УДК616-071-616.321+616.33-002

ISSN 1727-5725 (Print)
ISSN 2521-649X (Online)

В. Б. Бойчук
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Дослідження ролі інтестинальних гормонів та пепсиногенів у патогенезі гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

Мета — вивчити характер змін моторно-евакуаторної функції шлунка та показники добової pH-метрії у нижній третині стравоходу, встановити роль гастрину-17 (Г-17), холецистокініну-панкреозиміну, змін рівня пепсиногенів I та II та їх співвідношення у патогенезі гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

Матеріали та методи.. Обстежено 80 хворих на ГЕРХ. Діагноз установлювали на підставі анамнезу захворювання, скарг, результатів добового моніторингу pH у нижній третині стравоходу, даних фіброезофагогастродуоденоскопії, хромоендоскопії, ^{13}С-октанового дихального тесту, вмісту Г-17, пепсиногенів I та II та холецистокініну-панкреозиміну в сироватці крові.

Результати. Після проведення добового моніторингу pH у нижній третині стравоходу в 40 хворих на ГЕРХ було виявлено переважання кислих рефлюксів, а у решти — змішаних. У пацієнтів з переважанням кислих рефлюксів середнє значення показника ^{13}С-октанового дихального тесту (період напіввиведення твердої їжі зі шлунка) становило (45,25 ± 1,34) хв. При переважанні змішаних рефлюксів діагностовано гіпергастринемію, установлено високий рівень холецистокініну-панкреозиміну та пепсиногену II ((37,44 ± 3,41) мкг/л; $p < 0,05$), а також тенденцію до гіпокінетичної моторики шлунка, про що свідчило зменшення періоду напіввиведення твердої їжі зі шлунка до (139,24 ± 11,87) хв. При переважанні кислих рефлюксів виявлено статистично значуще зменшення вмісту Г-17, холецистокініну-панкреозиміну та пепсиногену II, підвищення рівня пепсиногену I.

Висновки. За даними добового моніторування pH у нижній третині стравоходу, частота кислих і змішаних рефлюксів була майже однаковою. При переважанні кислих рефлюксів установлено підвищення скоротливої функції шлунка, а при переважанні змішаних рефлюксів — сповільнений тип моторики. У хворих на ГЕРХ з низьким рівнем Г-17 у сироватці крові переважали кислі рефлюкси, а з високим його вмістом — змішані. При переважанні кислих рефлюксів концентрація пепсиногену I у крові в 3,5 разу перевищувала показник здорових осіб, а при переважанні змішаних — була в межах норми, тоді як рівень пепсиногену II був високим.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, добове моніторування pH у нижній третині стравоходу, ^{13}С-октановий дихальний тест, гастропанель, холецистокінін-панкреозимін.

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба — багатофакторне захворювання, у виникненні якого відіграють роль такі чинники, як стрес, робота, пов'язана з нахилами, ожиріння, тютюнокуріння, хіатальна кила, деякі медикаментозні препарати, особливості харчування, недостатність кардії, рефлюкс шлункового і дуоденального вмісту, зниження стравохідного кліренсу і резистентності слизової оболонки стравоходу [6]. Тонус нижнього стравохідного сфінктера зазнає впливу великої кількості екзогенних та ендогенних чинників. Так, тиск у ньому знижується під впливом деяких гастроінтестинальних гормонів — глюкагону, гастрину, соматостатину, холецистокініну, секретину, вазоінтестинального пептиду, енкефалінів [1]. Зниження тонусу нижнього стравохідного сфінктера також може бути спричинене порушенням чутливості рецепторів до гастрину як на периферії, так і в центральній нервовій системі [10]. Незважаючи на

© В. Б. Бойчук, 2017

встановлену роль хлористоводневої кислоти в закисненні стравоходу та пошкодженні його слизової оболонки, недостатньо з'ясована дія на неї пепсиногенів. Рівень пепсиногенів I і II у крові та їх співвідношення відображують стан залоз тіла і фундального відділу шлунка, а також є маркерами секреторного процесу [11, 15]. Велике значення як в ульцерогенезі, так і в розвитку ГЕРХ має порушена моторна діяльність езофагогастродуоденальної зони, закидання в стравохід жовчі та панкреатичного секрету. Внаслідок порушення регуляторних механізмів, які координують моторну діяльність шлунково-кишкового тракту, виникає дезінтеграція вторинної перистальтики стравоходу, дисфункція нижнього стравохідного та пілоричного сфінктерів, підвищення внутрішньошлункового і внутрішньодуоденального тиску [7, 8].

Мета роботи — вивчити характер змін моторно-евакуаторної функції шлунка та показники добової pH-метрії у нижній третині стравоходу, встановити роль гастрину-17, холецистокініну-панкреозиміну, змін рівня пепсиногенів та їх співвідношення у патогенезі гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

Матеріали та методи

Роботу виконано на кафедрі загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Проведено комплексне динамічне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 80 хворих на ГЕРХ. Діагноз ГЕРХ установлювали за критеріями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба» (Наказ МОЗ України від 31 жовтня 2013 р. № 943) на підставі анамнезу захворювання, скарг, результатів функціональних та інструментальних обстежень (добового моніторингу pH у нижній третині стравоходу, фіброезофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС) із прицільною пункційною біопсією та морфологічним підтвердженням, хромоендоскопії, ^{13}C-октанового дихального тесту).

Вік хворих становив від 19 до 73 років, середній вік — (45,88 ± 1,32) року. Середня тривалість ГЕРХ — (6,67 ± 1,07) року.

Для верифікації діагнозу ГЕРХ проводили ФЕГДС за загальноприйнятою методикою з використанням апарата фірми «Olympus» GIF-XPE. Визначали ступінь ушкодження стравоходу (A, B, C, D) за Лос-Анджелеською класифікацією. Із додаткових ендоскопічних діагностичних методів найбільш доступною та інформативною була хромоскопія із застосуванням барвника (розчин Люголя) [16]. Хромоскопію проводили для структурної деталізації слизової оболонки, поліпшення візуалізації деталей зміненої слизової оболонки та уточнення місця взяття біоптату.

Добовий стравохідний pH-моніторинг — золотий стандарт діагностики ГЕРХ. Метод дав змогу оцінити частоту, тривалість і добову динаміку гастроезофагеального та гастродуоденального рефлюксів, кількість і тривалість епізодів pH < 4 і pH > 7 у стравоході, їх зв'язок із суб'єктивними симптомами, прийомом їжі, положенням тіла, тютюнокурінням, прийомом препаратів. Нижньостравохідний pH-моніторинг у нічний та денний періоди проводили ацидогастрографом «АГ-1pH-М». Нічним вважали період з моменту, коли пацієнт лягав у ліжко, щоб заснути, і до його пробудження. Програмне забезпечення дало змогу обчислити середню арифметичну та розподіл за функціональними інтервалами (ФІ). При аналізі добового моніторування pH у нижній третині стравоходу оцінювали показники шкали DeMeester.

Моторно-евакуаторну функцію шлунка досліджували за допомогою ^{13}C-октанового дихального тесту [9]. Аналіз повітря здійснювали на інфрачервоному аналізаторі IRIS (Wagner-Analysen-Technic, Німеччина). Будували криву концентрації $^{13}CO_2$ та обчислювали період напіввиведення твердої їжі зі шлунка у хвилинах (T½) і коефіцієнт спорожнення (GEC). Тривалість тесту становила 4 год. Аналіз дихальних проб тривав приблизно 40 хв. Ураховуючи можливий вплив середників на моторну функцію шлунка, пацієнти за 48 год до проведення тесту не приймали лікарських препаратів.

Дослідження концентрації гастрину-17 (Г-17), пепсиногенів I та II у крові проводили натще з використанням тест-системи GasroPanel Biohit (Фінляндія). В основі технології роботи панелі GasroPanel лежить принцип імуноферментного аналізу (ІФА). ІФА-обладнання компанії Biohit давало змогу виміряти рівень пепсиногенів I і II, Г-17. Протокол цього дослідження отримували за допомогою робота-автомата NexGen (виробник Adaltis). ІФА-обладнання проводило тестування на аналіти одночасно по 4 протоколах (тест-система Elecsis компанії Roche (набори та аналізатор Elecsis 2010). Дослідження концентрації холецистокініну-панкреозиміну в сироватці крові проводили імуноферментним методом за допомогою набору фірми Peninsula Laboratories Inc (США).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програмного забезпе-

чення — табличного процесора Microsoft Excel та пакета прикладних програм Statistica v. 10.0 StatSoft, США. Оцінку статистичної значущості відмінностей середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

Дані щодо ендоскопічних змін слизової оболонки стравоходу наведено в табл. 1. Найчастіше діагностували ступінь В (37,50 %), майже з однаковою частотою — ступені А і С. У пацієнтів молодого віку (16—29 років) частіше виявляли ступені А та В ($\chi^2 = 2{,}571$; $p > 0{,}05$), в осіб віком понад 60 років — ступені С і D (у 3 із 5 випадків; $\chi^2 = 0{,}171$; $p > 0{,}05$), у пацієнтів віком 30—59 років — ступінь В, ніж А, С та D ($\chi^2 = 6{,}328$; $p < 0{,}05$; $\chi^2 = 3{,}741$; $p > 0{,}05$; $\chi^2 = 12{,}692$; $p < 0{,}001$). При тривалості ГЕРХ 1—5 років статистично значущо частіше встановлювали ступені А (10,00 %) та В (5,00 %) ($\chi^2 = 4{,}000$; $p < 0{,}05$). При тривалості захворювання до 10 років відзначено тенденцію до прогресування езофагіту: ступінь В діагностовано у 22,50 %, ступінь С — у 17,50 %, які розвивалися статистично значущо частіше порівняно з особами з тривалістю ГЕРХ до 5 років ($\chi^2 = 10{,}329$; $p < 0{,}01$). У хворих із тривалим анамнезом ГЕРХ (понад 10 років) статистично значущо частіше встановлювали ступені С та D ($\chi^2 = 8{,}526$; $p < 0{,}01$).

Для підвищення ефективності діагностики ГЕРХ усім пацієнтам проводили хромоезофагоендоскопію. Виявлено та гістологічно підтверджено 2 випадки стравоходу Барретта. Цих пацієнтів вилучили з дослідження.

Після проведення добового моніторингу pH у нижній третині стравоходу в 40 хворих було виявлено переважання кислих рефлюксів, а у решти — змішаних.

Отримані дані добового моніторингу pH (табл. 2) при переважанні кислих рефлюксів свідчили про стійку ацидну агресію нижньої третини стравоходу. У 77,50 % пацієнтів установлено стійке переважання кислих рефлюксів (у середньому — 3,22 ± 0,15), у 15,00 % середнє значення інтрастравохідного pH становило 4,78 ± 0,36, у 7,50 % — 7,08 ± 0,42. Середній час закиду агресивного шлункового соку переважав 1 год на добу. Середня кількість кислих епізодів тривалістю понад 5 хв становила 57.

Частіше кислі рефлюкси реєстрували у першій половині ночі ((7,28 ± 0,64) %). У вертикальному положенняі тіла закисненість нижньої

Таблиця 1. **Ендоскопічні зміни слизової оболонки стравоходу за Лос-Анджелеською класифікацією (1995) у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу**

Ступінь ендоскопічних змін	Кількість випадків
A	19 (23,75 %)
B	30 (37,50 %)
C	20 (25,00 %)
D	11 (13,75 %)

Таблиця 2. **Результати добового моніторування pH стравоходу у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу**

Показник	Хворі з переважанням кислих рефлюксів (n = 40)	Хворі з переважанням змішаних рефлюксів (n = 40)
pH min x	1,64 ± 0,23	3,01 ± 0,12*
pH max x	6,45 ± 0,52	7,89 ± 0,66*
pH	4,58 ± 0,33	5,69 ± 0,29*
Тривалість закиду з pH < 4,0, хв	77,24 ± 5,14	44,84 ± 2,07*
Тривалість закиду з pH < 4,0, %	9,21 ± 0,04	3,18 ± 0,02*
Кислі епізоди > 5 хв	57,05 ± 0,08	12,01 ± 0,12*
Тривалість закиду з pH > 7,0, хв	33,08 ± 0,15	75,25 ± 0,61*
Тривалість закиду з pH > 7,0, %	5,48 ± 0,04	16,44 ± 0,07*
Некислі епізоди > 5 хв	4,07 ± 0,02	9,07 ± 0,05*
Індекс DeMeester	28,78 ± 0,18	18,87 ± 0,09*

Примітка. * Різниця щодо значення показника хворих із переважанням кислих рефлюксів статистично значуща ($p < 0{,}05$).

третини стравоходу спостерігали впродовж (8,24 ± 0,75) хв, часто епізоди тривалого кислотного рефлюксу спостерігали після прийому жирної їжі або великих порцій їжі. У пацієнтів із переважанням кислих рефлюксів індекс DeMeester удвічі перевищував норму.

При переважанні змішаних рефлюксів у пацієнтів із ГЕРХ спостерігали тенденцію до нейтральних значень pH ($p < 0,001$). Мінімальні та максимальні значення pH були зумовлені потраплянням у стравохід дуоденального та біліарного вмісту. Сумарний час, коли в нижній третині стравоходу фіксували pH < 4,0, становив менше 1 год ($p < 0,01$), а тривалість контакту слизової оболонки нижньої третини стравоходу з лужним вмістом з pH > 7,0 значно збільшувалася ($p < 0,001$). Індекс DeMeester перевищував норму на 28 % ($p < 0,01$).

Клінічне значення також має зіставлення виникнення рефлюксів із суб'єктивними відчуттями пацієнта на основі оцінки індексу симптомів за G. J. Weiner зі співавт. (табл. 3). Індекс симптомів — це відношення кількості симптомів, які виникають у період гастроезофагеального рефлюксу (протягом 5 хв після потрапляння рефлюксату в стравохід), до загальної кількості симптомів за добу.

У разі переважання кислих рефлюксів статистично значущими були такі симптоми: біль у нижній частині стравоходу, регургітація, гіперсалівація, дисфагія, кардіальний та орофарингіальний синдроми. Нудота і стоматологічний синдром мало посилювалися безпосередньо під час закиду кислого шлункового вмісту в нижню третину стравоходу. Інші симптоми посилювались при тривалому контакті кислого рефлюктату зі слизовою оболонкою стравоходу. Переважання змішаних рефлюксних атак можна пов'язати з акцентуванням пацієнтів на нудоту. Клінічно незалежними від гастроезофагеального рефлюксу були дисфагія 37,5 %, біль у ділянці серця та аритмія, стоматологічний синдром.

Зростання залежності між появою змішаних рефлюксів та позастравохідних виявів ГЕРХ призводить до гіподіагностики і неправильної тактики ведення хворих [2]. Часіший розвиток бронхопульмонального та орофарингеального синдромів, імовірно, зумовлений мікро- і макроаспірацією рефлюксату в бронхи, стимуляцією вагусних рецепторів дистальної частини стравоходу та появою ваговагальних рефлюксів на бронхи [3, 4].

У пацієнтів із кислими рефлюксами глибина і поширеність ерозивних дефектів корелювали зі ступенем кислотної агресії, про що свідчили значення pHmin при ступенях A та B — 2,23 ± 0,17 порівняно з 1,47 ± 0,06 ($p < 0,001$) та середнє значення pH при ступенях C і D — 4,71 ± 0,28 порівняно з 3,24 ± 0,31 ($p < 0,01$). Статистично значущо відрізнялись й інші показники pH-метрії. З прогресуванням ступеня езофагіту подовжувався час закиду pH < 4,0: (69,24 ± 2,24) хв ($p < 0,01$), при ступенях A і B — (10,42 ± 0,64) %, при ступенях C і D — (6,27 ± 0,17) % ($p < 0,05$). Суттєвим було збільшення кількості кислих епізодів тривалістю понад 5 хв (з 49,24 ± 3,17 до 62,21 ± 4,22; $p < 0,001$). Таке подовження контакту кислого рефлюктату

Таблиця 3. **Симптоматичний індекс (%) у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу**

Симптом	Хворі з переважанням кислих рефлюксів (n = 40)	Хворі з переважанням змішаних рефлюксів (n = 40)
Біль у нижній частині стравоходу	75,15 ± 5,58	48,58 ± 0,71
Регургітація	72,89 ± 4,38	33,84 ± 2,99
Печіння язика	57,22 ± 3,12	49,75 ± 4,21
Дисфагія	68,74 ± 2,28	38,22 ± 2,34
Нудота	33,38 ± 1,14	81,89 ± 7,47
Гіперсалівація	86,11 ± 7,15	42,73 ± 3,33
Розлади сну	37,48 ± 2,28	59,72 ± 4,41
Кардіальний синдром	68,54 ± 4,08	46,48 ± 3,97
Бронхопульмональний синдром	51,98 ± 5,13	57,86 ± 47,48
Орофарингеальний сидром	86,28 ± 6,15	51,01 ± 3,31
Стоматологічний синдром	22,07 ± 1,54	25,12 ± 1,70

Таблиця 4. **Результати ^{13}С-октанового дихального тесту у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (n = 80)**

Група	Практично здорові (n = 10)	Хворі з переважанням кислих рефлюксів (n = 40)	Хворі з переважанням змішаних рефлюксів (n = 40)
Період напіввиведення твердої їжі зі шлунка, хв	64,69 ± 2,17	45,25 ± 1,34*	139,24 ± 11,87*#
Коефіцієнт спорожнення	3,97 ± 0,03	4,15 ± 0,13*	2,12 ± 0,19*#

Примітка. * Різниця щодо значення показника практично здорових статистично значуща (p < 0,05).
Різниця щодо значення показника хворих із переважанням кислих рефлюксів статистично значуща (p < 0,05).

зі слизовою оболонкою стравоходу статистично значущо збільшувало глибину та поширення ерозивних дефектів (r = 0,88; p < 0,001).

Дані щодо показників ^{13}С-октанового дихального тесту наведено в табл. 4. У пацієнтів з переважанням кислих рефлюксів виявлено переважання гіпермоторного типу скоротливості шлунка і надмірно прискорену евакуацію їжі. Показники евакуаторної функції шлунка свідчили про дискінетичне пролабування та пропульсію крізь нижній діафрагмальний сфінктер і потрапляння агресивного кислого вмісту в шлунок.

При переважанні змішаних рефлюксів у хворих спостерігали тенденцію до гіпокінетичної моторики шлунка, на що вказувало сповільнення T½ порівняно як зі здоровими особами (p < 0,05), так і з пацієнтами з переважанням кислих рефлюксів (p < 0,05), і статистично значуще зниження GEC (p < 0,05).

У 70 % хворих при переважанні кислих рефлюксів виявлено гіпертонічно-гіперкінетичний тип моторно-евакуаторної функції шлунка. Про це також свідчила наявність сильної прямо пропорційної кореляції між T½ і середнім значенням pH у нижній частині стравоходу (r = 0,85; p < 0,001) та між GEC і середнім значенням pH (r = 0,79; p < 0,001). Нормокінетичну та гіпокінетичну моторику шлунка спостерігали статистично значущо рідше. Отже, у пацієнтів із поєднанням гіперкінетичного стану моторики та тривалого кислотного закиду у стравохід власне ацидний компонент відіграє провідну роль у прогресуванні недуги, що зумовлює необхідність застосування вищих доз антацидів. За результатами наших досліджень, для хворих із частими і тривалими лужними рефлюксами характерним був гіпотонічно-гіпокінетичний тип (57,5 %), про що свідчила наявність середньої сили прямо пропорційної кореляції між T½ і переважанням лужного pH у стравоході (r = 0,62; p < 0,01) та між GEC і переважанням лужного pH (r = 0,68; p < 0,01). У кожного п'ятого пацієнта не було встановлено суттєвого порушення моторики шлунка. На нашу думку, структурні зміни слизової оболонки стравоходу спричинені пошкоджувальним впливом ацидного компонента, тривалим стазом у шлунку та закидом ретроградно дуоденального вмісту із жовчними кислотами. Лікування цих хворих доцільно доповнити прокінетичним препаратом і середником, який би нейтралізував біліарний компонент рефлюктату.

У всіх хворих на ГЕРХ було визначено вміст Г-17, холецистокініну-панкреозиміну, пепсиногену-I та пепсиногену-II (табл. 5).

У хворих на ГЕРХ виявлено різноспрямовані зміни гормонального забезпечення функціону-

Таблиця 5. **Вміст гастроінтестинальних гормонів та пепсиногенів у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (n = 80)**

Група	Практично здорові (n = 10)	Хворі з переважанням кислих рефлюксів (n = 40)	Хворі з переважанням змішаних рефлюксів (n = 40)
Гастрин-17, пмоль/л	8,85 ± 1,37	4,28 ± 0,21*	24,28 ± 1,87*
Пепсиноген I, мг/л	106,0 ± 9,91	375,18 ± 15,25*	112,27 ± 8,74
Пепсиноген II, мг/л	11,51 ± 1,01	15,12 ± 1,24	37,44 ± 3,41*
Пепсиноген I/ пепсиноген II	13,20 ± 1,00	22,83 ± 1,89 *	5,57 ± 0,47*
Холецистокінін-панкреозимін, нг/мл	5,91 ± 0,34	3,25 ± 0,17*	7,27 ± 0,42*

Примітка. * Різниця щодо значення показника практично здорових статистично значуща (p < 0,05).

вання секреторної та моторно-евакуаторної функції нижньої частини стравоходу, шлунка та сфінктерного апарату.

При переважанні кислих рефлюксів виявлено зниження концентрації Г-17, холецистокінін-панкреозиміну ($p < 0,05$), підвищення рівня пепсиногену I ($p < 0,05$), збільшення відношення пепсиногену I/пепсиногену II та рівня пепсиногену II ($p > 0,05$). При переважанні змішаних рефлюксів діагностовано гіпергастринемію ($p < 0,05$), високий рівень холецистокініну-панкреозиміну ($p < 0,05$) та пепсиногену II ($p < 0,05$), спостерігали тенденцію до зниження концентрації пепсиногену I ($p > 0,05$), статистично значуще зменшення відношення пепсиногену I/пепсиногену II ($p < 0,05$).

Аналіз зв'язку концентрації Г-17 у крові з показниками добового моніторування pH у нижній частині стравоходу за допомогою методу відношення шансів (ВШ) виявив, що у хворих із низьким рівнем Г-17 переважали кислі рефлюкси з pH 3,0—3,99 (ВШ 8,69; $p = 0,04$) і pH 2,0—2,99 (ВШ 7,43; $p = 0,02$), дещо рідше — з pH 1,0—1,99 (ВШ 3,0; $p = 0,03$). Найчастіше (у (23,4 ± 2,4) випадку) у нижній третині стравоходу реєстрували pH 2,0—2,99, рідше (у (15,4 ± 1,6) випадку) — pH 3,0—3,99. У (8,9 ± 1,9) випадку на добу виявляли рефлюкси з надто кислим вмістом (pH 1,0—1,99). Лужних рефлюксів у хворих на ГЕРХ із низьким рівнем Г-17 у сироватці крові не зареєстровано.

У пацієнтів із підвищеним вмістом Г-17 частіше реєстрували лужні рефлюкси з pH 7,0—7,99 (ВШ 2,6; $p = 0.04$), сумарна кількість яких становила (15,5 ± 2,1) епізоду на добу ($p < 0,05$), в осіб з нормальним рівнем Г-17 — (2,3 ± 0,4) випадку. У хворих з високим вмістом Г-17 у (6,2 ± 1,1) випадку реєстрували pH 8,0—8,5, тоді як у пацієнтів з нормальним та зниженим рівнем Г-17 — відсутність епізодів такого залужнення. Це можна пояснити стимулювальним впливом гастрину на перистальтику шлунково-кишкового тракту. Г-17 індукує виділення секретину, а холецистокінін-панкреозимін, як наслідок, посилює секрецію жовчі та панкреатичного секрету, які закидаються в шлунок та стравохід. Холецистокінін-панкреозимін також стимулює виділення шлункового секрету, пригнічує його евакуацію, розслаблює сфінктер Одді.

Аналіз залежності між рівнем Г-17 у крові та тривалістю ГЕРХ виявив, що в пацієнтів з давністю захворювання до 1 року та від 1 до 5 років концентрація Г-17 у сироватці крові становила відповідно (5,41 ± 1,12) і (7,33 ± 1,40) пмоль/л ($p > 0,05$). У 75,50 % хворих з давністю захворювання понад 5 років рівень Г-17 становив у середньому (20,55 ± 3,10) пмоль/л, перевищуючи показники осіб з тривалістю ГЕРХ до 1 року та від 1 до 5 років відповідно в 3,8 та 2,8 разу ($p < 0,05$).

Виникнення патологічних гастроезофагеальних рефлюксів значною мірою залежить від порушеної моторики шлунка і дванадцятипалої кишки, тоді як інфікування та ерадикація *Helicobacter* pylori не відіграють важливої ролі в генезі ГЕРХ, що відзначено в Маастрихтському консенсусі IV [14]. Дискоординація моторно-евакуаторної функції верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, зокрема шлунка, є підгрунтям до появи змішаних (дуоденальних) рефлюксів унаслідок дисбалансу у скоротливій діяльності антрального та пілоричного відділів шлунка і дванадцятипалої кишки. Швидкість скорочення шлунка також залежить від рівня деяких гастроінтестинальних гормонів, зокрема греліну (біохімічний предиктор цього процесу) та гастрину [13, 14]. Зниження тонусу шлунка і збільшення періоду евакуації з нього часто поєднується з підвищеною скоротливою здатністю дванадцятипалої кишки, появою дуоденогастрального та гастроезофагеального рефлюксів та розвитком ГЕРХ [5]. Існує певний зв'язок між появою таких рефлюксів із функцією гастринових рецепторів, оскільки гастрин підсилює моторну функцію шлунка.

Висновки

При гастроезофагеальній рефлюксній хворобі переважно діагностували ступені езофагіту А (23,75 %), В (37,50 %) та С (25,00 %) згідно з Лос-Анджелеською ендоскопічною класифікацією.

За даними добового моніторування pH у нижній третині стравоходу, у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу майже з однаковою частотою реєстрували кислі та змішані рефлюкси. Кількість епізодів кислої регургітації становила 57 випадків, час утримання $pH < 4$ — (77,24 ± 5,14) хв/добу, кількість рефлюксів зі змішаним вмістом із $pH > 7$—9 випадків, їх тривалість — (75,25 ± 0,61) хв/добу.

У разі переважання кислих стравохідних рефлюксів установлено підвищення скоротливої функції шлунка з T½ (45,25 ± 1,34) хв ($p < 0,05$), а у разі переважання змішаних рефлюксів — сповільнений тип з T½ (139,24 ± 11,87) хв ($p < 0,05$).

У хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу з низьким рівнем гастрину-17 у сироватці крові переважали кислі рефлюкси з pH 3,00—3,99 (ВШ 8,69; $p = 0,04$), pH 2,00—2,99 (ВШ 7,43; $p = 0,02$) і pH 1,00—1,99 (ВШ 3,0; $p = 0,03$), а за підвищення концентрації гастрину-17 — змішані рефлюкси з pH 7,00—7,99 (ВШ 2,6; $p = 0,04$).

У хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу при переважанні кислих рефлюксів концентрація пепсиногену I у крові в 3,5 разу перевищувала показник здорових осіб, рівень пепсиногену II не відрізнявся від норми, значення їх співвідношення перевищувало норму, при переважанні змішаних рефлюксів концентрація пепсингогену I у крові була в межах норми, рівень пепсиногену II підвищувався, величина їх співвідношення була меншою за норму.

Перспектива подальших досліджень — оптимізація лікувальної тактики ГЕРХ з урахуванням особливостей рефлюктату у стравоході та характеру дискоординованості моторно-евакуаторної функції шлунка.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизмов развития к уменьшению клинических симптомов // Сучасна гастроентерол. — 2012. — № 3. — С. 32—38.
2. Гарник Т.П., Мирзабаев Н.А. Особливості клінічних виявів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 4. — С. 37—39.
3. Еремина Е.Ю., Зверева С.И., Рязанцева Д.Е. и др. Лечение пациентов с гастроезофагеальной рефлюксной болезнью. Все ли вопросы решены? // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2015. — № 5. — С. 32—39.
4. Кабанец Н.С. Внепищеводные проявления гастроэзофагальной рефлюксной болезни // Новости медицини и фармации. Гастроентерология. — 2012. — № 4. — С. 34.
5. Леушина Е.А., Чичерина Е.Н. Современное представление о моторно-эвакуаторных нарушениях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) // Лечащий врач. — 2015. — № 8. — С. 31—35.
6. Ливзан М.А., Денисова О.А. Особенности курации больных пожилого и старческого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Лечащий врач. — 2015. — № 8. — С. 36—38.
7. Решетников О.В., Курилович С.А., Симонова Г.И. и др. Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса и качество жизни: популяционное исследование // Тер. архив. — 2014. — № 2. — С. 11—14.
8. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология: Ру-во. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Гэотар-Медиа, 2015. — 816 с.
9. Чернявский В.В. Клиническое применение ^{13}С-октаноевого дыхательного теста при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Вестн. КазНМУ. — 2013. — № 1. — С. 33—35.
10. Chihiro M., Nobutake Y., Takeshi S. et al. Background factors of reflux esophagitis and non-erosive reflux disease: A cross-sectional study of 10,837 subjects in Japan // PLOS ONE. — 2013. –N 8. — P. 1—9.
11. Di Mario F., Goni E. A non-invasive approach to diagnosis of upper gastrointestinal diseases. — Milan: AREA QUALITÀ S.r.l, 2015. — 64 p.
12. Donald O., Castell M.D. Laryngopharyngeal reflux to be or not to be? // J. Clin.Gastroenterol. — 2013. — N 3. — P. 193—194.
13. Katz O.P., Gerson L.B., Vela M.F. Corrigendum: Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Am. J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108. — P. 308—328.
14. Malfertheiner P., Megraud F., O'merian C.A. et al. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV // Gut. — 2012. — N 5. — P. 646—664.
15. Muneki I., Jun N., Ayumi T. et al. Correlation between the serum pepsinogen i level and the symptom degree in proton pump inhibitor-users administered with a probiotic // Pharmaceuticals. — 2014. — Vol. 7. — P. 754—764.
16. Nwokediko S.C. Current trends in the management of gastroesophageal reflux didease: a review [Електронний ресурс] // ISRN Gastroenterol. — 2012. — 391631. — doi:10.5402/2012/39163.
17. Thomas E., Wade A., Crowfond G. et al. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targering alginate-antacid (Gaviskon Double Action) — a double blind placebo-controlled pilot study in gastro-esophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol. 39. — P. 595—602.

В. Б. Бойчук
ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

Исследование роли интестинальных гормонов и пепсиногенов в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Цель — изучить характер изменений моторно-эвакуаторной функции желудка и показатели суточной pH-метрии в нижней трети пищевода, установить роль гастрина-17 (Г-17), холецистокинина-панкреозимина, изменений уровня пепсиногенов I и II и их соотношение в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материалы и методы. Обследованы 80 больных ГЭРБ. Диагноз устанавливали на основании анамнеза заболевания, жалоб, результатов суточного мониторинга pH в нижней трети пищевода, данных фибро-

эзофагогастродуоденоскопии, хромоэндоскопии, ^{13}С-октанового дыхательного теста, концентрации Г-17, пепсиногенов I и II и холецистокинина-панкреозимина в сыворотке крови.

Результаты. После проведения суточного мониторинга pH в нижней трети пищевода у 40 больных ГЭРБ было выявлено преобладание кислых рефлюксов, а у остальных — смешанных. У пациентов с преобладанием кислых рефлюксов среднее значение показателя ^{13}С-октанового дыхательного теста (период полувыведения твердой пищи из желудка) составляло (45,25 ± 1,34) мин. При преобладании смешанных рефлюксов диагностирована гипергастринемия, установлен высокий уровень холецистокинина-панкреозимина и пепсиногена II ((37,44 ± 3,41) мкг/л; $p < 0,05$), а также тенденция к гипокинетической моторике желудка, о чем свидетельствовало уменьшение периода полувыведения твердой пищи из желудка до (139,24 ± 11,87) мин. При преобладании кислых рефлюксов выявлено статистически значимое уменьшение содержания Г-17, холецистокинина-панкреозимина и пепсиногена II, повышение уровня пепсиногена I.

Выводы. По данным суточного мониторирования pH в нижней трети пищевода, частота кислых и смешанных рефлюксов была почти одинаковой. При преобладании кислых рефлюксов установлено повышение сократительной функции желудка, а при преобладании смешанных — замедленный тип моторики. У больных ГЭРБ с низким уровнем Г-17 в сыворотке крови преобладали кислые рефлюксы, а с высоким его содержанием — смешанные. При преобладании кислых рефлюксов концентрация пепсиногена I в крови в 3,5 раза превышала показатель здоровых лиц, а при преобладании смешанных — была в пределах нормы, тогда как уровень пепсиногена II был высоким.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, суточное мониторирование pH в нижней трети пищевода, ^{13}С-октановый дыхательный тест, гастропанель, холецистокинин-панкреозимин.

V. B. Boichuk
Ivano-Frankivsk National Medical University

Investigation of the role of certain intestinal hormones and pepsinogens in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease

Objective — to study changes of themotor and evacuation functions of stomachand indicators of the 24-hours pH monitoring in the esophageallower third, to establish the role of gastrin-17 (G-17), cholecystokinin-pancreozymin, changes in the level of pepsinogens I and II, and their correlation in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease (GERD).

Materials and methods. Examinations involved 80 patients with GERD. The GERD diagnosis was based on the diseaseanamnesis, patients' complaints, results of 24-hours pH monitoring in the lower third of the esophagus, results of esophagogastroduodenoscopy, chromoendoscopy, ^{13}C-octanoic breath test, serum levels of G-17, pepsinogens I and II (PI and II) and cholecystokinin-pancreozymin (C-P).

Results. The results of 24-hours pHmonitoring of the lower esophagusshowed the predominance of acid refluxes in 40 GERD patients and of the mixed refluxesin the rest of patients.In patients with predominance of acid refluxes, the mean values of the 13C-octanoic breath test (half-life excretion of solid food from the stomach) was (45.25 ± 1.34) min.In patients with the mixed refluxes, the hypergastrinemia was established, as well as the high C-P and PI II levels ((37.44 ± 3.41) μg/l; $p < 0.05$), as well as a trend towards the hypokinetic stomach motility, evident due to the decreasedhalf-life excretion of solid food from the stomach up to (139.24 ± 11.87) min. In case of the predominance of acid refluxes, the significance reduction of the G-17, C-P and PI II levels was reveled, and increased PI I levels.

Conclusions. The results of 24-hours pH monitoring of the lower esophagus showed virtually equal rate of the acid and mixed refluxes.In case of the predominant acid refluxes, the accelerated stomachmotilitywas established, and the delayed motility was reveled in the patients with mixed refluxes.The acid refluxes prevailed in GERD patients with the low serum G-17 level and mixed reflux was more frequent in subjects with the increased levels. With the predominance of acid refluxes, blood levels of pepsinogen I was 3.5 times higher than in healthy people, and in case of the mixed reflux,it was within normal ranges with the increased levels of pepsinogen II.

Key words: gastroesophageal reflux disease, daily pH monitoring in the lower third of the esophagus, ^{13}C-octanoic breath test, gastropanel, cholecystokinin- pancreozymin.

Контактна інформація
Бойчук Віра Богданівна, асистент кафедри загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Тичини, 20/1. E-mail: viraboychuk@yahoo.com

Стаття надійшла до редакції 13 листопада 2017 р.