

*Качула С.А.*

#### **БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ИНДОМЕТАЦИНА У ГОЛОДАЮЩИХ КРЫС НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ УДФ-ГЛЮКОЗЫ**

**Резюме.** Биотрансформация играет ключевую роль в терапевтическом эффекте индометацина, поскольку его метаболиты лишены противовоспалительного действия. На превращения препарата влияют различные факторы, в частности введение УДФ-глюкозы. Результаты исследования показали, что введение УДФ-глюкозы на фоне голодания крыс, ускоряет элиминацию неизмененного индометацина, способствует уменьшению времени полувыведения и среднего времени удержания препарата в крови и увеличивает его клиренс из плазмы крови.

**Ключевые слова:** УДФ-глюкоза, голодание, биотрансформация, индометацин, параметры фармакокинетики.

*Kachula S.A.*

#### **BIOTRANSFORMATION OF INDOMETHACIN IN HUNGRY RATS AGAINST INTRODUCTION OF UDP-GLUCOSE**

**Summary.** Biotransformation plays a key role in the therapeutic effect of indomethacin because its metabolites are devoid of anti-inflammatory action. On conversion of the drug is influenced by various factors, including the introduction of UDP-glucose. The results showed that the introduction of UDP of glucose on the background of starvation rats, accelerates elimination nonmetabolised indomethacin, results in the reduction of semi breeding time in blood and half-life time of the drug and increases its clearance from blood plasma.

**Key words:** UDP of glucose, starvation, biotransformation, indomethacin, pharmacokinetic parameters.

Стаття надійшла до редакції 6.09.2012р.

© Олійниченко А.В.

УДК: 616.53-008:17+616-056.52-02+616.43

*Олійниченко А.В.*

Житомирський інститут медсестринства кафедра "Сестринська справа" (вул. Велика Бердичівська 46/15, м.Житомир, 10002, Україна)

### **ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ, ПОЄДНОАНОЇ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

**Резюме.** У статті наведено результати дослідження гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з метаболічним синдромом. У дослідженні взяли участь 490 пацієнтів, яким окрім загальноклінічного обстеження проводилося добове моніторування рН у стравоході, антропометрія, відеофіброгастроуденоскопія. Автором зроблено висновок, що симптоми печії і здуття живота можуть слугувати надійними діагностичними критеріями гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з метаболічним синдромом. Для діагностики метаболічного синдрому найбільш цінними є такі антропометричні показники: індекс маси тіла (>27,0 кг/м<sup>2</sup>), абдомінальне ожиріння (окружність талії у чоловіків >94 см, у жінок - >80 см, ), а також підвищення інтенсивності основного обміну (>1500 ккал/добу). Чинниками ризику для гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з метаболічним синдромом, є чоловіча стать і вік більше 50 років. Біль в епігастрії є ознакою рефлюкс-езофагіту, ступінь вираженості якого можна встановити лише при ендоскопії.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, діагностичні критерії, антропометрія, основний обмін.

#### **Вступ**

Актуальність проблеми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) поєднаної з метаболічним синдромом (МС) зумовлена зростанням кількості хворих з цією патологією і її ускладненнями. Епідеміологічні дані за наслідками досліджень останніх років свідчать про збільшення як частоти ГЕРХ, так і МС [Вдовиченко та ін., 2006; Острогляд, 2008; Бабак, 2010; Ierardi et al., 2010].

Характерними симптомами ГЕРХ є печія і регургітація, а найбільш поширеним ускладненням - рефлюкс-езофагіт. В основі патогенезу ГЕРХ лежать моторні порушення, сприяючі виникненню гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР). До них перш за все відносять дисфункцію нижнього стравохідного сфінктера (НСС) і неадекватність перистальтики стравоходу, що забезпечує його кліренс. Оцінити моторику стравоходу, тиск НСС, а також тиск у фундальному відділі шлунка дозволяє стравохідно-шлункова манометрія. Для виявлення і оцінки вираженості гастроєзофагеального та дуодено-гастрального рефлюксу використовують рН-моніторинг стравоходу та

шлунку в різних модифікаціях: добовий, 12-тигодинний, 6-тигодинний, 4-годинний [Вдовиченко та ін., 2006; Острогляд, 2008]. Проте, ці методи не позбавлені недоліків, найбільш вагомим серед яких є неможливість за їх допомогою оцінити стан слизової оболонки стравоходу та діагностувати наявність ускладненої ГЕРХ.

Тому вирішальною, як у діагностиці ГЕРХ, так і при визначенні тактики лікування, є ендоскопічна візуалізація слизової оболонки стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки, яка дозволяє оцінити не лише морфологічні зміни верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, але й їх моторику за наявністю жовчного рефлюксу до шлунку й стравоходу. За ендоскопічними змінами стравоходу виділяють 2 основні форми ГЕРБ: з рефлюкс-езофагітом і без езофагіту (ендоскопічно негативна). Діагноз ендоскопічно негативною ГЕРБ базується на виявленні симптомів, що турбують хворого, тобто на суб'єктивних даних. При цьому ведучим, а нерідко і єдиним, клінічним проявом ГЕРБ є печія, яка негативно впливає на само-

почуття і якість життя. Найчастіше вона виникає внаслідок патологічного рефлюксу, проте разом з останнім, формування відчуття печії може бути пов'язане з гіперчутливістю стравоходу на тлі змін психічного статусу пацієнта [Бордін, 2010; Ігнашук, Серкова, 2010].

Клінічна картина ускладненої рефлюкс-езофагітом ГЕРХ визначається ступенем змін слизової оболонки стравоходу згідно з Лос-Анджелеською класифікацією езофагітів ("Малі ознаки", рефлюкс-езофагіт А, В, С, D).

Причина ГЕРХ до сих пір не встановлена. Натомість виявлено низку чинників ризику, серед яких особливе місце посідає ожиріння. Одні дослідники визнають чинником ризику ГЕРХ ожиріння загалом, інші - лише його особливу форму - МС [Dent et al., 2001; Vakil et al., 2006; Bechade et al., 2009; Ierardi et al., 2010].

Антропометричні показники, зокрема індекс маси тіла (ІМТ) дозволяє визначати зайву (надлишкову) масу тіла без ожиріння ( $25,0 \leq \text{ІМТ} < 30,0 \text{ кг/м}^2$ ), помірне ожиріння або ожиріння I ст. ( $30,0 \leq \text{ІМТ} < 35,0 \text{ кг/м}^2$ ), ожиріння середньої важкості або II ст. ( $40,0 \leq \text{ІМТ} < 45,0 \text{ кг/м}^2$ ), а величина абдомінального периметру (окружність талії) у чоловіків  $>94 \text{ см}$ , у жінок  $>80 \text{ см}$ , є вирішальним критерієм в діагностиці абдомінального (вісцерального) ожиріння як невід'ємної складової МС. З появою нових апаратно-інструментальних методів визначення вмісту в організмі загальної, внутрішньої та абдомінальної жирової тканини (спіральна комп'ютерна томографія, імпедансний аналізатор складу тканин організму тощо) відкрились нові перспективи досліджень у цьому напрямку.

*Мета* дослідження: вивчити клінічну картину гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з метаболічним синдромом, оптимізувати діагностику та визначити чинники ризику з урахуванням показників антропометрії, вмісту в організмі (питомої ваги) жирової тканини, інтенсивності основного обміну та ендоскопічних змін слизової оболонки стравоходу.

## Матеріали та методи

Як ГЕРХ, так і МС не входять до затвердженого МОЗ України переліку діагнозів статистичної звітності. Тому показники захворюваності на ГЕРХ і МС, а також на їх поєднання, формувалися на основі проспективного когортного дослідження, проведеного автором за класичними критеріями формування когорти.

Згідно з авторською концепцією, за якої при МС гіперглікемія та артеріальна гіпертензія є симптоматичними, а сам МС не є простою комбінацією есенціальної артеріальної гіпертензії, ожиріння і цукрового діабету 2 типу як нозологічних одиниць, а є перехідною стадією розвитку загального захворювання організму, своєрідною розвилкою на перехресті поліморбідності, де відбувається формування певної нозологічної одиниці зі всіма притаманними для неї ускладненнями, а саме: есенціальної артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу, тяжкого ожиріння, ішемічної хвороби серця, жов-

чно-кам'яної хвороби, жирового гепатозу → стеатогепатиту, стеатозу підшлункової залози → панкреонекрозу → хронічного панкреатиту тощо.

Тому до досліджуваної когорти не включали занедбаних хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію, декомпенсований та компенсований інсуліном цукровий діабет 2 типу, тяжке ожиріння III ст., нестабільну стенокардію, атеросклеротичний та постінфарктний кардіосклероз із недостатністю кровообігу II-III ст., жовчно-кам'яну хворобу та стеатогепатит з їхніми ускладненнями, що потребували строгого дотримання власних протоколів і стандартів лікування.

Крім того, при відборі хворих використовували наступні критерії: чоловіки та жінки у віці 18 - 80 років; наявність клінічних та лабораторно-інструментальних ознак ГЕРХ і ГЕРХ+МС: пацієнти, що дали згоду перед включенням до дослідження і здатні виконувати належним чином діагностичні і лікувальні процедури.

Критерії виключення: участь у будь-якому іншому науковому дослідженні; невідповідність хворого критеріям включення до протоколу дослідження; ВІЛ-інфікування; наркоманія; хронічний гепатит з гепатоцелюлярною недостатністю; цироз печінки з гепатоцелюлярною недостатністю; обтураційна жовтяниця; новоутворення будь-якої локалізації; енцефалопатія та інші психічні розлади і захворювання; хвороби нирок та сечовидільної системи з нирковою недостатністю (креатинін крові  $>0,15 \text{ ммоль/л}$ ); інші хронічні хвороби з декомпенсацією органів і систем 2-го і 3-го ступенів; вагітність і лактація; гострі інфекційні захворювання та активний туберкульоз; непереносність омепразолу і пантопразолу, урсодеооксихолової кислоти, метформіну, антигіпертензивних препаратів, денолу, сиропу солодки, пацієнти, які завідомо не будуть виконувати вимоги протоколу дослідження або нездатні його виконувати, не дивлячись на їх згоду; хворі, котрі змушені приймати ліки, що могли вплинути на результати даного протоколу: кортикостероїди, інсулін, інтерферон, імуномодулятори тощо.

Критеріями діагностики ГЕРХ був "Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на гастро-езофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ)", затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271, з урахуванням критеріїв Монреальського та Гштадського консенсусів (2006) по діагностиці і стратегії лікування ГЕРХ з використанням шкали ReQuest.

При проведенні аналізу даних користувались Лос-Анджелеською класифікацією езофагітів (1994). За наявності ускладненого перебігу ГЕРХ (стравохід Баррета, кила стравохідного отвору діафрагми, запально-виразкова стриктура стравоходу) використовували Паризькі критерії (2004) метаплазії епітелію стравоходу.

При клінічному спостереженні аналізувалися скарги і результати фізикального обстеження. Оцінка симптомів проводилась за модифікованою шкалою Лайкерта. Класична шкала Лайкерта у загальному вигляді включає 5 пунктів: категорично не згоден; не згоден; трудно відпо-

вісти; згоден; повністю згоден. Адаптована нами до завдань дослідження вагомості симптомів шкала Лайкерта, наприклад стосовно печії має наступну градацію: печії немає; інколи (не частіше, ніж 1 раз на місяць), не змінює звичного режиму праці і відпочинку, не порушує сну, не погіршує якості життя; не часто (менше 1 разу на 2 тижні), з'являється після куріння або прийому алкоголю, незначно змінює звичний режим праці і відпочинку, не порушує сну, дещо погіршує якість життя, часто (більше 1 разу на 2 тижні), провокується їжею, змінює звичний режим праці і відпочинку, не порушує сну, однак погіршує якість життя; щодня, постійна впродовж дня і ночі, порушує звичний режим праці і відпочинку, порушує сон та істотно погіршує якість життя.

Для діагностики МС використовували критерії діагностики Міжнародної федерації з вивчення діабету (IDF, 2005), за якими наявність абдомінального ожиріння визначається як його обов'язковий компонент, критерії ATP III (Adult Treatment Panel 2001) з корективами, які були внесені у 2005 р. на I Міжнародному конгресі "Преддіабет і метаболічний синдром" (Берлін) та на 75-му конгресі Європейського товариства з атеросклерозу в Празі (2005), з врахуванням рекомендацій експертів Всеросійського наукового товариства кардіологів по діагностиці і лікуванню метаболічного синдрому другого перегляду (2009).

Серед пацієнтів, що зверталися до Житомирського обласного консультативного діагностичного центру методом випадкової вибірки було відібрано дві групи. Основну групу (250 осіб) склали хворі з ГЕРХ, поєднану з МС, контрольну групу порівняння склали 240 хворих на ГЕРХ без МС.

Діагностичні критерії МС, що використовувалися:

*основні:* центральний (абдомінальний) тип ожиріння (обвід талії у чоловіків >94 см, у жінок >80 см, вимірювання обводу талії проводили гнучкою стрічкою з точністю до 0,001 м);

*додаткові:* артеріальна гіпертензія (АТ $\geq$ 130/85 мм рт ст.); рівень тригліцеридів крові (ТГ)  $\geq$ 1,7 ммоль/л; вміст ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у чоловіків <1,0 ммоль/л, у жінок <1,2 ммоль/л; вміст ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) >3,0 ммоль/л; гіперглікемія натще (рівень глюкози в плазмі крові >6,1 ммоль/л); порушення толерантності до глюкози (рівень глюкози в плазмі крові через 2 години після навантаження глюкозою в межах  $\geq$ 7,8 і  $\leq$ 11,1 ммоль/л).

Наявність у пацієнта центрального ожиріння та двох додаткових критеріїв було підставою для діагностики МС.

Ендоскопічне дослідження стравоходу проводили за допомогою відеоендоскопічної системи "Olimpus", модель GIF-V-70, і "Fuginon" WG-88FP. Гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки проводилось фахівцями вищої кваліфікаційної категорії Житомирського обласного патологоанатомічного центру за стандартною методикою. Гістологічне дослідження було виконано 106

пацієнтам з ерозивною формою ГЕРХ та 3 пацієнтам із стравоходом Баррета. Аналізувалися наступні гістологічні параметри слизової оболонки стравоходу, які відображались у відсотках від кількості всього гістологічно дослідженого матеріалу: гіперплазія поверхневого і базального шарів, набряк і розшарування епітелію, ектазія судин, крововиливи, здовження сосочків, акантоз, паракератоз, інфільтрація нейтрофілами та еозинофілами, некроз, метаплазія. За відсутності у біоптатах вищезазначених ознак гістологічними критеріями ГЕРХ вважали гіперплазію базального шару епітелію та інфільтрацію його еозинофілами та/або нейтрофілами [Острогляд, 2008].

Пацієнтам проводилося моніторування інтрагастрального та інтрастравохідного рН з використанням апаратного комплексу АГ 1Д-02 конструкції В.М.Чернобрового ("Орімет", м. Вінниця). Критеріями патологічного гастроэзофагеального рефлюксу слугували: частота епізодів рефлюксу  $\geq$ 50 за добу, тривалість самого тривалого епізоду рефлюксу з рН $\leq$ 4,0 більше 9,2 хв., загальний період закіслення стравоходу (рН $\leq$ 4,0) більше 4,2% від 24 годин (тобто >1 год). Критерієм патологічного дуодено-гастрального рефлюксу було збільшення рН шлунка впродовж добової реєстрації показників, що перевищували 5,0.

Крім вищезазначених критеріїв для діагностики МС додатково використовували низку антропометричних та біохімічних показників. Зокрема: вимірювання зросту з точністю до 0,001 м; визначення маси тіла в кг, обчислення індексу маси тіла (ІМТ) в кг/м<sup>2</sup>, вмісту (%) в організмі загальної жирової тканини, вмісту (%) абдомінальної жирової тканини, вмісту (%) м'язової тканини та інтенсивності основного обміну речовин в кК/добу, які визначали на моніторі складу тіла BF 500 фірми OMRON.

Біохімічні показники визначали за допомогою уніфікованих біохімічних методик та наборів реактивів вітчизняного і зарубіжного виробництва.

Візуалізацію органів черевної порожнини та заочеревинного простору виконували за допомогою ехографії на апаратах SC 240 фірми "Pie Medical" та УЗ-сканері "Toshiba SSA-220A" конвексним датчиком 3,75 МГц з використанням стандартизованого протоколу ультразвукового дослідження органів черевної порожнини і комп'ютерної обробки цифрових зображень.

## Результати. Обговорення

За гендерною ознакою досліджувана когорта істот-

**Таблиця 1.** Питома вага чоловіків і жінок серед населення Житомирської області та серед досліджуваної когорти.

Назва показника	Житомирська область		Досліджувана когорта		p
	Абс. ч., тис.	Питома вага, %	Абс. ч., тис.	Питома вага, %	
Чоловіки	590,1	46,3 $\pm$ 0,04	280	57,1 $\pm$ 2,2	<0,01
Жінки	683,9	53,7 $\pm$ 0,04	210	42,9 $\pm$ 2,2	<0,01

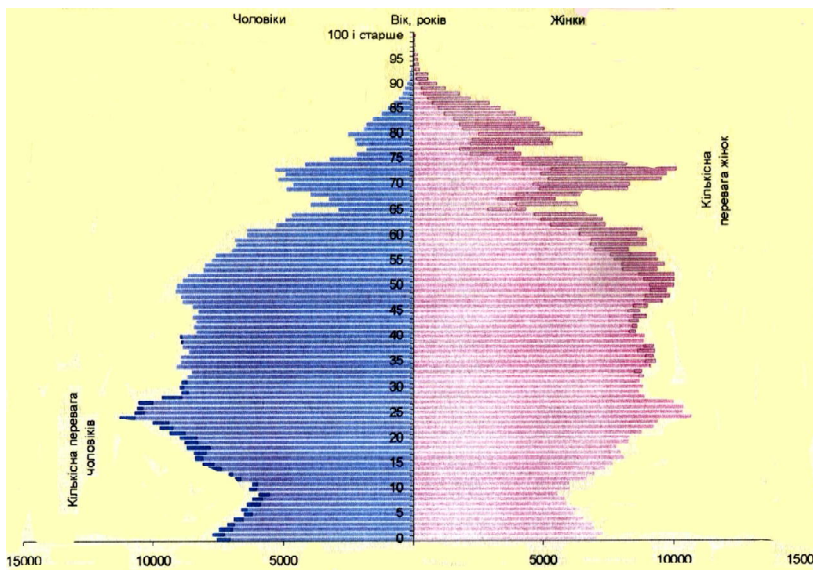


Рис. 1. Статтєво-віковий розподіл населення Житомирської області на 01.01.2012 р.

но відрізнялась від населення Житомирської області, таблиця 1.

Жінок серед досліджуваної когорти було - 210 ( $42,9 \pm 2,2\%$ ), чоловіків - 280 ( $57,1 \pm 2,2\%$ ). Різниця між чоловіками і жінками статистично вірогідна, оскільки серед населення Житомирської області у віці від 18 до 80 років переважають жінки.

На 01.01.2012 р. населення Житомирської області складало 1 273,2 тис. осіб, серед них: чоловіки становили 590,1 ( $46,3 \pm 0,04\%$ ); жінки - 683,9 ( $53,7 \pm 0,04\%$ ). При цьому, у вікових інтервалах до 30 років незначно переважають чоловіки, а в решті вікових інтервалів значно більше жінок, питома вага яких наростає з віком, рис. 1.

Розподіл хворих на ГЕРХ і хворих на ГЕРХ, поєднану з МС, за віком і статтю представлено у таблиці 2.

Хворих на ГЕРХ без МС було 240 осіб ( $49,0 \pm 2,3\%$ ),

на ГЕРХ, поєднану з МС, - 250 ( $51,0 \pm 2,3\%$ ). Різниця між питоною вагою чоловіків і жінок більш значима при ГЕРХ, поєднаній з МС, ніж при ГЕРХ без МС.

Середній вік пацієнтів досліджуваної когорти становив  $45,4 \pm 1,4$  років. Середній вік чоловіків становив  $46,2 \pm 1,6$  років, жінок -  $44,4 \pm 1,7$  років. Середній вік хворих на ГЕРХ без МС становив  $41,2 \pm 1,5$ , хворих на ГЕРХ, поєднану з МС, -  $49,4 \pm 1,5$  років. Порівняння середнього віку чоловіків і жінок серед хворих на ГЕРХ без МС і на ГЕРХ, поєднану з МС, представлено у таблиці 3.

Звертає на себе увагу більш високий вік чоловіків хворих на ГЕРХ, поєднану з МС. Він істотно більший, ніж вік, як чоловіків, так і жінок хворих на ГЕРХ без МС ( $p < 0,01$ ), і значно більший за середній вік жінок хворих на ГЕРХ, поєднану з МС ( $p < 0,01$ ). Різниця між середнім віком чо-

ловіків і жінок серед хворих на ГЕРХ без МС статистично невірогідна.

Клінічна симптоматика відрізнялася від класичних ознак ГЕРХ. Особливостями її у хворих на ГЕРХ, поєднану з МС, при порівнянні з ГЕРХ без МС були посиленість болю та диспепсичних скарг, що відповідала за шкалою Лайкерта 5 балам при локалізації в епігастрії та 4 балам для здуття живота та печії.

У таблиці 4 представлено частоту клінічних симптомів, які спостерігаються при ГЕРХ без МС та при ГЕРХ на тлі МС. Печія, яка у хворих на ГЕРХ без МС була симптомом, що зустрічається найчастіше, при ГЕРХ на тлі МС займає лише третю позицію за частотою. Звертає на себе увагу висока частота при ГЕРХ, поєднаній з МС, оральних симптомів, спричинених не скільки пошкодженням емалі зубів, як ураженням ясен парадон-

Таблиця 2. Розподіл хворих за віком і статтю.

Вік, роки	Групи пацієнтів (n=490)							
	ГЕРХ без МС				ГЕРХ+МС			
	Чоловіки		Жінки		Чоловіки		Жінки	
	Абс. число	Питома вага, %	Абс. число	Питома вага, %	Абс. число	Питома вага, %	Абс. число	Питома вага, %
До 20	8	$1,6 \pm 0,6$	8	$1,6 \pm 0,6$	2	$0,4 \pm 0,3$	4	$0,8 \pm 0,4$
20-29	26	$5,3 \pm 1,0$	20	$4,1 \pm 0,9$	12	$2,4 \pm 0,6$	8	$1,6 \pm 0,6$
30-39	30	$6,1 \pm 1,1$	24	$4,9 \pm 1,0$	16	$3,3 \pm 0,8$	14	$2,9 \pm 0,8$
40-49	31	$6,3 \pm 1,2$	27	$5,5 \pm 1,1$	35	$7,1 \pm 1,2$	28	$5,7 \pm 1,1$
50-59	20	$4,1 \pm 0,9$	20	$4,1 \pm 0,9$	47	$9,0 \pm 1,3$	29	$5,9 \pm 1,1$
60-69	12	$2,4 \pm 0,6$	8	$1,6 \pm 0,6$	32	$6,5 \pm 1,1$	12	$2,4 \pm 0,6$
70-79	3	$0,6 \pm 0,3$	3	$0,6 \pm 0,3$	6	$1,2 \pm 0,4$	5	$1,0 \pm 0,4$
Всього:	130	$26,5 \pm 1,9$	110	$22,4 \pm 1,8$	150	$30,6 \pm 1,9$	100	$20,4 \pm 1,8$
Разом:	240 ( $49,0 \pm 2,3$ )				250 ( $51,0 \pm 2,3$ )			

**Таблиця 3.** Порівняння віку чоловіків і жінок досліджуваної когорти хворих.

Назва показника	ГЕРХ без МС		ГЕРХ+МС		р
	Абс. число	Середній вік, років	Абс. число	Середній вік, років	
Чоловіки	130	41,1±1,7	150	56,6±1,8	<0,01
Жінки	110	41,3±1,8	100	45,4±1,9	>0,05

**Таблиця 4.** Клінічна симптоматика хворих на ГЕРХ без МС та хворих на ГЕРХ на тлі МС.

Назва показника	ГЕРХ+МС, n=250	ГЕРХ без МС, n=240	р
Здуття живота після їди, %	98,9±0,6	3,3±1,1	<0,01
Болючість при пальпації в епігастрії, %	95,2±1,5	36,7±3,1	<0,01
Печія, %	93,9±1,5	91,1±1,5	>0,05
Кровоточивість ясен, %	84,0±2,3	45,8±3,2	<0,01
Втрата кількох зубів з повноцінним протезуванням	72,0±2,3	50,4±3,2	<0,01
Відрижка повітрям, %	64,3±3,0	57,3±3,2	>0,05
Регургітація, %	58,5±3,2	54,5±3,2	>0,05
Запах із рота, на який звертають увагу сторонні %	55,2±3,1	36,7±3,1	<0,01
Запах із рота, на який звертає увагу пацієнта лікар, %	50,4±3,2	32,1±3,0	<0,01
Запах із рота, який пацієнт сам відчуває, %	44,0±3,1	27,1±2,9	<0,01
Біль в епігастрії (відчуття), %	44,2±3,1	38,5±3,1	>0,05
Сухість в роті, %	40,8±3,1	3,3±1,1	<0,01
Закрепи, %	18,9±2,5	19,4±2,6	>0,05
Відчуття комля в горлянці, %	16,8±2,3	54,2±3,1	<0,01
Нудота, %	16,2±2,3	12,2±2,1	>0,05
Біль при ковтанні, %	12,3±1,9	14,3±2,2	>0,05
Втрата кількох зубів з неповним протезуванням	12,0±2,1	15,4±2,2	>0,05
Гикавка, %	12,1±2,1	18,3±1,8	>0,05
Охриплість голосу, %	11,3±2,0	9,4±1,8	>0,05
Біль в ділянці серця, %	10,4±2,0	11,7±2,1	>0,05
Першіння в горлі, %	6,8±1,6	7,1±1,6	>0,05
Сухий кашель, %	6,4±1,5	7,5±1,7	>0,05
Підвищена саливація, %	4,8±1,4	29,2±3,0	<0,01
Дисфагія, %	4,0±1,3	6,3±1,5	>0,05
Проноси, %	3,2±1,1	6,3±1,5	>0,05
Блювання, %	2,8±1,1	6,7±1,6	>0,05
Оталгія, %	2,0±1,1	2,9±1,1	>0,05
Бронхоспазм, %	1,2±1,1	2,1±1,1	>0,05
Афонія, %	0,8±0,8	1,7±1,0	>0,05

тозом, який спричиняє кровоточивість ясен, втрату зубів та неприємний запах із рота. При цьому у чоловіків частота такого симптому, як запах із рота, на який звертають увагу сторонні, (зазвичай дружина) істотно перевищує частоту відчуття запаху із рота, який пацієнт відчу-

ває сам, або наявність якого констатує лікар.

Значно частіше при ГЕРХ на тлі МС спостерігається сухість в роті, ніж при ГЕРХ без МС. Підвищена саливація, навпаки, вірогідно частіше спостерігається при ГЕРХ без МС.

У хворих на ГЕРХ, поєднану з МС, болючість при пальпації в епігастрії спостерігається вірогідно частіше, ніж суб'єктивний симптом відчуття болю.

Невротичний симптом відчуття комля в горлянці притаманний ГЕРХ без МС і не характерний для ГЕРХ на тлі МС.

Загалом позастравохідні симптоми: некоронарогенні болі в ділянці серця, кашель, бронхоспазм, охриплість голосу, гикавка, першіння в горлі, біль в горлі при ковтанні, афонія, оталгія мало характерні для ГЕРХ, поєднаної з МС.

**Таблиця 5.** Показники біохімічного та апаратно-інструментального обстеження хворих на ГЕРХ та хворих на ГЕРХ, поєднану з МС.

Назва показника	ГЕРХ+МС, n=250	ГЕРХ без МС, n=240	р
Глюкоза крові, ммоль/л	6,5±0,8	4,3±0,3	<0,05
Загальні ліпіди крові, г/л	9,1±1,2	4,7±0,7	<0,01
Тригліцериди крові, ммоль/л	2,49±0,41	1,5±0,13	<0,01
Загальний холестерин крові (ЗХ), ммоль/л	7,0±0,9	4,6±0,3	<0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	0,9±0,08	1,5±0,26	<0,01
ЛПНЩ, ммоль/л	3,49±0,41	1,8±0,13	<0,01
Загальний білірубін, мкмоль/л	24,6±3,2	20,8±2,8	>0,05
Аланін-аміно-трансфераза, од/л	62,4±9,1	38,8±8,3	>0,05
Аспартат-аміно-трансфераза, од/л	58,5±9,4	35,9±8,7	>0,05
Лужна фосфатаза, од/л	280,4±12,1	239,2±10,6	>0,05
γ-глутаміл-транспептидаза, од/л	88,4±16,3	66,3±14,1	>0,05
Гепатомегалія, передньо-задній розмір, см	18,4±1,6	13,3±1,2	<0,05
Гепатомегалія, %	98,6±0,2	3,1±1,1	<0,01
Біліарний сладж, %	67,9±3,0	15,2±2,3	<0,01

**Таблиця 6.** Антропометричні показники, інтенсивність основного обміну, вміст (%) жирової тканини в організмі хворих на ГЕРХ без МС та у хворих на ГЕРХ, поєднану з МС.

Назва показника	ГЕРХ+МС, n=250	ГЕРХ без МС, n=240	р
Абдомінальний периметр (окружність талії), см	107,4±8,2	84,3±6,3	<0,01
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,2±0,2	21,8±0,1	<0,01
Інтенсивність основного обміну, кК/добу	1818,8±22,0	1426,2±15,3	<0,01
Вміст в організмі (частка) жирової тканини, %	43,9±1,2	23,1±0,7	<0,01
Вміст (частка) абдомінальної жирової тканини, %	14,9±0,3	8,7±0,2	<0,01
Вміст (частка) м'язової тканини, %	31,5±1,1	33,9±0,6	<0,05

**Таблиця 7.** Розподіл чоловіків і жінок за індексом маси тіла.

ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Чоловіки		Жінки		Разом		p
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
<18,5	7	1,4±0,4	11	2,2±0,6	18	3,7±0,9	>0,05
18,5-24,9	123	25,1±2,0	99	20,2±1,8	222	45,3±2,2	>0,05
25,0-29,9	71	14,5±1,6	50	10,2±1,4	121	24,7±2,0	>0,05
30,0-34,9	69	14,1±1,6	45	8,2±1,3	114	23,3±1,9	<0,05
35,0-39,0	10	2,0±0,6	5	1,0±0,4	15	3,1±0,8	>0,05
≥40,0	0	0	0	0	0	0	-
Всього:	280	57,1±2,2	210	42,9±2,2	490	100,0	<0,05

**Таблиця 8.** Показники моніторингу рН у нижній третині стравоходу у пацієнтів основної та контрольної груп.

Назва показника	Показники моніторингу рН		p
	ГЕРХ+МС, n=50	ГЕРХ без МС, n=50	
Загальна кількість кислих рефлюксів	124,0±22,3	136,0±19,4	>0,05
Загальна кількість лужних рефлюксів	40,0±8,3	34,0±9,6	>0,05
Загальна кількість слабокислих рефлюксів	184,0±29,9	210,0±23,0	>0,05
Загальний час рН стравоході <4,0 впродовж доби (%)	68,1±4,4	76,3±5,8	>0,05

ГЕРХ на тлі МС від ГЕРХ без МС відрізняє також низка біохімічних показників, притаманних МС і не характерних для ГЕРХ без МС, таблиця 5. Це - гіперглікемія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, а також підвищений рівень  $\gamma$ -глутаміл-транспептидази, трансаміназ, лужної фосфатази, які відображають не стільки порушення жирового обміну, як наявність жирового гепатозу, що підтверджується ехографічними симптомами гепатомегалії та біліарного сладжу.

Ще більш вагома різниця спостерігається у хворих на ГЕРХ, поєднану з МС, з боку показників антропометрії та показників, що характеризують накопичення і перерозподіл жирової тканини в організмі, таблиця 6.

Особливої уваги заслуговує показник інтенсивності основного обміну, який поряд з абдомінальним периметром, ІМТ та часткою абдомінальної жирової тканини

**Таблиця 9.** Наявність і ступінь рефлюкс-езофагіту у хворих на ГЕРХ та хворих на ГЕРХ, поєднану з МС.

Ендоскопічні зміни стравоходу, %	ГЕРХ+МС, n=250		ГЕРХ без МС, n=240		p
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
Незмінена слизова оболонка стравоходу	94	37,6±3,1	121	50,4±3,2	<0,01
"Малі ознаки" рефлюкс-езофагіту - гіперемія, контактна ранимість, витонченість слизової оболонки	89	35,6±3,0	77	32,1±3,0	>0,05
Ендоскопічні ознаки рефлюкс-езофагіту А	30	12,0±2,1	25	10,4±1,9	>0,05
Ендоскопічні ознаки рефлюкс-езофагіту В	21	8,4±1,7	11	4,6±1,4	>0,05
Ендоскопічні ознаки рефлюкс-езофагіту С	14	5,6±1,5	5	2,1±0,9	>0,05
Ендоскопічні ознаки рефлюкс-езофагіту D	0	0	0	0	-
Стравохід Баррета	2	0,8±0,6	1	0,4±0,4	>0,05
Всього:	250	100,0	240	100,0	-

є визначальними для МС, а відтак підвищені рівні цих показників спостерігаються і при ГЕРХ, поєднаній з МС.

ІМТ у хворих на ГЕРХ має певну структуру, яка представлена у таблиці 7 та на рис. 2. Найбільшу частку, майже половину, складають хворі з нормальною масою тіла (45,3±2,2% від всіх пацієнтів). Хворі з надлишковою масою тіла та з ожирінням I ст. мають приблизно однакову питому вагу серед всіх пацієнтів. Хворі з ожирінням II ст. складають лише 3,1%. Хворих з тяжким ожирінням III ст. серед досліджуваної когорти не було. Істотної різниці між чоловіками і жінками не спостерігали.

Не спостерігали істотної, статистично вірогідної, різниці між ГЕРХ без МС і ГЕРХ на тлі МС за показниками стравохідного рН-моніторингу, таблиця 8.

У хворих на ГЕРХ, поєднану з МС, спостерігали статистично вірогідну різницю з хворими на ГЕРХ без МС за ендоскопічними ознаками рефлюкс-езофагіту. Так, незмінена слизова оболонка стравоходу, іншими словами неерозивна форма гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (НЕРХ), вірогідно частіше спостерігається при ГЕРХ без МС. Відповідно при ГЕРХ на тлі МС частіше спостерігали "малі ознаки" рефлюкс-езофагіту - гіперемію, контактну ранимість, витонченість слизової оболонки та рефлюкс-езофагіт А, рефлюкс-езофагіт В, рефлюкс-езофагіт С. Жодного випадку рефлюкс-езофагіту D не спостерігали. Натомість, у 3 чоловіків, в одного з ГЕРХ без МС та у 2-х - з ГЕРХ на тлі МС, спостерігали стравохід Баррета, що складає менше 1% від досліджуваної когорти, таблиця 9.

Ще більш показовою є структура ендоскопічних змін слизової оболонки стравоходу залежно від ІМТ, таблиця 10.

Ендоскопічні зміни у стравоході не корелюють із частотою кислого і лужного рефлюксів за даними рН-моніторингу. Пряма середнього ступеня кореляція виявлена при ГЕРХ на тлі МС між ІМТ та ендоскопічними ознаками рефлюкс-езофагіту. При ГЕРХ, поєднаній з МС, спостерігали слабого ступеня прямий кореляційний зв'язок між болючістю в епігастрії при пальпації і ендоскопічними змінами слизової оболонки стравоходу.

Таблиця 10. Ендоскопічні зміни з боку стравоходу залежно від індексу маси тіла.

Ендоскопічні зміни стравоходу, %	Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>				
	<18,5	18,5-24,9	25,0-29,9	30,0-34,9	35,0-39,9
Незмінена слизова оболонка стравоходу	50,0±11,8	50,4±3,4	52,9±4,5	24,6±4,1	13,3±8,7
"Малі ознаки" рефлюкс-езофагіту	16,7±8,9	33,3±3,2	34,7±4,3	36,8±4,5	33,3±12,1
Рефлюкс-езофагіт А	16,7±8,9	9,9±2,0	5,8±2,2	16,7±3,5	26,7±11,5
Рефлюкс-езофагіт В	11,1±7,4	4,1±1,3	3,3±1,6	13,2±3,1	13,3±8,7
Рефлюкс-езофагіт С	5,6±5,6	1,8±0,9	1,7±1,2	4,4±1,8	13,3±8,7
Рефлюкс-езофагіт D	0	0	0	0	0
Стравохід Баррета	0	0,5±0,5	1,7±1,2	0	0
Всього:	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

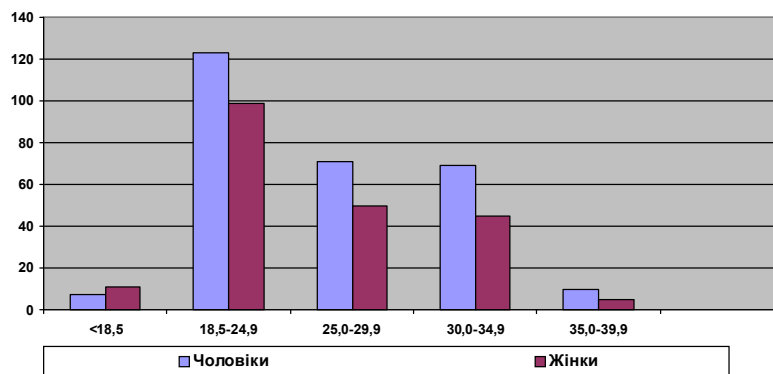


Рис. 2. Розподіл чоловіків і жінок за індексом маси тіла.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналіз суб'єктивних симптомів (скарги пацієнтів), об'єктивних даних, результатів антропометричного, біохімічного та апаратно-інструментального обстеження дозволяють зробити висновок, що для ГЕРХ, по-

єднаній з МС, найхарактернішими симптомами є здуття живота після їди, печія і болючість в епігастрії при пальпації.

2. Причиною болю в епігастрії (відчуття) та болючості в епігастрії при пальпації є рефлюкс-езофагіт, наявність якого та ступінь вираженості можна встановити лише при ендоскопічному обстеженні пацієнтів.

3. Більш виражену інтенсивність больового синдрому при поєднаній патології можна пояснити наявністю загальних патогенетичних ланок ГЕРХ та МС, що призводять до більшої частоти ерозивних уражень стравоходу, а здуття живота - порушеннями травлення та перфузії газів.

Перспективи подальших розробок у цьому напрямку полягають в поглибленому вивченні морфологічних змін слизової оболонки стравоходу залежно від метаболічних порушень притаманних ГЕРХ на тлі МС.

### Список літератури

- Бабак О.М. Клініко-ендоскопічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб із надлишковою масою тіла // Сучасна гастроентерологія. - 2010. - № 1 (51). - С. 16-20.
- Бордін Д.С. Клинико-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их дифференцированная терапия. / Автореф. дис. ... д. мед. н. 14.01.28. Москва, - 2010. - 39 с.
- Вдовиченко В.І. Гастроэзофагеальная рефлюксна хвороба і нерефлюксний езофагіт: їх місце в Міжнародній номенклатурі захворювань Х перегляду / В.І. Вдовиченко, А.В. Острогляд, О.О. Бондаренко // Наук.-практ. конф. - Тернопіль: Медкнига, 2006. - С. 18-19.
- Ігнашук О.В. Патологічні механізми гастроэзофагеальной рефлюксной хвороби та можливі шляхи їх терапевтичної корекції. / О.В. Ігнашук, В.К. Серкова // Вісник морфології. - 2010. - № 3(16). - С. 729-732.
- Острогляд А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксна хвороба: діагностика, поширеність, фактори ризику. Автореф. ... дис. д. мед. н., 14.01.36. - Івано-Франківськ. - 2008. - 34 с.
- Donnees actuelles concernant l'association de l'obesite au reflux gastro-oesophagien et a ses complication / D. Bechade, H. Blondon, Y. Sekkach, J. Desramo, J.P. Algayres // Gastroenterol. Clinique et Biologique. - 2009. - 33. - S. 155-156.
- Management of gastro-oesophageal reflux disease in general practice / Dent J., Jones R., Kahrilas P., Talley N. // BMJ. - 2001. - Vol. 322. - P. 344-347.
- Metabolic syndrome and gastro-esophageal reflux: a link towards a growing interest in developed countries / E. Ierardi, R. Rosania, M. Zotti et al. // World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology. - 2010. - 1(3). - P. 91-96.
- The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S.V. Van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 101. - P. 1900-1920.

Олійниченко А.В.

### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ, СОЧЕТАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Резюме.** В статье приведены результаты исследования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, объединенной с метаболическим синдромом. В исследовании приняли участие 490 пациентов, которым кроме общеклинического обследования

довання проводили суточне моніторинг рН в пищеводе, антропометрію, видеофіброгастроуденоскопію. Автором зроблено висновок, що симптоми изжоги і вздутие живота можуть служити надійними діагностичними критеріями гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, об'єднаної з метаболічним синдромом. Для діагностики метаболічного синдрому найбільш цінними є такі антропометричні показники: індекс маси тіла ( $>27,0 \text{ кг/м}^2$ ), абдоминальне ожиріння (обхват талії у чоловіків  $>94 \text{ см}$ , у жінок  $>80 \text{ см}$ ), а також підвищення інтенсивності основного обміну ( $>1500 \text{ ккал/время}$ ). Факторами ризику для гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, об'єднаної з метаболічним синдромом, є чоловічий пол і вік старший 50 років. Боль в епігастрії є ознакою рефлюкс-езофагіта, ступінь вираженості якого можна встановити лише при ендоскопії.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, діагностичні критерії, антропометрія, основний обмін.

*Olynychenko A. V.*

#### THE PECULIARITIES OF DIAGNOSTIC OF GASTROESOPHAGAL REFLUXED DISEASE CONNECTED WITH METABOLITIC SYNDROME

**Summary.** The article presents the results of research on gastroesophageal refluxed disease (GERD) combined with metabolic syndrome. 490 patients took part in research. In addition to clinical examination and 24-hour pH esophageal monitoring, the patients received video-fibro-gastro-duodenoscopy and antropometry. The author made the conclusion that heartburn symptoms and flatulence might be treated as reliable diagnostic criterion of gastroesophageal reflux disease combined with metabolic syndrome. For diagnostics of metabolic syndrome most valuable are the such anthropometric indexes: index of body mass (IBM)  $>27,0 \text{ кг/м}^2$ , abdominal obesity (circumference of waist for men  $>94 \text{ cm}$ , for women  $>94 \text{ cm}$ ), and also increase of intensity of basal metabolic rate. (BMR)  $>1500 \text{ kcal/day}$ . As risk factors for gastroesophageal reflux disease, combined with metabolic syndrome, is sex of men and age more than 50 years. Pain in epigastrium is the sign of reflux-esophagitis, the degree of expressed of which can be set only with endoscopy.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, diagnostic criterion, antropometry, basal metabolic rate.

Стаття надійшла до редакції 1.10.2012 р.

© Цимбалюк В.І., Третяк І.Б., Гацький О.О., Вернигородський С.В.

УДК: 616.833.58-089.844-092.9

<sup>1</sup>Цимбалюк В.І., <sup>1</sup>Третяк І.Б., <sup>1</sup>Гацький О.О., <sup>2</sup>Вернигородський С.В.

<sup>1</sup>Відділення відновної нейрохірургії, ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України" (вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, Україна, 04050), Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, <sup>2</sup>кафедра патологічної анатомії та судової медицини з курсом основ права (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

#### МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ СІДНИЧНОГО НЕРВА У ЩУРА В ЕКСПЕРИМЕНТІ В УМОВАХ КОМБІНОВАНОЇ ПЛАСТИКИ

**Резюме.** Метою проведеної експериментальної роботи було визначення патоморфологічних особливостей регенерації сідничного нерва у щура в експерименті в умовах комбінованої пластики та обґрунтування переваг використання варіантів комбінованої пластики сідничного нерва при його великому дефекті у щурів в експерименті. Для оцінки морфологічних змін гістологічні зрізи сідничного нерва фарбували гематоксиліном і еозиним, пікрофуксином за ван Гізоном. З метою оцінки стану нейрофібрил використовували імпрегнацію сріблом за Більшовським-Грос, для ідентифікації мієлінових волокон за Шпільмейєром. Використання гелевого композиту Neugogel™ при застосуванні варіантів комбінованої пластики з метою заміщення дефекту сідничного нерва стримує надлишкове розростання колагенових волокон, насичення гелевого композиту щурячим фактором росту нервів NGF-В сприяє більш впорядкованій регенерації нервових волокон.

**Ключові слова:** патоморфологічне дослідження, тубаж, комбінована пластика, великий дефект нерва, сідничний нерв щура.

#### Вступ

Процеси регенерації пошкодженого периферичного нерва (ПН) інтенсивно вивчаються протягом останніх років [Sarıkcioglu et al., 2009].

Значний негативний вплив травми ПН на якість життя людини, збільшення медичних та соціальних вимог до рівня медичної допомоги призвело до бурхливого розвитку великої кількості оперативних методик для з'єднання кінців ураженого нерва [Цимбалюк, Сташкевич, 1987]. Найбільшого розповсюдження дістали наступні: виконання анастомозу кінець-в-кінець з використанням епіневрального шва, котрий виконують за умов наближення відрізків нерву без "натягу" із мінімальним залишковим діастазом в 1мм, та пластика ПН аутологічним трансплантатом, котра виконується

при неможливості усунути діастаз між відрізками ушкоджених нервів [Григорович, 1981].

Дотепер, результати аутотрансплантації залишаються залежними від розміру діастазу між кінцями ушкодженого ПН, а, відповідно, і від довжини трансплантату [Цимбалюк та ін., 2001]. За даними різних авторів "критичні" розміри діастазу складають від 4 до 15см [Olivera et al., 2004].

Ще в 1881 році запропоновано альтернативну методику для подолання дефекту периферичного нерва - це техніка тубажу [Ijima et al., 2008]. Тубаж нерва (англ. - entubulation) - це хірургічна методика, котра передбачає з'єднання дистального та проксимального кінця ушкодженого ПН шляхом вміщення та фіксації останніх