ході кореляційного аналізу, в групі ГЕРХ серед жінок відмічено обернену залежність помірної сили між рівнями лептину та рН антрального відділу, корпусу шлунка ( $r = -0,450$ ,  $r = -0,471$ ,  $p < 0,05$ ), пряму помірну кореляцію між лептином і d СОД ( $r = 0,470$ ,  $p < 0,05$ ), помітну пряму кореляційну залежність між рівнями лептину крові та шириною н/3 стравоходу, товщиною стравохідної стінки ( $r = 0,546$ ,  $r = 0,597$ ,  $p < 0,05$ ), помітну обернену з рН н/3 стравоходу ( $r = -0,504$ ,  $p < 0,05$ ). Серед чоловіків хворих ГЕРХ з нормальним ІМТ встановлено від'ємну кореляцію середньої сили між рівнем лептину сироватки крові та кислотністю в антральному відділі, корпусі шлунка, н/3 стравоходу ( $r = -0,386$ ,  $r = -0,430$ ,  $r = -0,462$ ,  $p < 0,05$ ), пряму помірну кореляцію між лептином та шириною н/3 стравоходу, d СОД ( $r = 0,434$ ,  $r = 0,412$ ,  $p < 0,05$ ), помітну пряму залежність між рівнем лептину та товщиною стінки стравоходу за УЗД ( $r = 0,530$ ,  $p < 0,05$ ). Також відмічено помітну пряму залежність між рівнем лептину та ТПЖ, ТВЖ у жінок ( $r = 0,615$ ,  $r = 0,522$ ,  $p < 0,05$ ), у чоловіків помітну пряму залежність між рівнем лептину та ТПЖ ( $r = 0,543$ ,  $p < 0,05$ ), помірну пряму залежність з ТВЖ ( $r = 0,425$ ,  $p < 0,05$ ).

При порівнянні рівнів стабільних метаболітів оксиду азоту, сироваткова концентрація NO<sub>2</sub> контрольної групи перевищувала концентрацію хворих на ГЕРХ в 1,6 рази, хворих ГЕРХ та супутнім ожирінням - 1,9 рази ( $p < 0,05$ ).

Параметри основних клінічних груп різнились у 1,2 рази, з перевищенням в групі ізольованої ГЕРХ ( $p < 0,05$ ). Величини  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  крові контрольної групи були більше за параметри хворих ГЕРХ та супутнім ожирінням в 1,25 рази ( $p < 0,05$ ). Показник  $\text{NO}_2$  сечі контрольної групи превалював над показниками групи ГЕРХ з ожирінням - в 1,3 рази,  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  сечі - 1,2 рази ( $p < 0,05$ ).

При виконанні статистичного етапу дослідження, нами було встановлено, що концентрація  $\text{NO}_2$  крові перебувала в сильній оберненій залежності від рівня лептину у жінок ( $r = -0,75$ ,  $p < 0,05$ ) та чоловіків ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ). Між  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  крові та рівнем лептину виявлено обернену кореляцію у жінок ( $r = -0,73$ ,  $p < 0,05$ ) та чоловіків ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ). Між  $\text{NO}_2$  сечі та рівнем лептину підтверджено обернений зв'язок у жінок ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ) та чоловіків ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ). Додатково констатовано негативну кореляцію між  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  сечі та рівнем лептину у жінок ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,05$ ) та чоловіків ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,05$ ).

У групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ожиріння звертає на себе увагу сильний від'ємний зв'язок між  $\text{NO}_2$  крові та концентрацією лептину ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ). Між  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  крові та рівнем лептину виявлено обернену кореляцію ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ).  $\text{NO}_2$  сечі мав обернено пропорційний зв'язок з рівнем лептину ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ). Стабільні метаболіти  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  сечі знаходились з рівнем лептину у зворотньому зв'язку ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ).

Для встановлення взаємозв'язків між маркерами ендотеліальної дисфункції, показниками клінічного перебігу ГЕРХ, моторно-евакуаторних порушень, здійснено кореляційний аналіз. В групі ГЕРХ встановлено сильний зворотній зв'язок між  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  крові та сечі та показниками GERD-HRQL: печією, регургітацією та загальним балом впливу, зворотній зв'язок помірної сили між  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  крові та ТПЖ, ТВЖ, помірну пряму залежність між  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  крові та показниками кислотності в антрумі,

тілі та н/3 стравоходу за даними рН-метрії, помірну обернену залежність між NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> та показниками УЗД: ширини н/3 стравоходу, d СОД, ТСС.

Також у групі ізольованої ГЕРХ підтверджено кореляційні зв'язки між NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> сечі та наступними даними: печією, та загальним балом впливу за опитувальником GERD-HRQL – сильний зворотній зв'язок, регургітацією – помітний зворотній зв'язок. Виявлено зворотню кореляцію середньої сили між NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> сечі та ТПЖ, ТВЖ, шириною н/3 стравоходу, d СОД, ТСС за даними УЗД, пряму залежність середньої сили між NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> сечі та рівнем кислотності за рН-метрією в антральному відділі шлунка, н/3 стравоходу, помітної сили кореляцію між NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> сечі та рівнем кислотності в тілі шлунка. Виявлено помітну пряму кореляцію між між NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> сечі та рН в корпусі шлунка в піддослідних групи.

В групі ГЕРХ з коморбідним ожирінням зафіксовано наступні кореляції: сильна обернена між NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> крові та печією за GERD-HRQL, помітна обернена з загальним балом впливу за GERD-HRQL; помірної сили зв'язок між NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> крові та регургітацією за GERD-HRQL, ТПЖ, ТВЖ, шириною н/3 стравоходу, d СОД, ТСС за результатами УЗД; пряму кореляцію помірної сили між NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> крові та результатами рН-метрії.

Крім цього в групі ГЕРХ з ожирінням виявлені помірні обернені кореляційні зв'язки між метаболітами оксиду азоту сечі NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> та показниками GERD-HRQL (печією, регургітацією, загальним балом впливу), результатами УЗД, ТВЖ, та пряму помірну залежність з показниками кислотності в антрумі, корпусі та н/3 стравоходу за рН-метрією.

Встановлені кореляційні зв'язки слугують науковим обґрунтуванням клінічної значимості визначення рівнів лептину крові та метаболітів оксиду азоту в крові та сечі в якості маркерів прогресування ГЕРХ та розвитку можливих ускладнень.

Побудовано математичну модель бінарної логістичної регресії прогнозування розвитку коморбідного перебігу ГЕРХ і ожиріння, що має

високі кваліфікаційні якості: AUC = 0,91, за якої чутливість становить 97,14% специфічність – 60%.

В ході динамічного спостереження за пацієнтами виявлено, що додаткове включення препарату тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетату до комбінованої терапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби виявилось достовірно ефективнішим порівняно зі стандартною схемою лікування щодо корекції моторно-секреторних порушень, ендотеліальної дисфункції та наявної симптоматики ( $p < 0,05$ ). Препарат продемонстрував гарну переносимість серед пацієнтів ГЕРХ, тому рекомендується до включення в стандартні протоколи лікування ГЕРХ з метою підвищення якості терапії та профілактики рецидивування.

*Ключові слова:* гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ожиріння, жирова тканина, лептин, оксид азоту, психосоматичні розлади, моторно-секреторна функція, регургітація, ендотеліальна дисфункція, нижній стравохідний сфінктер.

## ABSTRACT

*Kashyrtseva O.* The role of leptin and endothelial dysfunction in the comorbid course of gastroesophageal reflux disease and obesity in young people - Qualifying scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the speciality 222 "Medicine", specialisation "Internal Medicine" - Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

In recent decades, gastroesophageal reflux disease has become widespread among the working population. According to epidemiological data, about 20% of the population of economically developed countries suffer from this disease. Despite numerous studies, the pathogenesis of GERD is not fully understood. The issue of comorbidities accompanying GERD, in particular obesity, common pathophysiological mechanisms, biochemical reactions at the cellular and tissue levels, is a matter of active discussion in the scientific community. It has been proven that obese patients are more likely to have complications of GERD in the form of ulcerative lesions, stenosis and strictures of the oesophagus, Barrett's esophagus. Given the increasing prevalence of overweight and obesity in the population, especially among young people, the number of diagnosed cases of GERD is also increasing. Treatment of a patient with GERD with comorbid obesity is a task of increased complexity, as the comorbidity aggravates the course of GERD, and it is not always possible to achieve optimal results using a standard medical treatment protocol

The dissertation is devoted to the improvement of diagnostic algorithms and optimisation of complex pathogenetic therapy of GERD with concomitant obesity based on the determination of markers of endothelial dysfunction, adipocyte hormone production, psychosomatic disorders and disorders of gastrointestinal motor-secretory function.

To solve the tasks, 110 patients of the gastroenterological and therapeutic departments, aged  $20.69 \pm 0.63$ , were examined, including 56 (50.9%) men and 54

(49.1%) women. Additionally, a control group was formed, which consisted of 20 practically healthy individuals, aged  $20.5 \pm 0.85$ , including 9 men and 11 women (45% and 55%, respectively).

2 study groups were formed depending on BMI: Group 1 included 40 patients with GERD without concomitant pathology (BMI -  $21.16 \pm 0.48$  kg/m<sup>2</sup>), Group 2 - 70 patients with GERD with comorbid obesity ( $31.70 \pm 0.29$  kg/m<sup>2</sup>). Each of the groups was also randomly divided into 2 subgroups A and B. Subgroup A received treatment according to the standard protocol in the form of PPIs 40 mg once daily for 3 weeks and additionally Dalargin, a peptide compound and leucine analogue - tyrosine-2-alanine-glycine-phenylalanine-leucyl-arginine diacetate, 1 ml intramuscularly 2 times daily for 3 weeks.

It was found that GERD with concomitant obesity is associated with a more severe clinical course compared with isolated GERD. According to the results of the GERD-HRQL survey, in patients of the comorbid GERD and obesity group, heartburn symptoms prevailed by 10.88%, regurgitation - by 14.56%, and the impact of GERD on the quality of life - by 13.68%, compared with isolated GERD ( $p < 0.05$ ). It was found that there is a direct correlation between BMI and the intensity of heartburn, regurgitation, belching and dysphagia. In particular, in the group of obese GERD patients, the strength of the dependence of symptoms on BMI was greater than in the group with normal BMI ( $p < 0.05$ ).

According to the results of psychodiagnostics using the Dass-21, Spielberger-Hanin and Beck questionnaires, a significant prevalence of psychosomatic disorders was found among patients with GERD and obesity. GERD with obesity and control group. According to the results of the Dass-21 questionnaire, the following results were observed in the group of isolated GERD: depression  $13.80 \pm 1.27$  points, anxiety  $11.40 \pm 0.95$  points, stress  $13.40 \pm 1.66$  points, in the group of obese GERD - depression  $15.23 \pm 0.87$ , anxiety  $13.66 \pm 0.88$ , stress  $15.14 \pm 0.84$ , which is significantly higher than in group 1 ( $p < 0.05$ ). Indicators of the control group: depression  $5.60 \pm 0.97$ , anxiety  $5.00 \pm 0.92$ , stress  $7.80 \pm 1.04$ .

Depression, assessed by the Beck scale, was higher in respondents with GERD and obesity, 1.1 times ( $21.91 \pm 0.77$  points) compared with patients with isolated GERD ( $19.95 \pm 1.19$  points) and 7.69 times - with the control group ( $2.85 \pm 0.85$  points) ( $p < 0.01$ ).

The results obtained in the course of psychodiagnostics according to the Spielberger-Khanin scale are as follows: reactive anxiety of group I was  $35.60 \pm 1.34$  points, personal anxiety -  $39.90 \pm 1.92$  points; reactive anxiety of group II was  $39.60 \pm 1.61$  points, personal anxiety -  $44.66 \pm 1.86$  points. In the control group, reactive anxiety was  $21.55 \pm 0.71$  points, and personality anxiety was  $23.10 \pm 0.74$  points, which corresponded to low levels of anxiety.

Comorbid course of GERD with obesity was associated with an increase in CRP to  $3.88 \pm 0.07$  mg/l, which significantly exceeded the value in the group of isolated GERD by 1.58 times -  $2.45 \pm 0.09$  mg/l ( $p < 0.01$ ), and in the control group by 3.18 times -  $1.22 \pm 0.11$  mg/l ( $p < 0.001$ ).

In the GERD group, leptin levels among women and men were significantly different ( $p < 0.001$ ):  $10.21 \pm 0.36$  ng/ml in women and  $4.99 \pm 0.15$  ng/ml in men. In the group of obese GERD patients, leptin levels in women were slightly higher than in men, but no statistically significant difference was found:  $37.38 \pm 1.52$  ng/ml and  $36.00 \pm 1.33$  ng/ml ( $p > 0.05$ ).

Gastric secretory activity according to pH-metry was significantly different in the groups. In the group of GERD with obesity, the acidity in the body, gastric antrum and lower third of the esophagus was significantly lower than in the group of GERD without concomitant obesity:  $1.15 \pm 0.05$ ,  $5.32 \pm 0.15$ ,  $3.38 \pm 0.08$ , respectively, versus  $1.31 \pm 0.05$ ,  $5.83 \pm 0.15$ ,  $3.68 \pm 0.10$  ( $p < 0.001$ ). Measurement of the width of the lower third of the esophagus, esophageal wall thickness by ultrasound showed that the above parameters were significantly higher in the group of obese GERD patients compared to the group with normal BMI:  $27.04 \pm 0.25$  mm,  $19.93 \pm 0.32$  mm,  $3.57 \pm 0.12$  mm versus  $25.70 \pm 0.38$  mm,  $18.35 \pm 0.57$  mm,  $4.00 \pm 0.22$  mm ( $p < 0.001$ ). In addition, in the group of GERD with obesity, the subcutaneous fat

thickness and visceral fat thickness were significantly different compared with the group of isolated GERD:  $20.39 \pm 0.40$  mm,  $40.09 \pm 0.56$  mm compared to  $14.62 \pm 0.19$  mm,  $22.64 \pm 0.26$  mm ( $p < 0.001$ ).

Consequently, in the group of GERD with comorbid obesity, impaired motor and secretory function is more pronounced than in the group of isolated GERD. In addition, leptin synthesis by adipose tissue is more active in overweight individuals. Obesity is a factor in the burdened course of GERD.

In the course of correlation analysis, it was found that in the group of GERD among women there was an inverse moderate correlation between leptin levels and pH of the antrum, stomach body ( $r = -0.450$ ,  $r = -0.471$ ,  $p < 0.05$ ), a direct moderate correlation between leptin and the diameter of the esophageal hiatus ( $r = 0.470$ ,  $p < 0.05$ ), a significant direct correlation between blood leptin levels and the width of the lower third of the esophagus, esophageal wall thickness ( $r = 0.546$ ,  $r = 0.597$ ,  $p < 0.05$ ), a significant inverse correlation with the pH of the lower third of the esophagus ( $r = -0.504$ ,  $p < 0.05$ ). Among men with GERD and normal BMI, a negative correlation of medium strength between serum leptin levels and acidity in the antrum, stomach, and lower third of the esophagus was found ( $r = -0.386$ ,  $r = -0.430$ ,  $r = -0.462$ ,  $p < 0.05$ ), a direct moderate correlation between leptin and the width of the lower third of the esophagus, the diameter of the esophageal hiatus ( $r = 0.434$ ,  $r = 0.412$ ,  $p < 0.05$ ), a significant direct correlation between leptin level and the thickness of the esophageal wall by ultrasound ( $r = 0.530$ ,  $p < 0.05$ ). There was also a significant direct correlation between leptin level and subcutaneous fat thickness and visceral fat thickness in women ( $r = 0.615$ ,  $r = 0.522$ ,  $p < 0.05$ ), and in men a significant direct correlation between leptin level and subcutaneous fat thickness ( $r = 0.543$ ,  $p < 0.05$ ), moderate direct correlation with visceral fat thickness ( $r = 0.425$ ,  $p < 0.05$ ).

When comparing the levels of stable nitric oxide metabolites, the serum concentration of NO<sub>2</sub> in the control group was 1.6 times higher than in patients with GERD, and in patients with GERD and concomitant obesity - 1.9 times higher ( $p < 0.05$ ). The parameters of the main clinical groups differed by 1.2 times, with an

excess in the group of isolated GERD ( $p < 0.05$ ). The values of  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  in the blood of the control group were 1.25 times higher than those of patients with GERD and concomitant obesity ( $p < 0.05$ ). The urine  $\text{NO}_2$  of the control group prevailed over the indicators of the GERD group with obesity - by 1.3 times, urine  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  - by 1.2 times ( $p < 0.05$ ).

During the statistical stage of the study, we found that the blood  $\text{NO}_2$  concentration was strongly inversely related to leptin levels in women ( $r = -0.75$ ,  $p < 0.05$ ) and men ( $r = -0.68$ ,  $p < 0.05$ ). An inverse correlation was found between blood  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  and leptin levels in women ( $r = -0.73$ ,  $p < 0.05$ ) and men ( $r = -0.50$ ,  $p < 0.05$ ). An inverse relationship between urinary  $\text{NO}_2$  and leptin levels was confirmed in women ( $r = -0.68$ ,  $p < 0.05$ ) and men ( $r = -0.47$ ,  $p < 0.05$ ). Additionally, a negative correlation between urinary  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  and leptin levels was found in women ( $r = -0.76$ ,  $p < 0.05$ ) and men ( $r = -0.55$ ,  $p < 0.05$ ).

In the group of combined GERD and obesity, a strong negative correlation between blood  $\text{NO}_2$  and leptin concentration ( $r = -0.50$ ,  $p < 0.05$ ) was observed. An inverse correlation was found between blood  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  and leptin levels ( $r = -0.46$ ,  $p < 0.05$ ). Urine  $\text{NO}_2$  had an inverse proportional relationship with leptin levels ( $r = -0.40$ ,  $p < 0.05$ ). Stable urinary  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  metabolites were inversely related to leptin levels ( $r = -0.43$ ,  $p < 0.05$ ).

Correlation analysis was performed to establish the relationships between markers of endothelial dysfunction, indicators of the clinical course of GERD, motor-evacuation disorders. A strong inverse relationship between  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  in blood and urine and GERD-HRQL scores was found in the GERD group: heartburn, regurgitation and total impact score, moderate inverse relationship between blood  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  and subcutaneous fat thickness, visceral fat thickness, moderate direct relationship between blood  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  and acidity in the antrum, body and lower third of the esophagus according to pH-metry, moderate inverse relationship between  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  and ultrasound parameters:

width of the lower third of the esophagus, the diameter of the esophageal hiatus, and esophageal wall thickness.

In addition, in the group of isolated GERD, correlations between urinary NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> and the following data were confirmed: heartburn, and the total impact score on the GERD-HRQL questionnaire - a strong inverse relationship, regurgitation - a significant inverse relationship. There was an inverse correlation of the average strength between urinary NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> and subcutaneous fat thickness, visceral fat thickness, width of the lower third of the esophagus, the diameter of the esophageal hiatus, and esophageal wall thickness according to ultrasound, a direct dependence of the average strength between urinary NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> and the level of acidity by pH-metry in the antrum, lower third of the esophagus, a significant correlation between urinary NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> and the level of acidity in the body of the stomach. There was a significant direct correlation between urinary NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> and pH in the stomach body in the experimental group.

In the group of GERD patients with comorbid obesity, the following correlations were recorded: a strong inverse correlation between blood NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> and heartburn according to GERD-HRQL, a significant inverse correlation with the total impact score according to GERD-HRQL; a moderate correlation between blood NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> and regurgitation according to GERD-HRQL, subcutaneous fat thickness, visceral fat thickness, width of the lower third of the esophagus, the diameter of the esophageal hiatus, and esophageal wall thickness according to ultrasound; a direct correlation of moderate strength between blood NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> and pH-metry results.

In addition, in the obese GERD group, moderate inverse correlations were found between urinary nitric oxide metabolites NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> and GERD-HRQL scores (heartburn, regurgitation, total impact score), ultrasound, visceral fat thickness results, and a direct moderate dependence on acidity in the antrum, body and lower third of the esophagus by pH-metry.

The established correlations serve as a scientific basis for the clinical significance of determining the levels of blood leptin and nitric oxide metabolites in blood and urine as markers of GERD progression and the development of possible complications.

During the dynamic follow-up of patients, it was found that the additional inclusion of tyrosine-2-alanine-glycine-phenylalanine-leucyl-arginine diacetate in the combination therapy of gastroesophageal reflux disease was significantly more effective than the standard treatment regimen in correcting motor-secretory disorders, endothelial dysfunction, and existing symptoms ( $p < 0.05$ ). The drug has demonstrated good tolerability among GERD patients, so it is recommended for inclusion in standard GERD treatment protocols to improve the quality of therapy and prevent recurrence.

*Key words:* gastroesophageal reflux disease, obesity, adipose tissue, leptin, nitric oxide, c-reactive protein, psychosomatic disorders, motor-secretory function, endothelial dysfunction, lower esophageal sphincter.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Опарін О. А., Малиар О. М., Федченко У. Г. Features of the clinical course and motorsecretory disorders in gastroesophageal reflux disease in overweight patients. *Shidnoevropejskij zurnal vnutrisnoi ta simejnoi medicini*. 2021. Vol. 2021, no. 1. P. 127–130. <https://doi.org/10.15407/internalmed2021.01.127> (Здобувач проводила формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, обробку та узагальнення отриманих результатів, аналіз даних літератури, підготовку статті до друку)
2. Опарін О.А., Маляр О.М., Опаріна Т.Н., Абакумова О.Я. Роль гормонів жирової тканини у формуванні та перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з ожирінням. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2021. №2(16). С. 96-98. <https://doi.org/10.15407/internalmed2021.01.127>. (Здобувач проводила формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, обробку та узагальнення отриманих результатів, аналіз літературних джерел, підготовку статті до друку)
3. Маляр О.М., Опарін О.А., Опаріна Т.М., Новохатня А.Є. Роль оксиду азоту у розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на тлі ожиріння. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2021. Т. 43, № 3-4. С. 63–66. <https://doi.org/10.31071/promedosvity2021.03-04.063> (Здобувач проводила формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, обробку та узагальнення отриманих результатів, аналіз літературних джерел, підготовку статті до друку)
4. Опарін О.А., Каширцева О.М. Характеристика психосоматичних розладів у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з супутнім ожирінням. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*.

2022. №2(19). С. 96-98. <https://doi.org/10.15407/internalmed2022.02.091>.  
(Здобувач проводила формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, обробку та узагальнення отриманих результатів, аналіз літературних джерел, підготовку статті до друку)

5. Опарін О.А., Каширцева О.М. Оптимізація лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з супутнім ожирінням: нові підходи та перспективи. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2. С. 18-23. doi: 10.15407/internalmed2023.02.018. (Здобувач здійснювала формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, обробку та узагальнення отриманих результатів, підготовку статті до друку)

6. Опарін О.А., Каширцева О.М., Опаріна Т.Н., Сікало Ю.К. Сучасне розуміння етіопатогенезу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби: висвітлення ключових аспектів та перспектив. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2(Б). С. 28-32. doi: 10.15407/internalmed2023.02b.028. (Здобувач проводила формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, обробку та узагальнення отриманих результатів, аналіз літературних джерел, підготовку статті до друку)

7. Каширцева О.М., Новохатня А.Є., Хоменко Л.О., Опарін О.А., Опаріна Т.М. Ендотеліальна дисфункція та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: дослідження спільних патогенетичних механізмів та шляхів корекції. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024. №2. С. 75-82. doi.org/10.31612/2616-4868.2.2024.10 (Здобувач проводила формування досліджуваних груп, обстеження та лікування пацієнтів, статистичний аналіз, обробку та узагальнення отриманих результатів, підготовку статті до друку) - індексується в наукометричній базі Scopus

***Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

8. Опарін О.А., Маляр О.М. Моторно-евакуаторні порушення за даними УЗД у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із супутнім ожирінням. *The 7th International scientific and practical conference “The world of science and innovation”*. London, United Kingdom, 10-12 February 2021. London: Cognum Publishing House; 2021. P. 707. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)
9. Маляр О.М. Особливості психосоматичного статусу хворих на гастроєзофагеальну хворобу (ГЕРХ) у поєднанні з ожирінням I ступеню. *VIMCO 2021: збірник матеріалів міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, м. Чернівці, 6-9 квітня 2021 р. Чернівці, 2021. С. 42* (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку).
10. Kashyrtseva O, Oparin O. Influence of adipose tissue hormones on the course of gastroesophageal reflux disease in people with different body mass index. *The 12th International scientific and practical conference “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects”*. Berlin, Germany, 22-24 May 2022. Berlin: MDPC Publishing, 2022. P. 73-75. ISBN 978-3-954753-03-1. (Здобувач проводила аналіз актуальних літературних джерел, брала участь у підготовці матеріалів до друку)
11. Каширцева О.М. Питання ролі та місця оксиду азота у патогенезі коморбідного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння. *YOUNG SCIENCE 4.0: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю для молодих вчених, м. Київ, Україна, 30 травня 2022 р.*

Київ, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 2022. С 86-87. doi: 10.5281/zenodo.6815188. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)

12. Каширцева О.М., Опарін О.А. Вегетативна дисфункція у патогенезі коморбідного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння. *Наука сьогодні: парадигма інноваційного розвитку суспільства і технологій*: збірник тез доповідей науково-практичної конференції, м. Київ, 24-25 червня 2022 р. Київ; 2022. ISBN 978-617-8074-17-3. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)

13. Каширцева О.М. Взаємозв'язок моторно-секреторних порушень, особливостей розподілення жирової тканини та клінічної картини гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із супутнім ожирінням. *Здоров'я для всіх (Health for all)*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до всесвітнього дня здоров'я 2023 р. та 75-річчя ВООЗ, м. Київ, 06 квіт. 2023 р. *Клінічна та профілактична медицина*. 2023. №2(24). С. 103. ISSN 2616-4868. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)

14. Каширцева О.М., Опарін О.А., Опарін А.Г. Оцінка психоемоційного стану та якості життя хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із коморбідним ожирінням. *Інновації в медицині та фармації*: тези доповідей 92-ї науково-практичної конференції студентів і молодих вчених, м. Івано-Франківськ, 23-25 березня 2023 р. Івано-Франківськ, 2023. С. 165. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне

*обстеження пацієнтів, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)*

15. Каширцева О.М. Корекція моторно-секреторних порушень у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із коморбідним ожирінням. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023*: збірник тез доповідей 83-ї всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, м.Запоріжжя, 25–26 травня 2023 р. Запоріжжя, 2023. С. 26–27. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)

16. Каширцева О.М., Опарін О.А., Федченко Ю.Г., Хоменко Л.О. Роль надмірної ваги в патогенезі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Медична наука – 2023*: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції, м.Полтава, 1 грудня 2024 р. Полтава, 2024. С. 33-34. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення даних, підготовку тез до друку)

17. Kashyrtseva O.M., Oparin O.A., Oparina T.M. Search for an optimal treatment strategy for gastroesophageal reflux disease with concomitant obesity. *The greatest humankind achievements in healthcare and veterinary medicine: International scientific conference, Riga, the Republic of Latvia, 7-8 February, 2024*. Latvia: Baltija Publishing, 2024. P. 18-20. doi: 10.30525/978-9934-26-401-6-4. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати  
дисертації:**

18. Маляр О.М. Особливості якості життя при коморбідному перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння у пацієнтів молодого віку. *Актуальні аспекти вищої медичної освіти за фахом «Загальна практика-сімейна медицина»*: навч.-наук. посіб. / за ред.: Л.С. Бабінець. Тернопіль: Осадца Ю.В., 2021. С. 606-607. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)

19. Маляр О.М., Опарін А.Г., Опарін О.А., Хоменко Л.О. Особливості регіонарного кровообігу у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу із супутнім ожирінням. *Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects: conference proceeding International scientific and practical conference, Lublin, Republic of Poland, 26-27 February, 2021*. Lublin: Baltija Publishing, 2021. P. 102-104. doi: 10.30525/978-9934-26-038-4-27. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....</b>	<b>25</b>
<b>ВСТУП.....</b>	<b>27</b>
<b>РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІ КОНЦЕПЦІЇ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ ТА ЇЇ АСОЦІАЦІЇ З ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....</b>	<b>36</b>
1.1. Сучасний погляд на епідеміологію, етіологічні чинники та фактори прогресування ГЕРХ.....	36
1.2. Патолофізіологічні та біохімічно-молекулярні концепції коморбідного перебігу ГЕРХ та ожиріння у осіб молодого віку. ....	44
1.3. Вплив секреторної активності адипоцитів жирової тканини на розвиток ГЕРХ.....	48
1.4. Питання ролі та місця ендотеліальної дисфункції у патогенезі ГЕРХ із супутнім ожирінням.....	51
1.5. Новітні підходи до терапевтичного менеджменту та профілактики ГЕРХ з урахуванням коморбідного ожиріння. ....	54
<b>РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>59</b>
2.1 Дизайн дослідження .....	59
2.1.1. Методи клініко-анамнестичного дослідження. ....	64
2.2. Методи виявлення психосоматичних розладів, оцінки психологічних особливостей та якості життя .....	65
2.3. Методи лабораторно-інструментального обстеження.....	68
2.4. Методи статистичної обробки результатів .....	73
<b>РОЗДІЛ 3 КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА КЛІНІЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ, ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ПАЦІЄНТІВ З ГЕРХ.....</b>	<b>78</b>
3.1. Клініко-анамнестична характеристика та аналіз факторів ризику ГЕРХ у осіб з ожирінням та без супутньої патології .....	78

3.2. Особливості психоемоційного стану, якості життя та проявів соціальної дезадаптації у хворих на ГЕРХ з супутнім ожирінням та хворих ГЕРХ без супутньої патології .....	86
3.3. Порівняльний аналіз вмісту адипокінів, показників ліпідного профілю та маркерів запалення у пацієнтів досліджуваних груп.....	96
3.4. Оцінка ендотеліальної дисфункції за рівнями стабільних метаболітів оксиду азоту в крові та сечі та особливостями регіонарного кровотоку в черевному стовбурі аорти у пацієнтів досліджуваних груп .....	103
3.5. Моніторинг моторно-евакуаторних та секреторних порушень, особливостей розподілу жирової тканини у хворих на ГЕРХ із коморбідним ожирінням та хворих на ГЕРХ без супутньої патології.....	109
<i>Висновки до розділу 3</i> .....	114
<b>РОЗДІЛ 4 ВСТАНОВЛЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ, ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ МАРКЕРАМИ ТА ДАНИМИ ОПИТУВАЛЬНИКІВ.....</b>	
<i>Висновки до розділу 4</i> .....	129
<b>РОЗДІЛ 5 ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ОПТИМІЗОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ГЕРХ НА ОСНОВІ ДИНАМІКИ МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ГОРМОНАЛЬНОЇ СЕКРЕЦІЇ, МОТОРНО-СЕКРЕТОРНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ПСИХОСОМАТИЧНИХ РОЗЛАДІВ.....</b>	
<i>Висновки до розділу 5</i> .....	149
<b>РОЗДІЛ 6 ПОБУДОВА ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ ВИНИКНЕННЯ ГЕРХ У ОСІБ З НАДЛИШКОВОЮ ВАГОЮ.....</b>	
6.1. Визначення клінічних, гемодинамічних та ультрасонографічних, предикторів коморбідного перебігу ГЕРХ та ожиріння .....	151
6.2. Модель прогнозування виникнення ГЕРХ у осіб з ожирінням .....	152
6.3. Оцінка якості прогностичної моделі .....	153

<i>Висновки до розділу 6:</i> .....	155
<b>РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ</b>	
<b>ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	<b>156</b>
<b>ВИСНОВКИ</b> .....	<b>170</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ</b> .....	<b>172</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b> .....	<b>173</b>
<b>ДОДАТОК А</b> .....	<b>205</b>
<b>ДОДАТОК Б</b> .....	<b>211</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВНС – вегетативна (автономна) нервова система

ВООЗ - всесвітня організація охорони здоров'я

ГЕРХ - гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

СОД – стравохідний отвір діафрагми

ЕГДС – езофагогастродуоденоскопія

ЕКГ – електрокардіографія

ЕРХ – ерозивна рефлюксна хвороба

ЗАК – загальний аналіз крові

ІК – індекс Кердо

ІМТ – індекс маси тіла

ІПП – інгібітор протонної помпи

ІХС – ішемічна хвороба серця

КСО ЛШ – кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка

КДО ЛШ - кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

Н1/3 С – нижня третина стравоходу

НЕРХ – неерозивна рефлюксна хвороба

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ОС – окружність стегна

ОТ – окружність талії

СІЗЗС - селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну

СОД – стравохідний отвір діафрагми

ТВЖ – товщина вісцерального жиру

ТПЖ – товщина підшкірного жиру

TCC – товщина стінки стравоходу

ФВ – фракція викиду

ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин- $\alpha$

ШКТ - шлунково-кишковий тракт

УЗД – ультразвукове дослідження

d СОД – діаметр стравохідного отвору діафрагми

IL-6 – інтерлейкін-6

*H. pylori* – *Helicobacter pylori*

H2ГБ – блокатори H2-гістамінових рецепторів

LEP – лептин

LES – нижній стравохідний сфінктер

NO – оксид азоту

NO<sub>2</sub> – нітрити

NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> – сумарні метаболіти оксиду азоту нітрити+нітрати

NO-GC – NO-чутлива гуанілілциклаза

NOS – синтаза оксиду азоту

## ВСТУП

**Актуальність теми.** На сьогодні GERX посідає лідируючу позицію серед загальноотерапевтичної патології і характеризується стрімким поширенням серед молодого працездатного населення. Понад 5,6 мільйона осіб з GERX звертаються щороку за медичною допомогою, чисельність дорослої популяції, що повідомляє про щотижневу симптоматику сягає 20%, що становить відчутне навантаження на систему охорони здоров'я [202]. Тривалий рецидивуючий перебіг та відсутність своєчасної діагностики значним чином знижують якість життя та впливають на фізичне та психологічне благополуччя пацієнтів [91]. Одночасна тенденція до зростання ожиріння в економічно прогресивних країнах [14] зумовлює інтерес науковців до спільних патогенетичних ланок цих двох нозологій [200]. Згідно епідеміологічних даних, від 36 до 46% осіб з ожирінням мають симптоми GERX [176]. Втрата ваги призводила до зменшення проявів GERX у 81% суб'єктів, 65% – повідомляли про повне зникнення симптомів [168], що додатково підтверджує роль ожиріння у формуванні GERX. Важливість проблематики обґрунтовується підвищенням ризиків грізних ускладнень GERX – EE, СБ, аденокарциноми стравоходу при наявності ожиріння [71, 195], Вісцеральне ожиріння асоціюється з підвищеним ризиком GERX та ерозивного езофагіту не тільки серед суб'єктів з надмірною вагою, а й серед осіб з ІМТ <25 кг/м<sup>2</sup> [82].

Ключовим компонентом патогенезу GERX являється порушення моторно-секреторної функції, регулятором якої виступає NO – гальмівний нейромедіатор [58], що відповідає за процеси координації перистальтичних рухів і контролю тонуусу гладких м'язів шлунка та стравоходу та роботі НСС [66]. Однак оптимальні рівні оксиду азоту, за яких реалізується фізіологічна активність ШКТ, не встановлені.

Більшість сучасних концепцій про взаємообтяжливий перебіг ожиріння та GERX зосереджені на механічному впливі жирової тканини на

антирефлюксний бар'єр [40], не враховуючи при цьому адипоцитарну прозапальну активність, зокрема секрецію лептину.

Деякі дослідження вказують на зниження парасимпатичної активності при ожирінні, а з огляду на те, що скорочення та розслаблення НСС опосередковуються вагусом, дисбаланс у симпатовагальній стимуляції НСС є ключовим фактором, що призводить до появи та прогресування ГЕРХ у людей із ожирінням. В цьому контексті, викликає цікавість лептин, рецептори якого розташовані на аферентних та еферентних закінченнях блукаючого нерва, що опосередковано свідчить про участь лептину в перистальтичній регуляції [201]. Лептин дозозалежно контролює виробництво оксиду азоту через активацію NO-синтази, що в результаті забезпечує розслаблення НСС [12]. Однак, точні аспекти взаємодії між лептином та NO при супутньому перебігу ГЕРХ та ожиріння не визначені, що пояснюється складністю встановлення взаємозв'язків між метаболічними, запальними та нейрогуморальними процесами при коморбідній патології.

Залишається відкритим питання двонаправленого причинно-наслідкового зв'язку між психосоматичними порушеннями та ГЕРХ. Близько 30% пацієнтів із ГЕРХ відчуває тривогу та депресію [206]. Водночас, ожиріння збільшує імовірність депресивних роладів на 14–34% та тривожних розладів – на 30%.

Вищевказані суперечливі питання визначають необхідність досліджень, спрямованих на вивчення взаємозв'язків між метаболічними, нейрогуморальними, запальними та психосоматичними факторами ГЕРХ, що мають потенціал значно оптимізувати діагностику та лікування цієї патології, зокрема при коморбідному ожирінні.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження виконувалась в рамках науково-дослідних робіт кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України: «Механізми формування

гастроезофагеальної рефлюксної хвороби з супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів», (№ держреєстрації – 0110U002441).

**Мета дослідження.** Удосконалення діагностичних алгоритмів та оптимізація комплексної патогенетичної терапії ГЕРХ з супутнім ожирінням, на основі визначення рівнів лептину, стабільних метаболітів оксиду азоту, СРБ, оцінки психосоматичних порушень та розладів моторно-секреторної функції ШКТ.

Для виконання поставленої мети було сформовано наступні **завдання дослідження:**

1. Дослідити клініко-анамнестичні характеристики, варіабельність вегето-психосоматичних розладів у хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням, хворих на ізольовану ГЕРХ та особами контрольної групи.
2. Встановити особливості розподілу жирової тканини, моторно-секреторних та евакуаторних порушень ШКТ за даними ультразвукового дослідження та інтрагастральної рН-метрії у хворих на ГЕРХ з супутнім ожирінням, хворих на ізольовану ГЕРХ та особами контрольної групи.
3. Дослідити гормональну активність адипоцитів жирової тканини, шляхом визначення рівня лептину у пацієнтів на ГЕРХ з супутнім ожирінням, пацієнтів на ізольовану ГЕРХ та особами контрольної групи.
4. Дослідити стан ендотеліальної дисфункції на основі визначення метаболітів оксиду азоту крові та сечі при супутньому перебігу ГЕРХ з ожирінням та моноперебігу ГЕРХ.
5. Виявити кореляційні зв'язки між рівнями лептину, метаболітів оксиду азоту, показниками моторно-секреторної функції стравоходу та шлунка, показниками психосоматичних розладів, клінічною картиною захворювання при ізольованому перебігу ГЕРХ та при поєднанні ГЕРХ з ожирінням.

6. Розробити комбіновану схему патогенетичної терапії із додатковим включенням тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргінін діацетату (даларгін) у хворих на ГЕРХ з супутнім ожирінням та у хворих на ізольовану ГЕРХ.

*Об'єкт дослідження:* особливості супутнього перебігу ГЕРХ і ожиріння.

*Предмет дослідження:* клініко-анамнестичні дані, загальноклінічні лабораторні показники, маркери ліпідно-вуглеводного обміну, рівень лептину, рівні стабільних метаболітів оксиду азоту, СРБ, вегетопсихосоматичні порушення, моторно-векреторні відхилення, ІМТ, розподіл жирової тканини.

*Методи дослідження:*

1. Клініко-анамнестичні – збір скарг, анамнезу захворювання та життя, аналіз предикторних факторів, фізикально-антропометричне дослідження, анкетування GERD-HRQL.
2. Інструментальні – ЕКГ, ФГДС, УЗД органів черевної порожнини, стравохідно-шлункової зони, УЗД вісцеральної та підшкірної жирової тканини, інтрагастральної експрес-рН-метрії
3. Вегето-психосоматичні – виявленням скарг невротичного спектру, анкетування за допомогою опитувальників Спілбергера-Ханіна, Бека, Dass - 21, SF-36, індекс Кердо.
4. Лабораторні – загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові (загальний білок, АСТ, АЛТ, білірубін та його фракції), показники вуглеводного та ліпідного обміну (глюкоза крові, ліпідограма), виявлення інфікування *H.pylori* (титри антитіл IgA, IgM та IgG в крові до *H.pylori*), адипоцитарного синтезу (лептин крові), маркерів ендотеліальної дисфункції (стабільні метаболіти оксиду азоту NO<sub>2</sub> та сумарні NO<sub>2</sub>+ NO<sub>3</sub> в крові та сечі), С-реактивного білку.

5. Статистичний – обробка результатів за допомогою програмного забезпечення - Statistica 12.0 (StatSoft, Inc.).

### **Наукова новизна.**

Вперше на підставі всебічного клініко-лабораторного та інструментального дослідження встановлено патофізіологічну роль лептину в розвитку моторно-евакуаторних та секреторних розладів при коморбідному перебігу неерозивної форми ГЕРХ та ожиріння.

Систематизовано та узагальнено наукові дані про патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції в коморбідному перебігу ГЕРХ та ожиріння, підтверджено важливу роль у формуванні моторно-евакуаторних розладів на підставі оцінки динаміки стабільних метаболітів оксиду азоту крові та сечі.

Поглиблено наукові знання щодо особливостей психосоматичного стану пацієнтів з коморбідним перебігом неерозивної форми ГЕРХ й ожиріння, з урахуванням тяжкості клінічної картини ГЕРХ. Підтверджено, що супутній перебіг ГЕРХ та ожиріння супроводжується більш вираженими рівнями депресії в 1,10 рази, тривоги – 1,20 рази, стресу – 1,13 рази, порівняно з ізольованим перебігом ГЕРХ.

Вперше виявлено статистично значущі кореляційні взаємозв'язки між параметрами ендотеліальної дисфункції та адипоцитарними гормонами (лептин), встановлено вплив кожного на вираженість клінічної симптоматики ГЕРХ як у пацієнтів без супутньої патології, так і при поєднаному перебігу ГЕРХ та ожиріння.

Розроблено прогностичну модель ризику розвитку ГЕРХ на фоні ожиріння, з урахуванням показників лептину та NO<sub>2</sub> крові, діаметру стравохідного отвору діафрагми, ІМТ, загального балу впливу за опитувальником GERD-HRQL, специфічність якої була 97,14%, чутливість 60%. Вперше науково підтверджено вагому роль лептину як предиктора розвитку ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням.

Запропоновано удосконалену схему патогенетичної терапії, що передбачала додаткове призначення аналогу лей-енкефаліну - тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетат, ефективність та доцільність якої було підтверджено позитивною динамікою маркерів ендотеліальної дисфункції, послабленням клінічної симптоматики ГЕРХ, підвищенням якості життя та зменшення вираженості тривожно-депресивних проявів у пацієнтів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Підтверджено доцільність та необхідність визначення лептину крові та стабільних метаболітів оксиду азоту крові та сечі, з метою своєчасної діагностики ГЕРХ, контролю перебігу захворювання та оцінки ефективності проведеної терапії, як при ізольованому перебігу ГЕРХ, так і при коморбідності ГЕРХ та ожиріння.

Обґрунтовано необхідність скринінгу на наявність супутніх порушень психосоматичного спектру за допомогою шкали депресії, тривоги та стресу DASS-21 (Depression Anxiety and Stress Scale-21), шкали тривоги Спілбергера, шкали депресії Бека, а також оцінки якості життя за анкетною SF-36 до та після лікування.

Окреслено переваги додавання до стандартної терапії препарату Даларгіну, який довів свою ефективність та безпечність щодо зниження концентрації лептину, корекції дисбалансу метаболітів оксиду азоту, нормалізації моторно-секреторної функції ШКТ, покращення психоемоційного стану та якості життя хворих з ГЕРХ.

Результати дисертації впроваджено у практичну роботу КНП ХОР «Обласний госпіталь ветеранів війни», медичний центр «Формула життя», КНП «Миргородська лікарня інтенсивного лікування» ММР, ТОВ «Санаторій Псьол», а також в навчальний процес кафедри терапії №2 Харківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто, на основі аналізу актуальної наукової літератури та патентного пошуку, визначено проблематику дослідження, обґрунтовано вибір теми дисертаційної роботи, сформульовано мету та завдання. Спільно з науковим керівником розроблено дизайн та методологічний апарат дослідження, заплановано етапи роботи.

Дисертанткою здійснено клінічний етап дослідження, який включав набір пацієнтів основних клінічних груп та осіб контрольної групи на основі критеріїв включення та виключення, проведення комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження. Здобувачка самостійно оформила необхідні карти обстеження учасників, створила електронну базу даних, виконала статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення. За консультативної допомоги наукового керівника, д.мед.н., професора Опаріна О.А., розроблено комбіновану схему патогенетичної корекції ГЕРХ із супутнім ожирінням.

Дисертанткою особисто написано усі розділи дисертаційної роботи, обґрунтовано висновки та розроблено практичні рекомендації на підставі отриманих даних, забезпечено впровадження наукових результатів у практичну діяльність лікувальних закладів, підготовлено та оформлено матеріали до друку.

**Апробація результатів дисертаційної роботи.** Основні положення дисертаційної роботи було оприлюднено та обговорено на науково-практичних конференціях, симпозіумах, конгресах: The 7th International scientific and practical conference “The world of science and innovation”; 10-12 лютого 2021, London, United Kingdom; Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених «BIMCO-2021» 6-9 квітня 2021, Чернівці, Україна; The 12th International scientific and practical conference “Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects”, 22-24 травня 2022 р., Berlin, Germany; Науково-практична конференція з міжнародною участю "YOUNG SCIENCE 4.0" (для молодих вчених); 30 травня

2022 р., Київ, Україна, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; Науково-практична конференція «Наука сьогодення: парадигма інноваційного розвитку суспільства і технологій», 24-25 червня 2022 р., Київ, Україна; Науково-практична конференція з міжнародною участю до всесвітнього дня здоров'я 2023 р. та 75-річчя ВООЗ «Здоров'я для всіх» (Health for all), м. Київ, 06 квітня 2023 р.; 92-ї науково-практична конференція студентів і молодих вчених «Інновації в медицині та фармації», 23-25 березня 2023 р., Івано-Франківськ, Україна; 83-ї всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023», 25–26 травня 2023 р., м.Запоріжжя, Україна; Всеукраїнська науково-практична конференція "Медична наука - 2023", 1 грудня 2024, Полтава, Україна; International scientific conference «The greatest humankind achievements in healthcare and veterinary medicine», 7-8 лютого 2024, Riga, Latvia; International scientific and practical conference «Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects», 26-27 лютого 2021, Lublin, Poland; науково-практична конференція «Сучасні аспекти розвитку персоніфікованої медицини: виклики сьогодення і погляд у майбутнє», 01-02 листопада 2023 р., Київ, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами; науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря», 22-23 червня 2023 р., Тернопіль, Україна.

**Публікації за темою дисертації.** За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт, з яких 6 статей у фахових виданнях України, 1 стаття у виданні, індексованому в наукометричній базі Scopus, 11 робіт у збірниках тез доповідей вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 214 сторінках машинописного тексту, з них основного тексту 138 сторінок. Наукова праця складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 26 таблицями, 35 рисунками. Список літератури містить 232 джерела, в тому числі 22 кирилицею і 210 латиницею.

**РОЗДІЛ 1**  
**АКТУАЛЬНІ КОНЦЕПЦІЇ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ**  
**МЕХАНІЗМІВ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ**  
**ХВОРОБИ ТА ЇЇ АСОЦІАЦІЇ З ОЖИРІННЯМ**  
**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

1.1. Сучасний погляд на епідеміологію, етіологічні чинники та фактори прогресування ГЕРХ.

В останні десятиліття ГЕРХ займає лідируючу позицію серед нозологій гастроентерологічного профілю. Невпинно збільшується кількість хворих серед молодих осіб. Також варто зауважити, що переважна більшість пацієнтів скаржиться на погіршення щоденної продуктивності, зниження якості життя та працездатності, що в перспективі має вагомі соціально-економічні наслідки [46].

Згідно з епідеміологічними дослідженнями найбільша захворюваність спостерігається в країнах Південної Азії та Південно-Східної Європи і становить близько 25%, а найнижча, менше 10% - у Південно-Східній Азії, Канаді та Франції [43]. Симптоми ГЕРХ щонайменше раз на тиждень відмічає приблизно 20% населення США, а кількість госпіталізацій з приводу загострень сягає 110 тис. на рік [148]. На базі Національного інституту здоров'я шлунково-кишкового тракту проведено дослідження, у якому брало участь 71 812 учасників, 32 878 з них (44,1%) повідомили про наявність симптомів ГЕРХ у минулому, а 23 039 (30,9%) відмічали печію за останній тиждень, тобто двоє з п'яти учасників хоча б раз за життя відчували симптоми ГЕРХ, а одного з трьох учасників симптоми ГЕРХ турбували протягом останнього тижня [35].

Однак достовірна статистика захворюваності невідома, що пояснюється наступними аспектами: по-перше, невелика частина хворих звертається за медичною допомогою через широку доступність безрецептурних антицидних

засобів. По-друге, ГЕРХ характеризується великим розмаїттям симптомів, як типових: печія, регургітація, відрижка повітрям, гикавка, кислий присмак у ротовій порожнині, так і атипових: відчуття «кому» в горлі, некардіальний біль у грудній клітці, кашель, ерозії зубів, ксеростомія, афтозні виразки, печіння в роті, гіперестезія, бруксизм, скронево-нижньощелепний розлад [17,23,153]. Через варіабельність симптоматики, подібність проявів ГЕРХ та хвороб серцево-судинної, дихальної систем, патологій стоматологічного профілю, низьку обізнаність серед лікарів первинної ланки, гостро постає питання своєчасної діагностики ГЕРХ та виявлення ускладнень. Одним з найпоширеніших позастравохідних симптомів ГЕРХ являється хронічний кашель, який вводить в оману навіть досвідчених практиків. За умови виключення бронхіальної астми та синдрому постназального стікання, наступною причиною для розвитку цього симптомакомплексу необхідно розглядати ГЕРХ [194]. Статистичні дані свідчать, що 10–59% випадків хронічного кашлю патогенетично пов'язані з ГЕРХ [25], а саме проксимальний рефлюкс і мікроаспірація шлункового рефлюксату безпосередньо подразнюють дихальні шляхи та індукують кашель. Іншим імовірним механізмом вважається стимуляція рефлюксом вагусного езофагобронхіального рефлексу [95].

Ще одним викликом являється безсимптомний перебіг ГЕРХ, який особливо актуальний для пацієнтів похилого віку та осіб з стравоходом Баретта. Подібне явище може пояснюватись гіпоацидністю шлункового середовища або високим больовим порогом. Через тривалий асимптомний період захворювання, більшість літніх пацієнтів потрапляють до закладів надання медичної допомоги вже з ускладненнями.

Що стосується гендерних особливостей ГЕРХ, проведений метааналіз [43], в ході якого опрацювали дані 407 тис. осіб, показав, що загальна поширеність симптомів ГЕРХ у жінок дещо вища, порівняно з чоловіками 16,7% проти 15,4% [5]. Інше ретроспективне дослідження виявило, що при

наявності симптомів печії та регургітації у жінок частіше діагностували неерозивну форму ГЕРХ, у чоловіків – ерозивний езофагіт. Однак у чоловіків з тривалою симптоматикою ГЕРХ достовірно частіше виявляють стравохід Барретта (23%) порівняно з жінками (14%) [78]. Після настання менопаузи вірогідність розвитку ерозивного езофагіту серед жіночої популяції стрімко зростає, та ступінь ризику ускладнень прирівнюється до чоловіків. Припускається, що тяжкість перебігу ГЕРХ, прогресування та розвиток ускладнень значним чином залежить продукції статевих гормонів у жінок. Протизапальна властивість естрогену в репродуктивний період відіграє захисну роль у процесах прогресування метаплазії стравоходу до аденокарциноми стравоходу [5]. Також декілька досліджень продемонстрували більш високий рівень тривоги, вираженіший негативний ефект ГЕРХ на повсякденну активність та якість життя у жінок порівняно з чоловіками. [140].

Недостатньо уваги в науковому середовищі приділено особливостям ГЕРХ у різних вікових когортах та персоніфікованим терапевтичним підходам з урахуванням віку та коморбідної патології. Існує позитивна кореляція між віком пацієнтів та тяжкістю перебігу рефлюкс-езофагіту [167]. Також старіння асоціюється зі зростанням частоти госпіталізацій внаслідок ерозивного езофагіту та несприятливих подій на фоні ГЕРХ, що пояснюється змінами механофізичних властивостей стравоходу та стравохідно-шлункової зони, уповільнення перистальтики ШКТ, зменшення секреції слини та бікарбонатів, зниження тиску LES з внаслідок фізіологічних вікових процесів, слабкість діафрагми та збільшення частоти діафрагмальної киля, коморбідні хвороби, зокрема цукровий діабет, ІХС, хвороба Паркінсона, тощо, що вимагають медикаментозної корекції та додатково впливають на ланки патогенезу ГЕРХ [11,80,130].

Варто акцентувати увагу на тому, що у пацієнтів похилого віку тяжкі форми рефлюкс-езофагіту зустрічаються частіше, ніж у молодих осіб, а саме

серед пацієнтів, віком до 21 років діагностування складає 12% , порівняно з 37% у пацієнтів старше 70 років. ОШ тяжкого езофагіту збільшувався на 1,17 (95% ДІ, 1,13–1,20) з кожними 10 роками життя ( $P < 0,001$ ) [199].

Не зважаючи на активні наукові дослідження, патофізіологічні механізми ГЕРХ не до кінця зрозумілі, що в свою чергу призводить до незадовільних терапевтичних результатів, труднощів діагностичного пошуку та появи нових рефрактерних форм ГЕРХ [6, 208]. До етіологічних факторів ГЕРХ відносять спадковість, стрес, індивідуально-психологічні особливості, надмірну вагу, вживання алкоголю, паління, певні продукти, такі як солодощі, газовані напої, кава, міцний чай, переїдання, тощо [18, 189, 204, 207]. Є дані що сон на правому боці та на спині позитивно корелює з частотою виникнення епізодів закиду вмісту шлунка до стравоходу [39, 164].

Чимало досліджень продемонстрували негативний вплив паління на нижній стравохідний сфінктер, зумовлений блокуванням холінергічних рецепторів нікотином і, як наслідок, розслабленням циркулярних м'язових волокон LES [88, 154]. Паління тютюну асоціюється зі зниженням швидкості секреції слини, зменшенням концентрації бікарбонатів і пролонгованим часом кислотного кліренсу [129]. Із зростанням популярності за останні роки вейпу та електронних сигарет, з'являються нові дослідження про негативні наслідки для слизової оболонки ШКТ [135].

Серед фахової літератури зустрічаються переконливі дані про те, що розлади сну та зменшення його тривалості підвищують ризик розвитку ГЕРХ, ймовірність появи позастравохідної симптоматики ГЕРХ. Також інсомнія асоціюється з нічними епізодами рефлюксу, затримкою спорожнення шлунка, зменшення частоти тимчасового розслаблення нижнього стравохідного сфінктера (TLESR), зниження базального тиску верхнього стравохідного сфінктера та зміни первинної та вторинної перистальтики стравоходу [41, 48, 84].

Встановлена етіологічна роль у виникненні та посиленні рефлюксу деяких груп препаратів: блокаторів кальцієвих каналів, статинів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, нітратів, опіоїдів на основі кодеїну, ацетамінофену, прогестерону, теофіліну [60, 115].

Останні роки прицільно вивчається взаємозв'язок між інфікуванням *H. pylori* та патогенезом ГЕРХ, однак висновки вчених суперечливі [159, 205]. Метааналіз чисельних рандомізованих досліджень продемонстрував підвищений ризик ерозивної ГЕРХ після успішної ерадикаційної терапії *H. pylori*, зумовлений посиленням секреції соляної кислоти, зокрема серед пацієнтів з слабкістю нижнього стравохідного сфінктеру [172, 207]. Разом з тим, деякі науковці стверджують, що ерадикація *H. pylori* не впливає на клінічні наслідки щодо виникнення ГЕРХ ні в короткостроковому, ні в довгостроковому періоді після проведення терапії [124, 143]. Є дані, що колонізація *H. pylori* пов'язана з збільшенням симптомів ГЕРХ, оскільки при цьому спостерігається підвищення рівня оксиду азоту в шлунку, і як наслідок, зниження тонусу нижнього стравохідного сфінктера. Однак не встановлено порогове значення оксид азоту, при якому стає очевидна негативна дія на гладку мускулатуру ШКТ. Синтез лужного аміаку бактерією *H. pylori* призводить до підвищення рН постпрандіальної кислотної кишені, що в результаті зумовлює послаблення симптомів ГЕРХ та знижує імовірність розвитку рефлюкс-езофагіту [104].

Відомо що психічна складова здоров'я людини та функціонування травної системи тісно пов'язане. За статистичними даними частота діагностування психосоматичної патології на первинному прийомі лікаря становить від 30 до 57% від усіх звернень, серед хворих гастроентерологічного профілю – від 36% до 71% [169].

Шлунково-кишковий тракт і мозок взаємодіють двонаправлено через численні нейронні, ендокринні та імунні механізми, утворюючи так звану кишково-мозкову вісь. Ця складна система зв'язку не тільки регулює

шлунково-кишковий гомеостаз, але й впливає на мотивацію та пізнавальні функції. Вісь мозок-кишечник включає центральну нервову систему, вегетативну нервову систему, кишкову нервову систему, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь і кишкову пептидну сигналізацію. Кишково-мозкова вісь бере участь у інтеграції функцій кишечника та роботи емоційних і когнітивних центрів мозку, підпорядковуючи безліч механізмів, таких як апетит, насичення, імунна відповідь, кишкова проникність, ентеральні рефлекси та ендокринна сигнальна провідність [169].

Коморбідність функціональних захворювань з психіатричною патологією доволі часто зустрічається в клінічній практиці, що підтверджує концепцію кишково-мозкової осі [129]. Близько 60% пацієнтів з функціональними захворюваннями страждають на невротичні розлади, серед яких депресія та тривожні розлади посідають лідируюче місце. [186]. При ГЕРХ відмічається причинно-наслідковий зв'язок між стресовими тригерами та загостренням симптомів.

Вплив психосоціальних чинників на модуляцію рухових реакцій та вісцеральну гіперчутливість стравохідно-шлункової зони реалізується через механізми периферичної та центральної сенсибілізації. У осіб з ГЕРХ та супутніми психоемоційними порушеннями центральне перезбудження зберігається навіть після закінчення епізоду рефлюксу та припинення дії кислоти, оскільки нервовий центр володіє великою пластичністю під час вісцерального болю, що стає причиною безперервного болю [62, 101].

В свою чергу, психоемоційні подразники визначають поведінку хворого, реакцію на хворобу, особливості клінічної картини ГЕРХ. Таким чином, аномальна взаємодія між психосоціальними факторами, центральною нервовою системою та шлунково-кишковою системою призводить до порушення регуляції осі мозку-кишечник [61].

Варто підкреслити, психосоматичними захворюваннями здебільшого страждає молоде працездатне населення. Соціальні та генералізовані тривожні

розлади, тривожно-фобічні розлади найчастіше зустрічаються серед популяції, віком від 18 до 34 років. Однак тільки п'ята частина (20,6%) осіб з психосоматичними розладами зверталась за медичною допомогою до закладів охорони здоров'я. З них 23,2% залишились без підтримки та лікування. Іншим 30,8% призначено виключно медикаментозне лікування, 19,6% проходили психотерапію, і тільки 26,5% суб'єктів отримали комплексне лікування, яке включало психотерапію та фармакологічну корекцію [9].

Психологічні розлади та функціональні захворювання ШКТ, зокрема ГЕРХ, поєднані спільним генетичним підґрунтям, а саме генами, які беруть участь у серотонінергічній активності. Гомозиготний поліморфізм G-білка бета3 C825T тісно пов'язаний з розвитком функціональними розладами та порушенням моторики ШКТ. Подібну варіабельність G-білка зафіксовано й при депресивних розладах.

На тлі тривожно-депресивних розладів можливе зниження порогового сприйняття рефлюксу, надмірна реакція та чутливість на фізіологічні подразники стравоходу та шлунка, а часті та тривалі епізоди печії посилюють тривогу, занепокоєння, апатію пацієнтів. Переважна частина хворих ГЕРХ мають нічну симптоматику, що значною мірою впливає на сон, перешкоджає відпочинку та посилює тривогу й напруженість [28]. Наявність позастравохідних симптомів асоціюється з вираженішою тривогою, а кількість епізодів рефлюксу негативно корелює з рівнем тривожності [121].

Мета-аналіз 9 обсерваційних досліджень встановив, що у пацієнтів з ГЕРХ імовірність депресії підвищувалась у 2,63 рази (OR, 2,63; 95% ДІ, 1,75-3,95) і в 3,43 рази - ризик тривоги (OR, 3,43; 95% ДІ, 1,95-6,03). Тобто, пацієнти з ГЕРХ мають більшу схильність до тривоги, ніж до депресії. Також отримано дані, що серед осіб з психосоматичними розладами частота ГЕРХ зростала в 2,23 рази (95% ДІ, 1,42-3,51) [62].

Група вчених, Kim SY et al., проаналізувавши дані 64 тис. хворих, виявила чіткий зв'язок між захворюваністю на ГЕРХ і дебютом депресивних

розладів, що може пояснюватися надмірною активацією вегетативної нервової системи, стимуляцією блукаючого нерву, а також запальною відповіддю центральної нервової системи на гіперсекрецію цитокінів, а саме інтерлейкіну (IL)-6, IL-8, IL-1beta, інтерферону гамма (IFN- $\gamma$ ), фактору некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ) [79].

Чимало наукових праць показали прямий кореляційний зв'язок між вираженістю симптоматики ГЕРХ та проявами тривожно-депресивних розладів, зокрема у студентів та осіб молодого працездатного віку, отримані результати ймовірно пов'язані з стресовими факторами в повсякденній діяльності, стрімким темпом життя і соціальною дезадаптацією, недосипанням, палінням [8, 139, 207]. Отримані дані обґрунтовують необхідність додаткового скринінгу на психосоматичні розлади при діагностуванні ГЕРХ в рутинній практиці клініцистів.

Інше дослідження показало, що вираженість за грудинного болю та печії при ГЕРХ прямо пропорційно залежала від рівня тривоги та депресії, також показники якості життя обернено пропорційно залежали від рівня тривожності,  $r = -0.73$ ;  $P < 0.001$  для ментального компоненту здоров'я та  $r = -0.32$ ;  $P < 0.001$  для фізичного компоненту здоров'я [75].

Недостатньо вивченим є питання ролі та місця психоемоційних факторів у прогресуванні та рецидуванні ГЕРХ у осіб з ожирінням. В літературних джерелах зустрічаються дослідження про двонаправлений вплив депресії та тривоги на приріст ваги, так і навпаки, про ризики появи психосоматичних розладів на фоні надлишкової ваги [3, 103, 126]. Встановлено, що серед осіб з ожирінням імовірність розвитку депресивних станів зростає на 23–36%, на тривожних розладів - на 30 % [49]. Є переконливі наукові дані про збільшення концентрації СРБ в крові при депресії, що дає змогу вважати СРБ прогностичним маркером початку депресивних розладів, зокрема з атиповим перебігом, у осіб з надлишковою вагою [64].

Нейрофізіологічні дослідження продемонстрували низку структурних змін в головному мозку при ожирінні, а саме зменшення сірої речовини кори, ущільнення клітин гіпокампу та мигдалини, що пояснюється надмірною активацією мікроглії та астрогліозом. Схожі імунометаболічні зміни спостерігаються у осіб із розладами настрою і психосоціальною дезадаптацією [131, 156]. Внаслідок нейрозапалення при ожирінні відбувається збільшення кліренсу серотоніну із синаптичної щілини в гіпокампі, і як наслідок, порушення передачі сигналів нервовими волокнами. В результаті спостерігається зниження ефективності препаратів групи СІЗЗС у осіб з ожирінням і супутньою депресією. Спільним підґрунтям для розвитку ожиріння та депресивних розладів виступає лептинорезистентність. Розробка терапії, спрямованої на корекцію лептинорезистентності, - необхідний крок для встановлення контролю над атиповою депресією, що супроводжується метаболічними змінами на тлі ожиріння [109].

Оскільки ключова роль ожиріння в патогенезі ГЕРХ не викликає сумнівів, патогенетичні взаємозв'язки між психоемоційними порушеннями, метаболічним синдромом та ГЕРХ потребує вивчення.

## 1.2. Патофізіологічні та біохімічно-молекулярні концепції коморбідного перебігу ГЕРХ та ожиріння у осіб молодого віку.

Ожиріння становить серйозну загрозу людству на планеті і вже давно набуло характеру пандемії [14]. Згідно доктрин ВООЗ, ожиріння – це аномальне або надмірне накопичення жиру, причиною якого є енергетичний дисбаланс між споживаними та витраченими калоріями [155]. Спрогнозовано, що до 2030 року, 50% дорослого населення страждатиме від ожиріння, тоді як кожен 4-й матиме ожиріння високого ступеня [191]. Якщо нинішня тенденція збережеться, в недалекому майбутньому в 33 з 53 країн Європи поширеність цієї патології становитиме 20% і навіть більше [142]. На сьогодні статистичні

дані невтішні: понад 1,9 мільярда дорослих мають надлишкову вагу, а понад 600 мільйонів страждають ожирінням

За останніми свідченнями дослідників збільшення вісцерального жиру пов'язане з підвищеним ризиком ГЕРХ та ерозивного езофагіту не тільки серед суб'єктів з надмірною вагою, а й серед осіб з ІМТ  $<25$  кг/м<sup>2</sup> [82]. Крім цього, абдомінальне ожиріння має прогностично несприятливіше значення для розвитку ЕЕ, СБ, аденокарциноми стравоходу порівняно з зростанням ІМТ [71, 195].

Гостро постає проблематика діагностування, контролю над перебігом та прогресуванням коморбідної патології, тому спільні патогенетичні механізми ГЕРХ та ожиріння представляють інтерес серед наукової спільноти [76]. Згідно наукових даних від 36 до 46% людей з ожирінням мають симптоми ГЕРХ. Крім цього, поширеність патології пропорційна тяжкості ожиріння: в осіб з індексом маси тіла (ІМТ)  $<25$  кг/м<sup>2</sup> захворюваність ГЕРХ становить 23%, при ІМТ від 25 до 30 кг/м<sup>2</sup> – 27%, якщо ІМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> – 50% [176].

Чимало досліджень показали стійкий зв'язок між вираженістю симптомів та надмірною вагою. S.-K. Park, T. Lee, H.-J. et al. провели ретроспективне дослідження з 15 тис. учасниками, в результаті якого було встановлено, що серед суб'єктів із загальним ожирінням (ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) і зниженням ІМТ  $\geq 2$  кг/м<sup>2</sup> скоригований коефіцієнт шансів (OR) покращення симптомів ГЕРХ становив 2,34 (95% ДІ, 1,70-2,83) [82]. Серед суб'єктів з абдомінальним ожирінням (об'єм талії  $\geq 90$  см), яким вдалося зменшити об'єм талії  $\geq 5$  см, відповідно OR становив 2,16 (95% ДІ 1,56-2,90). Тобто зниження ваги та об'єму талії достовірно пов'язане з позитивною динамікою перебігу ГЕРХ [40]. Велике перспективне когортне дослідження в рамках програми зниження ваги в Канзасі, США, показало, що після 6 місяців зниження ваги в середньому на  $13 \pm 7,7$  кг, 81% учасників відзначили зменшення печії та регургітації, з них 65% повністю позбулися симптомів, а 15% спостерігало часткове полегшення рефлюксу [168]. Група вчених, Valentini DF Jr, Fernandes

et al, підтвердили позитивний зв'язок між втратою ваги та зменшенням симптомів, виміряним за шкалою GERX-HRQL ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,001$ ) [184].

Накопичено достатньо наукових праць щодо моторно-евакуаторних розладів шлунково-стравохідної зони на тлі ожиріння, що мають різноманітне патофізіологічне походження. Однією з причин виникнення рефлюксу являються кили стравохідного отвору діафрагми - анатомічні дефекти, спричинені погіршенням фіксації кардії діафрагмальною мембраною стравоходу, ослабленням або розривом діафрагмально-стравохідної зв'язки [36, 47].

Ожиріння асоціюється з підвищенням внутрішньочеревного тиску, що призводить до збільшення градієнту трансдіафрагмального тиску і стає предиктором розвитку GERX [34].

Ключову роль відіграють порушення функціонування нижнього стравохідного сфінктера [4], а саме зниження тиску та збільшення частоти епізодів спонтанного розслаблення НСС [63]. Координація м'язової діяльності НСС забезпечується іннервацією блукаючого нерва, який походить від дорсального рухового ядра в стовбурі мозку і сполучається з мієнтеріальним нервовим сплетінням у стравоході. У нервово-м'язовому з'єднанні вивільняються збуджуючі нейротрансмітери, такі як ацетилхолін, і гальмівні нейромедіатори, такі як оксид азоту, що викликає скорочення або розслаблення м'язів і стимулює перистальтичні рухи [174]. При розтягненні шлунка спостерігається активація вагусних аферентних волокон гастро-езофагеальної зони та передача нервового імпульсу до ядра солітарного тракту. Далі нервові імпульси досягають дорсального моторного ядра блукаючого нерва, прямують вздовж еферентних волокон блукаючого нерва до НСС і ніжок діафрагми, спричиняючи розслаблення НСС, скорочення стравоходу та зниження напруги стравохідного отвору діафрагми. Порушення однієї з ланок передачі нервового сигналу значним чином впливає на функціонування антирефлюксного бар'єру та сприяє GERX [112, 210].

У здорових суб'єктів тиск у LES перевищує тиск у шлунку, і під час споживання їжі LES зазнає тимчасового фізіологічного розслаблення, щоб полегшити проходження їжі в шлунок. Проте в осіб із ГЕРХ та супутнім ожирінням можуть спостерігатися спонтанні мінущі розслаблення LES, які не пов'язані з ковтанням. Як наслідок, відбувається надмірне підвищення внутрішньошлункового тиску, що перевищує тиск у LES, створюючи сприятливі умови для закиду шлункового вмісту в стравохід. Також у осіб із ожирінням спостерігається збільшення часу проходження їжі через стравохід порівняно з суб'єктами з нормальним ІМТ, що ймовірно пояснюється підвищеним опором шлунка та шлунково-стравохідного переходу [20], зниження швидкості спорожнення шлунка та тиску в НСС разом із збільшенням частоти тимчасових розслаблень НСС, пов'язаних з вивільненням холецистокініну [11] та гіперперфузією стінки стравоходу [149].

Серед науково літератури є дані про причинно-наслідковий зв'язок стійких повздожних скорочень стравоходу та появи некардіального болю в грудній клітці й печії. В основі цих дискоординованих спазмів м'язової стінки стравоходу лежать порушення мікросудинного кровотоку у довгастому мозку у вигляді ішемії ядер блукаючого нерва під впливом гіперсекреції ацетилхоліну. Як наслідок виникає транзиторна ішемія стравоходу та порушення перистальтики. Наступний імовірний механізм полягає в потовщенні м'язової оболонки стравоходу. Серед фармакологічних засобів з перемінним успіхом призначають ІПП, блокатори кальцієвих каналів, нітрати та інгібітори фосфодіестерази. Ендоскопічні методи терапії з використанням ботулінічного токсину або пневматичної дилатації продемонстрували суперечливі результати, тому потребують додаткових спостережень [33, 113, 137, 146, 147].

Важливим антирефлюксним механізмом є кут Гіса - кут між дном шлунка і стравоходом, анатомічно в ділянці переходу стравоходу в кардіальну частину шлунка. Надлишкове відкладення жирової тканини, в цій зоні

збільшує кут і трансформує його з гострого в тупий (від  $90^0$  до  $180^0$ ), сприяючи виникненню рефлюксу [185].

На початку 21-го сторіччя було висунуто гіпотезу про етіологічну роль у розвитку ГЕРХ кислотної кишені, специфічної ділянки в проксимальному відділі шлунка, яка формується поверх прийнятої їжі та уникає буферного ефекту їжі. Зокрема, вищезгадана концепція стосується пацієнтів з ожирінням та діафрагмальною кілою, і пояснює механізм виникнення постпрандіальних рефлюксів [108, 173, 111].

### 1.3. Вплив секреторної активності адипоцитів жирової тканини на розвиток ГЕРХ

Вісцеральна жирова тканина містить адипоцити, вбудовані у колагеновий скелет, субпопуляцію стовбурових клітин, преадипоцити, фібробласти, лейкоцити, макрофаги та ендотеліальні клітини [52]. Жирова тканина слугує не тільки енергетичним резервуаром, модулятором ангиогенезу [210], захисним шаром для внутрішніх органів, а й являється динамічним ендокринним та імуногенним органом, оскільки завдяки гіпертрофованим та проліферованим адипоцитам, макрофагам M1 синтезуються біологічно активні адипокіни, такі як інтерлейкін (IL)-1, IL-6, IL-8, інтерферон- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , лептин, апелін, резистин, тощо. [13, 51, 134]. Додатково, у гіпертрофованій жировій тканині збільшується концентрація тучних клітин, дендритних клітин, CD4<sup>+</sup>, Th1, Th17, CD8<sup>+</sup>, цитотоксичних Т-лімфоцитів. Таким чином на тлі ожиріння виникає стан системного низькодиференційованого запалення. Рецептори PPAR $\gamma$ , що присутні в адипоцитах, окрім процесів активації та проліферації адипоцитів, беруть участь у запальній реакції та інгібуванні запалення [59].

Все частіше увагу дослідників привертає лептин – пептидний гормон, який синтезується адипоцитами вісцеральної та підшкірної жирової тканини, і виділяється безпосередньо в кров. В наукових джерелах є дані, що лептин

також виробляється плацентою, яєчниками, скелетними м'язами та шлунком [116]. Адипоцити синтезують лептин повільно конститутивним ендокринним способом, а слизова оболонка шлунка - швидко регульованим екзокринним способом у шлунковий сік [99]. Лептин за властивостями прирівнюється до гострофазових маркерів, оскільки збільшує продукцію запальних цитокінів IL-6, IL-12 і TNF- $\alpha$ . В той же час, TNF- $\alpha$  та IL-1 посилюють експресію лептину в жировій тканині та кров'яному руслі. Виникає петля зворотного зв'язку, що пояснює виникнення стану хронічного запалення [128, 162].

За фізіологічних умов концентрація лептину в плазмі крові корелює з відсотком жирової тканини в тілі та зменшується при схудненні та низьковуглеводній дієті. Експресія та секреція лептину змінюється під дією багатьох чинників. Інсулін, глюкокортикостероїди, TNF- $\alpha$  та естрогени стимулюють секрецію та вивільнення лептину, а вільні жирні кислоти, гормоном росту та андрогени – інгібують [81, 69]. Ключовою роллю лептину вважається підтримка енергетичного балансу [179], шляхом підсилення анорексигенних пептидів: проопіомеланокортину/кокаїну та амфетамін-регульованого транскрипту, й інгібування орексигенних пептидів - нейропептиду Y/агутіпептиду, в дугоподібному ядрі гіпоталамуса або «центрі насичення», в результаті відбувається зниження апетиту після прийому їжі та стимулювання енерговитрат [44]. Припускається, що надмірна вага пов'язана зі зменшенням транспорту лептину через гематоенцефалічний бар'єр до гіпоталамуса, і як наслідок, гіперфагією. Висока концентрація циркулюючого лептину при ожирінні стимулює транскрипцію SOCS3 (супресор передачі сигналів цитокінів) та руйнує нейронні каскади внутрішньоклітинної передачі сигналів [16]. В свою чергу, центральна лептинорезистентність, спричинена порушенням транспортування лептину, сигналізації лептину та нейронних ланцюгів-мішеней лептину, вважається основними ланками патогенезу ожиріння [31,45]. Інший патологічний шлях лептинорезистентності включає мутації в генах рецептора лептину (LEPR), лептину (LEP), POMC або в гені

рецептора меланокортину - МК4Р (MC4R), що спричиняють порушення їх експресії, обумовлюють нестачу білків, збільшують споживання їжі і призводять до ожиріння.

Ожиріння провокує збільшення утворення ендоканабіноїдів в головному мозку та в гіпертрофованій жировій тканині. Ендоканабіноїди через рецептори СВ1 підсилюють апетит, таки чином формуючи «хибне» коло. В результаті чого орексигенний ефект панує над анорексигенною дією лептину. Завдяки стимуляції рецепторів СВ1 відбувається затримка спорожнення шлунка і збільшення секреції шлункової кислоти [21].

Чимало досліджень продемонстрували прямий зв'язок між підвищеними рівнями лептину та розвитком СБ, аденокарциноми стравоходу [24, 119, 196]. Через посилення інфільтрації стравоходу CD3+ лімфоцитами внаслідок гіперлептинемії, погіршується перебіг рефлюкс-езофагіту [111]. Варто зазначити, надмірна експресія лептину та фосфорильованого ObR негативно впливає на слизову оболонку шлунка [68] й асоціюється з раком шлунка [26]. Крім того, лептин стимулює клітинну проліферацію та пригнічує апоптоз у клітинах ОАС через позаклітинну сигнал-регульовану кіназу (ERK), р38 мітоген-активовану протеїнкіназу (МАРК), фосфоінозитид-3-кіназу (PI3K)/Akt та JAK2-залежну активацію циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і простагландину E2 (PGE2), що потенційно може призводити до швидкого прогресування неерозивної форми ГЕРХ в ерозивний рефлюкс-езофагіт.

Група вчених Garcia et al. в ході експерименту виявили значне перевищення рівнів лептину у пацієнтів з СБ, порівняно з контрольною групою здорових осіб, який не залежав від статі, раси та абдомінального ожиріння, що свідчить про роль лептину у виникненні СБ [50].

Окрім вісцеральної тканини, лептин також продукується і виділяється головними клітинами корпусу шлунка. Тому можливе виявлення цього адипокіну в шлунковому соку. Роль люмінального лептину не встановлена, однак існує гіпотеза про регуляторну активність в процесах збереження

цілісності слизової оболонки та всмоктування поживних речовин. Недостатньо висвітленим є питання впливу лептину на клінічний перебіг та ендоскопічну тяжкість ГЕРХ як у пацієнтів з ожирінням, так і у осіб з нормальною вагою. Науковці припустили, що лептин може викликати зниження моторики стравоходу, затримку спорожнення шлунка та порушення механізмів розслаблення пілоричного відділу шлунка, зокрема при ожирінні [117, 201].

Вкрай важливо продовжувати дослідження спільних механізмів, що лежать в основі впливу вісцерального ожиріння та індукованого адипокінами запалення на цілісність епітеліального бар'єру стравоходу, очевидно, виправдано. Такі дослідження можуть визначити цілі для лікування, яке могло б покращити цілісність бар'єру і таким чином запобігти ускладненням ГЕРХ.

#### 1.4. Питання ролі та місця ендотеліальної дисфункції у патогенезі ГЕРХ із супутнім ожирінням.

Одним з провідних механізмів порушення моторики та тонуусу гладкої мускулатури ШКТ являється ендотеліальна дисфункція, елементом якої є NO – гальмівний неадренергічний, нехолінергічний нейромедіатор, який окрім регуляції секреції, значним чином впливає на релаксацію та моторику гладкої мускулатури ШКТ. Більшість ефектів цього нейромедіатора забезпечується NO-GC, а потім трансдукується цГМФ-залежними механізмами [58].

Продукція ендогенного NO здійснюється з амінокислоти L-аргініну та  $O^2$  під дією 3 ізоформ NO - синтаз: ендотеліальної (e-NOS або NOS III), нейрональної (nNOS або NOS I), індукцибельної (iNOS або NOS II), що експресуються різними типами клітин [32,55,56]. Всі три ізоформи NOS та їх варіанти сплайсингу експресуються в клітинах шлунково-кишкового тракту, однак у регуляції перистальтики основну роль грає NO, що індукується ізоформою nNOS. Встановлено, що дефіцит нейронів, пов'язаних з експресією NOS, сприяє захворюванню, що супроводжується порушеннями рухової

активності шлунка та стравоходу [66]. В експерименті Groneberg et al. поєднана блокада гальмівної нервово-м'язової передачі метиловим ефіром  $\text{LN}^G$ -нітроаргініну (L-NAME) та апаміном (блокаторами NOS та SK каналів відповідно) призводила до порушення перистальтики та нерегулярних скорочень кругового м'яза, що додатково свідчить про важливість NO в регуляції моторики [58].

Екзогенний NO утворюється в просвіті верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в результаті відновлення нітриту слини до NO в реакції з кислотним рефлюксантом, при чому у осіб з ГЕРХ генерація NO з нітратів через нітрит слини була максимальною у гастро-езофагеальній зоні [85].

Моторно-евакуаторна функція шлунка забезпечується балансом між нервово-збуджуючими (переважно холінергічні) і гальмівними впливами [102]. Критично важливою умовою для підтримки фізіологічного функціонування травної системи є синтез NO в оптимальному діапазоні, оскільки NO здатний виконувати як цитопротекторну, так і цитотоксичну функцію в залежності від концентрації [67].

NO патогенетично пов'язаний з акомодациєю шлунка – зниженням тонузу проксимального відділу шлунка у відповідь на розтягнення стінок шлунка їжею [158]. Також NO відіграє провідну роль у управлінні транзитом хімусу зі шлунка в дванадцятипалу кишку, уповільнюючи спорожнення шлунка та розслаблюючи сфінктер пілоричного відділу, в якому знаходиться велика кількість нітнергічних нервів у структурі [110,171].

Захисна функція NO полягає в збереженні цілісності слизової оболонки шлунку за допомогою стимуляції секретії слизу й бікарбонату та збільшення резистентності епітеліальних клітин до пошкоджень [87]. Натомість легка стимуляція слизового шару шлунка здатна активувати NOS задля збільшення місцевої експресії NO і трансформації кислого середовища шлунка в більш лужну сторону. У реакціях запалення активно беруть участь тромбоцити. NO пригнічує активацію кров'яних пластинок, інгібуючи агрегаційну й адгезивну

функції, посередством підвищення рівня циклічного гуанозин-3',5'-монофосфату в тромбоцитах. Імунорегуляторна функція NO включає в себе також пригнічення вивільнення метіаторів опасистими клітинами. В свою чергу, опасисті клітини синтезують NO, який автоматично модулює вихід в кровотік інших запальних агентів [96].

Безліч патофізіологічних процесів в організмі протікають за синергічної взаємодії NO з лептином. Лептин впливає на експресію iNOS і COX-2 у макрофагах і хондроцитах, тим самим збільшуючи IFN- $\gamma$ -індуковану продукцію NO та посилюючи запальну відповідь. Лептин стимулює iNOS у жировій тканині, внаслідок чого підсилюється синтез та секреція тенасцину C, глікопротеїну, який за рахунок своїх профіброгенних та прозапальних властивостей викликає запалення жирової тканини й фіброз, і опосередковано призводить до ожиріння. Спільно з IL-1 лептин стимулює активність iNOS, сприяючи запаленню [176]. Лептин здатний активізувати протеїнкіназу A і мітоген-активовану протеїнкіназу і з їхньою допомогою модулювати синтез NO у жировій тканині, що пояснює пряму залежність концентрації нітритів у плазмі крові від кількості надлишкової ваги [161].

В ході проведених експериментів вивлено, що специфічна абляція гена *Lepr* в ділянці гіпоталамуса, який задіяний в процесах експресії nNOS, спричиняла гіперфагію, гіперглікемію, ожиріння та гіподинамію. Можна зробити висновок, гальмування лептином утворення NO в мозку – одна з патогенетичних ланцюгів центральної регуляції харчової поведінки [93].

Добре відомо, що порушення моторно-евакуаторної функції лежить в основі виникнення ГЕРХ, а гальмівний нейромедіатор NO відіграє значну роль в процесах релаксації й підтримки тону м'язової мускулатури ШКТ. Однак питання значимості NO та його порогових рівнів у механізмах розвитку й прогресування ГЕРХ недостатньо висвітлене у науковій спільноті потребує вивчення.

### 1.5. Новітні підходи до терапевтичного менеджменту та профілактики ГЕРХ з урахуванням коморбідного ожиріння.

Проблематика встановлення діагнозу ГЕРХ полягає у відсутності «золотого стандарту» діагностики. Згідно оновлених в 2022 році настанов Американського коледжу гастроентерологів, діагностування ГЕРХ базується передусім на виявленні типових клінічних патернів: печії та регургітації [72]. Позитивна динаміка після 8-тижневого емпіричного курсу ІПП виступає достатнім аргументом на користь діагнозу ГЕРХ. Попри ефективність та економічну вигідність, недоліками цього діагностичного критерія являються низькі чутливість 78% і специфічність 54% [29].

У 50%-60% суб'єктів з клінічними проявами ГЕРХ та підтвердженим рефлюксом, за допомогою рН-метрії не знаходять під час ендоскопії структурних дефектів слизової оболонки ШКТ [6]. Варто наголосити, що еритема дистального відділу стравоходу асоціюється з ГЕРХ лише у 53% виконаних досліджень. Vieth et al. вказують на практичну цінність вимірювання товщини епітелію дистального відділу стравоходу під час ФГДС з біопсією [187], загальна товщина від 430 мкм може розцінюватись як діагностичний критерій ГЕРХ [183]. Не існує патогномонічних ознак ГЕРХ в біоптаті через мінімальні критерії біопсії для діагностики та різну чутливість і специфічність діагнозу. Опосередковано на ГЕРХ в гістопатологічному зразку можуть вказувати знахідки: запалення, базально-клітинна гіперплазія, подовження сосочка та дилатація міжклітинних просторів [4].

Côté-Daigneault et al. наголошують на необхідності проведення імпедансної манометрії серед пацієнтів з ожирінням, оскільки 56% досліджуваних попри відсутність симптомів рефлюксу демонстрували порушення моторики різного ступеню тяжкості [30].

УЗД характеризується малоінвазивністю, швидкістю та простотою у виконанні, й неодноразово досліджувався як додатковий допоміжний метод у визначенні діагнозу ГЕРХ. Wang et al. повідомили, що прогностична цінність

УЗД становила 88,71%, а негативна прогностична цінність становила 81,58%. [189].

Згідно сучасних протоколів лікування першою лінією терапії ГЕРХ являється група ІПП [38, 72]. Однозначною перевагою ІПП являється здатність підтримувати рН шлунка на сталому рівні вище 4 протягом 15-21 годин, на відміну від блокаторів H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів, тривалість дії яких 8 годин. Рандомізовані дослідження виявили ендоскопічну ремісію ерозивного езофагіту на фоні прийому омепразолу 20 мг на день у 80,2% обстежуваних, проти 39,4% випадків призначення ранітидину у дозі 150 мг на день.

Проте в останні роки тривають дискусії щодо доцільності та безпечності довгострокового призначення ІПП. Все більше з'являється повідомлень про відстрочені негативні наслідки, пов'язані з переломами кісток, деменцією, гіпомагніемією, гіповітамінозом [175, 166]. В огляді FDA продемонстровано пряму кореляцію між призначенням ІПП та інфікуванням *Clostridioides difficile* (OR=1,96; 95% ДІ, 1,42, 2,72), зв'язок посилювався при асоціації з антидепресантами (OR=2,99), протисудомними засобами (OR=2,02), антиагрегантами (OR=2,01), антиостеопоротичними препаратами (OR=1,98). Однак автори іншого рандомізованого контрольованого дослідження наголошують на відсутності побічних ефектів внаслідок вживання ІПП протягом 3 років, не рахуючи зростання ризику кишкових інфекцій [114].

Ще одна актуальна проблема – субоптимальна відповідь або відсутність позитивної динаміки на тлі прийому ІПП. Близько 50 % пацієнтів з встановленим діагнозом ГЕРХ повідомляли про відсутність поліпшення самопочуття після прийому ІПП [35]. За свідченнями Vardou et al. від 20% до 40% пацієнтів з НЕРХ продовжують відмічати печію та регургітацію, приймаючи стандартну схему терапії, тоді як у 15% пацієнтів з ЕЕ відсутня ремісія після 8 тижнів фармакотерапії [10]. До переліку ймовірних причин рефрактерної ГЕРХ належать малокислі або некислотні рефлюкси,

поліморфізм цитохрому P450 2C19, супутні функціональна диспепсія та дуоденогастральний рефлюкс [118].

Ruigomez et al. повідомили про гендерні відмінності в результативності ІПП. Часткова симптоматична відповідь на терапію ІПП була пов'язано з жіночою статтю (OR 1,20; 95% ДІ:1,05–1,37) [152]. Експеримент за участі пацієнтів з рефлюкс-езофагітом і частою печією показав, що у чоловіків, порівняно з жінками, у більшій кількості випадків спостерігали зникнення печії (OR 1,35; 95% ДІ: 1,14–1,59;  $p < 0,001$ ) [183].

H2-блокатори доцільно використовувати епізодично, для контролю нічних проривів кислоти [27], оскільки для цієї групи медикаментів характерним є швидкий розвиток тахіфілаксії. Комбінація антацидів з альгінатними препаратами дієва для нівелювання постпрандіального впливу кислоти на стравохід [203]. Новітні розробки лікування ГЕРХ включають калій-конкурентні кислотні блокатори та нейромодулятори (такі як баклофен і габапентин), прокінетики та фітопрепарати, однак їхні потенційні користь та ризики потребують вивчення. [53, 132]

Зважаючи на значний вплив психічної складової на перебіг ГЕРХ, використання психотропних препаратів виправдане та має потенціал. Наприклад, комбінація езомепразолу з антидепресантами або анксиолітиками (флупентиксол і мелітрацен) у лікуванні ГЕРХ показала кращий результат за однокомпонентне призначення езомепразолу [65, 203]. Однак варто враховувати, що переважна більшість психоактивних препаратів у монотерапії посилюють прояви рефлюксу. Наприклад, трициклічні антидепресанти знижують тиск НСС, похідні бензодіазепіну посилюють чутливість до фізіологічних подразників шляхом зниження механізму больового порогу організму, СІЗЗС порушуються моторику стравоходу та провокують повторення епізодів кислотного рефлюксу [97, 98].

Основний акцент у веденні пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та ожиріння стоїть на модифікації способу життя, а саме на корекції харчування

та зниженні ваги, збільшенні фізичної активності, перегляді щоденних побутових звичок. Підняття узголів'я ліжка під час сну, лежання на лівому боці, вправи на глибоке дихання (перехід від грудного дихання до черевного) в позитивному руслі впливають на симптоматику ГЕРХ незалежно від наявності зайвої ваги [77]. Дієта FODMAP, з обмеженням ферментованих олігосахаридів, дисахаридів, моносахаридів і поліолів, та середземноморська дієта показали ефективність стосовно зменшення симптоматики ГЕРХ [150]. Patcharatrakul et al. в ході рандомізованого клінічного дослідження визнали позитивний вплив дієти FODMAP у пацієнтів з ГЕРХ, відмітивши значне послаблення симптомів після їжі та скорочення кількості епізодів транзиторного розслаблення НСС [136]. Когнітивно-поведінкова терапія успішно зарекомендувала себе як допоміжний метод лікування ГЕРХ [74]. Дослідники дійшли висновків, що пацієнти за допомогою КПТ пацієнти навчаються правильно реагувати на фізіологічні стимули, контролювати думки, поведінку та емоції, що і цілому сприяє зменшенню частоти відрижки та поліпшенню повсякденної життєдіяльності та соціальної активності [53, 95].

У разі недостатньої ефективності фармакотерапії ГЕРХ, хірургічне лікування розглядають в якості альтернативи тривалому застосуванню ІПП. Однак, наявність потенційних післяопераційних ускладнень [170], таких як інфікування, кровотечі, перфорація стравоходу, дисфагія, викликає занепокоєння і вимагає обережного, виваженого підходу [217].

Враховуючи відсутність стандартизованого протоколу лікування, що забезпечував би повне усунення симптомів, тривалу ремісію, покращення якості життя, увагу дослідників привертає Даларгін, пептидна сполука та аналог лей-енкефаліну, тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетат. Даларгін – препарат, що впливає на метаболічні процеси. Серед широкого фармакологічного спектру властивостей виділяють кардіопротекторну, нефропротекторну, панкреатопротекторну, імуномодулюючу, антиоксидантну дію. Препарат пригнічує протеоліз, чинить

антисекреторну функцію, сприяє загоєнню виразок слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, володіє анальгетичними та протизапальними властивостями. Спектр корисних властивостей та його потенціал при лікуванні ГЕРХ повністю не розкритий. Подальші дослідження розширять розуміння механізмів дії та допоможуть визначити оптимальні схеми застосування.

Лікування пацієнта ГЕРХ з коморбідним ожирінням - завдання з підвищеною складністю, оскільки супутня патологія обтяжує перебіг ГЕРХ, та не завжди вдається досягти оптимального результату за допомогою стандартного протоколу медикаментозного лікування. Тому питання терапії викликає жваві дискусії серед науковців та потребує пошуку нових рішень та комплексного підходу до проблематики, з урахуванням індивідуально-психологічних характеристик пацієнта та переважаючого клінічного синдрому захворювання.

Таким чином, на сьогодні залишається маловивченим питання ролі гормонів жирової тканини, оксиду азоту і психосоматичних порушень в патогенезі коморбідного перебігу ГЕРХ та ожиріння, особливо у осіб молодого віку, що й зумовило вибір теми нашого дослідження.

*Матеріали І розділу висвітлено в публікаціях:*

1. Опарін ОА, Каширцева ОМ, Опаріна ТН. Сучасне розуміння етіопатогенезу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби: висвітлення ключових аспектів та перспектив. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2023; 2(Б):28-32. doi: 10.15407/internalmed2023.02b.028.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

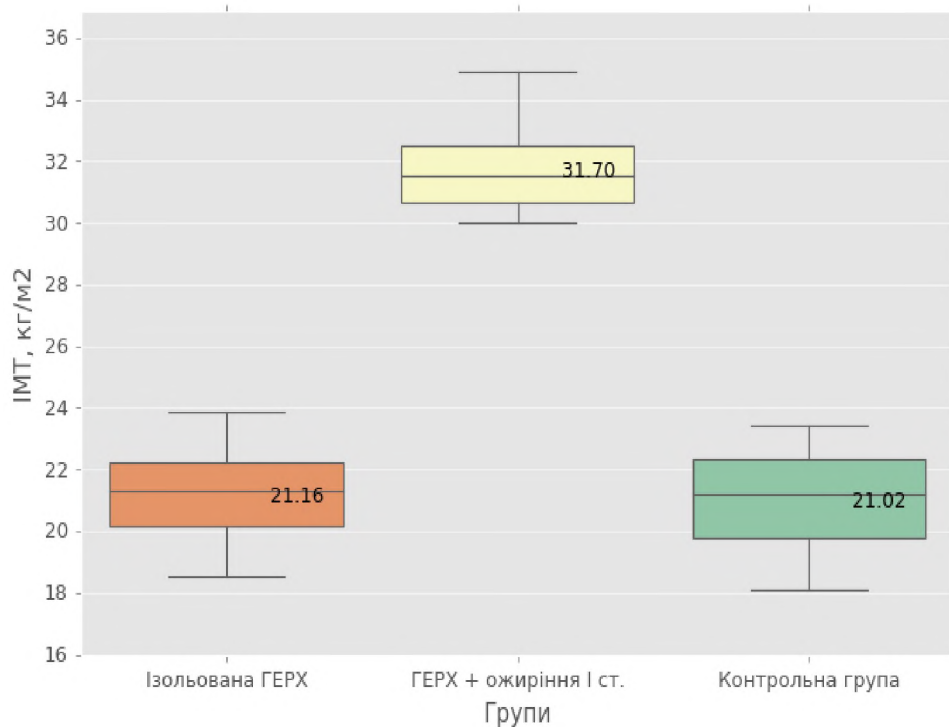
Дисертаційне дослідження виконано на базі Комунального некомерційного підприємства Харківської міської ради «Міська студентська лікарня». Робота проведена у межах науково-дослідних робіт кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України: «Механізми формування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби з супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів», (№ держреєстрації – 0110U002441). Лабораторні обстеження здійснювались на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ХМАПО.

Протокол дослідження схвалено на засіданні комісії з питань етики та біоетики Харківської медичної академії післядипломної освіти (протокол № 5 від 18.12.2020) та повторно розглянутий біоетичною комісією Харківського національного медичного університету (протокол №18 від 03.04.2024). В процесі виконання дотримувались чинного законодавства України, принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Пацієнти були ознайомлені з метою, методами дослідження, очікуваними результатами, користю та можливими побічними ефектами, також учасникам повідомлено про можливість припинення участі за власним бажанням в будь-який момент без пояснення причини. Всі учасники підписали добровільну інформовану згоду.

#### 2.1 Дизайн дослідження

До експерименту залучено 110 пацієнтів гастроентерологічного відділення, 55 жінок та 55 чоловіків, середнім віком  $20,69 \pm 0,63$  років. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб амбулаторно-поліклінічного відділення, 10 чоловіків та 10 жінок, віком  $20,50 \pm 0,85$  років.

Сформовано 3 групи: 1-а група - 40 хворих на ГЕРХ з нормальним ІМТ  $21,16 \pm 0,47$  кг/м<sup>2</sup>, 2-а група - 70 хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням І ступеню, ІМТ –  $31,70 \pm 0,29$  кг/м<sup>2</sup>, та контрольна група – 20 осіб з ІМТ  $21,02 \pm 0,65$  кг/м<sup>2</sup>.



**Рисунок 2.1 Розподіл учасників дослідження на групи за ІМТ**

Всі учасники підлягали проходженню скринінгу на критерії включення та виключення.

Критерії включення:

- Чоловіки/жінки, віком  $\geq 18$  років і  $\leq 30$  років
- Встановлений діагноз ГЕРХ, легкого або середнього ступеня тяжкості, неерозивна форма.
- Анамнез захворювання  $\geq 6$  міс., тобто пацієнт відмічає симптоми печії/регургітації щонайменше протягом останніх півроку.
- Мати змогу та бажання впродовж 21 дня сумлінно проходити всі діагностичні процедури у дослідженні.
- Наявність підписаної згоди на добровільну участь науковому дослідженні

- Пацієнти не приймають додаткового специфічного лікування
- ІМТ від 18,5 до 25 кг/см<sup>2</sup> або від 30 до 34,9 кг/см<sup>2</sup>

Критерії виключення:

- Тяжкі форми ГЕРХ, ускладнення у вигляді стравоходу Баретта, метаплазії та аденокарциноми стравоходу
- Вік пацієнтів до 18 та більше 25 років.
- Наявність інших хронічних або аутоімунних захворювань у стадії загострення
- Гострі вірусні та бактерійні інфекції, ВІЛ, СНІД, вірусні гепатити, ТБ
- Пухлини шлунково-кишкового тракту пацієнта та інших органів
- Зловживання наркотиками чи алкоголем на думку дослідника.
- Вагітність та період лактації.
- Активна виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки
- Оперативне втручання на органи ШКТ в анамнезі

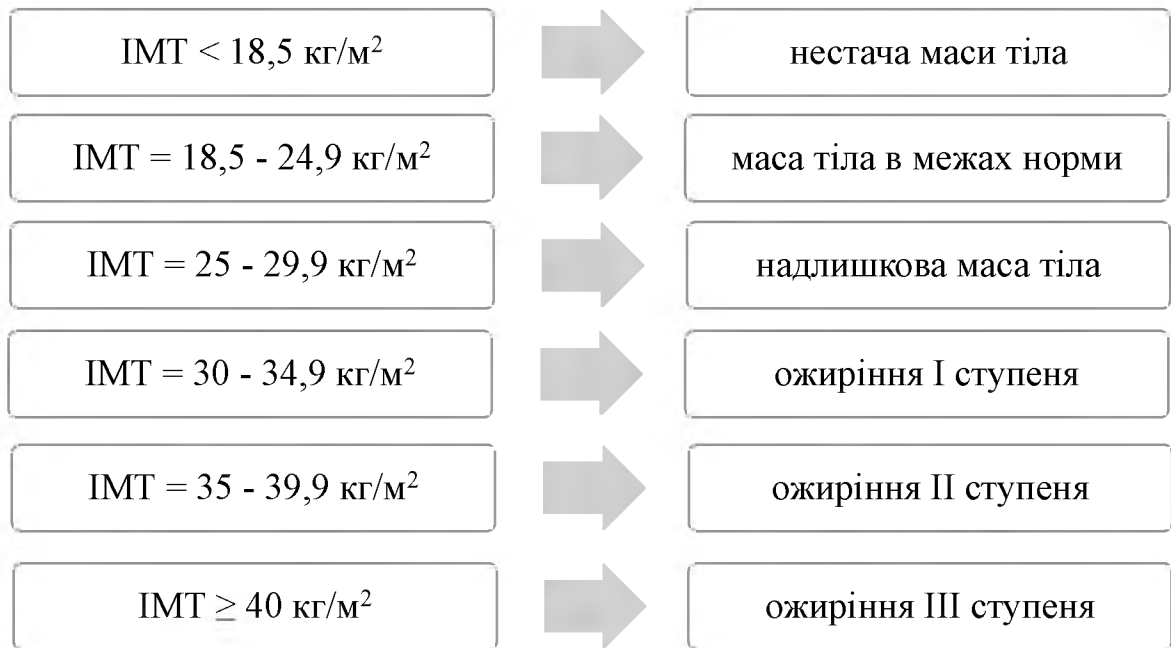
Діагноз ГЕРХ верифікували згідно наказу МОЗ України №943 від 31 жовтня 2013 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі», керуючись настановами Американського коледжу гастроентерологів, рекомендаціями клініки Мейо, положеннями Монреальського й Ліонського консенсусів.

Діагностику ожиріння проводили на підставі наказу МОЗ № 427, від 03.03.2023 Про затвердження Стандартів медичної допомоги "Ожиріння у дорослих" та сучасних рекомендацій Американської асоціації ендокринологів. Всім респондентам обчислювали ІМТ за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \frac{m}{h^2},$$

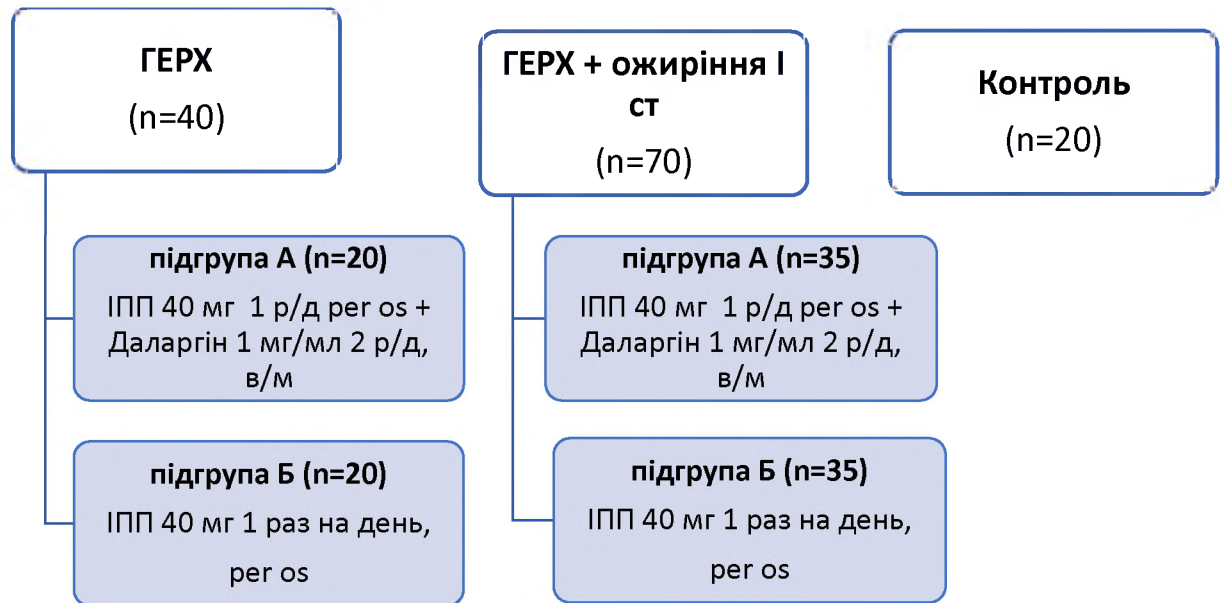
де  $m$  – маса тіла в кг,  $h$  – зріст в см.

Ступінь ожиріння встановлювали в залежності від отриманої величини:



**Рисунок 2.2 Класифікація ожиріння згідно визначень ВООЗ (1997 р.)**

З метою оцінки ефективності та переваг запропонованої комбінованої схеми терапії, суб'єкти 1-ї та 2-ї групи були розподілені навпіл на 2 підгрупи: А та Б. Визначення підгруп відбувалося дослідником за допомогою генерування випадкових чисел з рівномірною розподільністю 0-1, сліпо для пацієнта. Підгрупа А отримувала ІПП в дозі 40 мг на добу, перорально за 30 хвилин до сніданку та додатково даларгін 1 мг/мл, попередньо розведений з ізотонічним розчином NaCl, в/м 2 рази на добу. Підгрупа Б приймала тільки ІПП ідентично за вищевказаною схемою. Призначене лікування пацієнти отримували протягом 3 тижнів, після закінчення курсу фармакотерапії проходили повторне всебічне обстеження. Суб'єкти контрольної групи підлягали комплексу діагностичних заходів однократно.



**Рисунок 2.3** Схема медикаментозної терапії

Алгоритм клінічної частини дослідження включав декілька етапів:

1. скринінговий етап з підбором кандидатів на участь у дослідженні, формуванням груп та підписанням інформованої згоди;
2. клініко-анамнестичний етап, який передбачав оцінку скарг, ретельний збір анамнезу захворювання та життя, аналіз етіологічних чинників та спадкових детермінант;
3. антропометрично-фізикальний, що складався з вимірювання зросту, ваги, обсягу талії та стегон, визначення ІМТ, вимірювання АТ та ЧСС, пальпації, аускультатції;
4. психодіагностика, з проведенням анкетування, оцінкою якості життя та виявленням скарг невротичного спектру;
5. лабораторна діагностика, що включала загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові (загальний білок, АСТ, АЛТ, білірубін та його фракції, лужна фосфатаза), показники вуглеводного та ліпідного обміну (глюкоза крові, глікований гемоглобін, ліпідограма), виявлення інфікування *H.pylori* (титри антитіл IgA, IgM та IgG в крові до *H.pylori*), адипоцитарного метаболізму (лептин крові), маркери ендотеліальної

дисфункції (стабільні метаболіти оксиду азоту NO<sub>2</sub> та сумарні NO<sub>2</sub>+ NO<sub>3</sub> в крові та сечі)

6. інструментальна діагностика – ЕКГ, ФГДС, УЗД органів черевної порожнини, стравохідно-шлункової зони, УЗД вісцеральної та підшкірної жирової тканини, інтрагастральної рН-метрії.
7. Статистичний аналіз отриманих результатів
8. Побудова прогностичної математичної моделі ризику ГЕРХ на тлі ожиріння з урахуванням клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних параметрів.

### 2.1. Методи клініко-анамнестичного дослідження.

Інтенсивність симптоматики оцінювали за допомогою шкали Лайкерта, до уваги брали 4 симптоми: печія, регургітація, відрижка повітрям та відчуття кому в горлі. Респонденти оцінювали вираженість скарг за 5-бальною шкалою, де 1 бал — симптоми відсутні або мінімальні, 2 — незначні, 3 — помірні, 4 — виражені, 5 — дуже виражені.

Допоміжним методом оцінки вираженості клінічних проявів та їх впливу на повсякденну активність стало анкетування за опитувальником GERD Health-Related Quality of Life (GERD-HRQL) Questionnaire, що дає змогу оцінити вираженість печії та регургітації та вплив вищезазначених скарг на якість життя. Також GERD-HRQL може бути корисним при оцінюванні динаміки захворювання та ефективності призначеного лікування.

Опитувальник складається з 16 запитань, з яких питання №1-6 стосувалися печії, питання №10-15– регургітації. Загальний бал впливу обчислювався як сума балів запитань №1-15 із мінімальним можливим балом — 0 (симптоми відсутні), максимальним можливим балом— 75 балів (симптоми найбільш виражені). Сума балів, отриманих окремо за печію або регургітацію, свідчила про тяжкість клінічного перебігу захворювання: до 12 балів – легкий перебіг, 13-20 балів – середнього ступеню, 21-30 балів – тяжкий

перебіг. Щоб оцінити дієвість проведеної медикаментозної/хірургічної терапії, підраховується сума балів за регургітацію або печію. Якщо показник  $\leq 12$  балів, причому відповідь на кожне запитання не перевищує 2 балів, то симптоматика гарно піддалася корекції.

Фізикальне обстеження включало обчислення індексу Waist-to-hip ratio (WHR) - співвідношення окружності талії до окружності стегон:

$$\text{WHR} = \text{OT/OC (cm)}$$

Заміри виконували сантиметровою стрічкою, ОТ - у найвужчому місці під грудною кліткою, приблизно на 2 см вище пупка, ОС – найширше місце на рівні стегон. Критеріями абдомінального ожиріння вважали значення  $> 0,90$  см для чоловіків та  $> 0,85$  см для жінок.

## 2.2. Методи виявлення психосоматичних розладів, оцінки психологічних особливостей та якості життя

З метою визначення рівнів депресії, тривоги та стресу учасників, використали опитувальник The Short-Form Version of The Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21), що складався з 21 запитання, і передбачав оцінку стану за останній тиждень від «0» («зовсім не стосується мене») до «4» («стосується мене повністю або більшу частину часу»). Інтерпретація результатів виглядала наступним чином:

- Рівень депресії – сума балів за запитання № 3, 5, 10, 13, 16, 17, 21.
- Рівень тривоги – сума балів №2, 4, 7, 9, 15, 19, 20.
- Рівень стресу – сума балів № 1, 6, 8, 11, 12,14, 18.

Сумарний результат порівнювали з відповідною шкалою.

Опитувальник Спілбергера передбачений для визначення ситуативної тривожності (СТ) та особистісної тривожності (ОТ). Ситуативна тривожність характеризує реакцію суб'єкта на стресову ситуацію. Особистісна тривожність відображає індивідуальну схильність суб'єкта до сприйняття світу як

загрозливого та небезпечного та реагувати на кожну ситуацію з певною динамікою та тривалістю. В межах цього опитування учасники відповідали на 40 запитань. Кінцевий результат  $\leq 30$  балів свідчив про низький рівень тривожності, 31-45 балів - середній рівень тривожності,  $\geq 46$  балів - високий рівень тривожності.

Психометричним інструментом для діагностування депресії слугувала шкала Бека, розроблена А. Т. Беком і його колегами в 1961 році. Підґрунтям стали клінічні спостереження, що дозволили виявити конкретний набір найбільш важливих симптомів депресії і найпоширеніший скарг. Потім ці критерії порівнювали з клінічними описами депресії, що призвело до створення опитувальника, який охоплює 21 окрему категорію симптомів і скарг. У кожній категорії є 4-5 тверджень, які відповідають певним проявам або симптомам депресії. Ці твердження розташовані в порядку зростання залежно від індивідуального впливу симптомів на загальну тяжкість депресії. Отримані результати тлумачили наступним чином:

- 0-9 – симптоми депресії відсутні
- 10-15 – легкий ступінь депресії (субдепресія)
- 16-19 – помірний ступінь депресії
- 20-29 – виражена депресія
- 30-63 – тяжка депресія

Оцінку якості життя здійснювали за допомогою неспецифічного опитувальника SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form 36), який дозволяє оцінити різні сфери життя пацієнта на тлі захворювання. SF-36 складається із 36 питань, об'єднаних у 8 шкал: фізичне функціонування (PF), рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP), інтенсивність болю (BP), загальний стан здоров'я (GH), життєва активність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE), психічне здоров'я (MH). Підсумок і кодування відповідей проводиться

стандартизовано згідно ключа, де показники кожної шкали варіюють між 0 – мінімальний показник життєздатності і 100 – стан повного здоров'я. В результаті, шкали групують та обчислюють зведені показники - «Фізичний компонент здоров'я» (РН загальний) і «Психічний компонент здоров'я» (МН загальний) за формулами:

$$1. \text{PHsum} = (\text{PF-Z} * 0,42402) + (\text{RP-Z} * 0,35119) + (\text{BP-Z} * 0,31754) + (\text{SF-Z} * 0,00753) + (\text{MH-Z} * 0,22069) + (\text{RE-Z} * 0,19206) + (\text{VT-Z} * 0,02877) + (\text{GHZ} * 0,24954)$$

$$\text{РН загальний} = (\text{PHsum} * 10) + 50$$

$$2. \text{MHsum} = (\text{PF-Z} * -0,22999) + (\text{RP-Z} * -0,12329) + (\text{BP-Z} * -0,09731) + (\text{SF} * 0,26876) + (\text{MH-Z} * 0,48581) + (\text{RE-Z} * 0,43407) + (\text{VT-Z} * 0,23534) + (\text{GHZ} * -0,01571)$$

$$\text{МН загальний} = (\text{MHsum} * 10) + 50$$

Z-значення для кожної шкали обчислюється згідно формул (Додаток)

Для оцінки балансу активності симпатичної та парасимпатичної ділянок вегетативної нервової системи використовували інтегративний індекс Кердо (ІК).

$$\text{ІК} = \left( 1 - \frac{\text{ДТ}}{\text{ЧСС}} \right) \times 100,$$

де ДТ – величина діастолічного тиску, ЧСС – частота серцевих скорочень за 1 хв.

Значення близько нуля вказували на повну рiновагу симпатично-парасимпатичної активності (ейтонія). Позитивний коефіцієнт свiдчив про переважання симпатичної регуляції тону судин (симпатикотонія), що може бути пов'язане зі стресом, фізичним навантаженням або патологічними станами, від'ємний – парасимпатичної (парасимпатикотонія).

### 2.3. Методи лабораторно-інструментального обстеження

Забір крові відбувався зранку натщесерце з серединної ліктьової вени, за допомогою проколу шкіри голкою під кутом  $25^\circ$ , з дотриманням правил асептики та антисептики. Біоматеріал поміщали у вакуумні пробірки з активатором згортання та розділяючим гелем. Наступний етап полягав в центригуванні отриманого зразка протягом 10-15 хв на швидкості 2000 обертів за хвилину, попередньо перемішавши вміст пробірки шляхом перевертання 5-6 разів. Отриману сироватку охолоджували до температури  $-20^\circ$  та транспортували до Центральної науково-дослідної лабораторії ХМАПО у термобоксах з холодоагентами з метою збереження холодового ланцюга.

Ранкову порцію сечі збирали в стерильні одноразові контейнери після ретельного туалету зовнішніх статевих органів, не раніше ніж через 2-3 години після останнього сечовипускання. Після відстоювання матеріалу протягом 1 години, відбирали по 3 – 4 мл сечі з верхнього шару у пробірки для подальшого визначення вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту.

Рівень лептину сироватки вимірювали імуноферментним методом за допомогою реактиву Human LEP ELISA Kit (USA). Тестування відбувається за методикою сендвіч-ELISA. Планшет для мікротитрування, включений до набору, покритий антитілом, яке специфічне для LEP людини. Зразки крові додаються до лунок мікропланшета ELISA та сполучаються зі специфічним антитілом. Далі, біотинільоване антитіло для виявлення, яке також специфічне для LEP людини, та кон'югат авідин-пероксидаза хрому (HRP) додаються послідовно до кожної лунки мікропланшета та інкубуються. Після цього нев'язані компоненти вимиваються. У кожну лунку додається розчин субстрату. Реакція фермент-субстрату припиняється додаванням стоп-розчину, в результаті чого забарвлення змінюється з синього на жовте. Згодом спектрофотометрично вимірюється оптична щільність при довжині хвилі  $450 \text{ нм} \pm 2 \text{ нм}$ . Значення оптичної щільності пропорційне концентрації LEP людини. Концентрацію LEP у зразках можна обчислити, порівнявши

отриманий результат зі стандартною кривою. Концентрація лептину обчислювалась в нг/мл.

Досліджено, що NO являється нестабільною субстанцією в організмі людей, з середньою тривалістю існування кілька секунд. Внаслідок окислювальних реакцій NO швидко трансформується в неактивні стабільні метаболіти — нітрити і нітрати, концентрація яких свідчить про інтенсивність синтезу NO. Визначення нітритів NO<sub>2</sub> та сумарних метаболітів NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> крові та сечі здійснювалося за стандартною методикою за Кіселиком, спектрофотометричним методом з використанням реактива Грісса та напівавтоматичного аналізатора. В основі методики лежить реакція деазотування сульфанілової кислоти з наявними у пробі нітратами, та отримання солі із альфанафтиламіном. Щоб приготувати реактив Грісса, попередньо готують 2 розчини. Перший розчин - 0,5 г сульфанілової кислоти розчиняють в 150 мл 12% оцтової кислоти. Другий розчин - 0,1 г а-нафтиламіну розчиняють в 20 мл дистильованої води, фільтрують і змішують з 150 мл 12% розчину оцтової кислоти. У фінальному етапі, однакові за об'ємом частини двох розчинів змішують.

Для дослідження брали сироватку крові або зразок сечі. До біоматеріалу додають 1 мл 0,12М розчину NaOH, 4 мл розчину сульфату цинку 5,4 г/л і нагрівають 6 хв. на водяній бані при температурі 100°C. Після охолодження фільтрують через обеззолений паперовий фільтр, беруть 900 мкл фільтрату, додають 100 мкл 3М водного аміаку, 200 мкл 0,1М розчину соляної кислоти. Потім необхідно додати 1,8 мл реактиву Грісса. Через 15 хв. вимірюють інтенсивність червонофіолетового або рожевого забарвлення проби на спектрофотометрі при довжині хвилі 538 нм. Вираженість забарвлення відповідає концентрації нітратів. З метою отримання сумарного значення NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> у пробі, нітрати відновлювали до нітритів за допомогою діазотування, металічним цинком в оцтовокислому розчині. Розмір величин виражали в мкмоль/л.

З метою визначення СРБ, вкриті антитілами до СРБ мікротитрувальні стріпи, інкубують з розведеними стандартними сироватками та зразком крові, внаслідок чого СРБ специфічно зв'язується з лунками. В процесі промивання видаляються незв'язані білки сироватки. За участі специфічних кон'югованих з пероксидазою антитіл, в лунках утворюються комплекси антиген-антитіло. Згодом стріпи інкубують з розчином хромогену, що містить тетраметилбензидин та перекис водню. Інтенсивність забарвлення синього кольору корелює з кількістю зв'язаних з лунками стріпів імунокомплексів. Для зупинення ферментативної реакції додають 0,5М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та встановлюють значення поглинання при довжині хвилі 450 нм. Після побудови графіків отриманих значень, концентрація СРБ у зразках пацієнтів визначається інтерполяцією зі стандартною кривою.

Методика виявлення *Helicobacter pylori* полягала в визначенні сумарних антитіл за допомогою імуноферментного аналізу. Результат більше 1,1 вказував на наявність *H. Pylori* в організмі або інфікування в анамнезі. Негативний результат, менше 0,9, свідчив про відсутність зараження. Результат у діапазоні 0,9-1,1 інтерпретувався як сумнівний. При цьому враховували, що хибнонегативний результат можливий за умови інфікування *H. Pylori* в проміжку 2 тижнів до обстеження та на тлі прийому антибіотиків, цитостатиків.

Фіброезофагогастроуденоскопія проводилася натщесерце на апаратах «Olympus 10X» і «ГДБ-ВО-Г-10 ЛОМО», з метою оцінки прохідності стравоходу, цілісності слизової оболонки, структурних особливостей, скоротливої функції ШКТ, вмісту шлунка, а також для виключення стриктур та звужень стравоходу, новоутворень, виразкових дефектів, стравоходу Баретта, тощо. Обстеження виконували згідно стандартного протоколу, з використанням розчину лідокаїну 2 % для обробки задньої стінки глотки, попередньо виключивши алергічні реакції на препарат. Спочатку між зубами розташовували загубник, після чого ендоскоп обережно вводили в ротову

порожнину і просували травним трактом. На моніторі транслювалося зображення з ендоскопічної камери у режимі реального часу. Загальна тривалість обстеження не перевищувала 10 хвилин, після чого здійснювалося підтвердження діагнозу й обговорення тактики лікування. Тяжкість ураження стравоходу оцінювали на основі Лос-Анджельської класифікації [157].

Таблиця 2.1

### Лос-Анджельська класифікація рефлюкс-езофагіту

Ступінь	Ендоскопічні знахідки під час ФГДС
A	≥1 дефектів слизової оболонки, довжина яких не перевищує 5 мм
B	≥1 дефектів слизової оболонки, довжина яких перевищує 5 мм, дефекти обмежені складками слизової
C	≥1 дефектів слизової оболонки, що захоплюють 2 та більше складки, але ураження не перевищують 75 % периметру стравоходу
D	Дефекти слизової оболонки охоплюють більше 75% площини стравоходу

Секреторну активність оцінювали за результатами інтрагастральної експрес-рН-метрії, виконаної на апараті ІКЖ-2 (фірма «Дельтамед», Україна) з двоелектродним рН-зондом, діаметром 5 мм. Зонд був з'єднаний з ацидогастрографом, що на частоті 25-100 Гц реєстрував зміни кислотності. Заміри здійснювали в 3 зонах: антральному відділі та корпусі шлунка, нижній третині стравоходу, через 1-2 хв після встановлення рН-електроду (для стабілізації електричних характеристик рН-електрода). Тривалість процедури становила 60 хв. Пацієнт мав відмовитись від прийому їжі за 12 годин до обстеження, від вживання рідини – за 3-4 години, не палити - 4 години перед процедурою. Учасникам рекомендувалося припинити прийом антацидів за 12

годин до початку дослідження, Н<sub>2</sub>-блокаторів та холінолітиків — за 24 години, ІПП — за 36 годин. Показники інтерпретували наступним чином:

Тіло шлунка:

- 0,9-1,5 рН - гіперацидність,
- 1,6-2,0 - нормаацидність
- 2,1-3,0 - субанаацидність
- 3,1-5,0 - анаацидність

нижня третина стравоходу - значення рН  $\leq$  4 у вважали патогномонічним індикатором ГЕРХ.

Порушення моторно-евакуаторної функції та анатомічні особливості езофаго-гастральної зони, наявність та тривалість рефлюксу вивчали за допомогою УЗД, на апараті ULTIMA pro-30 (виробництво Україна) з використанням конвексійного датчику з частотою 3,5 МГц. Обстеження здійснювалося зранку натщесерце та через 10, 20, 30 хвилин після вживання 0,5 літра рідини. Пацієнт перебував під час обстеження у 2-х положеннях: на лівому боці і на спині. Алгоритм дослідження включав вимірювання товщини стінки стравоходу, діаметра стравохідного отвору діафрагми, ширини нижньої третини стравоходу. Кількість епізодів рефлюксу не менше 7 протягом 10 хвилин свідчила про високу ймовірність діагнозу ГЕРХ. Для візуалізації кута Гісса пацієнт перебував у горизонтальному положенні на спині, й після команди затримував дихання. Кут між лінією вздовж осі стравоходу і дотичною лінією дна шлунка вважався кутом Гісса. Довжина черевного відділу стравоходу дорівнювала відстані між кутом Гісса та СОД. Кожне вимірювання проводили тричі, кінцевим результатом зазначали середнє арифметичне між 3-а отриманими значеннями.

Дослідження ВЖТ здійснювали конвексним датчиком з частотою 3,5 МГц, ПЖТ - лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц на апараті для УЗД ULTIMA pro-30 (Україна). Датчик встановлювали у поперечній площині по середній лінії живота на 1 см вище від пупка, у лежачому положенні пацієнта,

під час фази видиху. Товщина ВЖТ дорівнювала відстані між передньою стінкою аорти і задньою поверхнею прямого м'яза живота, нижче від мечоподібного відростку на 5 см. Товщина ПЖТ – проміжок між шкірою і зовнішньою поверхнею прямого м'яза живота.

ЕКГ проводилася після 10 хвилин відпочинку, використовуючи 12-канальний портативний кардіограф КардіоЛаб-2000. Реєстрація імпульсів здійснювалася в стандартних відведеннях (I, II, III), посилених від кінцівок (aVR, aVL, aVF) та грудних відведеннях (V1-V6). Забезпечувався запис мінімум 5 серцевих циклів PQRSST на кожне відведення.

Задля виключення структурної патології серцево-судинної системи, всім учасникам було проведено ехокардіографію з кольоровим доплерівським картуванням. Дослідження виконувалося датчиком з частотою ультразвука 2-5 МГц, на апараті ULTIMA pro-30 (Україна). Пацієнт перебував у горизонтальному положенні на лівому боці, точка прикладення датчику - 3-5 міжребер'я зліва від грудини. В ході обстеження встановлювали: розміри передсердь (мм), розмір правого шлуночку (мм), товщину міжшлункової перетинки (мм), товщину задньої стінки лівого шлуночка (мм), діаметр аорти (мм), кінцевий систолічний розмір (мм) та кінцевий діастолічний (мм) розміри лівого шлуночка, кінцевий діастолічний об'єм (мл) лівого шлуночка та кінцевий систолічний об'єм (мл) лівого шлуночка. Керуючись методом Simpson (1991 р.), обчислювали ударний об'єм (мл) та фракцію викиду (%) лівого шлуночка.

$$\text{ФВ ЛШ} = \frac{\text{КДО ЛШ} - \text{КСО ЛШ}}{\text{КДО ЛШ}} \times 100\%$$

#### 2.4. Методи статистичної обробки результатів

Обробка та аналіз матеріалів досліджень проводились за допомогою методів біологічної статистики. Для узагальнення та систематизації

властивостей зібраних даних були використані методи описової статистики, а для встановлення властивостей розподілу ймовірності – методи індуктивної статистики.

Для оцінки очікуваного діапазону параметру в межах певного рівня значущості розраховували довірчий інтервал за формулою:

$$\bar{x} \pm Z \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$\bar{x}$  – середнє значення вибірки,  $Z$  – критичне значення вибірки,  $s$  – стандартне відхилення вибірки,  $n$  – розмір вибірки.

Середнє значення вибірки  $\bar{x}$  розраховуємо за формулою:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

$x_i$  – кожне окреме значення вибірки,  $n$  – розмір вибірки.

Критичне значення вибірки  $Z$  беремо із таблиці Стюдента для нашого розміру вибірки та для рівня довіри  $\alpha = 0,05$  (довірча ймовірність = 0,95).

Стандартне відхилення вибірки  $s$  розраховуємо за формулою:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

$\bar{x}$  – середнє значення вибірки,  $x_i$  – кожне окреме значення вибірки,  $n$  – розмір вибірки.

Для перевірки статистичної значущості і достовірності різниці результатів використовували параметричні та непараметричні критерії оцінки. Вибір критерію залежить від двох факторів – відповідність нормальному закону розподілу та залежність/незалежність порівняних груп. При нормальному розподілі використовували параметричний t-критерій Стюдента для залежних та незалежних вибірок. В іншому випадку непараметричні – Критерій Вілкоксона для залежних вибірок та U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. У таблиці 2.5 наведено залежність критеріїв від нормальності закону та залежності груп.

Таблиця 2.2

## Вибір критеріїв значущості

Закон розподілу	Дизайн дослідження	
	Залежна вибірка	Незалежна вибірка
Нормальний	t-критерій Стьюдента залежних вибірок	t-критерій Стьюдента незалежних вибірок
Не нормальний	Критерій Вілкоксона	U-критерій Манна-ї

Для визначення нормальності розподілу було використано критерій узгодженості Колмогорова-Смирнова і порівняння його з критичним значенням.

$$D = \max(|F_n(x) - F(x)|)$$

$D$  – статистика Колмогорова,  $(x)$  – емпірична функція розподілу (ECDF) для вибірки,  $F(x)$  – теоретична функція розподілу.

Визначення критерія Стьюдента для залежних вибірок проводилось за формулою:

$$t = \frac{\bar{d}}{S_d/\sqrt{n}}$$

$\bar{d}$  – середнє значення різниці між парними спостереженнями,  $S_d$  – стандартне відхилення різниці між парними спостереженнями,  $n$  – кількість парних спостережень.

Критерій Стьюдента для незалежних вибірок рахували за формулою:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_p/\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

$\bar{X}_1, \bar{X}_2$  – середні значення першої і другої груп відповідно,  $S_p$  – змішане стандартне відхилення,  $n_1, n_2$  – розміри першої і другої груп відповідно.

Змішане стандартне відхилення  $S_p$  розраховується за формулою:

$$S_p = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$s_1^2, s_2^2$  – дисперсії першої і другої груп відповідно,  
 $n_1, n_2$  – розміри першої і другої груп відповідно.

Критерій Вілкоксона для залежних вибірок рахували за формулою:

$$T = \min(T^+, T^-), \text{ де}$$

$T^+, T^-$  – сума позитивних та негативних рангів.

Для визначення сум позитивних та негативних рангів у критерії Вілкоксона для залежних вибірок треба:

1. Обчислити різниці між співвідносними спостереженнями.
2. Відсортувати отримані різниці.
3. Надати різницям ранги з урахуванням знаку.
4. Знайти суми по модулю окремо для позитивних та негативних рангів.

Критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок рахували за формулою:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1$$

$R_1$  – сума рангів першої групи,

$n_1, n_2$  – розміри першої і другої груп відповідно

Для визначення суми рангів першої групи  $R_1$  необхідно:

1. Відсортувати всі значення з обох груп разом за зростанням.
2. Надати відсортованим значенням ранги.

3. Обчислити суми рангів першої групи  $R_1$ .

Для визначення ступеня лінійного зв'язку між двома кількісними параметрами було використано коефіцієнт Пірсона:

$$r = \frac{\sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2 \sum(y_i - \bar{y})^2}}$$

$\bar{x}, \bar{y}$  – середні значення відповідних вибірок,

$x_i, y_i$  – значення відповідних спостережень у вибірках.

Для оцінки коефіцієнта Пірсона розраховували ймовірність нульової гіпотези р-значення, яке залежить від кількості пар, значення коефіцієнта Пірсона та рівня значущості 0,05.

Для моделювання ймовірностей бінарних подій була побудована математична модель бінарної логістичної регресії, функція якої має вид:

$$P(Y = 1|X) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_n X_n)}}$$

$P(Y = 1|X)$  – ймовірність того, що змінна  $Y$  дорівнює 1 при даному наборі значень  $X$ ,

$e$  – базове число експоненти,

$b_0, b_1, b_2, \dots, b_n$  – параметри моделі, які підлягають оцінці,

$X_1, X_2, \dots, X_n$  – змінні ознаки.

Для оцінки ефективності математичної моделі була побудована ROC-крива та розрахована її площа (AUC).

Для ведення бази даних досліджень, проведення їх статистичної обробки та візуалізації результатів у вигляді графіків, кривих, діаграм та таблиць було використане наступне програмне забезпечення: MS Word 2013 (MicroSoft Corp.), MS Excel 2013 (MicroSoft Corp.), Statistica 12.0 (StatSoft, Inc.).

### РОЗДІЛ 3

## КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА КЛІНІЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ, ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ПАЦІЄНТІВ З ГЕРХ

### 3.1. Клініко-анамнестична характеристика та аналіз факторів ризику ГЕРХ у осіб з ожирінням та без супутньої патології

Як відомо, ГЕРХ характеризується різноманітними клінічними проявами стравохідного та позастравохідного спектру. І в залежності від провідного патогенетичного механізму, відбувається формування фенотипу захворювання, з переважанням того чи іншого симптомакомплексу.

Дослідження превалюючого синдрому, етіологічних чинників та тригерів, анамнезу захворювання, способу життя, відіграє надважливу роль при виборі тактики лікування та заходів профілактики, особливо при супутньому захворюванні – ожирінні.

До складу 1-ї групи, ізольованої ГЕРХ, увійшло 40 учасників (ІМТ -  $21,16 \pm 0,47$  кг/м<sup>2</sup>), з яких 21 (52,5%) чоловік та 19 (47,5%) жінок. 2-а групи налічувала 70 хворих, з яких 35 (50%) чоловіків та 35 (50%) жінок, з ГЕРХ та коморбідним ожирінням (ІМТ -  $31,70 \pm 0,29$  кг/м<sup>2</sup>). Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, віком  $20,5 \pm 0,85$ , з яких 9 чоловіків та 11 жінок (45% і 55 відповідно).

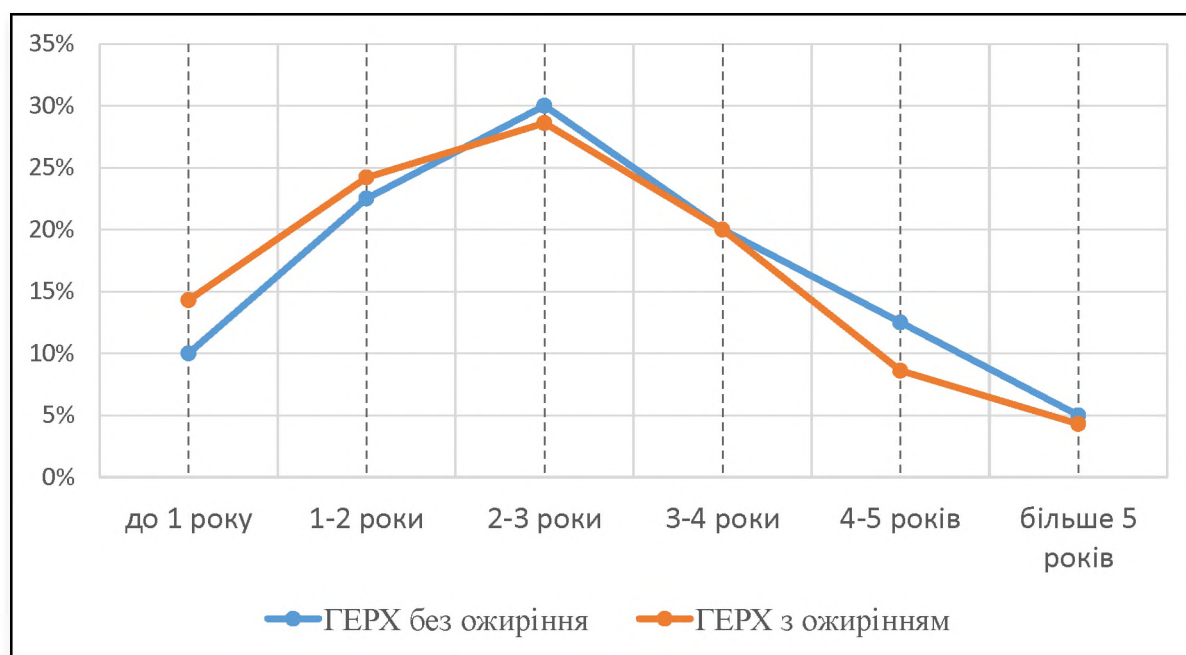
*Таблиця 3.1*

#### Антропометрично-фізикальний профіль

Група		І група ГЕРХ (n=40)	ІІ Група ГЕРХ + ожиріння І ст. (n=70)	Контрольна група (n=20)
Параметр				
Вік, роки		$20,63 \pm 0,45$	$20,73 \pm 0,42$	$20,50 \pm 0,85$
Стать	Жінки	19 (47,5%)	35 (50%)	11 (55%)
	чоловіки	21 (52,5%)	35 (59%)	9 (45%)

Зріст, м	1,72±0,01	1,73±0,02	1,71±0,012
Вага тіла, кг	94,49±2,91	63,1±3,0	61,85±3,57
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,16±0,47	31,70±0,29	20,5±0,85
Окружність талії, см	81,15±3,02	110,83±3,32	78,24±2,47
ОТ/ОС, см	0,87±0,82	0,95±1,03	0,89±0,94
САТ, ммртст	115,73±2,15	114,14±3,93	113,5±1,75
ДАТ, ммртст	69,88±2,08	74,43±2,57	69,75±1,81
ЧСС, уд/хв	75,68±1,50	81,57±4,07	69,65±1,62

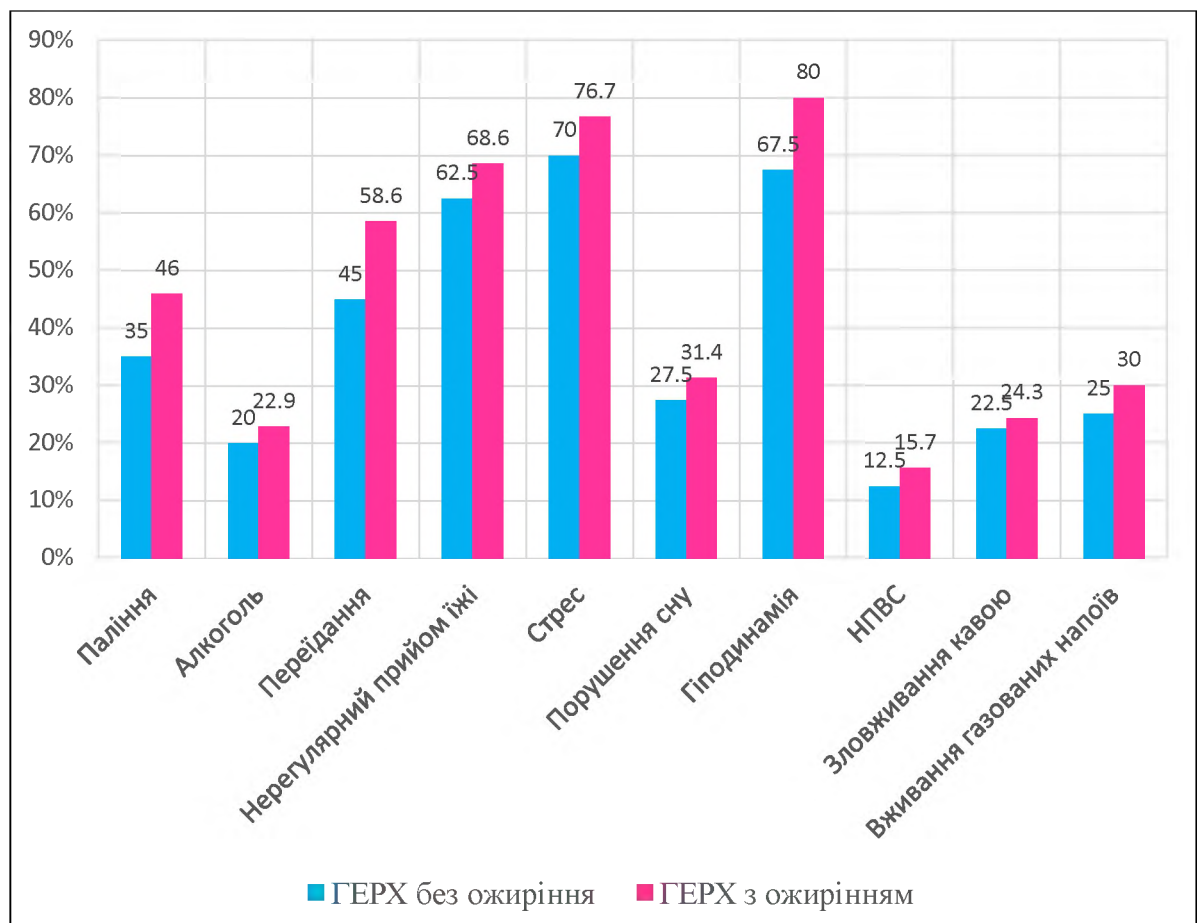
Тривалість захворювання ГЕРХ коливалась від 1 року до 5 років, в 1-групі середній стаж хвороби становив  $2,64 \pm 1,76$  роки, в 2-й групі –  $2,32 \pm 1,93$  роки. При чому було відмічено, що пацієнти з супутнім ожирінням раніше зверталися за медичною допомогою від появи перших симптомів, порівняно з пацієнтами ГЕРХ без супутньої патології, що ймовірно пов'язано з більш вираженими клінічними проявами та більшим впливом на повсякденну активність.



**Рисунок 3.1. Стаж захворювання ГЕРХ в групах дослідження**

Серед етіологічних факторів розвитку GERX в 1-й групі відмітили паління 14 (35%) респондентів, вживання алкоголю – 8 (20%), переїдання 18 (45%), нерегулярний прийом їжі – 25 (62,5%), частий стрес – 28 (70%), порушення сну – 11 (27,5%), гіподинамію – 27 (67,5%), прийом НПВС – 5 (12,5%), зловживання кавою – 9 (22,5%), вживання газованих напоїв – 10 (25%) чоловік.

В групі GERX з супутнім ожирінням паління підтвердили 32 (46%) учасників дослідження, вживання алкоголю – 16 (22,9%), переїдання 41 (58,6%), нерегулярний прийом їжі – 48 (68,6%), частий стрес – 53 (76,7%), порушення сну – 22 (31,4%), гіподинамію – 56 (80%), прийом НПВС – 11 (15,7%), зловживання кавою – 17 (24,3%), вживання газованих напоїв – 21 (30%) чоловік.



**Рисунок 3.2. Аналіз предикторних факторів виникнення, прогресування та загострення GERX**

Аналізуючи предиктори розвитку GERX у обох дослідницьких групах, відзначено різний ступінь впливу певних зовнішніх чинників. Загальною спільною тенденцією є високий рівень психоемоційного навантаження, нерегулярного харчування, що може свідчити про важливість здорового способу життя у попередженні та контролі над загостренням GERX, особливо в контексті коморбідної патології, зокрема ожиріння.

Докладне опитування пацієнтів показало, що найчастішими типовими симптомами були печія, регургітація шлункового вмісту, відрижка повітрям, біль або дискомфорт в епігастрії, кислий присмак у роті. У I групі скарги на печію відзначало 35 (87,5%) пацієнта, з них 12 (34,3%) акцентували увагу на появі нічних епізодів, 13 (37,1%) відмітило посилення симптому у горизонтальному положенні, 20 (57,1%) пов'язувало з голодуванням, 18 (51,4%) з прийомом їжі, 10 (28,6%) – пробудженням, 25 (71,4%) – вказувало на причинно-наслідковий зв'язок з психоемоційним навантаженням. Симптоми з'являлися більше 2 разів на тиждень у 28 (80%) респондентів. У II групі печія турбувала 59 (84,3%) суб'єктів, нічні епізоди печії – 22 (37,3%) , поява у горизонтальному положенні – 24 (40,7%), натще – 34 (57,6%), після їжі – 36 (61%), вранці після сну – 16 (27,1%) , після емоційного напруження – 46 (78%). Печія надокучала частіше 2 разів на тиждень 45 особам (76,27%).

Скарги на регургітацію мали 33 (82,5%) опитуваних I групи, з них посилення симптому після їжі відмічало 17 (54,8%), натще – 15 (48,4%), при зміні положення тіла – 13 (41,9%). Про регургітацію повідомив 61 учасник (87,1%) II групи, серед них провокував регургітацію прийом їжі у 39 осіб (63,9%), голодування – 30 (49,1%), зміна положення тіла – 28 (45,9%). Скарги з'являлися частіше, ніж 2 рази на тиждень у 21 (63,6 %) особи групи ізольованої GERX та 43 осіб (70,5%) групи з супутнім ожирінням.

Наступними за частотою скаргами були відрижка повітрям, у 30 (75%) учасників I групи та 55 (78,6%) II групи, кислий присмак у роті у 28 (72,5%) I групи та 48 (68,57%) II групи, біль або дискомфорт в епігастрії, 26 (65%) I

групи та 45 (64,3%) учасників II групи. За нашими спостереженнями, більшість пацієнтів досліджуваних груп вважало відрижку фізіологічним варіантом норми й не надавало їй значення.

Таблиця 3.2

### Антропометрично-фізикальний профіль пацієнтів

Типові скарги \ Група	ГЕРХ (n=40)		ГЕРХ + ожиріння I ст. (n=70)	
	абс.	%	абс.	%
<b>Печія</b>	35	87,5	59	84,3
- Натще	15	48,4	34	57,6
- вночі	12	34,3	22	37,3
- після їжі	18	51,4	36	61
> 2 разів на тиждень	28	80	45	76,27
<b>реургітація</b>	33	82,5	61	87,1
- натще	15	48,4	25	41
- після їжі	17	54,8	39	63,9
- при зміні положення тіла	13	41,9	28	45,9
> 2 разів на тиждень	21	63,6	43	70,5
відрижка повітрям	30	75	55	78,6
кислий присмак у роті	28	72,5	48	68,57
біль або дискомфорт в епігастрії	26	65	45	64,3

Позастравохідні орофарингеальні симптоми включали захриплість, переважно в ранкові години, у 20 (50%), кашель - 14 (35%), печіння задньої стінки глотки - 17 (42,5%) у респондентів I групи, у II групі показники становили 31 (44,3%), 24 (34,3%), 35 (50%) відповідно. Рефлюксоасційований кашель пов'язаний з мікроаспірацією рефлюксату в дихальні шляхи під час закиду та непосредньою подразнюючою дією кислоти на слизову зіву. Кашель

учасники характеризували як сухий, поверхневий, може бути у вигляді покашлювання, іноді супроводжується печінням за грудиною, виникає протягом дня, полегшується при прийомі антацидів.

Серед атипичних симптомів мали місце гикавка, з частотою виникнення принаймі 1 раз на місяць, у 5 (12,5%) опитуваних I групи, гіперсалівація - 7 (17,5%), відчуття грудки в ший - 21 (52,5%). Серед опитуваних з ГЕРХ та ожирінням вищезгадані симптоми були у 10 (14,3%), 11 (15,7%), 41 (58,6%) відповідно.

Торакалгію відмічали 19 (47,5%) учасників I групи та 39 (55,7%) учасників II групи. Біль зазвичай локалізувався за грудиною, мав пекучий та гнітючий характер, посилювався у лежачому положенні тіла. Деякі добровольці зазначали іррадіацію болю на шию, спину, плечі або верхні кінцівки, та помилково сприймали його за кардіальний біль, що в свою чергу посилювало тривогу.

Таблиця 3.3

### Антропометрично-фізикальний профіль пацієнтів

Група	ГЕРХ (n=40)		ГЕРХ + ожиріння I ст. (n=70)	
	абс.	%	абс.	%
<b>Атипичні скарги</b>				
Кашель	14	35	24	34,3
печіння в горлі	17	42,5	35	50
Гикавка	5	12,5	10	14,3
гіперсалівація	7	17,5	11	15,7
відчуття грудки в ший	21	52,5	41	58,6
Захриплість	20	50	31	44,3
Торакалгія	19	47,5	39	55,7

Неспецифічна симптоматика ГЕРХ призводить до гіпердіагностики захворювань оториноларингічного, кардіологічного спектру та несвоєчасному встановленню діагнозу ГЕРХ.

Опитування стосовно вираженості симптомів за останній тиждень з використанням шкали Лайкерта встановило, що пацієнтів з ГЕРХ та супутнім ожирінням, симптоми печії, регургітації, відрижки та дисфагії (відчуття «кому» в горлі) турбували достовірно сильніше, ніж пацієнтів з ГЕРХ без супутньої патології.

Таблиця 3.4

**Аналіз вираженості симптомів ГЕРХ з використанням шкали Лайкерта**

Скарги	ГЕРХ з нормальним ІМТ	ГЕРХ з супутнім ожирінням	Контрольна група	P
Печія	3,73±0,25	4,06±0,22	1,15±0,16	p=0,048*
Регургітація	3,40±0,26	3,77±0,22	1,10±0,14	p=0,046*
Відрижка	3,30±0,25	3,89±0,21	1,25±0,15	p=0,002*
Дисфагія	3,05±0,23	3,50±0,20	1,05±0,10	p=0,046*

Примітка: \* – ступінь статистичної достовірності відмінностей між групою I та групою II.

Статистично значущої різниці між частотою та інтенсивністю симптомів захворювання за гендерною ознакою не виявлено, як серед групи ГЕРХ з ожирінням, так і в групі ізольованої ГЕРХ (p>0,05).

Згідно аналізу результатів опитувальника GERD-HRQL, у групі хворих ГЕРХ показник печії становив 18,75±1,39 балів, в групі ГЕРХ з коморбідним ожирінням показник становив 20,79±1,12 балів; показник регургітації 1-ї групи склав 14,63±1,48 бали, 2-ї групи – 16,76±0,93.

Важливим критерієм був загальний бал впливу симптомів ГЕРХ на повсякденне життя. В I групі показник дорівнював -  $40,20 \pm 2,82$  балів, в II групі -  $45,70 \pm 2,20$  балів.

Таблиця 3.5

### Підсумки опитування за GERD-HRQL

Скарги	Клінічні групи дослідження		P
	ГЕРХ	ГЕРХ + ожиріння I ст	
Печія	$18,75 \pm 1,39$	$20,79 \pm 1,12$	$p=0,015$
Регургітація	$14,63 \pm 1,48$	$16,76 \pm 0,93$	$p=0,014$
Загальний бал впливу	$40,20 \pm 2,82$	$45,70 \pm 2,20$	$p=0,003$

Примітка: \*  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  – ступінь статистичної достовірності відмінностей між групою I та групою II.

Між показником печії згідно шкали Лайкерта та відповідним показником згідно опитувальника GERD-HRQL виявлено прямий сильний позитивний зв'язок ( $r=0,69$ ;  $p < 0,01$ ) в I групі та в II групі ( $r=0,75$ ;  $p < 0,01$ ). Також позитивна кореляція спостерігалася між параметром регургітації за шкалою Лайкерта та анкетною GERD-HRQL в групі ізольованої ГЕРХ ( $r=0,70$ ;  $p < 0,01$ ) та ГЕРХ на тлі ожиріння ( $r=0,69$ ;  $p < 0,01$ ).

Загалом, з'ясовано, що ожиріння являється обтяжливим фактором клінічного перебігу ГЕРХ. Надмірна вага не тільки асоціюється з інтенсивнішою печією та регургітацією, а й додатково негативно впливає на якість життя ( $p < 0,05$ ).

Докладне клініко-анамнестичне обстеження, що для ефективного контролю над загостренням хвороби необхідно розглядати комплексний підхід, який включає як медикаментозну терапію, так і рекомендації щодо

зміни способу життя, зниження ваги, психологічної підтримки та поведінкової корекції.

### 3.2. Особливості психоемоційного стану, якості життя та проявів соціальної дезадаптації у хворих на ГЕРХ з супутнім ожирінням та хворих ГЕРХ без супутньої патології

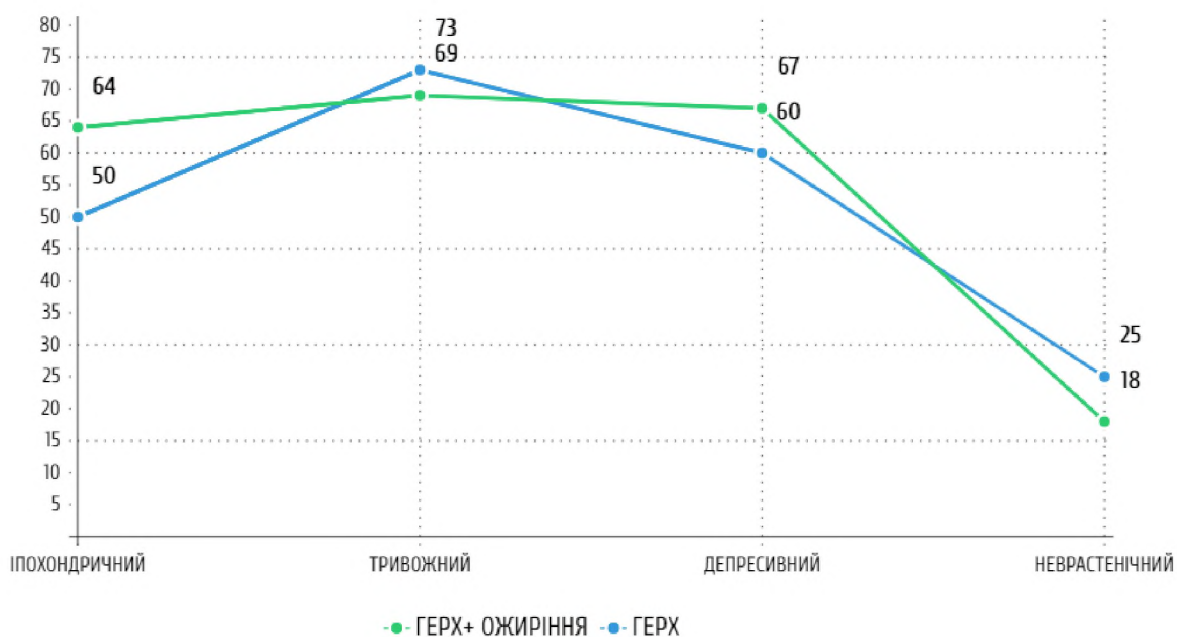
При проведенні дослідження, психосоматичні скарги хворих на ГЕРХ умовно поділили на 4 групи: іпохондричний синдром, депресивний синдром, тривожний синдром, неврастенічний синдром.

Скарги *іпохондричного* спектру полягали в переконанні пацієнта щодо невиліковності власної хвороби, постійному прагненні обстеження та пошуку інформації про захворювання, недовірі до дій лікаря, бажанні розповідати про симптоми оточуючим. Іпохондричний синдром відзначався у 45 (64,3%) хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням і 20 (50%) хворих на ГЕРХ без супутньої патології.

*Тривожний* синдром включав надмірну суб'єктивну зацикленість на симптомах, занепокоєння щодо несприятливого прогнозу захворювання та його прогресування, негативних наслідків лікування та небезпечності препаратів. Симптоми тривожного спектру мали 29 (72,5%) пацієнтів 1-ї групи, 48 (68,6%) – 2-ї групи.

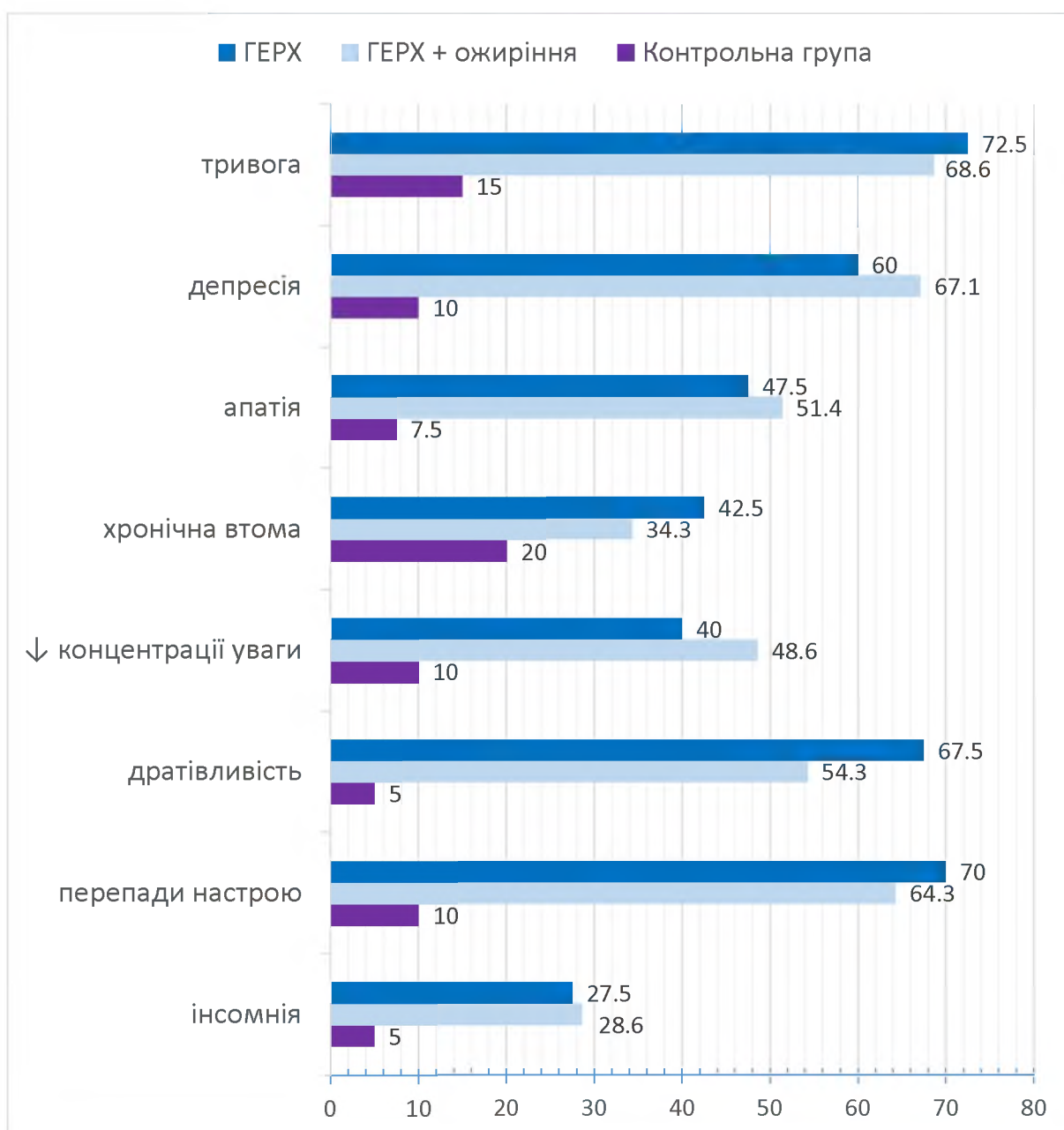
До *депресивного* синдрому віднесли пригнічений настрій пацієнта, зневіру у результати лікування та апатичне ставлення до захворювання. Депресивні синдроми відмічалися у 23 (60%) хворих 1-ї групи та 47 (67,1%) хворих 2-ї групи.

У хворих з *неврастенічним* синдромом переважали спалахи роздратування, нетерплячості, буркотливості через найменші дискомфортні відчуття. Відзначали 10 (25%) респондентів 1-ї групи та 13 (18,6%) 2-ї групи.



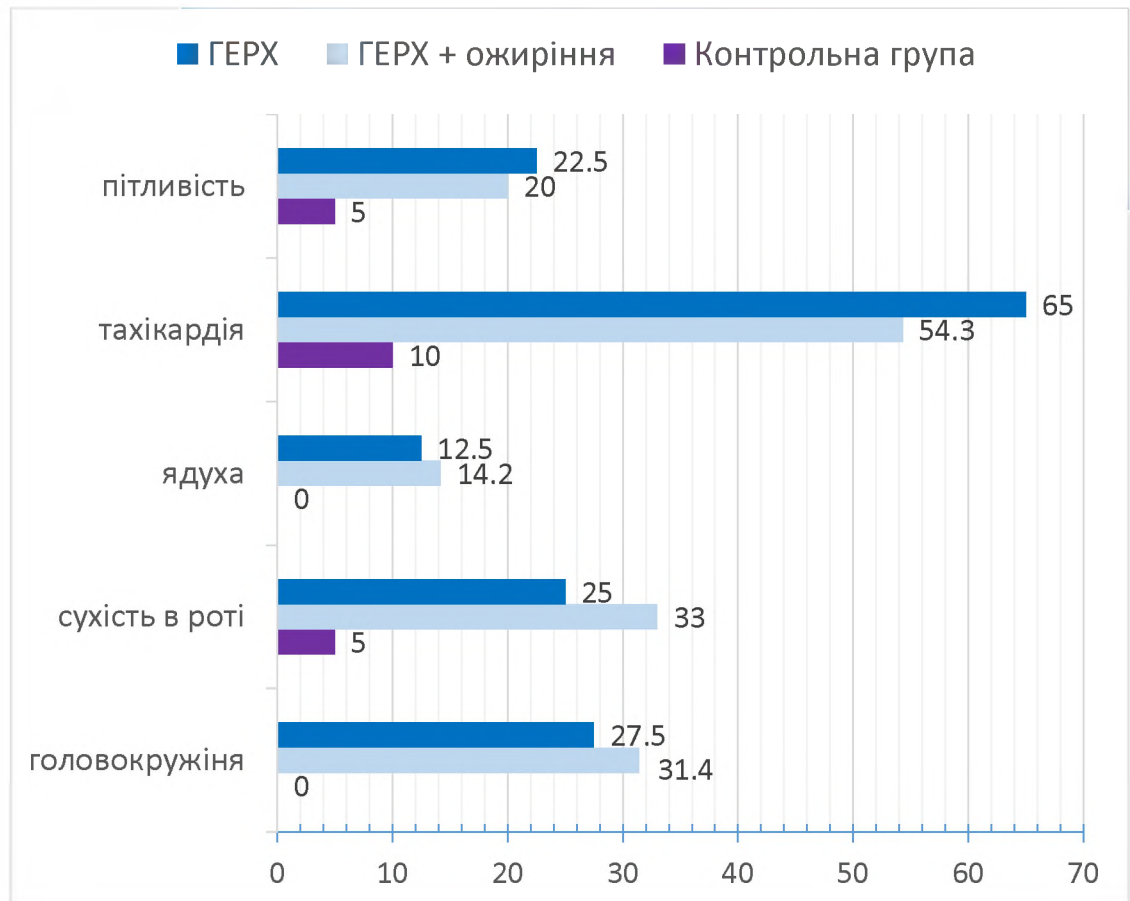
**Рисунок 3.3. Розподіл учасників згідно психосоматичних синдромів**

Перелік скарг психоемоційного спектру також включав інсомнію, з ранніми пробудженнями, труднощами при засинанні, поверхневим сном, жахливими сновидіннями; апатію та хронічну втому, зниження концентрації уваги, дратівливість, плаксивість, фобії та ірраціональний страх, часті зміни настрою, які в тій чи іншій мірі відчували пацієнти обох досліджуваних груп (рис 3.4.).



**Рисунок 3.4. Характеристика скарг психосоматичного спектру**

Поширеними скаргами фізичного спектру, що імітують патологію серцево-судинної та нервової систем й часто свідчать про масковані психосоматичні розлади, були пітливість, тремор, тахікардія, ядуха, сухість у роті, головокружіння.



**Рисунок 3.5. Характеристика фізичних проявів соматоформних захворювань**

Найголовніша проблема полягає в тому, що супутні психосоматичні розлади вимагають безліч часу та ресурсів на медичне обстеження, а лікування здебільшого не приносить полегшення. Традиційно, клініцисти мало уваги приділяють виявленню та корекції супутніх психосоматичних розладів при ГЕРХ, зосереджуючи основні зусилля на зменшенні моторно-секреторних порушень та клінічної симптоматики. В результаті, пацієнт відчуває безнадійність, розчарування і зазнає додаткового стресу.

Згідно результатів анкетування за Dass-21, у групі ізольованої ГЕРХ спостерігалися наступні результати: депресія  $13,80 \pm 1,27$  бали, тривога  $11,40 \pm 0,95$  б., стрес  $13,40 \pm 1,66$  б., у групі ГЕРХ із ожирінням – депресія  $15,23 \pm 0,87$ , тривога  $13,66 \pm 0,88$ , стрес –  $15,14 \pm 0,84$ , що достовірно вище за рівні

1-ї групи ( $p < 0,05$ ). Показники групи контролю - депресія  $5,60 \pm 0,97$ , тривога  $5,00 \pm 0,92$ , стрес –  $7,80 \pm 1,04$ .

Таблиця 3.6

## Підсумки психодіагностики за допомогою опитувальників

Опитувальник	Показник	Група I (1) n=40	Група II (2) n=70	Контроль (3) n=20	p
Dass-21	Депресія	13,80±1,27	15,23±0,87	5,60±0,97	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
	Тривога	11,40±0,95	13,66±0,88	5,00±0,92	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
	Стрес	15,40±1,66	17,14±0,84	7,80±1,04	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Спілбергера - Ханіна	Реактивна тривожність	35,60±1,34	39,60±1,61	21,55±0,71	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
	Особистісна тривожність	39,90±1,92	44,66±1,86	23,10±0,74	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Бека	Депресія	19,95±1,19	21,91±0,77	2,85±0,85	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

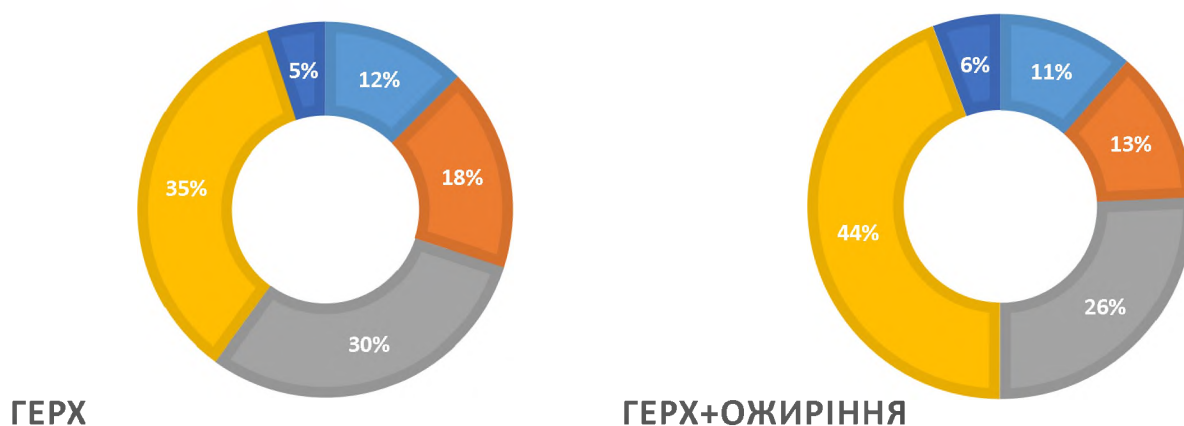
Аналіз відповідей в опитувальнику Спілбергера-Ханіна засвідчив, що рівень особистісної тривожності та реактивної тривожності осіб з ГЕРХ та ожирінням значно переважав показники хворих з ізольованою ГЕРХ ( $p < 0,05$ ). Результати наступні: реактивна тривожність I групи становила  $35,60 \pm 1,34$  бали, особистісна тривожність –  $39,90 \pm 1,92$  балів; реактивна тривожність II групи становила  $39,60 \pm 1,61$  бали, особистісна тривожність –  $44,66 \pm 1,86$  балів.

В контрольній групі реактивна тривожність складала  $21,55 \pm 0,71$  бали, особистісна тривожність –  $23,10 \pm 0,74$  балів, що відповідав низьким рівням тривоги.

Вираженість депресії за шкалою Бека в групі ГЕРХ дорівнювала  $19,95 \pm 1,19$ , в групі ГЕРХ + ожиріння I ст. –  $21,91 \pm 0,77$  балів. Інтерпретація даних вказує на частіше діагностування депресії у хворих на ГЕРХ з супутнім ожирінням, ніж у хворих з ізольованою ГЕРХ ( $p < 0,01$ ). Показник групи практично здорових осіб становив  $2,85 \pm 0,85$  бали, що засвідчує відсутність депресії.

Дослідження відповідей опитувальника Dass-21 показало, що серед 1-ї групи найвищий рівень депресії мало 2 пацієнта (5%), виражений рівень – 14 пацієнтів (35%), помірний – 12 осіб (30%), легкий – 7 (17,5%), відсутня депресія – 5 осіб (12,5%). У 2-ій групі: найвищий рівень депресії - 4 пацієнти (5,7%), високий рівень – 31 пацієнтів (44,3%), помірний – 18 осіб (25,8%), легкий – 9 (12,8%), відсутні депресивні розлади – 8 осіб (11,4%).

■ немає ■ легка ■ помірна ■ виражена ■ дуже виражена

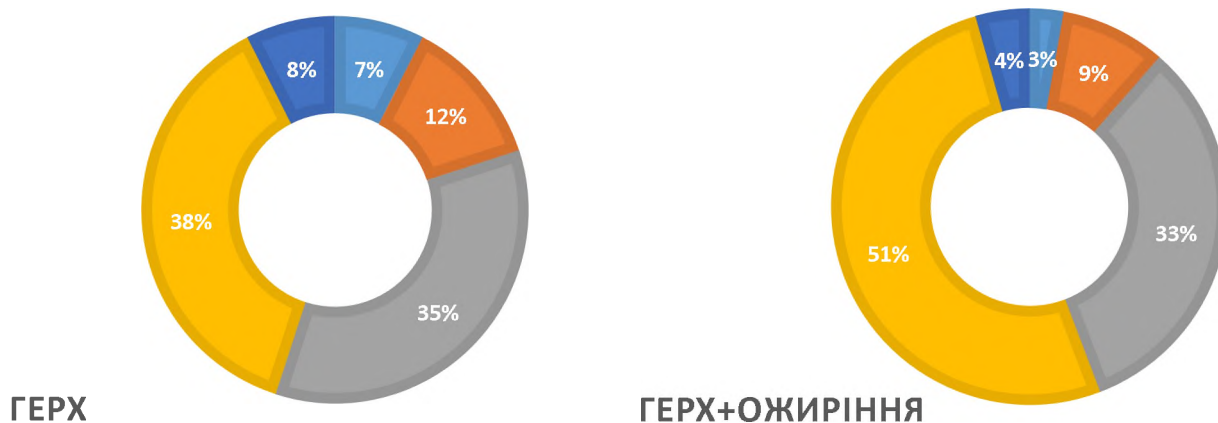


**Рисунок 3.6. Ступінь депресивних проявів за Dass-21**

Щодо тривожного розладу, у 1-ій групі тривожність дуже вираженого ступеню мали 3 особи (7,5%), високий рівень – 15 (37,5%), помірний - 12 осіб (30%), легкий – 7 (17,5%), відсутні тривожні розлади у 3 осіб (7,5%).

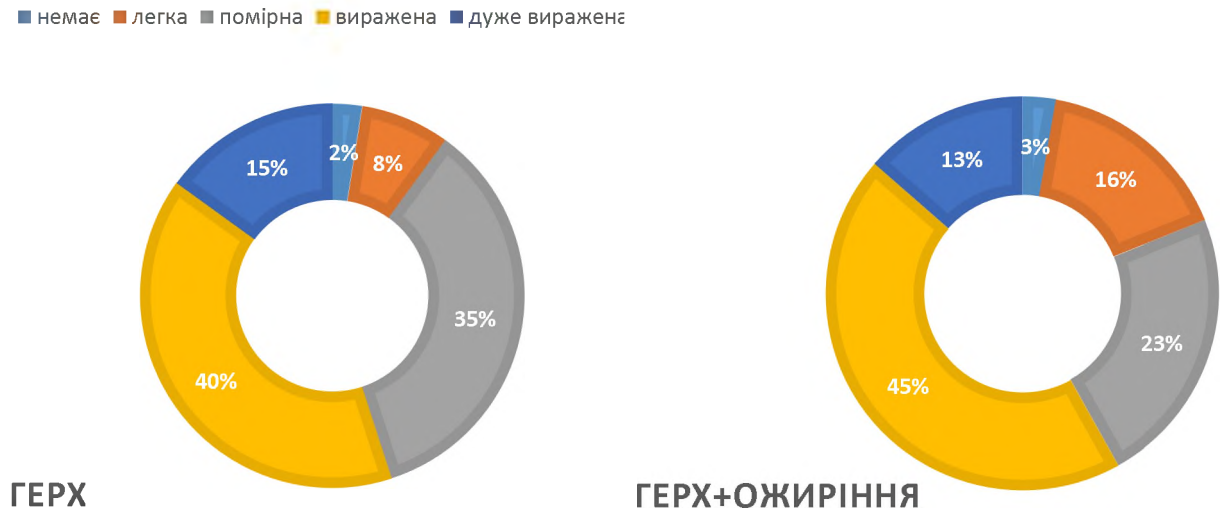
Відповідно у 2-й групі значно виражена тривога - 4 пацієнта (4,4%), високий рівень – 36 (51,4%), помірний - 23 осіб (32,8%), легкий – 6 (8,7%), відсутні тривожні розлади у 2 осіб (2,8%).

■ немає ■ легка ■ помірна ■ виражена ■ дуже виражена



**Рисунок 3.7. Ступінь тривоги за Dass-21**

Серед опитуваних 1-ї групи перебували у стресі дуже високої інтенсивності 6 пацієнтів (15%), високої інтенсивності – 16 осіб (40%), середньої – 14 (35%), низької – 3 (7,5%), не відчували стресу – 1 (2,5%). У 2-й групі відповідно - дуже високої інтенсивності 10 пацієнтів (14,3%), високої інтенсивності – 32 (47,1%), середньої – 17 (24,3%), низької – 8 (11,4%), заперечували стресові події – 2 (2,9%).



**Рис.3.8. Рівень стресу за Dass-21**

В ході обчислення результатів опитувальника SF-36 підтверджено достовірно нижчу якість життя у пацієнтів з GERX і ожирінням, порівняно з суб'єктами з GERX без зайвої ваги ( $p < 0,01$ ). Показник фізичного функціонування (PF) I-ї групи дорівнював  $48,63 \pm 4,05$  бали, в той час як пацієнти II-ї групи мають ще нижчий показник –  $41,00 \pm 2,32$ . Індекс рольового функціонування через фізичне здоров'я (RP) в I групі був  $39,38 \pm 5,52$  балів, у пацієнтів з GERX та ожирінням –  $32,14 \pm 4,01$ . Пацієнти з GERX мають середній показник вираженості болю (BP)  $40,08 \pm 3,45$ , а пацієнти з GERX та ожирінням –  $33,27 \pm 2,45$  бали. Рівень загального здоров'я (GH) суб'єкти з ізольованою GERX оцінили на  $39,30 \pm 4,01$  бали, тоді як пацієнти з GERX та ожирінням –  $32,26 \pm 3,51$  бали, що пов'язане з значним погіршенням загального сприйняття здоров'я у пацієнтів з GERX як з нормальним ІМТ, так і з зайвою вагою. Життєва енергія (VT) фікувалася на рівні  $44,38 \pm 3,62$  в I групі,  $34,57 \pm 2,10$  – в II групі, що співпадало зі скаргами в респондентів на нестачу енергії, підвищену втомлюваність на тлі хвороби.

Низькі значення показників соціального функціонування (SF),  $46,56 \pm 4,47$  в групі пацієнтів GERX з коморбідним ожирінням та  $37,68 \pm 3,47$  в групі ізольованої GERX, вказують на соціально-психологічну дезадаптацію хворих на GERX.

Таблиця 3.7

## Зведені дані опитувальника SF-36

Клінічна група Шкали	ГЕРХ n=40	ГЕРХ + ожиріння n=70	Контрольна група n=20
PF	48,63±4,05*,**	41,00±2,32 <sup>#</sup>	91,25±2,65
RP	39,38±5,52**	32,14±4,01 <sup>#</sup>	78,75±8,90
BP	40,08±3,45*,**	33,27±2,45 <sup>#</sup>	85,70±5,82
GH	39,30±4,01**	32,26±3,51 <sup>#</sup>	74,50±4,52
VT	44,38±3,62*,**	34,57±2,10 <sup>#</sup>	71,75±3,78
SF	46,56±4,47*,**	37,68±3,47 <sup>#</sup>	72,50±7,67
RE	49,12±6,61*,**	34,71±4,49 <sup>#</sup>	81,63±7,47
MH	45,90±4,47*	35,77±2,66 <sup>#</sup>	72,80±4,50
<b>РН загальний</b>	35,41±1,78*	31,02±1,21 <sup>#</sup>	55,31±2,12
<b>MH загальний</b>	37,30±1,46*	29,94±1,14 <sup>#</sup>	49,65±3,51

Примітка: ступінь статистичної достовірності відмінностей між групами:

\* -  $p < 0,01$  - групою I та групою II,

\*\* -  $p < 0,001$  - групою I та контрольною групою

<sup>#</sup> -  $p < 0,001$  - групою II та контрольною групою

Індекс рольового функціонування через емоційне здоров'я (RE) складав 49,12±6,61 у суб'єктів з ізольованою ГЕРХ, у суб'єктів з ГЕРХ та супутнім

ожирінням –  $34,71 \pm 4,49$ . Стан психічного здоров'я (РН) оцінений учасниками I-ї групи на  $45,90 \pm 4,47$  бали, пацієнтами II-ї групи –  $35,77 \pm 2,66$  бали. Результат говорить про зниження психологічного благополуччя на фоні ГЕРХ. Зведений індекс фізичного здоров'я (РН загальний) у пацієнтів з ГЕРХ оцінювалося в  $35,41 \pm 1,78$  бали, тоді як пацієнти з ГЕРХ та ожирінням –  $31,02 \pm 1,21$ . Зведений індекс психічного здоров'я (МН загальний) в групі ГЕРХ становив  $37,30 \pm 1,46$ , а пацієнти в групі ГЕРХ з супутнім ожирінням –  $29,94 \pm 1,14$ .

Тестування за допомогою опитувальника SF-36 дало змогу зробити низку важливих висновків стосовно впливу ГЕРХ на різні аспекти життя хворих. Зокрема, в ході обчислення балів встановлено суттєві відмінності між респондентами з ГЕРХ, ГЕРХ й коморбідним ожирінням і контрольною групою за всіма шкалами. Найнижчі показники якості життя було зафіксовано в групі ГЕРХ з супутнім ожирінням, що підтверджує гіпотезу про тісний зв'язок зайвої ваги зі зниженням фізичного, соціального та психічного благополуччя пацієнтів.

Постійний дискомфорт, біль та загальна втома на фоні ГЕРХ негативним чином впливають на щоденну продуктивність та унеможливають ефективну роботу та функціонування. Обмеження фізичної активності призводить до скорочення соціальних зв'язків та взаємодій. Пацієнти відчують себе ізольованими і відчуженими від соціума, що супроводжується почуттям безнадії і знижує мотивацію до повернення в активне суспільне життя.

Відсутність регулярних фізичних навантажень та підтримки суспільства, соціальна ізоляція може призвести до психосоціальної дезадаптації та розвитку тривожно-депресивних й інших психосматичних розладів. Таким чином, терапія ГЕРХ повинна передбачати не тільки медикаментозну корекцію симптомів, а й психологічну підтримку, корекцію поведінкових патернів. Додатково важлива мотивація до фізичної активності в межах можливостей пацієнта.

При оцінці балансу активності симпатичної та парасимпатичної вегетативної нервової системи за допомогою обчислення індексу Кердо отримано наступні результати (табл. 3.2): загальний бал в групі пацієнтів ГЕРХ з коморбідним ожирінням склав  $+6,56 \pm 3,22$ , що говорить про переважаючий вплив на функціонування організму симпатичної нервової системи.

В групі ізольованої ГЕРХ параметр становив  $-6,71 \pm 2,72$ , тобто домінуючою ланкою вегетативної нервової системи була парасимпатична. У контрольній групі індекс Кердо дорівнював  $+0,28 \pm 1,45$ , що відповідає стану повної рівноваги (ейтонії) та не суперечить опрацьованим фаховим джерелам.

*Таблиця 3.8*

**Показники індексу Кердо в групі ізольованої ГЕРХ, ГЕРХ з ожирінням та групі контролю до лікування**

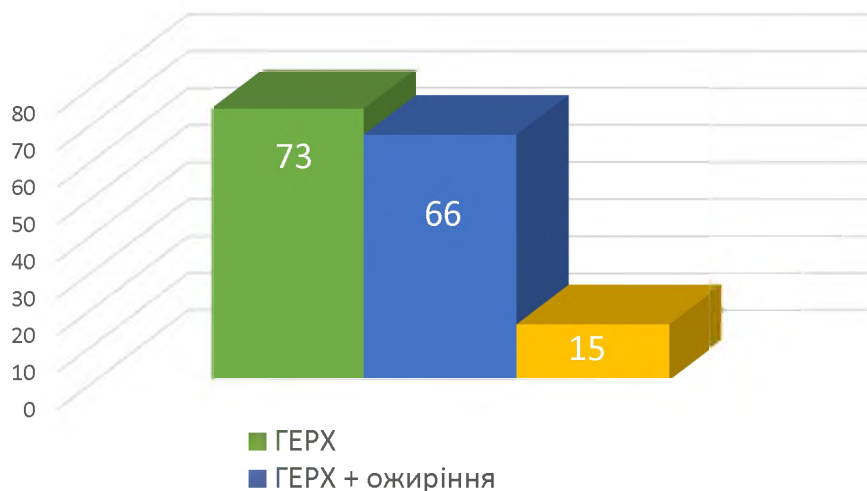
Параметри	I група	II група	Контроль
Індекс Кердо	$+6,56 \pm 3,22$	$-6,71 \pm 2,72$	$+0,28 \pm 1,45$
Домінуючий тонус ВНС	Симпатикотонія	Парасимпатикотонія	Ейтонія

**3.3. Порівняльний аналіз вмісту адипокінів, показників ліпідного профілю та маркерів запалення у пацієнтів досліджуваних груп**

Як відомо, жирова тканина бере активну участь в процесах запальної відповіді, імунорегуляції, метаболічному гомеостазі шляхом продукції більш ніж 50 специфічних біологічноактивних речовин: гормонів (лептину, адипонектину, резистину, апеліну, вісфатину), прозапальних цитокінів (ФНО- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, комплекменту С3) та інші. На тлі ожиріння відбувається проліферація та гіпертрофія адипоцитів, їх інтенсивна інфільтрація

макрофагами. В результаті цього виникає хронічний запальний процес і зміна метаболічної активності жирової тканини, що супроводжується підвищенням синтезу та секреції гормонів адипоцитарного походження, зокрема лептину. В контексті патофізіології ГЕРХ, цей гормон здатний впливати на функціонування НСС. Збільшення концентрації лептину опосередковано сприяє розслабленню НСС, що в свою чергу збільшує ризик рефлюксу. Крім того, лептин безпосередньо призводить до подразнення слизової оболонки шлунка та появи диспептичних симптомів. Ряд досліджень показали зв'язок між рівнем лептину та вираженістю порушень моторики шлунка та стравоходу. Метааналізи свідчать, що високий рівень лептину асоціюється із збільшеними ризиками розвитку стравоходу Барретта та більш тяжкими випадками рефлюкс-езофагіту. Враховуючи вищевикладене, ключовим завданням стало дослідження впливу лептину на патогенез ГЕРХ, щоб оцінити його потенційну роль як прогностичного індикатора виникнення та загострення цього захворювання.

До протоколу лабораторного дослідження входило визначення сумарних антитіл до *H. pylori*, в результаті чого встановлено інфікованість бактерією у 73% хворих на ГЕРХ без супутньої патології, у 66% хворих ГЕРХ з ожирінням та у 15% практично здорових осіб.



**Рис. 3.9. Статистика інфікованості *H. Pylori* (%)**

Отримані результати вказують на високу поширеність інфекції *H. pylori* серед пацієнтів з ГЕРХ, особливо серед пацієнтів з ізольованою ГЕРХ, що може мати значний вплив на перебіг хвороби. Інфікованість суб'єктів з ГЕРХ в 1,1 рази вища, ніж суб'єктів з ГЕРХ із супутнім ожирінням та 4,9 рази вища за контрольну групу.

Результат ЗАК та біохімічного аналізів крові представлено в табл.3.3. Рівень Hb  $138 \pm 3,21$  г/л контрольної групи досторівно перевищує значення респондентів I та II групи -  $132 \pm 3,18$  та  $130 \pm 3,13$  г/л відповідно ( $p < 0,05$ ). мм/год ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.9

## Загальноклінічні маркери лабораторного дослідження

Параметр	I група n=40	II група n=70	Контрольна група n=20	Референсні значення
Гемоглобін (Hb, г/л)	$132 \pm 3,18^{**}$	$130 \pm 3,13^{\#}$	$138 \pm 3,21$	130-160 (чоловіки), 120-140 (жінки)
Еритроцити (RBC, $10^{12}/л$ )	$4,56 \pm 0,75$	$4,44 \pm 0,56$	$4,63 \pm 0,22$	4.0-5.5 (чоловіки), 3.5- 5.0 (жінки)
Лейкоцити (WBC, $10^9/л$ )	$6,20 \pm 0,26$	$6,38 \pm 0,19$	$6,19 \pm 0,27$	4.0-9.0
Тромбоцити (PLT, $10^9/л$ )	$255 \pm 8,91$	$242 \pm 8,64$	$260 \pm 9,45$	160-380
Лімфоцити (LYM, %)	$28 \pm 0,47$	$31 \pm 0,23$	$0 \pm 1,29$	19-37
Нейтрофіли (NEUT, %)	$56 \pm 1,07$	$58 \pm 1,34$	$55 \pm 1,48$	47-72
ШОЕ (ESR, мм/год)	$11,48 \pm 0,11^{*,**}$	$14,74 \pm 0,13^{\#}$	$8,23 \pm 0,17$	1-10 (чоловіки), 2-15 (жінки)

Примітка: ступінь статистичної достовірності відмінностей між групами:

- \* -  $p < 0,05$  - групою I та групою II,
- \*\* -  $p < 0,05$  - групою I та контрольною групою
- # -  $p < 0,05$  - групою II та контрольною групою

Також, найвищий рівень неспецифічного маркера запальних процесів, ШОЕ, виявлено в вибірці хворих на ГЕРХ з ожирінням -  $14,74 \pm 0,13$  мм/год, порівняно з суб'єктами з ізольованою ГЕРХ –  $11,48 \pm 0,11$  мм/год та суб'єктами контрольної групи –  $8,23 \pm 0,17$  мм/год ( $p < 0,05$ ). Інші параметри ЗАК не демонструють статистично значимої відмінності ( $p > 0,05$ ).

В біохімічному аналізі крові привертала увагу достовірні відмінності між рівнями печінкових ферментів: в групі ГЕРХ з надмірною вагою рівень АСТ –  $21 \pm 0,16$  Од/л проти групи ГЕРХ –  $29 \pm 0,23$  Од/л ( $p < 0,05$ ), контрольної групи –  $16 \pm 0,18$  Од/л ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.10

### Результати біохімічного аналізу крові обстежуваних груп

Біохімічний маркер	I група n=40	II група n=70	Контрольна група n=20	Референсні значення
Глюкоза (ммоль/л)	$4,9 \pm 0,08^{*,**}$	$5,3 \pm 0,05^{\#}$	$4,8 \pm 0,04$	3,3-5,5
АСТ (Од/л)	$21 \pm 0,16^{*,**}$	$29 \pm 0,23^{\#}$	$16 \pm 0,18$	0-40
АЛТ (Од/л)	$27 \pm 0,68^{*,**}$	$34 \pm 0,41^{\#}$	$23 \pm 0,71$	0-41
Загальний білок (г/л)	$72 \pm 1,34^{**}$	$70 \pm 1,15^{\#}$	$76 \pm 1,13$	64-83

Примітка: ступінь статистичної достовірності відмінностей між групами:

- \* -  $p < 0,05$  - групою I та групою II,
- \*\* -  $p < 0,05$  - групою I та контрольною групою
- # -  $p < 0,05$  - групою II та контрольною групою

Також зафіксований рівень АЛТ в II групі –  $27 \pm 0,68$  Од/л, був вище за параметри I групи –  $34 \pm 0,41$  Од/л ( $p < 0,05$ ), та вище за параметр контрольної групи –  $23 \pm 0,71$  Од/л ( $p < 0,05$ ). Величини АСТ, АЛТ групи ізольованої ГЕРХ були більше за контрольну групу ( $p < 0,05$ ). Найвищу концентрацію білку реєстрували в групі здорових студентів, найнижчу – в групі ГЕРХ з коморбідною патологією ( $p < 0,05$ ). Про вуглеводний обмін свідчила концентрація глюкози в крові. Отримані показники перебували в межах референсних значень, проте рівень глюкози в групі ГЕРХ з ожирінням виявився найвищим –  $5,3 \pm 0,05$  ммоль/л, переважав за результат групи ізольованої ГЕРХ  $4,8 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ) та контрольної групи –  $4,9 \pm 0,08$  ммоль/л. Статистично значущих розбіжностей між групою ГЕРХ та групою здорових добровольців не зафіксовано ( $p > 0,05$ ).

В групі ГЕРХ показники лептину серед жінок та чоловіків достовірно відрізнялись ( $p < 0,001$ ):  $10,32 \pm 0,36$  нг/мл у жінок та  $4,99 \pm 0,15$  нг/мл у чоловіків. Середній показник групи становив  $7,55 \pm 0,25$  нг/мл.

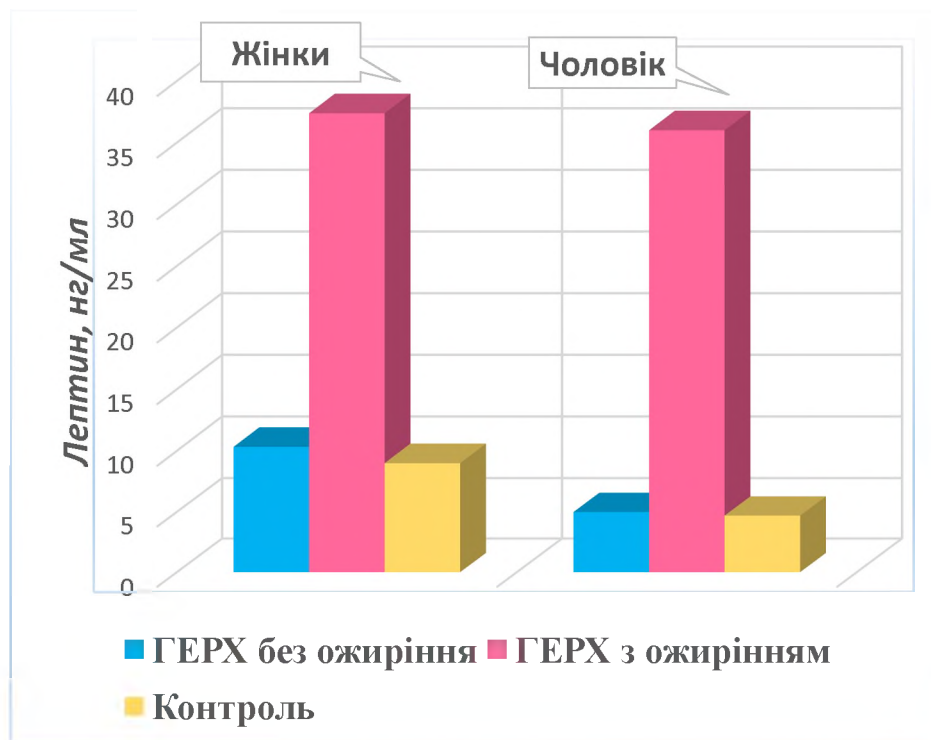
Таблиця 3.11

## Рівень лептину крові пацієнтів з ГЕРХ та здорових осіб

Показник лептину (нг/мл)	ГЕРХ <sup>(1)</sup> n=40	ГЕРХ + ожиріння <sup>(2)</sup> n=70	Контрольна група <sup>(3)</sup> n=20	p
Жінки	$10,32 \pm 0,36$	$37,38 \pm 1,52$	$9,38 \pm 0,43$	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} < 0,05$ $p^{2-3} < 0,001$
Чоловіки	$4,99 \pm 0,15$	$36,00 \pm 1,33$	$4,69 \pm 0,19$	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} < 0,05$ $p^{2-3} < 0,001$
Середній показник групи	$7,55 \pm 0,25$	$36,27 \pm 1,21$	$7,38 \pm 1,12$	N/A

В групі ГЕРХ з ожирінням рівень лептину серед жінок був дещо вищим за рівень чоловіків, однак статистично значимої різниці не виявлено:  $37,38 \pm 1,52$  нг/мл та  $36,00 \pm 1,33$  нг/мл ( $p > 0,05$ ). Середній показник групи становив  $36,27 \pm 1,21$  нг/мл. При порівнянні маркерів адипокінового синтезу, у пацієнтів з ожирінням виявлено достовірно вищі значення у порівнянні з пацієнтами групи ізольованої ГЕРХ, як серед жінок, так і серед чоловіків обох когорт ( $p < 0,001$ ).

В контрольній групі суб'єктам був притаманний рівень лептину  $7,38 \pm 1,12$  нг/мл, жінкам групи -  $9,57 \pm 0,43$  нг/мл, чоловікам -  $4,69 \pm 0,19$  нг/мл, тобто концентрація лептину статистично відрізнялась залежно від гендерної приналежності ( $p < 0,001$ ). Концентрація адипокінів в групі ГЕРХ та контрольній групі були достовірно різними, при чому, у пацієнтів групи ГЕРХ реєструвались вищі рівні сироваткового лептину, порівнюючи з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), що засвідчує потенційну роль лептину в якості прогностичного маркеру виникнення та загострення ГЕРХ.



**Рис.3.10.** Концентрація лептину в групах дослідження в залежності від статі

Показник лептину хворих ГЕРХ з коморбідним ожирінням в 4,9 рази перевищував аналогічний показник здорової групи та 4,8 рази - хворих ізольованої ГЕРХ ( $p<0,05$ ).

Показники холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів в хворих ГЕРХ з надлишковою вагою перевищували рівні, отримані в групі ізольованої ГЕРХ:  $5,20\pm 0,07$  ммоль/л,  $3,36\pm 0,06$  ммоль/л,  $1,78\pm 0,03$  ммоль/л проти  $4,77\pm 0,12$  ммоль/л,  $3,06\pm 0,08$  ммоль/л,  $1,55\pm 0,06$  ммоль/л ( $p<0,001$ ).

Таблиця 3.12

### Параметри ліпідного профілю клінічних груп

Параметр	I група n=40	II група n=70	Контрольна група n=20
Загальний холестерин (ммоль/л)	$4,77\pm 0,12^{*,**}$	$5,20\pm 0,07^{\#}$	$4,52\pm 0,12$
Ліпопротеїни низької щільності (LDL, ммоль/л)	$3,06\pm 0,08^{*,**}$	$3,36\pm 0,06^{\#}$	$2,73\pm 0,08$
Ліпопротеїни високої щільності (HDL, ммоль/л)	$1,78\pm 0,06^*$	$1,46\pm 0,03^{\#}$	$1,76\pm 0,06$
Тригліцериди (ммоль/л)	$1,55\pm 0,04^*$	$1,78\pm 0,03^{\#}$	$1,44\pm 0,04$
Примітка: ступінь статистичної достовірності відмінностей між групами: * - $p<0,001$ - групою I та групою II, ** - $p<0,001$ - групою I та контрольною групою # - $p<0,001$ - групою II та контрольною групою			

ЛПВЩ в групі ГЕРХ з ожирінням виявилось значно нижчими за рівні групи ГЕРХ:  $1,46\pm 0,03$   $1,76\pm 0,06$  ммоль/л ( $p<0,001$ ).

Показники холестерину групи контролю становили  $4,52 \pm 0,12$  ммоль/л, ЛПНЩ –  $2,73 \pm 0,08$  ммоль/л, ЛПВЩ –  $1,76 \pm 0,08$  ммоль/л, тригліцеридів –  $1,44 \pm 0,04$ , що достовірно відрізнялось в меншу сторону відносно групи ГЕРХ з ожирінням ( $p < 0,001$ ). При порівнянні показників I групи та групи контролю, рівні холестерину та ЛПНЩ були достовірно вищими в групі I ( $p < 0,001$ ), статистично значимих відмінностей щодо рівнів ЛПВЩ, тригліцеридів не реєструвалося ( $p > 0,05$ ).

Гострофазовий маркер СРБ не виходив за межі референсних значень у досліджуваних груп, однак найвищий рівень зафіксовано в групі коморбідного перебігу ГЕРХ та ожиріння –  $3,88 \pm 0,07$  мг/л, порівняно з групою ізольованої ГЕРХ –  $2,45 \pm 0,09$  мг/л ( $p < 0,01$ ) та контрольною групою –  $1,22 \pm 0,11$  мг/л ( $p < 0,001$ ), що ймовірно вказує на хронічний низькодиференційований запальний процес у пацієнтів з супутнім ожирінням.

Таблиця 3.13

#### Рівні СРБ досліджуваних груп, мг/л

Ізольована ГЕРХ <sup>(1)</sup>	ГЕРХ + ожиріння <sup>(2)</sup>	Контроль <sup>(3)</sup>	р
$2,45 \pm 0,09$	$3,88 \pm 0,07$	$1,22 \pm 0,11$	$p^{1-2} < 0,01$ $p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$

3.4. Оцінка ендотеліальної дисфункції за рівнями стабільних метаболітів оксиду азоту в крові та сечі та особливостями регіонарного кровотоку в черевному стовбурі аорти у пацієнтів досліджуваних груп

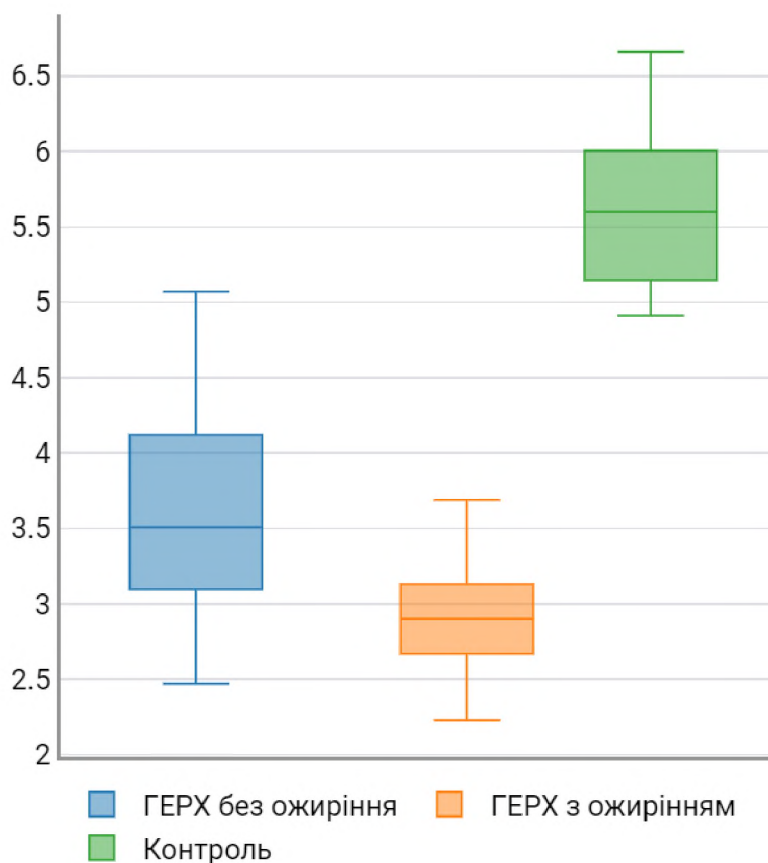
До переліку основних патофізіологічних предикторів виникнення ГЕРХ належить зниження тиску НСС та його транзиторне розслаблення. Стимуляція NANC-нейронів в зоні стравохідно-шлункового переходу пов'язана з активним синтезом та вивільненням NO, який за рахунок цГМФ призводить

до гладеньких м'язів нижньої частини стравоходу, шлунка й дванадцятипалої кишки.

Залежно від величини, NO властива як цитопротекторний, так і цитотоксичний вплив на тканини. Конститутивна cNOS продукує низькі концентрації NO, які надалі через модулювання нервово-м'язових і судинних функцій чинять цитопротекторну функцію, в тому числі і на слизову шлунка. Разом з тим, вищі концентрації NO, що генеруються індукцибельною iNOS вважаються цитотоксичними, підсилюючи імунні та запальні реакції.

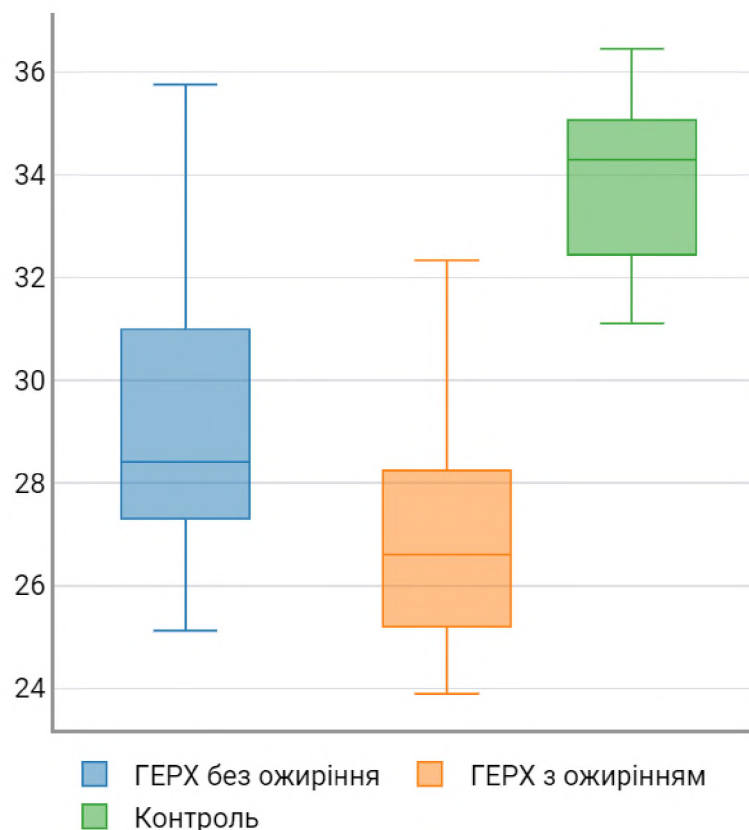
Проте, в ході вивчення фахової літератури не знайдено переконливих досліджень, які б вказали на оптимальні рівні NO для нормального функціонування ШКТ. Також не встановлені порогові значення NO для виникнення та прогресування патологічного рефлюксу. Це підкреслює необхідність подальших досліджень для визначення критичних рівнів NO та їхньої ролі в патогенезі ГЕРХ та коморбідного ожиріння.

За результатами лабораторного обстеження, рівень NO<sub>2</sub> в сироватці крові у групі ГЕРХ з ожирінням становив  $2,93 \pm 0,08$  мкмоль/л, що достовірно нижче за показник  $3,59 \pm 0,21$  мкмоль/л групи ГЕРХ без супутньої патології ( $p < 0,001$ ). Показники контрольної групи досягали  $5,59 \pm 0,22$  мкмоль/л.



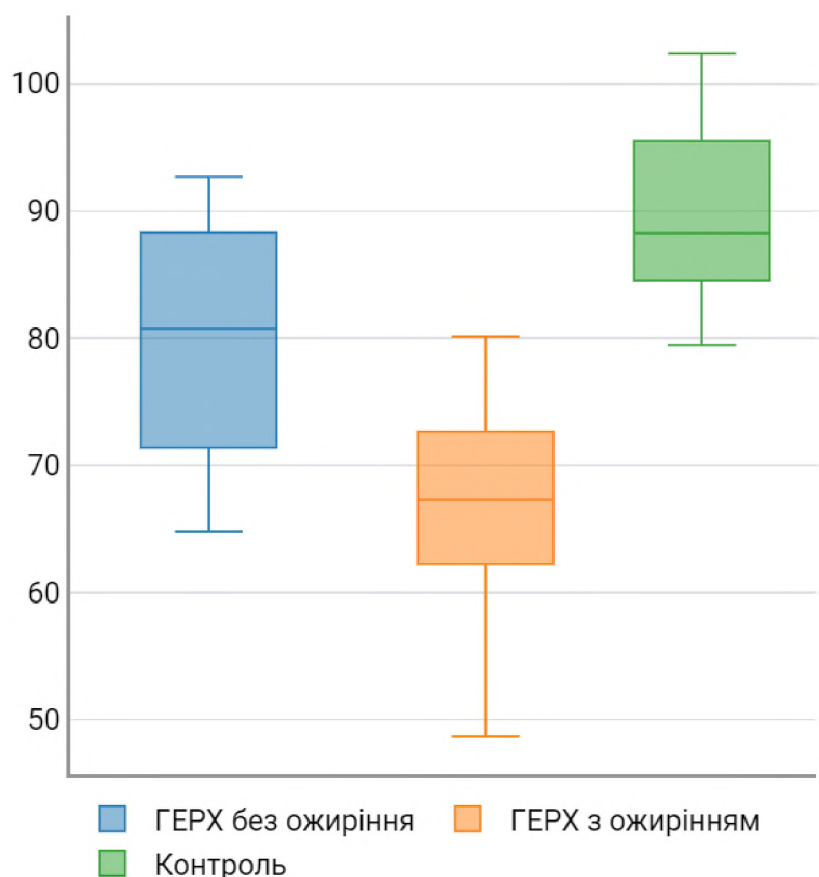
**Рис.3.11. Рівні NO<sub>2</sub> крові в групах дослідження**

Рівень сумарних стабільних метаболітів NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> в крові виявився нижчим в групі GERX з супутнім ожирінням  $27,09 \pm 0,54$  мкмоль/л, ніж в групі ізольованої GERX  $29,24 \pm 0,82$  мкмоль/л ( $p=0,0012$ ). Показник стабільних метаболітів крові NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> групи контролю відповідно —  $33,94 \pm 0,72$  мкмоль/л, що значно перевищує показники 1-ї та 2-ї групи ( $p<0,001$ ).



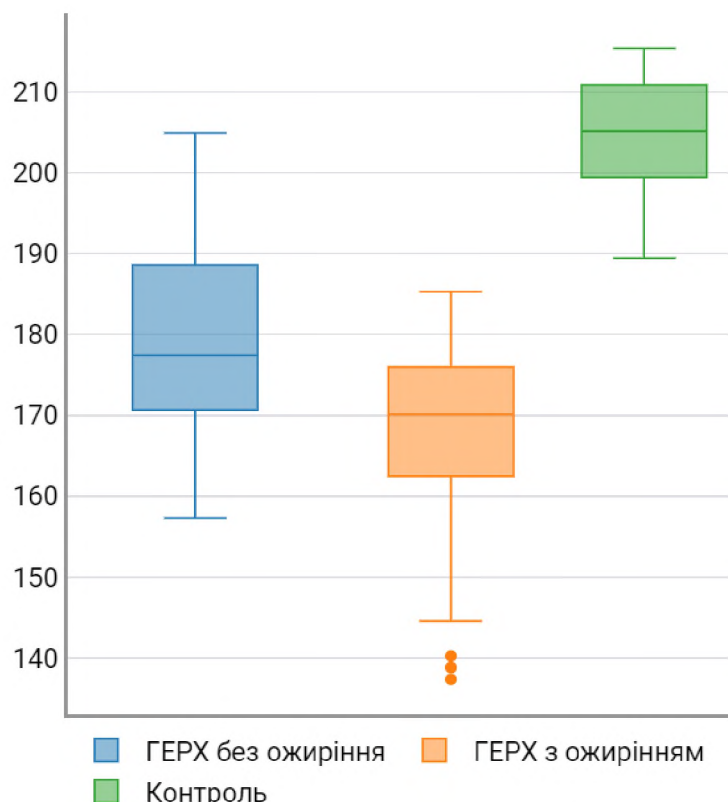
**Рис.3.12. Рівні стабільних метаболітів NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> крові в групах дослідження**

При порівнянні NO<sub>2</sub> сечі виявлено, що в групі GERX без супутньої патології даний показник був достовірно вищим за показник групи GERX з ожирінням —  $79,96 \pm 2,74$  мкмоль/л проти  $66,60 \pm 1,98$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), однак як в групі GERX, так і в групі GERX з ожирінням NO<sub>2</sub> сечі був нижче за концентрації в контрольній групі -  $88,85 \pm 2,92$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ).



**Рис. 3.13. Рівні метаболіту NO<sub>2</sub> в сечі досліджуваних груп**

Результати NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> сечі показали, що рівень сумарних стабільних метаболітів суттєво вищим виявився в групі ізолюваної ГЕРХ —  $180,35 \pm 3,60$  мкмоль/л проти  $167,74 \pm 2,53$  мкмоль/л групи ГЕРХ з ожирінням ( $p < 0,001$ ). Найнижчі рівні NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> сечі  $204,65 \pm 3,18$  мкмоль/л зафіксовано в групі здорових піддослідних, показники значно відрізнялись в меншу сторону порівняно з основними клінічними групами ( $p < 0,001$ ).



**Рис.3.14. Рівні стабільних метаболітів NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> сечі в групах дослідження**

Таким чином, концентрація NO<sub>2</sub> в сироватці крові здорових осіб перевищувала концентрацію хворих на GERX в 1,6 рази, хворих GERX та супутнім ожирінням - 1,9 рази ( $p < 0,05$ ). Параметри основних клінічних груп різнились у 1,2 рази, з перевищенням в групі ізольованої GERX ( $p < 0,05$ ). Величини NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> крові контрольної групи були більше за параметри хворих GERX та супутнім ожирінням в 1,25 рази ( $p < 0,05$ ). Показник NO<sub>2</sub> сечі контрольної групи превалював над показниками групи GERX з ожирінням - в 1,3 рази, NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> сечі - 1,2 рази ( $p < 0,05$ ). Тобто, виходячи з отриманих даних, можна зробити висновок, що у хворих з надмірною вагою стан ендотеліальної дисфункції значно вираженіший порівняно з хворими GERX з нормальним ІМТ.

### 3.5. Моніторинг моторно-евакуаторних та секреторних порушень, особливостей розподілу жирової тканини у хворих на ГЕРХ із коморбідним ожирінням та хворих на ГЕРХ без супутньої патології

Моторно-секреторна дисфункція займає чинне місце в структурі патогенезу ГЕРХ, особливо на тлі коморбідного ожиріння.

Секреторна активність шлунка за даними рН-метрії достовірно відрізнялись в групах. В групі ГЕРХ з ожирінням кислотність в тілі склала  $1,15 \pm 0,05$  Од рН, антрумі шлунка –  $5,32 \pm 0,15$ , та Н1/3 стравоходу –  $3,38 \pm 0,08$ , що трактувалося як суттєвіший зсув рН в кислу сторону, ніж у респондентів з ізольованою ГЕРХ, у яких рН корпусу шлунка становила  $1,31 \pm 0,05$ , антрумі –  $5,83 \pm 0,15$ , н1/3 стравоходу –  $3,68 \pm 0,11$  ( $p < 0,001$ ).

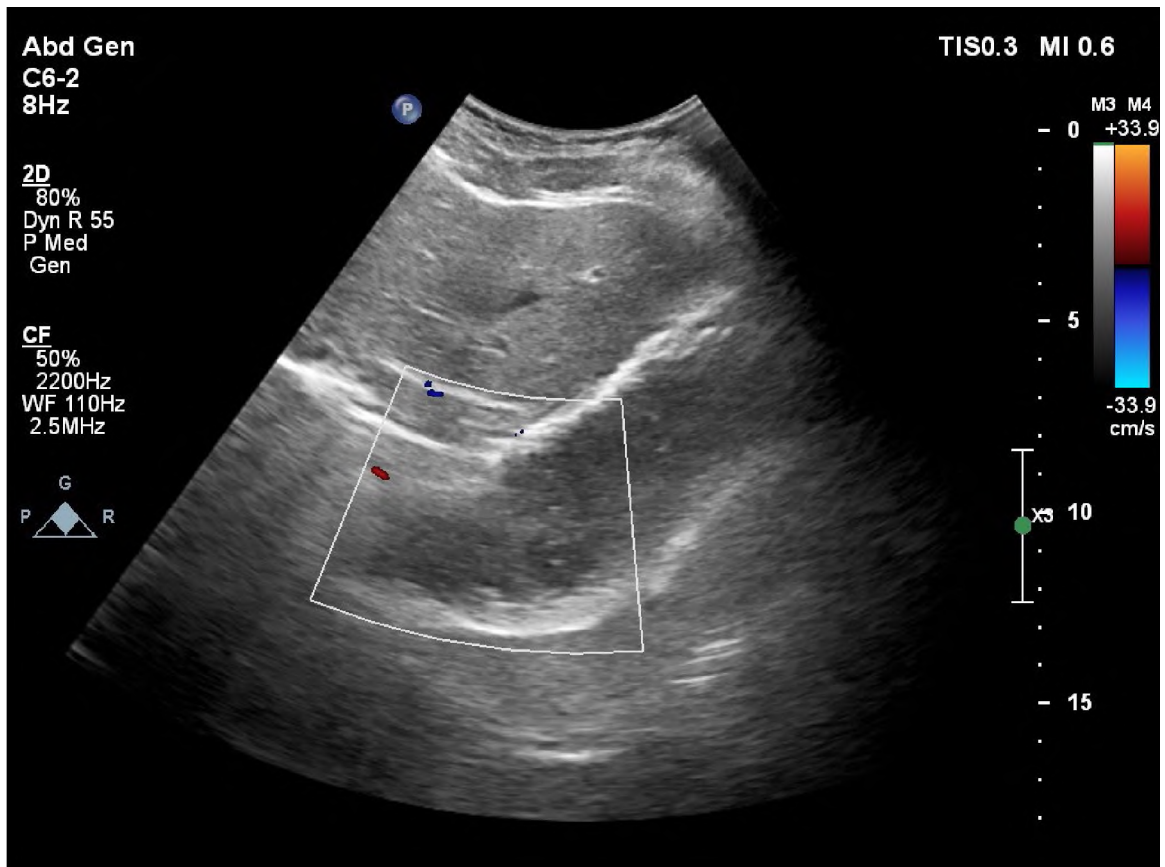
Таблиця 3.14

#### Параметри секреторної активності шлунка та стравоходу клінічних груп

Ділянка дослідження	ГЕРХ з ожирінням	Ізольована ГЕРХ	p
Корпус шлунка, рН	$1,15 \pm 0,05$	$1,31 \pm 0,05$	$p < 0,001$
Антрум шлунка, рН	$5,32 \pm 0,15$	$5,83 \pm 0,15$	$p < 0,001$
Нижня 1/3 стравоходу, рН	$3,38 \pm 0,08$	$3,68 \pm 0,10$	$p < 0,001$

Отримані параметри підтвердили стан значної гіперацидності в верхній третині шлунка піддослідних обох клінічних груп, а показники рН у Н1/3 стравоходу дозволили з високою ймовірністю верифікувати діагноз ГЕРХ ( $pH \leq 4$  у вважали патогномонічним індикатором ГЕРХ).

Моторно-евакуаторну функцію шлунка та стравоходу оцінювали за допомогою УЗД. Переваги цього методу включають неінвазивність, економність, легкодоступність як для пацієнта, так і для фахівця, а також швидкість і високочутливість. Фіксували перистальтичну активність, анатомічні особливості та заміри СОД, Н1/3 стравоходу, стінки стравоходу.



**Рис.3.15. Ультрасонографічна діагностика СОД**

У групі ізольованої ГЕРХ ширина Н1/3 стравоходу становила  $25,73 \pm 0,38$  мм, d СОД –  $18,28 \pm 0,57$  мм, ТСС –  $3,98 \pm 0,22$  мм, у групі ГЕРХ з ожирінням –  $28,06 \pm 0,25$ ,  $20,97 \pm 0,32$ ,  $4,60 \pm 0,11$  відповідно. Об'єм рефлюксату в I групі досягав  $4,7 \pm 0,23$  мкл і в другій групі —  $6,3 \pm 0,11$  мкл мкл.

Таблиця 3.15.

**Маркери моторних порушень езофаго-гастральної зони**

<b>Показник</b>	<b>ГЕРХ</b>	<b>ГЕРХ + ожиріння</b>	<b>Контрольна група</b>
Ширина Н1/3 стравоходу, мм	25,73±0,38	28,06±0,25	20,20±0,67
d СОД, мм	18,28±0,57	20,97±0,32	15,05±0,51
ТСС, мм	3,98±0,22	4,60±0,11	3,20±0,31
Об'єм рефлюксату, мкл	4,7±0,23	6,3±0,11	3,1±0,38

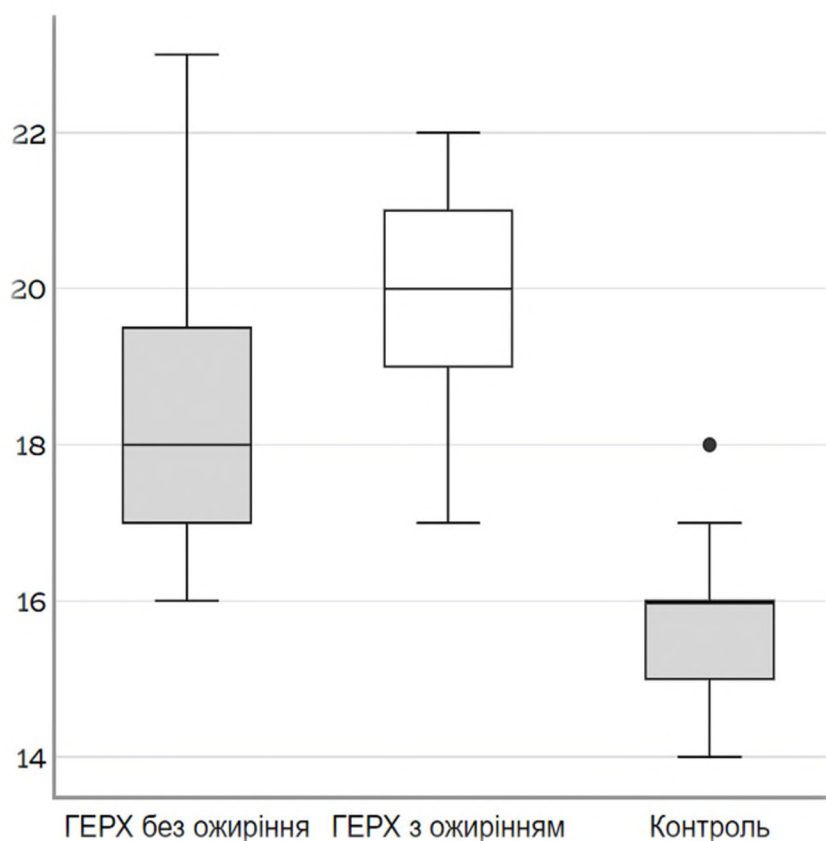
Примітка:

\* -  $p < 0,01$  - статистично значуща відмінність між групою I та групою II;

\*\* -  $p < 0,001$  - статистично значуща відмінність між групою I та контрольною групою;

# -  $p < 0,001$  - статистично значуща відмінність між групою II та контрольною групою.

Сонографічні показники здорових осіб виявилися наступними: ширина Н1/3 стравоходу становила 19,20±0,67 мм, d СОД – 15,05±0,51 мм, ТСС – 3,20±0,31 мм, об'єм рефлюксату – 3,1±0,38 мкл. Виміри d СОД, ТСС, Н1/3 стравоходу основних клінічних груп виявилися достовірно вищими за виміри контрольної групи за всіма вищевказаними параметрами ( $p < 0,001$ ).



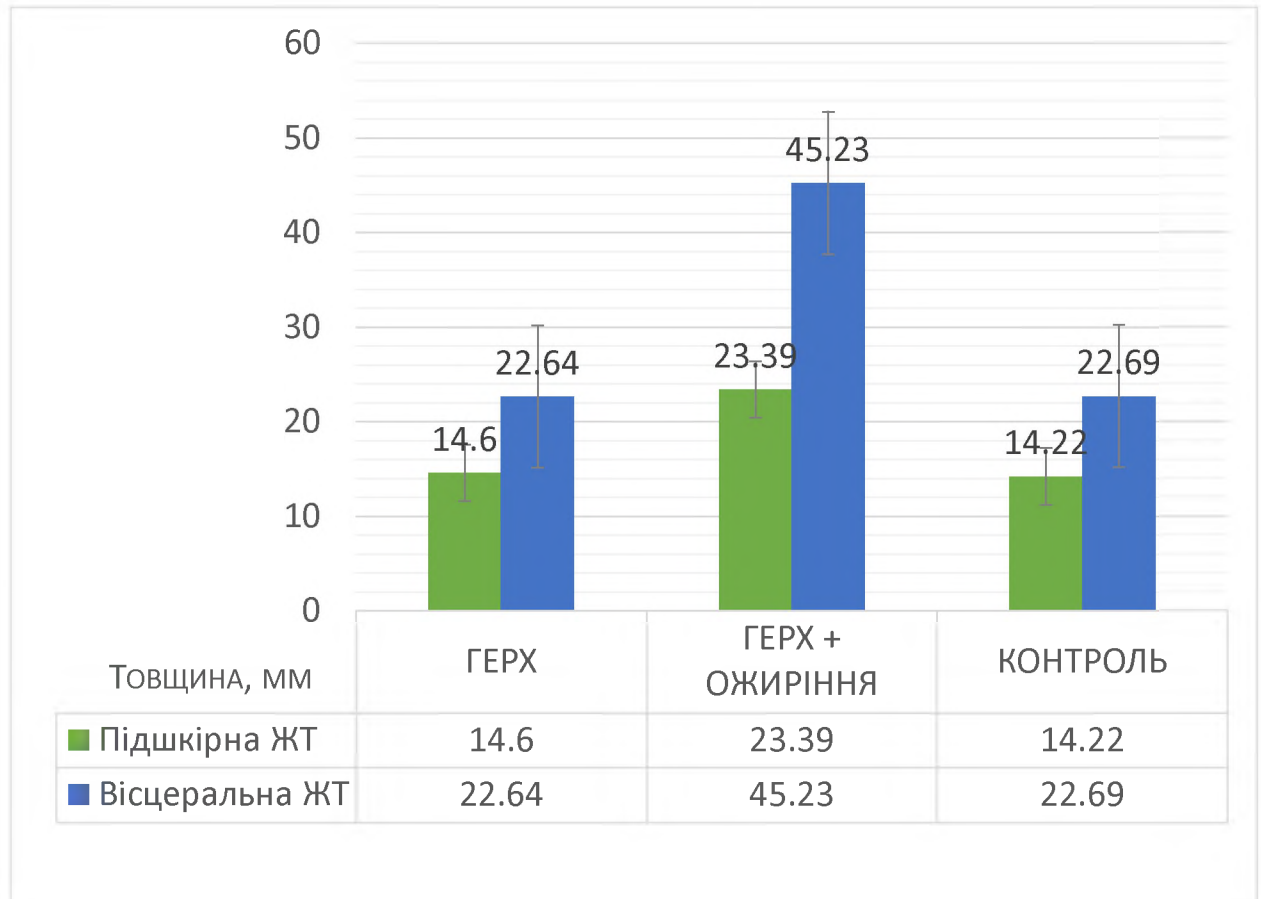
**Рис.3.15. Параметри СОД, визначені за допомогою УЗД**

Варто відзначити, при порівнянні критеріїв порушення моторики та секреції за даними УЗД та рН-метрії, статистично значущих відмінностей між чоловічою та жіночою статями не знайдено ( $p > 0,05$ ).

Підсумовуючи сказане, хворі ГЕРХ мають суттєві функціональні зміни стравоходу та шлунка, які є більш вираженими у пацієнтів з ожирінням. Ці зміни передбачають збільшення ширини Н1/3 стравоходу в 1,4 рази, d СОД 1,4 рази, ТСС – 1,3 рази та збільшення об'єму рефлюксату в 2 рази, у порівнянні з здоровими особами ( $p < 0,05$ ).

З метою визначення особливостей розподілу жирової тканини у учасників досліджень та структурних відмінностей, а також для подальшого розрахунку кореляційних зв'язків між ступенем гіпертрофії жирової тканини та моторно-секреторними відхиленнями, проводили УЗД вісцеральної та підшкірної жирової тканини. Товщина ПЖК у I групі дорівнювала  $14,60 \pm 0,18$

мм, ВЖТ –  $22,64 \pm 0,26$ , що достовірно перевищувало заміри II групи –  $23,39 \pm 0,40$  та  $45,23 \pm 0,56$  мм відповідно ( $p < 0,001$ ).



**Рис. 3.16. Характеристика розподілу жирової тканини в ділянці живота**

В групі контролю товщина ПЖК виявилася  $14,60 \pm 0,18$  мм, ВЖТ –  $22,64 \pm 0,26$ . Значущої різниці між контрольною групою та групою ізольованої ГЕРХ не спостерігалось ( $p > 0,05$ ), однак товщина ПЖТ та ВЖТ були достовірно меншими за групу ГЕРХ з ожирінням ( $p < 0,001$ ).

*Висновки до розділу 3*

1. В ході клініко-анамнестичного дослідження встановлено, що коморбідний перебіг ГЕРХ та ожиріння сприяє більш вираженим проявам печії на 8,85%, регургітації – 10,88%, відрижки повітрям – 17,88%, дисфагії – 14,75%, ніж ізольований варіант ГЕРХ ( $p < 0,05$ ). За даними опитувальника GERD-HRQL у пацієнтів з ГЕРХ та супутнім ожирінням симптоми печії переважали на 10,25%, регургітації - 14,56%, вплив ГЕРХ на якість життя -13,68%, порівняно з ізольованою ГЕРХ ( $p < 0,05$ ).
2. Згідно результатів анкетування за опитувальниками Dass-21, Спілбергера-Ханіна та Бека виявлено значну різницю в рівнях психосоматичних порушень серед пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ, ГЕРХ з супутнім ожирінням та контрольною групою, з достовірно найвищими рівнями депресії, тривоги та стресу в групі коморбідного перебігу ГЕРХ та ожиріння ( $p < 0,05$ ).
3. Виявлено достовірне перевищення показників загальноклінічного та біохімічного аналізів крові, ліпідно-вуглеводного обміну у пацієнтів групи ГЕРХ з супутнім ожирінням у порівнянні з показниками групи ізольованої ГЕРХ ( $p < 0,05$ ) та контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Також коморбідний перебіг ГЕРХ з ожирінням асоціювався в підвищенні СРБ до  $3,88 \pm 0,07$  мг/л, що не виходило за межі норми, однак достовірно перевищувало значення в групі ізольованої ГЕРХ –  $2,45 \pm 0,09$  мг/л ( $p < 0,01$ ), та контрольної групи –  $1,22 \pm 0,11$  мг/л ( $p < 0,001$ ).
4. В групі ГЕРХ показники лептину серед жінок та чоловіків достовірно відрізнялись ( $p < 0,001$ ):  $10,32 \pm 0,36$  нг/мл у жінок та  $4,99 \pm 0,15$  нг/мл у чоловіків. В групі ГЕРХ з ожирінням рівень лептину серед жінок був дещо вищим за рівень чоловіків, однак статистично значимої різниці не виявлено:  $37,38 \pm 1,52$  нг/мл та  $36,00 \pm 1,33$  нг/мл ( $p > 0,05$ ). Рівень лептину в групі ізольованої ГЕРХ перевищував відповідні показники контрольної групи ( $p > 0,05$ ), що свідчить про потенційну роль цього маркера в

прогнозуванні розвитку ГЕРХ. Констатовано суттєве превалювання лептину в групі коморбідного перебігу ГЕРХ, порівняно з групою ізольованої ГЕРХ ( $p < 0,001$ ).

5. Встановлено суттєве зниження нітритів ( $\text{NO}_2$ ) та сумарних стабільних метаболітів ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) оксиду азоту крові та сечі при поєднаному перебігу ГЕРХ та ожиріння, порівняно з показниками моноперебігу ГЕРХ ( $p < 0,001$ ) та здоровими особами ( $p < 0,001$ ).
6. На основі рН-метрії, ультрасонографічних параметрів СОД, ТСС, Н1/3 стравоходу, досліджено, що ГЕРХ на тлі ожиріння супроводжується вираженішими порушеннями моторно-секреторної функції езофаго-гастральної зони, порівняно з моноперебігом ГЕРХ ( $p < 0,01$ ) та здоровими особами ( $p < 0,001$ ).

*Матеріали III розділу висвітлено в наступних публікаціях:*

1. Oparin OA, Maliar OM, Fedchenko YG. Features of the clinical course and motorsecretory disorders in gastroesophageal reflux disease in overweight patients. *Shidnoevropejskij Zurnal Vnutrisnoi Ta Simejnoi Medicini*. 2021(1):127-30. doi: 10.15407/internalmed2021.01.127
2. Опарін ОА, Маляр ОМ, Опаріна ТН, Абакумова ОЯ. Роль гормонів жирової тканини у формуванні та перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з ожирінням. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2021; 2(16):96-98. doi: 10.15407/internalmed2021.02.0964.
3. Опарін ОА, Каширцева ОМ. Характеристика психосоматичних розладів у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з супутнім ожирінням. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2022; 2(19):96-98. doi: 10.15407/internalmed2022.02.091.

4. Каширцева ОМ, Новохатня АЄ, Хоменко ЛО, Опарін ОА, Опаріна ТМ. Ендотеліальна дисфункція та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: дослідження спільних патогенетичних механізмів та шляхів корекції. *Clin. and prev. med.* 2024;(2):75-2. doi.org/10.31612/2616-4868.2.2024.10

## РОЗДІЛ 4

### ВСТАНОВЛЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ, ІНСТРУМЕНТАЛЬНИМИ МАРКЕРАМИ ТА ДАНИМИ ОПИТУВАЛЬНИКІВ

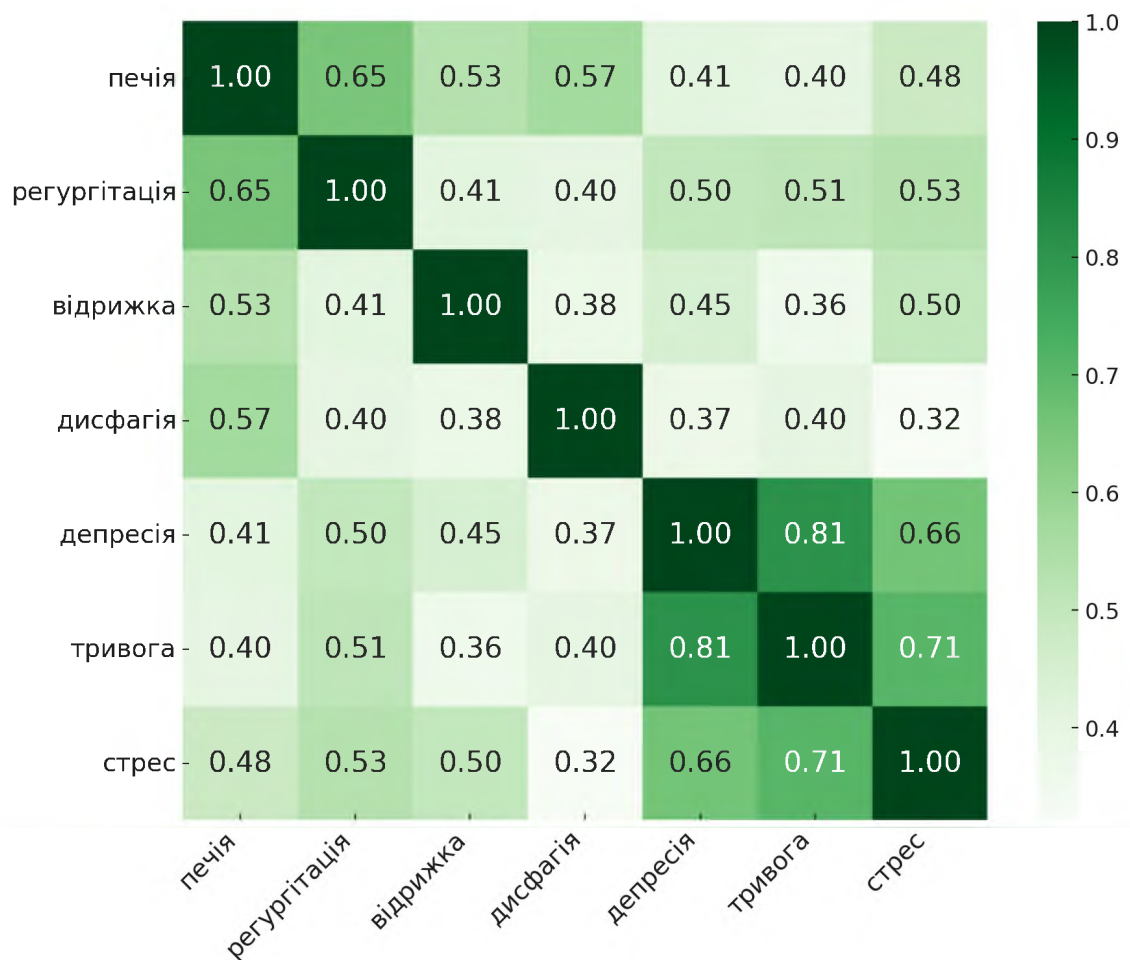
З метою розширень уявлень про патофізіологію ГЕРХ та виявлення нових причинно-наслідкових зв'язків між ожирінням ГЕРХ проведено кореляційний аналіз.

Печія, оцінена за шкалою Лайкерта, має позитивний кореляційний зв'язок з ІМТ в групі без супутнього ожиріння ( $r=0,532$ ,  $p<0,01$ ) та в групі з ожирінням ( $r=0,469$ ,  $p<0,01$ ). Між вираженістю регургітації за шкалою Лайкерта та ІМТ знайдено позитивний зв'язок середньої сили з ІМТ в групі без супутнього ожиріння ( $r=0,376$ ,  $p<0,05$ ) та в групі з ожирінням ( $r=0,414$ ,  $p<0,01$ ). Інтенсивність відрижки має середній позитивний кореляційний зв'язок з ІМТ в I групі ( $r=0,436$ ,  $p<0,01$ ) та в II групі ( $r=0,523$ ,  $p<0,01$ ). Продемонстровано помірний прямий зв'язок між тяжкістю дисфагії та ІМТ в групі ізольованої ГЕРХ ( $r=0,386$ ,  $p<0,05$ ) та в групі ГЕРХ з ожирінням ( $r=0,353$ ,  $p<0,01$ ).

Отримані дані підтверджують, що ІМТ визначає тяжкість клінічного перебігу ГЕРХ та впливає на інтенсивність печії, регургітації, відрижки та дисфагії. Зокрема, у групі ГЕРХ з ожирінням сила залежності симптомів від ІМТ була більшою, ніж у групі з нормальним ІМТ ( $p<0,05$ ). Отже, контроль над вагою являється важливим аспектом у стратегіях ведення пацієнтів з ГЕРХ, а застосування комплексного підходу з інтеграцією фізичної активності та раціонального харчування – необхідний крок для досягнення оптимального результату.

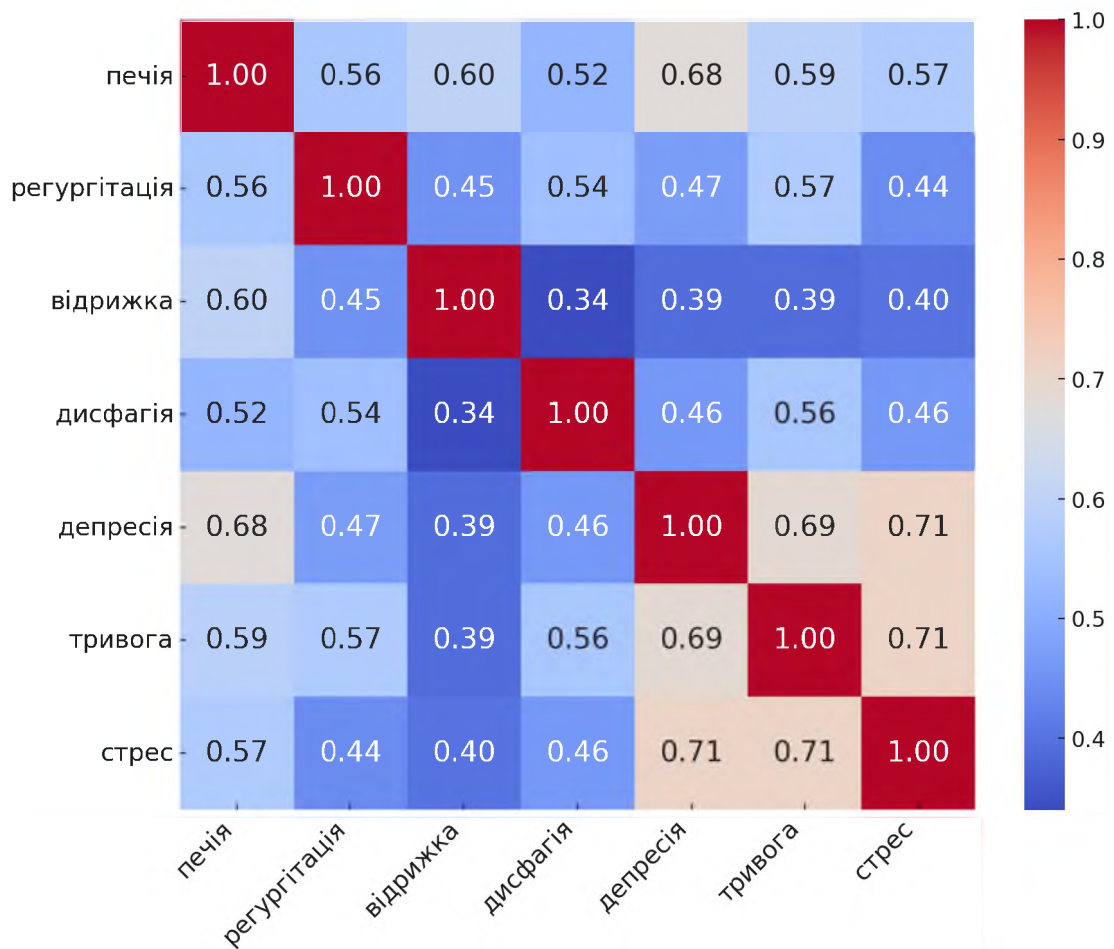
Проведені статистичні підрахунки дали змогу підтвердити гіпотезу про суттєвий вплив психосоматичних розладів тривожно-депресивного спектру на клінічний перебіг ГЕРХ. В групі ізольованої ГЕРХ зафіксовано помірний прямий взаємозв'язок між вираженістю печії та проявами депресії ( $r=0,416$ ,

$p < 0,01$ ), тривоги ( $r = 0,404$ ,  $p < 0,05$ ), стресом ( $r = 0,480$ ,  $p < 0,01$ ). Регургітація позитивно корелювала з показниками опитувальника Dass-21: депресією ( $r = 0,499$ ,  $p < 0,01$ ), тривогою ( $r = 0,513$ ,  $p < 0,01$ ), стресом ( $r = 0,530$ ,  $p < 0,01$ ). Прямі кореляції встановлено між виразністю відрижки повітрям та психоемоційними проявами: депресією ( $r = 0,449$ ,  $p < 0,01$ ), тривогою ( $r = 0,364$ ,  $p < 0,05$ ), стресом ( $r = 0,496$ ,  $p < 0,01$ ). Дисфагія також асоціювалася з депресією ( $r = 0,366$ ,  $p < 0,05$ ), тривогою ( $r = 0,396$ ,  $p < 0,05$ ), стресом ( $r = 0,319$ ,  $p < 0,05$ ). Найвищі кореляційні коефіцієнти зареєстровано між стресом та регургітацією, тривогою та регургітацією. Найнижчий ступінь залежності спостерігається між стресом та дисфагією, що говорить про відносно слабкий зв'язок між цими змінними.



**Рис. 4.1. Кореляційний аналіз між показниками психосоматичних розладів та вираженістю симптомів ГЕРХ в I групі.**

В групі GERX з супутнім ожирінням отримано прямі залежності між вираженістю печії та депресії ( $r=0,683$ ,  $p<0,01$ ), тривоги ( $r=0,592$ ,  $p<0,01$ ), стресу ( $r=0,670$ ,  $p<0,01$ ). Регургітація позитивно корелювала з показниками опитувальника Dass-21: депресією ( $r=0,479$ ,  $p<0,01$ ), тривогою ( $r=0,576$ ,  $p<0,01$ ), стресом ( $r=0,441$ ,  $p<0,01$ ). Надокучливість відрижки повітрям залежала прямо пропорційно рівню депресії ( $r=0,398$ ,  $p<0,01$ ), тривоги ( $r=0,392$ ,  $p<0,01$ ), стресу ( $r=0,407$ ,  $p<0,01$ ). Дисфагія корелювала з депресією ( $r=0,466$ ,  $p<0,01$ ), тривогою ( $r=0,564$ ,  $p<0,01$ ), стресом ( $r=0,461$ ,  $p<0,01$ ). Найсуттєвіший кореляційний зв'язок при GERX з ожирінням спостерігався між депресією та печією, також між тривогою та регургітацією.



**Рис. 4.2.** Кореляційний аналіз між результатами психодіагностики та вираженістю симптомів GERX у хворих з супутнім ожирінням ( $p<0,05$ )

Отримані дані свідчать про сильний взаємозв'язок між психічним станом хворих на ГЕРХ та їхніми фізичними симптомами, як в групі ізольованої ГЕРХ, так і в групі коморбідної патології.

Кореляційний аналіз показав існування взаємозв'язку між рівнем лептину сироватки крові та вираженістю клінічних проявів за опитувальником GERD-HRQL: у групі з монопатологією ГЕРХ серед жінок було отримано високу позитивну кореляцію з печією ( $r=0,580$ ,  $p<0,01$ ), регургітацією ( $r=0,611$ ,  $p<0,05$ ) та загальним балом впливу ГЕРХ на життя ( $r=0,536$ ,  $p<0,05$ ).

Таблиця 4.1

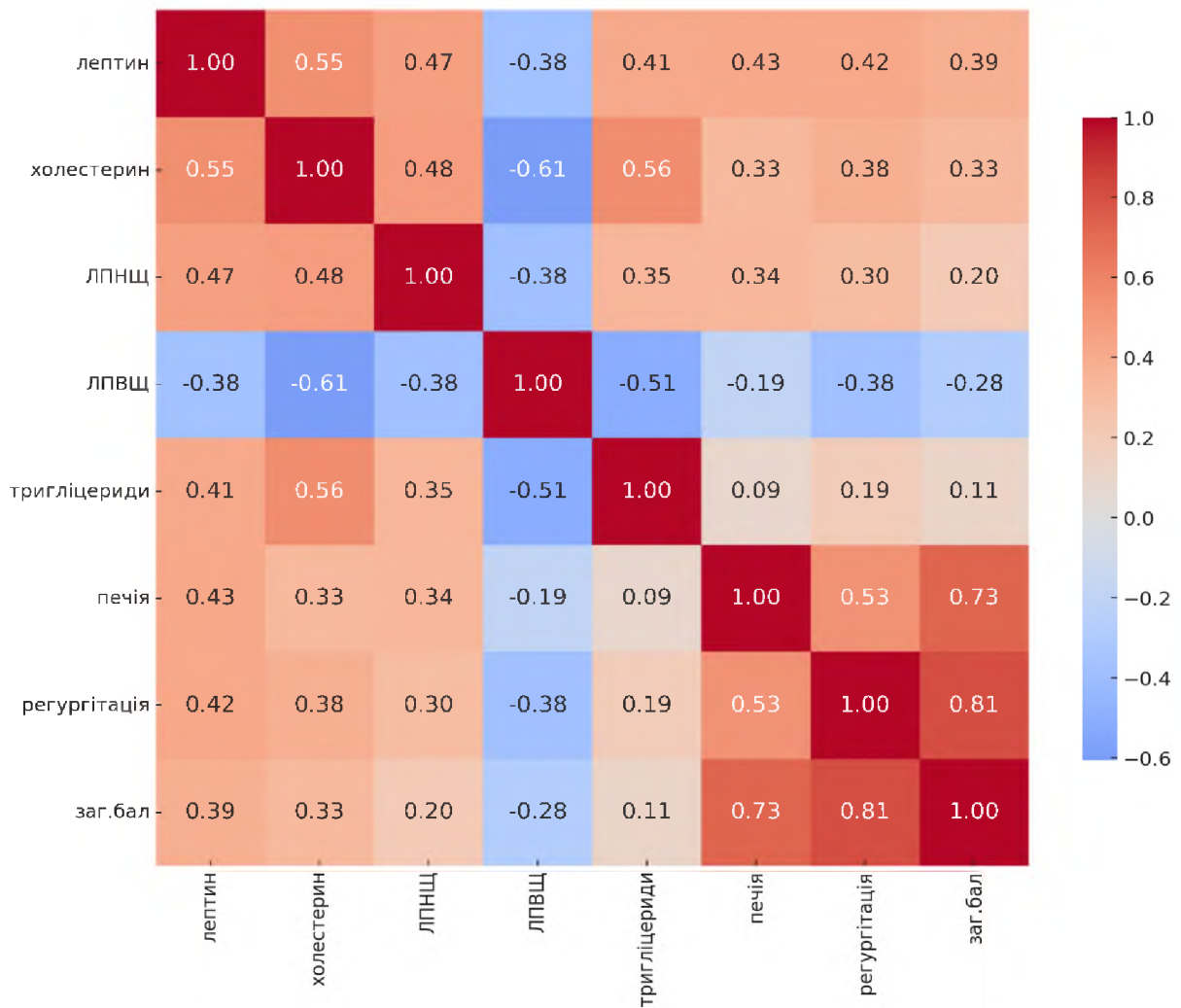
**Кореляційні коефіцієнти між рівнем лептину та показниками ліпідограми, лептином та оцінкою вираженості симптомів за GERD-HRQL в групі ізольованої ГЕРХ**

Показник	Жінки (r)	Жінки (p)	Чоловіки (r)	Чоловіки (p)
	Лептин нг/мл			
Печія	0,580	<0,01	0,595	<0,01
Регургітація	0,611	<0,01	0,456	<0,05
Заг. Бал	0,536	<0,05	0,604	<0,01
Холестерин, ммоль/л	0,443	<0,05	0,487	<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	0,450	<0,05	0,386	<0,05

У чоловіків між лептином значним чином позитивно корелює з печією ( $r=0,595$ ,  $p<0,01$ ) та загальним балом опитувальника ( $r=0,604$ ,  $p<0,01$ ), і помірну кореляцію з регургітацією ( $r=0,456$ ,  $p<0,05$ ). Також зареєстровано наявність взаємозв'язків між величиною лептину сироватки крові та ліпідним профілем. У групі ізольованої ГЕРХ констатовано у жінок середню позитивну кореляцію лептину з холестерином ( $r=0,443$ ,  $p<0,05$ ), середню позитивну

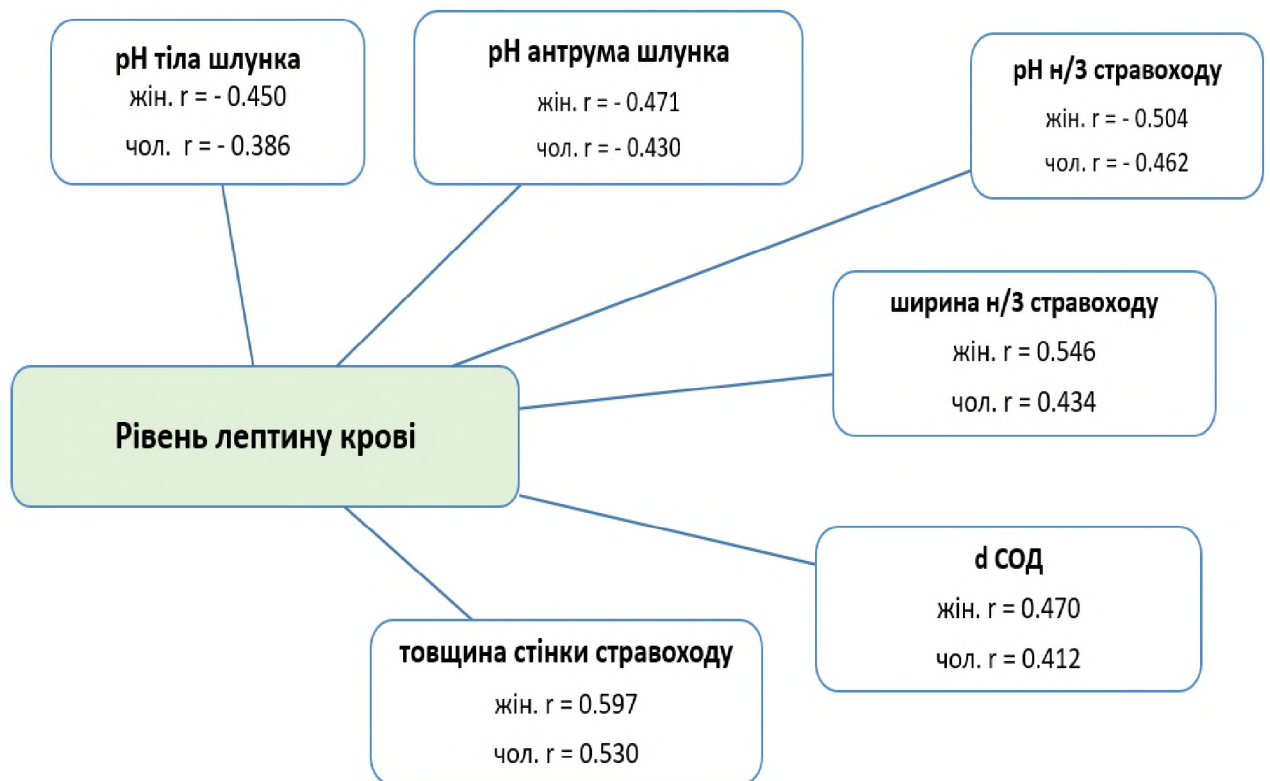
кореляцію з ЛПНЩ ( $r=0,450$ ,  $p<0,05$ ). Серед чоловіків між лептином та холестерином існує позитивний зв'язок середнього ступеня ( $r=0,487$ ,  $p<0,05$ ), слабка пряма кореляція з ЛПНЩ ( $r= 0,386$ ,  $p<0,05$ ).

В пацієнтів з ГЕРХ та супутнім ожирінням встановлено помірні позитивні взаємозв'язки між рівнем лептину та наступними параметрами: холестерином ( $r =0,550$ ,  $p<0,05$ ), ЛПНЩ ( $r=0,447$ ,  $p<0,05$ ), тригліцеридами ( $r= 0,412$ ,  $p<0,05$ ); позитивна кореляція з печією ( $r=0,437$ ,  $p<0,05$ ) та регургітацією ( $r=0,425$ ,  $p<0,05$ ), загальним балом ( $r=0,390$ ,  $p<0,05$ ) за анкетною GERD-HRQL. Також виявлено від'ємну кореляцію лептину з ЛПВЩ ( $r= -0,382$ ,  $p<0,05$ ).



**Рис.4.3** Кореляційна матриця зв'язків лептину з показниками ліпідограми та балами за опитувальником GERD-HRQL в групі ГЕРХ з коморбідним ожирінням

В ході проведення кореляційного аналізу між концентрацією лептину сироватки крові та маркерами моторно-секреторних розладів: в групі ГЕРХ серед жінок відмічено обернену залежність помірної сили між рівнями лептину та рН антрального відділу ( $r = -0,450$ ,  $p < 0,05$ ), лептину та рН корпусу шлунка ( $r = -0,471$ ,  $p < 0,05$ ), пряму помірну кореляцію між лептином і d СОД ( $r = 0,470$ ,  $p < 0,05$ ), помітну пряму кореляційну залежність між рівнями лептину крові та шириною н/3 стравоходу ( $r = 0,546$ ,  $p < 0,05$ ), лептином і товщиною стравохідної стінки ( $r = 0,597$ ,  $p < 0,05$ ), помітну обернену залежність між рівнями лептину з рН н/3 стравоходу ( $r = -0,504$ ,  $p < 0,05$ ).



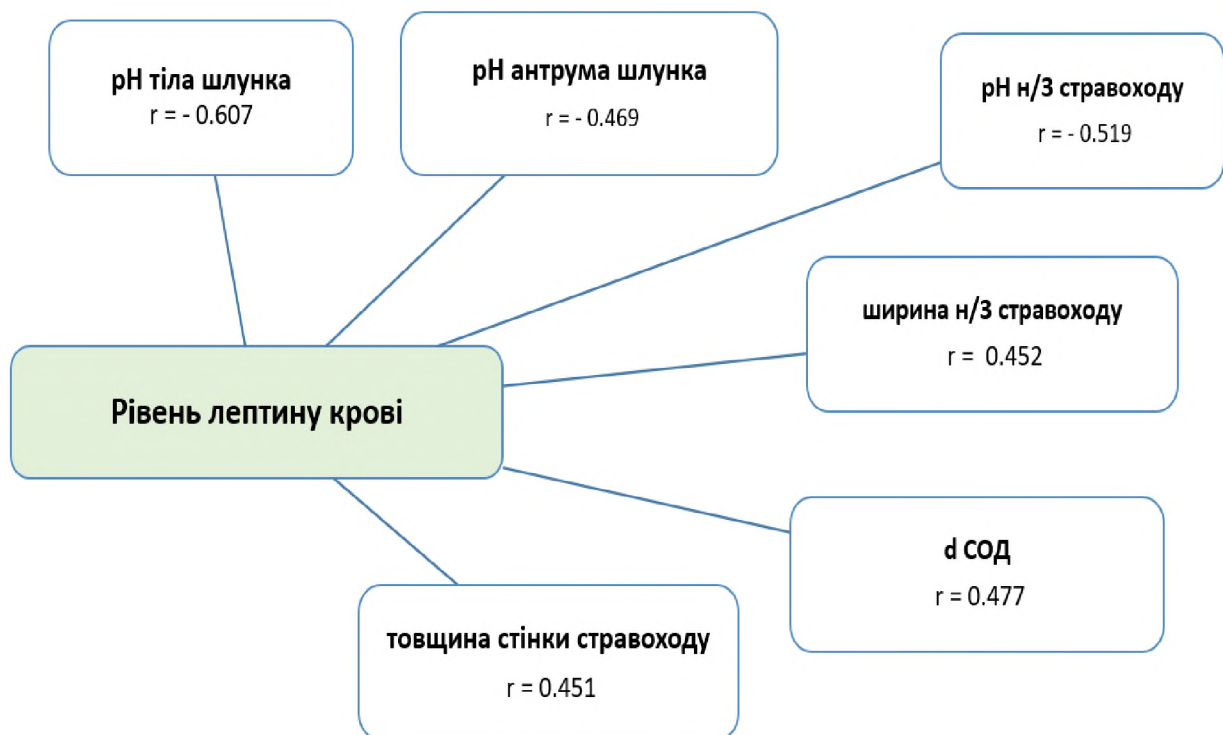
**Рис. 4.4. Кореляційний аналіз між показниками групи ГЕРХ без супутньої патології ( $p < 0,05$ )**

Серед чоловіків хворих ГЕРХ з нормальним ІМТ встановлено від'ємну кореляцію середньої сили між рівнем лептину сироватки крові та кислотністю в антральному відділі ( $r = -0,430$ ,  $p < 0,05$ ), корпусі шлунка ( $r = -0,386$ ,  $p < 0,05$ ), н/3 стравоходу ( $r = -0,462$ ,  $p < 0,05$ ). Знайдено пряму помірну кореляцію між

лептином та наступними показниками: шириною Н1/3 стравоходу ( $r=0,434$ ,  $p<0,05$ ),  $d$  СОД ( $r=0,412$ ,  $p<0,05$ ), помітну пряму залежність між рівнем лептину та ТСС за УЗД ( $r=0,530$ ,  $p<0,05$ ).

В групі ГЕРХ з коморбідним ожирінням статистично значущої різниці між рівнями лептину чоловіків та жінок не зафіксовано ( $p>0,05$ ), тому кореляційний аналіз проводили для усїєї групи.

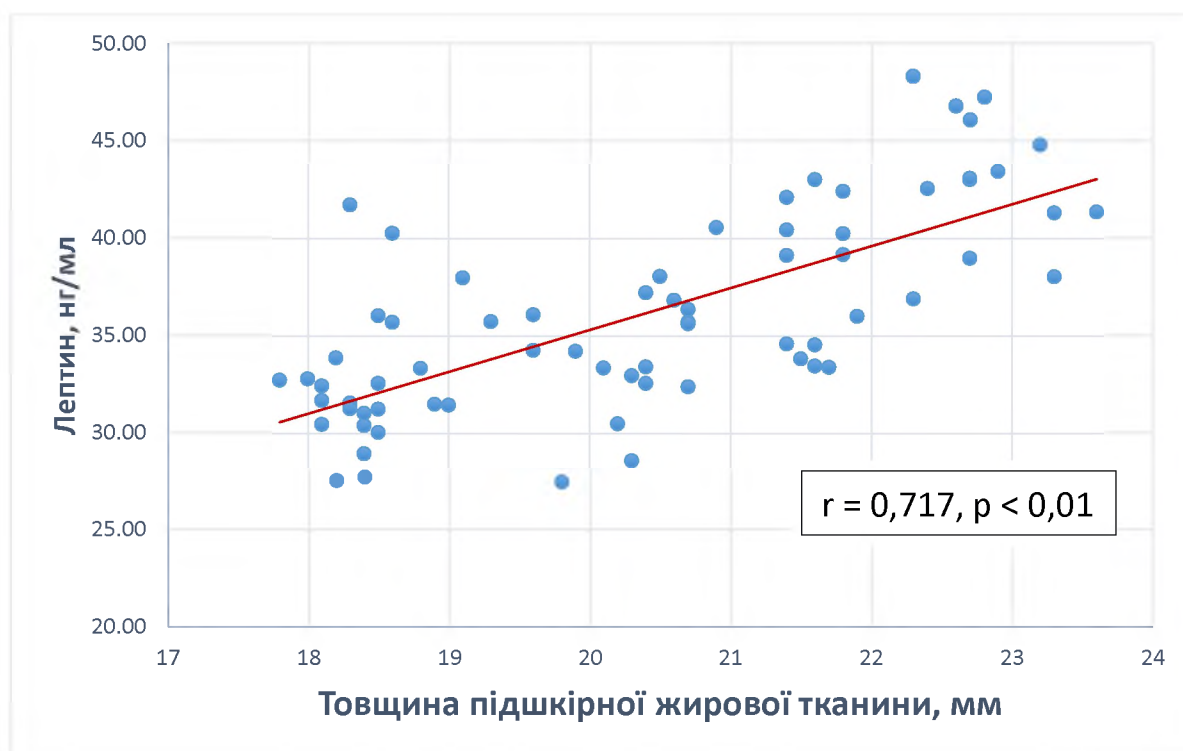
Знайдено обернену залежність помітної сили між рівнем лептину та параметрами рН-метрії: рН тіла шлунка ( $r= -0,607$ ,  $p<0,05$ ), рН н/3 стравоходу ( $r= -0,519$ ,  $p<0,05$ ), обернену помірну залежність між лептином та рН антральної частини шлунка ( $r= -0,469$ ,  $p<0,05$ ). Також встановлені помірні позитивні залежності між показником лептину крові та даними УЗД: шириною Н1/3 стравоходу ( $r=0,452$ ,  $p<0,05$ ),  $d$  СОД ( $r=0,451$ ,  $p<0,05$ ), ТСС ( $r=0,451$ ,  $p<0,05$ ).



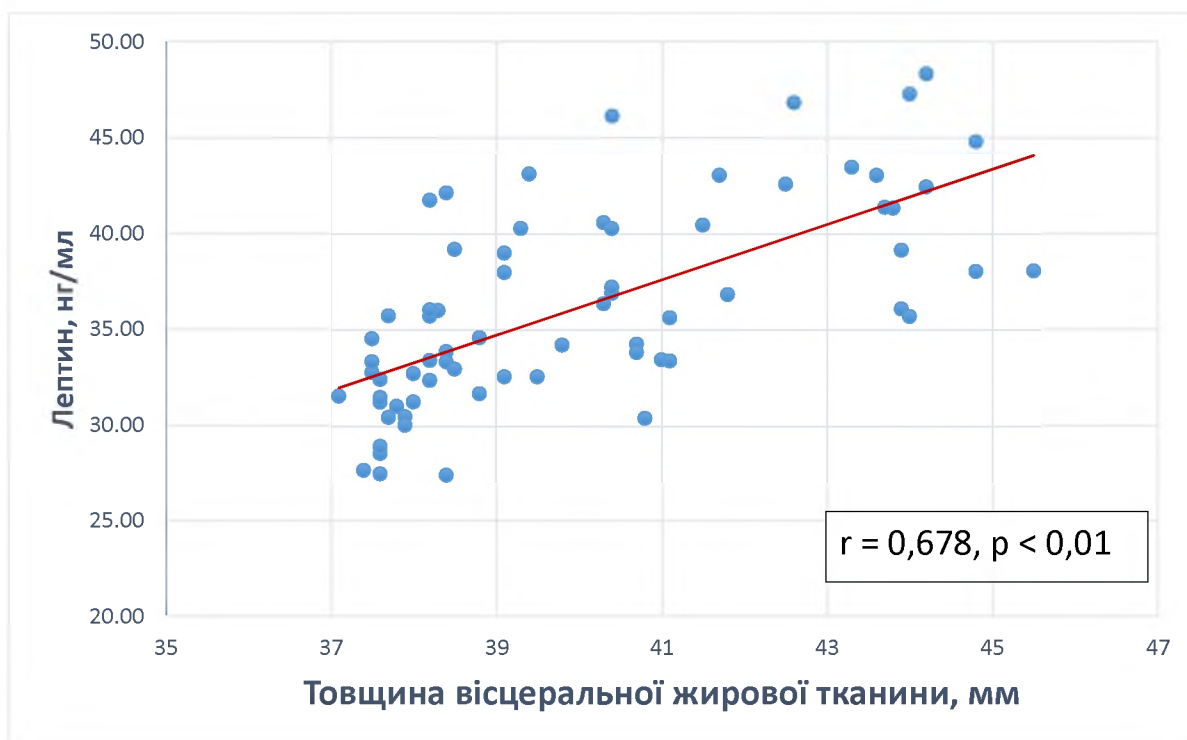
**Рис. 4.5. Кореляційний аналіз між показниками групи ГЕРХ з коморбідним ожирінням ( $p<0,05$ )**

Щодо взаємозв'язку величини сироваткового лептину та товщиною жирової тканини, відмічено помітну пряму залежність між рівнем лептину та ТПЖ ( $r=0,615$ ,  $p<0,05$ ), ТВЖ у жінок ( $r=0,522$ ,  $p<0,05$ ), у чоловіків помітну пряму залежність між рівнем лептину та ТПЖ ( $r=0,543$ ,  $p<0,05$ ), помірну пряму залежність лептину від ТВЖ ( $r=0,425$ ,  $p<0,05$ ).

Виявлено сильну пряму залежність між показниками лептину та ТПЖ ( $r=0,717$ ,  $p<0,01$ ), помітну пряму залежність між лептином та ТВЖ ( $r=0,678$ ,  $p<0,01$ ).



**Рис. 4.6. Залежність рівня лептину від ТПЖ у хворих ГЕРХ з коморбідним ожирінням ( $p<0,05$ )**



**Рис. 4.7. Залежність рівня лептину від ТВЖ у хворих ГЕРХ з коморбідним ожирінням ( $p < 0,05$ )**

Отже, можна зробити висновок, що циркулюючий в крові лептин значним чином впливає на моторну, секреторну, евакуаторну функцію шлунка та стравоходу. Також інтенсивність синтезу лептину суттєво залежить від товщини жирової тканини, передусім підшкірної. Дізнавшись рівень цього маркера з великою вірогідністю можна спрогнозувати яким саме буде перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, попередити можливі ускладнення, вплинути на синтез адипокінів та завадити прогресуванню захворювання та рецидивам.

Для встановлення взаємозв'язків між маркерами ендотеліальної дисфункції, показниками клінічного перебігу ГЕРХ, моторно-евакуаторних порушень, показниками адипоцитарної гормональної секреції здійснено наступний етап кореляційного аналізу.

Серед учасників групи ізольованої ГЕРХ встановлено сильні обернені залежності: між  $NO_2$  крові та загальним балом впливу GERD-HRQL ( $r = -0,70$ ,

$p < 0,05$ ), між  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  крові та показником загального балу впливу GERD-HRQL ( $r = -0,87$ ,  $p < 0,05$ ). Було зареєстровано від'ємний зв'язок помірної сили  $\text{NO}_2$  крові з ТПЖ ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ), ТВЖ ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ) та d СОД ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ). Виявлено зворотний зв'язок помірної сили між  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  крові та ТПЖ ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ), ТВЖ ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ) та d СОД ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ).

Також виявлено сильний від'ємний взаємозв'язок між  $\text{NO}_2$  сечі та загальним балом впливу GERD-HRQL ( $r = -0,63$ ,  $p < 0,05$ ),  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  сечі та загальним балом впливу GERD-HRQL ( $r = -0,82$ ,  $p < 0,05$ ). Зафіксовано кореляції між  $\text{NO}_2$  сечі та показниками ТВЖ ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ), ТПЖ ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ) та d СОД ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ). Отримано зворотний зв'язок помірної сили між  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  сечі та ТВЖ ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ), ТПЖ ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ), d СОД ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ).

Щодо зв'язку рівнів адипокіну та ендотеліальної дисфункції: сильну обернену кореляцію між  $\text{NO}_2$  крові та рівнем лептину зафіксовано у жінок ( $r = -0,75$ ,  $p < 0,05$ ) та чоловіків ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ). Між  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  крові та рівнем лептину виявлено обернену кореляцію у жінок ( $r = -0,73$ ,  $p < 0,05$ ) та чоловіків ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ). Між  $\text{NO}_2$  сечі та рівнем лептину виявлено обернений зв'язок у жінок ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ) та чоловіків ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ). Додатково констатовано негативну кореляцію між  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  сечі та рівнем лептину у жінок ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,05$ ) та чоловіків ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.2

**Кореляційний аналіз між маркерами ендотеліальної дисфункції і даними клінічного, лабораторного та інструментального обстеження групи ГЕРХ**

Метод обстеження	GERD-HRQL			УЗД					рН-метрія			ІФА
	Печія	рефургітація	Заг. бал впливу	Ш н/з стравоходу	d СОД	ТСС	ТПЖ	ТВЖ	Корпус	Анtrum	н/з стравоходу	Лептин, нг/мл
NO <sub>2</sub> крові, мкмоль/л	-0,72	- 0,59	- 0,70	- 0,52	- 0,36	-0,45	- 0,37	-0,36	0,50	0,38	0,40	- 0,75 Жін.
												- 0,68 Чол.
NO <sub>2</sub> + NO <sub>3</sub> крові, мкмоль/л	- 0,78	- 0,71	- 0,87	- 0,36	- 0,43	-0,45	- 0,40	-0,37	0,52	0,48	0,32	- 0,73 Жін.
												-0,50 Чол.
NO <sub>2</sub> сечі, мкмоль/л	- 0,69	- 0,52	- 0,63	- 0,55	- 0,43	-0,35	- 0,33	-0,35	0,56	0,32	0,40	- 0,68 Жін.
												-0,47 Чол.
NO <sub>2</sub> + NO <sub>3</sub> сечі, мкмоль/л	- 0,79	- 0,68	- 0,82	- 0,41	-0,32	-0,38	- 0,46	-0,35	0,52	0,33	0,35	- 0,76 Жін.
												- 0,55 Чол.

Таблиця 4.3

**Кореляційний аналіз між маркерами ендотеліальної дисфункції і даними клінічного, лабораторного та інструментального обстеження групи GERX з коморбідним ожирінням**

Метод обстеження	GERD-HRQL			УЗД					рН-метрія			ІФА
	Печія	рефургітація	Заг. бал впливу	Ш н/з стравоходу	d СОД	ТСС	ТПЖ	ТВЖ	Корпус	Анtrum	н/з стравоходу	Лептин, нг/мл
NO <sub>2</sub> крові, мкмоль/л	-0,56	- 0,48	- 0,50	- 0,54	- 0,43	-0,40	- 0,46	-0,40	0,50	0,40	0,38	- 0,50
NO <sub>2</sub> + NO <sub>3</sub> крові, мкмоль/л	- 0,80	- 0,52	- 0,59	- 0,48	- 0,37	-0,35	- 0,44	-0,39	0,45	0,44	0,39	- 0,46
NO <sub>2</sub> сечі, мкмоль/л	- 0,50	- 0,26*	- 0,37	- 0,39	- 0,33	-0,25	- 0,37	-0,38	0,39	0,44	0,46	- 0,40
NO <sub>2</sub> + NO <sub>3</sub> сечі, мкмоль/л	- 0,49	- 0,42	- 0,46	- 0,42	-0,45	-0,35	-0,20*	-0,32	0,40	0,37	0,38	- 0,43

Примітка: \* -  $p > 0,05$

Серед учасників групи ГЕРХ з коморбідним ожирінням встановлено сильний обернений зв'язок NO<sub>2</sub> крові з загальним балом впливу за опитувальником GERD-HRQL ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ), NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> крові - з балом впливу згідно опитувальника GERD-HRQL ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,05$ ).

Підтверджено існування зв'язку помірної сили між NO<sub>2</sub> крові та ТПЖ ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ), ТВЖ ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ) та d СОД ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ). Отримано зворотню залежність помірної сили між NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> крові та ТПЖ ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,05$ ), ТВЖ ( $r = -0,39$ ,  $p < 0,05$ ) та d СОД ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ).

Сильний від'ємний зв'язок зафіксовано між NO<sub>2</sub> крові та рівнем лептину ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ). Між NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> крові та рівнем лептину виявлено обернену кореляцію ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ). NO<sub>2</sub> сечі був обернено пов'язаний з рівнем лептину ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ). Також виявлено, що NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> сечі перебуває з рівнем лептину у зворотньому зв'язку ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ ).

Між NO<sub>2</sub> сечі та загальним балом впливу GERD-HRQL відмічено сильний зворотний зв'язок ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ). Подібний результат отримали між NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> сечі та загальним балом впливу GERD-HRQL ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,05$ ). Зафіксовано кореляції між NO<sub>2</sub> сечі та показниками ТВЖ ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ ), ТПЖ ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ) та d СОД ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ). Додатково, встановлено зворотний зв'язок помірної сили між NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> сечі та ТВЖ ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ), d СОД ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ).

#### *Висновки до розділу 4*

1. З'ясовано, що існує пряма залежність між ІМТ та інтенсивністю печії, регургітації, відрижки та дисфагії. Зокрема, у групі ГЕРХ з ожирінням сила залежності симптомів від ІМТ була більшою, ніж у групі з нормальним ІМТ ( $p < 0,05$ ).
2. Відзначено позитивні асоціації між вираженістю скарг психоемоційного спектру – тривоги, депресії, стресу, та клінічними проявами ГЕРХ, при

- чому в групі супутнього перебігу GERX та ожиріння кореляційні зв'язки були достовірно потужнішими, ніж в групі ізольованої GERX ( $p < 0,05$ ).
3. Знайдено обернені залежності між рівнем лептину та рН тіла шлунка, н/3 стравоходу, антральної частини шлунка. Також встановлені позитивні взаємозалежності між концентрацією лептину крові та даними УЗД: шириною Н1/3 стравоходу, діаметром СОД, ТСС.
  4. Адипоцитарна продукція лептину з високою ймовірністю залежить від ступеня гіпертрофії жирової тканини: ТПЖ ( $r=0,615$ ,  $p < 0,05$ ), ТВЖ ( $r=0,522$ ,  $p < 0,05$ ) у жінок, та ТПЖ ( $r=0,543$ ,  $p < 0,05$ ) ТВЖ ( $r=0,425$ ,  $p < 0,05$ ) у чоловіків групи ізольованої GERX. Виявлено сильну пряму залежність між показниками лептину та ТПЖ ( $r=0,717$ ,  $p < 0,01$ ), помітну пряму залежність між лептином та ТВЖ ( $r=0,678$ ,  $p < 0,01$ ) при сполученому перебігу GERX та ожиріння.
  5. Встановлено пряму кореляційну залежність між рівнем метаболітів оксиду азоту крові й сечі та кислотністю в шлунку та нижній третині стравоходу; обернену залежність між метаболітами NO та ступенем моторно-функціональних порушень ШКТ за даними УЗД, обернену залежність між рівнями метаболітів NO та вираженістю клінічних проявів за результатами опитувальника GERD-HQRL, від'ємну кореляцію між рівнями оксиду азоту та рівнем гормональної секреції лептину адипоцитами як в групі ізольованої GERX, так і групі GERX з супутнім ожирінням.

*Матеріали IV розділу висвітлено в наступних наукових працях:*

1. Каширцева ОМ, Новохатня АЄ, Хоменко ЛО, Опарін ОА, Опаріна ТМ. Ендотеліальна дисфункція та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: дослідження спільних патогенетичних механізмів та шляхів корекції. *Clin. and prev. med.* 2024;(2):75-2. doi.org/10.31612/2616-4868.2.2024.10

2. Каширцева ОМ. Взаємозв'язок моторно-секреторних порушень, особливостей розподілення жирової тканини та клінічної картини гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із супутнім ожирінням. Клінічна та профілактична медицина. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до всесвітнього дня здоров'я 2023 р. та 75-річчя ВООЗ «Здоров'я для всіх» (Health for all), м. Київ, 06 квіт. 2023 р. Клінічна та профілактична медицина. 2023;2(24):103. ISSN 2616-4868.

## РОЗДІЛ 5

### ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ОПТИМІЗОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ГЕРХ НА ОСНОВІ ДИНАМІКИ МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ГОРМОНАЛЬНОЇ СЕКРЕЦІЇ, МОТОРНО-СЕКРЕТОРНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ПСИХОСОМАТИЧНИХ РОЗЛАДІВ

Пошук нових медикаментозних напрямків лікування ГЕРХ – важливе завдання сучасної гастроентерології. Особливим викликом для клініцистів являється коморбідний перебіг ГЕРХ та ожиріння, оскільки такі пацієнти мають більш тяжкий клінічний перебіг та функціональні порушення, вищі ризики ускладнень у вигляді стравоходу Баретта, аденокарциноми. Враховуючи особливості цієї когорти пацієнтів та багатофакторний патогенез ГЕРХ, стандартні підходи до лікування можуть бути недостатньо ефективними. Тому триває розробка медикаментів з триваліший ефектом дії, покращеною біодоступністю та профілем безпеки, з урахуванням віддалених побічних ефектів. Також вивчається застосування комбінованих схем терапії, що включають різнонаправлені за фармакодинамікою групи препаратів. Одним з багатообіцяючих та перспективних фармакологічних засобів являється синтетична пептидна сполука - тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетат, з торгівельною назвою «Даларгін». Препарат має потенціал в гастроентерології завдяки протизапальним, регенеративним, антисекреторним властивостями відносно слизової оболонки шлунка, антимікробною дією, зокрема на *H. Pylori*, антиоксидантним ефектом, що проявляється в здатності знижувати окислювальний стрес у ШКТ. Фармпрепарат вже знайшов своє застосування в лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, облітеруючому захворюванні нижніх кінцівок, панкреатиті, панкреанекрозі. Завдяки вищеперечисленим механізмам дії, потенційно може бути корисним у лікуванні ГЕРХ, особливо при наявності

обтяжуючої коморбідної патології. Зустрічаються дані про позитивний вплив на психічну ланку здоров'я людини.

Гіпотеза про переваги комбінованої схеми лікування GERX, що передбачала додаткове призначення Даларгіну до стандартної схеми ІПП 40 мг на добу, обґрунтувала завдання цього розділу - дослідити динаміку клінічних показників, лабораторно-інструментальних маркерів на тлі оптимізованої терапії.

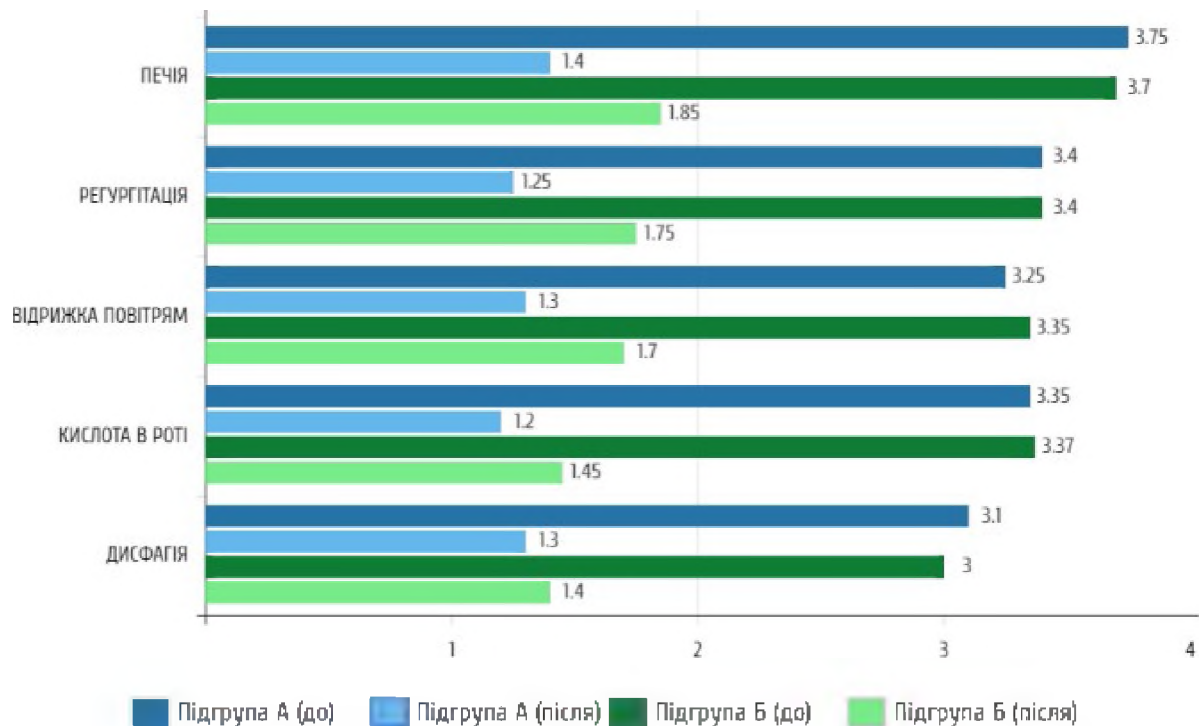
Лікування хворих GERX здійснювали згідно з діючого уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба», відповідно до наказу МОЗ України № 943 від 31.10.2013 р. Пацієнтів 2 основних клінічних груп, ізольованої GERX та GERX з супутнім ожирінням, випадковим чином розподілено на 2 рівні підгрупи: підгрупа А та підгрупа Б. Підгрупа А отримувала лікування згідно класичної схеми у вигляді ІПП 40 мг 1 раз на день протягом 3 тижнів та додатково препарат тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетат, з торгівельною назвою «Даларгін», 1 мл внутрішньом'язово 2 рази на день протягом 3 тижнів. Підгрупі Б призначено однокомпонентну схему – ІПП 40 мг 1 раз на день протягом 3 тижнів.

Окрім фармакологічних засобів, пацієнтам рекомендували заходи з модифікації способу життя: зниження ваги, регулярна помірنا фізична активність, регулярне збалансоване харчування невеликими порціями, уникання переїдання, останній прийом їжі не пізніше ніж за 2-3 години до сну, обмеження продуктів, які можуть спровокувати рефлюкс, відмова від паління та алкоголю.

За результатами обстежень через 3 тижні після початку терапії у всіх учасників дослідження спостерігалася позитивна динаміка та достовірне покращення показників клінічної картини, моторно-секреторної функції, показників психоемоційного стану, а саме зменшення проявів печії та

регургітації, зниження рівнів тривоги, депресії та стресу, зниження лептину крові, підвищення рівнів стабільних метаболітів оксиду азоту в крові та сечі.

В групі ГЕРХ без супутньої патології суб'єкти відзначали значне зменшення печії, регургітації, відрижки повітрям, кислоти в роті та дисфагії. В підгрупі А прояви печії, оцінені за шкалою Лайкерта, зменшились у 2,7 рази, а саме з  $3,75 \pm 0,34$  бали до  $1,40 \pm 0,26$  бали, регургітація зменшилась також у 2,7 рази, а саме з  $3,40 \pm 0,33$  бали до  $1,25 \pm 0,19$  бали, відрижка повітрям – у 2,5 рази, саме з  $3,25 \pm 0,31$  бали до  $1,30 \pm 0,24$  бали, кислий присмак у ротовій порожнині - у 2,8 рази, саме з  $3,35 \pm 0,36$  бали до  $1,20 \pm 0,22$  бали, дисфагія – у 2,4 рази, з  $3,10 \pm 0,47$  бали до  $1,30 \pm 0,21$ .

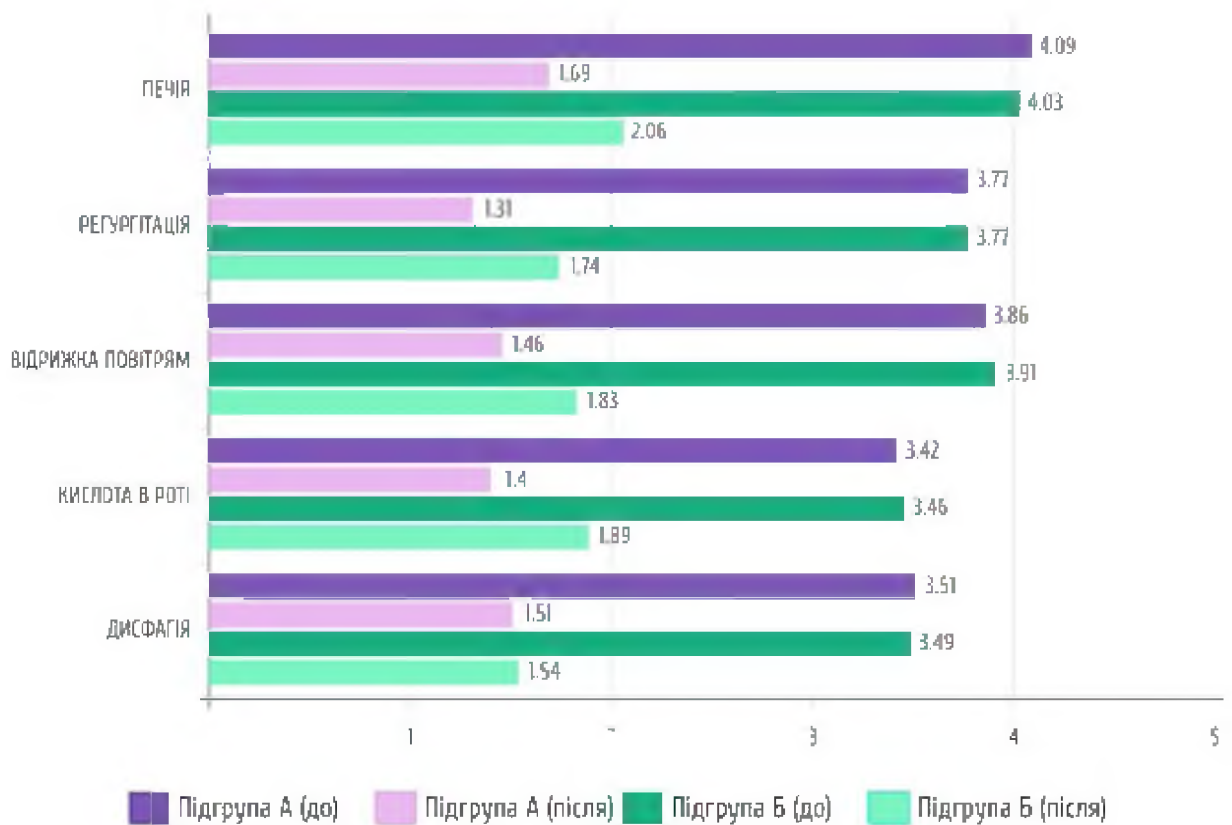


**Рис. 5.1** Динаміка вираженості клінічних симптомів ГЕРХ в групі хворих з нормальним ІМТ

Респонденти підгрупи Б демонстрували гіршу динаміку, порівняно з підгрупою А ( $p < 0,05$ ): печія зменшилась у 2 рази, а саме з  $3,70 \pm 0,35$  до  $1,85 \pm 0,38$  балів, регургітація зменшилась у 1,9 рази, а саме з  $3,40 \pm 0,36$  до  $1,75 \pm 0,37$  балів, відрижка повітрям – у 2 рази, саме з  $3,35 \pm 0,41$  до  $1,70 \pm 0,40$

бали, відчуття кислоти в ротовій порожнині - у 2 рази, саме з  $3,37 \pm 0,31$  до  $1,45 \pm 0,27$  бали, дисфагія – у 2,1 рази, з  $3,00 \pm 0,43$  до  $1,40 \pm 0,26$ . Значущої різниці між вираженістю дисфагії після лікування у підгрупах А і Б групи ізольованої ГЕРХ не спостерігалось ( $p > 0,05$ ).

В групі ГЕРХ з коморбідним ожирінням, підгрупа А, яка приймала додатково даларгін, рідше відзначала печію та повідомляла про зменшення інтенсивності симптому у 2,4 рази, з  $4,09 \pm 0,33$  бали до  $1,69 \pm 0,26$  бали, зниження регургітації у 2,9 рази, з  $3,77 \pm 0,31$  балів до  $1,31 \pm 0,18$  бали, відрижки повітрям – у 2,6 рази, з  $3,86 \pm 0,32$  бали до  $1,46 \pm 0,19$  балів, кислоти у роті - у 2,4 рази, саме з  $3,42 \pm 0,38$  бали до  $1,40 \pm 0,25$  бали, дисфагія – у 2,3 рази, з  $3,51 \pm 0,27$  бали до  $1,51 \pm 0,20$ .

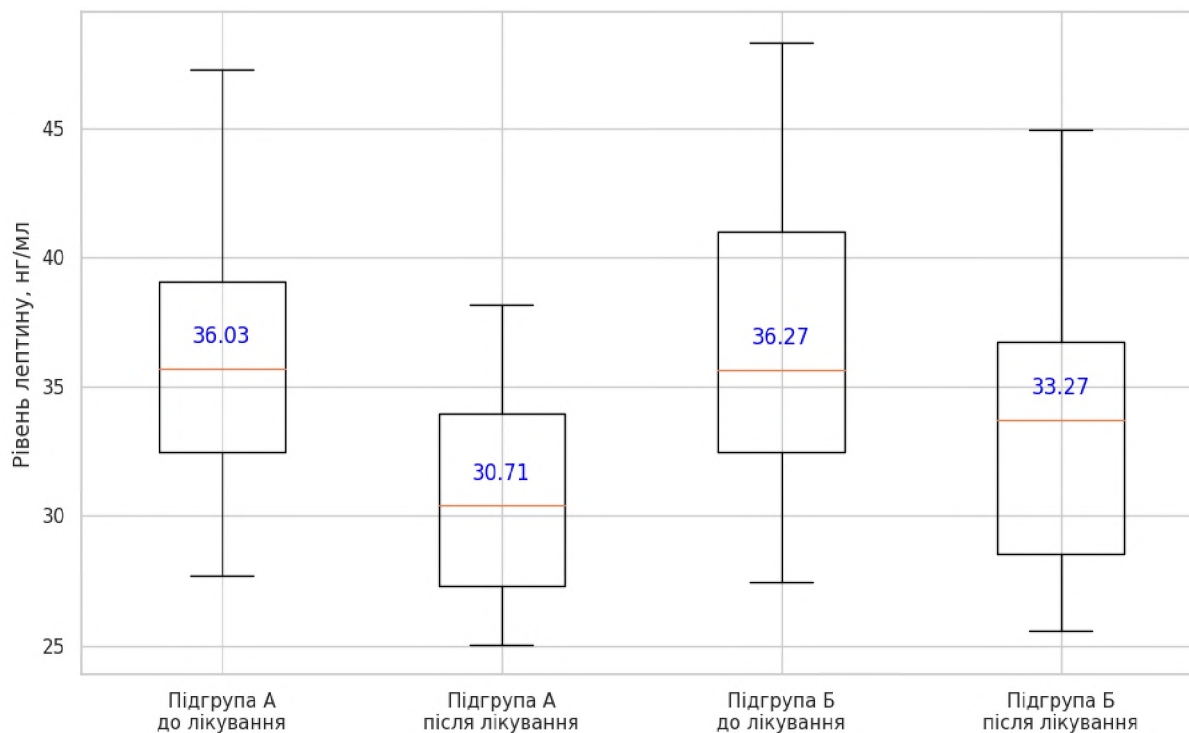


**Рис. 5.2** Динаміка вираженості клінічних симптомів в групі ГЕРХ з ожирінням

У осіб з супутнім ожирінням з підгрупи Б виявлено менш сприятливу динаміку на фоні лікування стандартною схемою терапії. Печія турбувала у 1,9 рази менше, середній бал змінився з  $4,03 \pm 0,32$  бали до  $2,06 \pm 0,30$  бали, зниження регургітації у 2,2 рази - з  $3,77 \pm 0,31$  до  $1,74 \pm 0,26$  балів, відрижки повітрям – у 2,1 рази - від  $3,91 \pm 0,27$  до  $1,83 \pm 0,25$  балів, кислоти у роті - у 1,8 рази, з  $3,46 \pm 0,38$  бали до  $1,89 \pm 0,25$  бали, дисфагія – у 2,3 рази, з  $3,49 \pm 0,30$  до  $1,54 \pm 0,25$ . Статистично достовірних відмінностей між оцінкою вираженості дисфагії після лікування у підгрупі А та Б ( $p > 0,05$ ).

Щодо динаміки адипоцитарного синтезу лептину, в групі ізольованої ГЕРХ відмічено зменшення концентрації лептину серед жінок з  $10,32 \pm 0,36$  до  $8,53 \pm 0,25$  нг/мл, серед чоловіків -  $4,99 \pm 0,15$  до  $4,69 \pm 0,26$ , що клінічно значуще, порівняно з вихідними рівнями ( $p < 0,05$ ). Порівняння ефективності стандартної терапії з комбінованим комплексом в групі ізольованої ГЕРХ не здійснювалась, оскільки рівні лептину між статями достовірно відрізнялися ( $p < 0,001$ ). Як наслідок, невелика вибірка суб'єктів дослідження обмежує достовірність отриманих результатів, а мала кількість спостережень потенційно призводитиме до великих варіацій, що виключає можливість статистично значущих висновків.

В групі коморбідного перебігу ГЕРХ та ожиріння в підгрупі А відмічалася достовірно суттєвіше зменшення лептину, до  $30,71 \pm 0,92$  нг/мл проти  $33,27 \pm 1,20$  ( $p < 0,05$ ). Загалом, через 3 тижні після початку експерименту, в підгрупі з додатковим признаенням даларгіну, концентрація лептину зменшилась в 1,2 рази, в підгрупі з класичним планом лікування – в 1,1 рази.



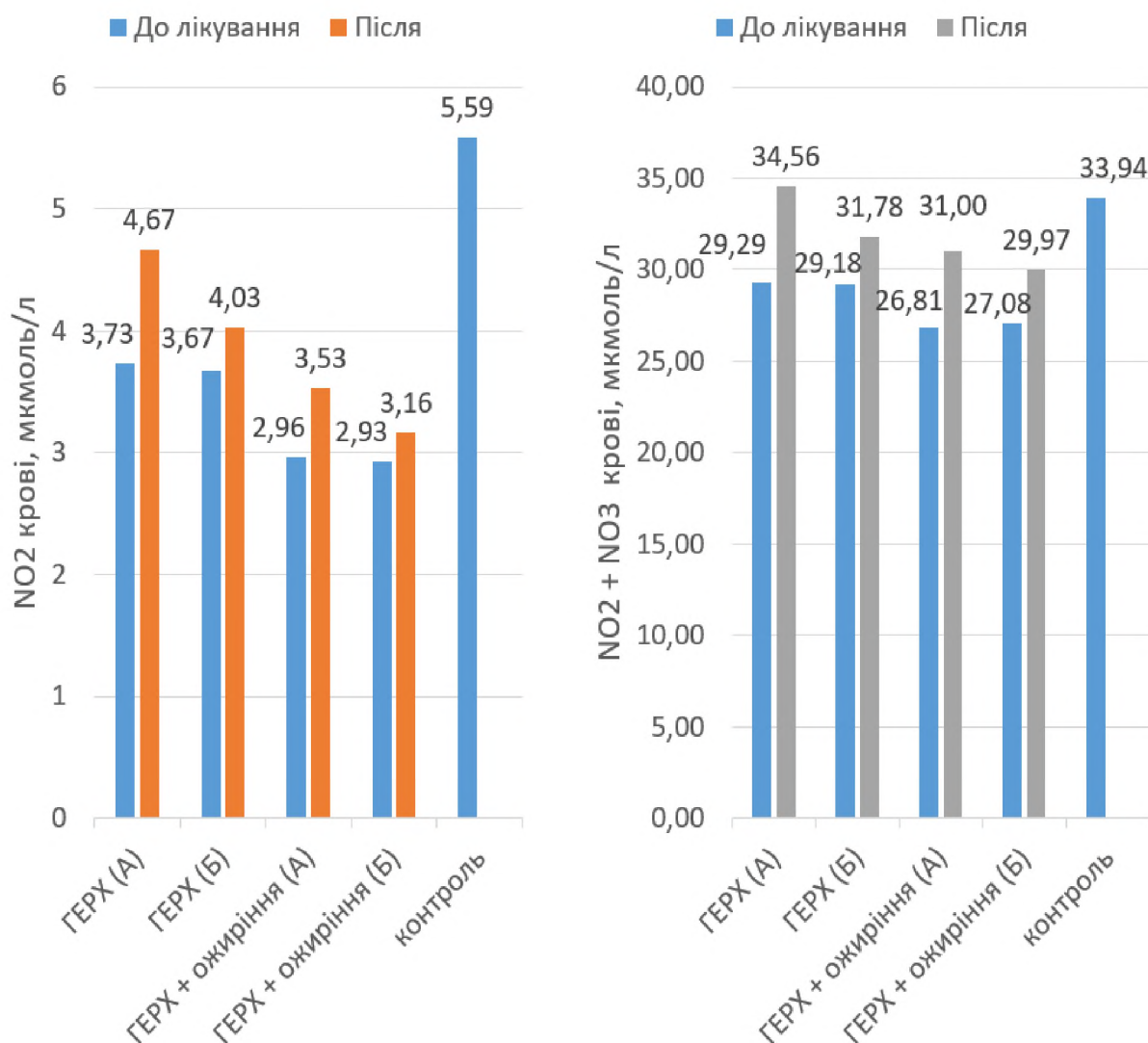
**Рис. 5.3. Динаміка рівня лептину крові хворих з коморбідним перебігом ГЕРХ та ожиріння**

У підгрупах, яким запропонували комбіновану схему, реєструвалися значущі зниження прозапальних медіаторів: ШОЕ та СРБ, тоді як в підгрупах Б зниження аналогічних показників було менш виражене ( $p < 0,01$ ). Наприклад, ШОЕ в підгрупі А хворих без ожиріння становило  $9,34 \pm 1,26$  мм/год, СРБ -  $2,13 \pm 0,06$  мг/л, що достовірно менше за ШОЕ -  $10,12 \pm 1,22$  мм/год, СРБ -  $2,27 \pm 0,08$  мг/л підгрупи Б ізольованої ГЕРХ.

При повторному обстеженні після проведеного курсу лікування у пацієнтів обох груп відзначалася позитивна динаміка, а саме підвищення рівнів нітритів  $\text{NO}_2$  та сумарних метаболітів  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  в сечі та крові ( $p < 0,01$ ).

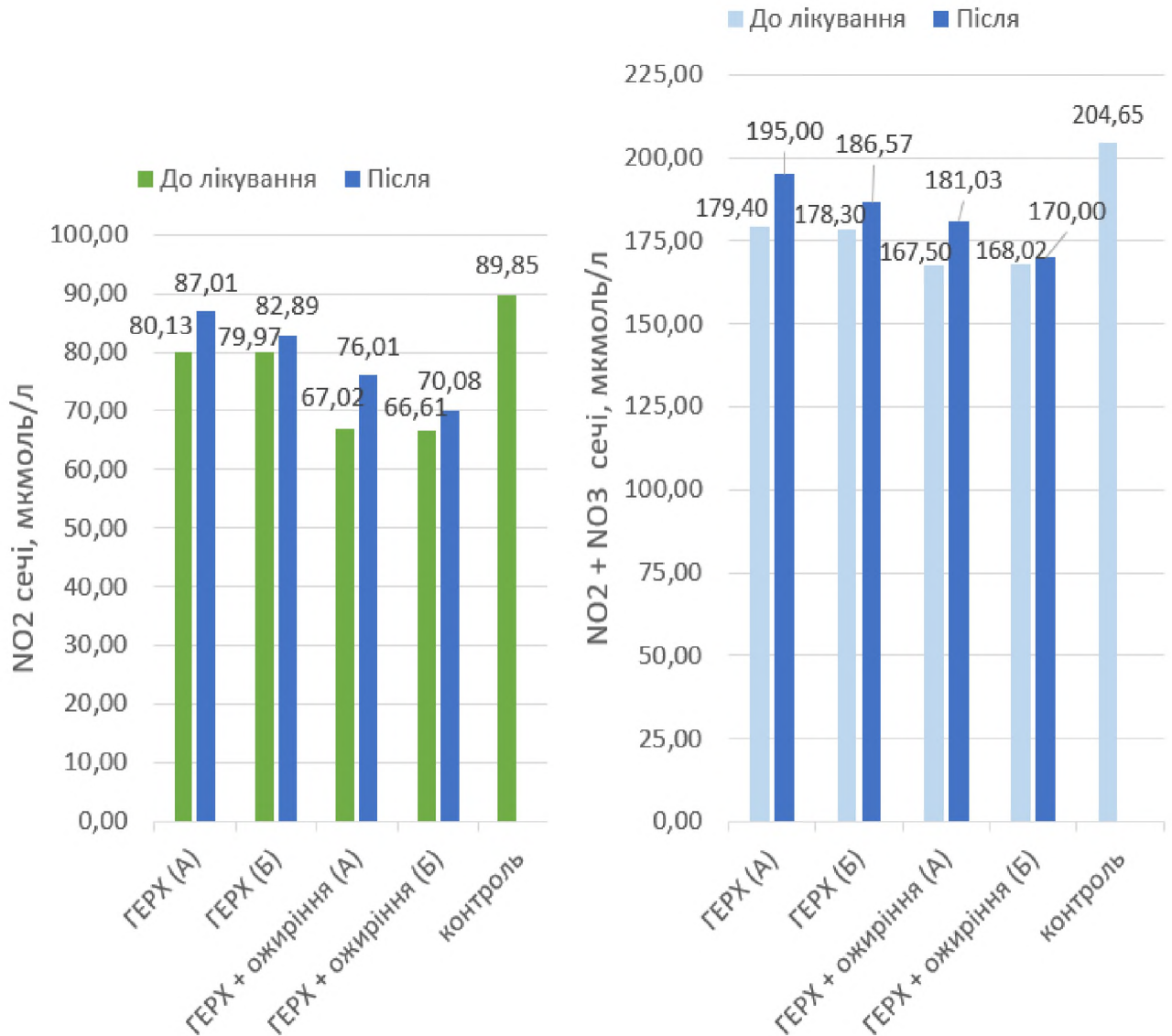
Серед хворих ГЕРХ без супутньої патології в підгрупі А, що приймала додатково Даларгін, показники стабільних метаболітів оксиду азоту виявилися достовірно вищими за показники підгрупи Б:  $\text{NO}_2$  крові  $4,67 \pm 0,23$  мкмоль/л

проти  $4,03 \pm 0,30$  мкмоль/л ( $p=0,002$ ),  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  крові  $34,56 \pm 0,88$  мкмоль/л проти  $31,78 \pm 1,10$  мкмоль/л ( $p=0,026$ ).



**Рис. 5.4. Концентрація рівня  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  крові хворих на ГЕРХ до та після лікування ( $p < 0,05$ )**

Проаналізуємо дані групи ГЕРХ з коморбідним ожирінням після курсу терапії. Динаміка показника  $\text{NO}_2$  крові у підгрупі А була більш вираженішою, ніж в підгрупі Б, а саме  $3,53 \pm 0,12$  мкмоль/л проти  $3,16 \pm 0,12$  мкмоль/л ( $p < 0,0001$ ). Аналогічні результати отримали відносно  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  крові:  $31,08 \pm 0,77$  мкмоль/л в підгрупі А та  $29,97 \pm 0,81$  мкмоль/л ( $p=0,047$ ).



**Рис. 5.5. Концентрація рівня NO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> сечі хворих на ГЕРХ до та після запропонованого лікування (p<0,05)**

Результати NO<sub>2</sub> сечі хворих з ізольованою ГЕРХ після лікування були кращими у підгрупі А 87,01±3,09 мкмоль/л, порівняно з підгрупою Б 82,89±3,58 мкмоль/л, однак статистично значущої різниці не встановлено (p=0,074). Динаміка метаболітів NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> сечі була вираженішою в підгрупі А з додатковим призначенням Даларгіну: 193,03±4,10 мкмоль/л порівняно з підгрупою Б — 186,57±5,01 мкмоль/л (p=0,050).

В групі хворих ГЕРХ з супутнім ожирінням з'ясувалося, що метаболіти NO<sub>2</sub> сечі в підгрупі А достовірно вищі – 76,01±2,61 мкмоль/л за метаболіти

підгрупи Б –  $70,08 \pm 2,67$  мкмоль/л ( $p=0,0027$ ). Сумарні метаболіти  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  сечі в підгрупі А переважали за рівень підгрупи Б –  $181,03 \pm 3,11$  мкмоль/л проти  $170,02 \pm 3,25$  мкмоль/л ( $p=0,0032$ ).

Спираючись на результати виконаного дослідження, прийом пептидної сполуки тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетату додатково до стандартної терапії має доведену ефективність та очевидні переваги, а саме: більш значуще зростання стабільних метаболітів оксиду азоту крові та сечі та усунення ендотеліальної дисфункції, як в хворих ГЕРХ з надлишковою вагою, так і хворих без супутньої патології, що допомагає досягти більш оптимального результату лікування та зменшити вплив оксидативного стресу.

У хворих ГЕРХ з супутнім ожирінням в підгрупі А показники виявилися теж нижчими, порівняно з підгрупою Б: ШОЕ -  $11,21 \pm 1,10$  мм/год, СРБ -  $3,09 \pm 0,05$  мг/л проти відповідних показників  $12,85 \pm 1,13$  мм/год,  $3,31 \pm 0,06$  мг/л.

Таблиця 5.1

### Динаміка гострофазових медіаторів досліджуваних груп

Показник		Підгрупа А		Підгрупа Б	
		До терапії	Після	До терапії	Після
ГЕРХ	ШОЕ, мм/год	$11,48 \pm 1,17$	$9,34 \pm 1,26^*$	$11,41 \pm 1,23$	$10,12 \pm 1,22$
	СРБ, мг/л	$2,45 \pm 0,09$	$2,13 \pm 0,06^*$	$2,37 \pm 0,11$	$2,27 \pm 0,08$
ГЕРХ+ожиріння	ШОЕ, мм/год	$14,76 \pm 1,02$	$11,21 \pm 1,10^*$	$14,68 \pm 1,04$	$12,85 \pm 1,13$
	СРБ, мг/л	$3,88 \pm 0,07$	$3,09 \pm 0,05^*$	$3,82 \pm 0,08$	$3,31 \pm 0,06$

Примітка: \*  $p < 0,01$  – ступінь статистичної достовірності відмінностей результатів, отриманих після лікування підгрупи А та підгрупи Б.

На фоні проведеної терапії фіксували нормалізацію моторно-евакуаторної та секреторної функцій, про що свідчили зменшення СОД, ТСС, ширини Н1/3 стравоходу, зниження кислотності в корпусі та антрумі шлунка та Н1/3 стравоходу в обох клінічних групах. Проте в підгрупах, що приймали додатково даларгін зміни показників в кращу сторону були більш виразними ( $p < 0,05$ ).

В підгрупі А, пацієнтів з ізольованою ГЕРХ, показники рН-метрії становили: в тілі шлунка  $1,83 \pm 0,07$ , в антрумі –  $6,10 \pm 0,18$ , Н 1/3 стравоходу –  $4,50 \pm 0,17$ , що статистично відрізняється від підгрупи Б, де аналогічні показники становили  $1,67 \pm 0,06$ ,  $6,08 \pm 0,19$ ,  $4,28 \pm 0,13$  Од рН. Також, в підгрупі А тенденції до зменшення ширини Н1/3 стравоходу –  $23,55 \pm 0,48$  мм, d СОД –  $16,90 \pm 0,40$  мм, ТСС –  $3,35 \pm 0,21$ , об'єму рефлюксу –  $4,15 \pm 0,17$  мкл виявилися більш значимими, ніж у підгрупі Б, де вищевказані показники відповідно дорівнювали  $24,55 \pm 0,52$  мм,  $17,25 \pm 0,69$  мм,  $3,60 \pm 0,22$  мм,  $4,27 \pm 0,16$  мкл ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.2

**Динаміка моторно-секреторних параметрів в групі ГЕРХ без супутньої патології**

<b>рН-метрія</b>				
<b>Ділянка дослідження</b>	<b>Група ізольованої ГЕРХ</b>			
	<b>Підгрупа А</b>		<b>Підгрупа Б</b>	
	<b>До лікування</b>	<b>Після</b>	<b>До лікування</b>	<b>Після</b>
Корпус шлунка, рН	$1,32 \pm 0,06$	$1,83 \pm 0,07^{**}$	$1,31 \pm 0,08$	$1,67 \pm 0,06$
Антрум шлунка, рН	$5,84 \pm 0,21$	$6,10 \pm 0,18^*$	$5,83 \pm 0,23$	$6,08 \pm 0,19$
Нижня 1/3 стравоходу, рН	$3,65 \pm 0,17$	$4,50 \pm 0,17^*$	$3,68 \pm 0,12$	$4,28 \pm 0,13$

УЗД				
Параметри	Група ізольованої ГЕРХ			
	Підгрупа А		Підгрупа Б	
	До лікування	Після	До лікування	Після
Ширина Н1/3 стравоходу, мм	25,75 ± 0,55	23,55 ± 0,48*	25,70 ± 0,53	24,55 ± 0,52
d СОД, мм	18,25 ± 0,80	16,90 ± 0,40*	18,35 ± 0,82	17,25 ± 0,69
ТСС, мм	3,95 ± 0,31	3,35 ± 0,21*	4,00 ± 0,32	3,60 ± 0,22
Об'єм рефлюксату, мкл	4,71 ± 0,19	4,15 ± 0,17*	4,70 ± 0,18	4,27 ± 0,16

Примітка: \*  $p < 0,05$  – ступінь статистичної достовірності відмінностей результатів, отриманих після лікування підгрупи А та підгрупи Б.

\*\*  $p < 0,01$  – ступінь статистичної достовірності відмінностей результатів, отриманих після лікування підгрупи А та підгрупи Б.

У групі ГЕРХ та коморбідним ожирінням динаміка показників, отриманих під час рН-метрії була більш позитивною, ніж у групі ізольованої ГЕРХ: в корпусі шлунка -  $1,80 \pm 0,06$ , антрумі -  $5,92 \pm 0,11$ , Н 1/3 стравоходу –  $4,27 \pm 0,12$  проти показників підгрупи Б: корпус шлунка -  $1,66 \pm 0,10$ , антрум -  $5,72 \pm 0,33$ , Н 1/3 стравоходу –  $4,01 \pm 0,24$  Од рН. Крім цього, сонографічні параметри підгрупи А після проведеного лікування були більш прогностично сприятливими, ніж в підгрупі Б: ширина Н1/3 стравоходу –  $25,66 \pm 0,38$ , d СОД –  $18,23 \pm 0,37$  мм, ТСС –  $3,69 \pm 0,18$ , об'єму рефлюксу –  $5,44 \pm 0,20$  мкл проти відповідних показників -  $26,31 \pm 1,43$  мм,  $18,80 \pm 1,05$  мм,  $3,89 \pm 0,26$  мм,  $5,67 \pm 0,19$  мкл ( $p < 0,05$ ).

Застосована комбінована схема терапії із включенням даларгіну показала високу ефективність відносно моторно-секреторної функції у пацієнтів з ГЕРХ, як у варіанті моноперебігу, так із супутнім ожирінням, що підтверджено статистично значущими змінами показників рН-метрії та

параметрами на УЗД та свідчить про переваги використаної терапевтичної стратегії.

Таблиця 5.3

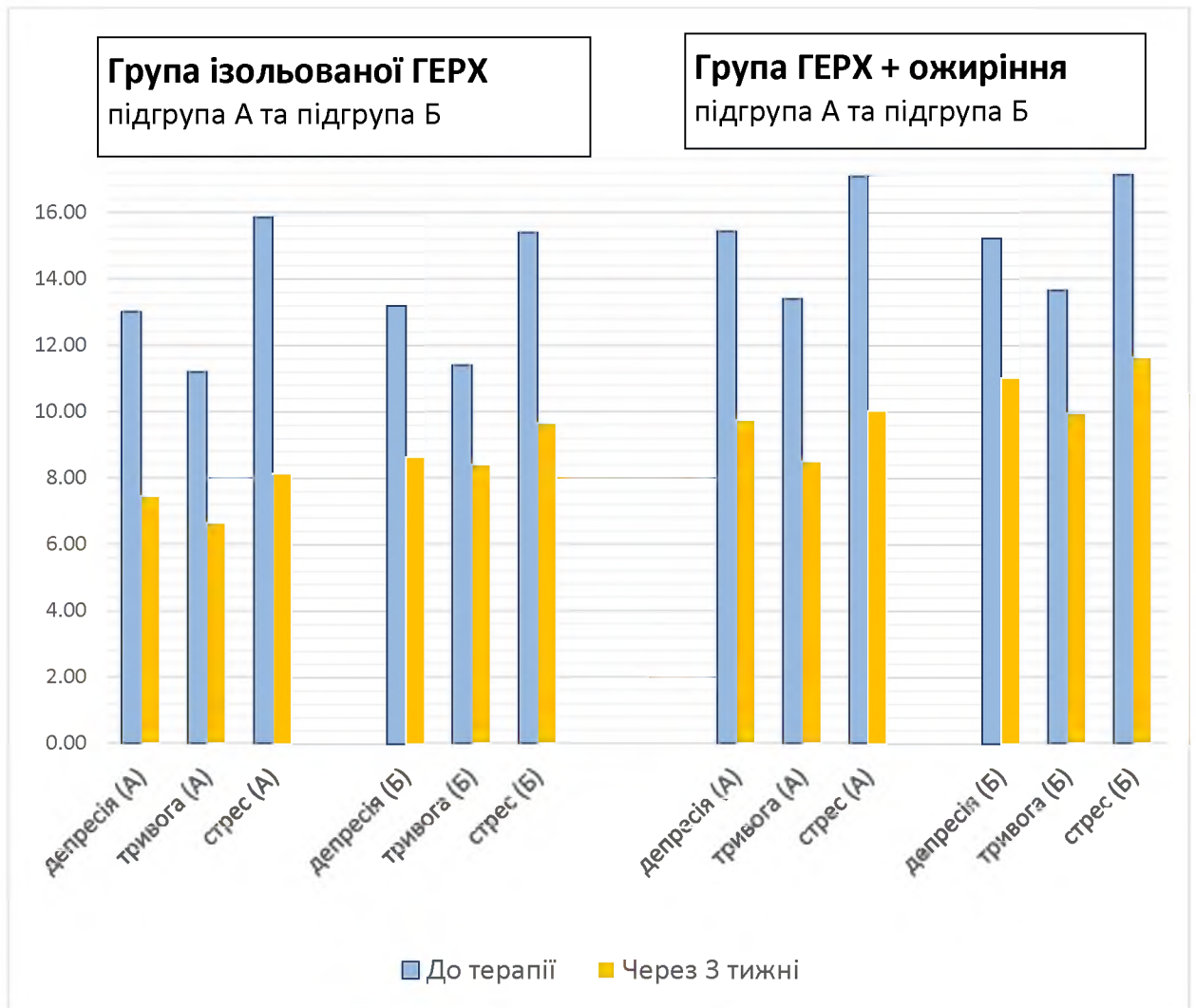
**Динаміка моторно-секреторних параметрів у осіб з GERX та супутнім ожирінням**

<b>рН-метрія</b>				
<b>Ділянка дослідження</b>	<b>Група GERX з коморбідним ожирінням</b>			
	<b>Підгрупа А</b>		<b>Підгрупа Б</b>	
	<b>До лікування</b>	<b>Після</b>	<b>До лікування</b>	<b>Після</b>
Корпус шлунка, рН	1,16 ± 0,05	1,80 ± 0,06*	1,14 ± 0,08	1,66 ± 0,10
Анtrum шлунка, рН	5,30 ± 0,15	5,92 ± 0,11*	5,32 ± 0,31	5,72 ± 0,33
Нижня 1/3 стравоходу, рН	3,36 ± 0,09	4,27 ± 0,12**	3,37 ± 0,19	4,01 ± 0,24
<b>УЗД</b>				
<b>Параметри</b>	<b>Група GERX з коморбідним ожирінням</b>			
	<b>Підгрупа А</b>		<b>Підгрупа Б</b>	
	<b>До лікування</b>	<b>Після</b>	<b>До лікування</b>	<b>Після</b>
Ширина Н1/3 стравоходу, мм	27,03 ± 0,35	25,66 ± 0,38*	27,06 ± 1,47	26,31 ± 1,43
d СОД, мм	19,94 ± 0,42	18,23 ± 0,37*	19,91 ± 1,13	18,80 ± 1,05
ТСС, мм	3,60 ± 0,16	3,69 ± 0,18*	3,54 ± 0,24	3,89 ± 0,26
Об'єм рефлюксату, мкл	6,29 ± 0,23	5,44 ± 0,20*	6,30 ± 0,22	5,67 ± 0,19

Примітка: \*  $p < 0,05$  – ступінь статистичної достовірності відмінностей результатів, отриманих після лікування підгрупи А та підгрупи Б.

\*\*  $p < 0,01$  – ступінь статистичної достовірності відмінностей результатів, отриманих після лікування підгрупи А та підгрупи Б.

В обох досліджуваних групах спостерігали істотну позитивну динаміку за психосоматичними показниками: зменшення тривоги, стресу та депресії згідно опитувальника Dass-21. Однак, результати лікування достовірно відрізнялись, залежно від терапевтичного підходу. В підгрупі А пацієнтів ГЕРХ без супутньої патології рівень депресії знизився в 1,7 рази, оцінка за депресію становила  $7,45 \pm 1,09$  балів, що достовірно нижче ніж в підгрупі Б, де рівень депресії знизився в 1,6 рази, а кінцевий результат дорівнював  $8,65 \pm 1,28$  балів ( $p < 0,05$ ). Також в підгрупі А вираженість тривоги після лікування оцінювалась на  $6,65 \pm 1,19$  балів, що свідчить про зниження показника в 1,7 рази. В підгрупі Б тривога знизилась в 1,4 рази, показник становив  $8,40 \pm 1,11$  балів ( $p < 0,05$ ). Комбінована терапія забезпечила зниження стресу в підгрупі А в 1,9 рази - до  $8,15 \pm 1,07$  балів. В підгрупі Б на тлі стандартного протоколу стрес скоротився в 1,6 рази – до  $9,65 \pm 1,04$  бали, що вказує на достовірно гірший результат, порівняно з підгрупою А ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 5.6. Порівняльний аналіз результатів за опитувальником DASS-21 учасників дослідження до та після початку терапії.**

В підгрупі А хворих з поєднаною патологією показники психосоматичних порушень після проведеного курсу терапії становили: депресія -  $9,74 \pm 0,80$  бали, тривога  $8,49 \pm 0,92$  балів, стрес -  $10,03 \pm 0,87$  бали. В підгрупі Б показники були достовірно більшими: депресія -  $11,03 \pm 0,88$  бали, тривога -  $9,94 \pm 1,01$  бали, стрес -  $11,63 \pm 1,10$  балів ( $p < 0,05$ ). Таким чином, в підгрупі А депресія зменшилась в 1,6 рази, тривога – в 1,6 рази, стрес – 1,7 рази, в підгрупі Б, відповідно, депресія - 1,4 рази, тривога – в 1,3 рази, стрес – 1,5 рази. Таким чином, комбінована схема зі включенням даларгіну, застосована в підгрупах А, була більш ефективною у зменшенні

проявів психосоматичних порушень (депресії, тривоги та стресу) порівняно з підгрупою Б.

Обчислення результатів анкетування за SF-36 з'ясувало, що проведене лікування позитивним чином вплинуло на якість життя обстежуваних, а саме в групі ізольованої ГЕРХ індекс фізичного функціонування (PF) зріс на 67% рольового функціонування, обумовленого фізичним станом (RP) – 70%, інтенсивність болю (BP) – 106% , загального стану здоров'я (GH) – 69%, життєвої активності (VT) – 57%, соціального функціонування (SF) – 55%, рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (RE) – 62%, психічного здоров'я (MH) – 48%. Зведені індекси загального фізичного здоров'я (PH загальний) покращився на 49%, загального психічного здоров'я (MH загальний) – 30%. В підгрупах з додатковим призначенням даларгіну було досягнуто достовірно кращих показників якості життя за шкалами PF, GH, MH ( $p < 0,05$ ), PH загального, MH загального ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 5.4

**Порівняльний аналіз даних опитувальника SF-36 в групі  
ізолюваної ГЕРХ**

Клінічна група Шкали	Група ГЕРХ без супутньої патології			
	Підгрупа А		Підгрупа Б	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
PF	49,00 ± 5,85	82,00 ± 2,06*	48,25 ± 5,74	79,00 ± 1,52
RP	38,75 ± 7,52	66,25 ± 6,43	39,00 ± 8,26	68,75 ± 6,03
BP	39,80 ± 4,45	82,10 ± 3,39	40,35 ± 5,39	78,30 ± 3,63
GH	39,95 ± 4,74	67,50 ± 2,24*	38,65 ± 6,58	63,00 ± 3,45
VT	44,00 ± 4,53	66,75 ± 1,47	44,75 ± 5,75	64,07 ± 2,31
SF	46,25 ± 5,36	71,88 ± 4,99	46,88 ± 7,30	66,25 ± 5,06
RE	48,29 ± 10,02	78,29 ± 7,16	49,96 ± 8,86	73,28 ± 6,11
MH	46,00 ± 5,32	68,20 ± 1,75*	45,80 ± 7,34	64,80 ± 2,76
<b>PH загальний</b>	35,75 ± 2,34	53,21 ± 1,90**	35,08 ± 2,74	49,25 ± 1,09
<b>MH загальний</b>	36,71 ± 2,74	47,67 ± 1,44**	37,88 ± 2,85	44,33 ± 1,18

Примітка: \*  $p < 0,05$  – ступінь статистичної достовірності відмінностей результатів, отриманих після лікування підгрупи А та підгрупи Б.

\*\*  $p < 0,01$  – ступінь статистичної достовірності відмінностей результатів, отриманих після лікування підгрупи А та підгрупи Б.

В результаті проведеного лікування у групі ГЕРХ з коморбідним ожирінням значення шкали PF більшилося на 92%, RP – 98%, BP – 117%, GH – 80%, VT – 67%, SF – 68%, RE – 81%, MH – 62%, PH загального – 50%, MH загального – 36%. Знайдено статистичні відмінності в підгрупах відносно шкал PF, VT, SF, MH, MH загального ( $p < 0,05$ ), GH, PH загального ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 5.5

**Порівняльний аналіз даних опитувальника SF-36 в групі ГЕРХ з ожирінням**

Клінічна група Шкали	Група ГЕРХ з ожирінням I ступеня			
	Підгрупа А		Підгрупа Б	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
РF	41,57 ± 3,70	79,71 ± 2,37*	40,43 ± 2,85	78,29 ± 1,13
РP	32,86 ± 6,28	68,57 ± 5,06	31,41 ± 5,06	62,14 ± 4,20
ВP	33,03 ± 2,88	78,97 ± 2,86	33,51 ± 4,01	72,86 ± 3,15
GH	32,31 ± 5,10	64,71 ± 2,99**	32,20 ± 4,91	57,86 ± 2,03
VT	34,14 ± 2,80	63,76 ± 2,28*	35,00 ± 3,16	58,43 ± 1,74
SF	37,86 ± 4,87	69,29 ± 3,07*	37,50 ± 5,02	62,86 ± 3,25
RE	34,24 ± 6,81	71,37 ± 3,93	35,18 ± 5,95	63,75 ± 4,92
MN	35,66 ± 4,03	62,97 ± 2,93*	35,89 ± 3,53	58,57 ± 2,19
<b>РН загальний</b>	30,72 ± 1,75	50,24 ± 1,26**	31,32 ± 1,69	46,95 ± 1,38
<b>MN загальний</b>	29,49 ± 1,40	44,81 ± 1,56*	30,39 ± 1,75	41,30 ± 1,14

Примітка: \*  $p < 0,05$  – ступінь статистичної достовірності відмінностей результатів, отриманих після лікування підгрупи А та підгрупи Б.

\*\*  $p < 0,01$  – ступінь статистичної достовірності відмінностей результатів, отриманих після лікування підгрупи А та підгрупи Б.

Тобто, вірогідно краща динаміка показників психічного та фізичного компонентів здоров'я спостерігалась в підгрупі з оптимізованою схемою лікування.

*Висновки до розділу 5*

1. Статистичний аналіз отриманих даних до та після терапії дав змогу виявити закономірності: зменшення симптоматики достовірно значиміше було в підгрупах А, що приймали додатково до стандартної схеми даларгін порівняно з підгрупою Б ( $p < 0,05$ ). Результати були тотожними як в групі ізольованої ГЕРХ, так і в групі ГЕРХ з ожирінням.
2. За результатами опитувальника Dass-21 ефективніше зниження рівнів тривоги, стресу та депресії спостерігалось в підгрупах А серед пацієнтів з ГЕРХ та ожирінням та ГЕРХ без супутньої патології ( $p < 0,05$ ). Статистично значущої різниці між показниками жінок та чоловіків не зафіксовано.
3. Після проведеного лікування концентрація рівня лептину достовірно знизилась як в групі ізольованої ГЕРХ, так і в групі ГЕРХ з ожирінням ( $p < 0,05$ ). Рівні метаболітів оксиду азоту в крові та сечі підвищились більш значуще у підгрупах А, що додатково до стандартної терапії приймали даларгін, як в групі 1, так і в групі 2 ( $p < 0,05$ ).
4. За даними рН-метрії збільшення кислотності в корпусі шлунка та нижній третині стравоходу вираженіше у підгрупах А в обох групах. Збільшення кислотності в антрумі шлунка в обох підгрупах у групі ізольованої ГЕРХ було подібним та статистично не переважало ( $p < 0,05$ ). В групі ГЕРХ з ожирінням кращий результат спостерігався в підгрупі А. За результатами УЗД більш позитивну динаміку показників, що свідчили про моторно-евакуаторну функцію, виявили в підгрупах А обох групах.
5. Коморбідні патології являються викликом у практиці лікаря і потребують комплексних підходів. Отримані результати висвітлюють актуальність проблеми та необхідність оптимізації стандартних схем лікування задля покращення якості життя пацієнтів, скорочення тривалості загострень та профілактики ускладнень.

*Результати досліджень розділу V оприлюднено в наступних наукових працях:*

1. Опарін ОА, Каширцева ОМ. Оптимізація лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з супутнім ожирінням: нові підходи та перспективи. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2023; 2:18-23. doi: 10.15407/internalmed2023.02.018.
2. Kashyrtseva OM, Oparin OA, Oparina TM. Search for an optimal treatment strategy for gastroesophageal reflux disease with concomitant obesity. У: The greatest humankind achievements in healthcare and veterinary medicine: International scientific conference; 7-8 лютого 2024; Riga, the Republic of Latvia. Riga, Latvia: Baltija Publishing; 2024. С. 18-20. doi: 10.30525/978-9934-26-401-6-4.
3. Каширцева ОМ. Корекція моторно-секреторних порушень у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із коморбідним ожирінням. Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023: Збірник тез доповідей 83-ї всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю; 25–26 травня 2023; Запоріжжя, Україна. С. 26–27.

## РОЗДІЛ 6

### ПОБУДОВА ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ ВИНИКНЕННЯ ГЕРХ У ОСІБ З НАДЛИШКОВОЮ ВАГОЮ

#### 6.1. Визначення клінічних, гемодинамічних та ультрасонографічних, предикторів коморбідного перебігу GERX та ожиріння

Основними маркерами для побудови прогностичної моделі виникнення GERX було обрано такі показники, як індекс маси тіла, рівень лептину, концентрація NO<sub>2</sub> у крові, діаметр стравохідного отвору діафрагми та результати опитувальника GERD-HRQL. Вибір цих параметрів обумовлений наступними перевагами:

##### 1. Швидкість і малоінвазивність:

На відміну від тривалих болісних і дискомфортних інвазивних процедур таких, як 24-годинна рН-метрія стравоходу, ФГДС та езофагоманометрія, вибрані показники можна визначити швидко та з мінімальним втручанням у тіло пацієнта, що значно знижує дискомфорт та збільшує ймовірність проходження процедури пацієнтом.

##### 2. Раннє виявлення та прогнозування GERX:

На відміну від симптомів, що зазвичай вказують на захворювання лише після його клінічного прояву (відрижка, печія, регургітація), індекс маси тіла, рівень лептину, концентрація NO<sub>2</sub> у крові та діаметр стравохідного отвору діафрагми можуть вказувати на схильність до GERX або спрогнозувати її розвиток на ранніх стадіях. Це дозволяє своєчасно вжити профілактичних заходів.

Таким чином, обрані параметри забезпечують ефективність і зручність діагностики GERX, що є значною перевагою порівняно з іншими методами діагностики.

## 6.2. Модель прогнозування виникнення ГЕРХ у осіб з ожирінням

На основі обраних маркерів був проведений розрахунок та побудована математична модель бінарної логістичної регресії, що має вигляд:

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(-7,74 + 0,92 \times \text{ІМТ} + 3,45 \times \text{ЛП} - 0,32 \times \text{NO}_2 + 0,66 \times d + 0,11 \times \text{GH})}}$$

де  $P(Y)$  – вірогідність захворювання ГЕРХ (значення від 0 до 1),  $e$  – базове число експоненти (2,71828).

Проведена оцінка якості за критерієм узгодженості Пірсона (хі-квадрат) показала, що модель є значимою ( $\text{Chi}^2(5) = 39,21$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 90$ ).

Для кожного показника було розраховано значення коефіцієнту регресії  $b^*$ ,  $p$ -значення та відношення шансів. Отримані дані наведено у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1.

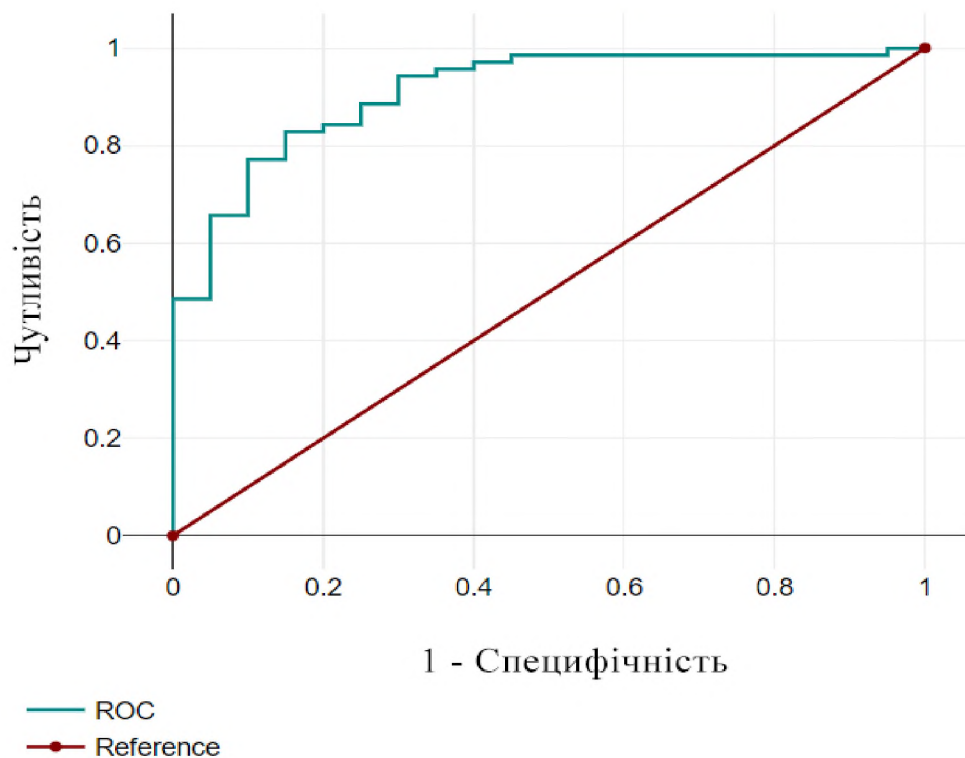
### Параметри прогностичної моделі логістичної регресії

№	Показник	Коефіцієнт $b^*$	$p$	ВШ	95,0 % ДІ
1	Константа	-7,74	0,548	0	0,132
2	ІМТ	0,92	0,018	0,4	1,05 – 1,81
3	Лептин	3,45	0,023	3,51	1,62 – 612,5
4	NO <sub>2</sub> крові	-0,32	0,021	1,38	0,19 – 0,85
5	$d$ стравохідного отвору діафрагми	0,66	0,021	1,94	1,11 – 3,41
6	Загальний бал впливу GERD-HRQL	0,11	0,044	1,12	1 – 1,24

Позитивне значення коефіцієнту  $b^*$  збільшує логарифмічні шанси захворювання ГЕРХ на одиницю збільшення предиктора, тоді як від'ємний коефіцієнт зменшує його. Так ми бачимо, що тільки  $\text{NO}_2$  крові ( $b = -0,32$ ) має зворотно-пропорційний зв'язок із вірогідністю захворювання ГЕРХ.  $p$ -значення у всіх параметрів, крім константи регресії ( $p = 0,548$ ), менше 0,05, що свідчить про статистично значимий вплив коефіцієнтів на модель. Відношення шансів відображає силу впливу кожного з критеріїв на вірогідність захворювання. Таким чином, значення лептину (ВШ = 3,51), діаметра стравохідного отвору діафрагми (ВШ = 1,94) та  $\text{NO}_2$  крові (ВШ = 1,38) мають найбільшу вагу.

### 6.3. Оцінка якості прогностичної моделі

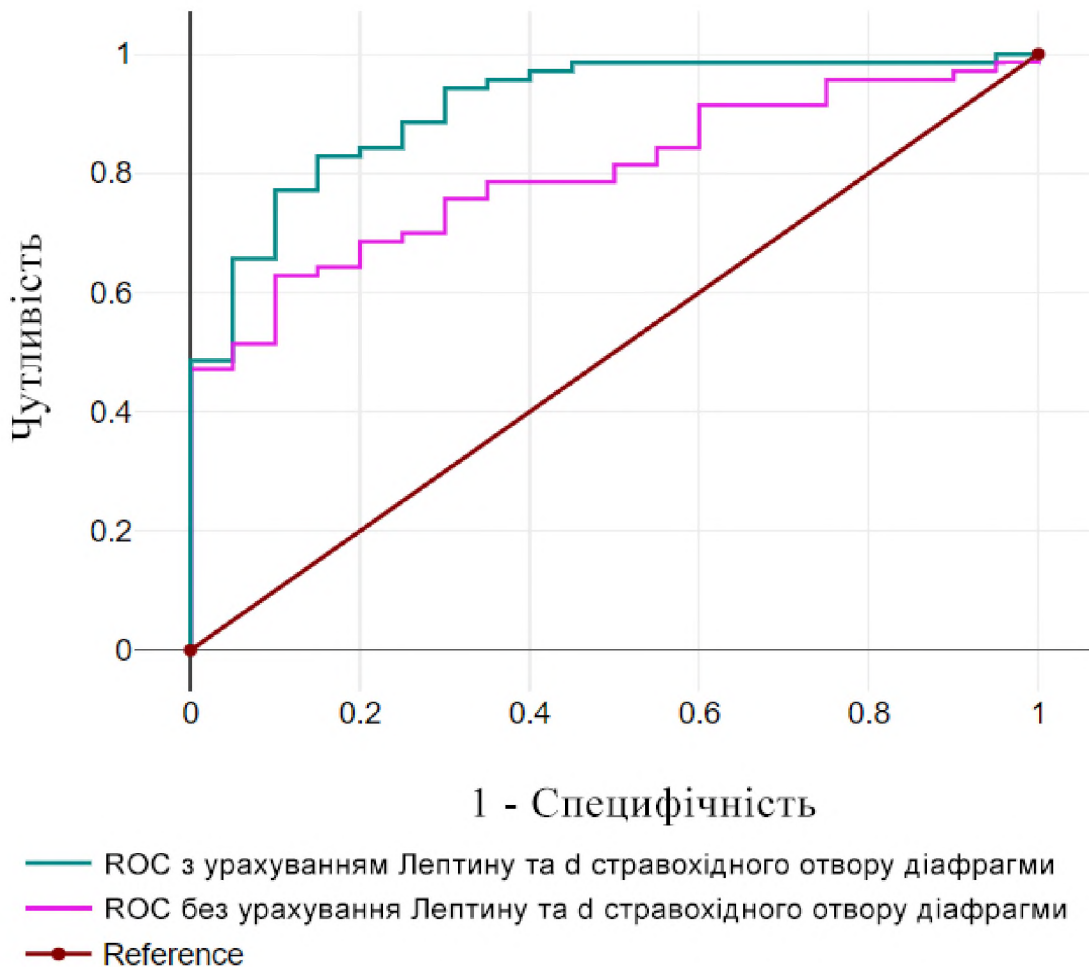
Оцінка якості бінарної класифікації проводилася за допомогою побудови ROC-кривої та розрахунку площі під нею AUC (Area Under ROC Curve).



**Рис.6.1. ROC-крива (AUC: 0,91)**

Отримана модель має високу прогностичну значимість ( $AUC = 0,91$ , чутливість = 97,14%, специфічність = 60%).

Варто акцентувати, що виключення показників лептину та діаметру стравохідного отвору діафрагми з рівняння регресійного аналізу чуттєво зменшило площу ROC-кривої  $AUC$  до 0,799. Це ще раз показує високий рівень впливу цих показників на прогнозування розвитку ГЕРХ.



**Рис.6.2. Вплив показників Лептину та d стравохідного отвору діафрагми на якість прогностичної моделі**

*Висновки до розділу 6:*

При визначенні асоціацій медико-анамнестичних характеристик хворих із ожирінням й ГЕРХ та вивченні прогностичних можливостей даних характеристик було:

1. Достовірно зафіксовано високі шанси на коморбідний перебіг ГЕРХ із ожирінням при підвищенні вмісту лептину крові (ВШ = 3,51; 95,0 % ДІ 1,62 – 612,5;  $p = 0,023$ ), збільшенні діаметру стравохідного отвору діафрагми (ВШ = 1,94; 95,0 % ДІ 1,11 – 3,41;  $p = 0,021$ ), високих значеннях ІМТ (ВШ = 0,4; 95,0 % ДІ 1,05 – 1,81;  $p = 0,018$ ), підвищенні загального балу впливу GERD-HRQL (ВШ = 1,12; 95,0 % ДІ 1 – 1,24;  $p = 0,044$ ) та зменшені шанси при низьких значеннях NO<sub>2</sub> крові (ВШ = 1,38; 95,0 % ДІ 0,19 – 0,85;  $p = 0,021$ ).

2. Побудовано математичну модель бінарної логістичної регресії прогнозування розвитку коморбідного перебігу ГЕРХ і ожиріння

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-( -7,74 + 0,92 \times \text{ІМТ} + 3,45 \times \text{ЛП} - 0,32 \times \text{NO}_2 + 0,66 \times d + 0,11 \times \text{GH} )}}$$

3. Визначено високі кваліфікаційні якості розробленої моделі: AUC = 0,91, за якої розроблена модель має 97,14% чутливості та 60% специфічності.

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останнє десятиліття зберігається тенденція до поширення гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, що діагностується за епідеміологічними дослідженнями у 30% і більше дорослого працездатного населення, з неоднорідним географічним розподілом в залежності від країни [43]. Невирішеною проблемою залишається часте рецидування та прогресування ГЕРХ. В ході проспективного лонгітюдного дослідження повідомлено, що у 26% суб'єктів з первинно встановленим діагнозом неерозивної ГЕРХ, при повторному зверненні та проведенні ендоскопії через 2 роки, виявляли ерозивний езофагіт, а у 21 % пацієнтів, протягом 5 років ерозивний езофагіт А трансформується в більш тяжкий ступінь [148].

Прискіпливої уваги потребують пацієнти з коморбідними станами, зокрема з ожирінням, оскільки низка досліджень продемонструвала більш тяжкий перебіг ГЕРХ та вищу частоту ускладнень у вигляді ерозивного езофагіту та стравоходу Барретта саме в цій когорті хворих [162, 185]. Важливо зазначити, що існує пряма залежність між ступенем ерозивного езофагіту та ІМТ [195]. Складні патогенетичні механізми між ГЕРХ та ожиріння до кінця не встановлені та потребують дослідження. Крім цього, як ожиріння, так і ГЕРХ, часто супроводжуються невротичними розладами тривожного, депресивного, соціофобічного, неврастенічного спектру. Мета-аналіз 9 обсерваційних досліджень наголошує, що вірогідність депресії на тлі ГЕРХ зростала у 2,63 рази (OR, 2,63; 95% ДІ, 1,75-3,95), тривоги – в 3,43 рази (OR, 3,43; 95% ДІ, 1,95-6,03). Також, отримано дані, що в суб'єктів з діагностованими психосоматичними розладами ймовірність ГЕРХ підвищується в 2,23 рази (95% ДІ, 1,42-3,51) [62].

Вищевказане підтверджує гостру необхідність в сучасних наукових дослідженнях, які б дозволили систематизувати та поглибити знання про взаємообтяжувальні патогенетичні механізми ГЕРХ та ожиріння, окреслити

фактори ризику з визначенням стратегій профілактики, розробити новітні діагностичні критерії та оптимізувати патогенетичну терапію, на основі визначення рівнів лептину, стабільних метаболітів оксиду азоту, СРБ, оцінки психосоматичних порушень та розладів моторно-секреторної функції ШКТ.

Дисертаційне дослідження виконано на базі Комунального некомерційного підприємства Харківської міської ради «Міська студентська лікарня». Робота відповідала напрямку науково-дослідних робіт кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України: «Механізми формування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби з супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів», (№ держреєстрації – 0110U002441).

Для забезпечення виконання завдань, обстежено 110 пацієнтів гастроентерологічного відділення, середнім віком  $20,69 \pm 0,63$  років. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб амбулаторно-поліклінічного відділення, середнім віком  $20,50 \pm 0,85$  років. В залежності від ІМТ, створено 2 основні клінічні групи: 1-а група - 40 хворих на ГЕРХ з нормальним ІМТ  $21,16 \pm 0,47$  кг/м<sup>2</sup>, 2-а група - 70 хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням I ступеню, ІМТ –  $31,70 \pm 0,29$  кг/м<sup>2</sup>. В контрольній групі порівняння ІМТ становив  $21,02 \pm 0,65$  кг/м<sup>2</sup>. Всі учасники підлягали проходженню скринінгу на критерії включення та виключення.

Предикторні чинники ГЕРХ в 1-й групі включали паління, яке відмічали 14 (35%) респондентів, вживання алкоголю – 8 (20%), переїдання 18 (45%), нерегулярний прийом їжі – 25 (62,5%), частий стрес – 28 (70%), порушення сну – 11 (27,5%), гіподинамію – 27 (67,5%), прийом НПВС – 5 (12,5%), зловживання кавою – 9 (22,5%), вживання газованих напоїв – 10 (25%) чоловік.

В групі ГЕРХ з супутнім ожирінням паління підтвердили 32 (46%) учасників дослідження, вживання алкоголю – 16 (22,9%), переїдання 41 (58,6%), нерегулярний прийом їжі – 48 (68,6%), частий стрес – 53 (76,7%),

порушення сну – 22 (31,4%), гіподинамію – 56 (80%), прийом НПВС – 11 (15,7%), зловживання кавою – 17 (24,3%), вживання газованих напоїв – 21 (30%) чоловік. В літературних джерелах зустрічаються дані про асоціацію GERX з палінням, збільшенням об'єму талії, вживанням кави [189], такими харчовими звичками, як пропуск сніданку, швидкий прийом їжі, вживання дуже гарячої їжі, гіперліпідемічна дієта [207]. Чіткого підтвердження зв'язку між інфікуванням H.pylori та клінічною тяжкістю протікання GERX нами не знайдено. Цікаво відмітити, інфікованість в групі ізольованої GERX в 1,1 рази перевищувала відповідний показник в групі GERX із супутнім ожирінням, та 4,9 рази перевищувала показник контрольної групи.

Докладне клініко-анамнестичне дослідження дозволило підтвердити велику варіативність стравохідних та позастравохідних симптомів, які ускладнюють верифікацію діагнозу. Найпоширенішими типовими скаргами в групі моноперебігу GERX були печія – у 35 (87,5%) пацієнтів, регургітація – 33 (82,5%), відрижка повітрям – у 30 (75%), кислий присмак у роті – 28 (72,5%), біль або дискомфорт в епігастрії – 26 (65%). В групі поєднаної патології на печію вказували 59 (84,3%) суб'єктів, регургітацію – 61 (87,1%), відрижку повітрям – 55 (78,6%), кислий присмак у роті – 48 (68,57%), біль або дискомфорт в епігастрії – 45 (64,3%) респондентів.

Перелік атипичних скарг, з різною частотою дошкуляння, включав захриплість у 20 (50%), кашель - 14 (35%), печіння задньої стінки глотки – 17 (42,5%), гикавка – 5 (12,5%), гіперсалівація - 7 (17,5%), відчуття грудки в шії - 21 (52,5%) опитуваних I групи. Відповідні симптоми називали 31 (44,3%), 24 (34,3%), 35 (50%), 10 (14,3%), 11 (15,7%), 41 (58,6%) респондентів II групи. Торакалгію відмічали 19 (47,5%) учасників I групи та 39 (55,7%) учасників II групи. Статистично значущої різниці між частотою та інтенсивністю симптомів захворювання за гендерною ознакою не виявлено, як серед групи GERX з ожирінням, так і в групі ізольованої GERX ( $p > 0,05$ ).

Згідно аналізу результатів опитувальника GERD-HRQL, у групі хворих GERX показник печії становив  $18,75 \pm 1,39$  балів, в групі GERX з коморбідним ожирінням показник становив  $20,79 \pm 1,12$  балів; показник регургітації 1-ї групи склав  $14,63 \pm 1,48$  бали, 2-ї групи –  $16,76 \pm 0,93$ . Загальний бал впливу симптомів GERX на повсякденне життя. В I групі показник дорівнював –  $40,20 \pm 2,82$  балів, в II групі –  $45,70 \pm 2,20$  балів. Таким чином, за GERD-HRQL у пацієнтів з GERX та супутнім ожирінням симптоми печії переважали на 10,88%, регургітації – 14,56%, вплив GERX на якість життя – 13,68%, порівняно з ізольованою GERX ( $p < 0,05$ ). З'ясовано, що існує пряма залежність між ІМТ та інтенсивністю печії, регургітації, відрижки та дисфагії. Зокрема, у групі GERX з ожирінням сила залежності симптомів від ІМТ була більшою, ніж у групі з нормальним ІМТ ( $p < 0,05$ ).

За результатами проведеної психодіагностики з використанням опитувальників Dass-21, Спілбергера-Ханіна та Бека, виявлено значну різницю в рівнях психосоматичних порушень серед пацієнтів з ізольованою GERX, GERX з ожирінням та контрольної групи. Рівні депресії, тривоги та стресу у групі GERX з ожирінням були  $15,23 \pm 0,87$ ,  $13,66 \pm 0,88$  та  $17,14 \pm 0,84$  відповідно, що достовірно вище за показники групи ізольованої GERX ( $p < 0,05$ ) та контрольної групи ( $p < 0,001$ ), згідно статистичному аналізу. Рівні реактивної тривожності та особистісної тривожності у групі коморбідної патології становили  $39,60 \pm 1,61$  та  $44,66 \pm 1,86$  бали відповідно, що достовірно вище за показники групи ізольованої GERX ( $p < 0,01$ ) та контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Депресія, оцінена за шкалою Бека, у респондентів з GERX та ожирінням була значно вищою ( $21,91 \pm 0,77$  б.) порівняно з пацієнтами з ізольованою GERX ( $19,95 \pm 1,19$  б.) та контрольною групою ( $2,85 \pm 0,85$  б.) ( $p < 0,01$ ). Амірі та колеги в своєму метааналізі наводять чіткі докази, що люди з надмірною вагою мають більше ризиків розвитку тривожних розладів, пов'язаних в тому числі з компульсивним переїданням [3].

Пацієнти з ГЕРХ, особливо з супутнім ожирінням, мають вищі рівні психосоматичних порушень, включаючи депресію, тривогу та стрес, порівняно з пацієнтами з моноперебігом ГЕРХ та практично здоровими особами. Також відзначено позитивні асоціації між вираженістю скарг психоемоційного спектру – тривоги, депресії, стресу, та клінічними проявами ГЕРХ, при чому в групі супутнього перебігу ГЕРХ та ожиріння кореляційні зв'язки були достовірно потужнішими, ніж в групі ізольованої ГЕРХ ( $p < 0,05$ ). Це підкреслює важливість комплексного підходу до лікування таких пацієнтів, враховуючи психосоматичні аспекти їх стану.

Виявлені закономірності в нашому експерименті доповнюють та підтверджують результати попередніх науковців у цьому напрямку. Наприклад, в роботі Kessing et al., ретельне обстеження вибірки з 225 пацієнтів з ГЕРХ встановило позитивну кореляцію між зростанням тривоги та більш тяжкими симптомами ГЕРХ. Також, висвітлено, що ця взаємодія між психоемоційними станами та симптоматикою ГЕРХ негативно позначилось на загальній якості життя [75]. В іншій науковій праці, яка включала аналіз 36 обсерваційних досліджень, загальна поширеність симптомів тривоги становила 34,4% (95% довірчий інтервал [ДІ] 24,7-44,2; I2 = 99,4%) та депресії – 24,2% (95% ДІ 19,9-28,5; I2 = 98,8%) серед суб'єктів із ГЕРХ [206]. Jansson et al. оцінювали вплив психологічних факторів на виникнення симптомів рефлюксу. Їхній глибокий аналіз показав, що тривога підвищує ризик симптомів рефлюксу ([OR]3,2; 95% [СІ], 2,7–3,8;  $P < 0,0001$ ), тоді як депресія призводить до 1,7-кратного збільшення вірогідності розвитку ГЕРХ ([OR]1,7; 95% [ДІ], 1,4–2,1;  $P < 0,0001$ ) [70]. Хоча ці спостережні дослідження не з'ясовують причинно-наслідковий зв'язок, вони, тим не менш, надають переконливі докази, що підтверджують помітний зв'язок між ГЕРХ і психологічними розладами.

Добре відомо, що наявність ГЕРХ асоціюється зі значним погіршенням якості життя, повсякденного функціонування та зниженням працездатності.

Тому одним з завдань була оцінка цього параметру у досліджуваних групах та проведення порівняльного аналізу. Індекс рольового функціонування через емоційне здоров'я (RE) складав  $49,12 \pm 6,61$  у суб'єктів з ізольованою ГЕРХ, у суб'єктів з ГЕРХ та супутнім ожирінням –  $34,71 \pm 4,49$ . Стан психічного здоров'я (PH) оцінений учасниками I-ї групи на  $45,90 \pm 4,47$  бали, пацієнтами II-ї групи –  $35,77 \pm 2,66$  бали. Результат говорить про зниження психологічного благополуччя на фоні ГЕРХ. Зведений індекс фізичного здоров'я (PH загальний) у пацієнтів з ГЕРХ оцінювалося в  $35,41 \pm 1,78$  бали, тоді як пацієнти з ГЕРХ та ожирінням –  $31,02 \pm 1,21$ . Зведений індекс психічного здоров'я (MH загальний) в групі ГЕРХ становив  $37,30 \pm 1,46$ , а пацієнти в групі ГЕРХ з супутнім ожирінням –  $29,94 \pm 1,14$ .

Також коморбідний перебіг ГЕРХ з ожирінням асоціювався в підвищенням СРБ до  $3,88 \pm 0,07$  мг/л, що не виходило за межі норми, однак достовірно перевищувало значення в групі ізольованої ГЕРХ –  $2,45 \pm 0,09$  мг/л ( $p < 0,01$ ), та контрольної групи –  $1,22 \pm 0,11$  мг/л ( $p < 0,001$ ), що може свідчити про стан, близький хронічному запальному процесу.

Ключова роль лептину полягає модулюванні енергетичного балансу та появі відчуття насичення від їжі. У пацієнтів з ожирінням спостерігається зниження чутливості рецепторів головного мозку до дії лептину, що в свою чергу формує замкнуте коло та сприяє набору ваги. В літературі зустрічаються припущення, що лептин має значний вплив на моторику стравоходу, взаємодіючи з рецепторами в аферентних і еферентних закінченнях блукаючого нерва та холецистокініном, а підвищення рівня лептину може призвести до раннього відчуття насичення та затримки спорожнення шлунка [200], що й змусило нас розглянути роль лептину в регуляції перистальтики.

В групі ГЕРХ показники лептину серед жінок та чоловіків достовірно відрізнялись ( $p < 0,001$ ):  $10,32 \pm 0,36$  нг/мл у жінок та  $4,99 \pm 0,15$  нг/мл у чоловіків. В групі ГЕРХ з ожирінням рівень лептину серед жінок був дещо вищим за рівень чоловіків, однак статистично значимої різниці не виявлено:  $37,38 \pm 1,52$

нг/мл та  $36,00 \pm 1,33$  нг/мл ( $p > 0,05$ ). Рівень лептину в групі ізольованої ГЕРХ перевищував відповідні показники контрольної групи ( $p > 0,05$ ), що свідчить про потенційну роль цього маркера в прогнозуванні розвитку ГЕРХ. Констатовано суттєве превалювання лептину в групі коморбідного перебігу ГЕРХ, порівняно з групою ізольованої ГЕРХ ( $p < 0,001$ ).

У роботі Côté-Daigneault et al. пацієнти з ожирінням і порушенням моторики стравоходу демонстрували підвищені концентрації лептину на 30%, порівняно з пацієнтами з ожирінням та відсутністю розладів моторики ( $p \leq 0,05$ ) [31]. Інша група вчених, Murata et al. довела, що підвищення лептину викликало значне підвищення рівня TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, інгібуючого фактору міграції макрофагів (MIF) в стінці стравоходу та посилення запальної сигналізації лептину, що може сприяти розвитку ГЕРХ, зокрема ерозивних форм [117]. Окремі експерименти, які ми виявили в українській та зарубіжній літературі, і які переважно проводилися на тваринах, не дають можливості в повній мірі оцінити вплив лептину на розвиток ГЕРХ, що спонукає до необхідності додаткових досліджень.

Задля визначення ролі та місця ендотеліальної дисфункції в патофізіології ГЕРХ, здійснено лабораторне дослідження стабільних метаболітів оксиду азоту, а саме нітритів (NO<sub>2</sub>), сумарних метаболітів (NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub>) сироватки крові та сечі. Концентрація NO<sub>2</sub> в сироватці крові здорових осіб перевищувала концентрацію хворих на ГЕРХ в 1,6 рази, хворих ГЕРХ та супутнім ожирінням - 1,9 рази ( $p < 0,05$ ). Параметри основних клінічних груп різнилися у 1,2 рази, з перевищенням в групі ізольованої ГЕРХ ( $p < 0,05$ ). Величини NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> крові контрольної групи були більше за параметри хворих ГЕРХ та супутнім ожирінням в 1,25 рази ( $p < 0,05$ ). Показник NO<sub>2</sub> сечі контрольної групи превалював над показниками групи ГЕРХ з ожирінням - в 1,3 рази, NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> сечі - 1,2 рази ( $p < 0,05$ ).

Здійснення рН-метрії наглядно показало відмінності в секреторній шлунка в групах дослідження. В групі ГЕРХ з ожирінням кислотність в тілі

склала  $1,15 \pm 0,05$  Од рН, антрумі шлунка –  $5,32 \pm 0,15$ , та Н1/3 стравоходу –  $3,38 \pm 0,08$ , що відповідало гіпоацидності, порівняно з респондентами з ізольованою ГЕРХ, у яких рН корпусу шлунка становила  $1,31 \pm 0,05$ , антрумі –  $5,83 \pm 0,15$ , н1/3 стравоходу –  $3,68 \pm 0,11$  ( $p < 0,001$ ). У групі ізольованої ГЕРХ ширина Н1/3 стравоходу становила  $25,73 \pm 0,38$  мм, d СОД –  $18,28 \pm 0,57$  мм, ТСС –  $3,98 \pm 0,22$  мм, у групі ГЕРХ з ожирінням –  $28,06 \pm 0,25$ ,  $20,97 \pm 0,32$ ,  $4,60 \pm 0,11$  відповідно. Об'єм рефлюксату в I групі досягав  $4,7 \pm 0,23$  мкл і в другій групі —  $6,3 \pm 0,11$  мкл мкл. Наведена різниця в об'ємі може свідчити про сповільнення спорожнення вмісту шлунка у хворих з супутнім ожирінням, і що створює сприятливі передумови для збільшення закиду шлункового та шлунково-дуоденального вмісту. Підбиваючи підсумки, хворі ГЕРХ демонструють суттєві функціональні порушення стравоходу та шлунка, які є більш вираженими у пацієнтів з ожирінням. Ці зміни передбачають збільшення ширини Н1/3 стравоходу в 1,4 рази, d СОД 1,4 рази, ТСС – 1,3 рази та збільшення об'єму рефлюксату в 2 рази, у порівнянні з здоровими особами ( $p < 0,05$ ).

З метою перевірки гіпотези про важливу патогенетичну роль адипоцитарних гормонів та метаболітів NO нами було здійснено кореляційний аналіз. З'ясовано, вираженість симптомів печії, регургітації тісно залежали від рівня продукції лептину, як в групі ізольованої ГЕРХ, так і у суб'єктів з наявним ожирінням, що доповнює висновки Thomas et al. про пряму залежність між рівнем циркулюючого лептину крові та частотою щотижневих симптомів ГЕРХ (OR 3,81, 95 % ДІ 1,57–9,25). Сила кореляції зменшувалася при врахуванні окружності талії (OR 2,51, 95 % ДІ 0,97–6,46) [178].

Знайдено обернені залежності між рівнем лептину та рН тіла шлунка, н/3 стравоходу, антральної частини шлунка. Також встановлені позитивні взаємозалежності між концентрацією лептину крові та даними УЗД: шириною Н1/3 стравоходу, діаметром СОД, ТСС. Адипоцитарна продукція лептину з високою ймовірністю залежить від ступеня гіпертрофії жирової тканини: ТПЖ

( $r=0,615$ ,  $p<0,05$ ), ТВЖ ( $r=0,522$ ,  $p<0,05$ ) у жінок, та ТПЖ ( $r=0,543$ ,  $p<0,05$ ) ТВЖ ( $r=0,425$ ,  $p<0,05$ ) у чоловіків групи ізольованої ГЕРХ. Виявлено сильну пряму залежність між показниками лептину та ТПЖ ( $r=0,717$ ,  $p<0,01$ ), помітну пряму залежність між лептином та ТВЖ ( $r=0,678$ ,  $p<0,01$ ) при сполученому перебігу ГЕРХ та ожиріння, що не суперечило даним фахових досліджень [69].

В ході проведення статистичних підрахунків, виявлено обернені помірно-сильні взаємозалежності між рівнем циркулюючих сполук  $\text{NO}_2$  та  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  крові й сечі та вираженістю симптомів печії, регургітації та загальним балом впливу ГЕРХ на життя пацієнта. Встановлено пряму кореляційну залежність між рівнем метаболітів оксиду азоту крові й сечі та кислотністю в шлунку та нижній третині стравоходу; обернену залежність між метаболітами  $\text{NO}$  та ступенем моторно-функціональних змін ШКТ за даними УЗД.

Необхідно окремо зупинитися на взаємозв'язку вивільнення метаболітів оксиду азоту та гормональної секреції лептину. При виконанні статистичного етапу дослідження, нами було встановлено, що концентрація  $\text{NO}_2$  крові перебувала в сильній оберненій залежності від рівня лептину у жінок ( $r= -0,75$ ,  $p<0,05$ ) та чоловіків ( $r= -0,68$ ,  $p<0,05$ ). Між  $\text{NO}_2+\text{NO}_3$  крові та рівнем лептину виявлено обернену кореляцію у жінок ( $r= -0,73$ ,  $p<0,05$ ) та чоловіків ( $r= -0,50$ ,  $p<0,05$ ). Між  $\text{NO}_2$  сечі та рівнем лептину підтверджено обернений зв'язок у жінок ( $r= -0,68$ ,  $p<0,05$ ) та чоловіків ( $r= -0,47$ ,  $p<0,05$ ). Додатково констатовано негативну кореляцію між  $\text{NO}_2+\text{NO}_3$  сечі та рівнем лептину у жінок ( $r= -0,76$ ,  $p<0,05$ ) та чоловіків ( $r= -0,55$ ,  $p<0,05$ ).

У групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ожиріння звертає на себе увагу сильний від'ємний зв'язок між  $\text{NO}_2$  крові та концентрацією лептину ( $r= -0,50$ ,  $p<0,05$ ). Між  $\text{NO}_2+\text{NO}_3$  крові та рівнем лептину виявлено обернену кореляцію ( $r= -0,46$ ,  $p<0,05$ ).  $\text{NO}_2$  сечі мав обернено пропорційний зв'язок з рівнем лептину ( $r= -0,40$ ,  $p<0,05$ ). Стабільні метаболіти  $\text{NO}_2+\text{NO}_3$  сечі знаходились з рівнем лептину у зворотньому зв'язку ( $r= -0,43$ ,  $p<0,05$ ).

Значна частина пацієнтів після застосування першої лінії терапії ГЕРХ – препаратів групи ІПП, повідомляє про відсутність поліпшення стану або короткотривалий ефект, що пов'язано з рядом факторів, включаючи індивідуальні особливості пацієнтів, супутні патології, несприятливі фактори способу життя. Нагальним стає питання численних побічних ефектів, таких як дефіцит вітаміну В12, гіпомагніємія, підвищений ризик інфекцій ШКТ переломів, остеопорозу при тривалому застосуванні ІПП. Вищезазначені проблеми спонукали нас зосередитися на пошуку нових засобів оптимізації лікування ГЕРХ, які допоможуть забезпечити більш ефективний контроль симптомів та покращення якості життя пацієнтів. Одним з можливих рішень являється запропонована нами комбінована схема лікування, що передбачає включення пептидної сполуки даларгіну до стандартного протоколу ІПП.

Після проведеного лікування відмічена тенденція до загального зменшення клінічних проявів, при чому з достовірним переважанням позитивного результату в підгрупах з оптимізованою схемою лікування: печія зменшилась у 2,7 рази, регургітація в 2,7 рази, відрижка повітрям – 2,5 кислий присмак у ротовій порожнині – 2,8 рази, дисфагія – 2,4 рази в групі ізольованої ГЕРХ. В групі коморбідного перебігу ГЕРХ та ожиріння респонденти відмітили зменшення печії у 2,4 рази, регургітація – 2,9, відрижка повітрям – 2,6, кислий присмак в ротовій порожнині - 2,4, дисфагія – у 2,3 рази.

При повторному обстеженні після проведеного курсу лікування у пацієнтів обох груп відзначалася позитивна динаміка, а саме підвищення рівнів нітритів NO<sub>2</sub> та сумарних метаболітів NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> в сечі та крові ( $p < 0,01$ ), при чому більш позитивно значимий результат отриманий в підгрупах, які додатково вживали даларгін ( $p < 0,05$ ), а саме NO<sub>2</sub> крові –  $3,53 \pm 0,12$  мкмоль/л в підгрупі А, проти  $3,16 \pm 0,12$  мкмоль/л в підгрупі Б ( $p < 0,0001$ ), NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> крові:  $31,08 \pm 0,77$  мкмоль/л в підгрупі А та  $29,97 \pm 0,81$  мкмоль/л в підгрупі Б ( $p = 0,047$ ). NO<sub>2</sub> сечі хворих з ізольованою ГЕРХ після лікування нижчими виявилися у підгрупі А –  $87,01 \pm 3,09$  мкмоль/л, порівняно з

підгрупою Б  $82,89 \pm 3,58$  мкмоль/л, однак статистично значущої різниці не встановлено ( $p=0,074$ ). Динаміка метаболітів  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  сечі була вираженішою в підгрупі А з додатковим призначенням Даларгіну:  $193,03 \pm 4,10$  мкмоль/л порівняно з підгрупою Б —  $186,57 \pm 5,01$  мкмоль/л ( $p=0,050$ ).

В хворих ГЕРХ з супутнім ожирінням помічено, що  $\text{NO}_2$  крові підгрупи А був значно нижчим, ніж в підгрупі Б, а саме  $3,53 \pm 0,12$  мкмоль/л проти  $3,16 \pm 0,12$  мкмоль/л ( $p < 0,0001$ ). Стабільні метаболіти  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  крові значно нижчими виявились після проведеного курсу комбінованої терапії:  $31,08 \pm 0,77$  мкмоль/л в підгрупі А проти  $29,97 \pm 0,81$  мкмоль/л в підгрупі Б ( $p=0,047$ ). Досягнуто кращої динаміки відносно метаболітів  $\text{NO}_2$  сечі в підгрупі А —  $76,01 \pm 2,61$  мкмоль/л, на відміну від показника підгрупи Б —  $70,08 \pm 2,67$  мкмоль/л ( $p=0,0027$ ). Сумарні метаболіти  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$  сечі в підгрупі А переважали за рівень підгрупи Б —  $181,03 \pm 3,11$  мкмоль/л проти  $170,02 \pm 3,25$  мкмоль/л ( $p=0,0032$ ).

Внаслідок диференційованого фармакологічного підходу в підгрупах в додатковим призначенням даларгіну фіксували достовірно нижчі рівні адипокіну та запальних маркерів: в групі поєднаного перебігу ГЕРХ та ожиріння в підгрупі А лептин зменшився до  $30,71 \pm 0,92$  нг/мл, в підгрупі Б до  $33,27 \pm 1,20$  ( $p < 0,05$ ). Щодо динаміки адипоцитарного синтезу лептину, в групі ізольованої ГЕРХ відмічено зменшення концентрації лептину серед жінок з  $10,32 \pm 0,36$  до  $8,53 \pm 0,25$  нг/мл, серед чоловіків —  $4,99 \pm 0,15$  до  $4,69 \pm 0,26$ , що клінічно значуще, порівняно з вихідними рівнями ( $p < 0,05$ ). ШОЕ в підгрупі А групи без ожиріння становило  $9,34 \pm 1,26$  мм/год, СРБ —  $2,13 \pm 0,06$  мг/л, що достовірно менше за ШОЕ —  $10,12 \pm 1,22$  мм/год, СРБ —  $2,27 \pm 0,08$  мг/л пацієнтів групи поєднаної патології. У хворих ГЕРХ з супутнім ожирінням в підгрупі А показники виявились теж нижчими, порівняно з підгрупою Б: ШОЕ —  $11,21 \pm 1,10$  мм/год, СРБ —  $3,09 \pm 0,05$  мг/л проти відповідних показників  $12,85 \pm 1,13$  мм/год,  $3,31 \pm 0,06$  мг/л ( $p < 0,01$ ).

Комбінована схема терапії із включенням даларгіну показала високу ефективність відносно моторно-секреторної функції у пацієнтів з ГЕРХ, як у варіанті моноперебігу, так із супутнім ожирінням, що підтверджено статистично значущими змінами показників рН-метрії та параметрами на УЗД та свідчить про переваги використаної оптимізованої терапевтичної стратегії. Позитивний ефект проявлявся у зростанні кислотності в тілі, антрумі та Н1/3 стравоходу, зменшенні ультрасонографічних параметрів d СОД, ТСС, н1/3 стравоходу. Доцільно відмітити, що в підгрупах А зміни інструментальних параметрів була більш сприятливою, ніж підгрупах з стандартним лікуванням.

Посттерапевтичний моніторинг результатів показав нормалізацію психоемоційного стану пацієнта, що підтверджується зниженням рівнів тривоги, як реактивної так і особистісної, стресу, депресії за даними психометричних тестів та опитувальників: Dass-21, шкали Бека, Спілбергера Ханіна. Примітно, що пацієнти з оптимізованим комплексним лікуванням демонстрували статистично кращі результати, ніж пацієнти з монотерапією ПП ( $p < 0,05$ ).

Важливим аспектом являється той факт, що пацієнти повідомляли про поліпшення якості сну та загального емоційного стану, що проявлялося підвищенням їхньої мотивації та настрою. В сукупності, проведене лікування сприяло підвищенню якості життя пацієнтів, що є необхідною складовою успішного лікування. Отримані результати підкреслюють потенціал даларгіну, як важливого інструменту не лише для фізичної, але й для психічної складової здоров'я пацієнтів, що робить його цінним компонентом комплексної терапії.

Побудовано математичну модель бінарної логістичної регресії прогнозування розвитку коморбідного перебігу ГЕРХ і ожиріння з урахуванням прогностичних параметрів: підвищення концентрації лептину крові (ВШ = 3,51; 95,0 % ДІ 1,62 – 612,5;  $p = 0,023$ ), збільшенні діаметра стравохідного отвору діафрагми (ВШ = 1,94; 95,0 % ДІ 1,11 – 3,41;  $p = 0,021$ ),

зростанні ІМТ (ВШ = 0,4; 95,0 % ДІ 1,05 – 1,81;  $p = 0,018$ ), підвищенні загального балу впливу GERD-HRQL (ВШ = 1,12; 95,0 % ДІ 1 – 1,24;  $p = 0,044$ ) зниження NO<sub>2</sub> крові (ВШ = 1,38; 95,0 % ДІ 0,19 – 0,85;  $p = 0,021$ ), що має високу прогностичну значимість (AUC = 0,91, чутливість = 97,14%, специфічність = 60%). Варто зазначити, що вилучення показників лептину та d СОД з рівняння регресійного аналізу значно зменшило площу ROC-кривої AUC до 0,799, що підтверджує необхідність залучення показників лептину крові та d СОД за УЗД при оцінці ризику розвитку ГЕРХ.

Заключним етапом, нами запропоновано маршрут пацієнта для первинної верифікації діагнозу ГЕРХ.

Отже, здійснене дисертаційне дослідження доповнює дані щодо ролі та місця лептину, психосоматичних розладів, стабільних метаболітів оксиду азоту у патогенезі поєданого перебігу ГЕРХ та ожиріння. Поглиблено розуміння характеру та змін запальної реакції слизової оболонки ШКТ, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, секреторно-моторних розладів, а також структурно-функціональних змін у езофаго-гастральній зоні. Досліджено параметри вуглеводного та ліпідного обміну у даній когорті пацієнтів, встановлено їх зв'язок з наявністю супутнього ожиріння та виявлено відмінності залежно від клінічної важкості коморбідного перебігу.

Враховуючи встановлену гіперактивацію параметрів запалення, зокрема лептину, у комплексі з порушеннями клінічних і біохімічних характеристик крові, структурно-функціонального стану шлунково-кишкового тракту та індексів запалення, запропоновано оптимізовану патогенетичну схему лікування з додатковим включенням даларгіну, що довела свої очевидні переваги та ефективність.

Загальним підсумком проведеної роботи є розробка прогностичної моделі розвитку ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням, на підставі визначення рівня лептину, NO<sub>2</sub> крові, антропометричних даних та загального балу опитувальника GERD-HRQL. Ця модель потенційно корисна для первинної

діагностики ГЕРХ та як критерій ефективності проведеної терапії. Створений метод прогнозування надає можливості ідентифікувати групу пацієнтів для застосування профілактичних заходів, підвищити ефективність діагностики та оптимізувати тактику ведення пацієнтів у кожному окремому випадку, що в цілому покращує якість життя пацієнтів з коморбідністю ГЕРХ та ожиріння та може бути рекомендована до застосування в клінічній практиці з метою раннього виявлення та прогнозування поєданого перебігу ГЕРХ та ожиріння.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено науково обґрунтоване практичне вирішення питання своєчасної діагностики та оптимізації патогенетичної терапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби з коморбідним ожирінням, на підставі вивчення показників лептину, стабільних метаболітів оксиду азоту, маркерів запалення, ліпідно-вуглеводного обміну, параметрів моторно-секреторної функції та психосоматичних особливостей.

1. Встановлено, що коморбідний перебіг ГЕРХ та ожиріння характеризується достовірно більш вираженими проявами печії на 8,8%, регургітації – 10,3%, відрижки повітрям – 17,8%, дисфагії – 14,7% за шкалою Лайкерта порівняно з ізольованою ГЕРХ ( $p < 0,05$ ), достовірно вищими рівнями вегетативної дисфункції, особистісної та реактивної тривожності, депресії, стреса згідно опитувальників Спілбергера-Ханіна, Бека, Dass-21, у порівнянні з хворими з ГЕРХ без супутньої патології ( $p < 0,05$ ) та контрольною групою ( $p < 0,001$ ).
2. У хворих на ГЕРХ з супутнім ожирінням відмічаються достовірно суттєвіші порушення моторно-секреторної функції за даними рН-метрії, ультрасонографії, у вигляді збільшення СОД, ТСС, Н1/3 стравоходу, зниження кислотності, а також достовірно переважаюча ТВЖ, ТПЖ, порівняно з хворими з моноперебігом ГЕРХ ( $p < 0,05$ ) та здоровими особами ( $p < 0,001$ ).
3. Виявлено, що у хворих на ГЕРХ з коморбідним ожирінням відмічається достовірне перевищення рівня лептину –  $36,27 \pm 1,21$  нг/мл, у порівнянні з хворими на ізольовану ГЕРХ –  $7,55 \pm 0,25$  нг/мл та здоровими особами –  $7,38 \pm 1,12$  ( $p < 0,001$ ).
4. Доведено, що пацієнтів з супутнім перебігом ГЕРХ та ожиріння достовірно вираженіший стан ендотеліальної дисфункції, а саме нижчі

рівні нітритів  $2,93 \pm 0,08$  мкмоль/л, та сумарних метаболітів оксиду азоту  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3 - 27,09 \pm 0,54$  крові; нітритів –  $66,60 \pm 1,98$  мкмоль/л, та сумарних метаболітів оксиду азоту  $\text{NO}_2 + \text{NO}_3 - 167,74 \pm 2,53$  мкмоль/л сечі, у порівнянні з хворими на ізольовану ГЕРХ, де відповідні показники становили  $3,59 \pm 0,21$ ,  $29,24 \pm 0,82$ ,  $79,96 \pm 2,74$ ,  $180,35 \pm 3,60$  мкмоль/л ( $p > 0,01$ ), та групою здорових осіб, з показниками  $5,59 \pm 0,22$ ,  $33,94 \pm 0,72$ ,  $88,85 \pm 2,92$ ,  $204,65 \pm 3,18$  мкмоль/д ( $p > 0,001$ ).

5. Встановлені чіткі кореляційні взаємозв'язки між вираженістю клінічної картини ГЕРХ, показниками вегето-психосоматичних порушень, концентрацією лептину, рівнями оксиду азоту, параметрами моторно-секреторної функції, особливостями розподілу жирової тканини, якістю життя в групі ізольованої ГЕРХ та супутнього перебігу ГЕРХ та ожиріння.
6. Доведено, що додаткове включення тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргінін діацетату (даларгін) забезпечує більш швидке настання клінічної ремісії, а саме зменшення симптоматики ГЕРХ, нормалізації показників моторно-евакуаторної та секреторної функції езофаго-гастральної зони, зниження рівнів лептину, зростання стабільних метаболітів оксиду азоту, зменшення тривоги, депресії, стресу, покращення якості життя, у порівнянні із пацієнтами, які отримували стандартну терапію ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При встановленні діагнозу GERX доцільно проводити скринінг на наявність психосоматичних розладів з використанням опитувальників DASS-21, шкал тривожності Спілбергера та депресії Бека, для оцінки їх впливу на якість життя пацієнтів та застосування персоніфікованих підходів до лікування.

2. Рекомендовано моніторинг рівнів лептину крові та метаболітів оксиду азоту крові та сечі до та після лікування, з метою оцінки динаміки захворювання та ефективності проведеної терапії, як у пацієнтів з ізольованою GERX, так і при GERX з супутнім ожирінням.

3. Запропоновано використання в рутинній практиці клініцистів прогностичної моделі розвитку коморбідного перебігу GERX і ожиріння

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-( -7,74 + 0,92 \times \text{IMT} + 3,45 \times \text{ЛП} - 0,32 \times \text{NO}_2 + 0,66 \times d + 0,11 \times \text{GH} )}}$$

на підставі рівнів лептину, NO<sub>2</sub> крові, антропометричних параметрів та загального балу опитувальника GERD-HRQL, для встановлення вірогідності розвитку GERX у пацієнтів з ожирінням.

4. Для покращення клінічного прогнозу GERX, встановлення контролю над перебігом та попередження ускладнень хвороби, до стандартного протоколу лікування доцільно додати тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетату (Даларгін) 1 мл в/м 2 р/д 21 день.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ali K, Ali AA, Jaikaransingh V. Severe Hypomagnesemia Caused by Proton-Pump Inhibitors in a Patient With an Ostomy. *Cureus*. 2024 Mar 9;16(3):e55856. doi: 10.7759/cureus.55856.
2. Alyaqout K., Almazeedi S., Alhaddad M., Efthimiou E., Loureiro M.d.P. Gastrogastric Fistula after Roux-en-y Gastric Bypass: A Case Report and Review of Literature. *Arq. Bras. Cir. Dig.* 2020;33:e1509. doi: 10.1590/0102-672020190001e1509
3. Amiri S, Behnezhad S. Obesity and anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr.* 2019 Jun;33(2):72-89. English. doi: 10.1007/s40211-019-0302-9.
4. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
5. Asanuma K, Iijima K, Shimosegawa T. Gender difference in gastro-esophageal reflux diseases. *World J Gastroenterol.* 2016 Feb 7;22(5):1800-10. doi: 10.3748/wjg.v22.i5.1800.
6. Ates F, Vaezi MF. New approaches to management of PPI-refractory gastroesophageal reflux disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2014;12(1):18-33
7. Baccari MC, Vannucchi MG, Idrizaj E. Glucagon-Like Peptide-2 in the Control of Gastrointestinal Motility: Physiological Implications. *Curr Protein Pept Sci.* 2022;23(2):61-69. doi: 10.2174/1389203723666220217142935.
8. Bai P, Bano S, Kumar S, Sachdev P, Ali A, Dembra P, Bachani P, Shahid S, Jamil A, Rizwan A. Gastroesophageal Reflux Disease in the Young Population and Its Correlation With Anxiety and Depression. *Cureus*. 2021 May 28;13(5):e15289. doi: 10.7759/cureus.15289
9. Bandelow B, Werner AM, Kopp I, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision. *Eur Arch*

- Psychiatry Clin Neurosci. 2022 Jun;272(4):571-582. doi: 10.1007/s00406-021-01324-1.
10. Bains K, Iqbal H, Attri A, Dhiman M, Singh I, Kohli I, Chaudhry H, Dukovic D, Sohal A, Yang J. Impact of Gender on Gastroesophageal Reflux Disease Complications: Analysis of 27 Million Hospitalizations. *J Gastrointest Liver Dis.* 2024 Mar 29;33(1):19-24. doi: 10.15403/jgld-5174
  11. Bardou M, Fortinsky KJ, Chapelle N, et al. An update on the latest chemical therapies for reflux esophagitis in children. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(2):231–239.
  12. Becerril S, Rodríguez A, Catalán V, Ramírez B, Unamuno X, Portincasa P, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G. Functional Relationship between Leptin and Nitric Oxide in Metabolism. *Nutrients.* 2019 Sep 6;11(9):2129. doi: 10.3390/nu11092129.
  13. Bilski J, Pinkas M, Wojcik-Grzybek D, Magierowski M, Korbut E, Mazur-Bialy A, Krzysiek-Maczka G, Kwiecien S, Magierowska K, Brzozowski T. Role of Obesity, Physical Exercise, Adipose Tissue-Skeletal Muscle Crosstalk and Molecular Advances in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(7):3942. <https://doi.org/10.3390/ijms23073942>
  14. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 May;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
  15. Bocian-Jastrzębska A, Malczewska-Herman A, Kos-Kudła B. Role of Leptin and Adiponectin in Carcinogenesis. *Cancers (Basel).* 2023 Aug 24;15(17):4250. doi: 10.3390/cancers15174250.
  16. Booth A., Magnuson A., Fouts J., Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: Role in cancer promotion. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2015;21:57–74. doi: 10.1515/hmbci-2014-0037.
  17. Boulton KHA, Dettmar PW. A narrative review of the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Ann Esophagus* 2022;5:7.

18. Caballero-Mateos AM, López-Hidalgo JL, Torres-Parejo Ú, Hernández-González JM, Quintero-Fuentes MD, Caballero-Plasencia AM, Redondo-Cerezo E. Risk factors for functional dyspepsia, erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease: A cross-sectional study. *Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug-Sep;46(7):542-552. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2022.12.005.
19. Cabrera Charleston M, Oscura Paredes DG, Alfaro Mendez G, Cabrera Tello JM. Development of Gastric Polyps: 15 Years of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Cureus*. 2024 May 21;16(5):e60814. doi: 10.7759/cureus.60814.
20. Camilleri M, El-Omar EM. Ten reasons gastroenterologists and hepatologists should be treating obesity. *Gut*. 2023 Jun;72(6):1033-1038. doi: 10.1136/gutjnl-2023-329639.
21. Camilleri M. Cannabinoids and gastrointestinal motility: Pharmacology, clinical effects, and potential therapeutics in humans. *Neurogastroenterol Motil*. 2018 Sep;30(9):e13370. doi: 10.1111/nmo.13370.
22. Carmel M, Cohen DL, Hijazi B, Azzam N, Khoury T, Pagliaro M, Pesce M, Mari A. Chicago Classification Version 4.0 Improves Stratification of Ineffective Esophageal Motility Patients into Clinically Meaningful Subtypes: A Two-Center International Study. *Dysphagia*. 2024 Jun;39(3):444-451. doi: 10.1007/s00455-023-10628-4.
23. Cesario S, Scida S, Miraglia C, Barchi A, Nouvenne A, Leandro G, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Diagnosis of GERD in typical and atypical manifestations. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(8-S):33-39. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7963.
24. Chandar AK, Devanna S, Lu C, Singh S, Greer K, Chak A, Iyer PG. Association of Serum Levels of Adipokines and Insulin With Risk of Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec;13(13):2241-55.e1-4; quiz e179. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.041

25. Chandran S, Mohiuddin A, Cash E, Albert C, Kehdy F. The Inclusion of Voice Assessments to Aid Diagnostic and Surgical Decision Making for Patients With Laryngopharyngeal Reflux. *J Voice*. 2022 May 7:S0892-1997(22)00082-0. doi: 10.1016/j.jvoice.2022.03.016.
26. Chang ML, Yang Z, Yang SS. Roles of Adipokines in Digestive Diseases: Markers of Inflammation, Metabolic Alteration and Disease Progression. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 5;21(21):8308. doi: 10.3390/ijms21218308.
27. Chapelle N, Ben Ghezala I, Barkun A, Bardou M. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Feb;22(2):219-227. doi: 10.1080/14656566.2020.1817385.
28. Choi JM, Yang JI, Kang SJ, Han YM, Lee J, Lee C, Chung SJ, Yoon DH, Park B, Kim YS. Association Between Anxiety and Depression and Gastroesophageal Reflux Disease: Results From a Large Cross-sectional Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Oct 1;24(4):593-602. doi: 10.5056/jnm18069.
29. Ciprandi G, Passali D, Damiani V, Mezzedimi C, Bellussi LM, Passali GC; Laryngopharyngeal Reflux Study Group; R. Albera, M. De Vincentiis, C.A. Leone, N. Lombardo, A. Marzetti, G. Motta, G. Panetti, M. Piemonte, P. Ruscito, F. Scasso. Laryngopharyngeal reflux management in clinical practice. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021 Jan-Feb;35(1 Suppl. 2):55-59. doi: 10.23812/21-1suppl2-11..
30. Côté-Daigneault J, Leclerc P, Joubert J, Bouin M. High prevalence of esophageal dysmotility in asymptomatic obese patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;28(6):311-4. doi: 10.1155/2014/960520
31. Côté-Daigneault J, Poitras P, Rabasa-Lhoret R, Bouin M. Plasma leptin concentrations and esophageal hypomotility in obese patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(1):49-51
32. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009

33. de Bortoli N, Gyawali PC, Roman S, Tolone S, Sifrim D, Tutuian R, Penagini R, Pandolfino JE, Savarino EV. Hypercontractile Esophagus From Pathophysiology to Management: Proceedings of the Pisa Symposium. *Am J Gastroenterol.* 2021 Feb 1;116(2):263-273. doi: 10.14309/ajg.0000000000001061.
34. de Mello Del Grande L, Herbella FAM, Katayama RC, Lima WG, Patti MG. Transdiaphragmatic Pressure Gradient (TPG) Has a Central Role in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in the Obese and it Correlates with Abdominal Circumference but Not with Body Mass Index (BMI). *Obes Surg.* 2020 Apr;30(4):1424-1428. doi: 10.1007/s11695-019-04345-x.
35. Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology.* 2020 Apr;158(5):1250-1261.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.014.
36. DeMeester TR. Etiology and Natural History of Gastroesophageal Reflux Disease and Predictors of progressive Disease. In: Yeo CJ, DeMeester SR, McFadden DW. editors. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019;204-20
37. Dirks RC, McKinley SK, et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD). *Surg Endosc.* 2021;35(9):4903-4917.
38. Domingues G, Moraes-Filho JPP. Gastroesophageal reflux disease: a practical approach. *Arq Gastroenterol.* 2021 Oct-Dec;58(4):525-533. doi: 10.1590/S0004-2803.202100000-94.
39. Elhence A, Ghoshal UC. Sleep Position and Reflux: Do Not Lose Sleep Over It. *Am J Gastroenterol.* 2022 Sep 1;117(9):1539. doi: 10.14309/ajg.0000000000001798.

40. Emerenziani S, Guarino MPL, Trillo Asensio LM, Altomare A, Ribolsi M, Balestrieri P, Cicala M. Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease. *Nutrients*. 2019 Dec 31;12(1):111. doi: 10.3390/nu12010111.
41. Emilsson ÖI, Al Yasiry H, Theorell-Haglöw J, Ljunggren M, Lindberg E. Insufficient sleep and new onset of nocturnal gastroesophageal reflux among women: a longitudinal cohort study. *J Clin Sleep Med*. 2022 Jul 1;18(7):1731-1737. doi: 10.5664/jcsm.9928.
42. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev*. 2020 Apr 1;100(2):573-602. doi: 10.1152/physrev.00016.2019. Epub 2019 Oct 31.
43. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Mar;67(3):430-440. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589.
44. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafizadeh M, Talebi M, Shakibaei M, Samarghandian S. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules*. 2020 Nov 9;25(21):5218. doi: 10.3390/molecules25215218
45. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, Gómez R, Gualillo O. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Front Physiol*. 2018 Jun 1;9:640. doi: 10.3389/fphys.2018.00640.
46. Fuchs KH, Lee AM, Breithaupt W, Varga G, Babic B, Horgan S. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease-which factors are important? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct 25;6:53. doi: 10.21037/tgh.2020.02.12.
47. Fuchs KH, Musial F, Eypasch E, Meining A. Gastrointestinal Quality of Life in Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Digestion*. 2022;103(4):253-260. doi: 10.1159/000524766.

48. Fujiwara Y, Okuyama M, Nagami Y, Taira K, Ishizu H, Takaishi O, Sato H, Watanabe T. Heartburn, Functional Dyspepsia, Anxiety/Depression, and Sleep Disturbances Are Associated With Clinically Significant Belching. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021 Oct 30;27(4):581-587. doi: 10.5056/jnm20225.
49. Fulton S, Décarie-Spain L, Fioramonti X, Guiard B, Nakajima S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends Endocrinol Metab*. 2022 Jan;33(1):18-35. doi: 10.1016/j.tem.2021.10.005.
50. Garcia JM, Splenser AE, Kramer J, Alsarraj A, Fitzgerald S, Ramsey D, El-Serag HB. Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with increased risk of Barrett's esophagus: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;12(2):229-238.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.038. Epub 2013 Aug 15. Erratum in: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;12(6):1056.
51. García-Sánchez A, Gámez-Nava JI, Díaz-de la Cruz EN, Cardona-Muñoz EG, Becerra-Alvarado IN, Aceves-Aceves JA, Sánchez-Rodríguez EN, Miranda-Díaz AG. The Effect of Visceral Abdominal Fat Volume on Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Subjects with Normal Weight, Overweight and Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Apr 8;13:1077-1087. doi: 10.2147/DMSO.S245494.
52. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019 Apr;20(4):242-258. doi: 10.1038/s41580-018-0093-z.
53. Glasinovic E, Wynter E, Arguero J, Ooi J, Nakagawa K, Yazaki E, Hajek P, Psych CC, Woodland P, Sifrim D. Treatment of supragastric belching with cognitive behavioral therapy improves quality of life and reduces acid gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 2018 Apr;113(4):539-547. doi: 10.1038/ajg.2018.15.
54. Goelen N, Jones M, Huang IH, Carbone F, Janssen P, Tack J. Do prokinetic agents provide symptom relief through acceleration of gastric emptying? *An*

- update and revision of the existing evidence. United European Gastroenterol J. 2023 Mar;11(2):146-162. doi: 10.1002/ueg2.12362.
55. Gonzalez AM, Townsend JR, Pinzone AG, Hoffman JR. Supplementation with Nitric Oxide Precursors for Strength Performance: A Review of the Current Literature. *Nutrients*. 2023 Jan 28;15(3):660. doi: 10.3390/nu15030660
56. Goshi E, Zhou G, He Q. Nitric oxide detection methods *in vitro* and *in vivo*. *Med Gas Res*. 2019 Oct-Dec;9(4):192-207. doi: 10.4103/2045-9912.273957.
57. Greenberg JA, Palacardo F, Edelmuth RCL, Egan CE, Lee YJ, Schnoll-Sussman FH, Katz PO, Finnerty BM, Fahey TJ 3rd, Zarnegar R. Comparative Outcomes of Anti-Reflux Surgery in Obese Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg*. 2023 Mar;27(3):502-510. doi: 10.1007/s11605-022-05455-1. Epub 2022 Oct 27.
58. Groneberg D, Voussen B, Friebe A. Integrative Control of Gastrointestinal Motility by Nitric Oxide. *Curr Med Chem*. 2016;23(24):2715-2735. doi: 10.2174/0929867323666160812150907.
59. Guo X, Cheng L, Yang S, Che H. Pro-inflammatory immunological effects of adipose tissue and risk of food allergy in obesity: Focus on immunological mechanisms. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020 May-Jun;48(3):306-312. doi: 10.1016/j.aller.2019.06.004.
60. Harada A, Kurahara K, Moriyama T, Tanaka T, Nagata Y, Kawasaki K, Yaita H, Maehata Y, Umeno J, Oshiro Y, Fuchigami T, Kitazono T, Esaki M, Matsumoto T. Risk factors for reflux esophagitis after eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol*. 2019 Oct;54(10):1183-1188. doi: 10.1080/00365521.2019.1671487.
61. Hartono JL, Mahadeva S, Goh KL. Anxiety and depression in various functional gastrointestinal disorders: do differences exist? *J Dig Dis*. 2012 May;13(5):252-7. doi: 10.1111/j.1751-2980.2012.00581.x. PMID: 22500787.
62. He M, Wang Q, Yao D, Li J, Bai G. Association Between Psychosocial Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and

- Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022 Apr 30;28(2):212-221. doi: 10.5056/jnm21044.
- 63.Herszényi L. Reflux Symptoms - Functional and Structural Diseases: The Approach from the General Practitioner. *Dig Dis.* 2021;39(6):585-589. doi: 10.1159/000515116.
- 64.Hickman RJ, Khambaty T, Stewart JC. C-reactive protein is elevated in atypical but not nonatypical depression: data from the National Health and Nutrition Examination survey (NHANES) 1999-2004. *J Behav Med.* 2014 Aug;37(4):621-9. doi: 10.1007/s10865-013-9510-0.
- 65.Hosseini M, Salari R, Shariatmaghani S, Birjandi B, Salari M. Gastrointestinal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease, and their relapses after treatment with proton pump inhibitors: A systematic review. *Electron Physician.* 2017 Jun 25;9(6):4597-4605. doi: 10.19082/4597.
- 66.Idrizaj E, Traini C, Vannucchi MG, Baccari MC. Nitric Oxide: From Gastric Motility to Gastric Dysmotility. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 16;22(18):9990. doi: 10.3390/ijms22189990.
- 67.Iijima K, Shimosegawa T. Involvement of luminal nitric oxide in the pathogenesis of the gastroesophageal reflux disease spectrum. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 May;29(5):898-905. doi: 10.1111/jgh.12548.
- 68.Inagaki-Ohara K. Gastric Leptin and Tumorigenesis: Beyond Obesity. *Int J Mol Sci.* 2019 May 28;20(11):2622. doi: 10.3390/ijms20112622.
- 69.Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients.* 2019 Nov 8;11(11):2704. doi: 10.3390/nu11112704
- 70.Jansson C, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K. Stressful psychosocial factors and symptoms of gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Norway. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(1):21-9. doi: 10.3109/00365520903401967.

- 71.Kambhampati S, Tieu AH, Lubber B, Wang H, Meltzer SJ. Risk Factors for Progression of Barrett's Esophagus to High Grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma. *Sci Rep.* 2020 Mar 17;10(1):4899. doi: 10.1038/s41598-020-61874-7
- 72.Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022 Jan 1;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.
- 73.Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;18(4):767-776. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.015.
- 74.Keefer L, Ballou SK, Drossman DA, Ringstrom G, Elsenbruch S, Ljótsson B. A Rome Working Team Report on Brain-Gut Behavior Therapies for Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2022 Jan;162(1):300-315. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.015.
- 75.Kessing BF, Bredenoord AJ, Saleh CM, Smout AJ. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jun;13(6):1089-95.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.034.
- 76.Khallouf J, Gaspar Figueiredo S, Demartines N, Schoepfer A, Schäfer M, Mantziari S. Reflux gastro-œsophagien chez le patient obèse ; prise en charge actuelle [Gastroesophageal reflux disease in obese patients ; current management]. *Rev Med Suisse.* 2020 Jul 1;16(699):1287-1291.
- 77.Khan A, Kim A, Sanossian C, Francois F. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 28;22(4):1627-38. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1627
- 78.Kim SY, Jung HK, Lim J, Kim TO, Choe AR, Tae CH, Shim KN, Moon CM, Kim SE, Jung SA. Gender Specific Differences in Prevalence and Risk Factors for Gastro-Esophageal Reflux Disease. *J Korean Med Sci.* 2019;34(21):158.

79. Kim SY, Kim HJ, Lim H, Kong IG, Kim M, Choi HG. Bidirectional association between gastroesophageal reflux disease and depression: Two different nested case-control studies using a national sample cohort. *Sci Rep*. 2018 Aug 6;8(1):11748. doi: 10.1038/s41598-018-29629-7.
80. Klausen KM, Bomme Høgh M, David M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Hansen JM. How dyspepsia, gastroesophageal reflux symptoms, and overlapping symptoms affect quality of life, use of health care, and medication - a long-term population based cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2021 Jul;56(7):753-760. doi: 10.1080/00365521.2021.1929448.
81. Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020 May 3;12(5):1305. doi: 10.3390/nu12051305.
82. Koo JE, Chang HS, Park HW, Park S, Bae I, Lee JY, Choe J. High Visceral-To-Subcutaneous Fat Ratio Is Associated with an Increased Risk of Gastroesophageal Reflux Disease in Nonobese Adults. *Dig Dis*. 2023;41(4):666-676. doi: 10.1159/000529814
83. Kristo I, Paireder M, Jomrich G, Felsenreich DM, Nikolic M, Langer FB, Prager G, Schoppmann SF. Modern Esophageal Function Testing and Gastroesophageal Reflux Disease in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg*. 2019 Nov;29(11):3536-3541. doi: 10.1007/s11695-019-04020-1.
84. Kurin M, Shibli F, Kitayama Y, Kim Y, Fass R. Sorting out the Relationship between Gastroesophageal Reflux Disease and Sleep. *Curr Gastroenterol Rep*. 2021 Aug 2;23(9):15. doi: 10.1007/s11894-021-00815-4.
85. Kusaka G, Uno K, Iijima K, Shimosegawa T. Role of nitric oxide in the pathogenesis of Barrett's-associated carcinogenesis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016 Feb 15;7(1):131-7. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.131.
86. Lakhtakia S, Singh AP, Singla N, Memon SF, Reddy DN. Efficacy and safety of pantoprazole and itopride in patients with overlap of gastroesophageal reflux

- disease and dyspepsia: A prospective, open-label, single-arm pilot study. *JGH Open*. 2024 Feb 2;8(2):e12988. doi: 10.1002/jgh3.12988.
- 87.Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. *Arthritis Res Ther*. 2008;10 Suppl 2(Suppl 2):S4. doi: 10.1186/ar2465.
- 88.Larsson SC, Burgess S. Appraising the causal role of smoking in multiple diseases: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *EBioMedicine*.2022 Aug;82:104154. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104154.
- 89.Larsson SC, Burgess S. Causal role of high body mass index in multiple chronic diseases: a systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *BMC Med*. 2021 Dec 15;19(1):320. doi: 10.1186/s12916-021-02188-x.
- 90.Layne SJ, Lorsch ZS, Patel A. Novel Diagnostic Techniques in the Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Dig Dis Sci*. 2023 Jun;68(6):2226-2236. doi: 10.1007/s10620-023-07901-9.
- 91.Lee SW, Chang CS. Impact of Overlapping Functional Gastrointestinal Disorders on the Quality of Life in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021 Apr 30;27(2):176-184. doi: 10.5056/jnm19006.
- 92.Lei WY, Yi CH, Liu TT, Hung JS, Wong MW, Chen CL. Esophageal motor abnormalities in gastroesophageal reflux disorders. *Tzu Chi Med J*. 2024 Mar 26;36(2):120-126. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_209\_23.
- 93.Leshan RL, Greenwald-Yarnell M, Patterson CM, Gonzalez IE, Myers MG Jr. Leptin action through hypothalamic nitric oxide synthase-1-expressing neurons controls energy balance. *Nat Med*. 2012 May;18(5):820-3. doi: 10.1038/nm.2724.
- 94.Li X, Ding F, Luo P, Yang J, Liu Z, Liu J, Zhang Y, Leng A, Wu K. Study on the Therapeutic Effects of Drug and Cognitive-Behavioral Therapy on Non-Erosive Reflux Disease Patients With Emotional Disorders. *Front Psychiatry*.

- 2018 May 9;9:115. doi: 10.3389/fpsy.2018.00115. PMID: 29867593; PMCID: PMC5954135
95. Li X, Lin S, Wang Z, Zhang H, Sun X, Li J, Wu D, Ke M, Fang X. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough: A possible mechanism elucidated by ambulatory pH-impedance-pressure monitoring. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 Dec;31(12):e13707. doi: 10.1111/nmo.13707. Epub 2019 Sep 3.
96. Liang TY, Deng RM, Li X, Xu X, Chen G. The role of nitric oxide in peptic ulcer: a narrative review. *Med Gas Res.* 2021 Jan-Mar;11(1):42-45. doi: 10.4103/2045-9912.310059
97. Lin J.C. Effects and Safety of Antidepressants in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. Fuzhou: Fujian Medical University, 2015;2:121-129.
98. Lin S, Li H, Fang X. Esophageal Motor Dysfunctions in Gastroesophageal Reflux Disease and Therapeutic Perspectives. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019 Oct 30;25(4):499-507. doi: 10.5056/jnm19081.
99. Lin TC, Hsiao M. Leptin and Cancer: Updated Functional Roles in Carcinogenesis, Therapeutic Niches, and Developments. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 11;22(6):2870. doi: 10.3390/ijms22062870
100. Li L, Cao Z, Zhang C, Pan W. Risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus using proton pump inhibitors: a systematic review with meta-analysis and sequential trial analysis. *Transl Cancer Res.* 2021 Apr;10(4):1620-1627. doi: 10.21037/tcr-20-3362.
101. Losa M, Manz SM, Schindler V, Savarino E, Pohl D. Increased visceral sensitivity, elevated anxiety, and depression levels in patients with functional esophageal disorders and non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2021 Sep;33(9):e14177. doi: 10.1111/nmo.14177
102. Lundberg JO, Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell.* 2022 Aug 4;185(16):2853-2878. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.010.

103. Luo G, Li Y, Yao C, Li M, Li J, Zhang X. Prevalence of overweight and obesity in patients with major depressive disorder with anxiety: Mediating role of thyroid hormones and metabolic parameters. *J Affect Disord.* 2023 Aug 15;335:298-304. doi: 10.1016/j.jad.2023.05.008.
104. Lynch, K.L. and Falk, G.W. (2021). *Helicobacter pylori* and GERD. In *The Esophagus* (eds J.E. Richter, D.O. Castell, D.A. Katzka, P.O. Katz, A. Smout, S. Spechler and M.F. Vaezi). <https://doi.org/10.1002/9781119599692.ch24>
105. Mantero P, Matus GS, Corti RE, Cabanne AM, Zerbetto de Palma GG, Marchesi Olid L, Piskorz MM, Zubillaga MB, Janjetic MA, Goldman CG. *Helicobacter pylori* and corpus gastric pathology are associated with lower serum ghrelin. *World J Gastroenterol.* 2018 Jan 21;24(3):397-407. doi: 10.3748/wjg.v24.i3.397.
106. Masood M, Low D, Deal SB, Kozarek RA. Gastroesophageal Reflux Disease in Obesity: Bariatric Surgery as Both the Cause and the Cure in the Morbidly Obese Population. *J Clin Med.* 2023 Aug 25;12(17):5543. doi: 10.3390/jcm12175543.
107. Matthies M, Rosenstand K, Nissen I, Muijtjens S, Riber LP, De Mey JGR, Bloksgaard M. Nitric oxide (NO) synthase but not NO, HNO or H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mediates endothelium-dependent relaxation of resistance arteries from patients with cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2022 Mar;179(5):1049-1064. doi: 10.1111/bph.15712.
108. McColl KEL. The Gastric Acid Pocket (or Coat) and Its Attenuation in *Helicobacter pylori*-infected Subjects. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Jan;52(1):1-5. doi: 10.1097/MCG.0000000000000939.
109. Milaneschi Y, Lamers F, Bot M, Drent ML, Penninx BW. Leptin Dysregulation Is Specifically Associated With Major Depression With Atypical Features: Evidence for a Mechanism Connecting Obesity and Depression. *Biol Psychiatry.* 2017 May 1;81(9):807-814. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.10.023.

110. Min YW, Hong YS, Ko EJ, Lee JY, Ahn KD, Bae JM, Rhee PL. Nitroergic Pathway Is the Main Contributing Mechanism in the Human Gastric Fundus Relaxation: An In Vitro Study. *PLoS One*. 2016 Sep 2;11(9):e0162146. doi: 10.1371/journal.pone.0162146.
111. Miron I, Dumitrascu DL. Gastrointestinal motility disorders in obesity. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019 Oct-Dec;15(4):497-504. doi: 10.4183/aeb.2019.497.
112. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med*. 2020 Nov 12;383(20):1961-1972. doi: 10.1056/NEJMra2000328.
113. Mittal RK, Ledgerwood M, Caplin M, Xu P, Marquez-Lavenant W, Zifan A. Impaired sliding between the lower esophageal sphincter and crural diaphragm (esophageal hiatus) in patients with achalasia esophagus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2023 Oct 1;325(4):G368-G378. doi: 10.1152/ajpgi.00117.2023.
114. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, Leong D, Anand SS, Störk S, Branch KRH, Bhatt DL, Verhamme PB, O'Donnell M, Maggioni AP, Lonn EM, Piegas LS, Ertl G, Keltai M, Bruns NC, Muehlhofer E, Dagenais GR, Kim JH, Hori M, Steg PG, Hart RG, Diaz R, Alings M, Widimsky P, Avezum A, Probstfield J, Zhu J, Liang Y, Lopez-Jaramillo P, Kakkar AK, Parkhomenko AN, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Vinereanu D, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Metsarinne KP, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS Investigators. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):682-691.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.056.
115. Mungan Z, Pınarbaşı Şimşek B. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease? *Turk J Gastroenterol*. 2017 Dec;28(Suppl 1):S38-S43. doi: 10.5152/tjg.2017.11.

116. Münzberg H, Singh P, Heymsfield SB, Yu S, Morrison CD. Recent advances in understanding the role of leptin in energy homeostasis. *F1000Res*. 2020 May 27;9:F1000 Faculty Rev-451. doi: 10.12688/f1000research.24260.1.
117. Murata T, Asanuma K, Ara N, Iijima K, Hatta W, Hamada S, Asano N, Koike T, Imatani A, Masamune A, Shimosegawa T. Leptin Aggravates Reflux Esophagitis by Increasing Tissue Levels of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Rats. *Tohoku J Exp Med*. 2018 May;245(1):45-53. doi: 10.1620/tjem.245.45.
118. Naik RD, Meyers MH, Vaezi MF. Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020 Apr;16(4):196-205.
119. Nam SY, Kim YW, Park BJ, Ryu KH, Choi IJ, Nam BH, Kim HB. Effect of abdominal visceral fat on the development of new erosive oesophagitis: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;29(4):388-395. doi: 10.1097/MEG.0000000000000799.
120. Ness-Jensen E, Lagergren J. Tobacco smoking, alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Oct;31(5):501-508. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.004.
121. Neto RML, Herbella FAM, Zugman A, Velanovich V, Montera B, Schlottmann F, Patti MG. Minor psychiatric disorders and objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2019 Dec;33(12):4116-4121. doi: 10.1007/s00464-019-06716-y.
122. Nikaki K, Woodland P, Lee C, Ghisa M, Marinelli C, Savarino E, Sifrim D. Esophageal mucosal innervation in functional heartburn: Closer to healthy asymptomatic subjects than to non-erosive reflux disease patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2019 Sep;31(9):e13667. doi: 10.1111/nmo.13667.
123. Niklasson A, Denison H, Rydén A. Gender differences in symptoms in partial responders to proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease. *United European Gastroenterol J*. 2015 Oct;3(5):443-52. doi: 10.1177/2050640614558343

124. Niknam R, Lankarani KB, Moghadami M, Taghavi SA, Zahiri L, Fallahi MJ. The association between helicobacter pylori infection and erosive gastroesophageal reflux disease; a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2022 Mar 19;22(1):267. doi: 10.1186/s12879-022-07278-6
125. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Apr 2;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
126. Nogueira MADS, de Assis BDS, Ferreira CCD, Franco-Sena Siqueira AB, Leão LSCS, de Aquino LA. Is level of anxiety associated with overweight and obesity risk in university students? The NUTSAU Study. *Nutr Hosp.* 2021 Jun 10;38(3):488-494. English. doi: 10.20960/nh.03376
127. Nweneka CV, Prentice AM. Helicobacter pylori infection and circulating ghrelin levels – a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011 January 26;11:7.
128. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, Gojobori T, Isenovic ER. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 18;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887
129. Okamoto T, Ito A. The Association between Smoking Exposure and Reflux Esophagitis: A Cross-sectional Study among Men Conducted as a Part of Health Screening. *Intern Med.* 2023 Dec 15;62(24):3571-3577. doi: 10.2169/internalmedicine.0451-22.
130. Oor JE, Koetje JH, Roks DJ, Nieuwenhuijs VB, Hazebroek EJ. Laparoscopic Hiatal Hernia Repair in the Elderly Patient. *World J Surg.* 2016 Jun;40(6):1404-11. doi: 10.1007/s00268-016-3428-y.
131. Opel N, Thalamuthu A, Milaneschi Y, Grotegerd D, Flint C, Leenings R, Goltermann J, Richter M, Hahn T, Woditsch G, Berger K, Hermesdorf M, McIntosh A, Whalley HC, Harris MA, MacMaster FP, Walter H, Veer IM, Frodl T, Carballado A, Krug A, Nenadic I, Kircher T, Aleman A, Groenewold NA,

- Stein DJ, Soares JC, Zunta-Soares GB, Mwangi B, Wu MJ, Walter M, Li M, Harrison BJ, Davey CG, Cullen KR, Klimes-Dougan B, Mueller BA, Sämann PG, Penninx B, Nawijn L, Veltman DJ, Aftanas L, Brak IV, Filimonova EA, Osipov EA, Reneman L, Schranke A, Grabe HJ, Van der Auwera S, Wittfeld K, Hosten N, Völzke H, Sim K, Gotlib IH, Sacchet MD, Lagopoulos J, Hatton SN, Hickie I, Pozzi E, Thompson PM, Jahanshad N, Schmaal L, Baune BT, Dannlowski U. Brain structural abnormalities in obesity: relation to age, genetic risk, and common psychiatric disorders : Evidence through univariate and multivariate mega-analysis including 6420 participants from the ENIGMA MDD working group. *Mol Psychiatry*. 2021 Sep;26(9):4839-4852. doi: 10.1038/s41380-020-0774-9.
132. Oshima T, Miwa H. Potent potassium-competitive acid blockers: a new era for the treatment of acid-related diseases. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):334–344.
133. Paris S, Ekeanyanwu R, Jiang Y, Davis D, Spechler SJ, Souza RF. Obesity and its effects on the esophageal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 Sep 1;321(3):G335-G343. doi: 10.1152/ajpgi.00199.2021.
134. Parrillo L, Spinelli R, Longo M, Zatterale F, Santamaria G, Leone A, Campitelli M, Raciti GA, Beguinot F. The Transcription Factor HOXA5: Novel Insights into Metabolic Diseases and Adipose Tissue Dysfunction. *Cells*. 2023 Aug 18;12(16):2090. doi: 10.3390/cells12162090.
135. Pasricha TS, Kochar B. Vaping-associated esophagitis. *BMC Gastroenterol*. 2021 Mar 5;21(1):106. doi: 10.1186/s12876-021-01695-8
136. Patcharatrakul T, Linlawan S, Plaidum S, Gonlachanvit S. The Effect of Rice vs. Wheat Ingestion on Postprandial Gastroesophageal Reflux (GER) Symptoms in Patients with Overlapping GERD-Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Foods*. 2021 Dec 23;11(1):26. doi: 10.3390/foods11010026

137. Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders: Current Approach to Diagnostics and Therapeutics. *Gastroenterology*. 2022 May;162(6):1617-1634. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.289.
138. Pavić I, Navratil M, Bosanac M, Fureš JS, Jureković II, Hojsak I. The Role of Combined Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring in Infants with Brief, Resolved, Unexplained Events. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2021 May;24(3):256-264. doi: 10.5223/pghn.2021.24.3.256
139. Paul S, Abbas MS, Nassar ST, Tasha T, Desai A, Bajgain A, Ali A, Dutta C, Pasha K, Khan S. Correlation of Anxiety and Depression to the Development of Gastroesophageal Disease in the Younger Population. *Cureus*. 2022 Dec 19;14(12):e32712. doi: 10.7759/cureus.32712
140. Pelzner K, Fuchs C, Petersen M, Maus M, Bruns CJ, Leers JM. Sex- and gender-specific differences in symptoms and health-related quality of life among patients with gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2024 Feb 29;37(3):doad064. doi: 10.1093/dote/doad064.
141. Peterli R., Wölnerhanssen B.K., Peters T., Vetter D., Kröll D., Borbély Y., Schultes B., Beglinger C., Drewe J., Schiesser M., et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss in Patients with Morbid Obesity: The SM-BOSS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319:255–265. doi: 10.1001/jama.2017.20897.
142. Pineda E, Sanchez-Romero LM, Brown M, Jaccard A, Jewell J, Galea G, Webber L, Breda J. Forecasting Future Trends in Obesity across Europe: The Value of Improving Surveillance. *Obes Facts*. 2018;11(5):360-371. doi:10.1159/000492115.
143. Protopapas AA, Papagiouvanni I, Protopapas AN, Goulis I. Helicobacter pylori infection diagnosis and management: current practices of Greek gastroenterologists. *Ann Gastroenterol*. 2024 Jan-Feb;37(1):15-21. doi: 10.20524/aog.2024.0844.

144. Qumsiyeh Y., Ponniah S.A., Estores D., Yang D., Johnson-Mann C.N., Friedman J., Ayzengart A., Draganov P.V. Barrett's esophagus after sleeve gastrectomy: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2021;93:343–352.e2. doi: 10.1016/j.gie.2020.08.008
145. Rehman K, Akash MSH, Alina Z. Leptin: A new therapeutic target for treatment of diabetes mellitus. *J Cell Biochem.* 2018 Jul;119(7):5016-5027. doi: 10.1002/jcb.26580.
146. Ribolsi M, Ghisa M, Savarino E. Nonachalasic esophageal motor disorders, from diagnosis to therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Mar;16(3):205-216. doi: 10.1080/17474124.2022.2047648.
147. Ribolsi M, Guarino MPL, Tullio A, Cicala M. Post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and mean nocturnal baseline impedance predict PPI response in GERD patients with extra esophageal symptoms. *Dig Liver Dis.* 2020 Feb;52(2):173-177. doi: 10.1016/j.dld.2019.09.011.
148. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):267-276. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.
149. Rinsma NF, Farré R, Troost FJ, Elizalde M, Keszthelyi D, Helyes Z, Masclee AA, Conchillo JM. Exploration of the Esophageal Mucosal Barrier in Non-Erosive Reflux Disease. *Int J Mol Sci.* 2017 May 19;18(5):1091. doi: 10.3390/ijms18051091.
150. Rivière P, Vauquelin B, Rolland E, Melchior C, Roman S, Bruley des Varannes S, Mion F, Gourcerol G, Sacher-Huvelin S, Zerbib F. Low FODMAPs diet or usual dietary advice for the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease: An open-labeled randomized trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2021 Sep;33(9):e14181. doi: 10.1111/nmo.14181.
151. Rubenstein JH, Morgenstern H, Mcconell D, et al. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2013;145 (6):1237–1244.

152. Ruigomez A, Johansson S, Wernersson B, et al. Gastroesophageal reflux disease in primary care: Using changes in proton pump inhibitor therapy as an indicator of partial response. *Scand J Gastroenterol.* 2012; 47: 751–761.
153. Rushton S, Carman MJ. Chest Pain: If It Is Not the Heart, What Is It? *Nurs Clin North Am.* 2018 Sep;53(3):421-431. doi: 10.1016/j.cnur.2018.04.009.
154. Sadafi S, Azizi A, Pasdar Y, Shakiba E, Darbandi M. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: a population-based study. *BMC Gastroenterol.* 2024 Feb 5;24(1):64. doi: 10.1186/s12876-024-03143-9.
155. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* 2021 Sep;136:104754. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104754.
156. Samara A, Murphy T, Strain J, Rutlin J, Sun P, Neyman O, Sreevalsan N, Shimony JS, Ances BM, Song SK, Hershey T, Eisenstein SA. Neuroinflammation and White Matter Alterations in Obesity Assessed by Diffusion Basis Spectrum Imaging. *Front Hum Neurosci.* 2020 Jan 14;13:464. doi: 10.3389/fnhum.2019.00464.
157. Sami SS, Rangunath K. The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease, Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy. 2013;1(1):103-104. doi.org/10.1016/S2212-0971(13)70046-3.
158. Sanders KM, Ward SM. Nitric oxide and its role as a non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory neurotransmitter in the gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol.* 2019 Jan;176(2):212-227. doi: 10.1111/bph.14459
159. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Sampaio MM, Marques HS, Oliveira E Silva N, de Magalhães Queiroz DM, de Melo FF. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol.* 2020 Jul 28;26(28):4076-4093. doi: 10.3748/wjg.v26.i28.4076.

160. Savarino E, Marabotto E, Savarino V. Recent insights on functional heartburn and reflux hypersensitivity. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022 Jul 1;38(4):417-422. doi: 10.1097/MOG.0000000000000846.
161. Schinzari, F.; Tesauro, M.; Rovella, V.; Di Daniele, N.; Mores, N.; Veneziani, A.; Cardillo, C. Leptin Stimulates Both Endothelin-1 and Nitric Oxide Activity in Lean Subjects But Not in Patients With Obesity-Related Metabolic Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98, 1235–1241.
162. Schlottmann F, Dreifuss NH, Patti MG. Obesity and esophageal cancer: GERD, Barrett's esophagus, and molecular carcinogenic pathways. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;14(6):425-433. doi: 10.1080/17474124.2020.1764348.
163. Schnoll-Sussman F, Niec R, Katz PO. Proton Pump Inhibitors: The Good, Bad, and Ugly. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020 Apr;30(2):239-251. doi: 10.1016/j.giec.2019.12.005. Epub 2020 Jan 13.
164. Schuitenmaker JM, van Dijk M, Oude Nijhuis RAB, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Associations Between Sleep Position and Nocturnal Gastroesophageal Reflux: A Study Using Concurrent Monitoring of Sleep Position and Esophageal pH and Impedance. *Am J Gastroenterol*. 2022 Feb 1;117(2):346-351. doi: 10.14309/ajg.0000000000001588.
165. Scida S, Russo M, Miraglia C, Leandro G, Franzoni L, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and GERD. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(8-S):40-43. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7918.
166. Seo SI, You SC, Park CH, Kim TJ, Ko YS, Kim Y, Yoo JJ, Kim J, Shin WG. Comparative risk of *Clostridium difficile* infection between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists: A 15-year hospital cohort study using a common data model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;35(8):1325-1330. doi: 10.1111/jgh.14983.
167. Shi HX, Wang ZF, Sun XH. [Characteristics of esophageal motility and clinical presentation in gastroesophageal reflux disease patients of different age

- groups]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2021 Apr 13;101(14):1015-1019. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200713-02110.
168. Singh M, Lee J, Gupta N, Gaddam S, Smith BK, Wani SB, Sullivan DK, Rastogi A, Bansal A, Donnelly JE, Sharma P. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Feb;21(2):284-90. doi: 10.1002/oby.20279.
169. Söderquist F, Syk M, Just D, Kurbalija Novicic Z, Rasmusson AJ, Hellström PM, Ramklint M, Cunningham JL. A cross-sectional study of gastrointestinal symptoms, depressive symptoms and trait anxiety in young adults. *BMC Psychiatry*. 2020 Nov 11;20(1):535. doi: 10.1186/s12888-020-02940-2.
170. Song KY. Complications after antireflux surgery (ARS) and their management. *Foregut Surg*. 2022 Jan;2(1):1-7. <https://doi.org/10.51666/fs.2022.2.e2>
171. Stanek A, Gadowska-Cicha A, Gawron K, Wielkoszyński T, Adamek B, Cieślak G, Wiczkowski A, Sieroń A. Role of nitric oxide in physiology and pathology of the gastrointestinal tract. *Mini Rev Med Chem*. 2008 Dec;8(14):1549-60. doi: 10.2174/138955708786786462
172. Sugimoto M, Murata M, Mizuno H, Iwata E, Nagata N, Itoi T, Kawai T. Endoscopic Reflux Esophagitis and Reflux-Related Symptoms after *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 Sep 18;9(9):3007. doi: 10.3390/jcm9093007.
173. Sumi S, Ishimura N, Mikami H, Okimoto E, Tamagawa Y, Mishiro T, Kinoshita Y, Ishihara S. Evaluations of Gastric Acid Pocket Using Novel Vertical 8-Channel pH Monitoring System and Effects of Acid Secretion Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021 Jul 30;27(3):370-376. doi: 10.5056/jnm20115.
174. Szomstein S, Cracco A, Melendez-Rosado J. Motility Disorders: Workup and Evaluation. *Benign Esophageal Disease [Internet]*. 2021;91–102. Available from: [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-51489-1\\_9](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-51489-1_9)

175. Tai YT, Tong CV. The Perilous PPI: Proton Pump Inhibitor as a Cause of Clinically Significant Hypomagnesaemia. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2020;35(1):109-113. doi: 10.15605/jafes.035.01.18.
176. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci (Lond).* 2021 Mar 26;135(6):731-752. doi: 10.1042/CS20200895
177. Tenopoulou M, Doulias PT. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Res.* 2020 Oct 1;9:F1000 Faculty Rev-1190. doi: 10.12688/f1000research.19998.1.
178. Thomas SJ, Almers L, Schneider J, Graham JE, Havel PJ, Corley DA. Ghrelin and Leptin Have a Complex Relationship with Risk of Barrett's Esophagus. *Dig Dis Sci.* 2016 Jan;61(1):70-9. doi: 10.1007/s10620-015-3867-6. Epub 2015 Sep 22.
179. Trinh T, Broxmeyer HE. Role for Leptin and Leptin Receptors in Stem Cells During Health and Diseases. *Stem Cell Rev. Rep.* 2021;17:511–522. doi: 10.1007/s12015-021-10132-y.
180. Tsirigotaki A, Dansercoer A, Verschueren KHG, Marković I, Pollmann C, Hafer M, Felix J, Birck C, Van Putte W, Catteuw D, Tavernier J, Fernando Bazan J, Piehler J, Savvides SN, Verstraete K. Mechanism of receptor assembly via the pleiotropic adipokine Leptin. *Nat Struct Mol Biol.* 2023 Apr;30(4):551-563. doi: 10.1038/s41594-023-00941-9.
181. Tustumi F, Bernardo WM, Mariano da Rocha JR, Szachnowicz S, Bernal da Costa Seguro FC, Bianchi ET, Takeda FR, Afonso de Miranda Neto A, Aissar Sallum RA, Ceconello I. Anti-reflux surgery for controlling respiratory symptoms of gastro-esophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg.* 2021 Jan;44(1):2-10. doi: 10.1016/j.asjsur.2020.04.017.
182. Vaezi MF, Shaheen NJ, Muthusamy VR. State of Evidence in Minimally Invasive Management of Gastroesophageal Reflux: Findings of a Scoping

- Review. *Gastroenterology*. 2020 Oct;159(4):1504-1525. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.097.
183. Vakil N, Vieth M, Wernersson B, Wissmar J, Dent J. Diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease is enhanced by adding oesophageal histology and excluding epigastric pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 May;45(10):1350-1357. doi: 10.1111/apt.14028.
184. Valentini DF Jr, Fernandes D, Campos VJ, Mazzini GS, Gurski RR. Dietary weight loss intervention provides improvement of gastroesophageal reflux disease symptoms-A randomized clinical trial. *Clin Obes*. 2023 Feb;13(1):e12556. doi: 10.1111/cob.12556.
185. Valezi AC, Herbella FAM, Schlottmann F, Patti MG. Gastroesophageal Reflux Disease in Obese Patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 Aug;28(8):949-952. doi: 10.1089/lap.2018.0395.
186. Van den Houte K, Carbone F, Goelen N, Schol J, Masuy I, Arts J, Caenepeel P, Staessen D, Vergauwe P, Van Roey G, Latour P, Piessevaux H, Maldague P, Gerkens A, Wuestenberghs F, Vandenberghe A, Tack J. Effects of Rome IV Definitions of Functional Dyspepsia Subgroups in Secondary Care. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;19(8):1620-1626. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.043.
187. Vieth M, Mastracci L, Vakil N, Dent J, Wernersson B, Baldycheva I, Wissmar J, Ruth M, Fiocca R. Epithelial Thickness is a Marker of Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;14(11):1544-1551.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.06.018.
188. Visaggi P, Mariani L, Svizzero FB, Tarducci L, Sostilio A, Frazzoni M, Tolone S, Penagini R, Frazzoni L, Ceccarelli L, Savarino V, Bellini M, Gyawali PC, Savarino EV, de Bortoli N. Clinical use of mean nocturnal baseline impedance and post-reflux swallow-induced peristaltic wave index for the diagnosis of gastro-esophageal reflux disease. *Esophagus*. 2022 Oct;19(4):525-534. doi: 10.1007/s10388-022-00933-6.

189. Wang B, Sun Q, Du Y, Mu K, Jiao J. Diagnosis and Etiological Analysis of Gastroesophageal Reflux Disease by Gastric Filling Ultrasound and GerdQ Scale. *J Healthc Eng.* 2021 Nov 15;2021:5629067. doi: 10.1155/2021/5629067. Retraction in: *J Healthc Eng.* 2023 Oct 11;2023:9781637.
190. Wang R, Wang J, Hu S. Study on the relationship of depression, anxiety, lifestyle and eating habits with the severity of reflux esophagitis. *BMC Gastroenterol.* 2021 Mar 20;21(1):127. doi: 10.1186/s12876-021-01717-5
191. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C, Long MW, Gortmaker SL. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2440-2450. doi: 10.1056/NEJMsa1909301.
192. Wilson BF, Dang J, Masuda D, Cowler T. Esophageal Adenocarcinoma in an Active Duty Sailor: A Case Report. *Mil Med.* 2023 Jan 4;188(1-2):404-406. doi: 10.1093/milmed/usac096.
193. Wong MW, Liu TT, Yi CH, Lei WY, Hung JS, Omari T, Cock C, Liang SW, Gyawali CP, Chen CL. Analysis of contractile segment impedance during straight leg raise maneuver using high-resolution impedance manometry increases diagnostic yield in reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2022 Jan;34(1):e14135. doi: 10.1111/nmo.14135.
194. Wu J, Ma Y, Chen Y. GERD-related chronic cough: Possible mechanism, diagnosis and treatment. *Front Physiol.* 2022 Oct 20;13:1005404. doi: 10.3389/fphys.2022.1005404.
195. Xie M, Deng L, Fass R, Song G. Obesity is associated with higher prevalence of gastroesophageal reflux disease and reflux related complications: A global healthcare database study. *Neurogastroenterol Motil.* 2024 Apr;36(4):e14750. doi: 10.1111/nmo.14750
196. Xie SH, Rabbani S, Ness-Jensen E, Lagergren J. Circulating Levels of Inflammatory and Metabolic Biomarkers and Risk of Esophageal Adenocarcinoma and Barrett Esophagus: Systematic Review and Meta-analysis.

- Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020 Nov;29(11):2109-2118. doi: 10.1158/1055-9965
197. Xu X, Yu L, Ding H, Pan J, Yu Y, Shi C, Chen Q, Zhang M, Lv H, Qiu Z. Randomised clinical trial: gabapentin vs baclofen in the treatment of suspected refractory gastro-oesophageal reflux-induced chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Mar;49(6):714-722. doi: 10.1111/apt.15169
198. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, Babaei A, Mittal RK, Rommel N, Savarino E, Sifrim D, Smout A, Vaezi MF, Zerbib F, Akiyama J, Bhatia S, Bor S, Carlson DA, Chen JW, Cisternas D, Cock C, Coss-Adame E, de Bortoli N, Defilippi C, Fass R, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Hani A, Hebbard GS, Wook Jung K, Katz P, Katzka DA, Khan A, Kohn GP, Lazarescu A, Lenglinger J, Mittal SK, Omari T, Park MI, Penagini R, Pohl D, Richter JE, Serra J, Sweis R, Tack J, Tatum RP, Tutuian R, Vela MF, Wong RK, Wu JC, Xiao Y, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0<sup>©</sup>. *Neurogastroenterol Motil.* 2021 Jan;33(1):e14058. doi: 10.1111/nmo.14058. Erratum in: *Neurogastroenterol Motil.* 2024 Feb;36(2):e14179
199. Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, Ganocy S, Fass R. The Changing Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: Are Patients Getting Younger? *J Neurogastroenterol Motil.* 2018 Oct 1;24(4):559-569. doi: 10.5056/jnm18140.
200. Yang Y, Lin JR, Li YQ, Wei YS, Duan ZJ. Effect of Body Weight and Obesity on Esophageal Function. *Physiol Res.* 2023 Aug 31;72(4):525-537. doi: 10.33549/physiolres.935067.
201. Yarandi SS, Hebbard G, Sauer CG, Cole CR, Ziegler TR. Diverse roles of leptin in the gastrointestinal tract: Modulation of motility, absorption, growth, and inflammation. *Nutrition.* 2011;27:269–275
202. Young A, Kumar MA, Thota PN. GERD: A practical approach. *Cleve Clin J Med.* 2020 Apr;87(4):223-230. doi: 10.3949/ccjm.87a.19114.

203. Yu YY, Fang DC, Fan LL, Chang H, Wu ZL, Cao Y, Lan CH. Efficacy and safety of esomeprazole with flupentixol/melitracen in treating gastroesophageal reflux disease patients with emotional disorders. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;29(6):1200-6. doi: 10.1111/jgh.12552.
204. Yuan S, Larsson SC. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol*. 2022 Jul;37(7):747-754. doi: 10.1007/s10654-022-00842-z.
205. Yucel O. Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Esophagus*. 2019 Jan;16(1):52-62. doi: 10.1007/s10388-018-0637-5.
206. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Chan WW, Talley NJ. Association Between Anxiety/Depression and Gastroesophageal Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2023 Dec 1;118(12):2133-2143. doi: 10.14309/ajg.0000000000002411.
207. Zhang M, Hou ZK, Huang ZB, Chen XL, Liu FB. Dietary and Lifestyle Factors Related to Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2021 Apr 15;17:305-323. doi: 10.2147/TCRM.S296680.
208. Zhao Y, Li Y, Hu J, Wang X, Ren M, Lu G, Lu X, Zhang D, He S. The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Dig Dis*. 2020;38(4):261-268. doi: 10.1159/000504086.
209. Zheng Z, Shang Y, Wang N, Liu X, Xin C, Yan X, Zhai Y, Yin J, Zhang J, Zhang Z. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Biol Sci*. 2021 Oct 3;17(15):4154-4164. doi: 10.7150/ijbs.65066.
210. Zhou Y, Li H, Xia N. The Interplay Between Adipose Tissue and Vasculature: Role of Oxidative Stress in Obesity. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021;8:650214. doi: 10.3389/fcvm.2021.650214.

211. Журавльова ЛВ, Бондар-Келеберда ОС. Клінічні особливості пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою на тлі цукрового діабету 2 типу залежно від наявності ожиріння. Сучасна гастроентерологія. 2023;(6):27-33.
212. Каширцева ОМ, Новохатня АЄ, Хоменко ЛО, Опарін ОА, Опаріна ТМ. Ендотеліальна дисфункція та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: дослідження спільних патогенетичних механізмів та шляхів корекції. *Clin. and prev. med.* 2024;(2):75-2. doi.org/10.31612/2616-4868.2.2024.10
213. Корда ММ, Олещук ОМ, Черноמידз АВ. Роль системи оксиду азоту у функціонуванні органів шлунковокишкового тракту: монографія. Тернопіль: ТНМУ, 2021. 152 с. <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17959>
214. Криворучко ІГ, Скрипник ІМ, Приходько НП, Щербак ОВ, Якимишина ЛІ. Особливості тривожно-депресивного синдрому у пацієнтів з функціональними розладами кишечника. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2021;4(76). <https://cyberleninka.ru/article/n/osoblivosti-trivozhno-depresivnogo-sindromu-u-patsientiv-z-funktsionalnimi-rozladami-kishechnika>
215. Лях О. Можливості корекції дисбалансу цитокінів та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ. 2022;1(63):49-52. <https://med-visnyk.uzhnu.uz.ua/index.php/med/article/view/168>
216. Маляр ОМ, Опарін ОА, Опаріна ТМ, Новохатня АЄ. Роль оксиду азоту у розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на тлі ожиріння. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2021; 3–4(43):63-66. doi: 10.31071/promedosvity2021.03-04.067.
217. Матвійчук БО, Стасишин АР, Гураєвський АА. Особливості хірургічного лікування пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Klinichna khirurgiia.* 2021;88(1-2):3-7. DOI: 10.26779/2522-1396.2021.1-2.03.

218. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба». Наказ від 31 жовтня 2013 року № 943. 2013. 32 с.
219. Мосійчук ЛМ. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в умовах хронічного стресу. Огляд з власним спостереженням. Сучасна гастроентерологія. 2023;(2):59-66. <https://doi.org/10.30978/MG-2023-2-59>
220. Опарін ОА, Каширцева ОМ, Опаріна ТН, Сікало ЮК. Сучасне розуміння етіопатогенезу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби: висвітлення ключових аспектів та перспектив. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2023; 2(Б):28-32. doi: 10.15407/internalmed2023.02b.028.
221. Опарін ОА, Каширцева ОМ. Оптимізація лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби з супутнім ожирінням: нові підходи та перспективи. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2023; 2:18-23. doi: 10.15407/internalmed2023.02.018.
222. Опарін ОА, Каширцева ОМ. Характеристика психосоматичних розладів у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу з супутнім ожирінням. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2022; 2(19):96-98. doi: 10.15407/internalmed2022.02.091.
223. Опарін ОА, Маляр ОМ, Опаріна ТН, Абакумова ОЯ. Роль гормонів жирової тканини у формуванні та перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з ожирінням. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2021; 2(16):96-98. doi: 10.15407/internalmed2021.02.0964.
224. Пасієшвілі Т. М. Ферментативна та неферментативна складові системи антиоксидантного захисту у пацієнтів молодого віку з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(1):107-112.

225. Романуха ВВ. Сучасні тенденції менеджменту GERX: роль альгінатів у комплексному лікуванні. *Health & Education*. 2023;4:58-62. <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.9>
226. Сірчак ЄС, Кидибиц СС, Палапа ВЙ. Вегетативна дисфункція та психосоматичні зміни у хворих після холецистектомії та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. 2023;2(68):258-63. <https://med-visnyk.uzhnu.uz.ua/index.php/med/article/view/274>
227. Скрипник ІМ, Криворучко ІГ, Гопко ОФ, Приходько НП. Сучасні можливості корекції вісцеральної гіперчутливості у хворих на синдром подразненого кишечника. *Сучасна гастроентерологія*. 2020;2:37-44. doi: <https://doi.org/10.30978/MG2020237>
228. Стасишин АР, Швидкий ЯБ, Савицький ЯМ. Ускладнена гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: діагностика та лікування. *Сучасна гастроентерологія*. 2024;(2): DOI: <http://doi.org/10.30978/MG-2024-2-5>.
229. Степанов ЮМ, Кленіна ІА. Предиктори вісцерального ожиріння в пацієнтів з патологією шлунково-кишкового тракту. *Gastroenterologia*. 2024;58(1):2308-2097. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.1.2024.580>
230. Фадєєнко ГД, Нікіфорова ЯВ, Степанова ОВ. Сучасні можливості діагностики вісцерального ожиріння та його практичне значення. *Український терапевтичний журнал*. 2020;(2):5-13. <http://utj.com.ua/article/view/206837>
231. Фадєєнко ГД, Швець ОВ, Морейра Л, Ніссен ОП, Мегро Ф, О'Мореін К, Гісберт ХП, Гріднєв ОЄ. Сучасний стан лікування інфекції *H. pylori* в Україні: результати Європейського реєстру лікування *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg). *Сучас гастроентерологія*. 2022;(3/4):5-13.
232. Цьока СА, Філак ЯФ, Сірчак ЄС. Особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та вегетативної дисфункції у хворих на ураження хребта дегенеративно-дистрофічного та запального

генезу. 2022;(4):175-80. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/12817>

## ДОДАТОК А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Oparin O. A., Maliar O. M., Fedchenko Y. G. Features of the clinical course and motorsecretory disorders in gastroesophageal reflux disease in overweight patients. *Shidnoevropejskij zurnal vnutrisnoi ta simejnoi medicini*. 2021. Vol. 2021, no. 1. P. 127–130. <https://doi.org/10.15407/internalmed2021.01.127> (Здобувач проводила формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, обробку та узагальнення отриманих результатів, аналіз даних літератури, підготовку статті до друку)
2. Опарін О.А., Маляр О.М., Опаріна Т.Н., Абакумова О.Я. Роль гормонів жирової тканини у формуванні та перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з ожирінням. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2021. №2(16). С. 96-98. <https://doi.org/10.15407/internalmed2021.01.127>. (Здобувач проводила формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, обробку та узагальнення отриманих результатів, аналіз літературних джерел, підготовку статті до друку)
3. Маляр О.М., Опарін О.А., Опаріна Т.М., Новохатня А.Є. Роль оксиду азоту у розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на тлі ожиріння. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2021. Т. 43, № 3-4. С. 63–66. <https://doi.org/10.31071/promedosvity2021.03-04.063> (Здобувач проводила формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, обробку та узагальнення отриманих результатів, аналіз літературних джерел, підготовку статті до друку)

4. Опарін О.А., Каширцева О.М. Характеристика психосоматичних розладів у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з супутнім ожирінням. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2022. №2(19). С. 96-98. <https://doi.org/10.15407/internalmed2022.02.091>. (Здобувач проводила формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, обробку та узагальнення отриманих результатів, аналіз літературних джерел, підготовку статті до друку)
5. Опарін О.А., Каширцева О.М. Оптимізація лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з супутнім ожирінням: нові підходи та перспективи. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2. С. 18-23. doi: 10.15407/internalmed2023.02.018. (Здобувач здійснювала формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, обробку та узагальнення отриманих результатів, підготовку статті до друку)
6. Опарін О.А., Каширцева О.М., Опаріна Т.Н., Сікало Ю.К. Сучасне розуміння етіопатогенезу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби: висвітлення ключових аспектів та перспектив. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2023. №2(Б). С. 28-32. doi: 10.15407/internalmed2023.02b.028. (Здобувач проводила формування груп пацієнтів, клінічне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз, обробку та узагальнення отриманих результатів, аналіз літературних джерел, підготовку статті до друку)
7. Каширцева О.М., Новохатня А.Є., Хоменко Л.О., Опарін О.А., Опаріна Т.М. Ендотеліальна дисфункція та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: дослідження спільних патогенетичних механізмів та шляхів корекції. *Клінічна та профілактична медицина*. 2024. №2. С. 75-82. doi.org/10.31612/2616-4868.2.2024.10 (Здобувач проводила формування досліджуваних груп, обстеження та лікування пацієнтів, статистичний

аналіз, обробку та узагальнення отриманих результатів, підготовку статті до друку) - індексується в наукометричній базі Scopus

***Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

8. Опарін О.А., Маляр О.М. Моторно-евакуаторні порушення за даними УЗД у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу із супутнім ожирінням. *The 7th International scientific and practical conference "The world of science and innovation"*. London, United Kingdom, 10-12 February 2021. London: Cognum Publishing House; 2021. P. 707. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)
9. Маляр О.М. Особливості психосоматичного статусу хворих на гастроезофагеальну хворобу (ГЕРХ) у поєднанні з ожирінням І ступеню. *VIMCO 2021: збірник матеріалів міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, м. Чернівці, 6-9 квітня 2021 р.* Чернівці, 2021. С. 42 (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку).
10. Kashyrtseva O, Oparin O. Influence of adipose tissue hormones on the course of gastroesophageal reflux disease in people with different body mass index. *The 12th International scientific and practical conference "Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects"*. Berlin, Germany, 22-24 May 2022. Berlin: MDPC Publishing, 2022. P. 73-75. ISBN 978-3-954753-03-1. (Здобувач проводила аналіз актуальних літературних джерел, брала участь у підготовці матеріалів до друку)

11. Каширцева О.М. Питання ролі та місця оксиду азота у патогенезі коморбідного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння. *YOUNG SCIENCE 4.0*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю для молодих вчених, м. Київ, Україна, 30 травня 2022 р. Київ, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 2022. С 86-87. doi: 10.5281/zenodo.6815188. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)
12. Каширцева О.М., Опарін О.А. Вегетативна дисфункція у патогенезі коморбідного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння. *Наука сьогодні: парадигма інноваційного розвитку суспільства і технологій*: збірник тез доповідей науково-практичної конференції, м. Київ, 24-25 червня 2022 р. Київ; 2022. ISBN 978-617-8074-17-3. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)
13. Каширцева О.М. Взаємозв'язок моторно-секреторних порушень, особливостей розподілення жирової тканини та клінічної картини гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із супутнім ожирінням. *Здоров'я для всіх (Health for all)*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю до всесвітнього дня здоров'я 2023 р. та 75-річчя ВООЗ, м. Київ, 06 квіт. 2023 р. *Клінічна та профілактична медицина*. 2023. №2(24). С. 103. ISSN 2616-4868. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)

14. Каширцева О.М., Опарін О.А., Опарін А.Г. Оцінка психоемоційного стану та якості життя хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із коморбідним ожирінням. *Інновації в медицині та фармації: тези доповідей 92-ї науково-практичної конференції студентів і молодих вчених, м. Івано-Франківськ, 23-25 березня 2023 р. Івано-Франківськ, 2023. С. 165. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)*
15. Каширцева О.М. Корекція моторно-секреторних порушень у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із коморбідним ожирінням. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023: збірник тез доповідей 83-ї всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, м.Запоріжжя, 25–26 травня 2023 р. Запоріжжя, 2023. С. 26–27. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)*
16. Каширцева О.М., Опарін О.А., Федченко Ю.Г., Хоменко Л.О. Роль надмірної ваги в патогенезі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *Медицина наука – 2023: матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції, м.Полтава, 1 грудня 2024 р. Полтава, 2024. С. 33-34. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та узагальнення даних, підготовку тез до друку)*
17. Kashyrtseva O.M., Oparin O.A., Oparina T.M. Search for an optimal treatment strategy for gastroesophageal reflux disease with concomitant obesity. *The greatest humankind achievements in healthcare and veterinary medicine: International scientific conference, Riga, the Republic of Latvia, 7-8 February,*

2024. Latvia: Baltija Publishing, 2024. P. 18-20. doi: 10.30525/978-9934-26-401-6-4. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)

***Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:***

18. Маляр О.М. Особливості якості життя при коморбідному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння у пацієнтів молодого віку. *Актуальні аспекти вищої медичної освіти за фахом «Загальна практика-сімейна медицина»*: навч.-наук. посіб. / за ред.: Л.С. Бабінець. Тернопіль: Осадца Ю.В., 2021. С. 606-607. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)
19. Маляр О.М., Опарін А.Г., Опарін О.А., Хоменко Л.О. Особливості регіонарного кровообігу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із супутнім ожирінням. *Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects: conference proceeding International scientific and practical conference, Lublin, Republic of Poland, 26-27 February, 2021.* Lublin: Baltija Publishing, 2021. P. 102-104. doi: 10.30525/978-9934-26-038-4-27. (Здобувач формувала групи дослідження, здійснювала клінічне-анамнестичне обстеження пацієнтів, статистичний обробку та узагальнення даних, аналіз літературних джерел, підготовку тез до друку)

## ДОДАТОК Б

«Затверджую»

Головний лікар

КНП ХОР «Обласний госпіталь ветеранів війни»

к/б Ю.Г.

«15» листопада 2023 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (засіб профілактики, діагностики, лікування, влаштування, пристрій, форма організаційної праці, ін.) «Оптимізація патогенетичної терапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з коморбідним ожирінням»;
2. Ким та коли запропоновано колективом кафедри терапії №2, ННПО ХНМУ; асп. Каширцева О.М., д.мед.н., проф. Опарін О.А., 03 жовтня 2022 року
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари, тощо):
  - стаття Опарін, О.А. Оптимізація лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з супутнім ожирінням: нові підходи та перспективи / О.А. Опарін, О.М. Каширцева // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. - 2023. - № 2. - С. 18-23. doi: 10.15407/internalmed2023.02.018
  - розділ V дисертаційної роботи Каширцевої О.М. «Роль лептину та ендотеліальної дисфункції в коморбідному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння у осіб молодого віку»
4. Де та коли впроваджено  
жовтень 2022 р. КНП ХОР «Обласний госпіталь ветеранів війни»  
Найменування лікувальної установи та дата початку впровадження
5. Загальна кількість досліджень 30 хворих на гастроєзофагеальну хворобу та 25 хворих на гастроєзофагеальну хворобу з супутнім ожирінням I ст.
6. Результати застосування методу за період з 10.2022 р. по 11.2023 р. позитивні (кількість спостережень): 55 пацієнтів, протипоказань немає
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строки амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) скорочення перебування в стаціонарі, швидке усунення симптомів.
8. Зауваження, пропозиції не має

Дата 15 листопада 2023 року

Підпис

(відповідальний за впровадження)

  
Опарін О.А.

«Затверджую»

Головний лікар

КНП ХОР «Обласний госпіталь ветеранів війни»

Федченко Ю.Г.

«12» червня 2023 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження (засіб профілактики, діагностики, лікування, влаштування, пристрій, форма організаційної праці, ін.) «Удосконалення методів діагностики моторно-секреторних розладів при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі з коморбідним ожирінням»;
2. Ким та коли запропоновано колективом кафедри терапії №2, ННПО ХНМУ: асп. Каширцева О.М., д.мед.н., проф. Опарін О.А., серпень 2022 року
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари, тощо):
  - Стаття Опарін О.А., Малиар О.М., Федченко Ю.Г. Features of the clinical course and motorsecretory disorders in gastroesophageal reflux disease in overweight patients // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. - 2021. - №1(16). – С. 127-130. doi: 10.15407/internalmed2021.01.127
  - розділ III дисертаційної роботи Каширцевої О.М. «Роль лептину та ендотеліальної дисфункції в коморбідному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння у осіб молодого віку»
4. Де та коли впроваджено серпень 2022 р, КНП ХОР «Обласний госпіталь ветеранів війни»  
Найменування лікувальної установи та дата початку впровадження
5. Загальна кількість досліджень 35 хворих на гастроєзофагеальну хворобу та 15 хворих на гастроєзофагальну хворобу з супутнім ожирінням I ст.
6. Результати застосування методу за період з 08.2022 р. по 06.2023 р. позитивні (кількість спостережень): 50 пацієнтів, протипоказань немає
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строки амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники) скорочення перебування в стаціонарі, раціоналізація та покращення методів діагностики моторних розладів
8. Зауваження, пропозиції не має

Дата 12 червня 2023 року

Підпис

(відповідальний за впровадження)

*Ю. Г. Федченко*  
Федченко Ю. Г.





ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Миргородська лікарня

інтенсивного лікування» ММР

Харченко В.І.

«01» грудня 2023 року.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (засіб профілактики, діагностики, лікування, влаштування, пристрій, форма організаційної праці, ін.) «Оптимізація медикаментозної терапії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби»;
2. Ким та коли запропоновано аспіранткою кафедри терапії №2, ХМУ: Каширцевою О.М., 02 червня 2023 року
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари, тощо):

Каширцева О.М. Корекція моторно-секреторних порушень у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із коморбідним ожирінням. «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2023»: 36. тез доп. 83 всеукраїнських науково-практичних конференцій молодих вчених та студентів з міжнародною участю, м. Запоріжжя, 25-26 трав. 2023 р. С. 26-27.

розділ V дисертаційної роботи Каширцевої О.М. «Роль лептину та ендотеліальної дисфункції в коморбідному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння у осіб молодого віку»

4. Де та коли впроваджено


червень 2023 р, КНП «Миргородська лікарня інтенсивного лікування» ММР

Найменування лікувальної установи та дата початку впровадження

5. Загальна кількість досліджень 20 хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу
6. Результати застосування методу за період з 06.2023 р. по 12.2023 р. позитивні (кількість спостережень): 20 пацієнтів, протипоказань немає
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строки амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники): швидкий терапевтичний ефект
8. Зауваження, пропозиції не має

Дата 01 грудня 2023 року

Підпис

  
 (відповідальний за впровадження)



«Затверджую»

ФОП Краснокутський О.А.

Медичний центр «Формула життя»

Краснокутський О.А.

«13» грудня 2023 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження (засіб профілактики, діагностики, лікування, влаштування, пристрій, форма організаційної праці, ін.) «Оптимізація діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з супутнім ожирінням»;
2. Ким та коли запропоновано колективом кафедри терапії №2 ННПО ХНМУ: асп. Каширцева О.М., д.м.н., проф. Опарін О.А.
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертації, монографії, з'їзди, конференції, семінари):
  - стаття Опарін, О.А. Каширцева О.М. Характеристика психосоматичних розладів у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з супутнім ожирінням / Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. - 2022. - № 2(19). - С. 96-98. doi: 10.15407/internalmed2022.02.091;
  - розділ III, пункт 3.2 дисертаційної роботи Каширцевої О.М. «Роль лептину та ендотеліальної дисфункції в коморбідному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння у осіб молодого віку»
4. Де та коли впроваджено  
Черпень 2023 р. Медичний центр «Формула життя»  
Найменування лікувальної установи та дата початку впровадження
5. Загальна кількість досліджень 20 хворих на гастроєзофагеальну хворобу та 10 хворих на гастроєзофагальну хворобу з супутнім ожирінням
6. Результати застосування методу за період з 08.2023 р. по 12.2023 р. позитивні (кількість спостережень): 30 пацієнтів. протипоказань немає
7. Ефективність впровадження (скорочення тривалості перебування у стаціонарі, строки амбулаторного лікування, тимчасової непрацездатності, зниження інвалідності, летальності, економічний ефект, інші показники),  
Пацієнтам з діагностованою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою додатково до стандартного протоколу обстеження рекомендовано тестування за допомогою опитувальника Dass – 21 з метою виявлення невротичних та депресивних синдромів. Дана стратегія посприяла своєчасному виявленню психосоматичних розладів, покращенню показників якості життя у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з коморбідним ожирінням та без супутньої патології.
8. Зауваження, пропозиції не має

Дата 13 грудня 2023 рокуПідпис \_\_\_\_\_  
(відповідальний за впровадження)

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 18:45:42 27.06.2024

Назва файлу з підписом: ДИСЕРТАЦІЯ Каширцева.pdf.p7s

Розмір файлу з підписом: 9.1 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: ДИСЕРТАЦІЯ Каширцева.pdf

Розмір файлу без підпису: 9.1 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: КАШИРЦЕВА ОКСАНА МИКОЛАЇВНА

П.І.Б.: КАШИРЦЕВА ОКСАНА МИКОЛАЇВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 3441711408

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 18:45:39 27.06.2024

Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер: 5E984D526F82F38F0400000033C21801DC508804

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в одному файлі (CAAdES enveloped)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.04.15 13:00