



В. Г. Міщук, І. Б. Ромаш

Івано-Франківський національний  
медичний університет

# Особливості виявів синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини та показники обміну колагену при його поєднанні з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

**Мета** — встановити поширеність фенотипових і вісцеральних маркерів синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) та характер змін сполучної тканини.

**Матеріали та методи.** В дослідження було залучено 120 пацієнтів: у 45 (група I) з них ГЕРХ перебігала як самостійне захворювання, у 75 (група II) — на тлі НДСТ. Контрольну групу утворили 12 практично здорових осіб без ознак НДСТ. Середній вік обстежених становив  $(42,0 \pm 6,5)$  року. Оцінку ознак НДСТ проводили згідно з критеріями, рекомендованими М. Moska та співавт., А. Dogia та співавт., та критеріями Т. І. Кадуриної, Л. М. Аббакумової в модифікації Т. Мілковської-Димитрової, а ступеня їх вираження — за шкалою Т.Ю. Смольнової. Концентрацію оксипроліну у сироватці крові та добовій порції сечі визначали фотоколориметричним методом, вміст матричної металопротеїнази-9 у сироватці крові — імуноферментним методом.

**Результати.** У хворих групи II таку ознаку НДСТ, як феномен Рейно, виявляли частіше у 2,1 разу, артралгію — в 6,4 разу, дисфагію — в 1,9 разу, періодичні висипання на шкірі — у 3,2 разу, виразки слизової оболонки порожнини рота — в 3,7 разу, ніж у пацієнтів групи I. Відзначено частіший розвиток у хворих групи I проксимальної м'язової слабкості. Аномалії розвитку внутрішніх органів виявлено в 88,0% пацієнтів групи II та 6,6% — групи I, нефроптоз і дистопію нирок — відповідно у 46,6 і 15,5% осіб, аномалії розвитку жовчного міхура — у 86,6 та 11,1% хворих. Рівень оксипроліну у сироватці крові та добовій порції сечі у пацієнтів групи I не відрізнявся від показників здорових осіб, але був нижчим в 1,7 разу порівняно з показником у групі II. Вміст оксипроліну у сечі у хворих групи II в 2,9 разу перевищував показник контрольної групи та в 3,89 разу — показник групи I ( $p < 0,05$ ). Концентрація матричної металопротеїнази-9 у пацієнтів групи I була більшою в 1,9 разу, а в осіб групи II — в 2,4 разу порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** У дорослих з ГЕРХ на тлі НДСТ переважають артралгії, феномен Рейно, знижена маса тіла, мають місце кісткові, суглобові та шкірні фенотипові ознаки, які корелюють з частотою і тривалістю гастроєзофагеального рефлюксу. Тактика лікування таких хворих має враховувати ці зміни.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, недиференційована дисплазія сполучної тканини, оксипролін, матрична металопротеїнази-9.

Недиференційовану дисплазію сполучної тканини (НДСТ) розглядають як клінічні та серологічні системні автоімунні вияви, які не відповідають критеріям для визначення захворювань сполучної тканини [7].

З клінічних позицій, НДСТ — це гетерогенна за походженням і поліморфна за виявами група станів, в основі яких лежать різні дефекти формування колагенових та еластинових волокон у результаті генетичної схильності, котрі призводять до порушення на тканинному рівні та рівні організму [6].

Поширеність НДСТ точно не встановлено. Вона становить від 13 до 38,0 % [2], що зумовлено різними підходами до класифікації та діагностики [5] і трансформацією її в частини хворих у певні автоімунні захворювання [14–16]. Нині НДСТ розглядають як основу, що визначає особливості перебігу асоційованої з нею патології та тенденцію до хронізації останньої, частих рецидивів, а також особливості підходів до лікування поєднаної патології та його ефективність.

Однією із систем, яка найчастіше залучена у патологічний процес при НДСТ, є шлунково-кишковий тракт, а серед його органів — стравохід [13]. НДСТ зумовлює зміни розмірів органів травлення і насамперед стравоходу, що, вірогідно, пов'язано з мезенхімальним походженням останнього і широким представництвом сполучної тканини в усіх його шарах [8]. У 29,0 % хворих із НДСТ Y. Kondo та співавт. діагностували гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР), тоді як серед осіб без НДСТ — у 2,0 %. Ще частіше вияви з боку гастроєзофагеальної системи виявляли на тлі патології сполучної тканини, зокрема її недиференційованої дисплазії. Так, гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР) відзначено у 68,0 %, регургітацію — у 43,0 %, дисфагію — у 33,0 % пацієнтів. Окрім того, при НДСТ порушується баланс між чинниками агресії та захисту на слизовій оболонці стравоходу за рахунок послаблення останніх [3]. За результатами нижньостравохідної манометрії у 55 % хворих з патологією сполучної тканини відзначено зниження тонусу нижнього стравохідного сфінктера, симптомом цього може бути рефлюкс [9].

Недостатньо вивчено вияви та механізми формування коморбідності НДСТ і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у дорослих.

Мета дослідження — встановити поширеність фенотипових та вісцеральних маркерів синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та характер змін з боку сполучної тканини.

### Матеріали та методи

Обстежено 357 пацієнтів на ГЕРХ, котрих лікували стаціонарно в університетській клініці ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» та у терапевтичному відділенні № 2 центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська. В дослідження було залучено 120 пацієнтів (65 чоловіків та 55 жінок): у 75 з них (група II) ГЕРХ перебігала на тлі НДСТ, у 45 (група I) — як самостійне захворювання. Контрольну групу утворили 12 практично здоро-

вих осіб без ознак НДСТ. Середній вік обстежених становив  $(42,0 \pm 6,5)$  року. Дослідження схвалено комітетом з біоетики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» та проведене відповідно до принципів Гельсінської декларації. До початку дослідження всі пацієнти підписали інформовану згоду.

Окрім традиційних загальноклінічних та загальнолабораторних методів дослідження в усіх пацієнтів цілеспрямовано проводили пошук фенотипових і вісцеральних ознак синдрому НДСТ згідно з критеріями, рекомендованими М. Moska та співавт., 1999, 2006 [11, 12], А. Dogia та співавт. 2005 [10], критеріями Т. І. Кадуриної, Л. Н. Аббакумової в модифікації Т. Мілковської-Димитрової, ступеня їх вираження — за шкалою Т. Ю. Смольнової [2008]. Також визначали наявність ознак гіпермобільності суглобів згідно з критеріями Бейтона за бальною шкалою, де один бал — це наявність патологічного перерозгинання в одному суглобі з одного боку. У разі 4–9 балів встановлюють гіпермобільність. Ще одним критерієм був симптом Валкера — Мурдоха.

Критеріями залучення в дослідження була наявність таких типових для ГЕРХ скарг, як печія, дисфагія, регургітація, езофагіту різного ступеня за результатами фіброєзофагогастроуденоскопії (ФЕГДС). Для встановлення характеру патологічних рефлюксів проводили реєстрацію рН у нижній третині стравоходу методом добового трансназального рН-моніторингу на портативному апараті «Ацидогастрограф» з реєстратором 1 рН-М (ТОВ «Старт», м. Вінниця).

Для оцінки обміну колагену визначали концентрацію оксипроліну в сироватці крові та добовій порції сечі фотоколориметричним методом. Вміст матричної металопротеїнази-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) у сироватці крові визначали імуноферментним методом на апараті Immuno Chem-2100, Microplate Reader, застосовуючи лабораторний набір The RayBiotech Human MMP-9 Enzyme Immunoassay Kit (США).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 7.0 та пакета статистичних функцій програми Microsoft Excel. Статистичну значущість отриманих результатів підтверджували за допомогою коефіцієнта Стюдента. Порівняння якісних ознак здійснювали шляхом розрахунку критерію  $\chi^2$  з використанням аналізу таблиць  $\chi^2$ -розподілу. Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом Пірсона. Для опису кількісних ознак використовували середнє арифметичне (M), стандартну похибку (m), та нижній і верхній квартилі (LQ — HQ).

## Результати

Порівняльні дані щодо поширеності НДСТ у хворих обох груп наведено у табл. 1.

У хворих з ГЕРХ на тлі НДСТ феномен Рейно виявляли у 2,1 разу частіше, ніж при ГЕРХ без порушення стану сполучної тканини (див. табл. 1). У 6,4 разу частіше у хворих з поєднаною патологією діагностували артралгії, в 1,9 разу — дисфагію. У пацієнтів з поєднаною патологією в 3,2 разу частіше періодично виникали висипання на шкірі, у 3,7 разу — виразки слизової оболонки порожнини рота, значно частіше — проксимальна м'язова слабкість. Нами не відзначено у хворих на ГЕРХ та при її поєднанні з НДСТ безпричинної лихоманки і неандрогенної алопеції. У обстежених з ГЕРХ не було таких симптомів, як фотосенсибілізація, ранкова скутість, ксеростомія, ксерофтальмія.

Дані щодо фенотипових ознак НДСТ наведено на рисунку. Кісткові фенотипові ознаки НДСТ траплялися значно частіше у пацієнтів групи II. Аналогічні зміни виявлено з боку шкірних та суглобових маркерів НДСТ.

Аномалії розвитку внутрішніх органів виявлено в 88,0% пацієнтів групи II та 6,6% — групи I, нефроптоз і дистопію нирок — відповідно у 46,6 і 15,5% осіб, аномалії розвитку жовчного міхура — у 86,6 та 11,1% хворих.

Важливу роль у стабілізації вторинної структури колагену відіграє оксипролін. Це дає підставу використовувати визначення його концентрації в крові та сечі як маркер порушення обміну колагену. Визначення концентрації оксипроліну в сечі використовують як маркер катаболізму колагену та інтенсивності цього процесу. Дані щодо рівня оксипроліну в сироватці крові та добовій порції сечі наведено у табл. 2.

Рівень оксипроліну в сироватці крові та добовій порції сечі у хворих на ГЕРХ без ураження сполучної тканини не відрізнявся від показників здорових осіб, а концентрація ММР-9 у сироватці крові перевищувала показник здорових осіб в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ). У хворих на ГЕРХ, поєднану з НДСТ, рівень оксипроліну в сироватці крові статистично значущо ( $p < 0,05$ ) в 1,7 разу перевищував показник здорових осіб та хворих на ГЕРХ без пошкодження сполучної тканини. Вміст оксипроліну в сечі у хворих групи II був більшим у 2,9 разу порівняно з контрольною групою та в 3,89 разу — порівняно з групою I ( $p < 0,05$ ). Концентрація ММР-9 у сироватці крові у хворих із поєднанням ГЕРХ та НДСТ перевищувала показник здорових осіб в 2,4 разу, а показник пацієнтів із ГЕРХ без патології сполучної тканини — в 1,9 разу.

Аналіз показників трансназального добового моніторингу рН у нижній третині стравоходу

Таблиця 1. Частота виявлення ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу за М. Moska та співавт. (1999, 2006) та А. Dogia та співавт. (2005)

Ознака	Група I (n = 45)	Група II (n = 75)	$\chi^2$ (df = 1)	p
Феномен Рейно	10 (22,2%)	35 (46,6%)	7,170	0,008
Артралгії	3 (6,67%)	32 (42,6%)	17,643	<0,001
Фотосенсибілізація	–	15 (20,0%)	10,286	0,002
Немотивована втрата маси тіла	6 (13,3%)	25 (33,3%)	5,872	0,016
Ранкова скутість	–	2 (2,7%)	1,220	0,270
Сухість у роті (ксеростомія) та/або сухість очей (ксерофтальмія)	–	15 (20,0%)	10,286	0,002
Дисфагія	8 (17,8%)	26 (42,6%)	3,951	0,047
Рецидиви безпричинної лихоманки	–	–	–	–
Гастроєзофагеальний рефлюкс	40 (88,9%)	70 (93,3%)	0,727	0,394
Шкірні зміни (висип)	6 (13,3%)	32 (42,6%)	11,184	<0,01
Виразки порожнини рота	4 (8,8%)	25 (33,3%)	9,170	0,003
Алопеція (неандрогенна)	–	–	–	–
Проксимальна м'язова слабкість	1 (2,22%)	18 (24,0%)	10,009	0,002

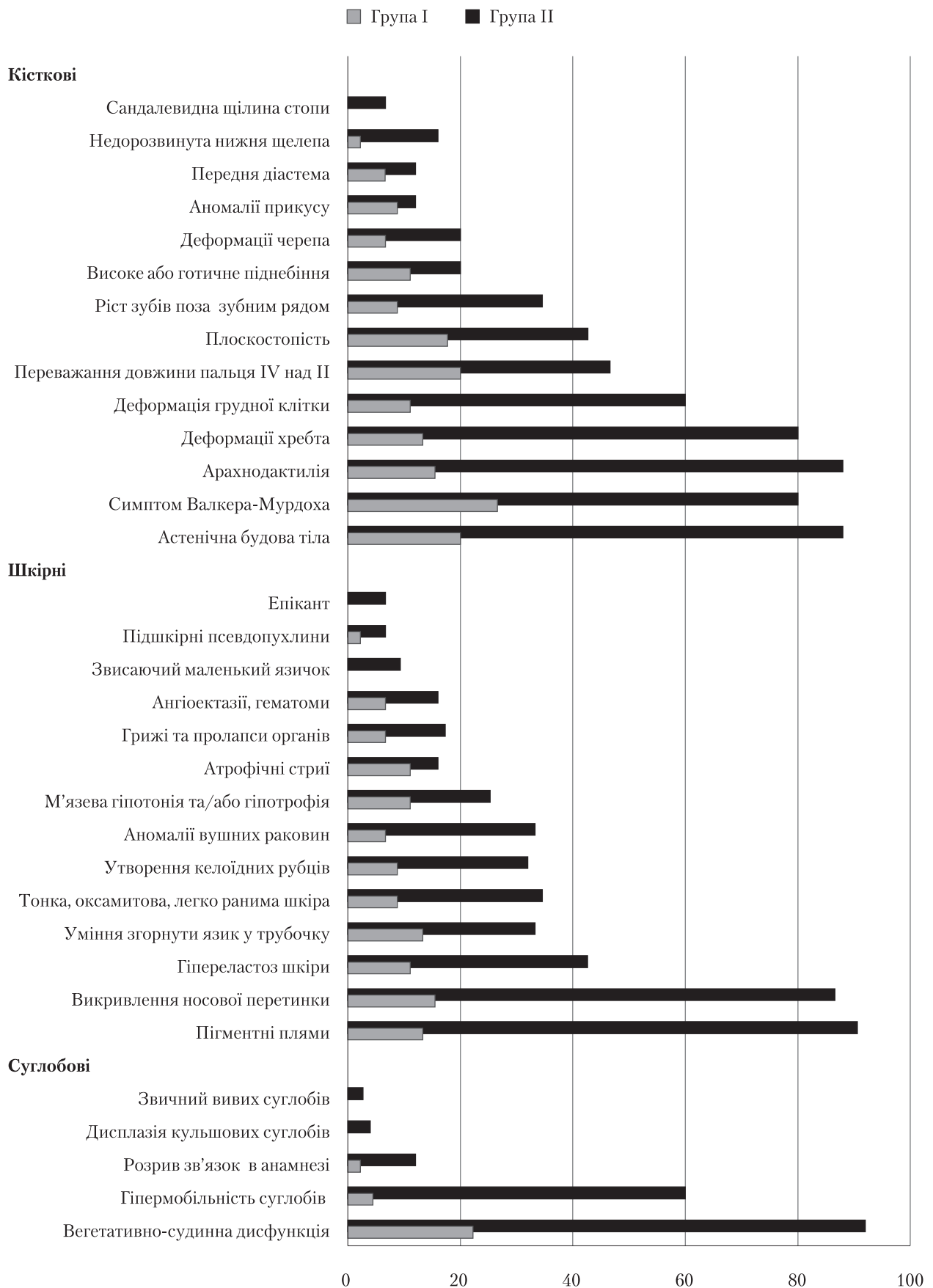


Рисунок. Фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини в обстежених пацієнтів, %

Таблиця 2. Вміст оксипроліну в крові та добовій порції сечі та матриксної металопротеїнази-9 ( $M \pm m$  (LQ–HQ))

Показник	Контрольна група (n = 12)	Група I (n = 45)	Група II (n = 75)
Оксипролін у сироватці крові, мкмоль/л	54,33 ± 2,44 (41,2–68,7)	53,33 ± 1,153 (39,0–69,0)	90,440 ± 0,725** (78,0–99,0)
Оксипролін у сечі, мкмоль/л	78,24 ± 4,35 (72,3–81,9)	57,711 ± 0,513 (54,7–61,0)	224,450 ± 1,323** (205,0–241,0)
ММР-9 у сироватці крові, пг/мл	1306,75 ± 87,80 (987,9–1045,2)	1894,13 ± 71,77 (1014,9–2757,5)	3608,50 ± 77,43** (3081,3–4039,8)

Примітка. \* Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

# Різниця щодо показників групи I статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

в хворих на ГЕРХ та при її поєднанні з НДСТ виявив, що рефлюкси з  $pH < 4$  реєстрували у 26,6 % пацієнтів групи I, а їх кількість становила ( $57 \pm 8$ ) епізодів, сумарною тривалістю ( $67 \pm 3$ ) хв, що становило 4,6 % від загального терміну моніторингування. У 60,0 % пацієнтів групи II кількість кислих рефлюксів становила ( $79 \pm 6$ ) епізодів, сумарною тривалістю ( $87 \pm 8$ ) хв, що становило 5,48 % від загального терміну моніторингування. Середній показник De Meester –  $23,01 \pm 2,24$  у пацієнтів з ГЕРХ та  $31,08 \pm 2,4$  у пацієнтів з поєднанням ГЕРХ і НДСТ ( $p < 0,05$ ). Також встановлено збільшення відсотка часу з  $pH < 4$  у нижній третині стравоходу у положенні стоячи та лежачи відповідно у 12,3 і 7,4 % хворих з поєднаною патологією та у 10,2 і 5,8 % осіб з ГЕРХ без супутньої патології. За результатами кореляційного аналізу встановлено прямо пропорційний зв'язок між кількістю рефлюксів з  $pH < 4$  тривалістю понад 5 хв і рівнем оксипроліну в добовій порції сечі ( $r = 0,66$ ) та в сироватці крові ( $r = 0,79$ ).

### Обговорення

Згідно з проектом European Reference Networks (ERN) ReCONNET [7] зарахування хворих до групи НДСТ можливе, якщо її вияви не є специфічними для таких захворювань сполучної тканини, як ревматоїдний артрит, склеродермія, системний васкуліт, міозит, системний червоний вовчак, синдром Шегрена [8]. Специфічні критерії зазначених захворювань траплялися в 2,7 % (ранкова скутість) – 20,0 % випадків (сухість сли-

зових оболонок (очей і ротової порожнини)). У хворих на ізольовану ГЕРХ симптоми, властиві НДСТ, траплялися значно рідше. Кісткові, суглобові та шкірні фенотипові ознаки дисплазії виявлено у 4,0–4,5 рази частіше у пацієнтів з ГЕРХ на тлі НДСТ. НДСТ середнього ступеня за шкалою Т. Ю. Смольнової відзначено у 69,3 % хворих з поєднаною патологією та у 44,4 % хворих з ізольованою ГЕРХ. Ознаки НДСТ важкого ступеня діагностовано у 4 % хворих групи I та були відсутні в осіб групи II. Отримані дані певною мірою збігаються з результатами досліджень Ю. С. Апенченко та співавт., 2014 [1] про переважання у дітей зі сполучнотканинною дисплазією і ГЕРХ кісткових та суглобових виявів.

Оскільки оксипролін відіграє важливу роль у стабілізації вторинних структур колагену, визначення його вмісту в сироватці крові та добовій порції сечі можна розглядати як маркер розпаду сполучнотканинних компонентів. Підвищення рівня ММР-9 посилює гідролізацію колагену IV типу та призводить до недостатності кардіального сфінктера [4], про що свідчить прямо пропорційний зв'язок між кількістю і тривалістю рефлюксів та маркерами сполучної тканини.

### Висновки

Таким чином, у дорослих з ГЕРХ на тлі НДСТ переважають артралгії, феномен Рейно, знижена маса тіла, мають місце кісткові, суглобові та шкірні фенотипові ознаки, які корелюють з частотою і тривалістю ГЕР. Тактика лікування таких хворих має враховувати ці зміни.

Конфлікту інтересів немає.

Учась авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – В. М.; збір та обробка матеріалу, написання тексту – І. Р.

## Список літератури

1. Апенченко Ю. С., Басалаева Н. В., Капустина Л. В. и др. Клинические и биохимические признаки дисплазии соединительной ткани у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Вестн. Иванов. мед. акад. — 2014. — № 3 (19). — С. 17—19.
2. Земцовский Э. В. Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани // Мед. вестн. — 2006. — № 11 (354). — С. 56—61.
3. Сичинава И. В., Шишов А. Я., Белоусова Н. А. Особенности проявлений гастродуоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. — 2012. — № 4 (91). — С. 6—10.
4. Соловьева Н. И., Рыжакова О. С. Методы определения активности матричных металлопротеиназ // Клиническая лабораторная диагностика. — 2010. — № 2. — С. 17—21.
5. Усенко О. Ю., Войтів Я. Ю. Частота та критерії діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих хірургічного стаціонару // Клінічна хірургія. — 2017. — № 10. — С. 5—7.
6. Чемоданов В. В., Краснова Е. Е. Принципы медицинского сопровождения детей с дисплазией соединительной ткани // Лечащий врач. — 2018. — С. 66—69.
7. Antunes M., Scirè C. A., Talarico R. et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines // RMD Open. — 2019. — N 4. — e000786.
8. Bodolay E., Csiki Z., Szekanez Z., Caramanolis G. P. et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD) // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2003. — Vol. 21, N 3. — P. 313—320.
9. Denaxas K., Ladas S. D., Karamanolis G. P. Evaluation and management of esophageal manifestations in systemic sclerosis // Ann Gastroenterol. — 2018. — Vol. 31 (2). — P. 165—170.
10. Doria A., Mosca M., Gambari P. F. et al. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? // J. Rheumatol. — 2005. — Vol. 32 (2). — P. 213—215.
11. Mosca M., Neri R., Bombardieri S. et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria // Clin. Exp. Rheumatol. — 1999. — Vol. 17 (5). — P. 615—620.
12. Mosca M., Tani C., Neri C. et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD) // Autoimmunity reviews. — 2006. — N 6 (1). — P. 1—4.
13. Nica A. E., Alexa L. M., Ionescu A. O. et al. Esophageal disorders in mixed connective tissue diseases // Journal of Medicine and Life. — 2016. — N 9 (2). — P. 141—143.
14. Patti M. G., Gasper W. J., Fisichella P. M. et al. Gastroesophageal reflux disease and connective tissue disorders: pathophysiology and implications for treatment // Journal of Gastrointestinal Surgery. — 2008. — Vol. 12 (11). — P. 1900—1906.
15. Pepmueller P. H. Undifferentiated connective tissue disease, mixed connective tissue disease, and overlap syndromes in rheumatology // Mo Med. — 2016. — Vol. 113 (2). — P. 136—140.
16. Soares R. V., Forsythe A., Hogarth K. et al. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux disease: key role of esophageal function tests in the diagnosis and treatment // Arq. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 48 (2). — P. 91—97.

В. Г. Мищук, И. Б. Ромаш

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

## Особенности проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани и показатели обмена коллагена при его сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

**Цель** — установить распространенность фенотипических и висцеральных маркеров синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и характер изменений соединительной ткани.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 120 пациентов: у 45 (группа I) из них ГЭРБ протекала как самостоятельное заболевание, у 75 (группа II) — на фоне НДСТ. Контрольную группу образовали 12 практически здоровых лиц без признаков НДСТ. Средний возраст обследованных составил  $(42,0 \pm 6,5)$  года. Оценку признаков НДСТ проводили согласно критериям, рекомендованным М. Moska и соавт., А. Dogia и соавт., и критериям Т. И. Кадуриной, Л. Н. Аббакумовой в модификации Т. Милковской-Димитровой, а степени их выраженности — по шкале Т. Ю. Смольновой. Концентрацию оксипролина в сыворотке крови и суточной порции мочи определяли фотокolorиметрическим методом, содержание матриксной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови — иммуноферментным методом.

**Результаты.** У больных группы II такой признак НДСТ, как феномен Рейно, выявляли чаще в 2,1 раза, артралгию — в 6,4 раза, дисфагию — в 1,9 раза, периодические высыпания на коже — в 3,2 раза, язвы слизистой оболочки полости рта — в 3,7 раза, чем у пациентов группы I. Отмечено более частое развитие у больных группы I проксимальной мышечной слабости. Аномалии развития внутренних органов выявлены у 88,0 % пациентов группы II и 6,6 % — группы I, нефроптоз и дистопию почек — соответственно у 46,6 и 15,5 % лиц, аномалии развития желчного пузыря — у 86,6 и 11,1 % больных. Уровень оксипролина в сыворотке крови и суточной порции мочи у пациентов группы I не отличался от показателей здоровых лиц, но был ниже в 1,7 раза по сравнению с показателем в группе II. Содержание оксипролина в моче у больных группы II в 2,9 раза превышало показатель контрольной группы и в 3,89 раза — показатель группы I ( $p < 0,05$ ). Концентрация матриксной металлопротеиназы-9 у пациентов группы I была больше в 1,9 раза, а у лиц группы II — в 2,4 раза по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** У взрослых с ГЭРБ на фоне НДСТ преобладают артралгии, феномен Рейно, снижена масса тела, имеют место костные, суставные и кожные фенотипические признаки, коррелирующие с частотой и продолжительностью гастроэзофагеального рефлюкса. Тактика лечения таких больных должна учитывать эти изменения.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, оксипролин, матриксная металлопротеиназа-9.

V. G. Mishchuk, I. B. Romash  
Ivano-Frankivsk National Medical University

## The specific features of syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia and collagen exchange indices in case of its combination with the gastroesophageal reflux disease

**Objective** — to determine the prevalence of phenotypic and visceral markers of syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) and nature of connective tissue changes in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD).

**Materials and methods.** The study involved 120 patients: 45 (Group I) patients with GERD, and 75 patients (Group II) with GERD against the background of UCTD. The control group consisted of 12 practically healthy persons, without UCTD signs. The mean age of the patients was  $42.0 \pm 6.5$  years. Evaluation of the UCTD signs was performed according to the criteria recommended by M. Moska et al., A. Doria et al., T.I. Kadurina, L. M. Abbakumova in the modification of T. Milkovskaya-Dimitrova, and the degree of their expression was assessed with the scale of T. Y. Smolnova. Concentration of oxyproline (OP) in blood serum and daily portion of urine was determined by photocolometric method; serum levels of Matrix metalloproteinase-9 were defined with immunoenzyme technique.

**Results.** It has been demonstrated that in comparison with the patients of group I, the following UCTD indices were higher in group II: Raynaud's phenomenon in 2.1 times, arthralgia in 6.4 times, dysphagia in 1.9 times, periodic skin rashes in 3.2 times, ulcers of oral mucous in 3.7 times. The proximal muscular weakness developed more frequent in patients of the Group I. At the same time, in 88.0% of patients of the Group II abnormalities in the development of internal organs have been revealed, while in the patients of Group I only in 6.6%. Nephroptosis and kidney dystopia were found in 46.6% of patients with comorbidity and in 15.5% of patients with isolated GERD; gall bladder abnormalities were more often (86.6%) in Group II, than in Group I (11.1%). The OP levels in blood serum and daily portion of urine in patients of Group I did not differ from those in healthy subjects, but were lower in 1.7 times compared to Group II. The urine OP levels in patients of Group II were higher in 2.9 times vs control group, and in 89 times higher ( $p < 0.05$ ) than in Group I. The Matrix metalloproteinase-9 level in patients of Group I was in 1.9 times higher, and in Group II in 2.4 times higher compared to the control group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** In adults with GERD against UCTD background, arthralgia, Raynaud's phenomenon, reduced body mass, bone, articular and skin phenotypic signs prevailed, that correlated with GERD frequency and duration. The above changes should be taken into consideration during the choice of the treatment strategy for this group of patients.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, undifferentiated connective tissue dysplasia, oxyproline, matrix metalloproteinase-9.

### Контактна інформація

Ромаш Ірина Богданівна, здобувач, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини  
<https://orcid.org/0000-0002-9749-7783>  
76010, м. Івано-Франківськ, вул. Гетьмана Мазепи, 144. E-mail: iromash@ifnmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 17 травня 2019 р.